



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**PATOLOJİ KLİNİğİ**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA MİKROVASKÜLER YOğUNLUK**  
**İLE PTP4A3 VE PENTRAXIN 3 EKSPRESYONLARININ**  
**DEğERLENDİRİLMESİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. İbrahim Emre Bulut**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**PATOLOJİ KLİNİğİ**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA MİKROVASKÜLER YOğUNLUK**  
**İLE PTP4A3 VE PENTRAXIN 3 EKSPRESYONLARININ**  
**DEğERLENDİRİLMESİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİşKİSİ**

**Dr. İbrahim Emre Bulut**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Mehmet Zengin**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocamlarım Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu'na ve aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Mehmet Zengin'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım idari sorumlumuz ve eğitim görevlimiz saygıdeğer Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Pınar Celepli, Uzm. Dr. Mehmet A. Gönültaş, Uzm. Dr. Eylem Pınar Eser, Uzm. Dr. Ülker Karagece Yalçın, Uzm. Dr. Özlem Tanas Işıkcı, Uzm. Dr. Fatma Altıntaş Güzel, Uzm. Dr. Fatma Aslan Yay'a,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Zümrüt Merve Yaşaran Benk, Uzm. Dr. Kübra Başarır, Uzm. Dr. Neslihan Durmaz, Dr. Yağmur Çıman, Dr. Ece Yüksel Bahadır, Dr. Tuğçe Aycan Akbal Ersöz, Dr. Kübra Sarı, Dr. Beyza Koç Özdamar, Dr. Mert Bulut Adsız, Dr. Abdurrahim Tatar, Dr. İdil Küçükbezirci'ye,

Güler yüzlü ve cana yakın tavırları ile işlerimizi kolaylaştıran teknisyenlerimiz başta A. Numan Karaaslan, Haydar Kayabaş, Ahmet İncekol ve Ayşe Tokmak olmak üzere tüm laboratuvar ekibimize ve güler yüzlü sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen, her zaman ve her koşulda yanımda olan kıymetli annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. İbrahim Emre Bulut**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Embriyoloji .....	3
2.2. Anatomi.....	4
2.3.Histoloji .....	6
2.4. Fizyoloji .....	7
2.5. Renal Hücreli Karsinom.....	8
2.5.1. Epidemiyoloji.....	8
2.5.2. Etyoloji.....	8
2.5.3. Makroskopik özellikler.....	8
2.5.4. Histopatoloji.....	10
2.5.5.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom.....	10
2.5.5.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	11
2.5.5.3. Onkositik ve Kromofob Renal Tümörler.....	11

2.5.5.4. Toplayıcı Kanal Karsinomu.....	11
2.5.5.5. Diğer Renal Tümörler.....	12
2.5.5.6. Moleküler Olarak Tanımlanan Renal Karsinomlar.....	12
2.5.5. Derece.....	13
2.5.6. İmmünohistokimyasal ve histokimyasal özellikler.....	14
2.5.7. Evreleme.....	14
2.5.8. Prognostik Faktörler.....	16
2.5.9. Tedavi.....	17
2.5.10. Mikrovasküler Yoğunluk.....	18
2.5.11. PTP4A3.....	18
2.5.12. PTX 3.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1. Vakaların seçilmesi ve makroarray uygulaması.....	20
3.2. Vakaların histopatolojik değerlendirilmesi.....	21
3.3. Mikrovasküler yoğunluk değerlendirmesi.....	21
3.4. İmmünohistokimyasal çalışma.....	21
3.5. İmmünohistokimyasal çalışmanın değerlendirilmesi.....	22
3.6. İstatistiksel değerlendirme.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	59
KAYNAKLAR.....	62
EKLER.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	73

## KISALTMALAR DİZİNİ

**AJCC:** American Journal of Cancer Committee

**BBA:** Büyük Büyütme Alanı

**CAIX:** Carbonic Anhydrase IX

**CK:** Cytokeratin

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**H&E:** Hematoksilen Eozin

**MVY:** Mikrovasküler yoğunluk

**PRL-3:** Phosphatase of regenerating liver 3

**PTP4A3:** Protein tyrosine phosphatase 4A3

**PTX 3:** Pentraxin 3

**PI3K:** Phosphatidylinositol 3-kinase

**RHK:** Renal hücreli karsinom

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**ISUP:** International Society of Urological Pathology

**WHO:** World Health Organization

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Kalıtsal renal hücreli karsinom sendromları.....	9
<b>Tablo 2:</b> Renal hücreli karsinom derecelendirmesinde kullanılan Fuhrman derece sistemi ve WHO/ISUP derece sisteminin özellikleri .....	13
<b>Tablo 3:</b> Renal hücreli karsinom alt tiplerindeki immünohistokimyasal ve histokimyasal özellikler.....	14
<b>Tablo 4:</b> Renal hücreli karsinom evrelemesinde kullanılan TNM sisteminde primer tümör evrelemesi.....	14
<b>Tablo 5:</b> Renal hücreli karsinom evrelemesinde kullanılan TNM sisteminde bölgesel lenf nodu evrelemesi.....	15
<b>Tablo 6:</b> Renal hücreli karsinom evrelemesinde kullanılan TNM sisteminde uzak metastaz evrelemesi .....	15
<b>Tablo 7:</b> Renal hücreli karsinomda kullanılan prognostik stage grupları .....	15
<b>Tablo 8:</b> Olguların mikrovasküler yoğunluğa göre gruplandırılması.....	21
<b>Tablo 9:</b> PTP4A3 immünohistokimyasal boyanma skorlaması .....	22
<b>Tablo 10:</b> PTX3 immünohistokimyasal boyanma skorlaması.....	22
<b>Tablo 11:</b> Hastaların klinikopatolojik özellikleri .....	25
<b>Tablo 12:</b> Mikrovasküler yoğunluk bulguları .....	27
<b>Tablo 13:</b> İmmünohistokimyasal bulgular .....	28
<b>Tablo 14:</b> Mikrovasküler yoğunluğun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı.....	29
<b>Tablo 15:</b> PTP4A3 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı.....	36
<b>Tablo 16:</b> PTX3 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı.....	40

## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1:</b> Sağ ve sol böbreğin ön yüz (A) ve arka yüz (B) komşulukları.....	5
<b>Resim 2:</b> Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preparat.....	43
<b>Resim 3:</b> Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (H&E, x100).....	43
<b>Resim 4:</b> Papiller renal hücreli karsinom (H&E, x100).....	44
<b>Resim 5:</b> Kromofob renal hücreli karsinom (H&E, x200).....	44
<b>Resim 6:</b> Sarkomatoid değişiklikler (H&E, x100).....	45
<b>Resim 7:</b> Rhabdoid değişiklikler (H&E, x100).....	45
<b>Resim 8:</b> WHO/ISUP derece 1 tümör (H&E, x400).....	46
<b>Resim 9:</b> WHO/ISUP derece 2 tümör (H&E, x400).....	46
<b>Resim 10:</b> WHO/ISUP derece 3 tümör (H&E, x400).....	47
<b>Resim 11:</b> WHO/ISUP derece 4 tümör (H&E, x100).....	47
<b>Resim 12:</b> Mikrovasküler yoğunluğu derece 1 olan olgu (H&E, x200).....	48
<b>Resim 13:</b> Mikrovasküler yoğunluğu derece 2 olan olgu (H&E, x200).....	48
<b>Resim 14:</b> Mikrovasküler yoğunluğu derece 3 olan olgu (H&E, x200).....	49
<b>Resim 15:</b> Mikrovasküler yoğunluğu derece 4 olan olgu (H&E, x200).....	49
<b>Resim 16:</b> PTP4A3 negatif olgu (H&E, x200).....	50
<b>Resim 17:</b> PTP4A3 pozitif olgu (H&E, x400).....	50
<b>Resim 18:</b> PTX3 negatif olgu (H&E, x100).....	51
<b>Resim 19:</b> PTX3 pozitif olgu (H&E, x200).....	51
<b>Resim 20:</b> PTP4A3 için immünohistokimyasal kontrol dokusu (kolon karsinomu) (x100).....	52
<b>Resim 21:</b> PTX3 için immünohistokimyasal kontrol dokusu (kolon karsinomu) (x200).....	52

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mikrovasküler yoğunluğun vakaların cinsiyetleri ile ilişkisi.....	32
Şekil 2. Mikrovasküler yoğunluğun materyalin yönü ile ilişkisi .....	32
Şekil 3. Mikrovasküler yoğunluğun tümör derecesi ile ilişkisi .....	33
Şekil 4. Mikrovasküler yoğunluğun PTX3 ile ilişkisi .....	33
Şekil 5. Mikrovasküler yoğunluğun nekroz ile ilişkisi .....	34
Şekil 6. Mikrovasküler yoğunluğun sarkomatoid değişiklik ile ilişkisi.....	34
Şekil 7. PTP4A3 ekspresyonunun perirenal yağ doku invazyonu ile ilişkisi.....	38
Şekil 8. PTP4A3 ekspresyonunun renal sinüs invazyonu ile ilişkisi .....	38
Şekil 9. PTP4A3 ekspresyonunun T evresi ile ilişkisi .....	39
Şekil 10. PTP4A3 ekspresyonunun ortalama tümör boyutu ile ilişkisi.....	39
Şekil 11. PTX3 ekspresyonunun mikrovasküler yoğunluk ile ilişkisi .....	42

## ÖZET

**Amaç:** Renal hücreli karsinomlarda mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3 ve PTX 3 parametreleriyle ilgili literatürde çalışmalar olmakla beraber prognoz açısından önemi net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca özellikle mikrovasküler yoğunluk ve PTP4A3, ileri evre malignitelerin tedavisinde kullanılan hedefli tedavi ajanlarının araştırma konusu olmaktadır. İleri evre renal hücreli karsinomlarda kullanılan vasküler yapılar üzerinde etki eden ajanların tedavideki başarısı mikrovasküler yoğunluk ile ilişkilidir. Yine hedefe yönelik tedavi ajanı geliştirmek için PTP4A3 ile ilgili çeşitli maligniteleri konu alan ilaç denemeleri yapılmaktadır. Bu çalışmada 190 renal hücreli karsinom tanılı grupta bu üç parametrenin prognostik faktörlerle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010 ile Aralık 2023 yılları arasında SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde tanı almış 190 renal hücreli karsinom vakası çalışmaya dahil edildi. Vakalara ait tümör dokusu içeren parafin bloklardan elde edilen kesitlerde mikrovasküler yoğunluk değerlendirildi. Ayrıca yine bloklardan elde edilen kesitlere immünohistokimyasal olarak PTP4A3 ve PTX3 antikorları uygulanarak tümör hücrelerinde ekspresyon düzeyleri değerlendirildi. Bulgular IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 27 programı ile istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 190 renal hücreli karsinom vakası değerlendirildi. Bu vakalarda mikrovasküler yoğunluk (MVY), PTP4A3 ve PTX3 ekspresyon durumları analiz edildi. MVY derecesi 1 olan 5 (% 2,6) vaka, MVY derecesi 2 olan 32 (% 16,8) vaka, MVY derecesi 3 olan 102 (% 53,7) vaka, MVY derecesi 4 olan 51 (% 26,8) vaka tespit edildi. MVY derece 1 ve 2 olan vaka 37 (% 19,5) vaka düşük MVY olarak, MVY derece 3 ve 4 olan 153 (% 80,5) vaka yüksek MVY olarak sınıflandırıldı. PTP4A3 ile yapılan çalışmada 164 (% 86) vaka negatif, 26 (%14) vaka pozitif; PTX3 ile yapılan çalışmada ise 155 (% 82) vaka negatif, 35 (%18) vaka pozitif olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucu MVY ile tümör derecesi, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, sarkomatoid değişiklikler, nekroz ve PTX3 arasında anlamlı ilişki

saptanmıştır. PTP4A3 ile T evresi, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs invazyonu ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PTX3 ile MVY arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda incelediğimiz parametreler ile renal hücreli karsinomlardaki bazı prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanması, bu parametrelerin prognostik öneminin olduğunu göstermektedir. Ancak özellikle PTP4A3 ve PTX3 ile ilgili literatürdeki çalışma sayısının çok az olmasından dolayı bu iki parametre ile renal hücre karsinomlardaki önemi net olarak anlaşılmayan MVY hakkında daha çok ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3, PTX3, renal hücreli karsinom

## ABSTRACT

**Aim:** Although there are studies in the literature on microvascular density, PTP4A3 and PTX 3 parameters in renal cell carcinomas, their importance in terms of prognosis has not been clearly elucidated. In addition, microvascular density and PTP4A3 in particular are the subjects of research for targeted therapy agents used in the treatment of advanced stage malignancies. The success of the treatment of agents acting on vascular structures used in advanced renal cell carcinomas is related to microvascular density. Again, drug trials are being conducted on various malignancies related to PTP4A3 in order to develop targeted therapy agents. The aim of this study was to investigate the relationship between these three parameters and prognostic factors in renal cell carcinomas.

**Material and Methods:** 190 renal cell carcinoma cases diagnosed at UHS Ankara Training and Research Hospital Pathology Department between January 2010 and December 2023 were included in the study. Microvascular density was evaluated in sections obtained from paraffin blocks containing tumor tissue of the cases. In addition, immunohistochemical PTP4A3 and PTX3 antibodies were applied to sections obtained from the blocks and the expression levels of these antibodies in tumor cells and immune cells around the tumor were evaluated. The findings were statistically analyzed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 27 program.

**Results:** In our study, 190 cases of renal cell carcinoma were evaluated. Microvascular density (MVD), PTP4A3 and PTX3 expression status were analyzed in these cases. Five (2.6%) cases with MVD grade 1, 32 (16.8%) cases with MVD grade 2, 102 (53.7%) cases with MVD grade 3, and 51 (26.8%) cases with MVD grade 4 were detected. 37 (19.5%) cases with MVD grades 1 and 2 were classified as low MVD, and 153 (80.5%) cases with MVD grades 3 and 4 were classified as high MVD. In the study on PTP4A3, 164 (86%) cases were negative and 26 (14%) cases were positive; in the study conducted with PTX3, 155 (82%) cases were negative and 35 (18%) cases were positive. As a result of the statistical analysis, a significant relationship was found

between MVD and tumor grade, gender, tumor localization, sarcomatoid changes, necrosis, PTX3. A significant relationship was found between PTP4A3 and T stage, perirenal fat tissue invasion, renal sinus invasion, tumor size. A significant relationship was found between PTX3 and MVD.

**Conclusion:** The determination of a significant relationship between the parameters we examined in our study and some prognostic factors in renal cell carcinomas shows that these parameters have prognostic importance. However, there are very few studies in the literature on PTP4A3 and PTX3 in renal cell carcinomas. There is no definitive conclusion in the studies in the literature about the prognostic significance of MVD in renal cell carcinomas. Therefore, more and comprehensive studies are needed on these three parameters.

**Keywords:** microvascular density, PTP4A3, PTX3, renal cell carcinoma

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinomlar, 2020 GLOBOCAN verilerine göre erişkinlerdeki malignitelerin yaklaşık %2,2'sini oluşturmaktadır. Dünya çapında 400.000'den fazla yeni tanı almış vaka ve yaklaşık 180.000 ölüm kaydedilmiştir (1). Ülkemizde ise 2022 yılında Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yayınlanan "Ölüm Nedeni ve Cinsiyete Göre Ölümler" başlıklı veride böbreğin malign neoplazilerine bağlı ölüm sayısı 939 olarak kaydedilmiştir. Buna göre böbreğin malign neoplazilerine bağlı ölüm sayısının tüm malign neoplazilere bağlı ölüm sayısına oranı %1,25'tir (2).

Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda ise esasen yan ağrısı, hematüri ve ele gelen abdominal kitle gibi semptomlar görülmektedir. Bununla birlikte tümörün evresi ve yayılımına bağlı olarak karın ağrısı, yüksek ateş, kilo kaybı, anemi, yorgunluk ve halsizlik görülebilmektedir. Ayrıca renal hücreli karsinomlarda, böbrekte üretilen hormonlara bağlı olarak paraneoplastik sendromlar da izlenmektedir (3).

Renal hücreli karsinomların önemli bir kısmı, herhangi bir nedenden ötürü kullanılan görüntüleme sonrasında insidental olarak tanı almaktadır. Yalnızca yaklaşık üçte birlik kısmı semptomlardan dolayı tanı almaktadır. Tanı sıklıkla ultrasonografik görüntüleme esnasında insidental olarak konulmaktadır. Ancak bilgisayarlı tomografi tümör ile ilgili boyut, şekil, yayılım gibi özelliklerini daha göstermektedir (3, 4).

Renal hücreli karsinomlarda prognostik faktörler arasında en başta tümör subtipi, tümör derecesi ve tümör evresi gelmektedir. Bununla birlikte tümör boyutu, renal kapsül invazyonu, renal sinüs invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal invazyonu gibi parametreler tümör evresi ile direkt ilişkili olup varlıkları halinde evreyi değiştiren önemli prognostik faktörlerdir (5, 6).

Renal hücreli karsinomların tedavisinde, böbrekte sınırlı tümörlerde cerrahi yöntemler uygulanırken tümörün böbreği aştığı veya metastatik vakalarda ise

radyoterapi, immünoterapi ve yeni nesil hedefli tedavi ajanları adjuvan tedavi yöntemleri daha ön planda uygulanmaktadır (3).

Mikrovasküler yoğunluk birçok tümörde çalışılmış ve prognostik önemi gösterilmiş parametredir (7, 8). Tümör angiogenezi ile ilişkili olmasından ötürü tedavi açısından da önemli bir parametredir (9). Ancak literatürde bulunan renal hücreli karsinomlarda yapılan çalışmalarda prognostik önemi hakkında kesin bir sonuca ulaşılamamıştır.

PTP4A3 ile ilgili çeşitli malignitelerde çalışmalar yapılmış olup tümör gelişiminde ve beraberinde yeni nesil hedefli tedaviler açısından önemli olan bir moleküldür (10). Ayrıca tümör angiogenezi ve metastazında rol oynadığına dair çalışmalar yapılmış olup literatürde spesifik olarak renal hücreli karsinomlar ile ilgili yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır (11, 12).

PTX3, çeşitli kanserlerde tümör anjiogenezinde, proliferasyonunda ve metastazında önemli rol oynayan kompleman sistem ilişkili olan ve immün sistemde yer alan bir moleküldür. PTX3 geninin ekspresyonunun çeşitli tümörlerde artmış olduğu bildirilmektedir (13).

Çalışmamızda Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğine kabul edilen parsiyel ve radikal nefrektomi materyallerinden renal hücreli karsinom tanısı konulan vakalara ait tümör dokusu içeren parafin bloklarda mikrovasküler yoğunluk değerlendirmesi yapılmıştır. Ayrıca bu bloklara immünohistokimyasal olarak PTP4A3 ve PTX3 antikorları uygulanmıştır. Tümör hücrelerinde bu antikorların ekspresyon durumu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tümör dokusundaki mikrovasküler yoğunluk parametresinin ve immünohistokimyasal olarak uygulanan PTP4A3 ve PTX3 antikorlarının ekspresyon durumlarının, vakaların klinikopatolojik verileriyle olan ilişkisinin istatistiksel olarak analiz edilip değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EMBRİYOLOJİ

Gastrulasyon esnasında orta hattın her iki yanında meydana gelen intraembriyonik mezoderm 3 kısıma ayrılır:

1. Paraksiyal mezoderm
2. Ara mezoderm
3. Lateral mezoderm

Embriyonun gelişim sürecinde ara mezodermden kraniokaudal yönde sırasıyla 3 farklı nefrik sistem oluşur. Bunlar pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur (14).

Dördüncü haftanın başında, beşinci ile yedinci servikal düzeyde ara mezoderm, ardından da ara mezodermin epitelizasyonu ile mezonefrik (Wolffian) kanal oluşur. Mezonefrik kanala bitişik olan ara mezoderm yoğunlaşır ve bir dizi içi boş hale gelen epitel tomurcukları meydana gelir. 25. güne kadar devam eden süreçte içi boş, işlevsel olmayan kesecikler ve mezonefrik kanal "Pronefroz" adlı nefrik sistemi oluşturur (14).

Mezonefrozun oluşumu, mezonefrik kanalın kaudale doğru genişleyip ara mezoderm mezenkiminden mezonefrik tomurcukların oluşumunun indüklenmesiyle başlar. Bu yapılar işlevsel boşaltım organı özelliği kazanarak mezonefroz adını alır. Sağ ve sol mezonefrik kanallar kaudale doğru büyüdükçe ara mezodermal mezenkimden ayrılarak 26. günde kloakanın ventrolateral duvarlarında birleşirler. Bu birleşme alanı ileride mesane arka duvarının bir parçasını oluşturacaktır (14).

Metanefroz, boşaltım kısmı ve toplama kısmı olmak üzere iki fonksiyonel bileşenden oluşur. Bu iki kısım ara mezoderm farklı bölgelerinden köken alır (14).

Metanefrozun oluşumu ara mezodermden üreter tomurcuklarının indüksiyonu ve oluşumu ile başlar. Yaklaşık 28. günde her mezonefrik kanalın kaudal ucundan bir üreter tomurcuğu filizlenir (14).

32. günde her üreter tomurcuğunun oluşumu, metanefrik mezenşim adı verilen sakral ara mezodermin ilerleyerek dallanması ile başlar. Üreter tomurcuqları dallanmaya devam ederken büyüyen her yeni üreter ucu (üreterik ampulla) "cap" mezenkimi ile çevrenir (14).

Üreter tomurcuğundan üreter ve toplayıcı kanal sistemi gelişirken metanefrik mezenkimden ise nefronlar gelişir (14).

## **2.2. ANATOMİ**

Böbrekler vertebral kolonun her iki yanında yer almaktadır ve yağ doku ile çevrenmiştir. Retroperitoneal bölgededirler. Sağ böbrek, karaciğer nedeniyle sol böbreğe göre daha aşağıdadır. Bir erişkinde, böbreğin uzunluğu yaklaşık 10-11 cm, genişliği 5-6 cm ve ön-arka boyutu 3 cm civarındadır (15).

Erişkin bir erkekte böbreğin ortalama olarak kütlesi 150 gram civarında iken erişkin bir kadında 135 gram civarındadır (15).

### **2.2.1. Böbrek Fasyası**

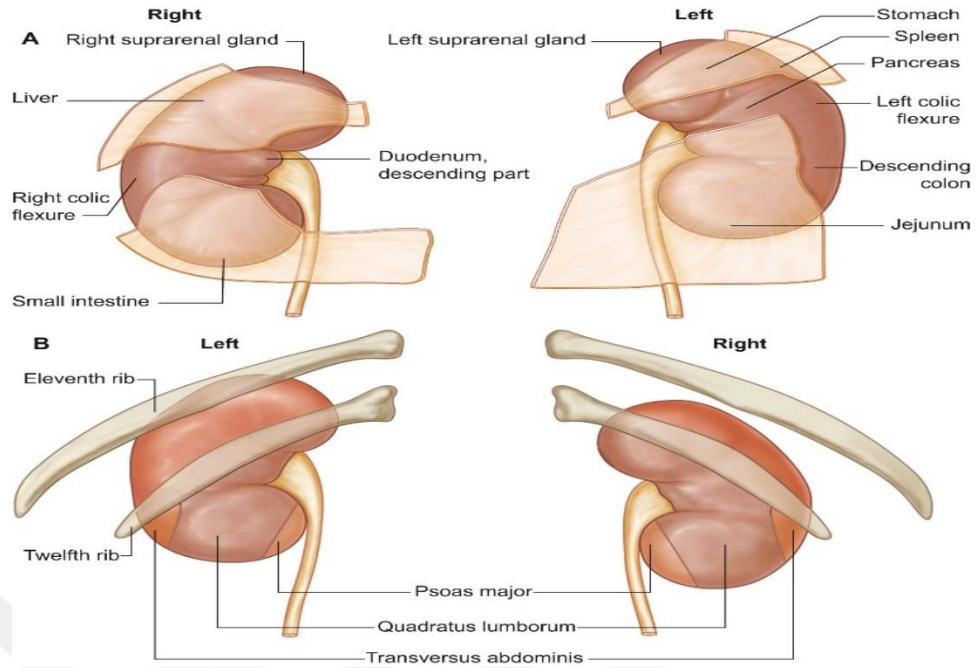
Böbrek fasyası, Gerota fasyası olarak da adlandırılır. Elastik bir bağ dokusundan oluşan böbrek fasyası böbrek ile birlikte surrenal glandı da çevreler (15).

### **2.2.2. Böbreğin komşulukları**

Böbreğin üst polü, alt polüne göre daha geniştir ve bu geniş zeminde adrenal bezler yerleşmiştir. Daha ince olan alt pol ise iliak krest ile yakın komşuluk göstermektedir (15).

Sağ böbreğin ön yüz komşuluğunda yukarıdan aşağıya doğru karaciğer, duodenum, sağ kolonik fleksura ve ince barsak bulunurken, sol böbreğin ön yüz komşuluğunda mide, dalak, pankreas, sol kolonik fleksura, inen kolon ve jejunum bulunmaktadır (15).

Her iki böbreğin de arka yüz komşuluğunda ise 11. ve 12. kostalar, psoas major, quadratus lumborum ve transversus abdominis kasları bulunmaktadır (15).



**Resim 1** : Sağ ve sol böbreğin ön yüz (A) ve arka yüz (B) komşulukları (15)

Böbreğin medial kısmında hilusu bulunmaktadır. Hilustaki ana yapılar, önde renal ven, ortada renal arter, arkada ise renal pelvis şeklinde dizelenmişlerdir (15).

### 2.2.3. Böbreğin damarları

Renal arter abdominal aortadan dallanarak her iki böbreğe hilustan bağlanırlar. Aortun konumundan dolayı sağ renal arter daha uzundur (15).

Hilustan böbreğe giriş yapan renal arter sırasıyla segmental arter, interlobar arter, arkuat arter, interlobuler arter, afferent arteriol, glomerüler kapiller ve efferent arteriol oluşturacak şekilde dallara ayrılır (15).

Renal veni ise peritübüler ven, interlobüler ven, arkuat ven, interlobar ven, segmental ven sırasıyla birleşerek oluştururlar (15).

### 2.2.4. Böbreğin sinirleri

Böbreğin innervasyonu renal plexus tarafından sağlanır. Bu plexus çölyak plexus, intermezenterik plexus ve lomber splanknik sinirlerin oluşturduğu liflerden meydana gelmektedir. Renal plexusa ait sinirler renal artere ve renal vene sarılarak hilustan böbreğe girerler (16).

### **2.2.5. Renal pelvis**

Böbreğin hilusunda yer alan üreterin başlangıç kısmıdır. Glomerüler filtrasyon sonucu oluşan idrarı üretere iletir (15).

### **2.2.6. Böbreğin mikroanatomi**

Böbrek parankimi kapsül, korteks ve medulla olmak üzere 3 ana bölümden oluşmaktadır. En dışarıda kapsül yer alırken en içte medulla yer almaktadır (15).

## **2.3. HİSTOLOJİ**

Böbrek temel olarak üç farklı bölgeden oluşmaktadır.

1. Kapsül
2. Korteks
3. Medulla

Böbrek kapsülü, ince fibröz bağ dokusu yapısında olup böbreği sarmaktadır.

Böbrek korteksi, böbreğin dış tarafında bulunurken iç tarafta bulunan medulla kısmını da farklı birimlere ayıracak şekilde içe doğru sütun şeklinde uzanım gösterir (17).

Böbrek medullası konik şeklindeki yapılardan oluşmaktadır. Bu yapının tepesi böbreğin toplayıcı sistemi ile ilişkili iken, tabanı korteksle komşudur (17).

Böbrek korteksinde afferent arteriollerin oluşturduğu glomerüller yer almaktadır. Medullada ise glomerüllerde filtrasyona uğrayan sıvının taşınımını sağlayan tübül sistemi bulunur (17).

Böbreğin fonksiyonel birimi nefronur. Nefron glomerül olarak adlandırılan kapiller damar yumağı ve kortikomedüller tübül sisteminden oluşmaktadır (17).

Glomerülün damar ağı, kanı getiren afferent arteriol ve kanı götüren efferent arteriolden oluşmaktadır. Glomerül dış tarafında Bowman kapsülü tarafından çevrelenmektedir. Glomerüler damarlardan filtre olan sıvı idrar boşluğuna geçer (17).

Mezanjiyum, glomerüle destek sağlayan yapıdır. Ayrıca mezanjial hücreler damarlarda etkili olan anjiotensin gibi maddelerin salınımından da sorumludurlar (17).

Tübül sistemi, glomerüllerden filtre olup idrar boşluğunda biriken sıvının ilk olarak geçtiğı yer olan proksimal kıvrıntılı tübül ile başlar. Daha sonra tübül sistemi sırasıyla proksimal düz tübül, Henle “loop”u, distal düz tübül ve distal kıvrıntılı tübül ile devam eder. Sistem en sonunda korteksten medullaya uzanan toplayıcı tübül ile tamamlanır (17).

## 2.4. FİZYOLOJİ

Böbreklerin esas fonksiyonu vücuttan bazı maddelerin filtre edilip atılmasıdır. Bununla birlikte böbrekler, vücudun elektrolit dengesini, asit-baz dengesini, osmolaliteyi de kontrol etmek gibi görevler üstlenmiştir (18).

Böbreklerin, vücuttaki sıvı hacminin uygun seviyede tutulmasını sağlamak ana görevidir. Bunun esas etkisi kardiyovasküler sistemin efektif çalışması üzerinedir (18).

Böbreklerde sıvı hacminin kontrolü dışında elektrolit miktarının kontrolü de sağlanır. Sodyum, potasyum, bikarbonat, hidrojen ve fosfat gibi elektrolitlerin vücutta belli düzeylerde olması vücudun genel fizyolojik işlevini sağlar. Bunun için vücutta bir elektrolitin miktarı artmışsa böbreklerde o elektrolitin atımı artmasıyla, azalmışsa atımın azaltılmasıyla denge sağlanır (18).

Böbreklerin bir diğeri önemli fonksiyonu asit ve baz dengesi yani vücut pH üzerinedir. Vücutta gerçekleşen birçok olay için gerekli olan optimal bir pH değeri aralığı vardır. Bu değeri aralığı çok küçüktür. Vücut pH’sının bu kadar dar bir değeri aralığında kalabilmesi için özellikle akciğerler ve böbrekler önemli rol üstlenir (18).

Böbreklerin başka bir görevi de vücuda giren metabolize edilmiş ilaçların ve toksik maddelerin son ürünlerinin vücuttan uzaklaştırılmasıdır (18).

Böbrekler hormonların üretildiğı ve hormon gibi fonksiyon gösteren vitaminlerin aktive edildiğı bir organdır. Kemik iliğinde eritrosit üretimini uyaran eritropoetin böbreklerde üretilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu hormonun eksikliği sonucu anemi görülmektedir (18).

Ayrıca D vitamininin aktif formu olan Kalsitriol'e dönüşümü de böbrekte gerçekleşen reaksiyon ile sağlanır (18).

## **2.5. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM**

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

Renal hücreli karsinom, 2020 GLOBOCAN verilerine göre erişkinlerdeki yeni tanı konulan malign tümörlerin yaklaşık %2,2'sini oluşturmaktadır. Dünya çapında 431.288 yeni tanı almış vaka ve 179.368 ölüm kaydedilmiştir (1).

Ülkemizde TÜİK'in 2022 yılı verilerine göre böbreğin malign neoplazilerine bağlı ölümler, malign neoplazilere bağlı ölümler arasında 13. sırada yer almaktadır. Yine bu verilere göre böbreğin malign neoplazilerine bağlı ölen kişilerin %70'i erkek iken %30'u kadındır (2).

Renal hücreli karsinomlar cinsiyet bakımından erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir. Dünyada her 100.000 erkek nüfusundan 6,1 erkekte görülürken her 100.000 kadın nüfusundan 3,1 kadında görülmektedir (19).

Renal hücreli karsinom, en sık Kuzey Amerika'da görülürken en az ise Afrika'da görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmesi kanser gelişiminde yaşam tarzının önemli rolünün olduğunu düşündürmektedir (19).

### **2.5.2. Etyoloji**

Renal hücreli karsinomun karsinogenezinde genetik ve edinsel risk faktörleri rol oynar (20).

En sık görülen genetik değişiklik VHL geninde meydana gelen mutasyonel değişikliktir. VHL genindeki mutasyon sonucu, renal hücreli karsinom ve beraberinde çeşitli sistemlerde gelişen tümörler Von Hippel-Lindau Sendromu'na yol açar (21).

Ayrıca MET, PTEN, BAP1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, FH, FLCN, MITF genlerindeki değişiklikler de çeşitli herediter sendromlara (**Tablo 1**) neden olur (21).

**Tablo 1:** Kalıtsal renal hücreli karsinom sendromları (21)

<b>SENDROM</b>	<b>GEN</b>	<b>PROTEİN</b>	<b>TÜMÖR TİPİ</b>
Von Hippel-Lindau Sendromu	VHL	pVHL	Şeffaf RHK
Hereditary Papiller RCC	MET	MET	Papiller RHK
Cowden Sendromu	PTEN	Fosfataz ve tensin	Papiller RHK Kromofob RHK Şeffaf RHK
BAP1 Herediter Sendromu	BAP1	BRCA-1 ilişkili protein 1	-
Herediter Paraganglioma ve Feokromositoma Sendromu	SDHA SDHB SDHC SDHD	Süksinat Dehidrogenaz	SDH Eksikliği Gösteren RHK
Herediter Leiomyomatozis ve RHK	FH	Fumarat Hidrataz	Papiller RHK
Birt-Hogg-Dubé(BHD) Sendromu	FLCN	Follikülin	Kromofob RHK, Şeffaf hücreli RHK
MITF ile İlişkili Melanom RHK'ya Duyarlılık Sendromu	MITF	Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktör	-

RHK etyolojisindeki en sık edinsel faktörler ise sigara içme, hipertansiyon, obezite, kronik analjezik kullanımı ve diyabettir (20). Sigara, obezite ve hipertansiyon aynı zamanda önlenabilir risk faktörlerindedir (22).

### 2.5.3. Makroskopik Özellikler

Renal hücreli karsinomlarda, tümöral kitlelerin makroskopik özellikleri histolojik tipe göre farklılıklar gösterse de birçok ortak özellikleri vardır (23).

Şeffaf hücreli renal hücreli karsinomlar böbreğin herhangi bir bölümünde gelişebilirler. Genellikle unifokal olmakla birlikte nadiren multifokaldirler. Boyutları 3-15 cm arasındadır. Sarı-gri-beyaz renkli, nekroz ve kanama alanları içeren tümörler olup kalsifikasyon sık görülmektedir. Sarı renk, neoplastik hücrelerdeki yüksek lipid içeriğinden kaynaklanmaktadır. Çoğu zaman düzgün sınırlı ve psödokapsüllüdürler (23).

Papiller renal hücreli karsinomlar, boyutları değişken olup 1,5 cm'den büyük tümörlerdir. Genellikle korteks yerleşimli fibröz kapsülleri vardır. Nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon sıktır. Papiller yapılar nedeniyle frajil tümörlerdir (23).

Kromofob renal hücreli karsinomlar, boyutları 2-22 cm arasında değişen tümörler olup kapsülsüz, iyi sınırlı kitlelerdir. Diğer tiplere göre daha az sıklıkta kanama ve nekroz içerirler. Kalsifikasyon, ossifikasyon ve sarkomatoid alanlar bulunabilir (23).

Toplayıcı kanal karsinomunda tümörün boyutları genellikle 2,5-12 cm arasındadır. Bu tümörler gri-beyaz renkli sert ve düzensiz sınırlı tümörlerdir (23).

#### **2.5.4. Histopatoloji**

Renal karsinomlar şeffaf hücreli tip, papiller tip, kromofob tip olmak üzere 3 ana tümör tipi ve bu tiplere göre daha nadir görülen diğer alt tiplere ayrılmaktadır. Ayrıca son yıllarda moleküler olarak alt tipler de tanımlanmıştır.

Bu nedenle 2022 yılında DSÖ tarafından, renal hücreli karsinomların alt tipi olarak moleküler yöntemlerle tanımlanan tümörleri de içeren yeni bir sınıflama yayımlanmıştır. Bu sınıflamada esas olarak 6 tümör kategorisi bulunmaktadır (24).

##### **2.5.4.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom**

Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (RHK) erişkinlerdeki RHK'nin en sık tipidir. Vakaların çoğu 60 yaş üzerinde olup erken başlangıç yaşı genellikle von Hippel Lindau sendromu gibi herediter kanser sendromları ile ilişkilidir (24).

Şeffaf hücreli RHK böbrek tübül epitelinden köken alan, heterojen malign bir tümördür. Sıklıkla renal kortekste lokalize soliter kitle şeklindedir. %5'den az oranda multifokal ve/veya bilateral görülmektedir (24).

Şeffaf hücreli RHK "nested", tübüler ve alveolar büyüme paterni gösteren şeffaf nadiren eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Kistler, kanama alanları veya dejeneratif skar benzeri bileşen yaygın olarak izlenmektedir. Tümör hücrelerinin oluşturduğu "nest"leri çevreleyen kılcal damarlardan oluşan vasküler bir ağı içerir. Bu özellik diğer neoplazmlardan ayırmada tanısasal bir ipucu olabilir (24).

Ayrıca tümörün derecesinin artmasıyla beraber tümör hücreleri arasında eozinofilik hücreler ve hyalin globülleri görülme sıklığı artmaktadır (24).

Şeffaf hücreli RHK ile benzer moleküler özellikler de barındıran bir tümör tipi de “Düşük Malignite Potansiyelli Multiolüke Kistik Renal Neoplazm”dır. Bu tümör mikroskopik olarak septalarında şeffaf hücreler bulunan geniş kistik alanlardan oluşmaktadır. Bu tümör prognoz açısından daha iyi gidişli olmasından ötürü Şeffaf hücreli RHK’dan ayrılması önem taşımaktadır (25).

#### **2.5.4.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom**

Şeffaf hücreli alt tipten sonra en sık görülen renal hücreli karsinom alt tipidir. 7. dekatta sıklığı artmaktadır. Erkeklerde belirgin olarak sık görülmektedir (26).

Papiller renal hücreli karsinomların histopatolojisindeki en önemli özellik papiller veya tübülopapiller yapılarıdır. Tümör düşük büyük büyütmede bazofilik görünüm veren küboidal şekilli bazofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır (24).

Yeni sınıflamayla birlikte alt tipler arasında, tümör gelişimi sırasında farklı moleküler yolaklar bulunmasından dolayı tip 1 ve tip 2 şeklindeki alt tiplendirme artık kullanılmamaktadır (27).

#### **2.5.4.3. Onkositik Ve Kromofob Renal Tümörler**

Bu kategoride onkositom, kromofob renal hücreli karsinom ile daha nadir görülen gibi diğer onkositik tümörler yer almaktadır (24).

Kromofob renal hücreli karsinom renal hücreli karsinomların %5-7’sini oluşturmaktadır. Hastalar genellikle 6.dekatta tanı alırlar (24).

Tümör histopatolojik olarak hyalinize vasküler septalarla ayrılan solid tabakalardan oluşmaktadır. Tümörde “nested”, alveoler, trabeküler patern izlenebilir. Ayrıca tümörde papiller yapılar da bulunabilir (24).

Tümör geniş şeffaf-köpüksü sitoplazmalı hiperkromatik nükleuslu büyük hücrelerden ve eozinofilik-granüler sitoplazmalı irregüler konturlu nükleuslu daha küçük hücrelerden oluşmaktadır (24).

#### **2.5.4.4. Toplayıcı Kanal Karsinomu**

Böbrek malign neoplazileri arasında oldukça nadir görülmektedir. Tümör genç yaşlardan ileri yaşa kadar olan kişilerde görülselerde hastaların çoğunluğu 53-66 yaş aralığındadır (28). Hastaların tanı aldıklarında anda tümörün metastaz yapmış olması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (29).

Toplayıcı kanal karsinomu adından da anlaşılacağı üzere böbrekteki tübül sisteminin toplayıcı kanal epitelinden köken alır. Medullada yerleşim gösteren tümör, histopatolojik özelliklerine bakılmaksızın agresif olarak sınıflandırılan bir RHK alt tipidir (24).

Tümör desmoplastik stromada tübüler ve tübülopapiller yapısal özellikler göstermektedir. Tümör düzensiz sınırlıdır. Hücreler büyük, veziküler oldukça pleomorfik görünümlü ve belirgin nükleollüdür. Tümörün akut inflamatuvar hücrelerle infiltre edilmesi ve yine tümörün çevresindeki lenfovasküler boşlukları invaze etmesi sık görülen özelliklerindedir (24).

Tümör radyasyon tedavisine karşı dirençlidir. İmmünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler ilgili ise kayda değer veri bulunmamaktadır (30).

#### **2.5.4.5. Diğer Renal Tümörler**

Renal hücreli karsinomun daha nadir görülen subtipleri bu grupta yer almaktadır (24).

- Şeffaf Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom
- Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom
- Tübülokistik Renal Hücreli Karsinom
- Edinsel Kistik Hastalık İlişkili Renal Hücreli Karsinom
- Eozinofilik Solid ve Kistik Renal Hücreli Karsinom
- Renal Hücreli Karsinom, NOS

#### **2.5.4.6. Moleküler Olarak Tanımlanan Renal Karsinomlar (24)**

- TFE3-rearranged Renal Hücreli Karsinom
- TFEB Altered Renal Hücreli Karsinom

- ELOC Mutasyonlu Renal Hücreli Karsinom
- Fumarat Hidrataz Eksik Renal Hücreli Karsinom
- Süksinat Dehidrogenaz Eksik Renal Hücreli Karsinom
- ALK-rearranged Renal Hücreli Karsinom
- SMARCB1 Eksik Renal Hücreli Karsinom

### 2.5.5. Derece

1982 yılında Fuhrman ve arkadaşları tarafından tümör hücrelerinin nükleer özelliklerine dayalı derece sistemi geliştirildi (31). 2012 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin düzenlediği toplantının böbrek tümörleriyle ilgili patoloji pratiğinde önemli sonuçları oluşmuştur. Bunlardan biri de renal hücreli karsinomların derecelendirilmesiyle ilgiliydi. Şeffaf hücreli ve papiller renal hücreli karsinomların, nükleol belirginliğine ve bulunması halinde sarkomatoid ve/veya rhabdoid bileşenlerine göre derecelendirilmeleri önerildi. Ayrıca kromofob renal hücreli karsinomların derecelendirilmemesi ifade edildi (32).

**Tablo 2:** Renal hücreli karsinom derecelendirmesinde kullanılan Fuhrman derece sistemi ve WHO/ISUP derece sisteminin özellikleri (33).

Derece Sistemi	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
Fuhrman	Küçük yuvarlak, lenfosit benzeri, dikkat çekmeyen, 10 mikron çaplı nükleol	40x'te ancak görülebilen 15 mikron çaplı nükleol ve açık kromatin	10x'te görülebilen 20 mikron çaplı nükleol	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer hücreler, sarkomatoid/rhabdoid alanlar
WHO/ISUP	Nükleol yok veya 40x büyütmede bazofilik, gözle net olarak görülemeyen nükleol	40x büyütmede belli ancak 10x büyütmede gözle görülmeyen nükleol	10x'te dikkat çeken ve eozinofilik nükleol	Multilobe, pleomorfik hücreler, sarkomatoid/rhabdoid alanlar

### 2.5.6. İmmünohistokimyasal ve histokimyasal özellikler

Renal hücreli karsinomların alt tipleri morfolojik olarak benzer özellikler gösterebilmektedir. Bu tümörlerde prognozun farklılık göstermesinden dolayı subtiplendirme yapabilmek için bazı kilit öneme sahip immünbelirteçler kullanmak gerekebilir. Bu amaçla kullanılan immünohistokimyasal antikorların tümör tiplerindeki boyanma durumları **Tablo 3**'te özetlenmiştir (34).

Ayrıca Kromofob RHK'nin Onkositom'dan ayırımında histokimyasal olarak uygulanan Hale'in Kolloidal Demir'i oldukça kullanışlıdır (35).

**Tablo 3:** Renal hücreli karsinom alt tiplerindeki immünohistokimyasal ve histokimyasal özellikler (24).

Renal Hücreli Karsinom Alt Tipi	CK7	CAIX	C-KIT	AMACR	Hale'in Kolloidal Demiri
Şeffaf hücreli RHK	Negatif	<b>Pozitif</b>	Negatif	Negatif	Negatif
Papiller RHK	<b>Pozitif</b>	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	Negatif
Kromofob RHK	<b>Pozitif</b>	Negatif	<b>Pozitif</b>	Negatif	<b>Pozitif</b>

### 2.5.7. Evreleme

Renal hücreli karsinomlar da diğer tümörlerde yaygın olarak kullanılan TNM sistemine göre evrelendirilir (5).

**Tablo 4:** Renal hücreli karsinom evrelemesinde kullanılan TNM sisteminde primer tümör evrelemesi (5).

Primer Tümör	Açıklama
T1	Tümörün en büyük çapı $\leq 7$ cm, böbrekte sınırlı
T1a	Tümörün en büyük çapı $\leq 4$ cm, böbrekte sınırlı
T1b	Tümörün en büyük çapı $>4$ cm ancak $\leq 7$ cm, böbrekte sınırlı
T2	Tümör boyutu 7 cm'den büyük, böbrekte sınırlı
T2a	Tümörün en büyük çapı $>7$ cm ancak $\leq 10$ cm, böbrekte sınırlı
T2b	Tümörün en büyük çapı $>10$ cm, böbrekte sınırlı
T3	Tümörün gerota fasyayı aşmadan ve/veya aynı taraftaki adrenal glanda yayılım göstermeden ana venlere veya perinefrik yağ dokuya yayılması

T3a	Tümör gerota fasyayı aşmadan renal ven veya renal venin dallarına veya pelvikaliksiyel sisteme veya perirenal yağ doku ve/veya renal sinüs yağ dokusuna invaze
T3b	Tümör diafragma altındaki vena kavaya invaze
T3c	Tümör diafragma üzerindeki vena kavaya invaze veya vena kava duvarına invaze
T4	Tümör gerota fasyayı aşmış ve/veya aynı taraftaki adrenal glanda direkt yayılım

**Tablo 5:** Renal hücreli karsinom evrelemede kullanılan TNM sisteminde bölgesel lenf nodu evrelemesi (5)

Bölgesel Lenf Nodu	Açıklama
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N2	Bölgesel lenf nodunda/nodlarında metastaz

**Tablo 6:** Renal hücreli karsinom evrelemede kullanılan TNM sisteminde uzak metastaz evrelemesi (5)

Uzak Metastaz	Açıklama
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

**Tablo 7:** Renal hücreli karsinomda kullanılan prognostik stage grupları (5)

Stage Grupları	T Evresi	N Evresi	M Evresi
I	T1	N0	M0
III	T1	N1	M0
II	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
III	T3	NX, N0	M0
III	T3	N1	M0
IV	T4	Herhangi N Evresi	M0, M1

## **2.5.8. Prognostik faktörler**

### **2.5.8.1. Yaş**

Yaş hem tanı anında tümörün evresi açısından hem de tedavi sonrası hasta takibindeki oluşabilecek olumsuzluklar açısından önemlidir. Daha ileri yaş hastalar açısından olumsuz bir prognostik faktördür (36).

### **2.5.8.2. Cinsiyet**

Kadın cinsiyette, erkek cinsiyete göre daha düşük evreli, daha az metastaz yapan, daha düşük dereceli tümörler görülmektedir. Kadın cinsiyet, sağkalım açısından olumlu bir prognostik faktör olarak ifade edilmiştir (37).

### **2.5.8.3. Derece**

Esas olarak şeffaf RHK ve papiller RHK subtipinde verilen derece özellikle şeffaf hücreli subtipde güçlü bir prognostik faktördür (5).

### **2.5.8.4. Histolojik subtip**

Histolojik subtip tedavi kararının verilmesinde önemli bir prognostik faktördür. Aynı zamanda tümörün metastaz yapabilme potansiyelini öngörmek açısından da önemlidir (5). Şeffaf hücreli subtip, papiller ve kromofob subtip'e göre daha ileri evreye ulaşma ve daha çok metastaz yapma potansiyeli taşımaktadır (38-40).

### **2.5.8.5. Tümör boyutu**

Tümör boyutu böbrekte sınırlı olarak kalmış tümörlerde pT1 ve pT2 evrelerinin belirlenmesinde tek başına belirleyicidir (41). Tümör boyutundaki artış, kötü prognozla ilişkilidir (42).

### **2.5.8.6. Renal kapsül invazyonu**

Renal kapsül invazyonu metastaz riskinde artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (6).

### **2.5.8.7. Renal sinüs invazyonu**

Renal sinüs invazyonu metastaz riskinde artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (6).

#### **2.5.8.8. Perirenal yağ doku invazyonu**

Perirenal yağ doku invazyonu metastaz riskinde artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (6).

#### **2.5.8.9. Renal ven invazyonu**

Renal ven invazyonu metastaz riskinde artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (6).

#### **2.5.8.10. Nekroz**

Nekroz prognoz ile korelasyon göstermektedir (43). Tümör nekrozunun miktarı mutlaka belirlenip raporda belirtilmelidir (32, 33).

#### **2.5.8.11. Sarkomatoid değişiklikler**

Sarkomatoid özellikler renal hücreli karsinomun herhangi bir subtipinde görülebilir ve prognoz açısından olumsuzdur (5). Sarkomatoid bileşen yüzdesi mortalite ile korelasyon göstermektedir (44).

#### **2.5.8.12. Rhabdoid değişiklikler**

Sarkomatoid değişikliklere benzer şekilde tümörün subtipinden, derecesinden, evresinden bağımsız bir şekilde prognoz açısından olumsuz bir özelliktir (5).

### **2.5.9. Tedavi**

Renal hücreli karsinomların esas tedavisi cerrahidir. Bununla birlikte cerrahi rezeksiyon düşük evreli tümörlerde uygulanırken ileri evre renal hücreli karsinom vakalarında son dönemde immünoterapi ön plana çıkmıştır (45).

Evre olarak T1 düzeyinde olan böbrek tümörlerinde genellikle cerrahi yaklaşım şekli parsiyel nefrektomi uygulamak yönündedir. Yine parsiyel nefrektomi yaklaşımı tümör boyutu bakımından T2 evresine giren kitlenin olduğu ancak böbrek fonksiyonunu korumanın gereklilik arz ettiği durumlarda da uygulanabilmektedir. Böbrek korteksini aşan ve T3 olarak kabul edilen tümörlerde ise günümüzde yaygın olarak kullanılan yaklaşım radikal nefrektomi uygulamak şeklindedir (46).

Ayrıca belli özellikleri taşıyan hastalarda son yıllarda radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon gibi tedavi seçenekleri de artan oranlarda kullanılmaktadır. Bu yeni seçenekler cerrahi uygulanamayacak hastalarda kullanılsalar da yalnızca tümör boyutunun 3,5 cm'nin altında olduğu kitlelerde başarılı sonuçlar vermektedir. Boyut bakımından T1b evresine giren tümörlerde ise bu ablatif yöntemlerin sonuçları itibariyle başarısızdır (47).

T4 evresindeki tümörlerde ise immünoterapi ve hedefli tedavi ajanları daha sık kullanılmaktadır. Bu evredeki tümörlere sitoredüksiyon amaçlı nefrektomi uygulanabilmektedir.

#### **2.5.10. Mikrovasküler yoğunluk**

Mikrovasküler yoğunluk tümördeki anjiogenezin göstergesidir (9). Mikrovasküler yoğunluğun meme kanserleri, akciğer kanserleri ve kolon kanserlerinde prognostik önemi olduğuna dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır (48-51). Ancak renal hücreli hücreli karsinomlarda yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuş olup prognozdeki önemi net olarak ortaya konulamamıştır (8). Prognostik öneminin yanında mikrovasküler yoğunluk, yeni geliştirilen hedefli anti angiogenik yöntemler ile tedavide de kritik bir rol oynamaktadır (52).

#### **2.5.11. PTP4A3**

PTP4A3 daha çok kalp ve iskelet kasında bulunduğu tespit edilen sitokeratin, integrin ve ezrin üzerinde ikili fostataz olarak fonksiyon gösteren tirozin fosfataz grubunda yer alan bir moleküldür (53-55). Hücre proliferasyonunda, migrasyonunda ve hücre invazyon gibi olaylarda düzenleyici rol oynayan PI3K-AKT-ERK yolu üzerinde ve telomer destabilizasyonuna yol açan NFκB-RAP1-TRF2 yolu üzerinde etki gösterirler (56-59). Ayrıca tümör mikroçevresinde immün yanıtı artıran bir fonksiyonu da vardır (60). PTP4A3'ün, tümör mikroçevresindeki etkisinden ötürü yeni hedefli monoklonal antikolar ve DNA aşılı ile çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (59, 61).

### **2.5.12. PTX 3**

Pentraxin 3, immün sistemde patern tanıma molekülü olarak görev alan opsonin özellikteki bir maddedir. Bazı kanserlerde tümörü baskılayıcı özellikte rol oynarken bazı kanserlerde ise onkogenetik özellik göstermektedir. Tümör anjiogenezinde ve metastazında da rol oynamaktadır. Kompleman sistemindeki görevleriyle de kompleman sistemin kanser biyolojisinde yer almasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda tümör dokusunda yüksek oranda ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (13, 62, 63).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığınca 13 Kasım 2015 tarihinde yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Kılavuzu'na ve Uluslararası Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca çalışmamız, bilimsel ve etik açıdan Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığınca değerlendirilmiş olup E24/7 başvuru numarası ile onaylanmıştır.

#### 3.1. Vakaların seçilmesi ve makroarray uygulaması

Vakalar 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniğinde renal hücreli karsinom tanısı almış olan hastaların parsiyel ve radikal nefrektomi materyalleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinde retrospektif arşiv taraması yapılarak seçildi.

Vakaların patoloji preparatları, bölümümüzdeki patoloji arşivinden; yaş, cinsiyet gibi klinik veriler ise hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

Renal hücreli karsinom tanısı alan tüm vakaların patoloji raporları geriye dönük olarak taranmıştır. Olgulara ait hematoksilin & eozin (H&E) boyalı lamlar ve tümörlere ait yeterli doku içeren parafin bloklar patoloji laboratuvarı arşivinden çıkarılmıştır.

Olgulara ait lamlar Olympus BX51 ışık mikroskobu ile tekrar değerlendirilmiş ve tümörü en iyi yansıtan ve immünhistokimyasal çalışma için en uygun parafin bloklar seçilmiştir. Seçilen bloklarda işaretlenen alanlara makroarray yöntemi uygulanmıştır (**Resim 2**).

Çalışmamızda 190 renal hücreli karsinom tanılı vakaya ait bloklardan, tümör dokusunu en iyi temsil edecek şekilde makroarray yöntemi kullanılarak toplam 38 adet parafin blok hazırlandı. Makroarray için vakaların arşivdeki blokları çıkarılarak kullanılacak alan işaretlendi ve bu işaretli alan 6 mm çapta dermal punch biyopsi aleti ile örneklendi. Çıkarılan dokuların parafini eritildi. Daha sonra yeni blokların

her birine makroarray ile elde edilen 5 adet doku konularak yeniden parafine gömüldü. Bu sayede 190 olgu 38 parafin bloğa sığdırılarak antikor, sarf malzemesi, iş gücü ve zamandan tasarruf edildi.

### 3.2. Vakaların histopatolojik değerlendirilmesi

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin birçoğu, renal hücreli karsinomlu vakaların Patoloji kliniklerince oluşturulan patoloji raporları için rutin patoloji pratiğinde değerlendirilmektedir. Vakalar 2022 yılında DSÖ tarafından yayınlanan böbrek tümörleri sınıflama sisteminde küçük de olsa bir takım değişiklikler olması nedeniyle DSÖ 2022 Böbrek Tümörleri Sınıflaması'ndaki bilgiler ışığında yeniden değerlendirilmiştir. Olguların histolojik tümör subtipi, tümör derecesi, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal ven invazyonu, renal sinüs invazyonu, sarkomatoid/rhabdoid değişikliklerin olup olmadığı ve nekroz gibi histopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

### 3.3. Mikrovasküler yoğunluk değerlendirmesi

Mikrovasküler yoğunluk değerlendirmesi, makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin bloklardan 3 µm kalınlığında alınan Hematoksilen&Eozin boyalı kesitlerde mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 oküler içeren Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanılmıştır. Sayım 5 BBA'da kantitatif olarak yapılmıştır. Daha sonra olgular **Tablo 8'**de belirtildiği üzere 4 gruba ayrılmıştır. İstatistiksel analiz bu gruplara göre yapılmıştır.

**Tablo 8.** Olguların mikrovasküler yoğunluğa göre gruplandırılması

Derece	MVY Gruplaması
1	0-10 adet mikrovasküler yapı içeren alan
2	11-15 adet mikrovasküler yapı içeren alan
3	16-20 adet mikrovasküler yapı içeren alan
4	21'den fazla mikrovasküler yapı içeren alan

### 3.4. İmmünohistokimyasal Çalışma

Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektiflerle ve x10 oküler içeren Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanılmıştır.

Makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara 3 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitlere PTP4A3 ve PTX3 immünohistokimyasal boyaları uygulanmıştır.

Ventana Benchmark Ultra kapalı sistem cihazında; Biorbyt PTP4A3 (orb228882) tavşan poliklonal antikoruyla 1:75 dilüsyonda ve Thermo Fisher Scientific Invitrogen PTX3 #PA5-64410 tavşan poliklonal antikoruyla 1:500 dilüsyonda boyama yapılmıştır.

PTP4A3 antikoruna için kolon karsinomu dokusu (**Resim 20**) kontrol dokusu olarak kullanılmıştır. Aynı şekilde, PTX3 antikoruna için de kolon karsinomu dokusu (**Resim 21**) kontrol dokusu olarak kullanılmıştır.

### 3.5. İmmünohistokimyasal Çalışmanın Değerlendirilmesi

PTP4A3 immünohistokimyasal boyanma oranlarının değerlendirilmesinde literatürde kullanılan skorlama sistemi esas alınarak **Tablo 9**'da gösterilen şekilde bir skorlama sistemi kullanılmıştır (47). PTX3 antikorunun immünohistokimyasal ekspresyonunu renal hücreli karsinomlarda değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmadığından, **Tablo 10**'da gösterildiği şekilde **Tablo 9**'daki skorlama sisteminin aynısı kullanılmıştır.

**Tablo 9.** PTP4A3 immünohistokimyasal boyanma skorlaması

Skor	Boyanma paterni
0	Boyanma izlenmedi
1	Tümör hücrelerinin <%10'unda boyanma
2	Tümör hücrelerinin %10-20'sinde zayıf-orta boyanma
3	Tümör hücrelerinin %10-20'sinde güçlü boyanma veya %20-50'sinde zayıf-orta boyanma
4	Tümör hücrelerinin >%50'sinde güçlü boyanma

**Tablo 10.** PTX3 immünohistokimyasal boyanma skorlaması

<b>Skor</b>	<b>Boyanma paterni</b>
<b>0</b>	Boyanma izlenmedi
<b>1</b>	Tümör hücrelerinin <%10'unda boyanma
<b>2</b>	Tümör hücrelerinin %10-20'sinde zayıf-orta boyanma
<b>3</b>	Tümör hücrelerinin %10-20'sinde güçlü boyanma veya %20-50'sinde zayıf-orta boyanma
<b>4</b>	Tümör hücrelerinin >%50'sinde güçlü boyanma

### **3.6. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin tüm istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics Ver. 27 programı kullanılmıştır.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, nümerik ölçümler ise ortanca ve aralık olarak belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin, farklı gruplar arasındaki dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının incelenmesi için, verilerin normal dağılım özelliklerine uyup uymamasına göre Kruskal-Wallis veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin farklı gruplar arasındaki dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının incelenmesi için, verilerin nominal veya ordinal olmalarına göre Ki-kare veya Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon ise Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tüm sonuçlarda  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinikopatolojik bulgular

Çalışmada yer alan 190 renal hücreli karsinom tanılı hastanın 108'i erkek, 82'si kadındır. Vakaların yaş aralığı 31 ile 85 arasında olup, ortalama yaş 61'dir.

Çalışmada değerlendirilen renal hücreli karsinom tanılı vakalarda tümör boyutu ortalama 5,7 cm'dir. Bu hastaların 142'sine radikal nefrektomi uygulanırken 48'ine parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Tümör 98 hastada sağ böbrekte lokalize iken, 92 hastada ise sol böbrekte lokalizeydi.

Çalışmamıza dahil edilen vakalarda öncelikle tümör tiplerinin sayısının belirlenmesine yönelik çalışma yapılmıştır. Buna göre çalışmamızdaki vakalardan 157'sinde şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (**Resim 3**), 24'ünde papiller renal hücreli karsinom (**Resim 4**), 9'unda kromofob renal hücreli karsinom (**Resim 5**) tespit edilmiştir.

Daha sonra WHO/ISUP tarafından tümör tipi şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK olan vakalarda kullanılması önerilen WHO/ISUP derece sistemine göre derece değerlendirmesi yapılmıştır. Bu değerlendirmenin sonucunda tümör derecesi 1 (**Resim 8**) olan vakalar %18 (n=32), tümör derecesi 2 (**Resim 9**) olan vakalar %46 (n=84), tümör derecesi 3 (**Resim 10**) olan vakalar %25 (n=45) ve tümör derecesi 4 (**Resim 11**) olan vakalar %11 (n=20) oranındadır.

Vakaların değerlendirilen tümörlerinde kapsül invazyonunun varlığı 91 vakada (% 48) tespit edilirken 99 vakada (% 52) kapsül invazyonu izlenmemiştir.

Perirenal yağ doku invazyonu 27 vakada (% 14) tespit edilirken 163 vakada (% 86) perirenal yağ doku invazyonu izlenmemiştir.

Renal ven invazyonu radikal nefrektomi uygulanan 142 vakada değerlendirilmiş olup 11 vakada (% 8) tespit edilirken 141 vakada (% 92) renal ven invazyonu izlenmemiştir.

Renal sinüs invazyonu, radikal nefrektomi uygulanan 142 vakada değerlendirilmiş olup 34 vakada (% 24) tespit edilirken 108 vakada (% 76) renal sinüs invazyonu izlenmemiştir.

Nekroz 26 vakada (% 14) tespit edilirken 164 vakada (% 86) nekroz izlenmemiştir.

Sarkomatoid değişiklikler (**Resim 6**), 9 vakada (% 5) tespit edilirken 181 vakada (% 95) sarkomatoid değişiklikler izlenmemiştir.

Rhabdoid değişiklikler (**Resim 7**), 3 vakada (% 2) tespit edilirken 187 vakada (% 98) rhabdoid değişiklikler izlenmemiştir.

Vakaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Hastaların klinikopatolojik özellikleri

<b>ÖZELLİK</b>	<b>DEĞER</b>
<b>Yaş (ortalama)</b>	61 yıl (aralık, 31-85 yıl)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	108 (% 57)
Kadın	82 (% 43)
<b>Tümör boyutu (ortalama)</b>	5,7 cm (aralık, 1-21 cm)
<b>Rezeksiyon tipi</b>	
Radikal nefrektomi	142 (%75)
Parsiyel nefrektomi	48 (%25)
<b>Lokalizasyon</b>	
Sağ	98 (% 52)
Sol	92 (% 48)
<b>WHO/ISUP tümör derecesi (Şeffaf ve Papiller RHK)</b>	
Derece 1	32 (% 18)
Derece 2	84 (% 46)
Derece 3	45 (% 25)
Derece 4	20 (% 11)
<b>Histolojik Tümör Tipi</b>	
Şeffaf hücreli	157 (%82)
Papiller	24 (%13)
Kromofob	9 (%5)

<b>Kapsül İnvazyonu</b>	
Var	91 (% 48)
Yok	99 (% 52)
<b>Perirenal Yağ Doku İnvazyonu</b>	
Var	27 (% 14)
Yok	163 (% 86)
<b>Renal Ven İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b>	
Var	11 (% 8)
Yok	131 (% 92)
<b>Renal Sinüs İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b>	
Var	34 (% 24)
Yok	108 (% 76)
<b>Nekroz</b>	
Var	26 (% 14)
Yok	164 (% 86)
<b>Sarkomatoid Değişiklikler</b>	
Var	9 (% 5)
Yok	181 (% 95)
<b>Rhabdoid Değişiklikler</b>	
Var	3 (% 2)
Yok	187 (% 98)
<b>T Evresi</b>	
T1A	72 (% 38)
T1B	45 (% 24)
T2A	17 (% 9)
T2B	5 (% 2)
T3A	51 (% 27)
<b>N Evresi</b>	
NX	181 (% 95)
N0	7 (% 4)
N1	2 (% 1)
<b>M Evresi</b>	
M0	188 (% 99)
M1	2 (% 1)

#### 4.2. Mikrovasküler yoğunluk bulguları

Vakaların patoloji preparatlarındaki mikrovasküler yoğunluk derecesi mikroskopik olarak değerlendirildiğinde, %2,6 (n=5) vaka derece 1 (**Resim 12**),

%16,8 (n=32) vaka derece 2 (**Resim 13**), %53,7 (n=102) vaka derece 3 (**Resim 14**) ve %26,8 (n=51) vaka derece 4 (**Resim 15**) olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel aşamada MVY grupları, derece 1 ve 2 olanlar için düşük, derece 3 ve 4 olanlar ise yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Vakaların mikrovasküler yoğunluk bulguları ile ilgili veriler **Tablo 12**'de özetlenmiştir.

**Tablo 12.** Mikrovasküler yoğunluk bulguları

ÖZELLİK	DEĞER (yüzde)
<b>Mikrovasküler yoğunluk derecesi</b>	
1	5 (% 2,6)
2	32 (% 16,8)
3	102 (% 53,7)
4	51 (% 26,8)
<b>Mikrovasküler yoğunluk derecesi</b>	
Düşük MVY	37 (% 19,5)
Yüksek MVY	153 (% 80,5)

### 4.3. İmmünohistokimyasal bulgular

Vakaların patoloji preparatlarındaki PTP4A3 ve PTX3 antikorlarının immünohistokimyasal olarak boyanmaları değerlendirildiğinde, %86 (n=164) vakada PTP4A3 negatif (**Resim 16**) olarak değerlendirilirken, %14 (n=26) hastada PTP4A3 pozitif (**Resim 17**) olarak saptanmıştır. PTX3 ise %82 (n=155) vakada negatif (**Resim 18**) olarak değerlendirilirken, %18 (n=35) hastada PTX3 pozitif (**Resim 19**) olarak değerlendirilmiştir.

Vakaların immünohistokimyasal antikorlarla boyanma durumları ile ilgili veriler **Tablo 13**'te özetlenmiştir.

**Tablo 13.** İmmünohistokimyasal bulgular

<b>ÖZELLİK</b>	<b>DEĞER (yüzde)</b>
<b>PTP4A3 ekspresyonu</b>	
Negatif	164 (% 86)
Pozitif	26 (% 14)
<b>PTX3 ekspresyonu</b>	
Negatif	155 (% 82)
Pozitif	35 (% 18)

#### **4.4. Mikrovasküler yoğunluk ile diğer klinikopatolojik bulguların ilişkisi**

Mikrovasküler yoğunluk derecelerine göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımı **Tablo 14**'te özetlenmiştir.

Mikrovasküler yoğunluk ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.003**). Mikrovasküler yoğunluğun yüksek olduğu vakaların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Mikrovasküler yoğunluk derecesi ve cinsiyet arasındaki ilişkisi **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Mikrovasküler yoğunluk ile tümör derecesi arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.035**). Mikrovasküler yoğunluğun yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tümör derecesinde azalmayla ilişkili olduğu saptanmıştır. Mikrovasküler yoğunluk ile tümör derecesinin birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 2**'de gösterilmiştir.

Mikrovasküler yoğunluk ile tümörün lokalize olduğu böbrek yönü arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.026**). Yüksek mikrovasküler yoğunluğun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sağ böbrekte daha sık görüldüğü saptanmıştır. Mikrovasküler yoğunluk ile tümörün lokalize olduğu böbrek lokalizasyonunun birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 3**'te gösterilmiştir.

Mikrovasküler yoğunluk ile tümördeki nekroz durumu arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.036**). Mikrovasküler yoğunluğun düşük olması ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık nekroz görüldüğü saptanmıştır. Mikrovasküler yoğunluk ile nekroz arasındaki ilişki **Şekil 4**'te gösterilmiştir.

Mikrovasküler yoğunluk ile tümörde sarkomatoid değişiklikler arasında istatistiksel analiz sonucu anlamlı ilişki tespit edilmiştir (**p=0.005**). Daha düşük mikrovasküler yoğunluk tespit edilen vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak sarkomatoid değişikliklerde artış görüldüğü saptanmıştır. Mikrovasküler yoğunluk ve sarkomatoid değişikliklerin birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 5**'te gösterilmiştir.

Mikrovasküler yoğunluk ile PTX3 boyanma durumu arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.023**). Mikrovasküler yoğunluğun yüksek olduğu vakalarda PTX3 pozitifliği görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış saptanmıştır. Mikrovasküler yoğunluk ve PTX3 boyanma durumu arasındaki ilişki **Şekil 6**'da gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Mikrovasküler yoğunluğun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

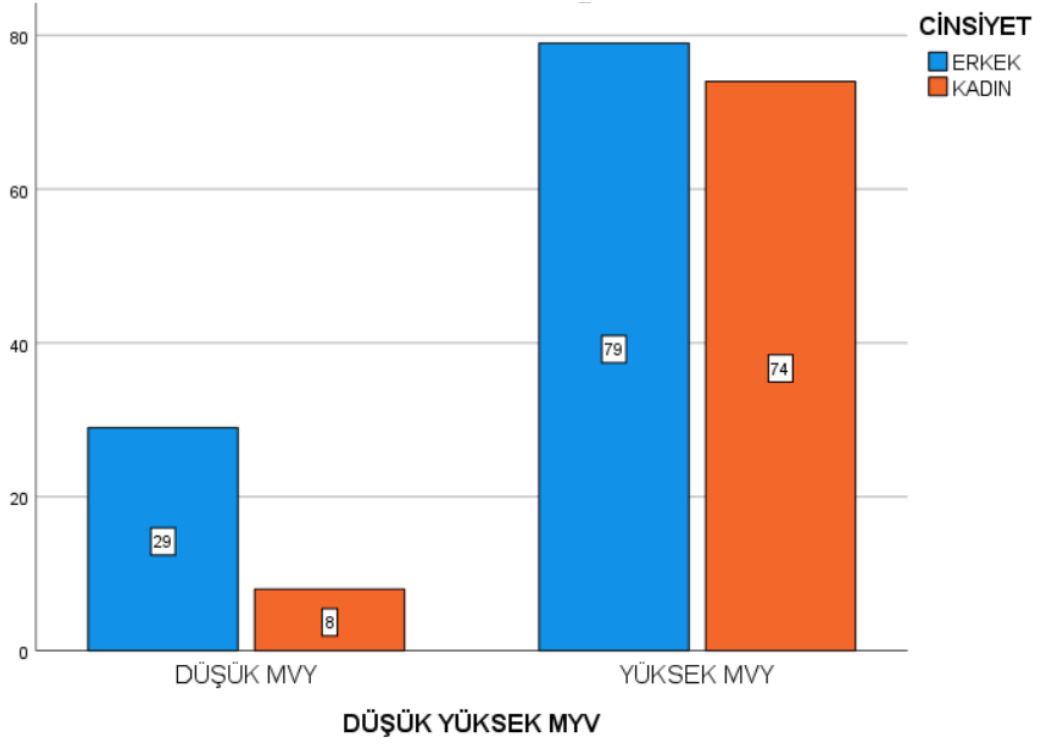
ÖZELLİK	DÜŞÜK MVY (n=37)	YÜKSEK MVY (n=153)	p
<b>Cinsiyet</b>			<b>0.003</b>
Erkek (n=108)	29	79	
Kadın (n=82)	8	74	
<b>Yaş</b>			0.520
≤61 yıl (n=86)	15	71	
>61 yıl (n=104)	22	82	
<b>Ortalama Tümör Boyutu</b>			0.998
≤5,7 cm (n=113)	22	91	
>5,7 cm (n=77)	15	62	
<b>Tümör Histolojik Subtipi</b>			0.417
Şeffaf (n=157)	28	129	
Papiller (n=24)	7	17	
Kromofob (n=9)	2	7	

<b>Tümör Derecesi(Şeffaf ve Papiller)</b>			<b>0.035</b>
1 (n=32)	2	30	
2 (n=84)	14	70	
3 (n=45)	12	33	
4 (n=20)	7	13	
<b>Lokalizasyon</b>			<b>0.026</b>
Sağ (n=98)	13	85	
Sol (n=92)	24	68	
<b>Kapsül İnvazyonu</b>			0.403
Var (n=91)	20	71	
Yok (n=99)	17	82	
<b>Perirenal Yağ Doku İnvazyonu</b>			0.892
Var (n=27)	5	22	
Yok (n=163)	32	131	
<b>Renal Ven İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b>			0.942
Var (n=11)	2	9	
Yok (n=131)	25	106	
<b>Renal Sinüs İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b>			0.816
Var (n=34)	6	28	
Yok (n=108)	21	87	
<b>Nekroz</b>			<b>0.036</b>
Var (n=26)	9	17	
Yok (n=164)	28	136	
<b>Sarkomatoid Değişiklikler</b>			<b>0.005</b>
Var (n=9)	5	4	
Yok (n=181)	32	149	
<b>Rhabdoid Değişiklikler</b>			0.541
Var (n=3)	1	2	
Yok (n=187)	36	151	
<b>T Evresi</b>			0.406
T1A (n=72)	11	61	
T1B (n=45)	13	32	
T2A (n=17)	2	15	
T2B (n=5)	1	4	
T3A (n=51)	10	41	
<b>N Evresi</b>			0.319
NX (n=181)	37	144	
N0 (n=7)	0	7	
N1 (n=2)	0	2	
<b>M Evresi</b>			0.484
M0 (n=188)	37	151	
M1 (n=2)	0	2	

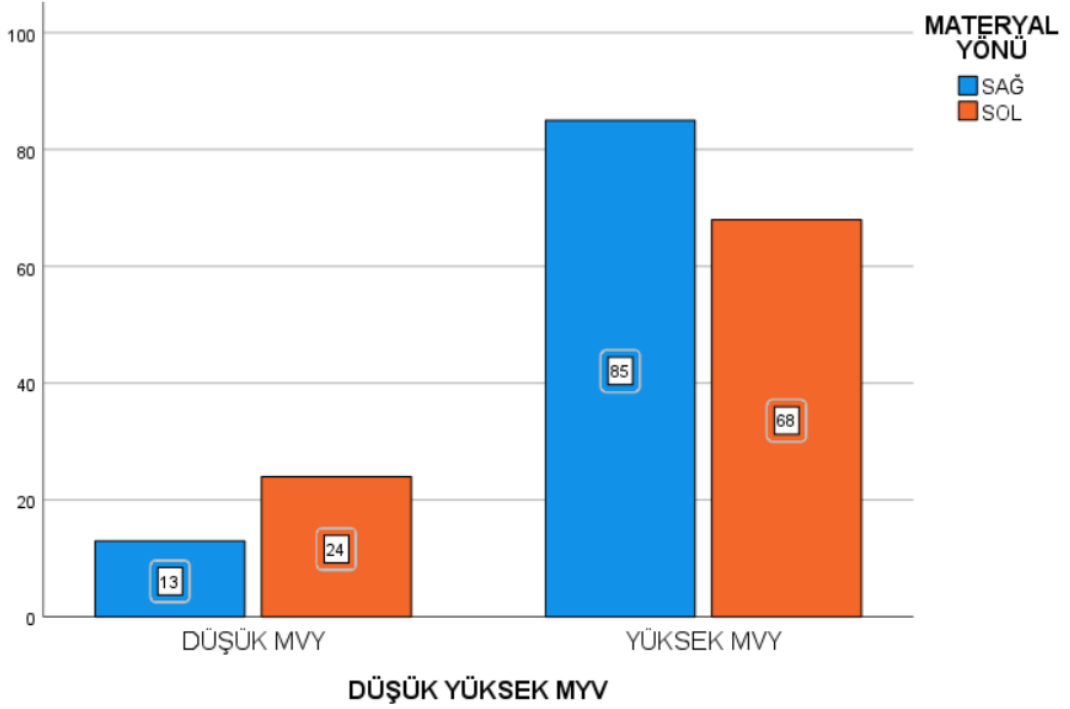
<b>PTP4A3 Ekspresyonu</b>			0.618
Negatif (n=164)	31	133	
Pozitif (n=26)	6	20	
<b>PTX3 Ekspresyonu</b>			<b>0.023</b>
Negatif (n=155)	35	120	
Pozitif (n=35)	2	33	



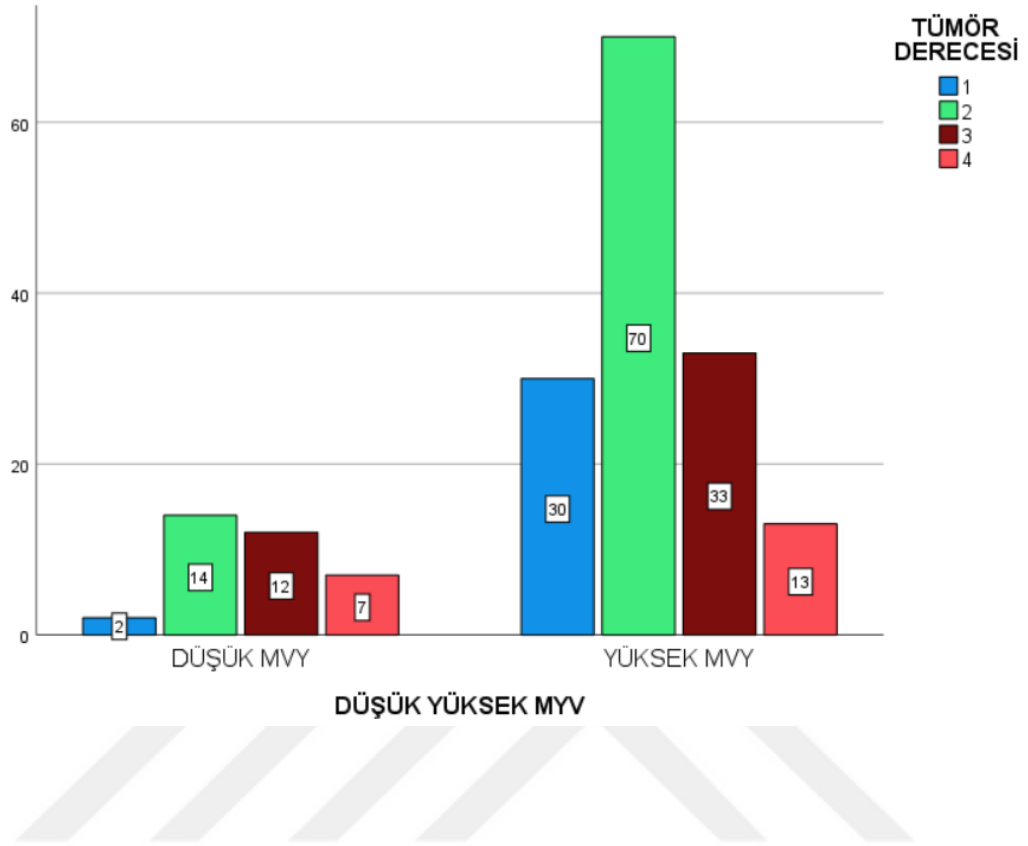
**Şekil 1.** Mikrovasküler yoğunluğun vakaların cinsiyetleri ile ilişkisi



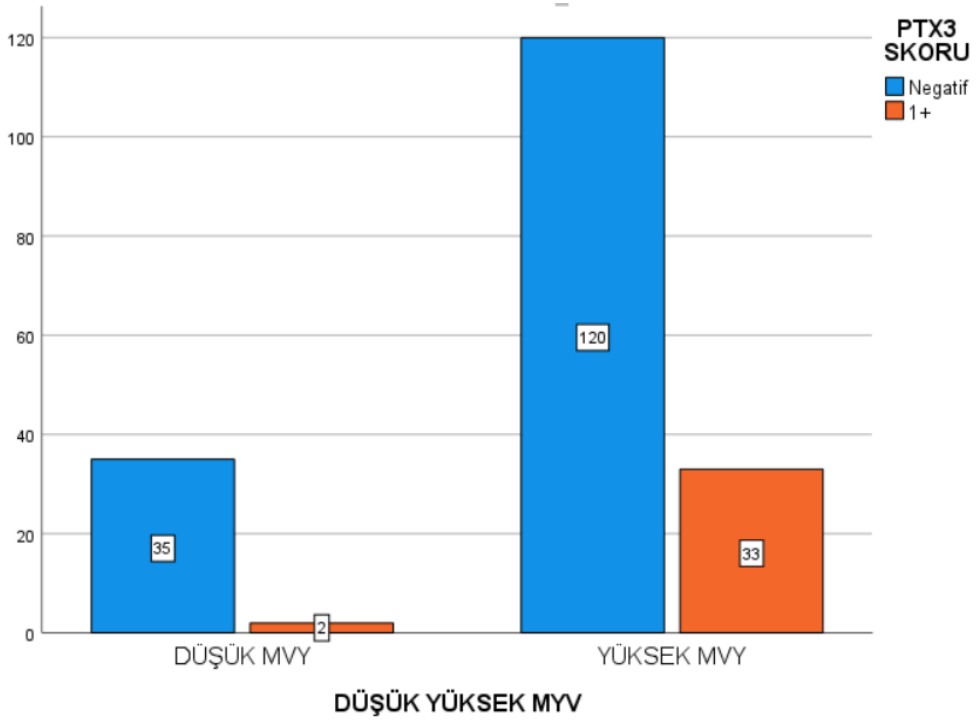
**Şekil 2.** Mikrovasküler yoğunluğun lokalizasyonu ile ilişkisi



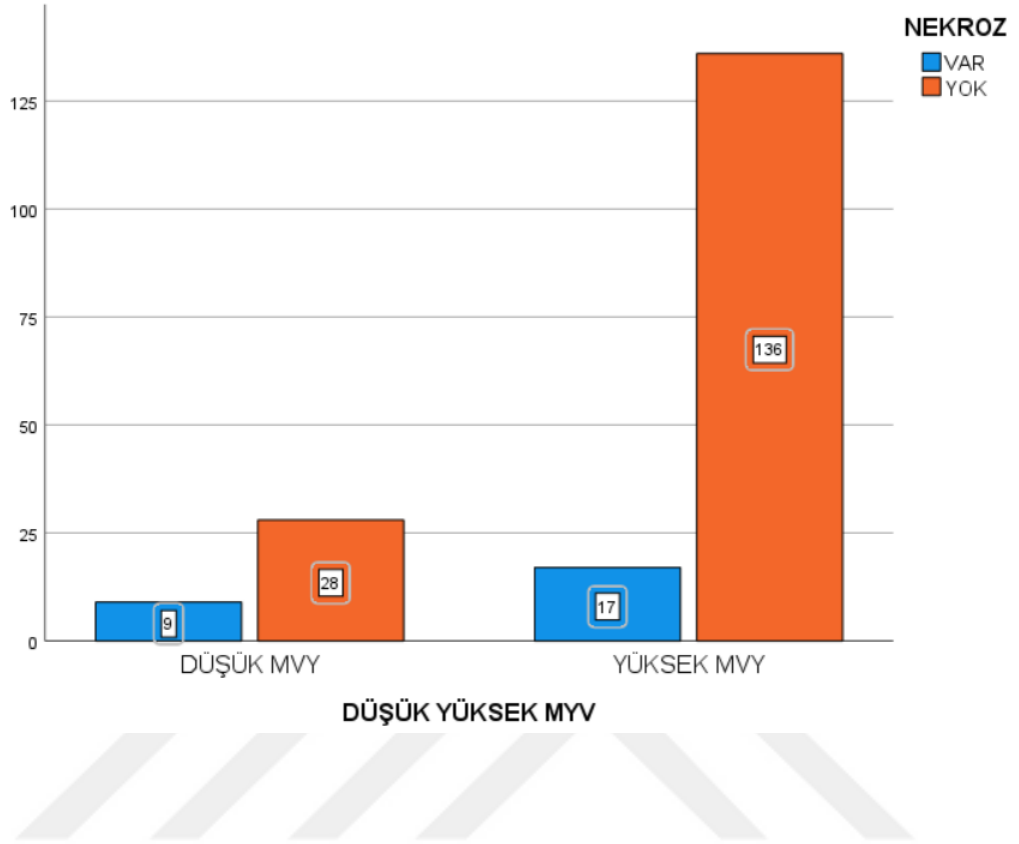
Şekil 3. Mikrovasküler yoğunluğun tümör derecesi ile ilişkisi



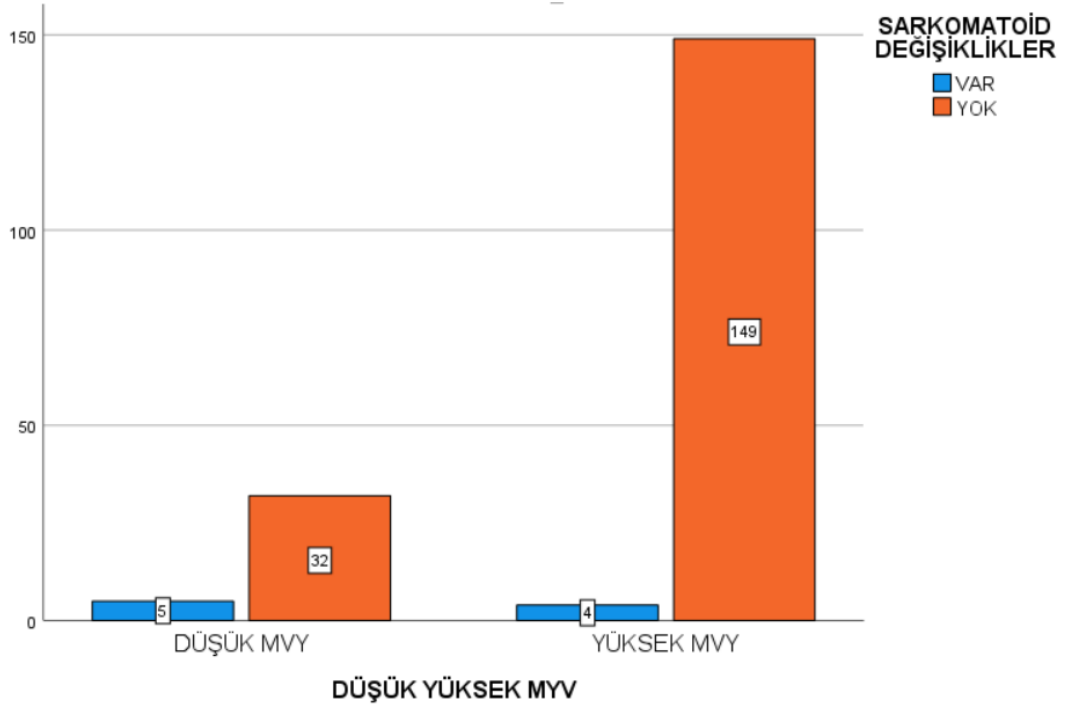
Şekil 4. Mikrovasküler yoğunluğun PTX3 ile ilişkisi



Şekil 5. Mikrovasküler yoğunluğun nekroz ile ilişkisi



Şekil 6. Mikrovasküler yoğunluğun sarkomatoid değişiklik ile ilişkisi



#### 4.5. PTP4A3 ile diğer klinikopatolojik bulguların ilişkisi

Hastaların PTP4A3 boyanma durumlarına göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımı **Tablo 15**'te özetlenmiştir.

PTP4A3 antikoruyla boyanma ile perirenal yağ doku invazyonu arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.046**). PTP4A3 ile pozitif boyanan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde perirenal yağ doku invazyonunda artış görüldüğü saptanmıştır. PTP4A3 boyanma durumu ve perirenal yağ doku invazyonu durumunun birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 7**'de gösterilmiştir.

PTP4A3 antikoruyla boyanma ile renal sinüs invazyonu arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.028**). PTP4A3 ile pozitif boyanan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde renal sinüs invazyonunda artış görüldüğü saptanmıştır. PTP4A3 boyanma durumu ve renal sinüs invazyonu durumunun birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 8**'de gösterilmiştir.

PTP4A3 antikoruyla boyanma ile T evresi arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.028**). PTP4A3 ile pozitif boyanan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde T evresinde artış görüldüğü saptanmıştır. PTP4A3 boyanma durumu ve T evresinin birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 9**'da gösterilmiştir.

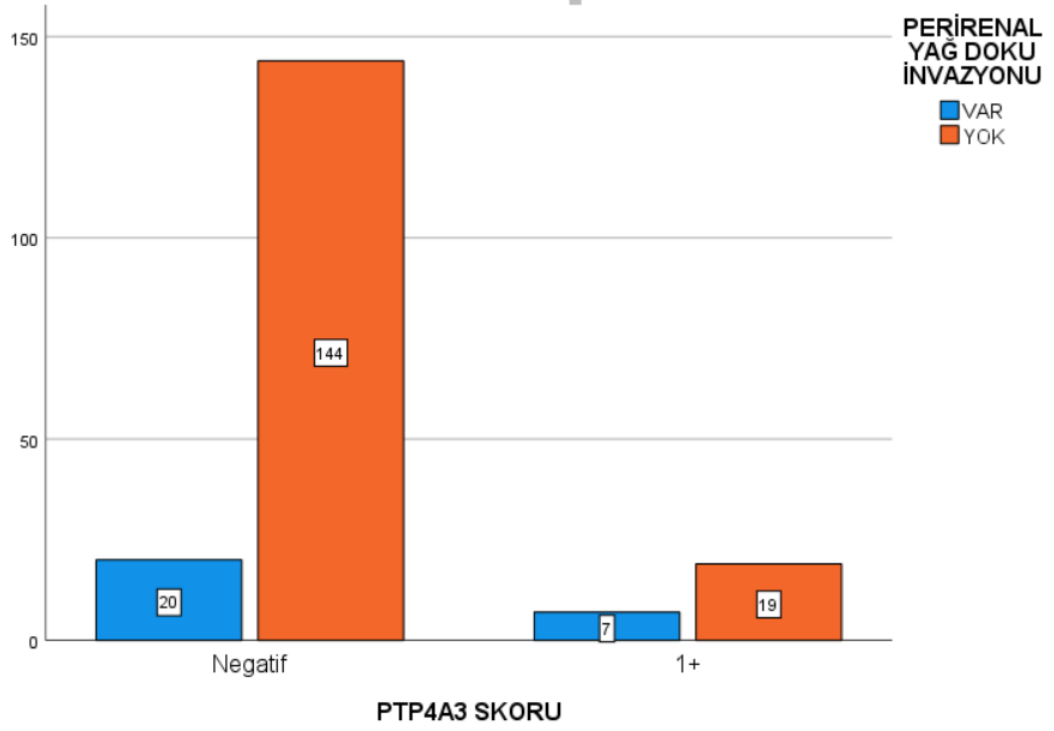
Çalışmamıza dahil edilen vakaların ortalama tümör boyutunun 5,7 cm olarak saptandı. PTP4A3 antikoruyla boyanma ile ortalama tümör boyutu arasındaki ilişki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmiştir (**p=0.005**). PTP4A3 ile pozitif boyanan vakaların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ortalama tümör boyutunun üzerinde olduğu saptanmıştır. PTP4A3 boyanma durumu ve ortalama tümör boyutunun birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 10**'da gösterilmiştir.

**Tablo 15.** PTP4A3 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

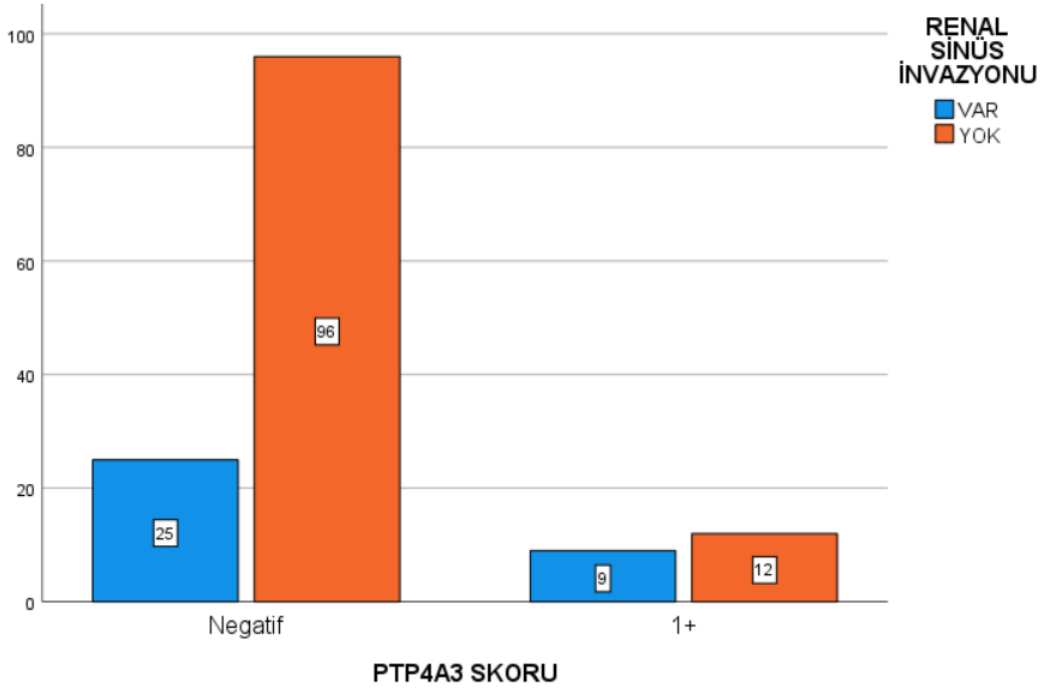
<b>ÖZELLİK</b>	<b>PTP4A3 NEGATİF (n=164)</b>	<b>PTP4A3 POZİTİF (n=26)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b> Erkek (n=108) Kadın (n=82)	89 75	19 7	0.072
<b>Yaş</b> ≤61 yıl (n=86) >61 yıl (n=104)	74 22	12 82	0.922
<b>Ortalama Tümör Boyutu</b> ≤5,7 cm (n=113) >5,7 cm (n=77)	104 60	9 17	<b>0.005</b>
<b>Tümör Histolojik Subtipi</b> Şeffaf (n=157) Papiller (n=24) Kromofob (n=9)	136 20 8	21 4 1	0.885
<b>Tümör Derecesi(Şeffaf ve Papiller)</b> 1 (n=32) 2 (n=84) 3 (n=45) 4 (n=20)	27 75 37 17	5 9 8 3	0.709
<b>Lokalizasyon</b> Sağ (n=98) Sol (n=92)	82 82	16 10	0.274
<b>Nefrektomi Tipi</b> Radikal (n=142) Parsiyel (n=48)	121 43	21 5	0.446
<b>Kapsül İnvazyonu</b> Var (n=91) Yok (n=99)	77 87	14 12	0.513
<b>Perirenal Yağ Doku İnvazyonu</b> Var (n=27) Yok (n=163)	20 144	7 19	<b>0.046</b>
<b>Renal Ven İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b> Var (n=11) Yok (n=131)	8 113	3 18	0.225
<b>Renal Sinüs İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b> Var (n=34) Yok (n=108)	25 96	9 12	<b>0.028</b>
<b>Nekroz</b> Var (n=26) Yok (n=164)	21 143	5 21	0.376

<b>Sarkomatoid Değişiklikler</b>			0.818
Var (n=9)	8	1	
Yok (n=181)	156	25	
<b>Rhabdoid Değişiklikler</b>			0.318
Var (n=3)	2	1	
Yok (n=187)	162	25	
<b>T Evresi</b>			<b>0.024</b>
T1A (n=72)	68	4	
T1B (n=45)	39	6	
T2A (n=17)	15	2	
T2B (n=5)	3	2	
T3A (n=51)	39	12	
<b>N Evresi</b>			0.436
NX (n=181)	157	24	
N0 (n=7)	5	2	
N1 (n=2)	2	0	
<b>M Evresi</b>			0.133
M0 (n=188)	163	25	
M1 (n=2)	1	1	
<b>Düşük Yüksek MVY</b>			0.618
Düşük MVY (n=37)	31	6	
Yüksek MVY (n=153)	133	20	
<b>PTX3 Ekspresyonu</b>			0.909
Negatif (n=155)	134	21	
Pozitif (n=35)	30	5	

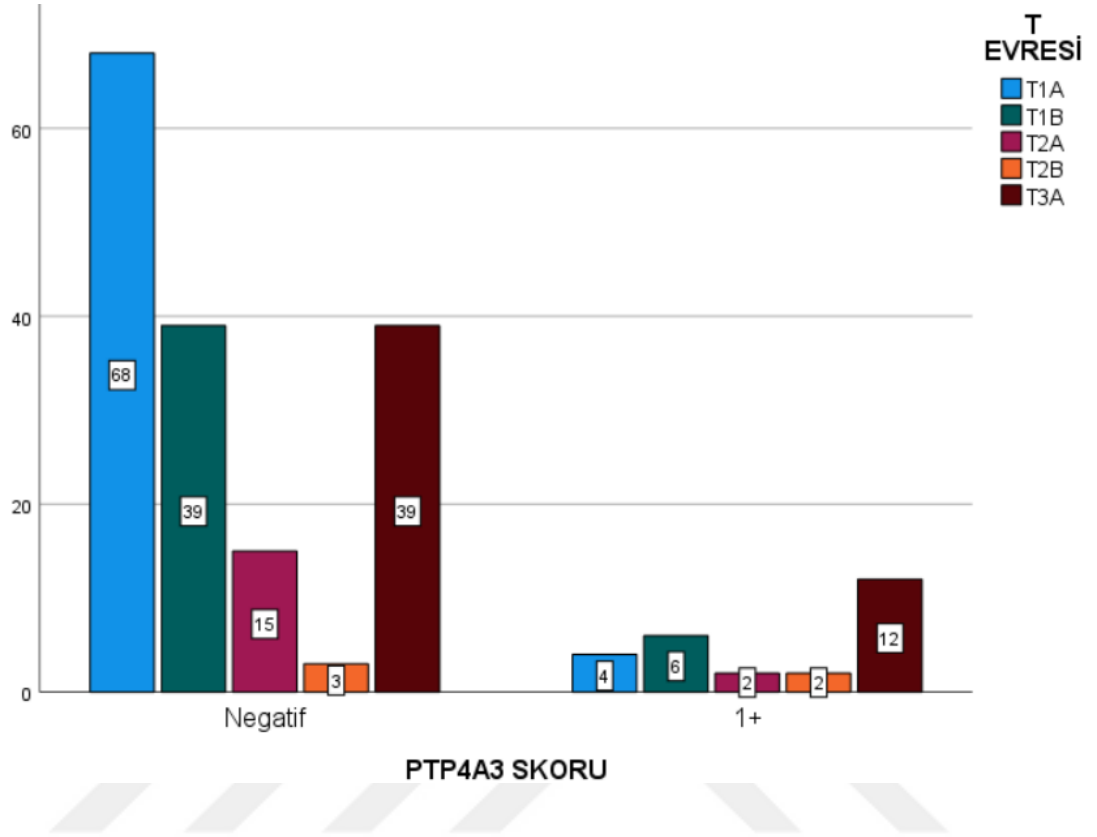
Şekil 7. PTP4A3 ekspresyonunun perirenal yağ doku invazyonu ile ilişkisi



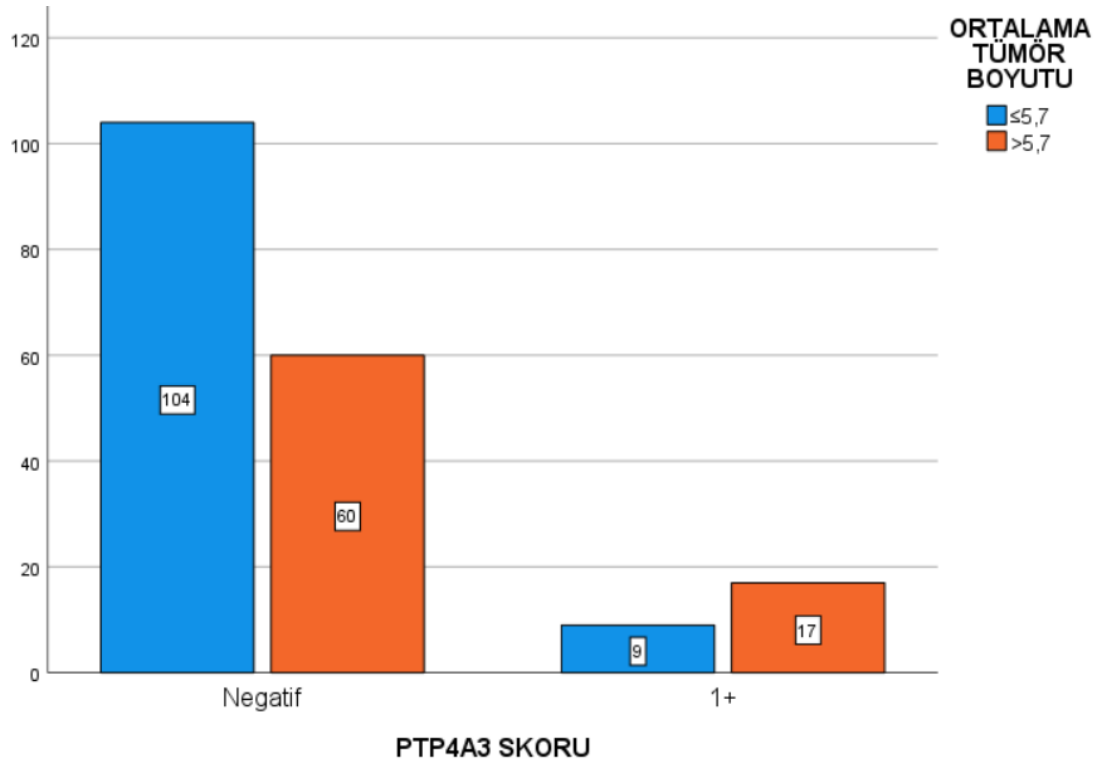
Şekil 8. PTP4A3 ekspresyonunun renal sinüs invazyonu ile ilişkisi



Şekil 9. PTP4A3 ekspresyonunun T evresi ile ilişkisi



Şekil 10. PTP4A3 ekspresyonunun ortalama tümör boyutu ile ilişkisi



#### 4.6. PTX3 ile diğer klinikopatolojik bulguların ilişkisi

Hastaların PTX3 boyanma durumlarına göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımını **Tablo 16**'da özetlenmiştir.

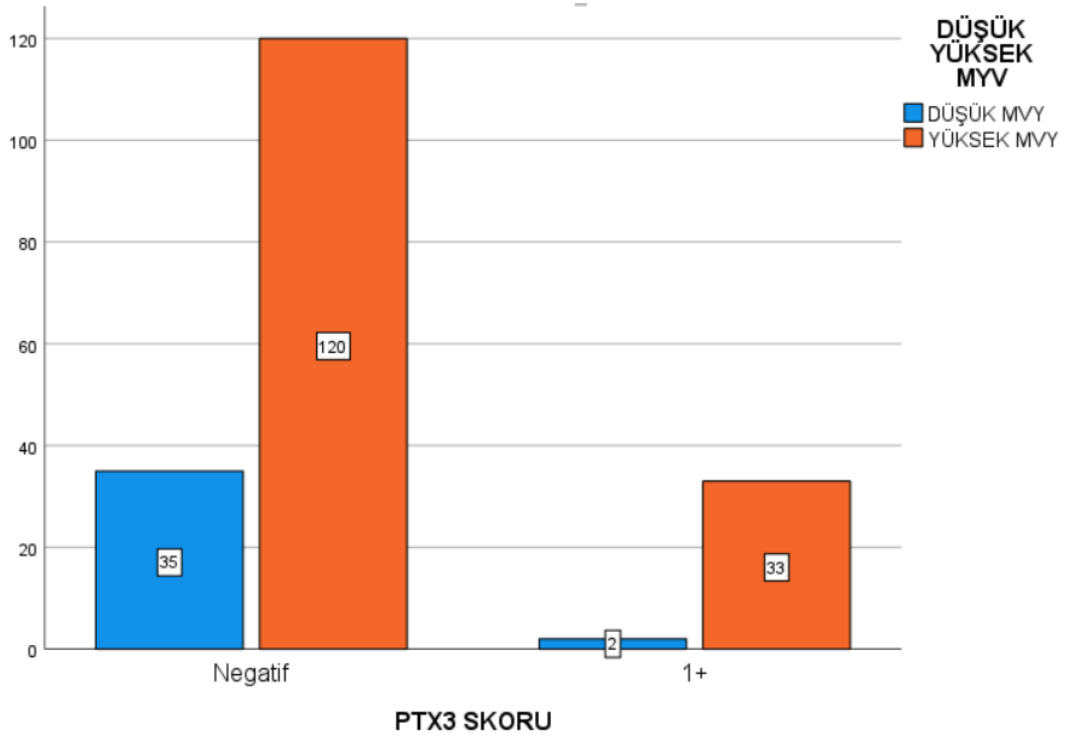
Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir parametre olan mikrovasküler yoğunluk ile PTX3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (**p=0.023**). PTX3 ekspresyonu olan vakalarda daha yüksek mikrovasküler yoğunluk tespit edildi. MVY ve PTX3 boyanma durumunun birbiriyle olan ilişkisi **Şekil 11**'de gösterilmiştir.

**Tablo 16.** PTX3 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

<b>ÖZELLİK</b>	<b>PTX3 NEGATİF (n=155)</b>	<b>PTX3 POZİTİF (n=35)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b> Erkek (n=108) Kadın (n=82)	90 65	18 17	0.474
<b>Yaş</b> ≤61 yıl (n=86) >61 yıl (n=104)	70 85	16 19	0.953
<b>Ortalama Tümör Boyutu</b> ≤5,7 cm (n=113) >5,7 cm (n=77)	91 64	22 13	0.652
<b>Tümör Histolojik Subtipi</b> Şeffaf (n=157) Papiller (n=24) Kromofob (n=9)	128 19 8	29 5 1	0.813
<b>Tümör Derecesi (Şeffaf ve Papiller)</b> 1 (n=32) 2 (n=84) 3 (n=45) 4 (n=20)	21 72 37 17	11 12 8 3	0.092
<b>Lokalizasyon</b> Sağ (n=98) Sol (n=92)	85 70	13 22	0.058
<b>Nefrektomi Tipi</b> Radikal (n=142) Parsiyel (n=48)	117 38	25 10	0.618
<b>Kapsül İnvazyonu</b> Var (n=91) Yok (n=99)	76 79	15 20	0.509

<b>Perirenal Yağ Doku İnvazyonu</b> Var (n=27) Yok (n=163)	22 133	5 30	0.989
<b>Renal Ven İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b> Var (n=11) Yok (n=131)	11 106	0 25	0.110
<b>Renal Sinüs İnvazyonu (Radikal Nefrektomi)</b> Var (n=34) Yok (n=108)	28 89	6 19	0.994
<b>Nekroz</b> Var (n=26) Yok (n=164)	22 133	4 31	0.667
<b>Sarkomatoid Değişiklikler</b> Var (n=9) Yok (n=181)	9 146	0 35	0.144
<b>Rhabdoid Değişiklikler</b> Var (n=3) Yok (n=187)	2 153	1 34	0.502
<b>T Evresi</b> T1A (n=72) T1B (n=45) T2A (n=17) T2B (n=5) T3A (n=51)	59 35 15 5 41	13 10 2 0 10	0.714
<b>N Evresi</b> NX (n=181) N0 (n=7) N1 (n=2)	147 6 2	34 1 0	0.761
<b>M Evresi</b> M0 (n=188) M1 (n=2)	154 1	34 1	0.247
<b>Düşük Yüksek MVY</b> Düşük MVY (n=37) Yüksek MVY (n=153)	35 120	2 33	<b>0.023</b>
<b>PTP4A3 ekspresyonu</b> Negatif (n=164) Pozitif (n=26)	134 30	21 5	0.909

**Şekil 11.** PTX3 ekspresyonunun mikrovasküler yoğunluk ile ilişkisi

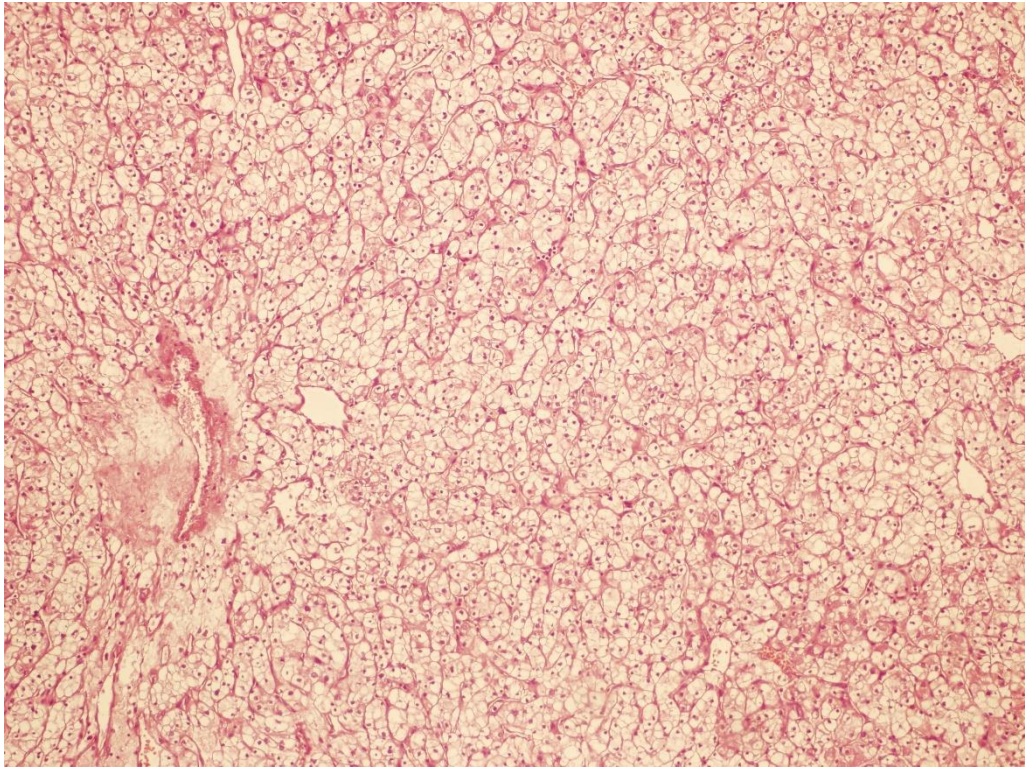


## RESİMLER

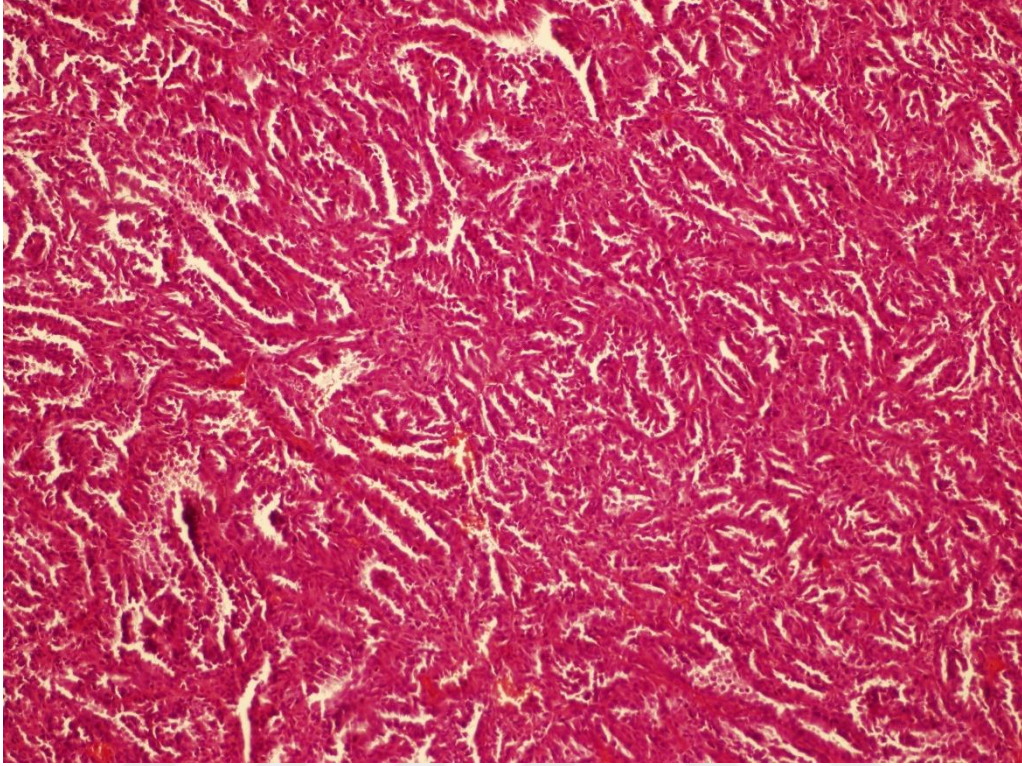
**Resim 2.** Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preparat



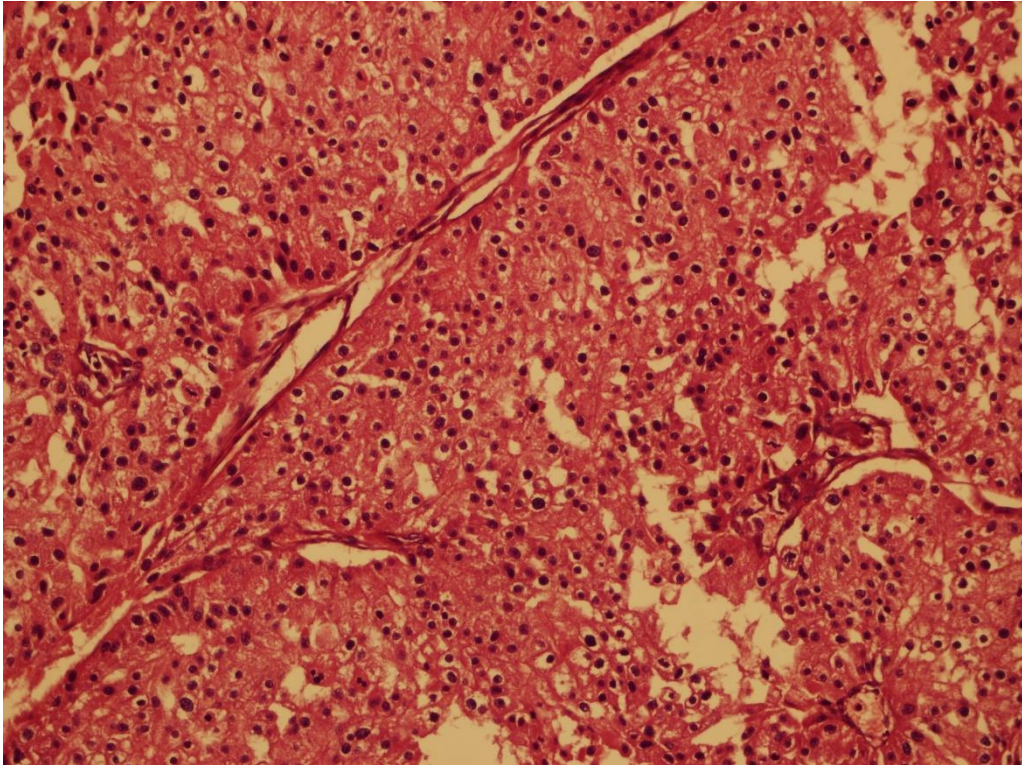
**Resim 3.** Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (H&E, x100)



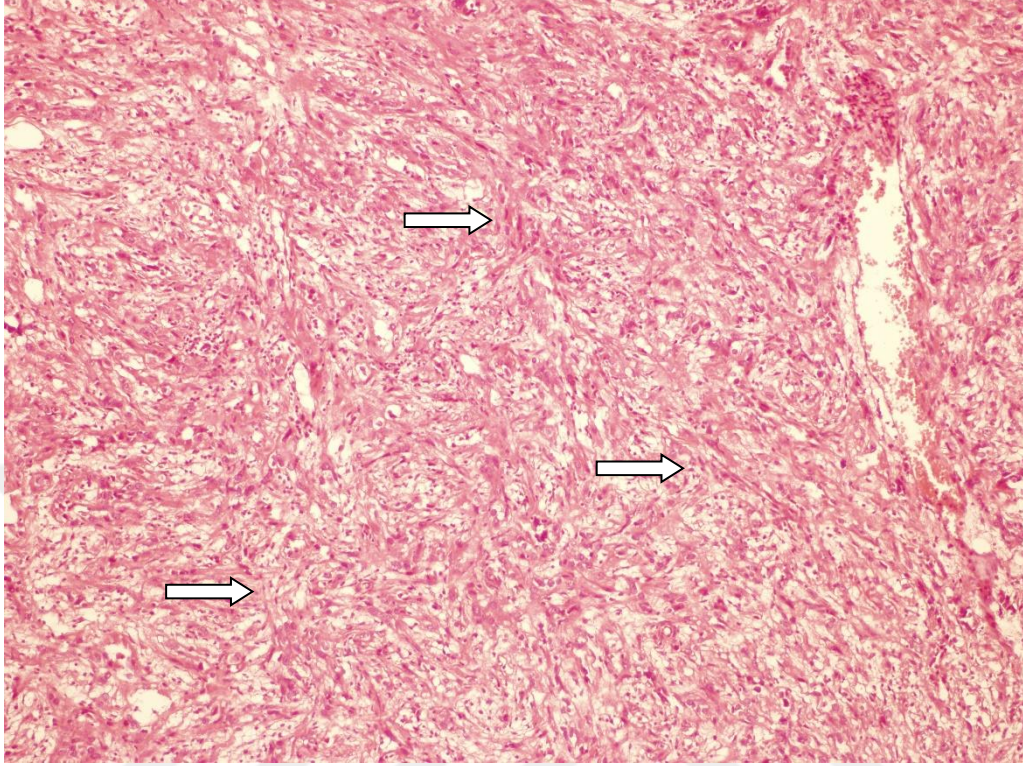
**Resim 4.** Papiller renal hücreli karsinom (H&E, x100)



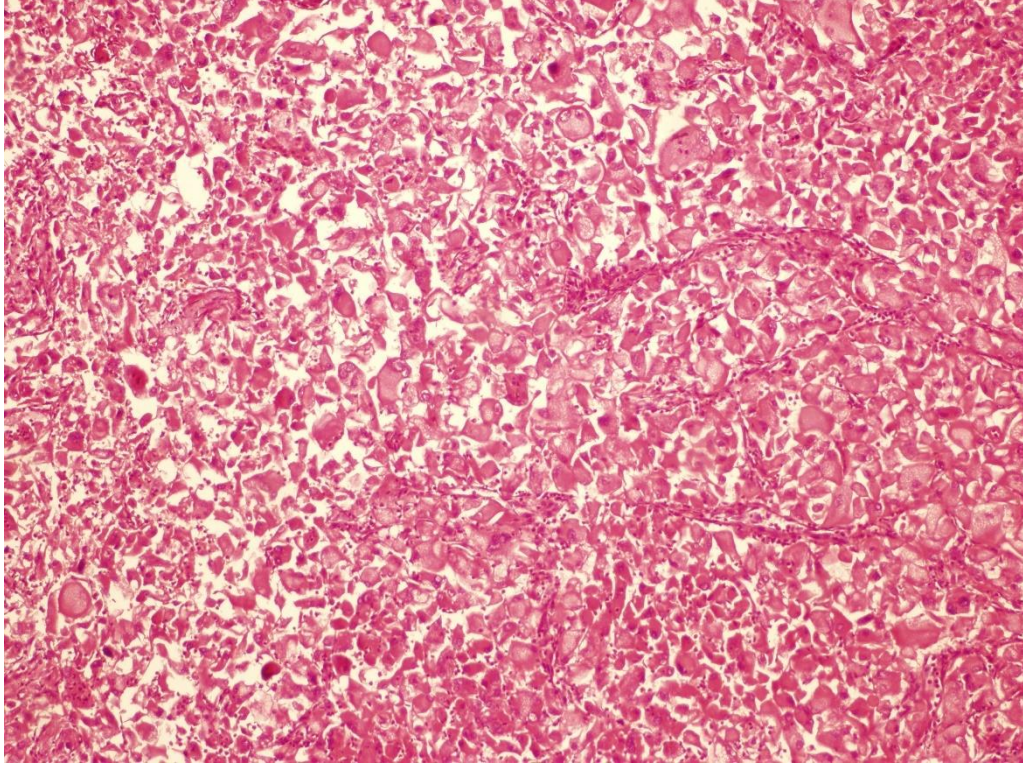
**Resim 5.** Kromofob renal hücreli karsinom (H&E, x200)



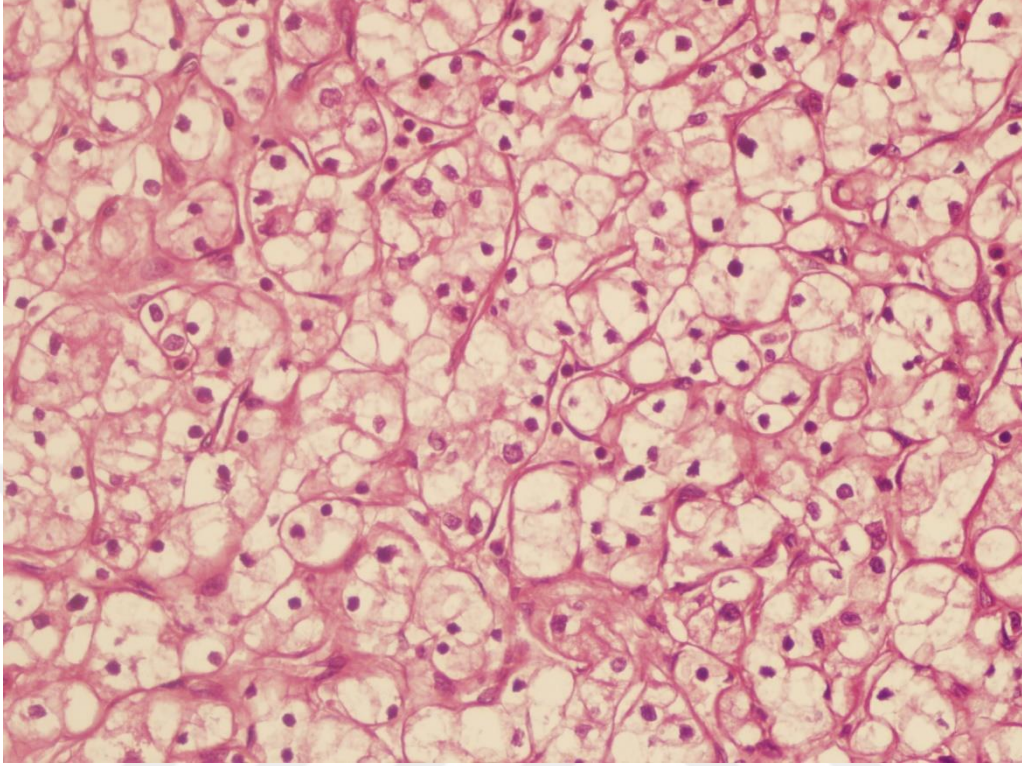
**Resim 6.** Sarkomatoid değişikler (H&E, x100)



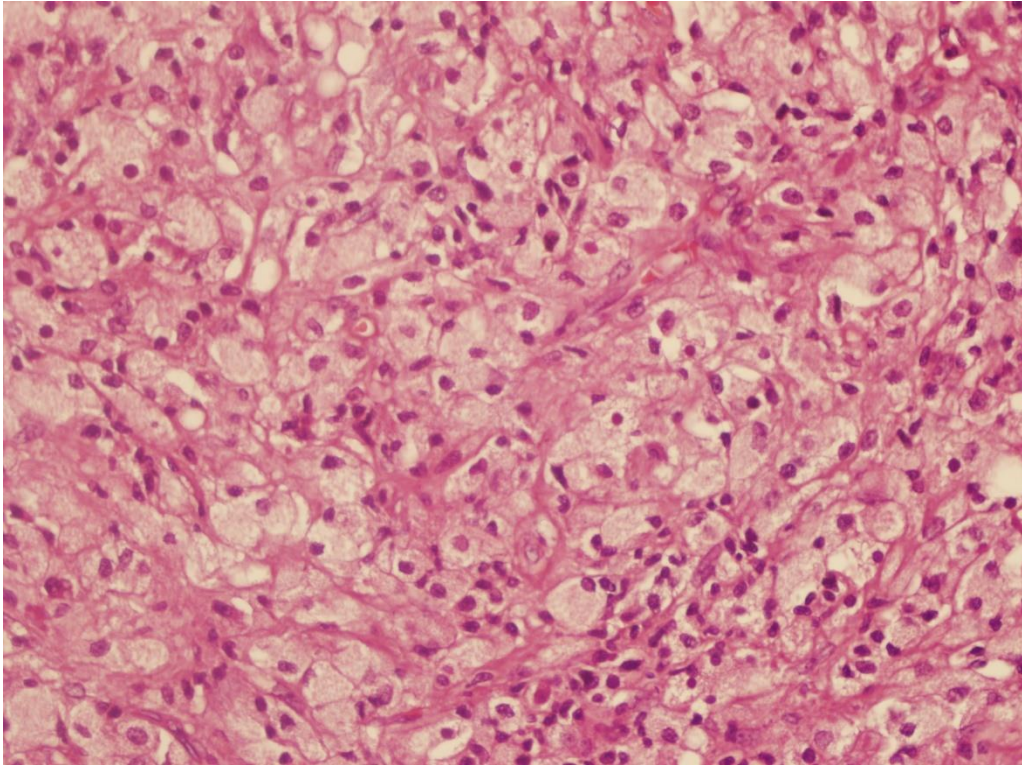
**Resim 7.** Rhabdoid değişikler (H&E, x100)



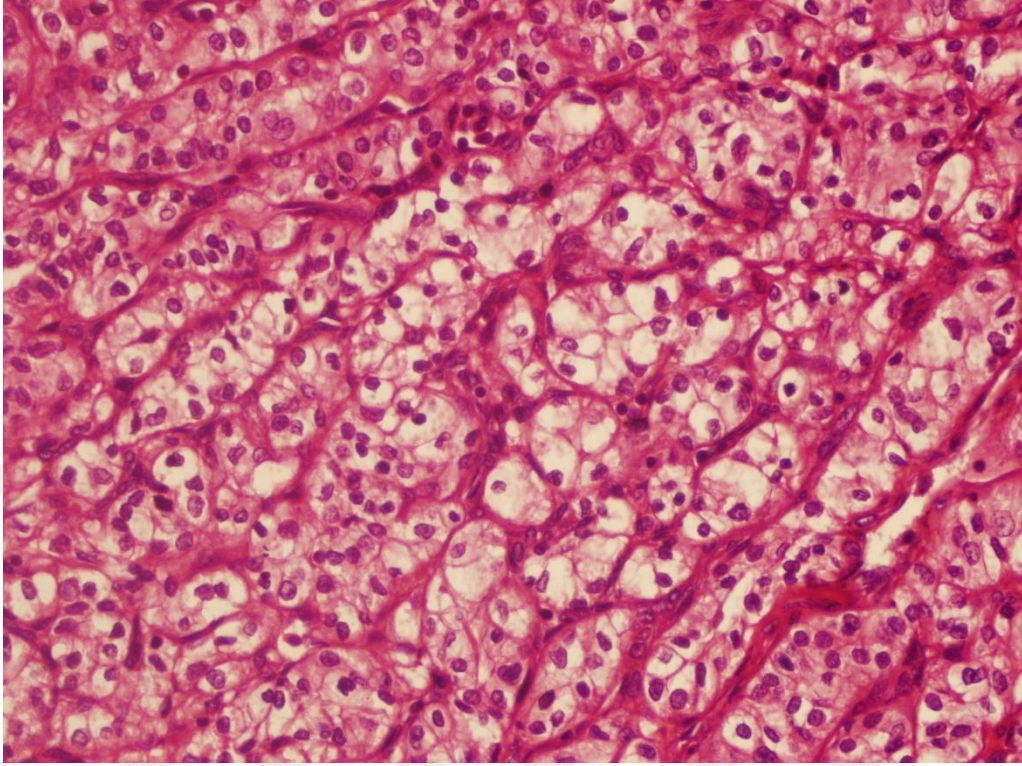
**Resim 8.** WHO/ISUP derece 1 tümör (H&E, x400)



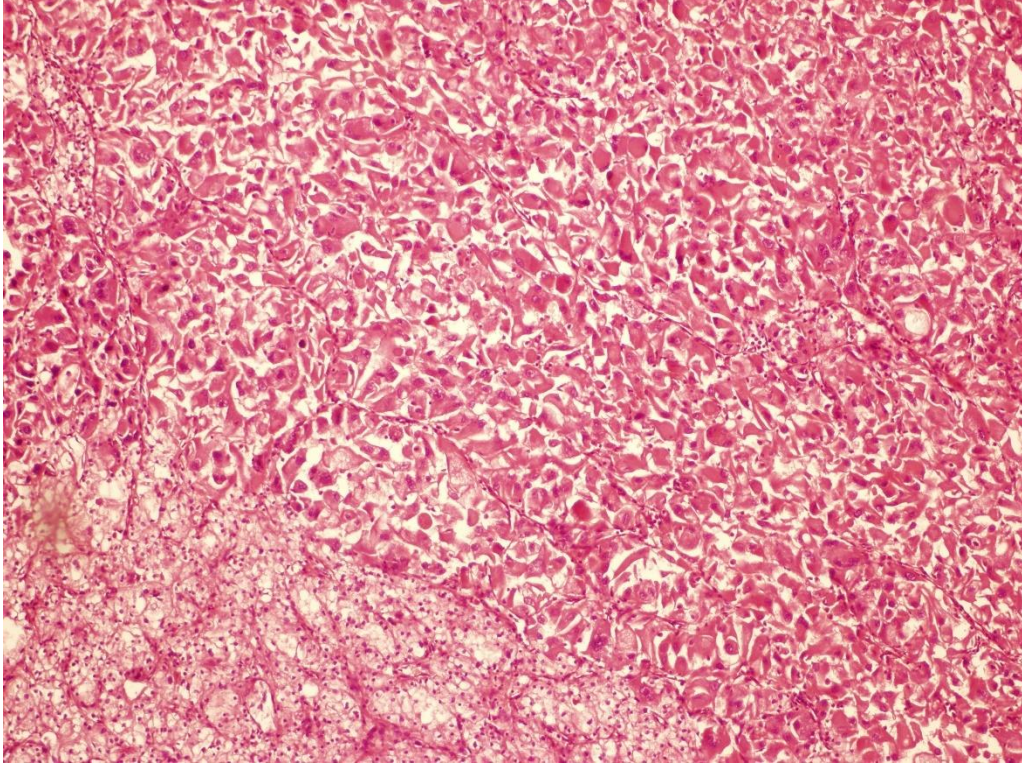
**Resim 9.** WHO/ISUP derece 2 tümör (H&E, x400)



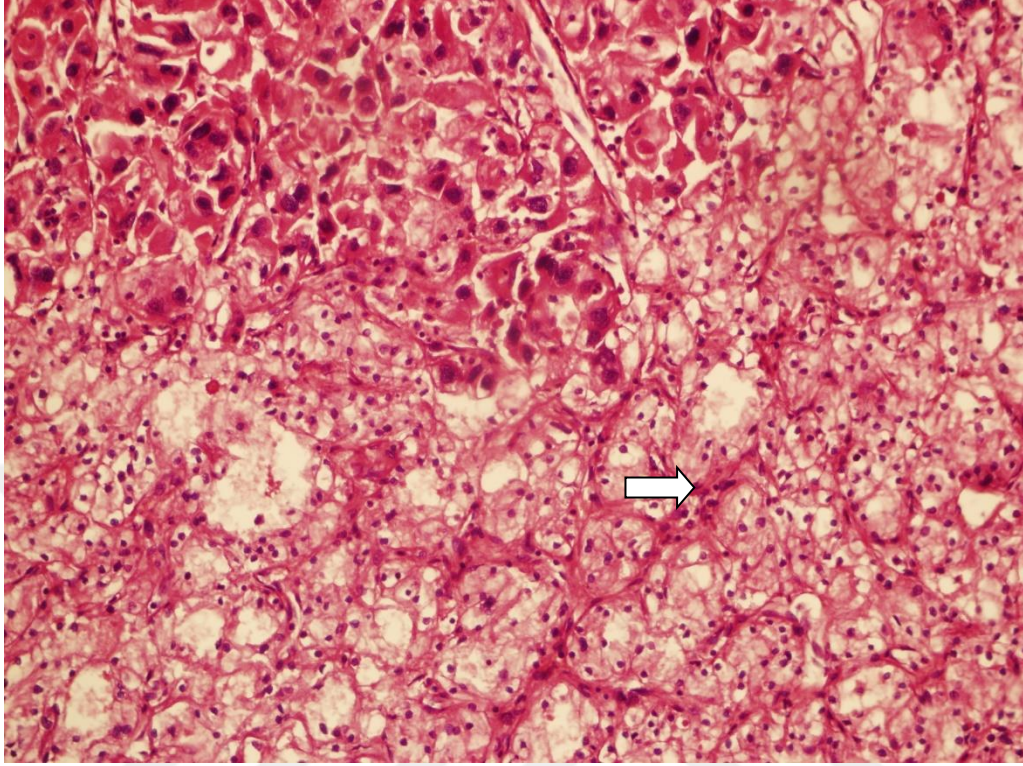
**Resim 10.** WHO/ISUP derece 3 tümör (H&E, x400)



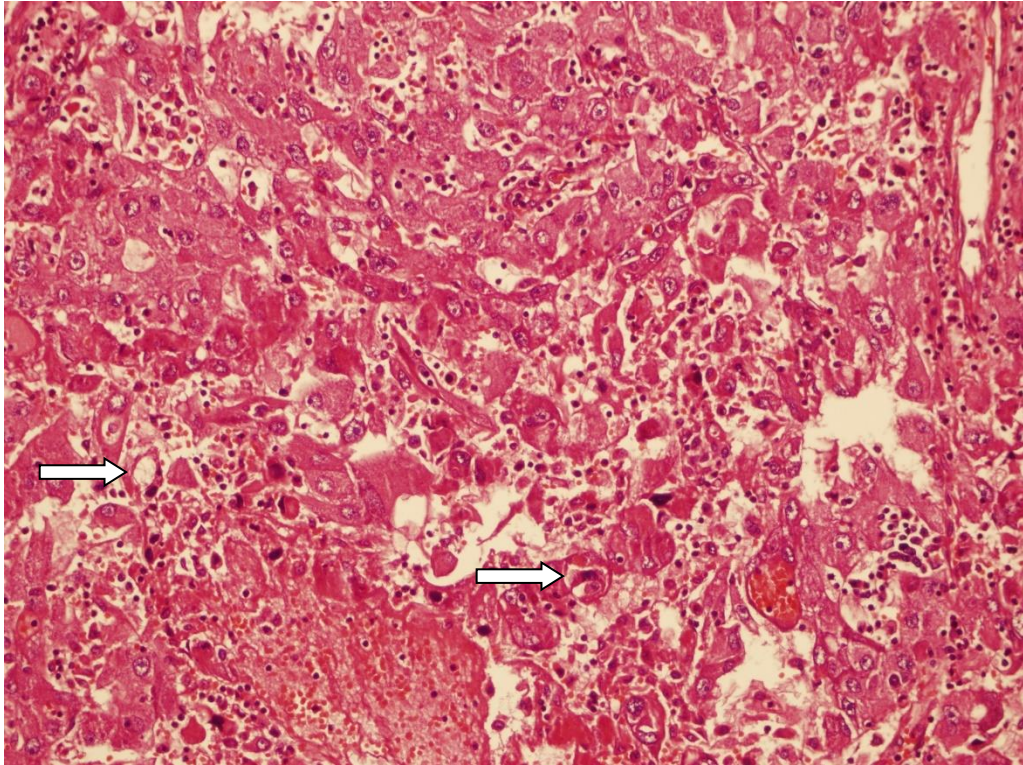
**Resim 11.** WHO/ISUP derece 4 tümör (H&E, x100)



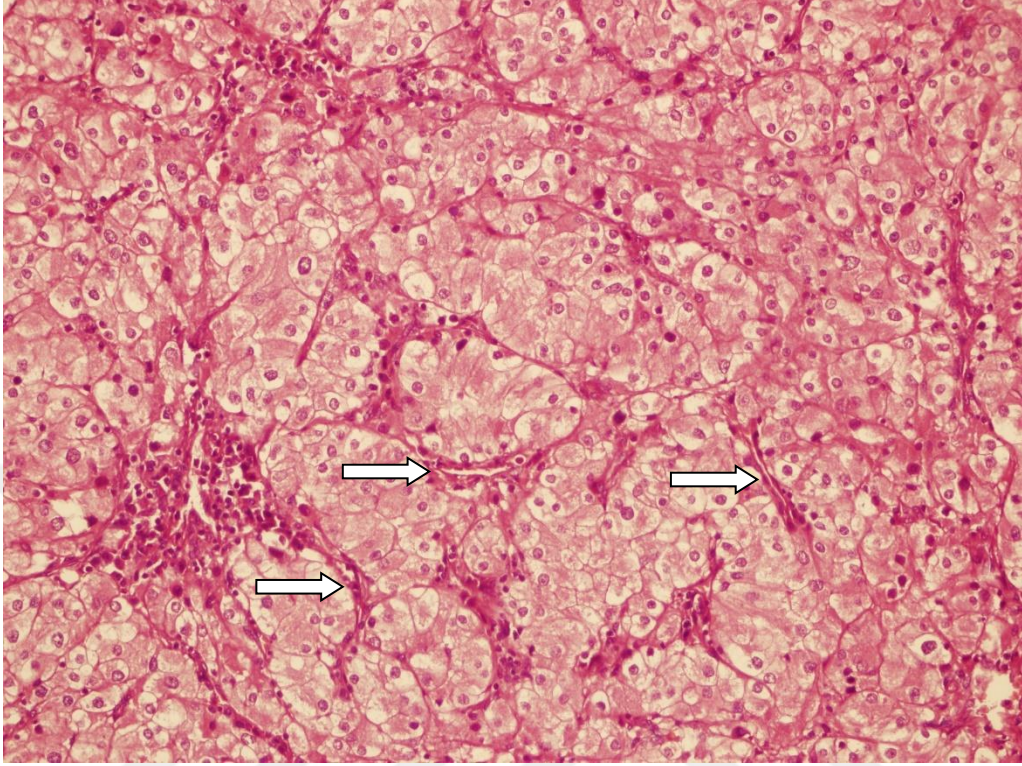
**Resim 12.** Mikrovasküler yoğunluğu derece 1 olan olgu (H&E, x200)



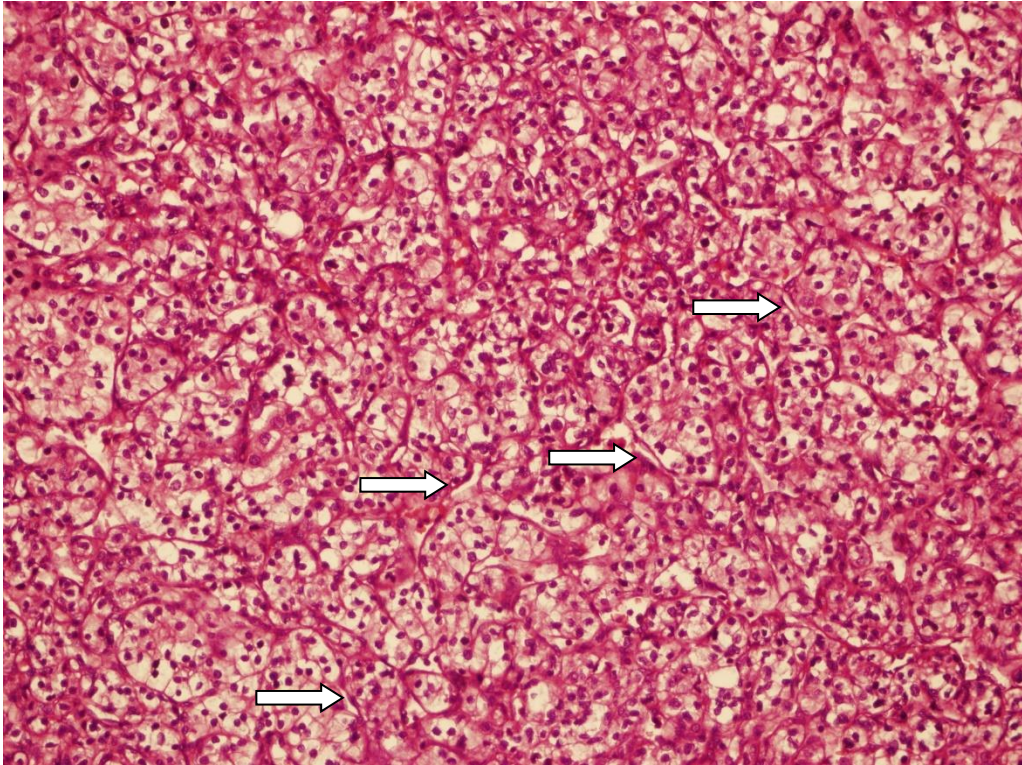
**Resim 13.** Mikrovasküler yoğunluğu derece 2 olan olgu (H&E, x200)



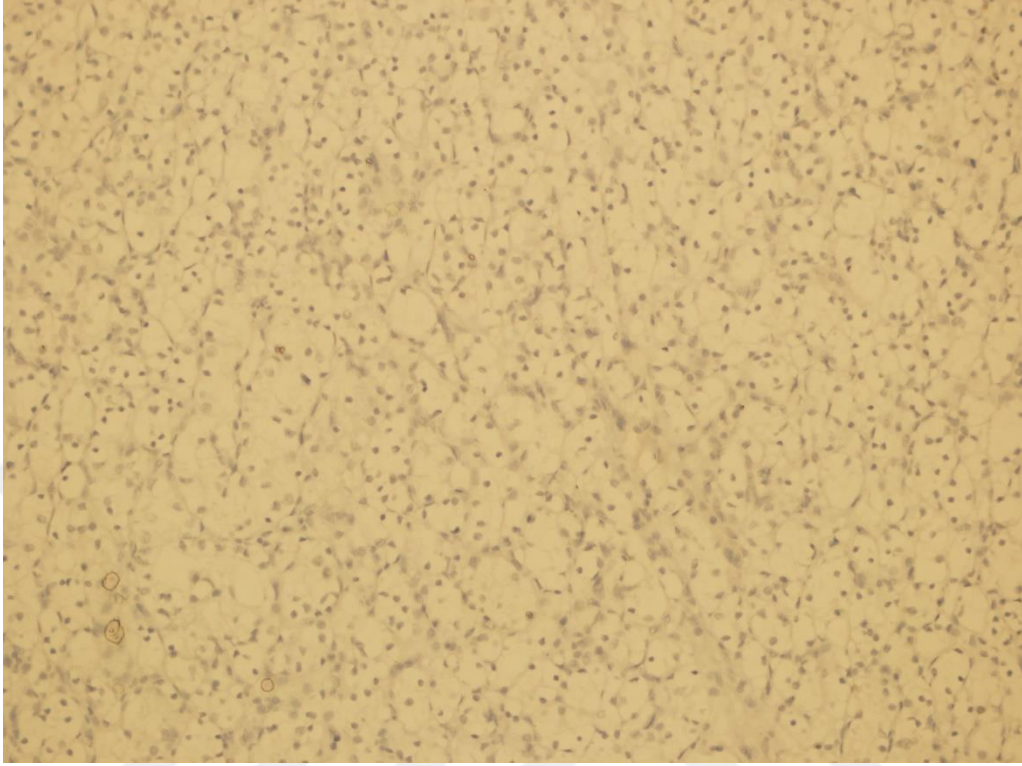
**Resim 14.** Mikrovasküler yoğunluğu derece 3 olan olgu (H&E, x200)



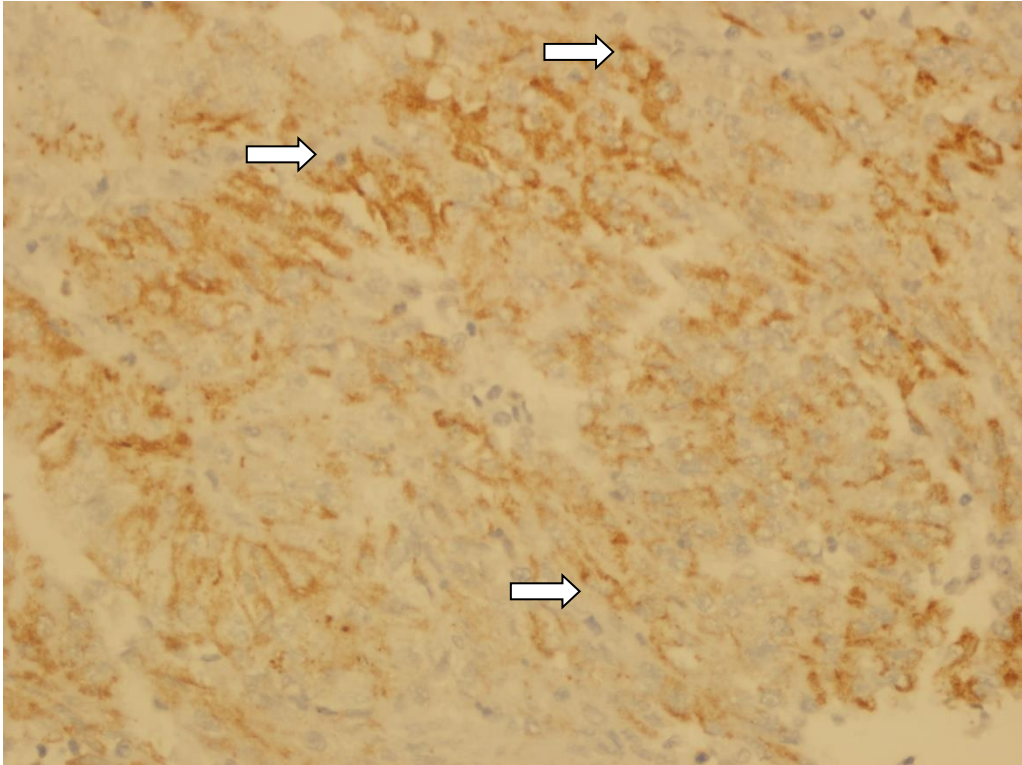
**Resim 15.** Mikrovasküler yoğunluğu derece 4 olan olgu (H&E, x200)



**Resim 16.** PTP4A3 negatif olgu (H&E, x200)



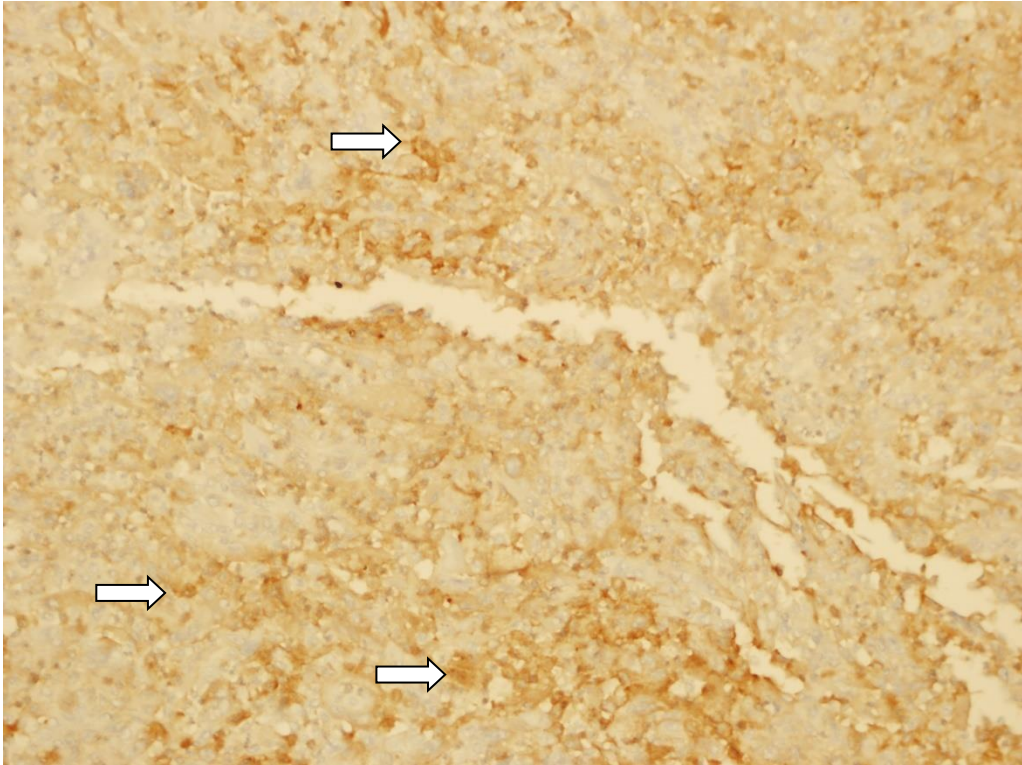
**Resim 17.** PTP4A3 pozitif olgu (H&E, x200)



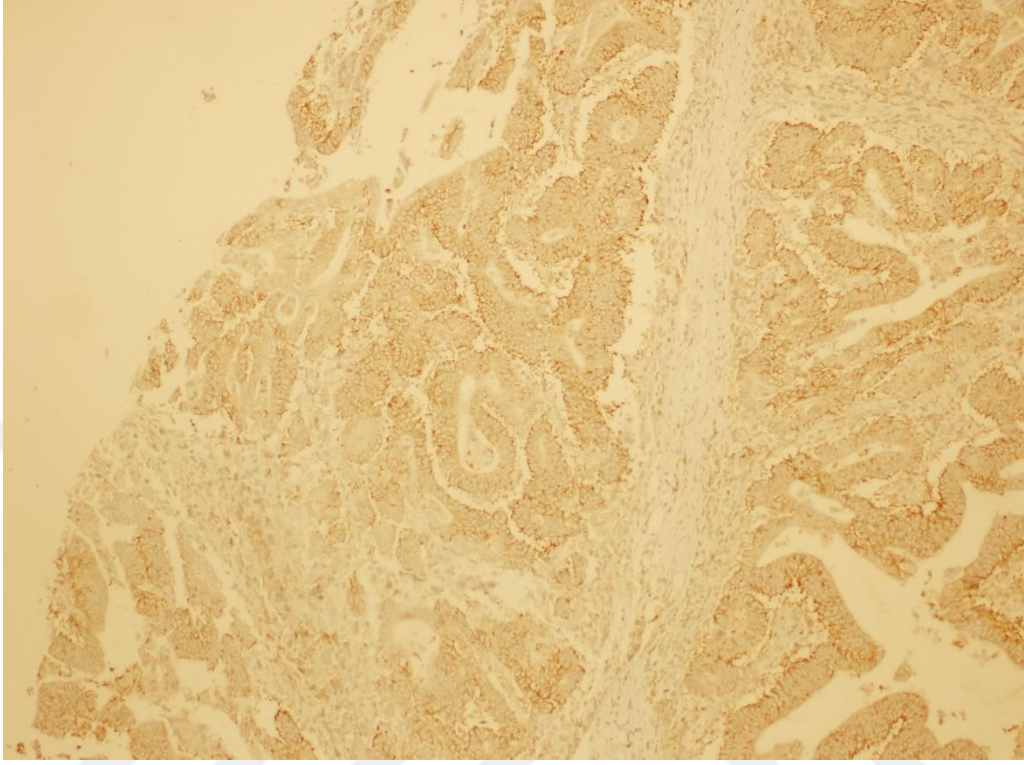
**Resim 18.** PTX3 negatif olgu (H&E, x100)



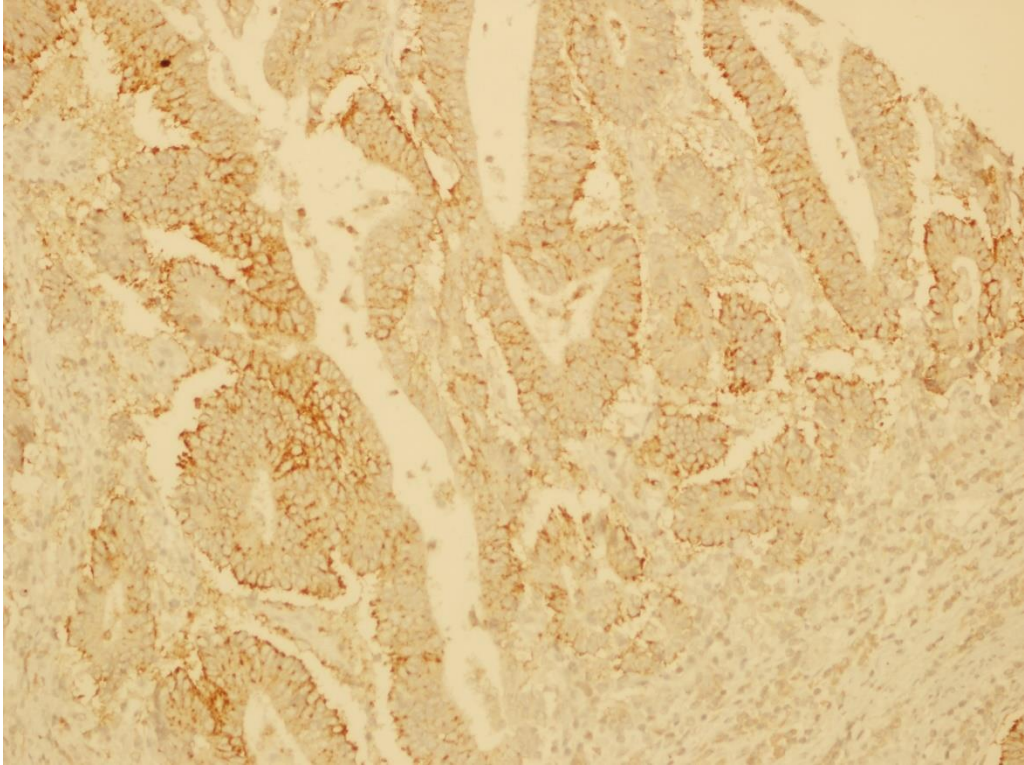
**Resim 19.** PTX3 pozitif olgu (H&E, x200)



**Resim 20.** PTP4A3 için immünohistokimyasal kontrol dokusu (kolon karsinomu) (x100)



**Resim 21.** PTX3 için immünohistokimyasal kontrol dokusu (kolon karsinomu) (x200)



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda literatürde prognostik değeri olduğu tespit edilen çalışmaların mevcut olduğu mikrovasküler yoğunluk (MVY) değerlendirmesi yapıldı (7,8). Bununla beraber literatürde renal hücreli karsinomlarda yapılmış yalnızca bir çalışma bulunan PTP4A3 ve yine daha önce renal hücreli karsinomlarda immünohistokimyasal olarak yapılmış bir çalışması olmayan PTX3 immünbelirteçleri ilgili bir bilimsel çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda MVY'deki azalma ile renal hücreli karsinomlarda prognostik değeri bulunan WHO/ISUP derecesinde artma, sarkomatoid değişikliklerin varlığı, nekroz varlığı gibi histopatolojik bulgular ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. MVY'deki artış ile çalışmamızda kullandığımız immünbelirteç olan PTX3 pozitifliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız immünbelirteçler PTP4A3, PTX3 ve MVY ile birçok prognostik faktör arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Çalışmamız bu üç parametre bakımından literatürdeki en geniş ve en kapsamlı çalışmadır.

Literatürde renal hücreli karsinomlarda yaşın prognostik değeri olduğuna dair yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Yusim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gençlerde daha düşük evreli tümörler görülürken, ileri yaş grubunda ise daha yüksek evreli tümörler görüldüğü belirtilmektedir (64). Ayrıca Egen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir (65). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ileri yaşta daha sık gözüktüğü tespit edilmiştir.

Literatürde yaş ve mikrovasküler yoğunluk arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Mohseni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaş ile MVY arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (66). Ayrıca literatürde yaş ile PTP4A3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (67). Diğer taraftan literatürde yaş ve PTX3 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş ile bu üç parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda kadın cinsiyette daha yüksek MVY'ye sahip tümörler tespit edilmiştir. Bu iki parametre arasında istatistiksel olarak da anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuca göre yüksek MVY'nin iyi prognoz bulgusu olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde de bu bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur (7, 9, 71, 72). Ayrıca literatürde renal hücreli karsinomların kadın cinsiyetteki prognozunun daha iyi olduğu belirtilmektedir. Erkek hastaların kadın hastalara göre tanı anında tümörlerinin daha yüksek evreli, daha büyük boyutlu ve daha yüksek dereceli olması bu durumu desteklemektedir (68).

Literatürde tümör lokalizasyonu ile prognoz arasındaki inceleyen çalışmalarda sağ tarafta lokalize tümörlerin daha küçük boyutta olduğu ve daha az lenf nodu metastazı yaptığı ifade edilmektedir (69). Çalışmamızda sağ tarafta lokalize olan tümörlerde daha yüksek oranda MVY görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Bu durum yüksek MVY'nin iyi prognoz bulgusu olabileceğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda PTP4A3 eksprese eden vakalardaki tümör boyutunun, negatif vakalara göre daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Tümör boyutu renal hücreli karsinomlarda önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutunun artışıyla birlikte tümörün metastaz yapma riskinin de arttığı bilinmektedir (70). Çalışmamızda PTP4A3 ekspresyonunun daha büyük boyutlu tümörlerde görülmesi, PTP4A3 ekspresyonunun kötü prognoz bulgusu olabileceğini göstermektedir.

Literatürde Jilaveanu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada MVY ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (9). Diğer taraftan düşük MVY ile büyük tümör boyutu arasında ilişki bildiren yayınlar da mevcuttur. Çalışmamızda tümör boyutu ile MVY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu ile ilgili literatürdeki farklı bilgiler nedeniyle daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde düşük tümör derecesi ile yüksek MVY arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bu hastaların prognozu ve sağkalımının daha iyi olduğu belirtilmektedir

(7, 9, 71, 72). Çalışmamızda tümör derecesi düşük olan vakalarda tümörlerin daha yüksek oranda MVY'ye sahip oldukları görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız bu yönüyle literatürü desteklemektedir.

Song ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PTP4A3 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında, çalışmamızla benzer olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (67). PTX3 ekspresyonu ile tümör derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ancak Netti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek serum PTX3 düzeyi ile yüksek tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (13). Bulgularımız literatürle uyumlu olmakla beraber bu iki parametre ile ilişkili çalışmaların azlığı nedeniyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

Literatürde yüksek MVY'nin şeffaf hücreli subtiple ilişkili olduğu ve iyi prognostik faktörler arasında yer aldığı ifade edilmiştir. PTP4A3 açısından ise subtipler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (9, 67). Yukarıda belirtildiği gibi PTX3 açısından literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tümör histolojik subtipi ile MVY, PTP4A3 ve PTX3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki tespit edemedik. Bu konuyla ilişkili çalışmaların azlığı nedeniyle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde Minardi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada renal kapsül invazyonu ile MVY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (73). Çalışmamızda da hem MVY hem de kullandığımız diğer immünbelirteçler ile renal kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum literatürü desteklemekle beraber mevcut çalışmaların azlığı nedeniyle daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

Perirenal yağ doku invazyonu ve renal sinüs invazyonunun varlığı tümör evresini yükseltmesi nedeniyle olumsuz bir prognostik faktördür (5). Çalışmamızda PTP4A3 ekspresyonu ile perirenal yağ doku ve renal sinüs invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu durum PTP4A3 ekspresyonunun renal hücreli karsinomlarda kötü bir prognostik belirteç

olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuyla ilişkili çalışmaların oldukça az olması nedeniyle daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda MVY, PTP4A3 ve PTX3 ile nefrektomi tipi ve renal ven invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle literatüre katkı bakımından oldukça değerlidir.

Literatürde tümör nekrozunun varlığı ile düşük MVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (9, 72, 73). Çalışmamızda da tümör nekrozu ile düşük MVY arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürü ve düşük MVY'nin kötü prognostik gösterge olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda PTP4A3 ve PTX3 ekspresyonları ile tümör nekrozu ve sarkomatoid/rhabdoid değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu iki parametre ile tümör nekrozu ve sarkomatoid/rhabdoid değişiklik arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız literatüre önemli bir katkı sağlamakla beraber bu konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mertz ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada düşük MVY ile sarkomatoid değişiklik varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (72). Çalışmamızda da benzer olarak yüksek MVY'ye sahip tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az sarkomatoid değişiklik saptanmıştır. Bulgularımız literatürü desteklemekte ve düşük MVY'nin kötü bir prognostik parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda MVY ile tümörde görülen rhabdoid değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu iki parametre arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Literatürde lenf nodu metastazı/uzak metastaz varlığı ile düşük MVY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (72).

Çalışmamızda ise MVY ve lenf nodu metastazı/uzak metastaz varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bilgi her ne kadar düşük MVY'nin kötü prognostik parametre olduğunu desteklese de, sonuçlarımızda görülen uyumsuz bulguların çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle ve retrospektif çalışmalarda görülen iç kısıtlamalarla ilişkili olduğu (hasta popülasyonu, örnekleme yanlılığı vs.) düşünülmüştür.

Song ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PTP4A3 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (67). PTX3 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ancak Netti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek serum PTX3 düzeyi ile lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (13). Sonuçlarımız literatürü desteklemekle beraber bu ilişkiyle ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda PTP4A3 ve PTX3 ekspresyonları ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde belirtilen bu parametre arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasını gerek duyulmaktadır.

Mertz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek MVY ile düşük T evresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bu hastaların prognozu ve sağkalımının daha iyi olduğu belirtilmiştir (72). Çalışmamızda ise MVY ile T evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu literatür bilgisi çalışmamızda gözlediğimiz yüksek MVY'nin iyi bir prognostik parametre olduğu bulgusunu desteklemekle beraber, herhangi bir ilişki saptamamızın, yukarıda belirtildiği gibi, çalışmamızın retrospektif kısıtlamalarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak literatürde yüksek MVY'nin renal hücreli karsinom olgularında prognoza etkisi hakkında net bir konsensus mevcut değildir (72). PTP4A3 ve PTX3 ile ilgili çalışmalar literatürde oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda, yüksek MVY'nin daha iyi prognoz bulgusu olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (72). Ayrıca PTP4A3 ekspresyonunun renal hücreli karsinomlarda olumsuz bir prognostik faktör

olabileceği yönünde bulgular tespit edilmiştir. PTX3 ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda literatürde kısıtlı bilgi bulunan ancak umut vaat eden üç parametre üzerinde analiz yaptık. Bu yönüyle çalışmamız literatüre katkı açısından oldukça değerlidir.

Literatürdeki çalışmalar, bu üç parametrenin de prognozun yanında tedavi açısından da önemini ortaya koymaktadır. Literatürdeki çalışmalarda birçok tümörde yüksek miktarda salgılanan PTP4A3'ü bloke edecek PTP4A3 inhibitörlerinin sadece renal hücreli karsinomların değil birçok tümörün hedefli tedavilerinde kullanabilecek potansiyeli bulunduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca PTP4A3 (PRL-3) ile ilgili ileri evre solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde yapılan geniş kapsamlı ve kontrollü bir çalışmada PRL-zumab'ın güvenli ve hastalarca tolere edilebilir bir terapötik ajan olduğu değerlendirilmiştir (74). Ek olarak renal hücreli karsinomların tedavisinde damarı hedef alan tedavilerin kullanımını gün geçtikçe artmakta ve prognostik yararı görülmektedir (9).

## 6. SONUÇLAR

SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği arşivindeki 190 renal hücreli karsinom tanılı hastanın tümör içeren bloklarından elde edilen doku kesitlerinde mikroskopik olarak mikrovasküler yoğunluk değerlendirmesi ve ayrıca beraberinde PTP4A3 ve PTX3 antikorlarıyla yapılan immünohistokimyasal çalışmaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Elde edilen verilerin, klinik ve prognostik histopatolojik verilerle birlikte istatistiksel olarak analiz edilmesiyle aşağıdaki sonuçlar saptanmıştır:

- Çalışmamıza 1 Ocak 2010 tarihinden 31 Aralık 2023 tarihine kadar SBÜ Ankara SUAM'da tanı almış olan 190 adet renal hücreli karsinom tanılı vaka dahil edilmiştir. Vakaların uygun tümör dokusunda mikrovasküler yoğunluk değerlendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca tümör hücrelerinde PTP4A3 ve PTX3 antikorlarının ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.
- Mikrovasküler yoğunluk değerlendirilmesi yapılan vakalar yoğunluk derecesine göre sınıflandırıldığında vakaların %2,6'sında (5 vaka) mikrovasküler yoğunluk derecesi 1, %16,8'inde (32 vaka) mikrovasküler yoğunluk derecesi 2, %53,7'sinde (102 vaka) mikrovasküler yoğunluk derecesi 3, %26,8'inde (51 vaka) mikrovasküler yoğunluk derecesi 4 olarak bulunmuştur.
- PTP4A3 ekspresyonu vakaların 164'ünde (%86) negatif iken 26'sında (%14) pozitif bulunmuştur.
- PTX3 ekspresyonu vakaların 155'inde (%82) negatif iken 35'inde (%18) pozitif bulunmuştur.
- Mikrovasküler yoğunluk ile tümör derecesi arasındaki ilişki negatif korelasyon göstermektedir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Mikrovasküler yoğunluk ile PTX3 arasındaki ilişki pozitif korelasyon göstermektedir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

- Mikrovasküler yoğunluktaki artış ile tümörde nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
- Mikrovasküler yoğunluktaki artış ile tümörde sarkomatoid değişiklik olması arasında negatif korelasyon saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
- Mikrovasküler yoğunluktaki artış ile kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
- Mikrovasküler yoğunluktaki artış ile tümörün sağ böbrekte lokalize olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
- PTP4A3 pozitifliği ile renal sinüs invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- PTP4A3 pozitifliği ile perirenal yağ doku invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- PTP4A3 pozitifliği ile T evresindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- PTP4A3 pozitifliği ile tümörün ortalama boyutun üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- PTX3 pozitifliği ile mikrovasküler yoğunluktaki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Mikrovasküler yoğunluk derecesi ile PTP4A3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- PTP4A3 ekspresyonu ile PTX3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Tümör dokusundaki mikrovasküler yoğunluk derecesi ile yaş, tümör boyutu, histolojik subtip, kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs invazyonu gibi klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Tümör hücrelerinde PTP4A3 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, histolojik subtip, tümör derecesi, kapsül invazyonu, renal ven invazyonu, sarkomatoid/rhabdoid değişiklikler gibi klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

- Tumor hücresinde PTX3 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tumor boyutu, histolojik subtip, tumor derecesi, kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs invazyonu, sarkomatoid/rhabdoid değişiklikler gibi klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.



## 7. KAYNAKLAR

1. 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;71(3):209-49.
2. TÜİK. Türkiye Ölüm İstatistikleri, Ölüm nedeni ve cinsiyete göre ölümler. 2022.
3. 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.* 2022;39(3).
4. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* 2000;163(2):426-30.
5. American Joint Committee On C, Amin MB, Edge SB, Greene FL, American Joint Committee on C. *AJCC Cancer Staging Manual.* Eighth edition ed. New York: Springer; 2017. xvii, 1032 pages : illustrations (black and white, and colour) p.
6. Ali RM, Muhealdeen DN, Fakhralddin SS, Bapir R, Tahir SH, Rashid RJ, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: A single-center study. *Mol Clin Oncol.* 2023;19(3):66.
7. Yildiz E, Ayan S, Goze F, Gokce G, Gultekin EY. Relation of microvessel density with microvascular invasion, metastasis and prognosis in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2008;101(6):758-64.
8. Wu Y, Du K, Guan W, Wu D, Tang H, Wang N, et al. A novel definition of microvessel density in renal cell carcinoma: Angiogenesis plus vasculogenic mimicry. *Oncol Lett.* 2020;20(5):192.
9. Jilaveanu LB, Puligandla M, Weiss SA, Wang XV, Zito C, Flaherty KT, et al. Tumor Microvessel Density as a Prognostic Marker in High-Risk Renal Cell Carcinoma Patients Treated on ECOG-ACRIN E2805. *Clin Cancer Res.* 2018;24(1):217-23.
10. Liu H, Li X, Shi Y, Ye Z, Cheng X. Protein Tyrosine Phosphatase PRL-3: A Key Player in Cancer Signaling. *Biomolecules.* 2024;14(3).

11. Zimmerman MW, McQueeney KE, Isenberg JS, Pitt BR, Wasserloos KA, Homanics GE, et al. Protein-tyrosine phosphatase 4A3 (PTP4A3) promotes vascular endothelial growth factor signaling and enables endothelial cell motility. *J Biol Chem.* 2014;289(9):5904-13.
12. Zimmerman MW, Homanics GE, Lazo JS. Targeted deletion of the metastasis-associated phosphatase Ptp4a3 (PRL-3) suppresses murine colon cancer. *PLoS One.* 2013;8(3):e58300.
13. Netti GS, Lucarelli G, Spadaccino F, Castellano G, Gigante M, Divella C, et al. PTX3 modulates the immunoflogosis in tumor microenvironment and is a prognostic factor for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Aging (Albany NY).* 2020;12(8):7585-602.
14. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology. Sixth edition.* ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. xii, 548 pages p.
15. Standring S, Gray H. *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice. Forty-second edition.* ed. Amsterdam: Elsevier; 2021.
16. Kirkpatrick JJ, Foutz S, Leslie SW. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Kidney Nerves.* StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
17. Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI, Elsevier C. *Stevens & Lowe's human histology. Sixth edition.* ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
18. Koepfen BM, Stanton BA, Swiatecka-Urban A. *Berne & Levy physiology. Eighth edition.* ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024. xiv, 846 pages p.
19. Makino T, Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Epidemiology and Prevention of Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(16).
20. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F1000Res.* 2018;7:307.
21. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Genetic Alterations in Renal Cancers: Identification of The Mechanisms Underlying Cancer Initiation and Progression and of Therapeutic Targets. *Medicines (Basel).* 2020;7(8).
22. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17009.
23. Yörükoğlu K, Tuna B. *Üropatoloji: Kongre Kitabevi;* 2016.

24. Board WHOCoTE. Urinary and male genital tumours. 5th edition. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. xiii, 576 pages : color illustrations p.
25. Lee J, Kim DW, Song JY, Yoon SK. Multilocular Cystic Renal Neoplasm of Low Malignant Potential: A Case Report and Literature Review. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi*. 2022;83(1):173-7.
26. Ullah A, Yaszinzi AQK, Daino N, Tareen B, Jomezai ZH, Sadia H, et al. Papillary Renal Cell Carcinoma: Demographics, Survival Analysis, Racial Disparities, and Genomic Landscape. *J Kidney Cancer VHL*. 2023;10(4):33-42.
27. Lobo J, Ohashi R, Amin MB, Berney DM, Comperat EM, Cree IA, et al. WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2022;81(4):426-38.
28. Cabanillas G, Montoya-Cerrillo D, Kryvenko ON, Pal SK, Arias-Stella JA, 3rd. "Collecting duct carcinoma of the kidney: diagnosis and implications for management". *Urol Oncol*. 2022;40(12):525-36.
29. Xie Z, Yadav S, Lohse CM, Cheville JC, Pagliaro LC, Shah PH, et al. Collecting duct carcinoma: A single-institution retrospective study. *Urol Oncol*. 2022;40(1):13 e9- e8.
30. Panunzio A, Tappero S, Hohenhorst L, Cano Garcia C, Piccinelli M, Barletta F, et al. Collecting duct carcinoma: Epidemiology, clinical characteristics and survival. *Urol Oncol*. 2023;41(2):110 e7- e14.
31. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samarasinghe H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2019;74(1):4-17.
32. 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;37(10):1490-504.
33. Rabjerg M, Gerke O, Engvad B, Marcussen N. Comparing World Health Organization/International Society of Urological Pathology Grading and Fuhrman Grading with the Prognostic Value of Nuclear Area in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Uro*. 2021;1(1):2-13.

34. Kim M, Joo JW, Lee SJ, Cho YA, Park CK, Cho NH. Comprehensive Immunoprofiles of Renal Cell Carcinoma Subtypes. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3).
35. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(4):419-24.
36. Karakiewicz PI, Jeldres C, Suardi N, Hutterer GC, Perrotte P, Capitanio U, et al. Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *Can Urol Assoc J*. 2008;2(6):610-7.
37. Rampersaud EN, Klatter T, Bass G, Patard JJ, Bensaleh K, Bohm M, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32(1):30 e9-13.
38. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-15.
39. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):612-24.
40. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):281-91.
41. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol*. 2018;36(12):1913-26.
42. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer*. 2002;94(3):658-64.

43. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
44. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Leibovich BC, Boorjian SA, Cheville JC, et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2015;115(3):405-11.
45. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
46. Chen YW, Wang L, Panian J, Dhanji S, Derweesh I, Rose B, et al. Treatment Landscape of Renal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(12):1889-916.
47. Dhanji S, Wang L, Liu F, Meagher MF, Saidian A, Derweesh IH. Recent Advances in the Management of Localized and Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: A Narrative Review. *Res Rep Urol*. 2023;15:99-108.
48. Meert AP, Paesmans M, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Verdebout JM, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2002;87(7):694-701.
49. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert AP, et al. [VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis]. *Rev Mal Respir*. 2002;19(5 Pt 1):577-84.
50. Trivella M, Pezzella F, Pastorino U, Harris AL, Altman DG, Prognosis In Lung Cancer Collaborative Study G. Microvessel density as a prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):488-99.
51. Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res*. 2004;64(9):2941-55.

52. Iakovlev VV, Gabril M, Dubinski W, Scorilas A, Youssef YM, Faragalla H, et al. Microvascular density as an independent predictor of clinical outcome in renal cell carcinoma: an automated image analysis study. *Lab Invest.* 2012;92(1):46-56.
53. Tian W, Qu L, Meng L, Liu C, Wu J, Shou C. Phosphatase of regenerating liver-3 directly interacts with integrin beta1 and regulates its phosphorylation at tyrosine 783. *BMC Biochem.* 2012;13:22.
54. Forte E, Orsatti L, Talamo F, Barbato G, De Francesco R, Tomei L. Ezrin is a specific and direct target of protein tyrosine phosphatase PRL-3. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783(2):334-44.
55. Mizuuchi E, Semba S, Kodama Y, Yokozaki H. Down-modulation of keratin 8 phosphorylation levels by PRL-3 contributes to colorectal carcinoma progression. *Int J Cancer.* 2009;124(8):1802-10.
56. Wang H, Quah SY, Dong JM, Manser E, Tang JP, Zeng Q. PRL-3 down-regulates PTEN expression and signals through PI3K to promote epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res.* 2007;67(7):2922-6.
57. Lian S, Meng L, Liu C, Xing X, Song Q, Dong B, et al. PRL-3 activates NF-kappaB signaling pathway by interacting with RAP1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;430(1):196-201.
58. Lian S, Meng L, Yang Y, Ma T, Xing X, Feng Q, et al. PRL-3 promotes telomere deprotection and chromosomal instability. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(11):6546-71.
59. Pu Y, Sun F, Sun R, Man Z, Ji S, Xu K, et al. PTP4A3, A Novel Target Gene of HIF-1alpha, Participates in Benzene-Induced Cell Proliferation Inhibition and Apoptosis through PI3K/AKT Pathway. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3).
60. Yang Y, Lian S, Meng L, Qu L, Shou C. Antibody Array Revealed PRL-3 Affects Protein Phosphorylation and Cytokine Secretion. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169665.
61. Thura M, Al-Aidaros AQO, Yong WP, Kono K, Gupta A, Lin YB, et al. PRL3-zumab, a first-in-class humanized antibody for cancer therapy. *JCI Insight.* 2016;1(9):e87607.
62. Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, Ronca R. Long pentraxin 3: A novel multifaceted player in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018;1869(1):53-63.

63. Ronca R, Di Salle E, Giacomini A, Leali D, Alessi P, Coltrini D, et al. Long pentraxin-3 inhibits epithelial-mesenchymal transition in melanoma cells. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(12):2760-71.
64. Yusim I, Mermershtain W, Neulander E, Eidelberg I, Gusakova I, Kaneti J. Influence of age on the prognosis of patients with renal cell carcinoma (RCC). *Onkologie.* 2002;25(6):548-50.
65. Egen L, Quan A, Gottstein LIM, Haney CM, Walach MT, Muhlbauer J, et al. Relevance of Positive Surgical Margins in Localized Renal Cell Carcinoma After Surgical Resection: Predictive Factors and Survival Implications. *Clin Genitourin Cancer.* 2024;22(4):102110.
66. 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;42(1):109-12.
67. Song Q, Zheng Y, Wu J, Wang S, Meng L, Yao Q, et al. PTP4A3 Is a Prognostic Biomarker Correlated With Immune Infiltrates in Papillary Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol.* 2021;12:717688.
68. Nkemjika S, Tokede O, Okosun IS, Jadotte Y, Pigott T. Biological sex disparity in survival outcomes following treatment for renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2023;86:102409.
69. Strauss A, Uhlig J, Lotz J, Trojan L, Uhlig A. Tumor laterality in renal cancer as a predictor of survival in large patient cohorts: A STROBE compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(17):e15346.
70. Monda SM, Lui HT, Pratsinis MA, Chandrasekar T, Evans CP, Dall'Era MA. The Metastatic Risk of Renal Cell Carcinoma by Primary Tumor Size and Subtype. *Eur Urol Open Sci.* 2023;52:137-44.
71. Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB. Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):533-7.
72. Mertz KD, Demichelis F, Kim R, Schraml P, Storz M, Diener PA, et al. Automated immunofluorescence analysis defines microvessel area as a prognostic parameter in clear cell renal cell cancer. *Hum Pathol.* 2007;38(10):1454-62.

73. Minardi D, Lucarini G, Filosa A, Milanese G, Zizzi A, Di Primio R, et al. Prognostic role of tumor necrosis, microvessel density, vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1alpha in patients with clear cell renal carcinoma after radical nephrectomy in a long term follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(2):447-55.

74. Chee CE, Ooi M, Lee SC, Sundar R, Heong V, Yong WP, et al. A Phase I, First-in-Human Study of PRL3-zumab in Advanced, Refractory Solid Tumors and Hematological Malignancies. *Target Oncol.* 2023;18(3):391-402.



## 8. EKLER

### Tez Konusu Onay Formu

#### TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

<b>Uzmanlık Öğrencisinin</b> <b>Adı Soyadı:</b> <b>Telefon:</b> <b>E-Posta:</b>	<b>İbrahim Emre Bulut</b>
<b>Uzmanlık Dalı:</b>	<b>Tıbbi Patoloji</b>
<b>Eğitim Kurumu:</b>	<b>SBÜ Ankara SUAM</b>
<b>Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:</b>	<b>30.12.2019</b>
<b>Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:</b>	<b>11.09.2024</b>
<b>Program Yöneticisinin</b> <b>Adı Soyadı:</b>	<b>Doç. Dr. Mehmet ZENGİN</b>
<b>*Tez Danışmanının</b> <b>Adı Soyadı:</b> <b>Ünvanı:</b> <b>Uzmanlık Dalı:</b> <b>Telefon:</b> <b>E-Posta:</b>	<b>Mehmet ZENGİN</b> <b>Doç. Dr.</b> <b>Tıbbi Patoloji</b>

\*Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden aynı disiplinden ikinci bir tez danışmanı teklif edilmemelidir.

\*Araştırma/Tez Konusu (Study/Title)

**Renal hücreli karsinomlarda mikrovasküler yoğunluk ile PTP4A3 ve Pentraxin 3 ekspresyonlarının değerlendirilmesi, prognostik faktörler ile ilişkisi**

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3 ve Pentraxin 3 renal hücreli karsinomların biyolojik davranışı ile ilişkili midir ve klinikopatolojik önemi var mıdır?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Renal hücreli karsinomlarda özellikle ileri evre tümörlerde kemoterapi ve radyoterapinin yanı sıra yeni hedefli tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. İmmün belirteçlerin hem prognozda hem de terapötik gelişmelerdeki önemi artmaktadır. Bu durum renal hücreli karsinom tedavisinde yeni tedavi seçenekleri için büyük fırsatlar sunmaktadır.

1) Song, Q., Zheng, Y., Wu, J., Wang, S., Meng, L., Yao, Q., Li, Z., & Lian, S. (2021).

PTP4A3 Is a Prognostic Biomarker Correlated With Immune Infiltrates in Papillary Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717688>

2) Netti, G. S., Lucarelli, G., Spadaccino, F., Castellano, G., Gigante, M., Divella, C.,

Rocchetti, M. T., Rascio, F., Mancini, V., Stallone, G., Carrieri, G., Gesualdo, L.,

Battaglia, M., & Ranieri, E. (2020). PTX3 modulates the immunoflogosis in tumor

microenvironment and is a prognostic factor for patients with clear cell renal cell

carcinoma. *Aging*, 12(8), 7585–7602. <https://doi.org/10.18632/aging.103169>

3) Cheng, Si-Hang, et al. "Prognostic role of microvessel density in patients with renal cell

carcinoma: a meta-analysis." *International Journal of Clinical and Experimental*

*Pathology* 7.9 (2014): 5855.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bölümümüzde tanı almış renal hücreli karsinom olgularında, mikrovasküler yoğunluk ile PTP4A3 ve Pentraxin 3 ekspresyonunun immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, diğer prediktif ve prognostik faktörlerle ilişkisinin belirlenmesi, hasta yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör grade'i, tümör boyutu, lenf nodu gibi bazı klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin saptanması.

4-Hipotez (Hypothesis) Mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3 ve Pentraxin 3 ekspresyonu renal hücreli karsinomlarda prognostik faktörlerle ilişkili önemli biomarkerlardır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Restrospektif çalışma
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location) SBÜ Ankara SUAM
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) 2010-2023 yılları arasında renal hücreli karsinom tanısı verilen hastaların eksizyonel biyopsi materyalinden elde edilen Hematoksilen-Eozin ve immünohistokimyasal boyalı kesitlerde mikrovasküler yoğunluk değerlendirilecek ve bloklarına immünohistokimyasal olarak PTP4A3 ve Pentraxin 3 uygulanarak değerlendirme yapılacaktır. Renal hücreli karsinom dışı malign ve benign tümörler çalışmanın dışında tutulacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil sonuç değişkeni: Renal hücreli karsinomlarda mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3 ve Pentraxin 3'ün tümör tipi, tümör grade'i ile ilişkisinin varlığı İkincil sonuç değişkeni: Renal hücreli karsinomlarda mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3 ve Pentraxin 3'ün prognostik ve prediktif faktörlerle karşılaştırılması
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Ocak 2010-Aralık 2023
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 2010-2023 yılları arasında eksizyon materyallerinden renal hücreli karsinom tanısı almış hastalar içerisinde bölümümüzde lam ve blokları bulunabilen, klinik verilerine ulaşılabilenler çalışmaya dahil edilecek olup 200 vaka ile çalışılacağı öngörülmektedir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Önce verilerin dağılımının normalliği değerlendirildikten sonra sonuca göre uygun olan parametrik veya non-parametrik testler yapılacak.
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations) Etik olarak uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) Mikrovasküler yoğunluk, PTP4A3, Pentraxin 3, Renal hücreli karsinom,

## 9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

### I- Bireysel Bilgiler

Ad-Soyad: İbrahim Emre Bulut

Doğum yeri-tarihi:

Uyruk: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

Askerlik Durumu: Askerlik hizmeti tamamlandı

Yazışma Adresi:

e-posta:

Yabancı Dil: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Süleyman Demirel Tıp Fakültesi, Isparta (2011-2017)

Afyonkarahisar Süleyman Demirel Fen Lisesi, Afyonkarahisar (2007-2011)

Sevim Aras İlköğretim Okulu, Ankara (2001-2007)

B.H.N Mıhçıoğlu İlköğretim Okulu, Ankara (1999-2001)

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Hekim (2017-2019)

Asistan Hekim (2019-2024)