

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PAPİLLER TİP BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA  
P16 EKSPRESYON DÜZEYİ,  
TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN İNCELENMESİ VE  
KLİNİK-PROGNOSTİK-PATOLOJİK  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ESRA BETÜL TUNCE ÇAKIR**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ  
KOCAELİ- 2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PAPİLLER TİP BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA  
P16 EKSPRESYON DÜZEYİ,  
TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN İNCELENMESİ VE  
KLİNİK-PROGNOSTİK-PATOLOJİK  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ESRA BETÜL TUNCE ÇAKIR**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜŞRA ÖZBEK**

**ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 14/03/2024  
PROJE NO: KÜ GOKAEK-2024/06.19  
KOCAELİ- 2025**

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR.....                                                         | 5  |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....                                               | 6  |
| ŞEKİL DİZİNİ.....                                                     | 8  |
| TABLO DİZİNİ.....                                                     | 9  |
| RESİM DİZİNİ.....                                                     | 11 |
| GRAFİK DİZİNİ.....                                                    | 13 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                 | 14 |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                               | 16 |
| 2.1. BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE .....            | 16 |
| FİZYOLOJİSİ .....                                                     | 16 |
| 2.1.1. Böbrek Embriyolojisi .....                                     | 16 |
| 2.1.2. Böbrek Histolojisi .....                                       | 17 |
| 2.1.3. Böbrek Anatomisi .....                                         | 18 |
| 2.1.4. Böbreğin Fizyolojisi.....                                      | 21 |
| 2.2. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM .....                                    | 22 |
| 2.2.1. Epidemiyoloji.....                                             | 22 |
| 2.2.2. Etiyoloji.....                                                 | 22 |
| 2.2.3. Klinik Özellikler ve Görüntüleme Yöntemleri.....               | 25 |
| 2.2.4. Makroskopik Özellikler .....                                   | 25 |
| 2.2.5. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması.....                     | 27 |
| 2.2.6. Böbrek Hücreli Karsinomların Histopatolojik Alt Tipleri .....  | 29 |
| 2.2.6.1. Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom.....                  | 29 |
| 2.2.6.2. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom .....                       | 33 |
| 2.2.6.3. Onkositik ve Kromofob Böbrek Tümörleri.....                  | 38 |
| 2.2.6.4. Toplayıcı Kanal Karsinomu .....                              | 39 |
| 2.2.6.5. Diğer Böbrek Tümörleri.....                                  | 40 |
| 2.2.6.6. Moleküler Olarak Tanımlanan Böbrek Hücreli karsinomlar ..... | 40 |
| 2.2.7. Tümör Derecesi.....                                            | 40 |
| 2.2.8. İmmunohistokimyasal ve Histokimyasal Özellikler .....          | 42 |
| 2.2.9. Tümör Evrelendirme .....                                       | 42 |
| 2.2.10. Prognostik Faktörler.....                                     | 44 |
| 2.2.11. Tedavi .....                                                  | 45 |
| 2.2.12. Böbrek Hücreli Karsinomda Tümör Mikroçevresi .....            | 46 |
| 2.2.16. P16 .....                                                     | 52 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                              | 54 |
| 3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması .....                   | 54 |
| 3.2. Klinik Parametreler.....                                         | 54 |
| 3.3. Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi .....                 | 54 |
| 3.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme .....                          | 55 |
| 3.5. Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek .....                        | 56 |
| 3.6. İstatistiksel Analiz.....                                        | 56 |
| 4. BULGULAR .....                                                     | 57 |
| 4.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri.....                      | 57 |

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.2. Sağkalım ile Histopatolojik, Klinik ve İmmünohistokimyasal Bulguların ..... | 67  |
| ilişkisi: .....                                                                  | 67  |
| 4.3. Tümör Çapı ile Histomorfolojik ve Klinik Bulguların İlişkisi:.....          | 76  |
| 4.4. Tümör Mikroçevresi ile Histopatolojik, Klinik ve İmmünohistokimyasal .....  | 80  |
| Bulguların İlişkisi: .....                                                       | 80  |
| 4.5. Tümör DSÖ/ISUP Nükleer Grade Derecesi ile Histomorfolojik Bulguların .....  | 95  |
| İlişkisi: .....                                                                  | 95  |
| 5.TARTIŞMA .....                                                                 | 102 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                       | 124 |
| 7. ÖZET.....                                                                     | 127 |
| 8. İNGİLİZCE ÖZET .....                                                          | 129 |
| 9. KAYNAKLAR.....                                                                | 131 |

## TEŞEKKÜR

*Her konuda her zaman desteğini hissettiğim, hocadan ziyade benim için bir abla olan naipliği ve bilgisi ile tez sürecimde yoluma her zaman ışık tutan , sevgili tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Büşra Özbek'e, ilk başladığım günden bitirdiğim güne kadar patolojiye ve hayata bakış açısına hayran kaldığım, bana burda olmanın güzelliklerini sonuna kadar hissettiren değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Çiğdem Ünsal'a, anaç tavırları ve engin bilgisiyle yanında her daim güvenli ve huzurlu hissettiğim, Doç. Dr. Gupse Turan' a, sevgisini her zaman hissettiren çalışkanlığı, öngörülerıyla hepimize örnek olan, kendisinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim Doç. Dr. Büşra Yaprak Bayrak'a, enerjisi, güleryüzü ile her zaman desteğini hissettiğim Doç.Dr. Seda Duman Öztürk'e, aramıza yeni katılan çok az çalışma fırsatı bulabildiğim ama o kısa zamanda kendisine büyük saygı ve sevgi duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Bahar Memiş'e ve patolojiye gönül vermemde emeği çok büyük olan kendisinden çok şey öğrendiğim, bendeki yeri her zaman ayrı olacak sevgili nikah şahidim Dr. Ahmet Tuğrul Eruyar'a,*

*Çok değerli kıdemlilerim yanımdan sırayla ayrılan, beraber geçirdiğimiz tüm zamanlar ve üzerimdeki emekleri için Dr. Aziz Civriz, Dr. Esra Civriz, Dr. Semra Erkal ve Dr. Ekin Yüksel'e,*

*Asistanlık sürecinde çok şey paylaştığımız, beraber öğrendiğimiz çok sevgili meslektaşlarım Dr. Aslan Yıldırım, Dr. Neşe Doğan, Dr. Ayşe Dönmez, Dr. Ayşe Özdemir, Dr. Burak Gürel, Dr. Rabia Bozdemir ve kısa süre çalışma fırsatımız olsa da kendilerini çok sevdiğim Dr. Melike Karakuş, Dr, Gizem Gürel, Dr. Müzeyyen Önal, Dr. Zeynep Seday ve Dr. Meryem Aydın'a,*

*Patoloji laboratuvarında birlikte çalıştığım tüm teknisyen, sekreter, personel arkadaşlarıma,*

*Bugünlere gelmem de katkıları şüphesiz en büyük paya sahip olan, mutluluğumu üzüntümü, neşemi her şeyimi paylaşmaktan huzur duyduğum, sonsuz destek gördüğüm, sevgileriyle daha çok güçlendiğim, çok değerli anneme ve babama, iyi ki kardeşleri oldum dediğim çok sevdiğim benim pusulam olan abim ve ablama,*

*Ve kendimi yanında her zaman değerli hissettiğim, benim için elinden gelen her şeyin daha fazlasını yapan sevgili eşim Ferdi'ye çok teşekkür ederim.*

*Dr. Esra Betül TUNCE ÇAKIR*

*Kocaeli- Şubat 2025*

## KISALTMALAR DİZİNİ

AMACR:  $\alpha$ -methylacyl coenzyme A racemase

AJCC: American Joint Committee on Cancer Tumor- Amerikan Kanser Ortak Komitesi

BAP: Bilimsel Araştırma Projesi

BHK: Böbrek Hücreli Karsinom

BHBHK: Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom

CA-IX: Karbonik Anhidraz 9

CD10: Farklılaşma antijeni

CD117: *c-kit*

CK7: Sitokeratin 7

CK20: Sitokeratin 20

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

EMA: Epitelyal Membran Antijeni

E-cadherin: Epitelyal kaderin

HE: Hematoksilen Eozin

ISUP: Uluslararası Üroloji Patoloji Derneği

İHK: İmmünohistokimya

KBHK: Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom

KOÜ: Kocaeli Üniversitesi

LMWCK: Düşük Molekül Ağırlıklı Sitokeratinler

NK: Natural Killer

PBHK: Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

PDL-1: Programlı Hücre Ölümü Ligandı-1

PD-1: Programlı Hücre Ölüm Reseptörü-1

PRYDİ: Perirenal Yağ doku invazyonu

RSİ: Renal sinüs invazyonu

TMA: “*Tissue Microarray*”

TMÇ: Tümör mikroçevre

TNM: Tümör, nod, metastaz

VİM: Vimentin



## ŞEKİL DİZİNİ

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Böbreğin makroanatomi                                | 19 |
| Şekil 2. Böbreğin vasküler yapısı                             | 20 |
| Şekil 3. İmmün denetim mekanizmaları <sup>69</sup>            | 49 |
| Şekil 4. CTLA-4 ve PD-1 İmmün denetim noktaları <sup>69</sup> | 50 |
| Şekil 5. PD-1/PD-L1 yolağı <sup>75</sup>                      | 52 |



## **TABLO DİZİNİ**

|                                                                                                                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1. Herediter Böbrek Hücreli Karsinom Alt Tipleri ve İlişkili Sendromlar ...</b>                                                                                     | <b>24</b> |
| <b>Tablo 2. Böbrek Hücreli Tümörlerin DSÖ 2022 Sınıflaması .....</b>                                                                                                         | <b>28</b> |
| <b>Tablo 3. Böbrek Hücreli Karsinom Derecelendirmesinde Kullanılan Fuhrman ....</b>                                                                                          | <b>41</b> |
| <b>Tablo 4. DSÖ/ISUP Derecelendirme sistemi .....</b>                                                                                                                        | <b>41</b> |
| <b>Tablo 5. Böbrek Hücreli Karsinomlarda İmmunohistokimyasal Boyanma .....</b>                                                                                               | <b>42</b> |
| <b>Tablo 6. Böbrek Hücreli Karsinom Evrelemesinde Kullanılan TNM Sistemi .....</b>                                                                                           | <b>43</b> |
| <b>Tablo 7. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 8. Baskı Klinik Evre Grupları .....</b>                                                                                    | <b>44</b> |
| <b>Tablo 8. Olguların Histomorfolojik Değerlendirme Bulguları .....</b>                                                                                                      | <b>65</b> |
| <b>Tablo 9. Sağkalım ile Tümör Çapı İlişkisi.....</b>                                                                                                                        | <b>68</b> |
| <b>Tablo 10. Sağkalım ile Nekroz İlişkisi .....</b>                                                                                                                          | <b>68</b> |
| <b>Tablo 11. Sağkalım ile nükleer grade arasındaki ilişki.....</b>                                                                                                           | <b>69</b> |
| <b>Tablo 12. Sağkalım ile tümör kapsül varlığı arasındaki ilişki.....</b>                                                                                                    | <b>70</b> |
| <b>Tablo 13. Sağkalım ile solid patern alanı içirme arasındaki ilişki .....</b>                                                                                              | <b>70</b> |
| <b>Tablo 14. Sağkalım ile p16 immünohistokimyasal boyanma arasındaki ilişki.....</b>                                                                                         | <b>72</b> |
| <b>Tablo 15. Sağkalım ile Tümör içindeki ve Stromasındaki T lenfositlerin CD3, CD8 ve PD1 ile Boyanma yüzdeleri ve Tümörde p16 ekspresyon yüzdesi arasındaki ilişki.....</b> | <b>75</b> |
| <b>Tablo 16. Tümör çapı ile morfolojik ve klinik parametreler arasındaki ilişki.....</b>                                                                                     | <b>78</b> |
| <b>Tablo 17. Nükleer grade ile tümör çapı ilişkisi.....</b>                                                                                                                  | <b>79</b> |
| <b>Tablo 18. Tümör TNM pT evresi ile Tümör Çapı arasındaki ilişki .....</b>                                                                                                  | <b>79</b> |
| <b>Tablo 19. Metastaz ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8, PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki ...</b>      | <b>81</b> |
| <b>Tablo 20. Nüks ile tümör içi ve stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki.....</b>                           | <b>84</b> |

|                                                                                                                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 21. Tümöre eşlik eden nekroz varlığı ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi ve tümörde p16 boyanma yüzdesi ilişkisi .....</b>                  | <b>87</b> |
| <b>Tablo 22. DSÖ/ISUP Nükleer grade derecesi ve tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 T lenfosit boyanma yüzdesi ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki .....</b>           | <b>88</b> |
| <b>Tablo 23. Tümörün nükleer psödostratifikasyon içirme durumu ve tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 boyanma yüzdeleri ve tümörde p16 boyanma durumu arasındaki ilişki .....</b>        | <b>90</b> |
| <b>Tablo 24. Olguların tümör çerçesi kapsül bulundurma durumu ve tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 ekspresyonu arasındaki ilişki .....</b> | <b>92</b> |
| <b>Tablo 25. Papiller adenom varlığı ile tümör içi ve tümör stromasında CD3, .....</b>                                                                                                              | <b>93</b> |
| <b>Tablo 26. Perirenal yağ doku invazyonu ile tümör içi ve tümör stromasında CD3, .....</b>                                                                                                         | <b>94</b> |
| <b>Tablo 27. Olguların Nükleer Grade derecesi ile tümörde nekroz varlığı arasındaki ilişki .....</b>                                                                                                | <b>95</b> |
| <b>Tablo 28. DSÖ/ISUP Grade ve tümör kapsül varlığı ilişkisi .....</b>                                                                                                                              | <b>96</b> |
| <b>Tablo 29. Nükleer derece ile tümörün solid patern alanı içirme durumu arasındaki ilişki .....</b>                                                                                                | <b>96</b> |

## RESİM DİZİNİ

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1. Ürotelyal karsinom tanılı olgunun nefroüretrektomi materyalinin makroskopik görüntüsü (Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları) ..... | 27 |
| Resim 2. BHBHK tanılı olgunun böbrek makroskopik görüntüsü (KOÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları) .....                                                      | 30 |
| Resim 3. Berrak Hücreli BHK mikroskopik görüntüsü (H&E x4 Büyütme, Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı olgu arşivi) .....                              | 31 |
| Resim 4. BHBHK Nükleer derece Grade 3 tanılı olgu (HE x100) .....                                                                                                   | 32 |
| Resim 5. Papiller BHK parsiyel nekrektomi materyali (KOÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları) .....                                                             | 35 |
| Resim 6. Papiller BHK mikroskopik görüntüsü (H&E x4 Büyütme, Kocaeli.....                                                                                           | 36 |
| Resim 7. Papiller böbrek hücreli karsinom (H&E x20) (Kocaeli Üniversitesi Tıbbi .....                                                                               | 38 |
| Resim 8. PBHK Nükleer grade 4 tanılı olgu (HE X100) .....                                                                                                           | 61 |
| Resim 9. PBHK tanılı olguda nekroz varlığı (HE X100) .....                                                                                                          | 64 |
| Resim 10. PBHK tümörde P16 diffüz blok patern boyanma (x100) .....                                                                                                  | 72 |
| Resim 11. Tümör içi ve tümör stromasında PD1 immünohistokimyasal boyanma                                                                                            | 74 |
| Resim 12. Tümör içi ve tümör stromasında CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi (x100)                                                                                      | 76 |
| Resim 13. PBHK tümör çevresi stroma CD8 pozitif T lenfosit (X100) .....                                                                                             | 81 |
| Resim 14. Tümör çevresi stroma CD3 pozitif T lenfositler (x100) .....                                                                                               | 84 |
| Resim 15. Tümörde p16 ekspresyonu (x100) .....                                                                                                                      | 86 |
| Resim 16. Tümör içi cd8 pozitif T lenfosit (x100) .....                                                                                                             | 88 |
| Resim 17. Tümörde köpüksü histiyosit varlığı ve nükleer psödostratifikasyon (HE .....                                                                               | 91 |
| Resim 18. PBHK tanılı olgu solid patern alanı ( HE X100) .....                                                                                                      | 97 |
| Resim 19. PBHK'da Tümör içi lenfositler (HE x200) .....                                                                                                             | 99 |

|                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Resim 20. PBHK’da Tumor çevresi stromada lenfositler (HE X100) .....</b> | <b>99</b>  |
| <b>Resim 21. Tumor içi lenfositler (HE X200) .....</b>                      | <b>100</b> |
| <b>Resim 22. Tumor çevresi stromadaki lenfositler (HE x100).....</b>        | <b>100</b> |
| <b>Resim 23. Tumor içi PD1 immünohistokimya boyası (X100).....</b>          | <b>101</b> |
| <b>Resim 24. Tumorde p16 ekspresyonu (X100) .....</b>                       | <b>101</b> |



## **GRAFİK DİZİNİ**

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Grafik 1. Olguların Cinsiyet Durumu .....</b>                                                | <b>57</b> |
| <b>Grafik 2. Olguların Sağkalım Durumu .....</b>                                                | <b>58</b> |
| <b>Grafik 3. Olguların Nüks Durumu .....</b>                                                    | <b>58</b> |
| <b>Grafik 4. Olguların Metastaz Durumu .....</b>                                                | <b>59</b> |
| <b>Grafik 5. Olguların Lateralizasyon Durumu .....</b>                                          | <b>59</b> |
| <b>Grafik 6.Olgularda Tümör Yerleşim Bölgesi.....</b>                                           | <b>60</b> |
| <b>Grafik 7. Olguların Cerrahi Prosedür Yöntemi .....</b>                                       | <b>60</b> |
| <b>Grafik 8. Olguların DSÖ-ISUP Nükleer Derecelendirme Sistemine Göre Grade Durumu .....</b>    | <b>61</b> |
| <b>Grafik 9. Olguların Sarkomatoid Alan İçerme Durumu .....</b>                                 | <b>62</b> |
| <b>Grafik 10. Olguların Rabdoid Alan İçerme Durumu .....</b>                                    | <b>62</b> |
| <b>Grafik 11. Olguların 8. AJCC TNM Evreleme Sistemine Göre Patolojik T Evresi Durumu .....</b> | <b>63</b> |
| <b>Grafik 12. Olguların Nekroz İçerme Durumu .....</b>                                          | <b>64</b> |
| <b>Grafik 13. Olguların Tümör Çevresi Kapsül Bulundurma Durumu .....</b>                        | <b>66</b> |
| <b>Grafik 14.Olguların Perirenal Yağ Doku İnvazyonu Yapma Durumu.....</b>                       | <b>66</b> |
| <b>Grafik 15. Olguların renal sinüs invazyonu yapma durumu .....</b>                            | <b>67</b> |
| <b>Grafik 16. Genel Sağkalım grafiği .....</b>                                                  | <b>97</b> |
| <b>Grafik 17. Progresyonsuz Sağkalım grafiği .....</b>                                          | <b>98</b> |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek karsinomları küresel olarak tüm kanserlerin %2'sini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %2'sine neden olmaktadır.<sup>1</sup> Papiller böbrek hücreli karsinom (PBHK) böbrek hücreli tümörlerin %13-20'sini oluşturan ikinci en yaygın böbrek hücreli karsinomdur. <sup>2</sup> PBHK olguları daha çok lokalize tutulum ile karakterize olsa da tanı anında uzak metastaz bildirilen olgular da saptanmıştır. Metastatik seyreden olgularda prognozun diğer böbrek tümörlerine oranla daha kötü olabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> PBHK'da geleneksel klinikopatolojik parametreler kullanılmakta olup klinik seyri öngörmede ve uygun terapötik yaklaşım seçiminde yeterli olmadığı literatürce bildirilmiştir.<sup>3,4</sup> Bu nedenle PBHK için yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. <sup>5</sup> Ayrıca ileri evre olgularda tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması , güncel çalışmaların yeni immünoterapötik stratejilere odaklanmalarına neden olmuştur. <sup>4</sup> p16 (CDKN2A), siklin D'ye bağımlı protein kinazları inhibe eden ve G1-S geçişinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir tümör baskılayıcı gendir. <sup>6</sup> Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom olgularının içinde bulunduğu çalışmalarda p16 ekspresyon düzeyi değerlendirilmiş ve prognostik olarak değerlendirilebilecek sonuçlar bulunmuştur.<sup>6</sup> PBHK'larda ise p16 ekspresyon değerlendirmesini içeren çalışma sayısı literatürde sınırlıdır.

Tümöre karşı immün yanıtta görevli olan temel hücre tipi CD3(+) ve CD8 (+) T lenfositleridir. İmmün denetim mekanizmalardan biri olan programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1)/ programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) yolağının aktivasyonu ise T lenfosit proliferasyonunu inhibe etmekte ve T lenfositlerin işlevsel olarak tükenmesine neden olmaktadır.<sup>7</sup> İmmün sistemin sitotoksik yanıttan kaçma becerisi, birçok organ tümöründe (kolorektal, mide, prostat, akciğer, over, özofagus, mesane, pankreas) karşılaşılan bir durum olup PBHK'nın da bu tümörlerden biri olduğu düşünülmektedir. <sup>8</sup> Bununla birlikte PBHK olgularında tümör

mikroçevresinin değeriendirildiğı, klinikopatolojik parametrelerin ve sağıkalımın incelendiğı çalışmalar sınırlıdır. <sup>3,4,6</sup>

Bu çalışmada amacımız, tedavi ve prognoza yön vermesi açısından PBHK tanılı olgularda immunhistokimyasal yöntem ile tümöral hücrelerde p16 ekspresyon durumunu ve tümör mikroçevresindeki T lenfosit varlığını araştırarak, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini, prognoza ve sağıkalıma katkılarını incelemektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

#### 2.1.1. Böbrek Embriyolojisi

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

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

Ürogenital sistem, embriyogenezin üçüncü haftasında başlayan organogeneze gelişen son organ sistemi olup dorsal somitler ile mezodermin lateral plakları arasında yer alan ve embriyonun servikalinden kaudale uzanan ara mezoderminden gelişmektedir.

Böbrek gelişim süreci ise pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç aşamadan oluşur.<sup>9</sup>

Dördüncü haftanın başında, beşinci ile yedinci servikal düzeyde ara mezoderm, ardından ara mezodermin epitelizasyonu ile mezonefrik kanal oluşur. Mezonefrik kanala bitişik olan ara mezoderm yoğunlaşır ve içi boş epitel tomurcukları oluşur. Mezonefrik kanal pronefroz adlı nefrik sistemi oluşturur.<sup>9</sup> Mezonefroz ise mezonefrik kanalın kaudale doğru genişleyip ara mezoderm mezenkiminden mezonefrik tomurcuk oluşumunun indüklenmesiyle başlar. 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.<sup>9</sup>

Metanefroz, boşaltım kısmı ve toplama kısmı olmak üzere iki fonksiyonel bileşenden oluşur. Bu iki kısım ara mezoderm farklı bölgelerinden köken alır.<sup>9</sup>

Metanefrozun oluşumu ara mezoderminden üreter tomurcuklarının indüksiyonu ve oluşumu ile başlar. Yaklaşık 28. günde her mezonefrik kanalın kaudal ucundan bir

üreter tomurcuğu filizlenir.<sup>9</sup> Metanefrik mezenkimden glomerül, proksimal tübül, distal tübül ve Henle kulbu gibi yapılardan oluşan renal parankim; metanefrik divertikülünden ise toplayıcı kanallar, kaliksler, renal pelvis ve üreter gelişmektedir.<sup>10</sup>

### **2.1.2. Böbrek Histolojisi**

Böbrek esas olarak üç farklı bölgeden oluşur: Kapsül, korteks ve medulla.

Böbrek kapsülü, ince fibröz bağ doku yapısında olup böbreği sarar.

Böbrek korteksi, böbreğin dış tarafında olup iç tarafta medulla tabakası mevcuttur.<sup>11</sup> Böbrek korteksinde afferent arteriollerin oluşturduğu glomerüller yer almaktadır. Medullada ise glomerüllerde filtrasyona uğrayan sıvının taşınımını sağlayan tübül sistemi bulunur.<sup>11</sup> Medulla tabakası konik şeklindeki yapılardan oluşmaktadır. Bu yapının üstü böbreğin toplayıcı sistemi ile ilişkili iken, tabanı korteksle komşudur.<sup>11</sup>

Böbreğin işlevsel en küçük birimi nefrondur. Her iki böbrekte ortalama 1 milyon civarında nefron bulunmaktadır.<sup>10</sup> Nefron glomerül olarak adlandırılan kapiller damar yumağı ve kortikomedüller tübül sisteminden oluşmaktadır.<sup>11</sup>

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.<sup>11</sup>

Tübül sistemi, glomerüllerden filtre olup idrar boşluğunda biriken sıvının ilk olarak geçtiği yer olan proksimal kıvrıntılı tübül ile başlar. Daha sonra tübül sistemi sırasıyla proksimal tübül, Henle kulpu, distal düz tübül ve distal kıvrıntılı tübül ile devam eder. Sistem en sonunda korteksten medullaya uzanan toplayıcı tübül ile tamamlanır.<sup>11</sup>

Mezengium, mezengial hücreleri ve onları çevreleyen matriks malzemesini içermekte olup temel görevi kapiller damar ağı için yapısal destek sağlamaktır. Mezengial hücreler, kapiller ağın uç bölgesindeki mezengial matrikste gömülü

halde bulunur. Sitoplazmasında bulunan aktin, miyozin ve  $\alpha$ -aktinin mikrofilamanları ile kapiller ağıın uçlarındaki bağlantı bölgelerine bağlanarak glomerüler filtrasyonu modüle eden özel bir perisit tipi olduğu düşünülmektedir.<sup>12</sup>

### 2.1.3. Böbrek Anatomisi

Böbrekler 12. torakal vertebra ve 3. lomber vertebra arasında yerleşim gösteren retroperitoneal özellikte organlardır. Ortalama 10-12 cm uzunluğunda, 5-6 cm genişlikte, 4 cm kalınlıkta 150-180 gram ağırlığındadır. Medial sınırdaki konkav bir yüzey olan kan damarlarının, sinirlerin, üreterin böbreğe giriş ve çıkış yaptıkları yağ doku ile çevrili renal hilus bulunur.

Karaciğerin yerleşimi sebebi ile sağ böbrek sol böbrekten daha aşağıda yerleşmiştir.<sup>13</sup> Sağ böbrek ön yüzeyi karaciğer ile komşu olup periton tabakası ile ayrılmıştır. Medial yüzeyi retroperitoneal yerleşimli duodenumun inen bölümü ile alt polde sağ kolonik fleksura ve jejunumlar ile komşudur. Sol böbrek ise mide ve dalak ile komşu olup periton tabakası ile ayrılmıştır.

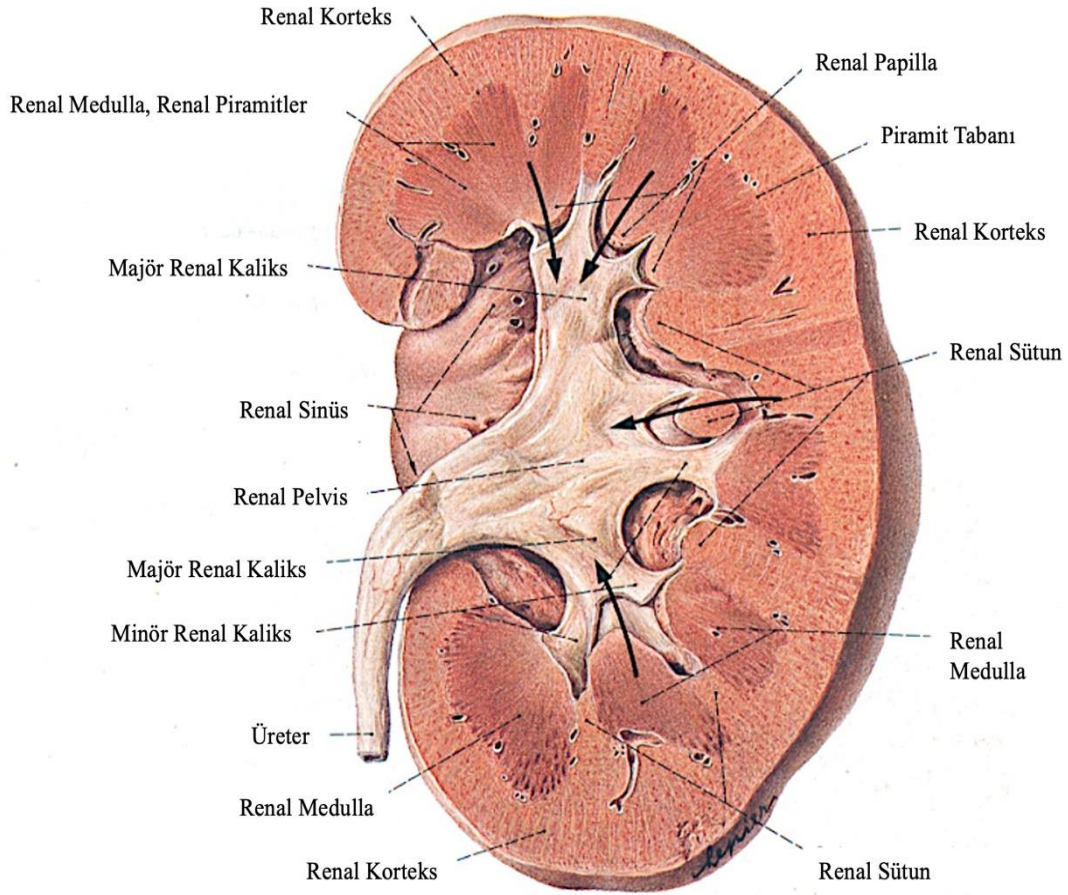
Böbrek fasyasına, Gerota fasyası da denmektedir. Elastik bir bağ dokusundan oluşan böbrek fasyası böbrek ile birlikte surrenal glandı da çevreler.<sup>14</sup>

Böbrekler korteks ve medulla olarak ikiye ayrılır. Medulla şekilleri itibari ile böbrek piramitleri olarak adlandırılan bölümlere ayrılmıştır. Piramitler arasında böbrek sütunları bulunur. Bunlar piramit yapılarının her iki yanında bulunan renal korteksin uzantılarıdır. Renal piramit ve sütun yapısı birlikte renal lobül olarak alandırılır ve bir yetişkinde genellikle 14 adet renal lobül vardır. Piramitlerin uçları renal papilla olarak isimlendirilir ve idrarın medüller bölgeden renal pelvise minör kaliksler aracılığı ile açıldığı tepe noktalarıdır. Minör kaliksler birleşerek majör kaliksleri meydana getirir ve majör kaliksler ise geniş ve birleşen bir boşluk olan renal pelvise açılır<sup>15</sup> (Şekil 1).

Renal pelvis ve parankimin renal hilus ile bağlantısını oluşturan yapıya renal

sinus denir. Renal hilustan itibaren kan damarları, lenfatik damarlar ve otonom sinir lifleri perinefrik yağ dokusu ile devamlılık gösteren yağ dokusu ile çevrili olarak renal sinüste devam ederler.<sup>15</sup>

### Şekil 1. Böbreğin makroanatomi

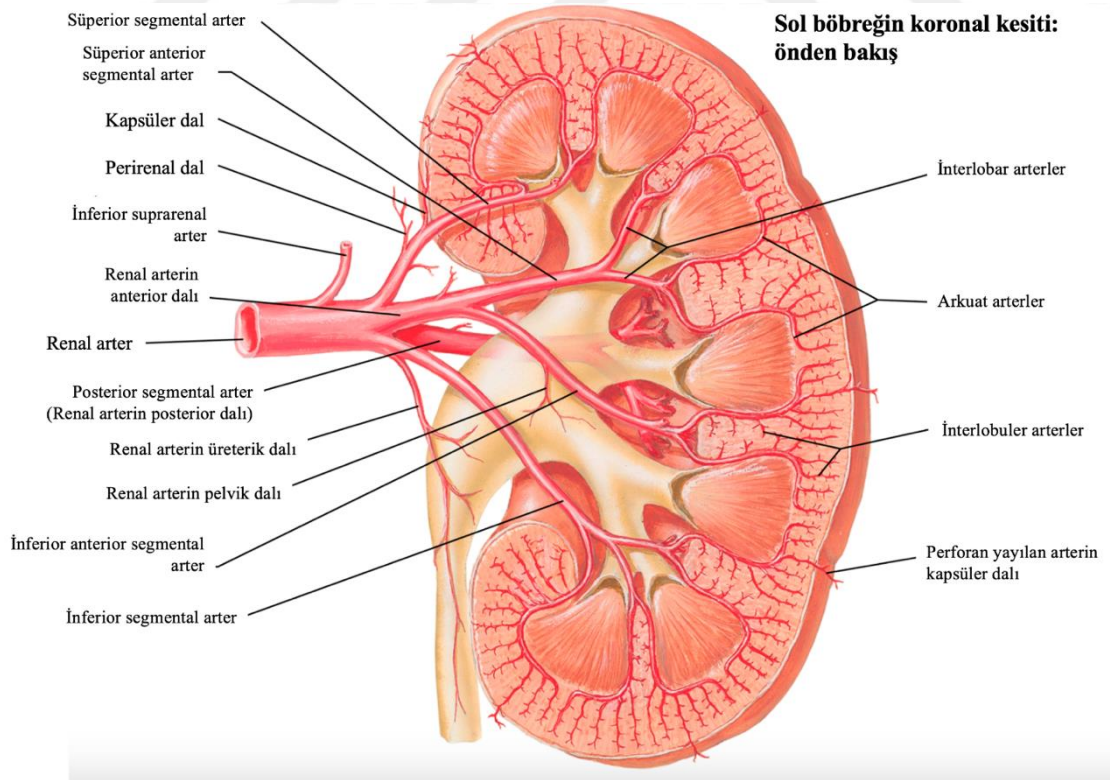


Sobotta İnsan Anatomi Atlası (F. Paulsen and J. Waschke, )15. Baskı, 2011)

Renal hilusta bulunan yapılar önde renal ven, ortada renal arter ve arkada renal pelvistir.<sup>13</sup> Abdominal aortun lateral dalları olan sağ ve sol renal arter her iki böbreği besler. Bu damarlar genellikle 1. ve 2. lomber vertebralar arasında superior mezenterik arterin orijinin altından çıkar. Renal arter renal hilusa yaklaştıkça renal

parankimi besleyen anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior ve posterior dallar böbreğin farklı bölümlerini beslemek üzere segmental arterlere ayrılır (Şekil 2). Segmental arterler arasında kollateral dolaşım bulunmaz.<sup>15</sup> Segmenter arterler sinüs içerisinde seyrederek ve burada interlobar arterlere ayrılır ve kortikomedüller birleşkede birleşerek arkuat arterler meydana gelir. Arkuat arterlerden dik açıyla çıkan interlobüler dallar glomerül yapılarını meydana getiren afferent ve efferent arteriollerini oluştururlar. İnterlobar, arkuat, interlobuler venler arterler ile paralel seyrederek. Arkuat arterlerde anastomoz izlenmezken arkuat venler çok sayıda anastomoz yaparlar. Böbreğin üç ana polünü drene eden segmental venler birleşerek renal veni oluştururlar ve renal pelvisin ön tarafından renal hilustan çıkarak vena kavaya drene olurlar.<sup>15</sup>

**Şekil 2. Böbreğin vasküler yapısı**



İnsan Anatomisi Atlası, (Frank H. Netter, 1989)

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

#### **2.1.4. Böbreğin Fizyolojisi**

Böbreklerin esas fonksiyonu vücuttan bazı maddelerin filtre edilip atılmasıdır.

Bununla birlikte böbreklerin, vücudun elektrolit dengesini, asit-baz dengesini, osmolaliteyi kontrol etmek gibi görevleri de mevcuttur.<sup>16</sup>

Böbreklerin, vücuttaki sıvı hacminin uygun seviyede tutulmasını sağlamak ana görevidir. Bunun esas etkisi kardiyovasküler sistemin efektif çalışması üzerinedir.<sup>16</sup>

Böbrekler, 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.<sup>16</sup>

Böbreklerin bir diğer önemli fonksiyonu asit ve baz dengesi yani vücut pH'sı üzerinedir. Vücutta gerçekleşen birçok olay için gerekli olan optimal bir pH değeri aralığı vardır. Bu değer aralığı çok küçüktür. Vücut pH'sının bu kadar dar bir değer aralığında kalabilmesi için özellikle akciğerler ve böbrekler önemli rol üstlenir.<sup>16</sup>

Böbreklerin başka bir görevi de vücuda giren metabolize edilmiş ilaçların ve toksik maddelerin son ürünlerinin vücuttan uzaklaştırılmasıdır.<sup>16</sup>

Böbrekler hormonların üretildiği ve hormon gibi fonksiyon gösteren vitaminlerin aktive edildiği bir organdır. Kemik iliğinde eritrosit üretimini uyaran eritropoetin böbreklerde üretilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu hormonun eksikliği sonucu anemi görülmektedir.<sup>14</sup> Ayrıca D vitamininin aktif formu olan Kalsitriol'e dönüşümü de böbrekte gerçekleşen reaksiyon ile sağlanır.<sup>16</sup>

## **2.2. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Böbrek hücreli karsinom (BHK) heterojen bir kanser grubunu kapsamakta olup dünya çapında 14. sırada yer almaktadır.<sup>17</sup> GLOBOCAN istatistikleri, 2020'de BHK nedeniyle 180.000 kişinin ölümünü bildirmektedir. Bu rakam, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin %1.8'ini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2022 yılı verilerine göre böbreğin malign neoplazilerine bağlı ölümler, malign neoplazilere bağlı ölümler arasında 13. sırada yer almaktadır.<sup>18</sup> Böbrek hücreli karsinom erkeklerde en yaygın 7. kanser kadınlarda ise en yaygın 10. kanser olarak sıralanmaktadır.<sup>19</sup>

Böbrek hücreli karsinom, dünya çapında kanserden ölümlerin en yaygın 16. nedenidir.<sup>20</sup> Ölüm oranları yüksek gelirli ülkelerde düşük izlenmiştir. Olguların yalnızca %3,1'i Afrika'da teşhis edilmesine rağmen ölümlerin %5,7'si bu bölgede meydana gelmektedir.<sup>21</sup> Bu oranın yüksek olmasında olguların geç dönemde tanı alarak ileri evrede teşhis edilmesi ve tedavi yöntemine ulaşamama gibi nedenler etkili olmuştur.<sup>21</sup>

### **2.2.2. Etyoloji**

Böbrek hücreli karsinomun karsinogenezinde genetik ve edinsel risk faktörleri rol oynar.<sup>22</sup>

#### **Yaş**

Sporadik BHK, ileri yaştaki bireylerin hastalığıdır. Çoğu vaka 65-75 yaş arasında tanı almaktadır. VHL sendromu gibi genetik yatkınlıkla ilişkili olgular tüm BHK'ların %3'ünden sorumlu olup genetik mutasyonlara sahip bireylerde tanı yaşı 40'lı yaşlara kadar düşmektedir.<sup>18</sup>

#### **Cinsiyet**

Böbrek hücreli karsinom erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Erkek kadın oranı 1.58:1'dir.<sup>23</sup> Bu artmış risk kısmen erkekler arasında sigara, hipertansiyon ve obezitenin yaygınlığı gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yüksek olması ile

açıklanabilmektedir. Kesin mekanizma ortaya konmasa da kadınlarda daha az görülmesinin nedeni olarak doğurganlık ve hormonal faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>21</sup>

### **Obezite**

Her iki cinsiyet için de önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmakla birlikte obezitenin renal karsinogenezi etkilediği mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Tüm BHK vakalarında obezite oranının ABD'de yaklaşık %40 olduğu ve Avrupa ülkelerinde de %40'lara ulaştığı tahmin edilmektedir. Seks steroid hormonlarının direkt endokrin reseptör aracılı etkileri ile renal hücre proliferasyonunu indüklediği ve kombine endokrin bozukluklarla birlikte karsinogenezi tetikleyebileceği düşünülmektedir.<sup>24</sup>

### **Sigara**

Sigara dumanı polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve beta-naftilamin gibi birçok kanserojen içermektedir. Bu maddelerin nefrondan süzülme aşamasında metabolize edildiği, inflamasyonu tetiklediği ve DNA hasarını indükleyerek renal karsinogenezin önünü açtığı öne sürülmektedir.<sup>21</sup>

Meta-analizler, sürekli sigara kullanan bireylerde, hiç kullanmayan bireylere kıyasla böbrek kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Sigara kullanımının bırakılmasından sonra 5 yıllık süreçte bu risk azalmaktadır.<sup>24</sup>

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon veya hipertansif tedavinin obeziteden bağımsız olarak böbrek kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>25</sup>

### **Edinilmiş renal kistik hastalık**

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda BHK insidansının belirgin şekilde arttığı (%3-7) bildirilmekte olup bu zeminde ortaya çıkan BHK'ların tipik histolojik özellikleri olması nedeniyle böbrek tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 sınıflamasına göre ayrı bir BHK alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte son dönem böbrek hastalığı zemininde gelişen berrak hücreli böbrek hücreli karsinom (BHBHK),

papiller böbrek hücreli karsinom (PBHK) ve kromofob böbrek hücreli karsinom (KBHK) gibi diğer sık görülen BHK tipleri de görülmektedir.<sup>24</sup>

### Genetik

En sık görülen genetik değişiklik VHL geninde meydana gelen mutasyonel değişikliktir. VHL genindeki mutasyon sonucu, böbrek hücreli karsinom ve beraberinde çeşitli sistemlerde gelişen tümörler Von Hippel-Lindau Sendromu'na yol açar.<sup>26</sup> Ayrıca MET, PTEN, BAP1(BRCA Associated Protein 1), SDHA (Süksinat Dehidrojenaz subtip A), SDHB (Süksinat Dehidrojenaz subtip B), SDHC (Süksinat Dehidrojenaz subtip C, SDHD (Süksinat Dehidrojenaz subtip D), FH (Fumarat Hidrataz), FLCN, MITF genlerindeki değişiklikler de çeşitli herediter sendromlara neden olur.<sup>26</sup> Herediter BHK alt tipleri ve ilişkili sendromlar Tablo 1'de gösterilmiştir.<sup>27</sup>

**Tablo 1.Herediter Böbrek Hücreli Karsinom Alt Tipleri ve İlişkili Sendromlar**

| SENDROM                                   | GEN                          | PROTEİN                  | TÜMÖR TİPİ                                 |
|-------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|
| Von Hippel-Lindau Sendromu                | VHL                          | VHL protein              | Berrak BHK                                 |
| Herediter Papiller BHK                    | MET                          | MET                      | Papiller BHK                               |
| Cowden Sendromu                           | PTEN                         | Fosfataz<br>Tensin       | Papiller BHK<br>Kromofob BHK<br>Berrak BHK |
| Herediter Paraganglioma ve Feokromositoma | SDHA<br>SDHB<br>SDHC<br>SDHD | Süksinaz<br>Dehidrojenaz | SDH Eksikliği<br>Gösteren BHK              |
| Birt-Hogg-Dubé(BHD) Sendromu              | FLCN                         | Folikülin                | Kromofob ve Berrak Hücreli BHK             |
| Herediter Leiomyomatozis                  | FH                           | Fumarat Hidrataz         | Papiller BHK                               |

|                            |      |                       |                          |
|----------------------------|------|-----------------------|--------------------------|
| Tuberoskleroz              | TSC1 | Hamartin              | Bilateral anjiomyolipom, |
|                            | TSC  | Tuberin               | Lenfanjiioleiomyomatozis |
| Hereditör BAP1 ilişkili BH | BAP1 | BRCA ilişkili protein | Mezotelyoma BHBHK        |

### 2.2.3. Klinik Özellikler ve Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte sıklıkla insidental olarak saptanmaktadır.<sup>23</sup> Bu durumun temel nedeni, ultrasonografi veya abdominal bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan radyolojik tekniklerin yaygınlık ve kullanım sıklığının artışıdır.

BHK için bilinen klasik triad; yan ağrısı, kitle ve hematüri olmakla birlikte %40 olguda tanı anında genitoüriner belirti bulunmamaktadır ve %15 olgudan azı klasik triad ile başvurur.<sup>28</sup> Olguların bir kısmı ise paraneoplastik belirti ile başvurur.

Bunlar ateş, hiperkalsemi, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtilerdir.<sup>29</sup>

Semptomatik olguların yaklaşık %10'u metastatik hastalıkla ilişkilidir.<sup>30</sup> BHK'lar sıklık sırasına göre; akciğer, kemik, karaciğer, yumuşak doku ve santral sinir sistemine metastaz yapar.<sup>31</sup>

BHK değişken radyografik görünümlemler ile karşımıza çıkabilir. İzlenen kitlesel lezyonun ekzofitik büyüme göstermesi, nekroz veya kanamaya bağlı heterojenite izlenmesi ve kontrast arttırıcı ajanlar ile yüksek tutulum görülmesi yer almaktadır.<sup>17</sup>

### 2.2.4. Makroskopik Özellikler

Böbrek hücreli karsinomlarda, tümörün makroskopik özellikleri histolojik tipe göre farklılıklar gösterebilmektedir.<sup>32</sup>

Berrak hücreli böbrek 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. Düzgün sınırlı ve psödokapsüllüdürler.<sup>32</sup>

Papiller böbrek hücreli karsinomlar, genellikle düzgün sınırlı ortalama 6-7 cm çapa sahip tümörlerdir.<sup>33</sup> Bilateral ve multifokalite izlenebilmektedir.<sup>23</sup> Multifokalite

PBHK'larda berrak hücreli BHK'lara oranla daha sık rastalanan bir bulgudur.<sup>2</sup>

Genellikle korteks yerleşimli fibröz kapsülleri vardır. Nekroz, kanama

ve kistik dejenerasyon sıktır. Kesit yüzleri sarı- kahverengi heterojen yapıda görülebilir.

Papiller yapılar nedeniyle fragil tümörlerdir.<sup>32</sup>

Kromofob böbrek 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.<sup>32</sup>

Toplayıcı kanal karsinomunda tümörün boyutları genellikle 2,5-12 cm

arasındadır. Bu tümörler gri-beyaz renkli, sert ve düzensiz sınırlı tümörlerdir.<sup>32</sup>

**Resim 1. Ürotelyal karsinom tanılı olgunun nefroüretarektomi materyalinin makroskopik görüntüsü (Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)**



#### **2.2.5. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması**

Böbrek hücreli tümörlerde kullanılan güncel sınıflama sistemi 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır <sup>23</sup> (Tablo 2).

**Tablo 2. Böbrek Hücreli Tümörlerin DSÖ 2022 Sınıflaması**

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>Berrak hücreli böbrek tümörleri</b>                           |
| Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom                           |
| Düşük malign potansiyele sahip multiloküler kistik böbrek tümörü |
| <b>Papiller böbrek tümörleri</b>                                 |
| Papiller adenom                                                  |
| Papiller böbrek hücreli karsinom                                 |
| <b>Onkositik ve kromofob böbrek tümörleri</b>                    |
| Onkositom                                                        |
| Kromofob hücreli böbrek karsinomu                                |
| Diğer onkositik tümörler                                         |
| <b>Toplayıcı kanal tümörleri</b>                                 |
| Toplayıcı kanal karsinomu                                        |
| <b>Diğer böbrek tümörleri</b>                                    |
| Berrak hücreli papiller böbrek hücreli tümör                     |
| Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom                         |
| Tübülökistik böbrek hücreli karsinom                             |
| Edinsel kistik hastalık ilişkili BHK                             |
| Eozinofilik solid ve kistik BHK                                  |
| Böbrek hücreli karsinom, sınıflandırılmayan                      |
| <b>Moleküler olarak tanımlanan böbrek tümörleri</b>              |
| TFE3 yeniden düzenlenmiş BHK                                     |
| TFEB değişikliği gösteren BHK                                    |
| ELOC (eski adıyla TCEB1) mutasyonu gösteren BHK                  |
| Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK                     |
| ALK yeniden düzenlenmiş BHK                                      |
| SMARCB1 eksikliği ilişkili BHK                                   |

## **2.2.6. Böbrek Hücreli Karsinomların Histopatolojik Alt Tipleri**

### **2.2.6.1. Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom**

Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom (BHBHK), erişkinlerdeki BHK'nin en sık tipidir. Vakaların çoğu 60 yaş üzerindedir.

Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom, renal tübül epitel hücrelerinden köken alan VHL inaktivasyonu ile ilişkili vasküler ağdan zengin malign tümördür. Neoplastik hücreler, genellikle berrak sitoplazmaya sahiptir. BHBHK genellikle renal korteks içinde yerleşim gösterir. Erken yaşta görülebilmektedir.<sup>23</sup> Erken yaşta görülen BHK'ler Von Hippel-Lindau sendromu gibi kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili olabilir.<sup>34</sup>

BHBHK, VHL sendromunun klasik klinik tablosu olmasına rağmen, diğer ailesel böbrek hücreli kanser sendromları (Cowden sendromu, Birt- Hogg- Dube sendromu, tüberoskleroz ve süksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili BHK) ile ilişkili olarak da görülür.<sup>35-37</sup>

Bu tümörler genellikle insidental olarak invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile saptanmaktadır. En sık görülen semptomlar hematüri ve yan ağrısı olup kilo kaybı ve ateş ileri evre vakalarda görülmektedir.<sup>24</sup>

BHBHK her iki böbrekte de eşit sıklıkta tespit edilen soliter tümörler olmakla birlikte multifokal ve bilateral tümörler vakaların %5'inden azında görülmektedir. Multifokalite, bilateralite ve erken başlangıç yaşı kalıtsal kanser sendromları varlığında görülmektedir.<sup>24</sup> Makroskopik incelemede tipik olarak renal korteksten protrüde olur ve genellikle böbrek parankiminden psödokapsülü ile keskin bir sınırla ayrılır.

Boyutları çok büyük olabilmekle birlikte radyolojik prosedürlerin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde küçük boyutlu tümörlerin tespiti de artmaktadır. Tümör hücrelerinin yüksek lipid içeriği nedeniyle tümör kesit yüzü tipik olarak altın sarısı rengindedir. Kistik değişiklikler, nekroz ve kanama alanları yaygın olarak görülmektedir.<sup>24</sup> (Resim 2)

**Resim 2. BHBHK tanılı olgunun böbrek makroskopik görüntüsü (KOÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)**

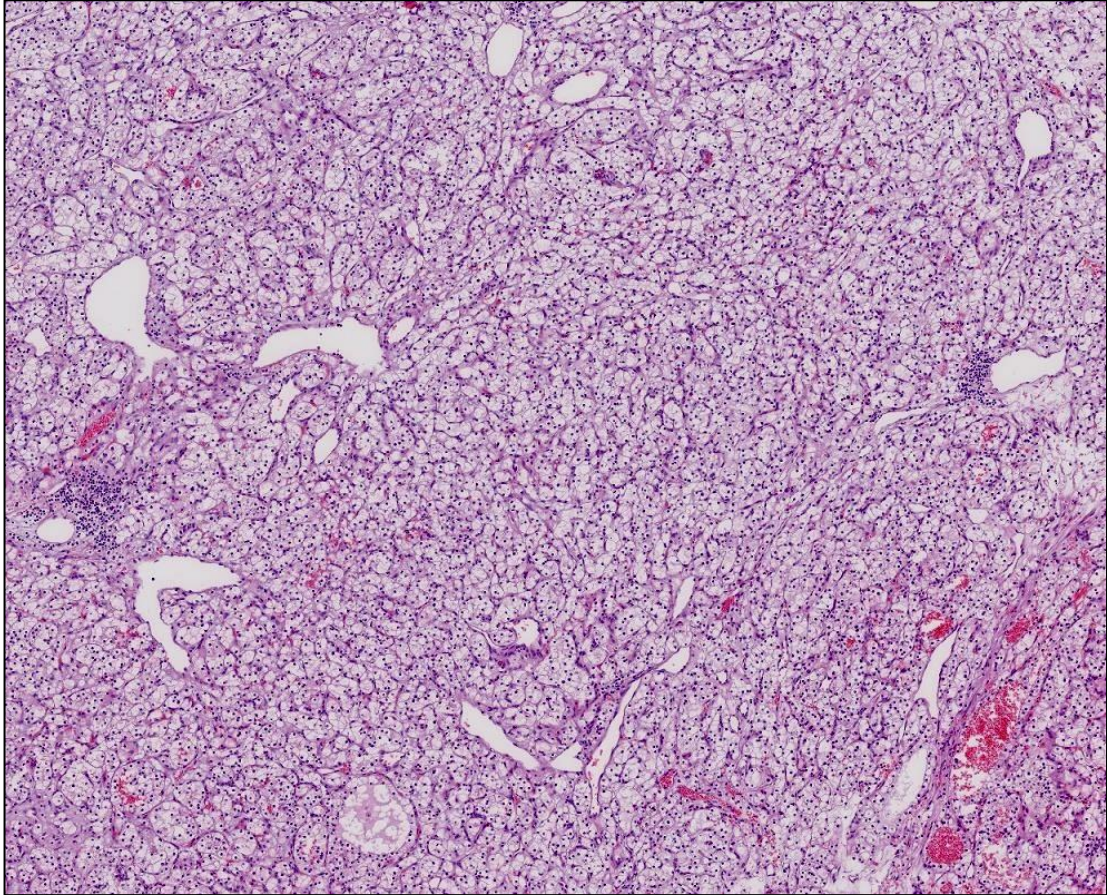


Histomorfolojik olarak başlıca alveolar, tübüler ve kistik paternleri mevcuttur.

Tümöral hücreler arasında izlenen ince fibröz septalar ve göze çarpan ince duvarlı damar ağından oluşan vasküler patern, çoğu BHBHK için önemli tanısal yardımcı

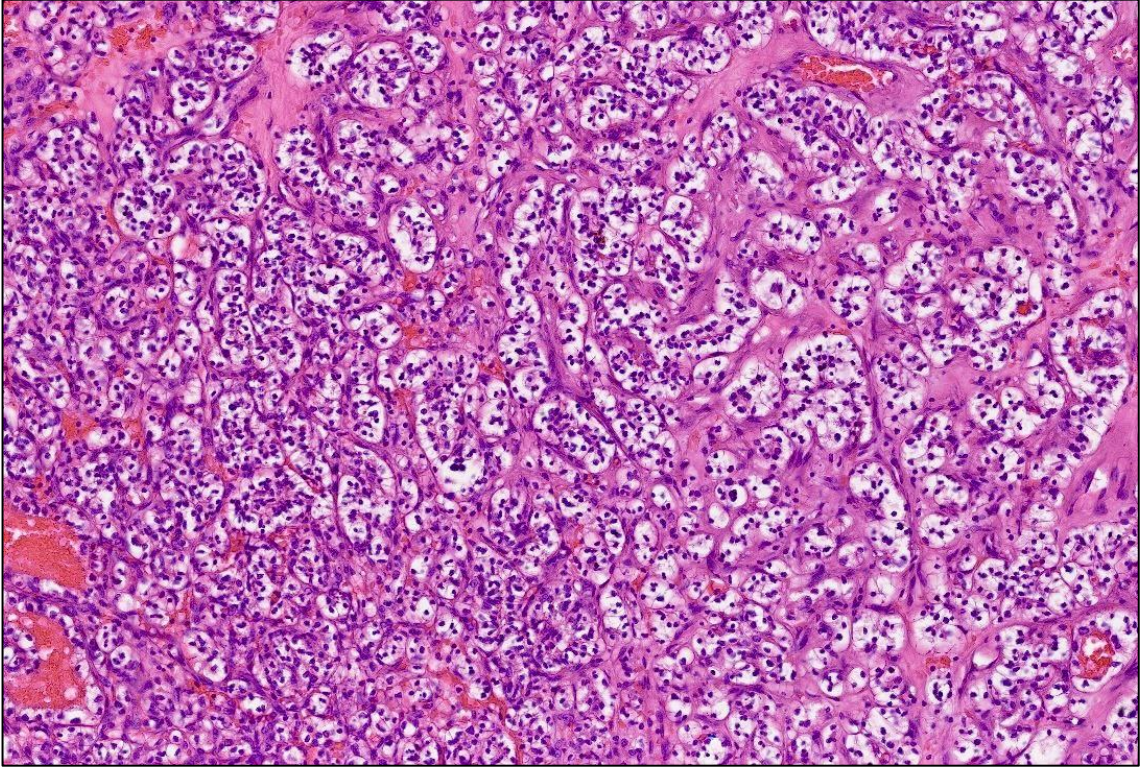
özelliktir. Nükleuslar genellikle santral yerleşimlidir. Nükleolü belirgin izlenmeyen, küçük hiperkromatik nükleuslar olabileceği gibi makronükleollü büyük ve pleomorfik nükleuslar da görülebilmektedir. Alışılmış histolojik preparat hazırlama yöntemleriyle, tümör hücrelerinin lipid ve glikojen içeriği çözülmekte ve bu nedenle tümör hücrelerinin sitoplazmaları hücre zarı ile çevrili berrak boşluklar olarak görülmektedir. (Resim 3) BHK nükleer boyut, şekil ve nükleol belirginliği açısından değişken nükleer özelliklere sahiptir. Nükleer özellikler göz önüne alınarak tümör derecelendirmesi yapılır (Resim 4) ve derecelendirme en yüksek nükleer özelliklere sahip tümör alanından yapılır. Sarkomatoid transformasyon vakaların yaklaşık %5'inde bulunmaktadır ve daha kötü bir prognoza işaret etmektedir. <sup>38,39</sup>

**Resim 3. Berrak Hücreli BHK mikroskopik görüntüsü (H&E x4 Büyütme, Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı olgu arşivi)**



İmmünohistokimyasal olarak BHBHK'da PAX-8 gibi böbreğe özgü transkripsiyonel faktörler ile yaygın olarak ekspresyon izlenmektedir. Sıklıkla karbonik anhidraz-IX (CA-IX), farklılaşma antijeni (CD10), düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (LMWCK), epitelyal membran antijeni (EMA) ve vimentin gibi antijenlerle de ekspresyon saptanmaktadır. Sitokeratin 7 (CK7), sitokeratin 20 (CK20), CD117 ve epitelyal kadherin (E-kadherin) ise tipik olarak negatiftir.<sup>38</sup>

**Resim 4. BHBHK Nükleer derece Grade 3 tanılı olgu (HE x100)**



BHBHK sıklıkla hematojen yolla metastaz yapmaktadır. Renal ven ve vena kava aracılığıyla sıklıkla pulmoner sisteme; lomber venler aracılığı ile ise paravertebral venöz pleksusa ve pelvik venlere ilerlemekte ve bu yolla santral sinir sistemi, baş-boyun bölgesi ve kemik metastazları yapmaktadır. Lenfatik sistem yoluyla ise hiler, aortik ve kaval lenf nodlarına ve torasik duktusa veya doğrudan torasik lenf nodlarına metastaz yapabilmektedir.<sup>24</sup>

Sporadik ve kalıtsal BHBHK'da, en sık tanımlanan mutasyonlar VHL mutasyonu ve 3p kromozom kaybıdır. 3p kromozom kaybı ile ilişkili olarak KDM6A, KDM5C, PBRM ve SETD2 tümör supresör genlerinde de mutasyonlar saptanmıştır. Bunlara ek olarak BHBHK'larda BAP1 geninde mutasyon, 14q, 4p ve 9p kromozom kayıpları ve 5q kromozom kopya sayısı kazanımları da tanımlanmaktadır. BHBHK'ya karşı etkili onkolojik tedavilerin geliştirilmesinin önündeki en büyük engellerden biri tek bir tümörün bile genellikle genetik olarak heterojen olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmalarda birden fazla gen için intratümöral mutasyonel heterojenite bildirilmiştir. <sup>24,38</sup>

Genetik değişikliklere ek olarak BHBHK, tanımlanan en yüksek T hücre infiltrasyonuna sahip tümörler arasındadır. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda BHBHK'da görülen yüksek nükleer derece ve evre ile, tümör çevresi T helper-2 lenfositler (Th2) ve regülatuar T lenfositlerin (T<sub>reg</sub>) artışı arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. <sup>17</sup>

3p lokusu, en az dört başka BHRHK tümör supresör geni barındırır bunlar; KD-M6A, KDM5C, SETD2 ve PBRM1 genleridir. Tümör gelişiminde başlangıçta 3p geninde meydana gelen değişiklikler sonrasında klonal tümör hücresi popülasyonlarında ek genetik değişiklikler meydana gelir ve bunlar tümörün ilerlemesi ve metastaz kapasitesinde artma ile sonuçlanır. Bu ek genetik anormallikler genellikle daha yüksek histolojik derece, patolojik evre ve olumsuz bir prognoz ile ilişkilidir. Bunlar 14q, 4p, 9q kromozomundaki kayıplar ve BAP1 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarıdır. <sup>40</sup>

#### **2.2.6.2. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom**

Papiller böbrek hücreli karsinom, papiller yapıya sahip diğer böbrek hücreli karsinomların spesifik özelliklerine sahip olmayan, genellikle papiller veya tübülopapiller yapı ile karakterize edilen malign bir neoplazmdır. <sup>23</sup> Tüm böbrek hücreli tümörlerin %13-20'sini oluşturan ikinci en yaygın böbrek hücreli

karsinomdur.<sup>41</sup> Olguların çoğu yetişkinlerde görülür, ancak çocuk yaş grubunda da görülebilmektedir.<sup>23</sup> Hastaların ortalama yaşı 52 ile 66 arasında değişmektedir.

Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazla olup risk oranı yaklaşık 2.4:1'dir.<sup>40</sup>

PBHK olgularının çoğu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Bir tümör alt grubu, 7q31'de lokalize MET onkogenindeki mutasyonlar ile karakterize Herediter Papiller Böbrek Karsinom aile üyelerinde meydana gelmektedir ve bu grup tümörler multifokal ve bilateral papiller böbrek hücreli tümörlerdir.<sup>42</sup>

PBHK'ler moleküler olarak heterojen tümörler olup düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörlerde farklı moleküler özelliklere sahiptir.<sup>43</sup> PBHK'ler genellikle 7. ve 17. kromozom kazanımlarına ve Y kromozomunun kaybına sahiptir.<sup>44</sup> MET genindeki alterasyonlar, düşük dereceli tümörlerde daha yaygındır.<sup>45</sup> Yüksek dereceli tümörler CDKN2A ve MYC yolağında ve NRF2/ARE yolağına ait genlerde sapmalar içerirler.<sup>46</sup>

PBHK, renal kortekste gelişir ve multifokal olabilir. Özellikle kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen tümörler multifokal ve bilateral tümörler olarak izlenebilmektedir.<sup>23</sup>

PBHK olgularının çoğu asemptomatik olup çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak tanı almaktadır. Semptomatik olgularda karında kitle, yan ağrısı veya hematüri görülebilir.<sup>47</sup>

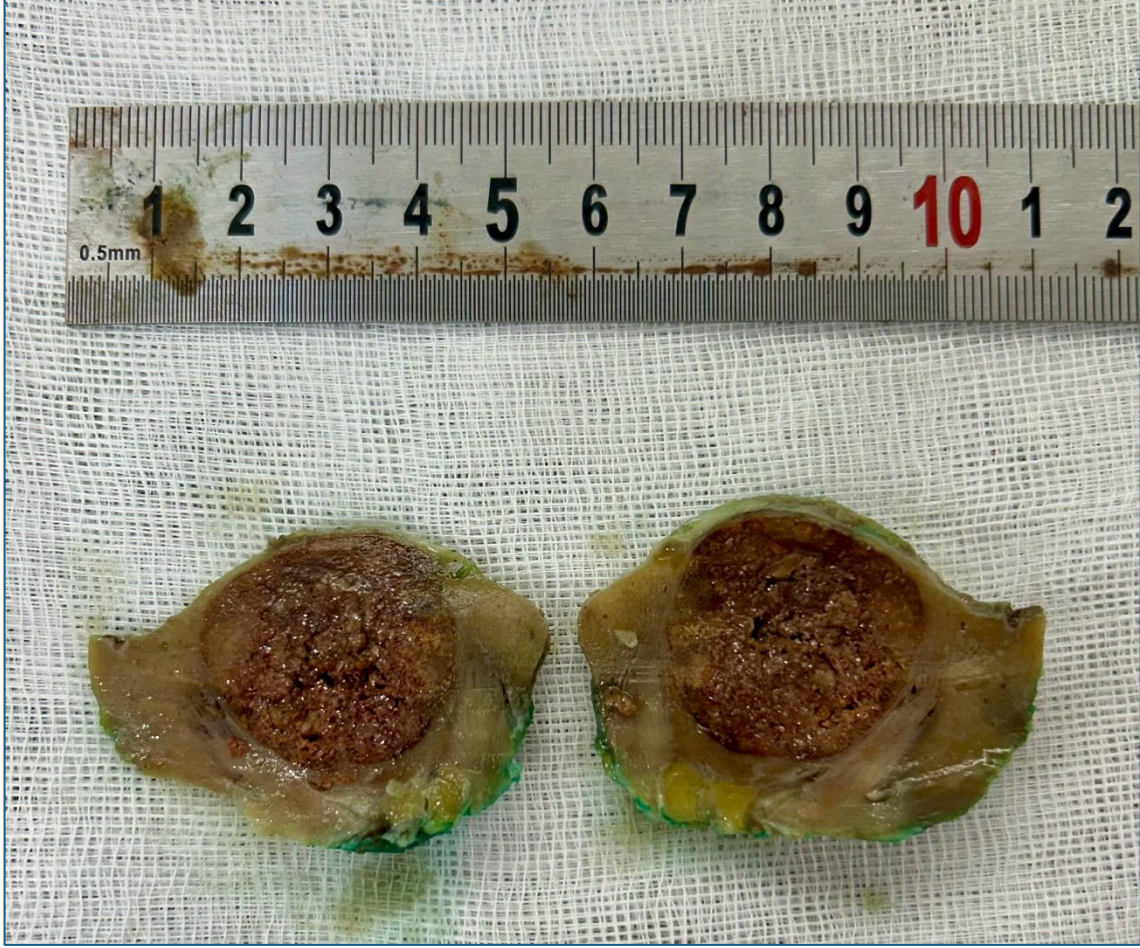
PBHK'lar spesifik etiyolojik faktörlere sahip değildir; bununla birlikte, bu tümör tipi kronik böbrek hastalığında ve edinilmiş kistik hastalıkta daha sık görülebilmektedir.<sup>23</sup>

Makroskopik görünümde tümörler tipik olarak düzgün sınırlı fibröz psödokapsül yapısı bulundurur ve %90 oranında renal parankimde sınırlıdır. (Resim 5)

Tümörler açık gri-ten rengi ya da hemoroji ve nekroza bağlı olarak kırmızı- kahverengi kesit yüzüne sahip olabilirler ve kistik dejenerasyon görülebilir.<sup>40</sup> Yüksek dereceli

tümörler daha çok solid ve beyaz fibrotik kesit yüzüne sahiptir.<sup>23</sup>

**Resim 5. Papiller BHK parsiyel nekrektomi materyali (KOÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)**



Mikroskopik olarak, klasik PBHK küçük büyütmede genel bir bazofilik görünüm veren, dar, hafif bazofilik sitoplazmaya sahip küboidal hücrelerle kaplı papiller ve tübüler yapılara sahiptir.<sup>23</sup> (Resim 6) Bazı olgularda kistik yapı ve kist boşluklarına uzanan papiller yapılar veya kist duvarında tümör infiltrasyonu görülebilmektedir.<sup>47</sup>

Sitoplazmanın rengi değişebilir, berrak veya vakuollü görünümde olabilir veya geniş ve eozinofilik hemosiderine bağlı pigmentasyona sahip olabilir.<sup>23</sup>

Papillalar, bazen psödostratifikasyon gösteren tek sıralı tümör hücreleri ile döşelidir.

Papiller yapıların fibrovasküler kolları genellikle değişen sayıda makrofajlar tarafından

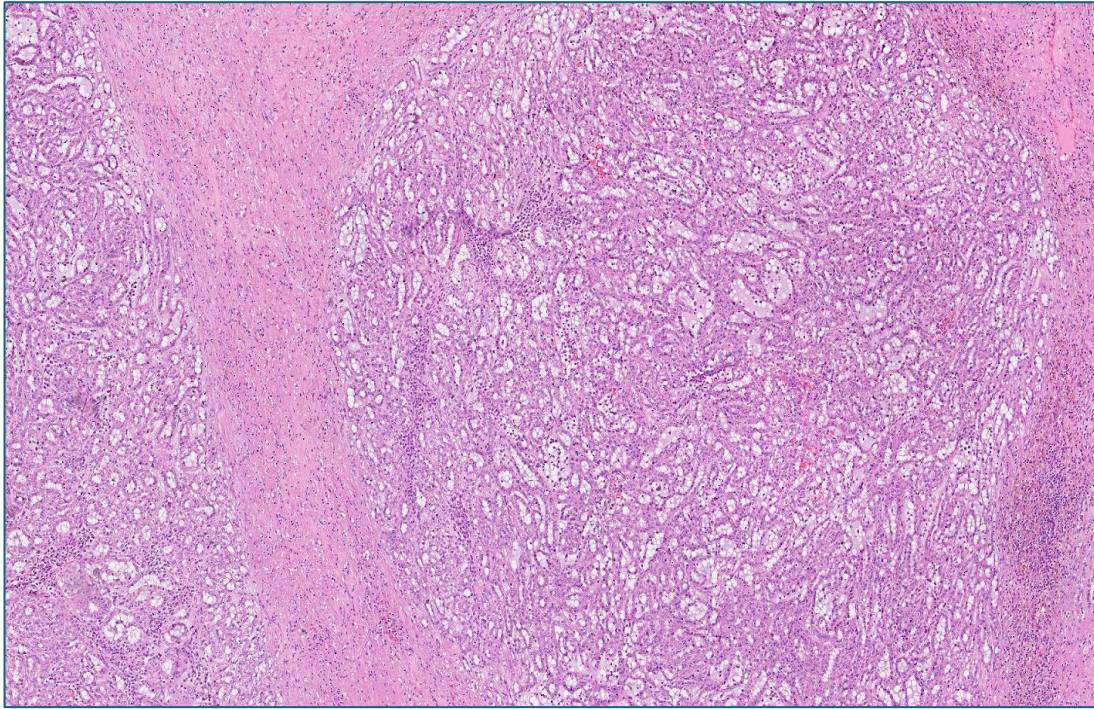
infiltrate edilir. Papiller yapıların morfolojik düzenlenmesi çeşitlilik gösterebilir. Kolay seçilebilen ince korlara sahip papiller yapılar şeklinde olabildiği gibi bazı tümörlerde kompakt ve sıkı paketlenme, solid görünüme neden olur. Bazı tümörlerde ise papillalar uzun paralel dizilimler halinde düzenlenerek trabeküler bir görünüm oluşturur.<sup>40</sup>

Nadiren, tübüler veya papiller yapıların yanı sıra yüksek dereceli nükleer özelliklere sahip iğsi hücrelerden oluşan solid alanlar içerebilmektedir.

Tümörde akut ve kronik enflamasyon, geniş nekroz, eski kanama bulguları, psammoma cisimcikleri, kolesterol yarıkları, yabancı cisim tipi dev hücreler ve distrofik

kalsifikasyon alanları bulunabilir (Resim 7).<sup>48</sup>

**Resim 6. Papiller BHK mikroskopik görüntüsü (H&E x4 Büyütme, Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı olgu arşivi)**



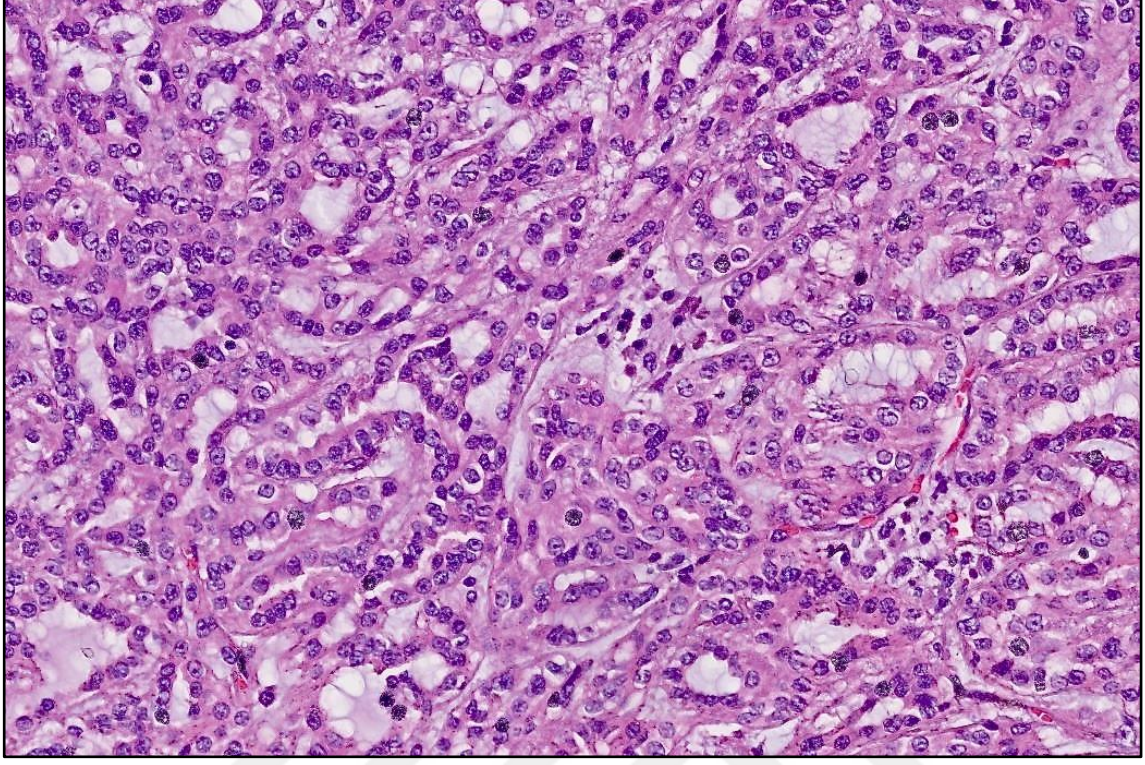
Papiller böbrek hücreli karsinom tanısı ilk keşfedildiğinde geleneksel olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 alt histolojik tipe ayrılmıştır. Yıllar içinde moleküler çalışmaların da artması ile birlikte DSÖ 2022 sınıflandırmasının 5. baskısında

PBHK'ların tip 1 ve tip 2 olarak alt sınıflandırılması artık önerilmemektedir.<sup>23</sup> Daha

önce tip 1 tanısı alan olgular klasik PBHK tanısına uymaktadır. Eski sisteme göre tip 2 PBHK tanı alan olgular moleküler çalışmaların artmasıyla birlikte yeni başlıklar ile tanımlanmaktadır. Örneğin; Fumarat Hidrataz eksikliği olan BHK, ALK- yeniden düzenlenmiş BHK, vb.<sup>49</sup> DSÖ Tümör Sınıflandırması / Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği böbrek hücreli tümör tiplerinin histolojik derecelendirmesini PBHK'lar için de uygulanmasını önermektedir.<sup>23</sup>

PBHK'lar immünohistokimyasal olarak  $\alpha$ -methylacyl coenzyme A racemase (AMACR) ile yaygın güçlü pozitiflik gösterir. CK7 genellikle pozitiflik gösterir ancak eozinofilik tümörlerde çoğunlukla negatiftir.<sup>23</sup> Genellikle pozitif olan diğer belirteçler arasında Düşük Moleküler Ağırlıklı Keratin (CAM5.2), yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWCK), Epitelyal Membran Antijeni (EMA), Vimentin ve CD10 bulunur.<sup>40</sup> Yüksek dereceli tümörlerde ayırıcı tanı, fumarat hidrataz eksikliği olan BHK, eozinofilik solid ve kistik BHK, tübülokistik BHK, toplayıcı kanal BHK veya MiT ailesi geni yeniden düzenlenmiş BHK'leri içerir. Bu tümörlerden ayırıcıda immünohistokimyasal incelemeler veya moleküler tetkikler uygulanmalıdır.<sup>23</sup>

**Resim 7. Papiller böbrek hücreli karsinom (H&E x20) (Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı olgu arşivi)**



### **2.2.6.3. Onkositik ve Kromofob Böbrek Tümörleri**

Bu kategoride onkositom, kromofob böbrek hücreli karsinom ile daha nadir görülen diğer onkositik tümörler yer almaktadır.<sup>50</sup>

Kromofob böbrek hücreli karsinom böbrek hücreli karsinomların %5-7'sini oluşturmaktadır. Hastalar genellikle 6.dekatta tanı alırlar.<sup>23</sup>

Tümör histopatolojik olarak hyalinize vasküler septalarla ayrılan solid tabakalardan oluşmaktadır. Tümörde nested, alveoler, trabeküler patern izlenebilir.<sup>50</sup>

Tümör geniş, şeffaf-köpüksü sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu büyük hücrelerden ve eozinofilik-granüler sitoplazmalı, irregüler konturlu nükleuslu daha küçük hücrelerden oluşmaktadır.<sup>23</sup> Hiperkromatik, buruşuk kuru üzüm benzeri nükleus ve perinükleer berrak halo, bu tümörler için tipiktir ve patolojik tanıya yardımcıdır.<sup>23</sup>

İmmünohistokimyasal CK 7'nin diffüz kuvvetli pozitifliği KBHK'yi onkositomdan

ayırmada faydalıdır. CK 7 KBHK’de diffüz kuvvetli boyanırken onkositomlarda negatif reaksiyon mevcuttur.

KBHK’larda sitoplazmadaki mukopolisakkaritler hale kolloidal demir histokimyasal boyası ile boyanırken onkositomlarda boyanma görülmez ve bu da ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. <sup>40</sup>

#### **2.2.6.4. Toplayıcı Kanal Karsinomu**

Böbrek malign neoplazileri arasında oldukça nadir görülmektedir. Tümör genç yaşlardan ileri yaşa kadar olan kişilerde görülseler de hastaların çoğunluğu 53-66 yaş aralığındadır.<sup>51</sup> Hastaların tanı aldıkları anda tümörün metastaz yapmış olması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.<sup>51</sup>

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 BHK alt tipidir.<sup>50</sup>

Tümör desmoplastik stromada tübüler ve tübülopapiller yapısal özellikler göstermektedir. 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 özelliklerindendir. <sup>23</sup>

### **2.2.6.5. Diğer Böbrek Tümörleri**

Renal hücreli karsinomun daha nadir görülen subtipleri bu grupta yer almaktadır.<sup>23</sup>

- Berrak Hücreli Papiller Böbrek Hücreli Karsinom
- Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom
- Tübülökistik Böbrek Hücreli Karsinom
- Edinsel Kistik Hastalık İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom
- Eozinofilik Solid ve Kistik Böbrek Hücreli Karsinom
- Böbrek Hücreli Karsinom, Sınıflandırılmayan

### **2.2.6.6. Moleküler Olarak Tanımlanan Böbrek Hücreli karsinomlar**

- TFE3-Yeniden Düzenlenmiş Böbrek Hücreli Karsinom
- TFEB Değiştirilmiş Böbrek Hücreli Karsinom
- ELOC Mutasyonlu Böbrek Hücreli Karsinom
- Fumarat Hidrataz Eksik Böbrek Hücreli Karsinom
- Süksinat Dehidrogenaz Eksik Böbrek Hücreli Karsinom
- ALK-Yeniden Düzenlenmiş Böbrek Hücreli Karsinom
- SMARCB1 Eksik Böbrek Hücreli Karsinom

### **2.2.7. Tümör Derecesi**

BHK'lar için 1982 yılında Fuhrman ve arkadaşları tarafından tümör hücrelerinin nükleer özelliklerine dayalı derece sistemi geliştirilmiştir.<sup>48</sup> Dört kademeli Fuhrman derecelendirmesi şu anda en yaygın kabul gören ve doğrulanmış prognostik derecelendirme sistemidir (Tablo 3).<sup>52</sup> Ancak Fuhrman derecelendirme sisteminin gözlemciler arasında uyumsuzluğu nedeniyle 2012 yılında Uluslararası Üroloji Patoloji Derneği (ISUP) tarafından yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından rutin klinik kullanım için tavsiye edilmiştir (Tablo 4).

Berrak hücreli ve papiller BHK'de kullanılması önerilmiş olup ancak kromofob BHK'de kullanımı önerilmemektedir.<sup>48</sup> Berrak hücreli ve papiller böbrek hücreli karsinomların, nükleol belirginliğine ve bulunması halinde sarkomatoid ve/veya rhabdoid diferansiasyon alanları bulundurmasına göre derecelendirilmeleri önerilmiştir.

**Tablo 3. Böbrek Hücreli Karsinom Derecelendirmesinde Kullanılan Fuhrman**

**Derece Sistemi**<sup>53</sup>

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

**Tablo 4. DSÖ/ISUP Derecelendirme sistemi**

| Nükleer Derece  | Tümör Hücreleri                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Derece 1</b> | x400 büyütmede nükleol yok yada belirgin değil                                      |
| <b>Derece 2</b> | x400 büyütmede nükleol belirgin ancak x100 büyütmede belirgin değil                 |
| <b>Derece 3</b> | x100 büyütmede nükleol belirgin ve eozinofilik                                      |
| <b>Derece 4</b> | Pleomorfik, multinukleer dev nükleuslar, rhabdoid ya da sarkomatoid nükleer özellik |

## 2.2.8. İmmunohistokimyasal ve Histokimyasal Özellikler

Böbrek hücreli karsinomların alt tipleri morfolojik olarak benzer özellikler gösterebilmektedir. Bu tümörlerde prognozun farklılık göstermesinden dolayı subtiplendirme yapabilmek için bazı immün belirteçler kullanmak gerekebilir. Bu amaçla kullanılan immünohistokimyasal antikorların tümör tiplerindeki boyanma durumları **Tablo 5** 'te özetlenmiştir. <sup>54</sup>

Böbrek hücreli karsinom alt tiplerindeki immünohistokimyasal ve histokimyasal özellikler <sup>50</sup>.

**Tablo 5. Böbrek Hücreli Karsinomlarda İmmunohistokimyasal Boyanma**

|                            | Hale | CD117 | CK7   | S100 | VİM | CAIX | AMACR | SDH | TFE3 |
|----------------------------|------|-------|-------|------|-----|------|-------|-----|------|
| <b>Kromofob BHK</b>        | +++  | +++   | +++   | -    | -   | -    | -     | +++ | -    |
| <b>BHBHK</b>               | -    | -     | -     | -    | +++ | +++  | -     | +++ | -    |
| <b>Onkositom</b>           | -    | +++   | Nadir | +++  | -   | -    | -     | +++ | -    |
| <b>PBHK</b>                | -    | -     | +++   | -    | +++ | -    | +++   | +++ | -    |
| <b>Translokasyonlu BHK</b> | -    | -     | -     | -    | -   | -    | ++    | +++ | +++  |
| <b>SDH Eksik BHK</b>       | -    | -     | -     | -    | -   | -    | -     | -   | -    |

## 2.2.9. Tümör Evrelendirme

Böbrek hücreli karsinomlar da diğer tümörlerde yaygın olarak kullanılan TNM sistemine göre (Tablo 6) evrelendirilir. <sup>55</sup>

**Tablo 6. Böbrek Hücreli Karsinom Evrelemesinde Kullanılan TNM Sistemi**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>T (Primer Tümör)</b></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• TX Primer tümör değerlendirilemedi</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• T0 Primer tümöre ait kanıt yok</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• T1 En büyük tümör boyutu <math>\leq 7</math>cm ve böbrek dokusuna sınırlı</li><li>• T1a Tümör <math>\leq 4</math> cm</li><li>• T1b Tümör <math>&gt;4</math>cm ancak tümör <math>\leq 7</math>cm</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• T2 En büyük tümör boyutu <math>&gt; 7</math>cm ve böbrek dokusuna sınırlı</li><li>• T2a Tümör <math>&gt; 7</math>cm ancak tümör <math>\leq 10</math> cm</li><li>• T2b Tümör <math>&gt;10</math> cm</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• T3 Tümör ana ven veya perinefrik dokuya uzanıyor ancak ipsilateral adrenal bez veya Gerota fasyasına uzanmıyor</li><li>• T3a Tümör renal ven veya segmental (kas tabakası içeren) dallarına uzanıyor veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusunu invaze ediyor ancak Gerota fasyasını aşmıyor</li><li>• T3b Tümör diyafram altında vena kavaya uzanıyor</li><li>• T3c Tümör diyafram üstünde vena kavaya uzanıyor ve/veya vena kava duvarını invaze ediyor</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• T4 Tümör doğrudan ipsilateral adrenal bez dahil Gerota fasyasını invaze ediyor</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>N evresi (Bölgesel lenf nodu)</b></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>M Evresi (Uzak metastaz)</b></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• M0 Uzak metastaz yok</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• M1 Uzak metastaz var</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

*\*Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC), 8. Baskıya göre uyarlanmıştır. 2017*

**Tablo 7. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 8. Baskı Klinik Evre Grupları**

|                 |          |        |    |
|-----------------|----------|--------|----|
| <b>Evre I</b>   | T1       | N0     | M0 |
| <b>Evre II</b>  | T2       | N0     | M0 |
| <b>Evre III</b> | T1,T2    | N1     | M0 |
|                 | T3       | N0, N1 | M0 |
| <b>Evre IV</b>  | T4       | N0, N1 | M0 |
|                 | T1,2,3,4 | N0, N1 | M1 |

*\*Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC), 8. Baskıya göre uyarlanmıştır. 2017*

### 2.2.10. Prognostik Faktörler

Böbrek hücreli karsinomda tanı anında tümör evresi prognozun en önemli belirleyicisidir.<sup>56</sup> En sık kullanılan evreleme sistemi olan tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflandırmasıdır.<sup>57</sup> TNM sınıflandırmasında, tümör boyutu, venöz sisteme invazyon saptanması ve tümörün toplayıcı sisteme, adrenal glanda, böbrek kapsülüne ve Gerota fasyasına invazyonu (T sınıflaması), lenf nodlarının tutulumu (N sınıflaması) ve uzak metastaz varlığı (M sınıflaması) değerlendirilmektedir.<sup>56</sup> TNM'nin prognostik faktör olarak kullanılması, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) BHK kılavuz paneli tarafından önerilmektedir.<sup>58</sup> Metastatik BHK olgularında, metastatik bölgelerin sayısı ve metastazın olduğu bölge ve organ da prognozu etkilemektedir.<sup>56</sup> Histolojik prognostik faktörler tümör derecesini, histolojik alt tipini, sarkomatoid veya rabdoid özelliklerin varlığını, mikrovasküler invazyonu ve tümör nekrozunu içerir.<sup>56</sup> Bu faktörler arasında EAU kılavuzları tarafından tümör derecesi ve alt tipinin kullanılması önerilmektedir.<sup>58</sup>

Berrak hücreli subtip, papiller ve kromofob subtip'e göre daha ileri evreye ulaşma ve daha çok metastaz yapma potansiyeli taşımaktadır.<sup>59</sup> Tümör boyutundaki artış, kötü prognozla ilişkilidir.<sup>48</sup> Renal kapsül invazyonu ve renal sinüs invazyonu metastaz riskinde artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>60</sup> Perirenal

yağ doku ve renal ven invazyonu da metastaz riskinde artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>60</sup>

Tümör hücrelerinde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir. Sarkomatoid farklılaşma gösteren tümörler için 5 yıllık kansere özgü sağkalım %15-22'dir. Rabdoid farklılaşması olan tümörlerde, kansere özgü ölüm oranı %40-50 ve medyan hayatta kalma süresi 8-31 ay olarak bildirilmiştir.<sup>23</sup>

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.<sup>61</sup> Ana damarlara makroskopik tümör invazyonu, birkaç on yıldır TNM sisteminde prognostik bir faktör olarak kabul edilirken, mikrovasküler invazyon henüz kabul edilmemiştir.<sup>57</sup> Mikrovasküler invazyon mikroskobik damarlarda veya lenfatik damarlarda tümör hücrelerinin varlığına karşılık gelir. Birkaç retrospektif gözlemsel çalışma, mikrovasküler invazyonu olumsuz prognozla ilişkilendirmiştir.<sup>62</sup>

BHK'de farklı nekroz formları görülebilir. Düşük dereceli bir BHK'de yaygın nekroz, daha olumlu bir prognoz ile ilişkili görünmektedir.<sup>63</sup> Granüler nekroz olarak bilinen tümör tipi nekroz, BHBHK'de kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir.<sup>23</sup> Tümör nekrozunun varlığı, daha büyük tümör boyutları, daha yüksek TNM evreleri, venöz invazyon, daha yüksek tümör dereceleri ve daha kötü hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>64</sup> Nekrozun derecesine göre skorlanması, bir varlık/yokluk sınıflandırmasından daha üstün görünmektedir.<sup>56</sup>

### **2.2.11. Tedavi**

Böbrek hücreli karsinomların asıl tedavisi cerrahidir. Bununla birlikte cerrahi rezeksiyon düşük evreli tümörlerde uygulanırken ileri evre böbrek hücreli karsinom vakalarında son dönemde immünoterapi ön plana çıkmıştır.<sup>65</sup>

Evre olarak T1 düzeyinde olan böbrek tümörlerinde genellikle cerrahi yaklaşım şekli parsiyel nefrektomi uygulamaktır. 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.<sup>66</sup> 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. T4 evresindeki tümörlerde ise immünoterapi ve hedefli tedavi ajanları daha sık kullanılmaktadır. Bu evredeki tümörlere sitoredüksiyon amaçlı nefrektomi uygulanabilmektedir.

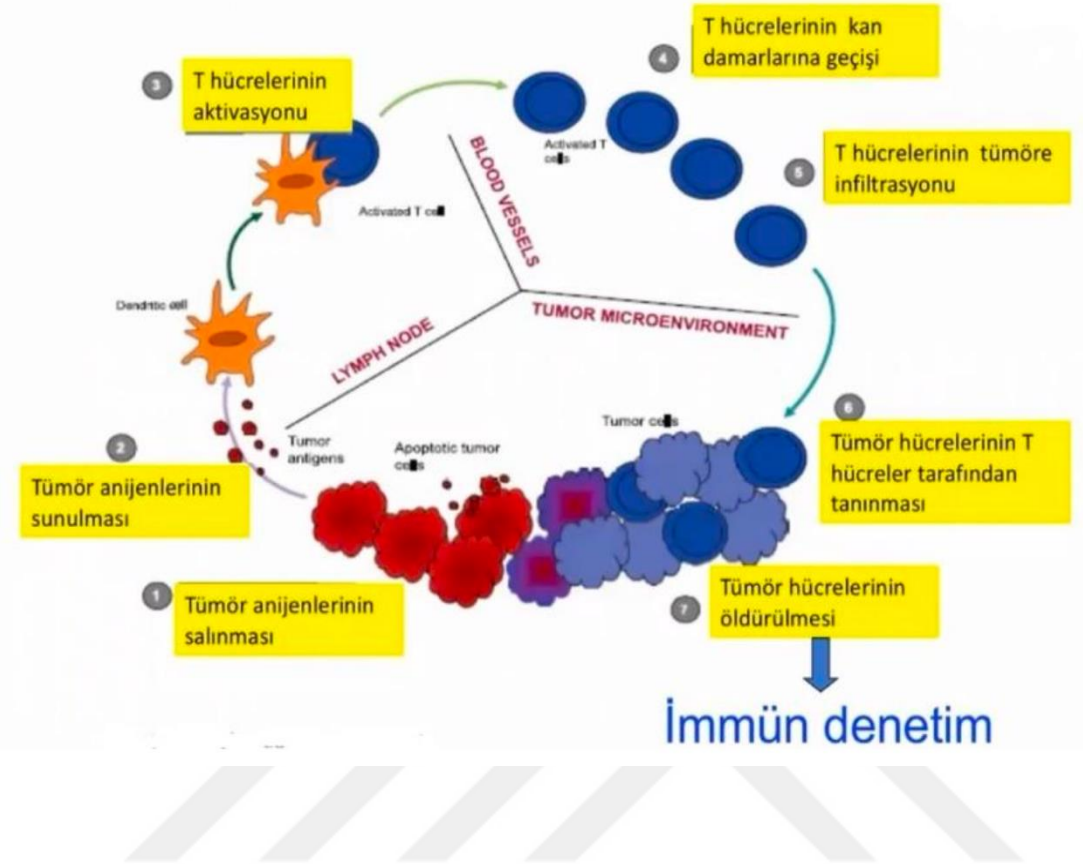
#### **2.2.12. Böbrek Hücreli Karsinomda Tümör Mikroçevresi**

Tümör mikroçevresi tümör hücreleri ile birlikte bulunan fibroblastlar, miyofibroblastlar, ekstraselüler matriks, vasküler ağ ve inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin proliferasyonu, metastaz yapması ve yok edilmesi tümör mikroçevresindeki immün sistem hücreleri ve diğer hücrelerden alınan sinyaller aracılığıyla gerçekleşir.<sup>67</sup> Tümör gelişimi ve proliferasyonu, tümör hücrelerindeki genetik/epigenetik değişiklikler ile karşılıklı ve dinamik etkiler yoluyla tümör mikroçevresi (TMÇ) bileşenlerinde meydana gelen değişiklikler olmak üzere temel iki faktörden etkilenmektedir.<sup>68</sup> TMÇ, tümör hücreleri ve tümör hücrelerini çevreleyen diğer doku bileşenlerinden oluşmaktadır. Tümör dışı bileşenler, tümöral gelişim için zemin görevi görmekte ve tümörü immün sisteme karşı korumaktadır. Fibroblastlar, adipositler, endotelial hücreler, mezenkimal kök hücreler, lenfositler ve

makrofajlar TMC'yi oluşturan başlıca hücrelerdir. Hücreler elemanlarla birlikte, tümör gelişimi için optimum koşulları sağlayacak olan sitokinler, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve oksijen gibi biyokimyasal bileşenler de TMC'de etkin rol oynamaktadır.<sup>69</sup> Tümör hücrelerinin karmaşık sinyal ağları ile hücreler ve biyokimyasal bileşenlerin işlevini kontrol etmesi TMC'nin temelini oluşturmaktadır. TMC'yi oluşturan hücreler ve biyokimyasal bileşenler birbirleriyle etkileşim halindedir. TMC, çeşitli mekanizmalar ile tümör oluşumu, idamesi ve metastazını desteklemesi yanı sıra, hastaya verilen tedaviye yanıtın yetersiz olmasına ve çoklu ilaç direnci gelişimine de neden olmaktadır.<sup>68,69</sup> TMC'de bulunan tümör ilişkili immün sistem hücreleri, tümör ilişkili makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, natural killer (NK) hücreleri, dentritik hücreler ve T<sub>reg</sub> lenfositleri içermektedir.<sup>69</sup> T lenfositler, solid tümörlerin TMC'sinde en bol bulunan ve en iyi karakterize edilen immün sistem hücre popülasyonudur.<sup>70</sup> Tümöre karşı immün yanıtta, NK hücreleri ve CD8 (+) T lenfositler sitotoksik etki göstermektedir. CD8 (+) T lenfositler ve NK hücreleri, tümörle ilişkili antijenlerin tanınması ve sonrasında tümör hücrelerinin spesifik olarak öldürülmesi ve bu sayede tümörün ilerlemesini engellemede rol oynamaktadır. Literatürde çeşitli kanser tiplerinde TMC'deki yüksek sayıda aktif CD8 (+) T hücresinin varlığı ile iyi prognoz ilişkilendirilmiştir.<sup>71</sup> B lenfositler ve dendritik hücreler antijen sunumu sayesinde CD4 (+) T lenfositlerin (Thelper-1 ve Thelper-17 lenfositler) immün yanıtının aktivasyonunu sağlamaktadır.<sup>70</sup> Ancak çeşitli immün sistem inhibisyon mekanizmaları ile tümörlerin immünojen özelliklerinde kayıp olabilmekte veya TMC, T lenfositlerin tümöre karşı yanıtını suprese edebilmektedir.<sup>72</sup> Tümör ilişkili makrofaj, TMC'de tümör büyümesini, anjiyogenezi, tümöral hücre göçünü ve tümöre karşı immün yanıtı hem engelleyebilen, hem de

indükleyebilen önemli bir immün sistem hücre popülasyonudur.<sup>72</sup> Tümör ilişkili makrofaj, tümöre karşı T lenfosit yanıtını inhibe etmekle birlikte çeşitli yollarla TMC'deki T<sub>reg</sub> lenfositlerin artışı da destekleyerek tümörün gelişimi ve proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır.<sup>73</sup> (Şekil 3) Benzer şekilde, T lenfositlerin tümöre karşı immün sistem yanıtının supresyonunda CD4 (+) T hücre alt tipi olan T<sub>reg</sub> lenfositler de önemli bir role sahiptir. T<sub>reg</sub> lenfositler, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve interlökin-10 gibi immünosupresif sitokinlerin sentezi ile ko-inhibitör reseptörleri aktive etmekte, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) ve programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1) gibi immün denetim noktalarını modüle etmekte, granzim ve perforin aracılığı ile efektör T hücrelerinin apoptozisini tetiklemekte ve bu yollar ile tümöre karşı T lenfositlerin aktivitesini bozarak immünosupresif TMC'nin oluşmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>74</sup> Naif CD8 (+) T lenfositlerin aktivasyonu ve anti-tümör etkinin oluşabilmesi için T hücre reseptör kompleksinin , dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler aracılığıyla majör dokuyum kompleksine sunulan antijenik madde ile birleşmesi ve bu birleşme sonrasında ko-stimülatör uyarının da oluşması ile CD8 (+) T lenfosit naif formdan aktif forma geçerek tümöre karşı sitotoksik etki göstermektedir.<sup>75</sup>

Şekil 3. İmmün denetim mekanizmaları <sup>76</sup>



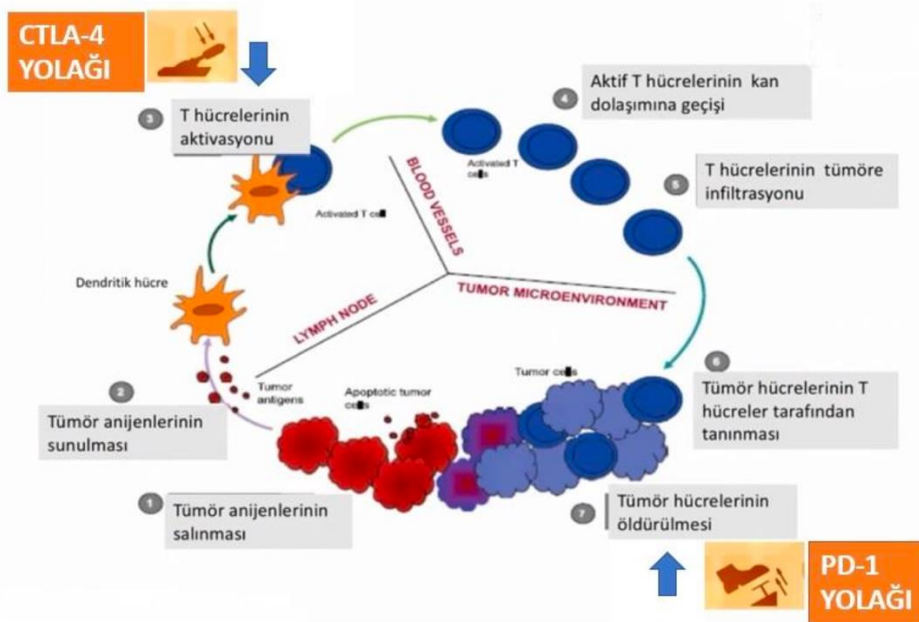
Ko-stimülör uyarılardan en iyi tanımlanan grup T lenfosit üzerindeki CD28 ve başka spesifik hedeflere bağlanan B7 ailesi molekülleridir. B7 ailesi, her ikisi de CD28 ve CTLA-4'e bağlanan B7.1 (CD80) ve B7.2 (CD86) proteinleri ile başka spesifik hedeflere bağlanan programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1; B7.H1; CD274), programlanmış hücre ölümü ligandı-2 (PD-L2; B7-DC; CD273), B7-H2, B7-H3 ve B7-H4 proteinlerinden oluşmaktadır. Bu proteinlerden PD-L1 ve PD-L2 proteinleri PD-1 ile, B7-H2 proteini indüklenabilir T hücre kostimulatör sistemi ile, B7-H4 proteini ise B ve T lenfosit zayıflatıcı ile bağlamaktadır. B7-35 H3 proteini T lenfositler üzerinde henüz bilinmeyen bir karşı reseptörü bağlamaktadır.<sup>77</sup> B7 protein ailesi üyeleri, T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler olmak üzere immün sistemin çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilmekle birlikte epitelyal hücreler ve vasküler endotelyal hücreler üzerinde de

eksprese edilmekte ve lenfoid olmayan dokular da antijen sunma fonksiyonu kazanmaktadır.<sup>78</sup>

B7 protein ailesinin bazı üyeleri (B7.1, B7.2 ve B7.H2 gibi) T lenfositlerin aktivasyonunu sağlamakta iken bazı üyeler ise (PD-L1, PD-L2 ve B7.H3 gibi) immün denetim mekanizmaları ve T lenfosit aktivasyonunun blokajında görev yapmaktadır.<sup>78</sup>

T lenfosit aktivasyonu blokajı, immün sistemin denge halinde çalışabilmesi ve aşırı immün yanıtın önüne geçilmesi amacıyla negatif ko-stimulatör uyarılar oluşturan mekanizmalardır. İmmün denetim noktaları adı altında toplanan bu mekanizmalardan en iyi bilinenler CTLA-4 ve PD-1 yolağıdır. Bu denetim noktaları sayesinde dolaşımdaki T lenfositlerin doku toleransı sağlanmakta ve otoimmünite gelişimi önlenmektedir.<sup>75</sup>

#### Şekil 4. CTLA-4 ve PD-1 İmmün denetim noktaları<sup>76</sup>



Hem TCR aktivasyonu hem de CD28/B7 proteinlerinin bağlanmasıyla oluşan stimülatör sinyaller ile naif CD4 (+) T lenfositlerde intraselüler sahada

bulunan CTLA-4'ün hücre yüzeyine regülasyonu indüklenmektedir.<sup>7</sup>

CTLA-4, CD80 ve CD86 proteinleri için CD28'e kıyasla çok daha yüksek bağlanma afinitesine sahip bir CD28 homologudur. CTLA-4'ün CD28'ten farkı ise

CD80/CD86'ya bağlanması ile T lenfositten stimulan bir sinyal üretilmemesidir.<sup>7</sup>

CTLA-4, CD28 ile yarışmakta, bu sayede CD80/CD86 ile CD28 etkileşimi

engellenmekte ve bu sayede IL-2 üretiminin, hücre döngüsü ilerlemesinin

inhibisyonunu sağlamakta ve T lenfositlerin aktivasyonunu bloke etmektedir.<sup>7,79</sup>

PD-1 yolağı diğer bir önemli immün denetim noktası olup CTLA-4'ten

farklı olarak naif T lenfositlerde eksprese edilmemektedir. PD-1, T lenfositlerde

TCR'nin aktivasyonundan sonraki 24 saat içerisinde hücre yüzeyinde eksprese

edilmekte ve ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 ile bağlanarak aktive olmaktadır (Şekil 5).

PD-1, T ve B lenfositler, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak

üzere birçok immün sistem elemanı tarafından eksprese edilmektedir.<sup>75</sup>

PD-1, ligandına bağlandıktan sonra CTLA-4 yolağına benzer şekilde, T lenfosit

proliferasyonunu inhibe etmekte, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), tümör nekrozis faktör-

$\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve IL-2 üretimini inhibe etmekte ve T lenfositlerin işlevsel olarak

tükenmesine neden olmaktadır.<sup>7</sup> Çalışmalarda, PD-1/PD-L1-2

etkileşimi ile T lenfositlerin periferik doku toleransının sağlandığı ve dokuların

otoimmün saldırıdan korunduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> PD-1'in ligandlarından olan PD-L1, T

ve B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mezenkimal kök hücreler ve kemik iliği

kaynaklı mast hücrelerinde eksprese edilmektedir. PD-L2 ekspresyonu, aktif dentritik

hücreler, makrofajlar, kemik iliği kaynaklı mast hücrelerinde eksprese edilmekte olup

PD-L1'e kıyasla oldukça sınırlı etkinlik gösterir.<sup>8</sup>

The diagram illustrates the complex immunological interactions between a Tumor Cell, Macrophage, Antigen-Presenting Cell (APC), and a CD8<sup>+</sup> T Cell. The central CD8<sup>+</sup> T Cell is shown with its nucleus and internal organelles, and its primary functions are listed as ACTIVATION, PROLIFERATION, and CYTOTOXICITY.

**Key Interactions and Molecules:**

- Tumor Cell:** Expresses MHC-I (presenting tumor antigens), PD-L1 (ligand for PD-1), and INF $\gamma$ R (receptor for interferon gamma).
- Macrophage:** Expresses PD-L1 (ligand for PD-1).
- Antigen-Presenting Cell (APC):** Expresses MHC-I (presenting tumor antigens), B7 (ligand for CD28), and PD-L1 (ligand for PD-1).
- CD8<sup>+</sup> T Cell:** Expresses TCR (T-cell receptor), PD-1 (inhibitory receptor), and CD28 (co-stimulatory receptor).

**Legend:**

- Red circle: TUMOR ANTIGEN
- Green arrow: ACTIVATION
- Red T-bar: INHIBITION

**Interactions:**

- Activation (Green arrows):** Tumor antigen presentation by MHC-I to TCR; INF $\gamma$  production by T cell and its binding to INF $\gamma$ R on Tumor Cell; CD28 binding to B7 on APC.
- Inhibition (Red T-bars):** PD-1 binding to PD-L1 on Tumor Cell, Macrophage, and APC; Tumor antigen presentation by MHC-I to TCR.

p16 (CDKN2A), siklin D'ye bağımlı protein kinazları inhibe eden ve G1-S geçişinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir tümör baskılayıcı gendir.<sup>81</sup>

52

hücre hatlarında inaktivasyonu bildirilmiş olsa da, p16INK4a protein seviyeleri ile RCC'li hastaların klinikopatolojik özellikleri veya prognozu ilişkisi şimdiye kadar araştırılmamıştır. <sup>86</sup>

BHK'nin %16'sında bulunan gen silme, promotör hipermetilasyon veya mutasyon yoluyla p16'yı kodlayan CDKN2A kaybı, BHBHK, PBHK ve KBHK'de zayıf sağkalım ile ilişkiliydi. <sup>46</sup> CDKN2A kaybının BHBHK, PBHK ve diğer kanser türlerinde kötü sonuçla ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak bu, RCC'nin evrensel bir özelliği olduğunu ve p16 kaybının aşağı akış etkilerini hedefleyen CDK4/6 inhibitörleri ile potansiyel olarak hedeflenebilir olduğunu göstermektedir. <sup>87</sup> Artan promotör hipermetilasyonunun da BHBHK, PBHK ve KBHK'de sağkalım azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Önceki çalışmalar, potansiyel olarak etkilenen yolları belirlemeden BHBHK ve PBHK ile sınırlı olan daha kötü sonuçla ilişkili artan DNA metilasyon seviyelerini göstermiştir. <sup>46</sup>

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması**

Çalışmamızda; 2013-2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda papiller böbrek hücreli karsinom tanısı almış 84 adet olgu hastane otomasyon sistemi (NUCLEUS v9.37 yönetim bilgi sistemi)'nden taratılarak tespit edildi.

Arşivden çıkarılan olguların biyopsilerine ait Hematoksilen Eozin (HE) preparatlar ve bu olguların bloklarına uygulanmış olan immunohistokimyasal boyalı lamalar Olympus BX51 çift başlı mikroskop ile aynı anda iki farklı patolog (EBT,BÖ) tarafından yeniden değerlendirildi. Başta belirlenen 84 olgudan preparatları herhangi bir sebepten dolayı arşivimizde olmayanlar, konsültasyon için bölümümüzden alınan, değerlendirme ve Tissue microarray (TMA) yönteminde kullanılmak üzere yeterli doku bulundurmayan olgular çalışma grubundan çıkarılarak toplam 68 olgu çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2. Klinik Parametreler**

Olgulara ait mevcut patoloji raporları üzerinden yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi prosedür, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu, tedavi yöntemi gibi veriler kaydedildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı aracılığıyla hastaların uzak metastaz, takip, nüks ve tedavi bilgileri edinildi.

#### **3.3. Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda histopatolojik olarak değerlendirilen; histolojik tip, DSÖ-ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre nükleer derece, 8. AJCC TNM evreleme sistemine göre patolojik T (pT) evresi, nükleer psödostratifikasyon, köpüksü histiyosit varlığı, nekroz, rabdoid ve sarkomatoid değişiklikler, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör çevresi kapsül varlığı ve tümör çevresi kapsül invazyonu gibi parametreler ile immünohistokimyasal olarak değerlendirilen; Sitokeratin-7, AMACR, CD10, P16 değerlendirilmesi, mevcut boyalı preparatlar üzerinden iki farklı gözlemci tarafından,

Olympus BX51 çift başlı mikroskop ile yapıldı. CD3, CD8 ve PD-1 immunohistokimya boyalı camlar ise tüm slayt tarayıcı (Ventana DP200) ile 40x büyütme oranında taratılarak dijital tüm slayt görüntüleri elde edildi. Qupath 5.1. sürümünde yer alan “pozitif hücre işaretleyici” algoritması kullanıldı. Dijital ortamdaki algoritmanın oluşturulması için öncelikle hematoksilen boyalı alanlardan tümörü temsil edici yerler program ile seçildi. Algoritmanın validasyonu aşamasında ilk olarak manuel değerlendirme yapıldı. Bununla birlikte aynı olgular dijital sistem üzerinden de değerlendirildi. Manuel değerlendirme ve dijital değerlendirme birbiriyle korele izlendi. Çalışmanın bu aşamasına dijital sistem üzerinden devam edildi.

#### **3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

İki patolog tarafından olguların tüm tümör içeren camlarına bakılarak en yoğun inflamatuvar yanıtın izlendiği bölgelerde 5 mm çapında alan işaretlendi. Lam üzerinde işaretli tümör alanları parafine gömülü dokulardan TMA yöntemiyle örnek alındı. Bu yöntemle birden fazla doku örneği tek bir blokta birleştirilerek aynı anda birden fazla doku tek bir lamda değerlendirildi. Bu kesitler, lam üzerinde ardışık olarak sıralandı. Bir lam en fazla 14 doku içeriyordu. 68 olgu 7 TMA blok kesitinde değerlendirildi. TMA örneklerindeki tümör alanları İHK’ sal olarak CD3, CD8, PD-1 ve p16 boyası ile boyandı. Fareden elde edilmiş CD3 (LN10), CD8 (4B11), PD-1 (EP234), P16 (E6H4) monoklonal antikorları laboratuvarında XT model cihazda çalışıldı. Tüm boyalar tümör içi ve tümör çevresinde ayrı ayrı değerlendirildi. CD3, CD8 ve PD-1 boyalı camlar dijital sistemde taratılarak Qupath sistemi üzerinden analizleri yapıldı. 10 farklı olgu ve 10 farklı boya arasında 3 farklı parametre üzerinden manuel ve dijital sayım yapıldı, sonuçlar arasında yüksek korelasyon saptandı. Bu sonuçlar ile CD3, CD8 ve PD1 immünohistokimya boyalı camlar dijital sistem ile değerlendirildi.

P16 ekspresyonu ise manuel olarak iki patolog tarafından farklı iki şekilde

değerlendirildi. İlk yöntem olarak jinekopatolojide kullanıldığı ve değerlendirildiği şekil olan “yok, yamasal, diffüz” sınıflaması yapıldı.

Diğer bir yöntem olarak da tümörün hem nükleer hem sitoplazmik olarak boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti hesaplandı. Boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti birbiriyle çarpılarak H skoru elde edildi.

### **3.5. Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek**

Bu çalışma için; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Mart 2024 tarihli, 06.19 nolu (Etik Kurul Karar No: KÜ GOKAEK-2024/06.19 ) karar ile yerel etik kurul onayı alındı. Çalışma finansal olarak, üniversitemiz Bilimsel Araştırma Proje Birimi (BAP) tarafından desteklendi.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

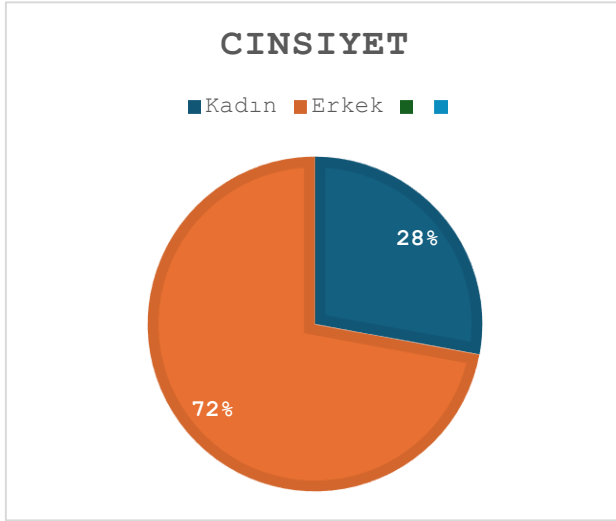
İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon (r) analizi ile incelendi. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Uyum analizinde Kappa istatistiği kullanıldı. Hipotez testlerinde  $p < 0,05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

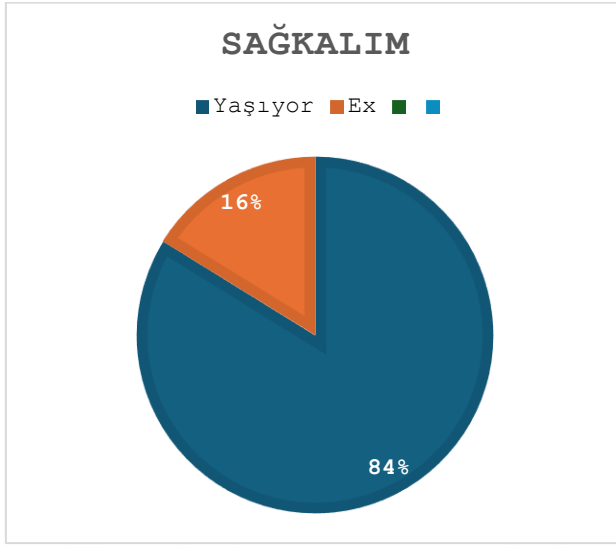
2013-2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda papiller böbrek hücreli karsinom tanısı almış 68 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki olguların yaş aralığı 30-91 olup, ortalama yaş 62,9 ( $\pm 12,1$ )'dir. Çalışmada yer alan 68 papiller böbrek hücreli karsinom tanılı olgunun 49'u (%72,1) erkek, 19'u (%27,9) ise kadındır (Grafik 1).

**Grafik 1. Olguların Cinsiyet Durumu**



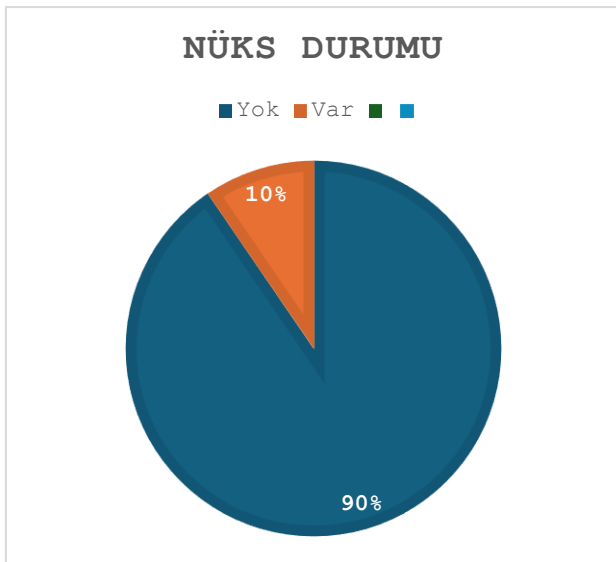
Çalışmaya dahil edilen olgulara yapılan sağkalım analizinde 68 olgunun 57 (%84)'si yaşıyor iken, 11 (%16)'i hayatını kaybetmiştir (Grafik 2).

**Grafik 2. Olguların Sağkalım Durumu**



Çalışmaya dahil edilen 68 olgudan 5 olgu takip süresinin yeterli olmaması nedeni ile nüks ve metastaz değerlendirmesi için yapılan istatistiksel analiz değerlendirilmesinden çıkarılmıştır. Kalan 63 olgunun takiplerinde 57 (%90)'sinde nüks izlenmezken olguların 6 (%10)'sında nüks saptandı (Grafik 3).

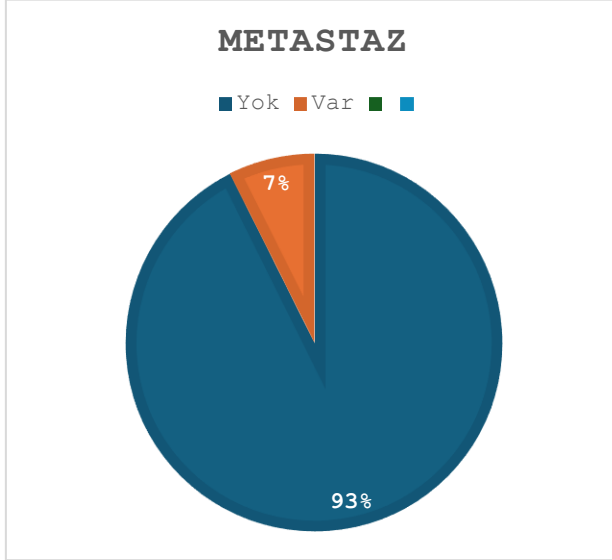
**Grafik 3. Olguların Nüks Durumu**



Çalışmaya dahil edilen 63 olgunun takip sürecinde 5 (%7)' inde uzak organ metastazı gözlenirken olguların 58 (%93)'inde uzak organ metastazı saptanmadı (Grafik 4).

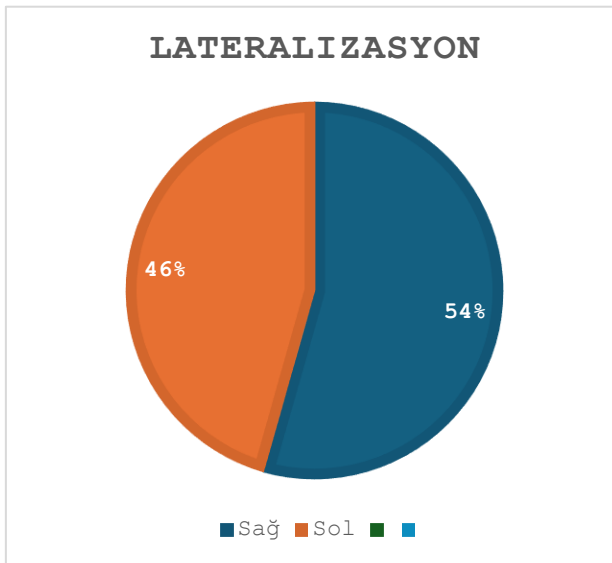
Uzak organ metastazı gösteren 5 olgudan 3' ü kemiğe metastaz yapmışken, 2'si ise akciğere metastaz yapmıştır.

**Grafik 4. Olguların Metastaz Durumu**



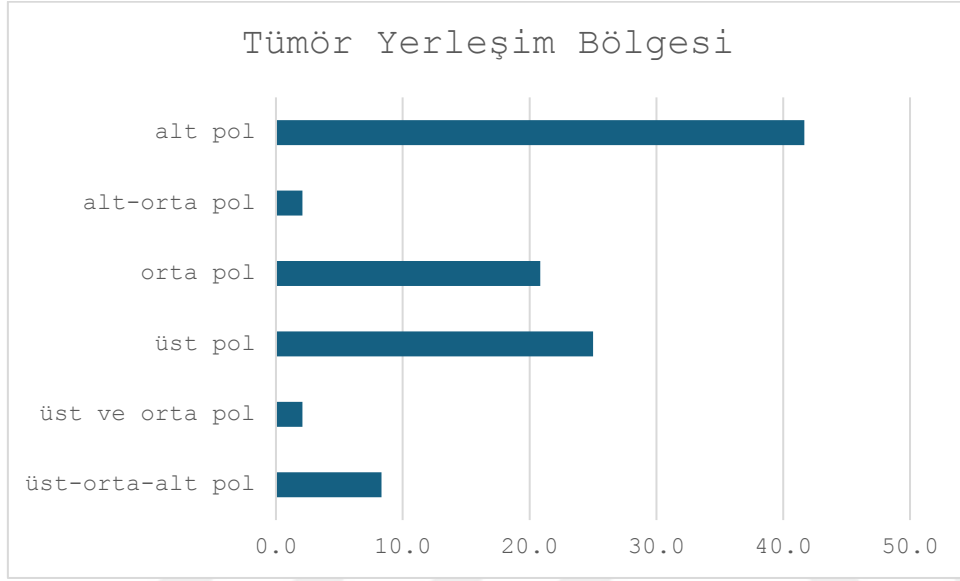
Çalışmamıza dahil edilen olgularda tümör lateralizasyon durumu incelendiğinde, olguların 37(%54,4)'sinin sağ böbrek, 31(%45,6)'inin ise sol böbrek yerleşimli olduğu görüldü (Grafik 5).

**Grafik 5. Olguların Lateralizasyon Durumu**



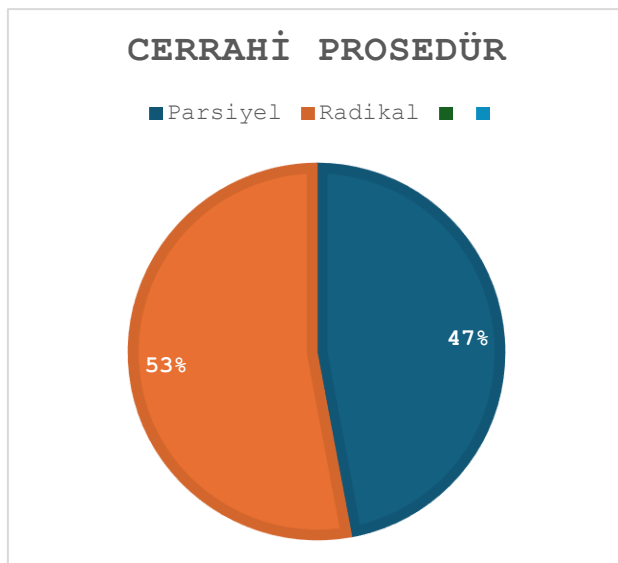
Tümörün böbrek içerisindeki lokalizasyonuna yönelik yapılan incelemelerde; olgularımız arasında alt, orta ve üst pol gibi farklı lokalizasyonlarda yerleşimli olgular bulunmakla birlikte; çalışmamız kapsamındaki olgularda tümörün en sık lokalizasyonu ise böbrek alt poldür (%41,7) (Grafik 6).

**Grafik 6.Olgularda Tümör Yerleşim Bölgesi**



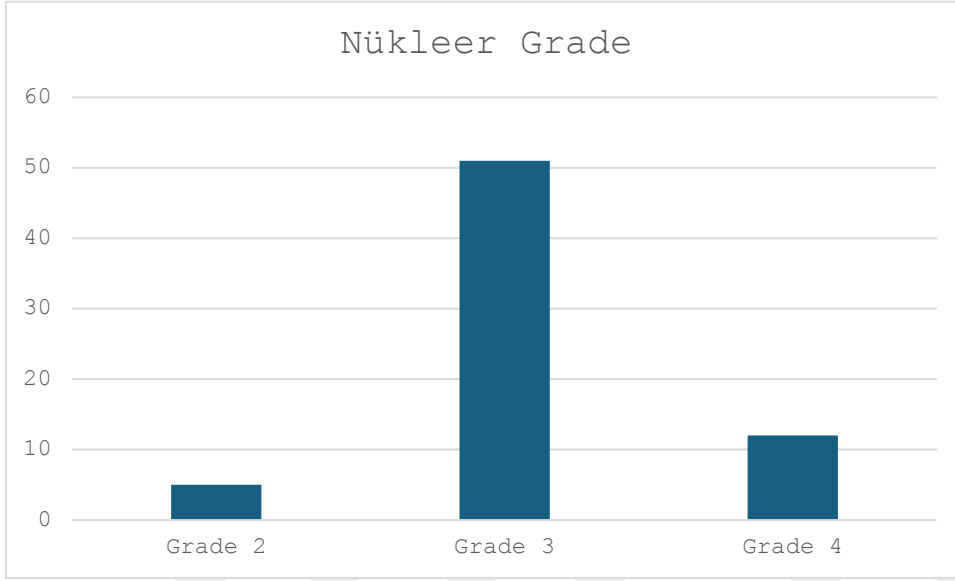
Olgulara uygulanan cerrahi prosedür açısından yapılan değerlendirmede, olguların 32(%47,1)'sinin parsiyel nefrektomi, 36(%52,9)'sının ise radikal nefrektomi yöntemi ile eksize edildiği saptandı (Grafik 7).

**Grafik 7. Olguların Cerrahi Prosedür Yöntemi**

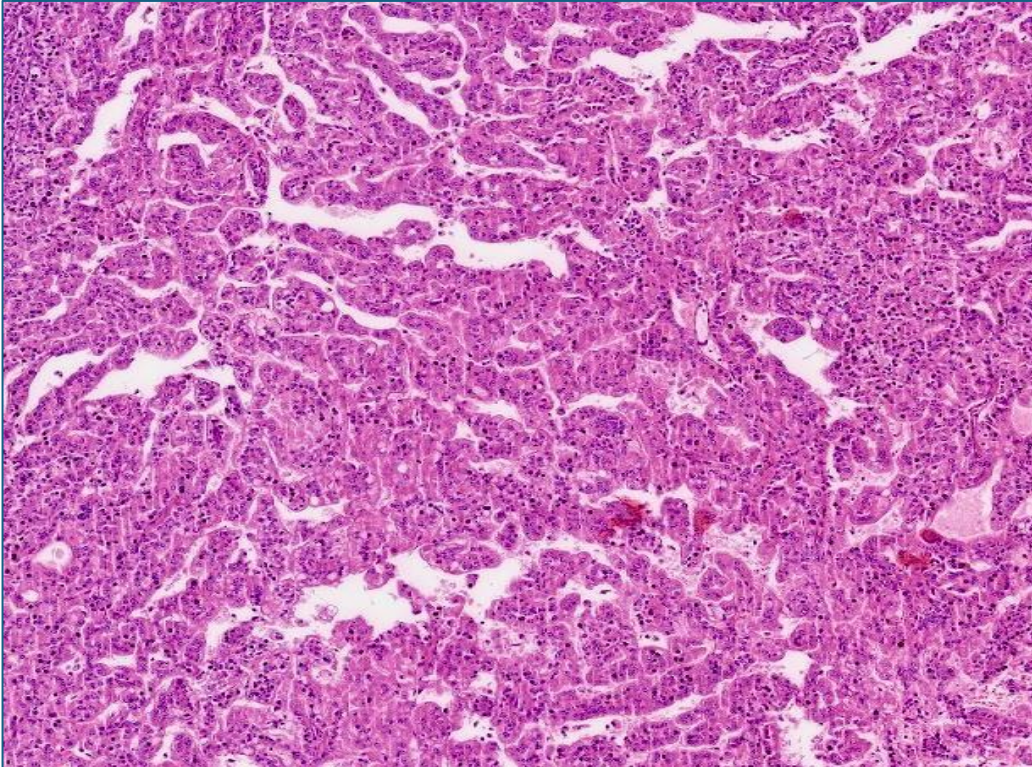


Çalışmaya dahil edilen olguların DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre histolojik derecelendirilmesine bakıldığında grade 1 tanısı alan olgu bulunmamaktadır. 68 olgudan 5 (%7,4) olgu grade 2, 51(%75) olgu grade 3, 12 (%17,6) olgu ise grade 4 tanısı aldı (Grafik 8).

**Grafik 8. Olguların DSÖ-ISUP Nükleer Derecelendirme Sistemine Göre Grade Durumu**

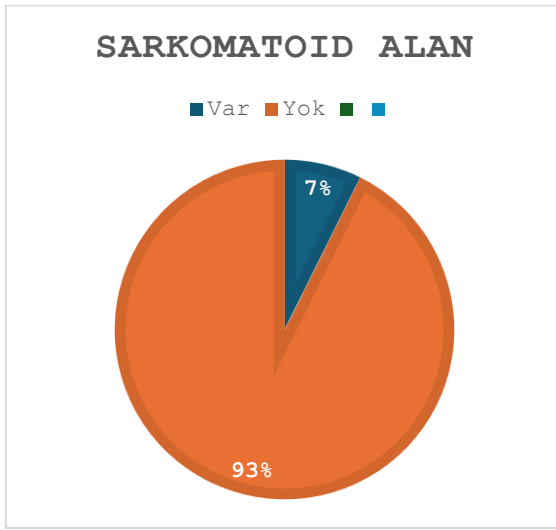


**Resim 8. PBHK Nükleer grade 4 tanılı olgu (HE X100)**

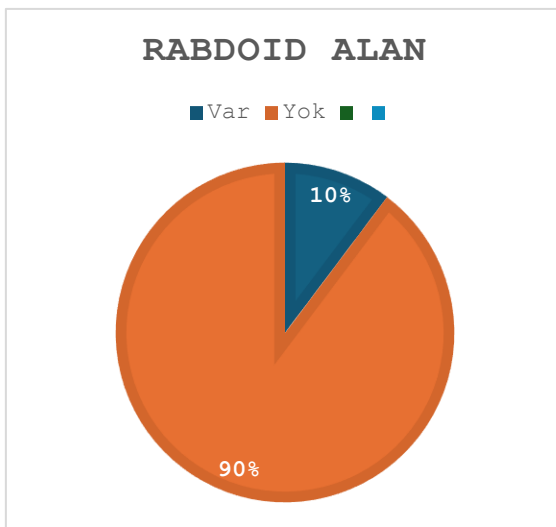


68 olgumuzun başka bir prognostik değer olan sarkomatoid alan içerme durumu değerlendirildiğinde olguların 5 (%93)'ünde sarkomatoid diferansiasyon alanı saptanmışken, 63 (%7)'ünde ise sarkomatoid alana rastlanmadı (Grafik 9). Rabdoid alan içerme durumuna bakıldığında ise 68 olgunun 7 (%10,3)'ünde rabdoid alan tümör içinde gözlenmişken 61 (%89,7)'inde tümör içinde rabdoid alana rastlanmadı (Grafik 10).

**Grafik 9. Olguların Sarkomatoid Alan İçerme Durumu**

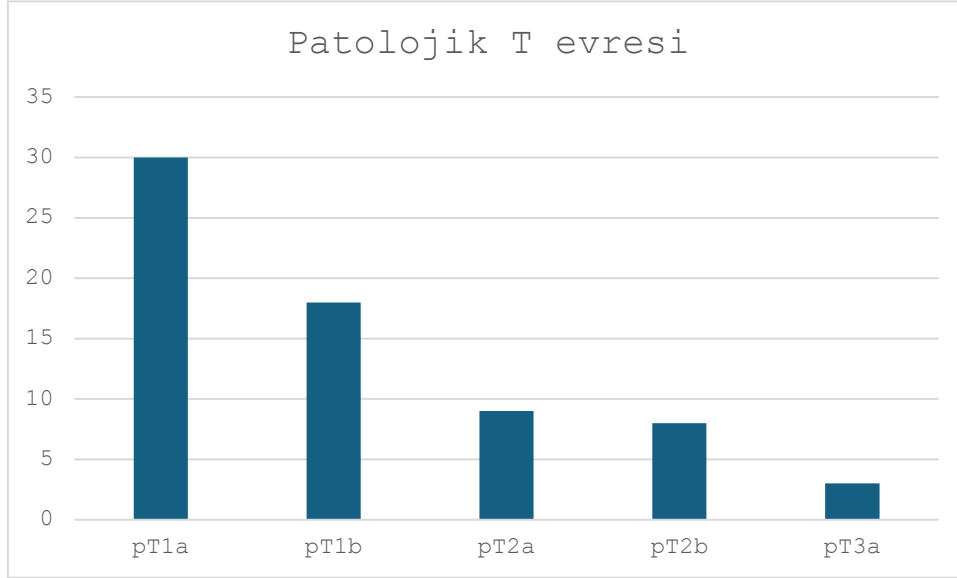


**Grafik 10. Olguların Rabdoid Alan İçerme Durumu**



Olguların 8. AJCC TNM evreleme sistemine göre patolojik T (pT) evresi değerlendirmesinde 68 olgunun 30'u (%44,1) evre pT1a, 18'i (%26,5) evre pT1b, 9 (%13,2)'ü evre pT2a, 8 (%11,8)'i evre pT2b ve 3(%4,4)'ü evre pT3a ile uyumlu bulundu (Grafik 11).

**Grafik 11. Olguların 8. AJCC TNM Evreleme Sistemine Göre Patolojik T Evresi Durumu**

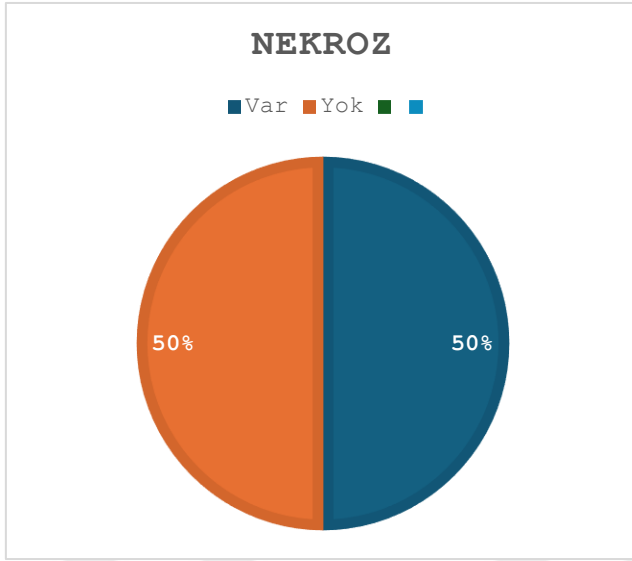


Olgular fokalite açısından değerlendirildiğinde yalnızca 2 tanesi multifokalite gösterirken 66 tanesi tek odaklıdır.

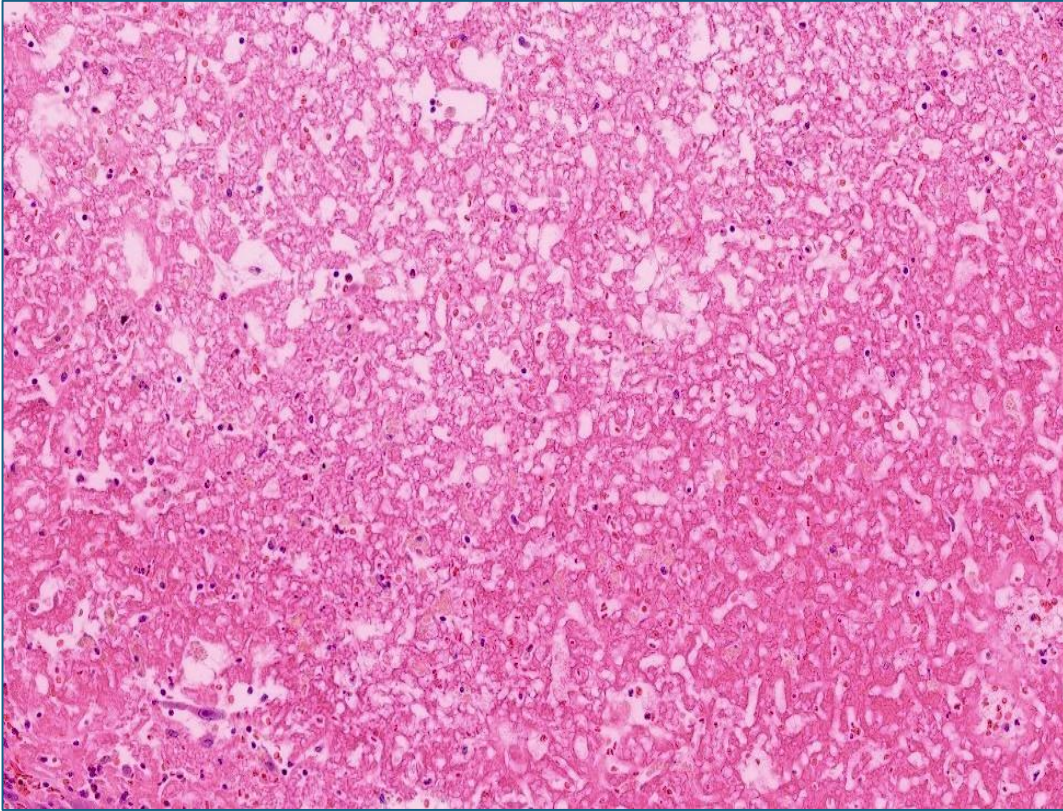
Olgulara eşlik eden nekroz durumuna bakıldığında 34 (%50)'ünde tümöre eşlik eden nekroz alanı izlenmiş (Resim 9) iken 34 (%50)' ünde mevcut değildir (Grafik 12).

Nekroz görülen olgularda içerdiği nekroz oranının yüzdesine bakıldığında min. %1 max. %85 değerleri bulunarak nekroz yüzdesi median değeri 15 (5-21) olarak saptandı.

**Grafik 12. Olguların Nekroz İçerme Durumu**



**Resim 9. PBHK tanılı olguda nekroz varlığı (HE X100)**



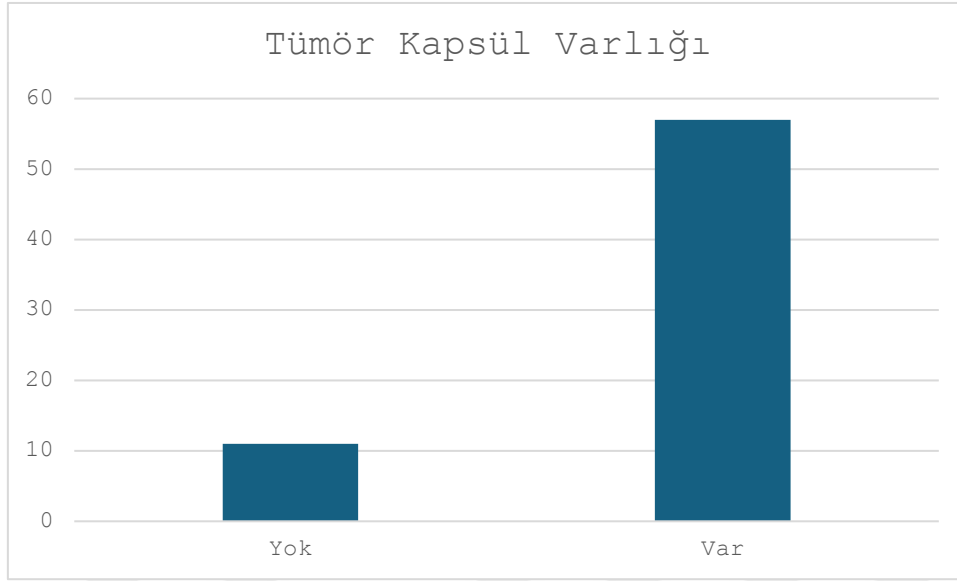
Olguların histomorfolojik incelemesine bakıldığında tüm olgularda papiller morfoloji paterni izlenmiş iken 63 (%92,6)’ünde eşlik eden tübüler patern, 26 (%38,2)’sında ise solid patern saptandı. Tüm olguların H&E kesit incelemesi yeniden yapılarak tümörde nükleer psödostratifikasyon, eşlik eden köpüksü makrofaj varlığı, tümör siderofajları, tümör içinde bol eozinofilik sitoplazma içerme gibi morfolojik bulgular “yok, fokal ve diffüz” olmak üzere üç grupta değerlendirildi (Tablo 8).

**Tablo 8. Olguların Histomorfolojik Değerlendirme Bulguları**

|                                    | <b>YOK</b> | <b>FOKAL</b> | <b>DİFFÜZ</b> | <b>TOPLAM</b> |
|------------------------------------|------------|--------------|---------------|---------------|
| <b>Nükleer Psödostratifikasyon</b> | 15 (%22)   | 28 (%41,2)   | 25(%36,8)     | 68            |
| <b>Köpüksü Makrofaj Varlığı</b>    | 16 (%23,5) | 34 (%50)     | 18 (%26,5)    | 68            |
| <b>Tümör Siderofajları</b>         | 23 (%33,8) | 32 (%47,1)   | 13 (%19,1)    | 68            |
| <b>Bol Eozinofilik Sitoplazma</b>  | 22 (%32,4) | 20 (%29,4)   | 26 (%38,2)    | 68            |

Çalışmaya dahil edilen 68 olgunun 57 (%83)’sinde tümör çevresinde fibröz kapsül varlığı izlenmiş iken 11(%17)’inde tümör çevresinde fibröz bir kapsül yapısı izlenmedi (Grafik 13). Tümör çevresi kapsül izlenen olguların 28’inde tümör çevresi kapsül invazyonu mevcut olup 29’unda ise tümör çevresi kapsül invazyonu saptanmadı.

**Grafik 13. Olguların Tümör Çevresi Kapsül Bulundurma Durumu**

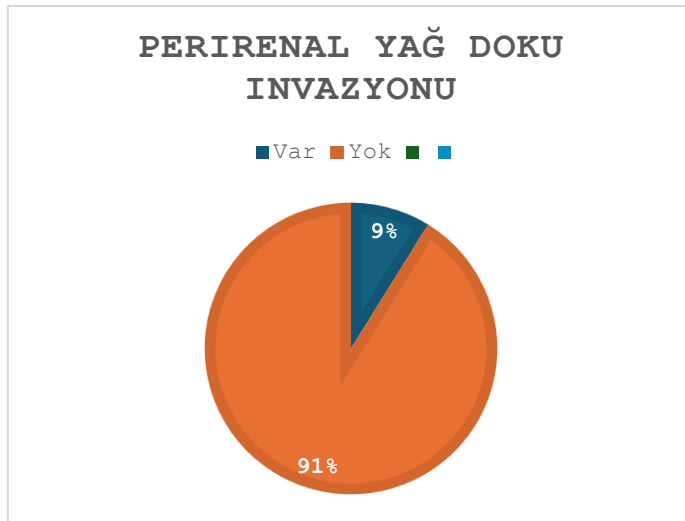


68 olgumuzun 6 (%8,8)'sında çevre böbrekte eşlik eden papiller adenom varlığı saptanırken 62 (%91,2)'sinde papiller adenom varlığına rastlanmadı. Papiller adenom varlığı saptanan 6 olgudan 2'sinde tek odaklı papiller adenom bulunmakta iken, 4'ünde birden fazla papiller adenom odağının varlığı izlendi.

Tümörün çevre dokuya invazyon durumu incelendiğinde;

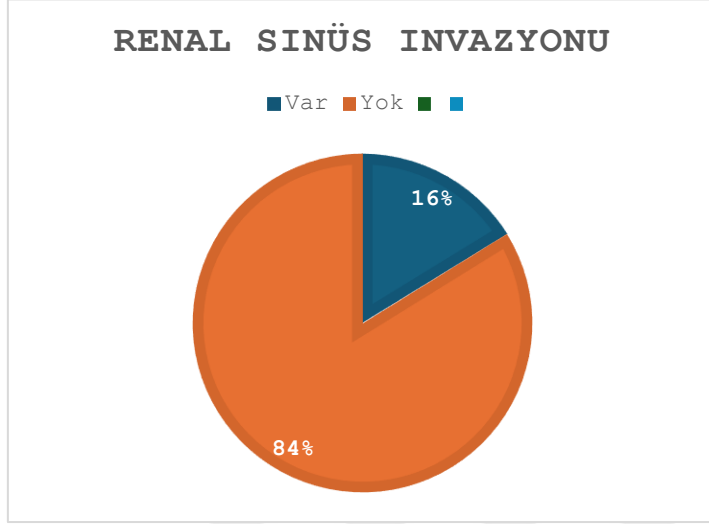
\* Olguların 6 (%8,8)'sında perirenal yağ doku invazyonu izlenirken 62 (%91,2)'sinin ise böbrek içinde sınırlı yerleşim gösterdiği saptandı (Grafik 14).

**Grafik 14. Olguların Perirenal Yağ Doku İnvazyonu Yapma Durumu**



\*68 olgunun 11 (%16)'inde renal sinüs invazyonu mevcut iken 57 (%84)'sinde renal sinüs invazyonu izlenmedi (Grafik 15).

**Grafik 15. Olguların renal sinüs invazyonu yapma durumu**



Olguların lenfovasküler invazyon durumu açısından yapılan değerlendirmesinde 68 olgunun 3'ünde lenfatik ve vasküler invazyon saptandı.

68 olgunun 10'unda cerrahi prosedür dahilinde lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Bu 10 olgu içinden yalnızca 2'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Her iki olguda da yalnızca 1 adet metastatik lenf nodu saptanmıştır.

68 olgunun 21'inde sürrenalektomi cerrahi prosedüre dahil edilmiş olup hiçbir olguda sürrenal glanda tümör infiltrasyonu saptanmadı.

#### **4.2. Sağkalım ile Histopatolojik, Klinik ve İmmünohistokimyasal Bulguların ilişkisi:**

##### **\*Tümör çapı:**

Çalışmamıza dahil edilerek incelenen olgularda en küçük tümör çapı 1,3 cm, en geniş tümör çapı 20 cm olup median tümör çapı değeri ise 5 (3-8) cm idi. Hayatını kaybeden olgularda en küçük tümör çapı 2,5 cm, en geniş tümör çapı 18 cm olup median değer 8 (4,3-13) cm idi. Yaşayan olgularda en küçük tümör çapı 1,3 cm, en geniş tümör çapı 20 cm olup median değer 4,25 (3-6,8) cm bulundu (Tablo 9). Tümör çapı ile sağkalım

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,025$ ).

**Tablo 9. Sağkalım ile Tümör Çapı İlişkisi**

| Sağkalım | Tümör çapı (cm) |                             | p değeri |
|----------|-----------------|-----------------------------|----------|
|          | Min.- Max.      | Median ( 25.-75. Persantil) |          |
| Exitus   | 2,5- 18         | 8 (4,3-13)                  | 0,025    |
| Sağ      | 1,3- 20         | 4,25 (3-6,8)                |          |

**\*Nekroz:**

Hayatını kaybeden 11 olgunun 8 (%25,8)'inde tümöre eşlik eden nekroz alanı izlenmiş iken, yaşayan 52 olgunun ise 23 (%74,2)'ünde tümöre eşlik eden nekroz alanı izlendi (Tablo 10).

Tümöre eşlik eden nekroz varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,107$ ).

**Tablo 10. Sağkalım ile Nekroz İlişkisi**

|        |     | Durum     |          | Toplam | p değeri |
|--------|-----|-----------|----------|--------|----------|
|        |     | Yaşıyor   | Exitus   |        |          |
| Nekroz | Yok | 29(%55,8) | 3(%27,3) | 32     | 0,107    |
|        | Var | 23(%44,2) | 8(%72,7) | 31     |          |
| Toplam |     | 52(%100)  | 11(%100) | 63     |          |

**\*DSÖ/ISUP derecelendirme sistemine göre nükleer grade:**

Çalışmamızdaki olgulardan hayatını kaybeden 11 olgunun 5 (%45,5)'i DSÖ/ISUP Derecelendirme sistemine göre grade 4, 6 (%54,5)'sı grade 3

tanısı alırken, grade 1 ve grade 2 tanısı alan olgu saptanmadı. Yaşayan 52 olgunun ise 5 (%9,6)'ı grade 2, 40 (%76,9)'ı grade 3 ve 7 (%13,5)'si grade 4 olarak değerlendirildi. Çalışmamız dahilinde grade 1 nükleer derecesine sahip olgu izlenmedi. Hayatını kaybeden olguların DSÖ/ISUP derecelendirme sistemine göre nükleer grade'ı yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ve nükleer grade ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**p=0,038**) (Tablo 11).

**Tablo 11. Sağkalım ile nükleer grade arasındaki ilişki**

|                                        |                | Durum      |           | Toplam | p değeri     |
|----------------------------------------|----------------|------------|-----------|--------|--------------|
|                                        |                | Yaşıyor    | Exitus    |        |              |
| <b>DSÖ/ISUP<br/>Nükleer<br/>Derece</b> | <b>Grade 2</b> | 5 (%9,6)   | 0         | 5      | <b>0,038</b> |
|                                        | <b>Grade 3</b> | 40 (%76,9) | 6 (%54,5) | 46     |              |
|                                        | <b>Grade 4</b> | 7 (%13,5)  | 5 (%45,5) | 12     |              |
| <b>Toplam</b>                          |                | 52 (%100)  | 11 (%100) | 63     |              |

**\*Tümör çevresi kapsül varlığı:**

Yaşayan 52 olgunun 44(%84,6)'ünde tümör etrafında fibrotik bir kapsül varlığı izlenmekte iken, hayatını kaybeden olguların 9 (%81,8)'unda tümör çevresinde kapsül izlenmiştir. Sağkalım ile tümör çevresi kapsül varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p=1) (Tablo 12).

**Tablo 12. Sağkalım ile tümör kapsül varlığı arasındaki ilişki**

|                      |            | Durum      |           |           | p değeri |
|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|----------|
|                      |            | Yaşıyor    | Exitus    | Toplam    |          |
| <b>Tümör kapsülü</b> | <b>Yok</b> | 8 (%15,4)  | 2 (%18,2) | <b>10</b> | 1        |
|                      | <b>Var</b> | 44 (%84,6) | 9 (%81,8) | <b>53</b> |          |
| <b>Toplam</b>        |            | 52(%100)   | 11(%100)  | 63        |          |

**\*Tümöre eşlik eden solid morfolojik patern:**

Hayatını kaybeden 11 olgunun 4 (%36,4)'ünde histomorfolojik olarak tümör içerisinde solid patern alanı izlenmiş iken 7 (%63,6)'sinde solid patern alanına rastlanmadı.

Yaşayan 52 olgunun ise 20 (%38,5)'sinde solid patern alanı izlenmişken 32 (%61,5)'sinde solid patern alanı izlenmedi. Sağkalım ile solid patern alanı içirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,896) (Tablo 13).

**Tablo 13. Sağkalım ile solid patern alanı içirme arasındaki ilişki**

|                     |            | Durum     |          |           | p değeri |
|---------------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|
|                     |            | Yaşıyor   | Exitus   | Toplam    |          |
| <b>Solid patern</b> | <b>Yok</b> | 32(%61,5) | 7(%63,6) | <b>39</b> | 0,896    |
|                     | <b>Var</b> | 20(%38,5) | 4(%36,4) | <b>24</b> |          |
| <b>Toplam</b>       |            | 52(%100)  | 11(%100) | 63        |          |

**\*İmmünohistokimyasal boyama:**

P16 ile yapılan immünohistokimyasal incelemelerde jinekolojik malignitelere uygulanan negatif, yamasal ve diffüz blok paterne göre yapılan değerlendirme

sonucunda 15 olguda p16 ile negatif reaksiyon izlenirken 1 olguda diffüz blok patern boyanma izlenmiştir. Kalan 52 olguda yamasal paternde boyanma mevcuttur. Diffüz blok paternde boyanan olgu sayımız yalnızca bir tane olduğundan jinekolojik malignitelerde uygulanan yönteme göre optimal istatistiksel hesaplama yapılamadı. Ancak yamasal boyanma paterni gösteren ve diffüz boyanma paterni gösteren olguların tamamı pozitif kabul edilerek istatistiksel hesaplama yapıldığında Tablo 14’te özetlenen sonuçlar elde edildi.

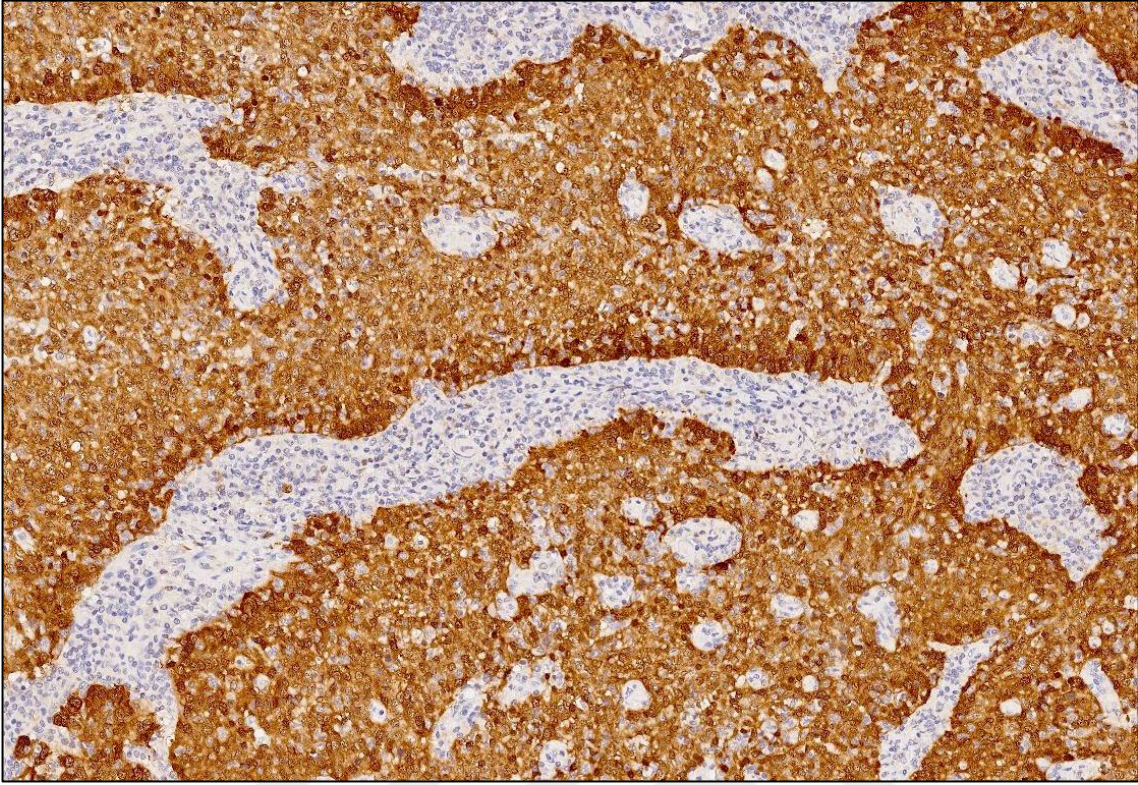
Hayatını kaybeden 11 olgudan 3’ünde p16 ile immunohistokimyasal olarak negatif reaksiyon izlenirken, 7’sinde yamasal ve 1’inde diffüz paternde pozitif reaksiyon saptanmıştır (Tablo 14).

P16 ile diffüz blok paternde ekspresyon gösteren 1 olgumuzda nükleer grade 4 olduğu, metastaz ve nüks izlendiği, olgunun hayatını kaybettiği saptandı. (Resim 10)

P16’nın ikinci değerlendirme yöntemi olarak; olgulara uygulanan p16 immünohistokimyasal boyama işleminin değerlendirmesinde tümörde hem nükleer hem sitoplazmik boyanma yüzdesi ve şiddeti değerlendirildi. Boyanma yüzdesi ve şiddetine verilen değer birbiriyle çarpılarak H skoru elde edildi. Olguların tümörde nükleer H skoru ile sitoplazmik H skoru arasındaki korelasyon değerlendirilmiş olup ikisi arasında yüksek pozitif ilişki saptandı ( $r=0,815$ ).

Bu yüzden diğer parametreler ile tümörde p16 immünohistokimyasal ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki değerlendirmesinde p16 nükleer H skoru dikkate alındı.

**Resim 10. PBHK tümörde P16 diffüz blok patern boyanma (x100)**



**Tablo 14. Sağkalım ile p16 immünohistokimyasal boyanma arasındaki ilişki**

|        |         | Durum     |          | Toplam | p değeri |
|--------|---------|-----------|----------|--------|----------|
|        |         | Yaşıyor   | Exitus   |        |          |
| P16    | Negatif | 10(%19,2) | 3(%27,3) | 13     | 0,683    |
|        | Pozitif | 42(%80,8) | 8(%72,7) | 50     |          |
| Toplam |         | 52(%100)  | 11(%100) | 63     |          |

Hayatını kaybeden olgularda tümör içerisindeki lenfoid hücrelere yönelik yapılan immünohistokimyasal incelemelerde; CD3 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 10 (6-18) iken yaşayan olgularda CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi 6 (2-8) olarak bulundu. Hayatını kaybeden olgularda tümör içerisindeki lenfoid hücrelerde CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

bulundu (**p=0,047**).

Hayatını kaybeden olgularda tümör çevresindeki stroma içerisindeki lenfoid hücrelerde CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 39 (30-70) iken yaşayan olgularda bu değer 25 (7-40) olarak bulundu. Hayatını kaybeden olgularda stromadaki CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,011**).

Hayatını kaybeden olgularda tümör çevresi stroma içerisinde CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 36 (22-62) iken yaşayan olgularda bu değer 17,5 (6-32,75) olarak bulundu. Hayatını kaybeden olgularda stromadaki CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,006**).

Hayatını kaybeden olgularda tümör çevresi stromada PD1 ile boyanma gösteren T lenfosit hücre yüzdesi median değeri 27 (14-51) iken yaşayan olgularda bu değer 13 (4-29,75) olarak bulundu. Hayatını kaybeden olgularda tümör çevresi stromada bulunan lenfositlerde PD1 ile boyanma yüzdesi yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,049**).

Hayatını kaybeden olgularda tümör içerisindeki lenfoid hücrelere yönelik yapılan immünohistokimyasal incelemelerde; CD8 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 8 (4-18) iken yaşayan olgularda CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi 5 (2-12) olarak bulundu. Hayatını kaybeden olgularda tümör içerisindeki CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi yaşayan olgulara göre daha yüksek saptanmış olmakla birlikte iki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görülmedi ( $p=0,125$ ).

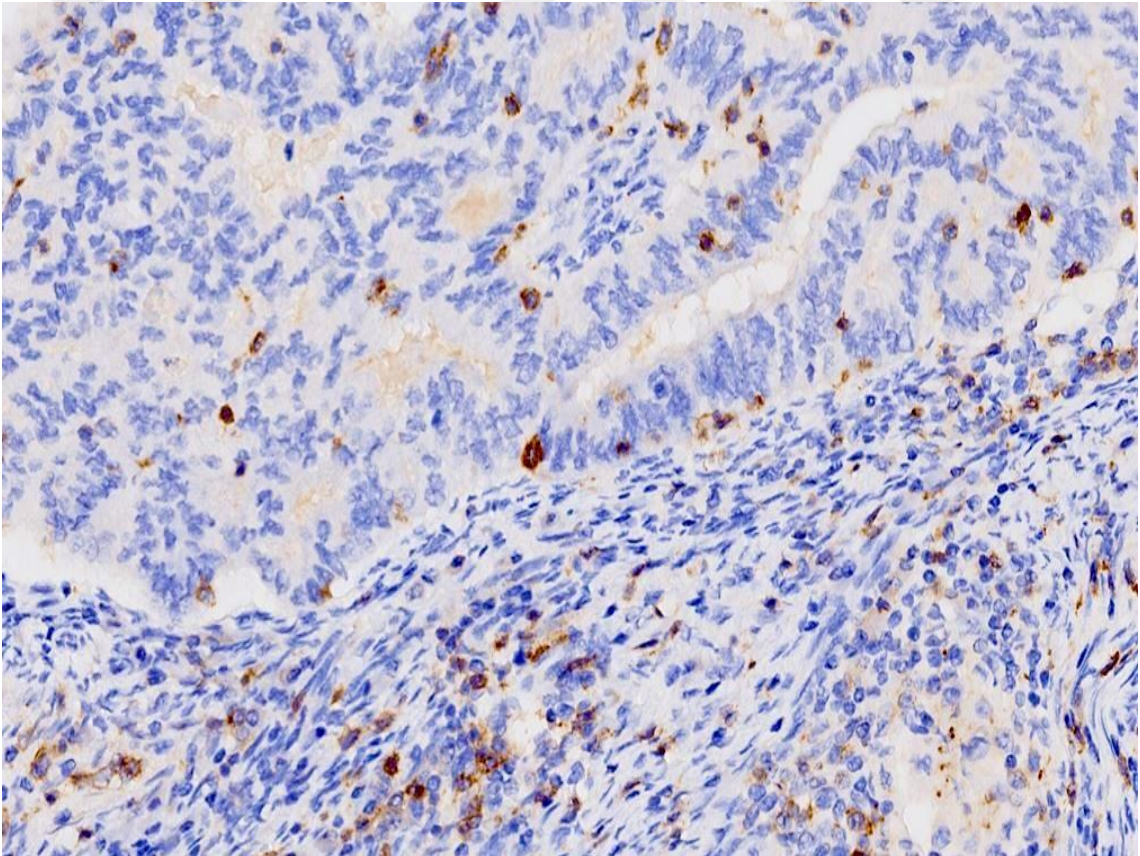
Hayatını kaybeden olgularda tümör içerisindeki lenfositlerde PD1 ile pozitif boyanma yüzdesi median değeri 0,14 (0,04-0,21) iken, yaşayan olgularda bu değer 0,06 (0,02-0,36) bulundu. Sağkalım ile tümör içerisindeki lenfositlerde PD1 boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,207$ ).

Sağkalım ile tümör içindeki inflamatuvar hücrelere ve tümör çevresindeki stromaya yönelik yapılan CD3, CD8, PD1 immünohistokimyasal boyamaların lenfositlerdeki

pozitiflik yüzdesi arasındaki ilişki Tablo 15’te gösterilmiştir.

Ayrıca tümörde p16 boyanma yüzdesi değerlendirmesinde hayatını kaybeden olguların tümörde p16 boyanma yüzdesi median değeri 1 (0-5) iken, yaşayan olgularda bu değer 7,5 (1-23) olarak bulundu. Tümörde p16 boyanma yüzdesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,067$ ). P16’nın tümörde nükleer boyanma şiddeti ve yüzdesine göre yapılan değerlendirmesi ile sağkalım arasındaki ilişki Tablo 15’ te gösterildi.

**Resim 11. Tümör içi ve tümör stromasında PD1 immünohistokimyasal boyanma (x200)**

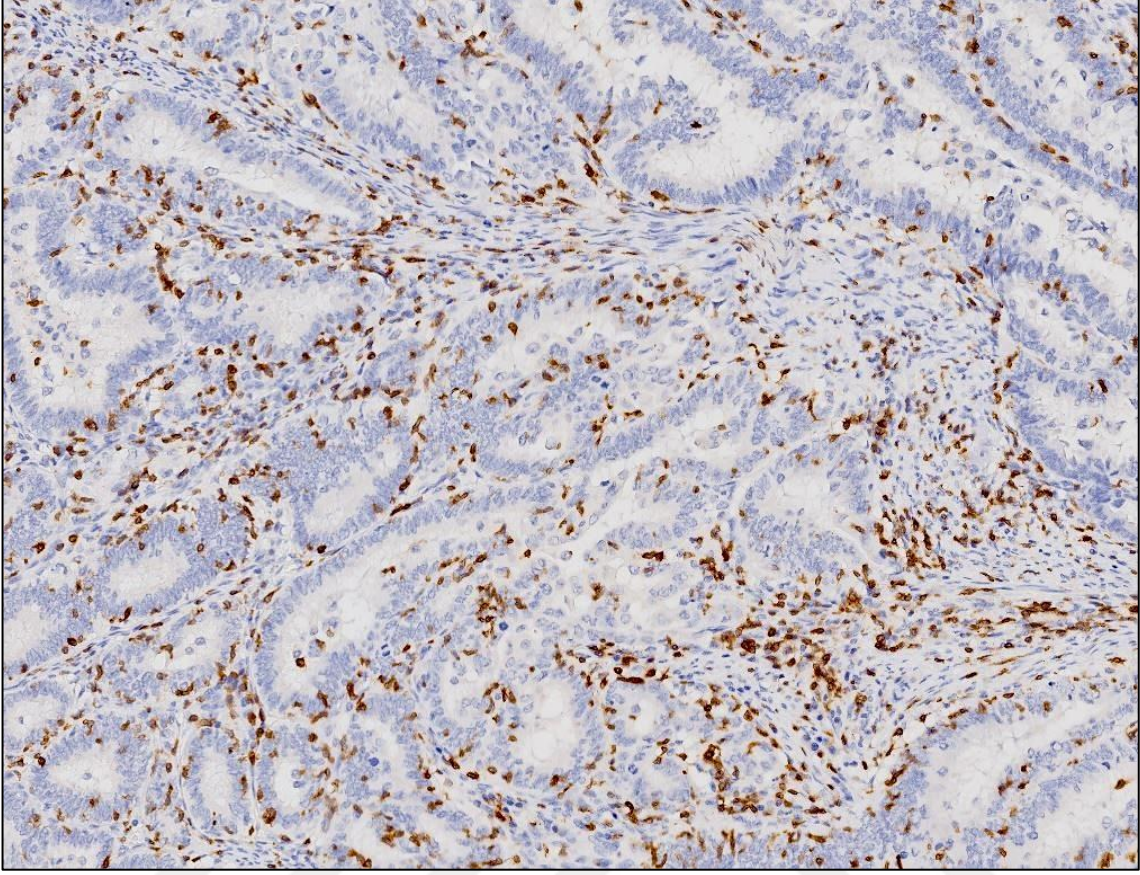


**Tablo 15. Sağkalım ile Tümör içindeki ve Stromasındaki T lenfositlerin CD3, CD8 ve PD1 ile Boyanma yüzdeleri ve Tümörde p16 ekspresyon yüzdesi arasındaki ilişki**

|                                                          | <b>Yaşıyor</b>   | <b>Exitus</b>    | <b>P DEĞERİ</b> |
|----------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 6 (2-8)          | 10 (6-18)        | <b>0,047</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 25 (7-40)        | 39 (30-70)       | <b>0,011</b>    |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5 (2-12)         | 8 (4-18)         | 0,125           |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 17,5 (6-32,75)   | 36 (22-62)       | <b>0,006</b>    |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,06 (0,02-0,36) | 0,14 (0,04-0,21) | 0,207           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 13 (4-29,75)     | 27 (14-51)       | <b>0,049</b>    |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 7,5 (1-23)       | 1 (0-5)          | 0,067           |

\*Tablo 15'te CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**Resim 12. Tümör içi ve tümör stromasında CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi (x100)**



#### **4.3. Tümör Çapı ile Histomorfolojik ve Klinik Bulguların İlişkisi:**

##### **\*Metastaz Durumu:**

Olguların uzak organ metastazı yapma durumu incelendiğinde metastatik 5 olguda median tümör çapı değeri 12 (8,75-15,5) cm iken metastaz izlenmeyen olgularda bu değer 4,5 (3-7) cm'dir. Tümör çapı yükseldikçe tümörün metastaz

yapma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 16)

Tümörün metastaz yapma durumu ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. (**p=0,001**).

##### **\*Nüks Durumu:**

Olguların takiplerinde nüks görülme durumu değerlendirildiğinde nüks izlenen 6 olguda median tümör çapı değeri 11,5 (6,12-14,25) cm iken nüks izlenmeyen olgularda bu değer 4,3 (3-7) cm'dir. Takiplerinde nüks izlenen olgularda tümör çapı istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldü (Tablo 16). Nüks görülme ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı (**p=0,003**).

**\*Nekroz Varlığı:**

Olguların tümöre eşlik eden nekroz durumu değerlendirildiğinde; nekroz izlenen 34 olguda median tümör çapı değeri 7 (4,75-11) cm iken, nekroz izlenmeyen olgularda bu değer 3,15 (2,42-5,5) cm'dir. Nekroz görülen olgularda tümör çapı değeri nekroz izlenmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 16).

Tümör çapı ile tümörde nekroz görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**p=0,001**).

**\*Tümör Kapsülü:**

Olgularda tümör çevresinde fibrotik bir kapsül bulunan 57 olgunun median tümör çapı değeri 5,5 (3,15-8) cm olup, tümör çevresinde kapsül izlenmeyen 11 olguda bu değer 2,1 (2-4,5) cm'dir. Tümör etrafında kapsül bulunan olguların kapsül izlenmeyen olgulara göre tümör çaplarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi (Tablo 16). Tümör çevresi kapsül izlenme durumu ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**p=0,003**).

**\*Çevre doku invazyonu:**

Olguların çevre doku invazyonu değerlendirildiğinde perirenal yağ doku invazyonu izlenen 6 olguda median tümör çapı değeri 11,5 (7,75-14,75) cm iken, perirenal yağ doku invazyonu izlenmeyenlerde 4,4 (3-7) cm'dir. Perirenal yağ doku invazyonu yapan olguların tümör çapı perirenal yağ doku invazyonu yapmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 16).

Tümör çapı ile perirenal yağ doku invazyonu yapma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı (**p=0,001**).

**Tablo 16. Tümör çapı ile morfolojik ve klinik parametreler arasındaki ilişki**

|                                     |            | Tümör çapı (cm) |                             | P değeri     |
|-------------------------------------|------------|-----------------|-----------------------------|--------------|
|                                     |            | Min.- Max.      | Median ( 25.-75. Persantil) |              |
| <b>Metastaz</b>                     | <b>Var</b> | 6,5- 18         | 12 (8,75-15,5)              | <b>0,001</b> |
|                                     | <b>Yok</b> | 1,3- 20         | 4,5 (3-7)                   |              |
| <b>Nüks</b>                         | <b>Var</b> | 5- 18           | 11,5 (6,12-14,25)           | <b>0,003</b> |
|                                     | <b>Yok</b> | 1,3- 20         | 4,3 (3-7)                   |              |
| <b>Nekroz</b>                       | <b>Var</b> | 1,5-20          | 7 (4,75-11)                 | <b>0,001</b> |
|                                     | <b>Yok</b> | 1,3-13          | 3,15 (2,42-5,5)             |              |
| <b>Tümör kapsülü</b>                | <b>Var</b> | 1,5-20          | 5,5 (3,15-8)                | <b>0,003</b> |
|                                     | <b>Yok</b> | 1,3-18          | 2,1 (2-4,5)                 |              |
| <b>Perirenal yağ doku invazyonu</b> | <b>Var</b> | 7-20            | 11,5 (7,75-14,75)           | <b>0,001</b> |
|                                     | <b>Yok</b> | 1,3-18          | 4,4 (3-7)                   |              |

**\*DSÖ/ISUP Nükleer Grade:**

Olguların nükleer derecelendirmesi ile tümör çapı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Grade 3 tanısı alan 51 olguda tümör çapı median değeri 5 (3-7) cm iken, grade 4 tanısı alan olgularda bu değer 10,5 (4,62-12) cm'dir. Nükleer derecesi yüksek tümörlerde tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 17). Nükleer grade ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**p=0,01**).

**Tablo 17. Nükleer grade ile tümör çapı ilişkisi**

| Nükleer grade  | Tümör çapı (cm) |                             | p değeri    |
|----------------|-----------------|-----------------------------|-------------|
|                | Min.- Max.      | Median ( 25.-75. Persantil) |             |
| <b>Grade 3</b> | 1,3- 13         | 5 (3-7)                     | <b>0,01</b> |
| <b>Grade 4</b> | 2,5- 20         | 10,5 (4,62-12)              |             |

**\*TNM klinik pT evresi:**

Olguların AJCC 8. Baskı'ya göre düzenlenen TNM pT evresi ile tümör çapı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde düşük evre tanısı olan olguların tümör çapı, yüksek pT evresi tanısı alan olguların tümör çapından istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulundu. Tümör çapı ile klinik tümör pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Tümör TNM pT evresi ile Tümör Çapı arasındaki ilişki**

| pT evresi   | Tümör çapı (cm) |                             | p değeri          |
|-------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|
|             | Min.- Max.      | Median ( 25.-75. Persantil) |                   |
| <b>pT1a</b> | 1,3- 4          | 2 (2-3,5)                   | <b>p&lt;0,001</b> |
| <b>pT1b</b> | 4,3- 7          | 5,5 (5-6,5)                 |                   |
| <b>pT2a</b> | 8-10            | 8 (8-9,5)                   |                   |
| <b>pT2b</b> | 11-18           | 12 (11,25-13)               |                   |

#### 4.4. Tümör Mikroçevresi ile Histopatolojik, Klinik ve İmmünohistokimyasal Bulguların İlişkisi:

##### \*Metastaz:

Metastatik olguların tümör içi ve tümör çevresi stromalarında bulunan lenfoid hücrelere uygulanan immünohistokimyasal boyama sonuçları değerlendirildiğinde; tümör içi CD3 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesinin median değeri 18 (11,5-26,5) iken metastaz izlenmeyen olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesinin median değeri 6 (3-9,5) olarak bulundu. Metastatik olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi ile metastaz yapmayan olgulardaki tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**p=0,003**) (Tablo 19).

Metastatik olgularda tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 65 (46,5-67,5) iken metastatik olmayan olgularda bu değer 25 (7-40) olarak bulundu. Metastaz izlenen olgularda stromada CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi metastaz izlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,011**) (Tablo 19).

Metastatik olgularda tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi median değeri 56 (42-62) iken metastaz görülmeyen olgularda bu değer 18 (7-36) olarak bulundu. Metastatik olgularda tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi metastaz görülmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,018**).

Metastaz izlenen olgularda tümör çevresi stromanın PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 30 (21,5-45,5) iken metastaz görülmeyen olgularda bu değer 14 (4-29,25) olarak bulundu. Metastatik olgularda tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi metastaz izlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,044**).

Metastatik olgularda tümör içi CD8 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi median değeri

18 (9-25) iken, metastaz izlenmeyen olgularda bu değer 5 (2-10,25) olarak bulundu.

Metastaz ile tümör içi CD8 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,013$ ).

Metastatik olgularda tümör içi PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi median değeri 0,21 (0,1-2,6) iken, metastaz görülmeyen olgularda bu değer 0,05 (0,02-3) bulundu.

Metastatik olgularda tümör içi PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi metastatik olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

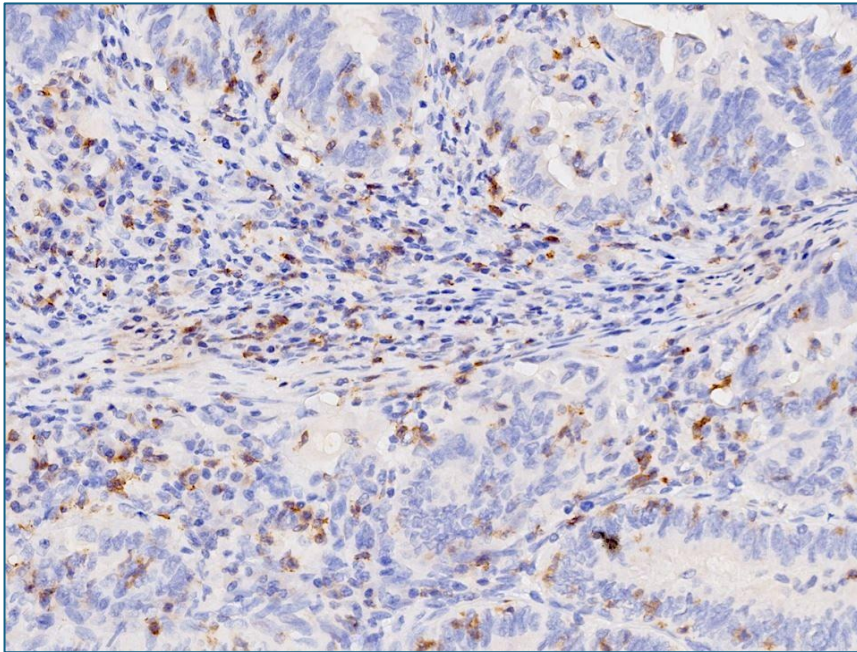
Metastaz ile tümör içi PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,052$ ).

Metastaz ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8, PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi arasındaki ilişki Tablo 19.' da gösterilmiştir.

#### **\*p16 Ekspresyon Durumu:**

Metastaz görülen olgularda tümörde p16 ekspresyon yüzdesi median değeri 1 (0-32,5), metastaz görülmeyen olgularda tümörde p16 ile ekspresyon yüzdesinin median değeri ise 4 (0-16)' tür. Metastaz ile tümörde p16 ekspresyon yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,615$ ).

#### **Resim 13. PBHK tümör çevresi stroma CD8 pozitif T lenfosit (X100)**



**Tablo 19. Metastaz ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8, PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki**

|                                                          | <b>METASTAZ</b> |               |                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                                                          | <b>Var</b>      | <b>Yok</b>    | <b>P DEĞERİ</b> |
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 18 (11,5-26,5)  | 6 (3-9,5)     | <b>0,003</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 65 (46,5-67,5)  | 25 (7-40)     | <b>0,009</b>    |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 18 (9-25)       | 5 (2-10,25)   | <b>0,013</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 56 (42-62)      | 18 (7-36)     | <b>0,018</b>    |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,21 (0,1-2,6)  | 0,05 (0,02-3) | 0,052           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 30 (21,5-45,5)  | 14 (4-29,25)  | <b>0,044</b>    |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 1 (0-32,5)      | 4 (0-16)      | 0,615           |

\*Tablo 19’da CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**\*Nüks:**

Nüks görülen olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi median

değeri 16,5 (9,5-23,75) iken nüks saptanmayan olgularda bu değer 6 (2-8) olarak bulundu (Tablo 20).

Nüks görülen olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi nüks saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,002**).

Nüks görülen olgularda tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi median değeri 65 (50,25-71) iken nüks olmayan olgularda bu değer 25 (7-39) olarak bulundu. Nüks izlenen olgularda tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi nüks izlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**).

Nüks eden olgularda tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 59 (47,5-67) iken nüks görülmeyen olgularda bu değer 18 (6,5-33) olarak bulundu. Nüks eden olgularda tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi nüks görülmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,002**).

Nüks görülen olgularda tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 28,5 (15,5-42,75) iken nüks görülmeyen olgularda bu değer 13 (4-29,5) olarak bulundu. Nüks eden olgularda tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi, nüks etmeyen olgularda stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinden istatistiksel olarak yüksek olarak bulunsa da ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p=0,058)

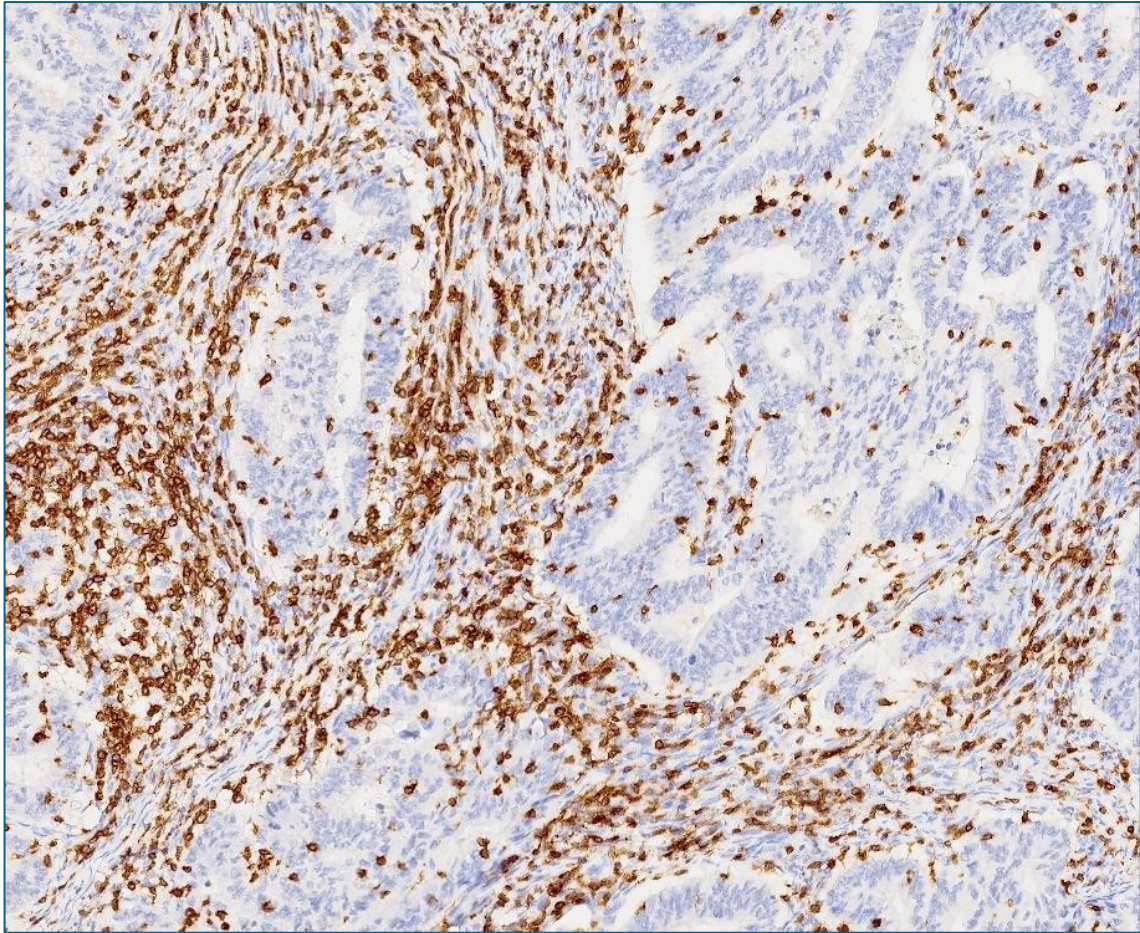
Nüks eden olgularda tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 16 (7-24,5) iken, nüks izlenmeyen olgularda bu değer 5 (2-11,75) olarak bulundu. Nüks ile tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki izlendi (**p=0,013**).

Nüks görülen olgularda tümör içi PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 0,18 (0,04-2,5) iken, nüks görülmeyen olgularda bu değer 0,06 (0,02-0,3) bulundu. Nüks ile Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,105).

Nüks ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi arasındaki ilişki Tablo 20.' de gösterilmiştir.

Nüks izlenen olgularda tümörde p16 boyanma yüzdesi median değeri 0,5 (0-18,75), nüks görülmeyen olgularda tümörde p16 ile boyanma yüzdesinin median değeri ise 5 (0,5-20)' tir. Nüks ile tümörde p16 boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı ( $p=0,615$ ).

**Resim 14. Tümör çevresi stroma CD3 pozitif T lenfositler (x100)**



**Tablo 20.Nüks ile tümör içi ve stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki**

|                                                          | <b>NÜKS VAR (%)</b> | <b>NÜKS YOK (%)</b> | <b>P DEĞERİ</b> |
|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 16,5 (9,5-23,75)    | 6 (2-8)             | <b>0,002</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 65 (50,25-71)       | 25 (7-39)           | <b>0,001</b>    |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 16 (7-24,5)         | 5 (2-11,75)         | <b>0,013</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 59 (47,5-67)        | 18 (6,5-33)         | <b>0,002</b>    |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,18 (0,04-2,5)     | 0,06 (0,02-0,3)     | 0,105           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 28,5 (15,5-42,75)   | 13 (4-29,5)         | 0,058           |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 0,5 (0-18,75)       | 5 (0,5-20)          | 0,284           |

\*Tablo 20’de CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**\*Nekroz:**

Tümöre eşlik eden nekroz varlığı açısından değerlendirilen olgularımızdan

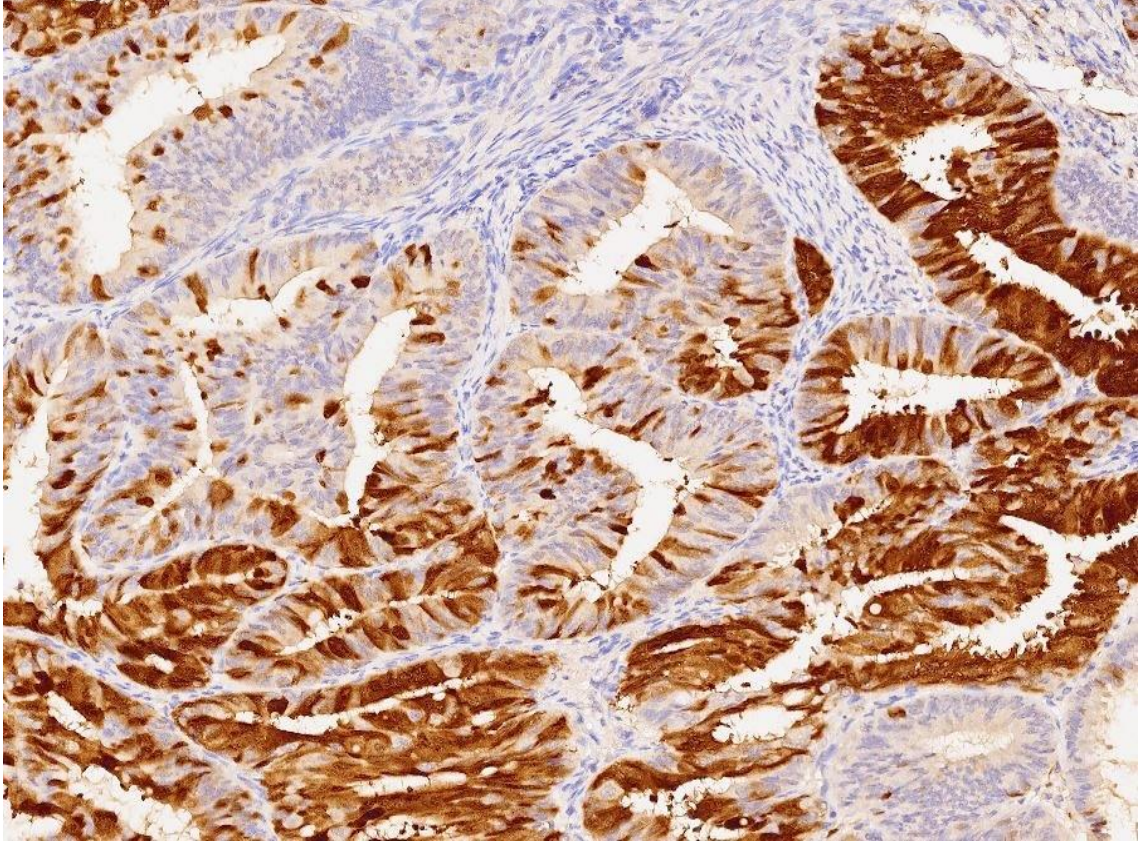
nekroz görülen olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 8 (3,5-

16,5) iken, nekroz izlenmeyen olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi

median değeri 5,5 (3,5-7,75)'tur. Tümöre eşlik eden nekroz varlığı saptanan olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi nekroz izlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,043**) (Tablo 21).

Tümöre eşlik eden nekroz varlığı saptanan olgularda tümör içi CD8 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi median değeri 8 (3-16)iken, nekroz izlenmeyen olgularda bu değer 4 (2-7)'tür. Tümöre eşlik eden nekroz varlığı saptanan olgularda tümör içi CD8 pozitif ile boyanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,025**) (Tablo 21). Tümöre eşlik eden nekroz varlığı saptanan olgularda tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 26 (9,5-33,5) iken, nekroz izlenmeyen olgularda bu değer 7 (2-23)'dir. Tümöre eşlik eden nekroz varlığı saptanan olgularda tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi nekroz izlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,014**) (Tablo 21).

**Resim 15. Tümörde p16 ekspresyonu (x100)**



**Tablo 21. Tümöre eşlik eden nekroz varlığı ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi ve tümörde p16 boyanma yüzdesi ilişkisi**

|                                                          | <b>Nekroz var (%)</b> | <b>Nekroz yok (%)</b> | <b>P DEĞERİ</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 8 (3,5-16,5)          | 5,5 (3,5-7,75)        | <b>0,043</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 31 (9-55)             | 24,5 (1-43)           | 0,2             |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 8 (3-16)              | 4 (2-7)               | <b>0,025</b>    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 22,5 (8,75-56)        | 18 (5-33)             | 0,185           |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,06 (0,03-0,2)       | 0,05 (0,01-0,4)       | 0,815           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 26 (9,5-33,5)         | 7 (2-23)              | <b>0,014</b>    |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 3 (0-22)              | 4 (1-15)              | 0,817           |

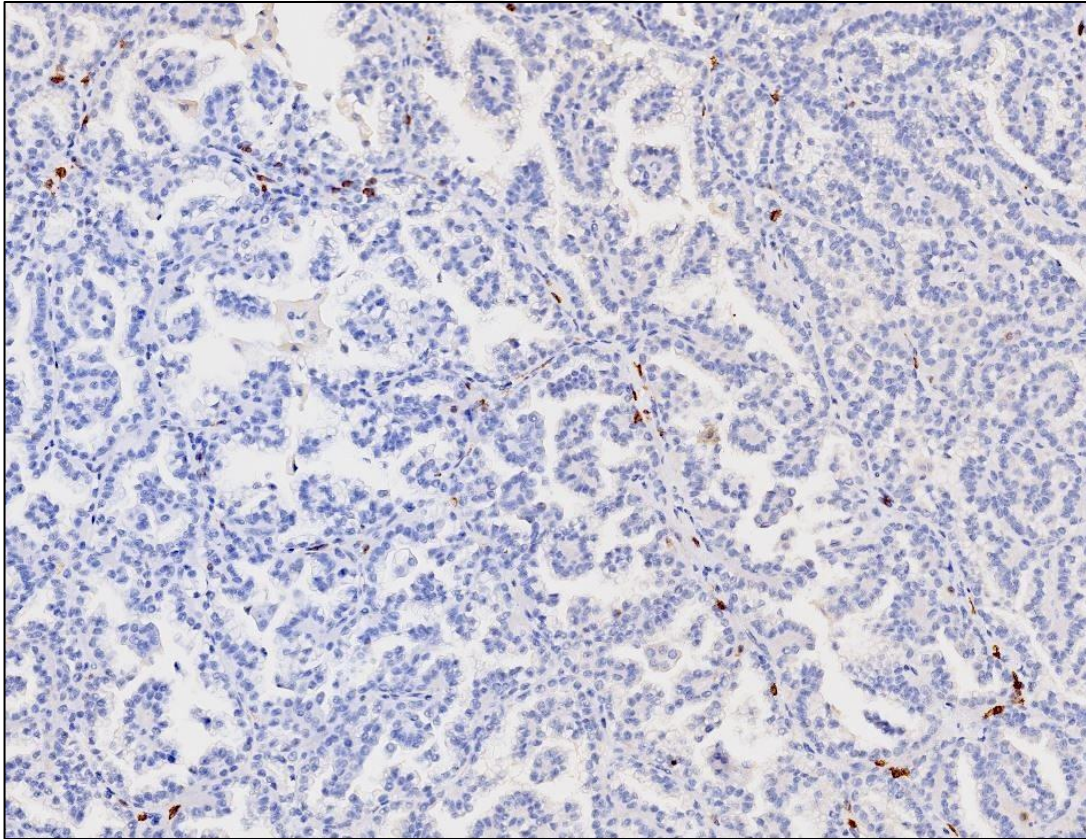
\*Tablo 21’de CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**\*DSÖ/ISUP Nükleer Grade Derecesi:**

Olguların nükleer dereceleri ile tümör mikroçevresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; DSÖ/ISUP sistemine göre grade 4 tanısı almış olguların tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 18 (6-23), grade 2 veya grade 3 tanısı almış olguların tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 5,5 (2-8)' tur. Nükleer grade derecesi ile tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı (**p=0,02**) (Tablo 22).

Nükleer derecesi grade 4 olan olguların tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 15 (3,5-18), grade 2 veya grade 3 tanısı mevcut olguların tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 5 (2-9)'tir. Yüksek grade tanısı mevcut olan olguların tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,05**) (Tablo 22).

**Resim 16.Tümör içi cd8 pozitif T lenfosit (x100)**



**Tablo 22. DSÖ/ISUP Nükleer grade derecesi ve tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 T lenfosit boyanma yüzdesi ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki**

|                                                          | <b>Grade 2-3</b> | <b>Grade 4</b>   | <b>P DEĞERİ</b> |
|----------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5,5 (2-8)        | 18 (6-23)        | <b>0,02</b>     |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 25 (7-59)        | 36 (23,5-50,25)  | 0,358           |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5 (2-9)          | 15 (3,5-18)      | <b>0,05</b>     |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 18 (7-53)        | 28,5 (14,5-51)   | 0,540           |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,05 (0,02-0,3)  | 0,1 (0,02-0,2)   | 0,902           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 14 (3,5-29,25)   | 28 (13,75-37,75) | 0,145           |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 5 (0-15)         | 3 (0-7)          | 0,145           |

\*Tablo 22’de CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**\*Diğer histomorfolojik parametreler:**

Olguların histomorfolojik özellikleri ile tümör mikroçevresi arasındaki ilişki

değerlendirildiğinde tümörde nükleer psödostratifikasyonun diffüz olarak

sınıflandırıldığı olgularda tümör içi CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi, nükleer

psödostratifikasyonun görülmediği olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

yüksek bulundu ( $p=0,012$  ve  $p=0,034$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23. Tümörün nükleer psödostratifikasyon içerme durumu ve tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 boyanma yüzdeleri ve tümörde p16 boyanma durumu arasındaki ilişki**

|                                                          | Nükleer psödostratifikasyon |                 |                 |              |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
|                                                          | Yok (%)                     | Fokal (%)       | Diffüz (%)      | P DEĞERİ     |
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5 (1-7)                     | 5,5 (2-8,5)     | 8 (5,25-20,75)  | <b>0,012</b> |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 15 (1-46)                   | 28 (9,25-41,75) | 36 (8,5-58,5)   | 0,331        |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5 (2-8)                     | 4 (2-7,75)      | 10 (5-16)       | <b>0,034</b> |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 17 (6-37)                   | 18 (8,25-47,5)  | 24 (6,5-56,5)   | 0,746        |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,04 (0,01-0,3)             | 0,05 (0,02-0,4) | 0,08 (0,03-0,2) | 0,524        |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 7 (2-21)                    | 20 (5-30)       | 16 (4,5-32,5)   | 0,234        |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 4 (10-28)                   | 2,5 (0-15,75)   | 9 (0-50)        | 0,434        |

\*Tablo 23'te CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

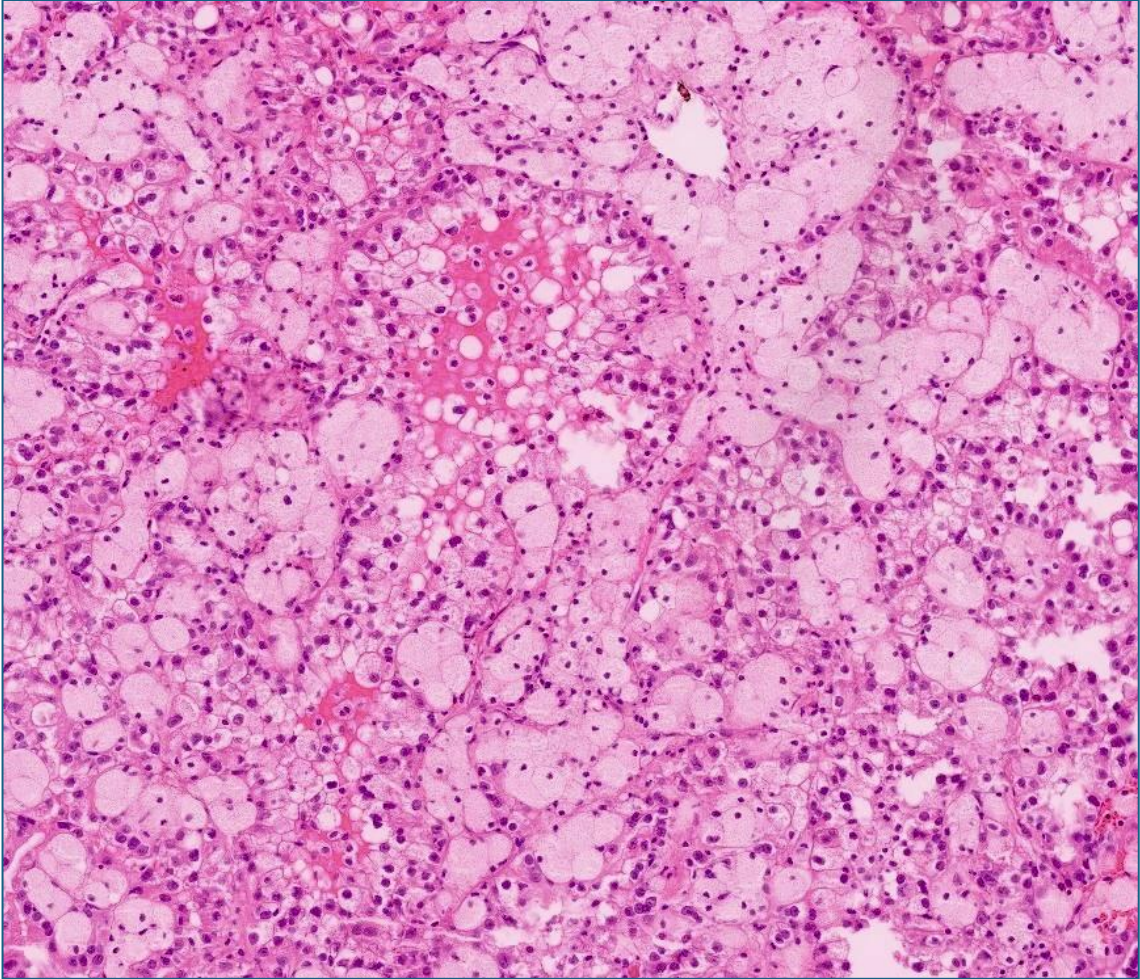
Diğer histomorfolojik özelliklere bakıldığında; tümörde köpüksü makrofaj varlığı,

tümöre eşlik eden siderofajların bulunması ve tümörün bol eozinofilik sitoplazma içermesi ile tümör mikroçevresi için uygulanan immünohistokimyasal boyama sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

**\*Tümör Çevresi Kapsül Varlığı:**

Olguların H&E kesitleri değerlendirilmesinde tümöre eşlik eden fibröz kapsül varlığı ile tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (Tablo 24).

**Resim 17. Tümörde köpüksü histiyosit varlığı ve nükleer psödostratifikasyon (HE X100)**



**Tablo 24. Olguların tümör çevresi kapsül bulundurma durumu ve tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 ekspresyonu arasındaki ilişki**

|                                                          | <b>Kapsül varlığı</b> |                 |                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
|                                                          | <b>Var</b>            | <b>Yok</b>      | <b>P DEĞERİ</b> |
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 7 (3-11)              | 5 (2-8)         | 0,169           |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 29 (7,5-48,5)         | 27 (15-46)      | 0,887           |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5 (3-12)              | 5 (2-8)         | 0,838           |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 18 (6,5-52,5)         | 22 (17-26)      | 0,653           |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,07 (0,02-0,3)       | 0,05 (0,01-0,4) | 0,494           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 15 (4-30)             | 12 (1-23)       | 0,263           |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 3 (0-18)              | 10 (1-15)       | 0,729           |

\*Tablo 24'te CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**\*Papiller adenom varlığı:**

Olguların papiller adenom içirme durumu histomorfolojik olarak değerlendirildiğinde tümöre eşlik eden papiller adenom varlığı ile tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 25).

**Tablo 25. Papiller adenom varlığı ile tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 ekspresyonu arasındaki ilişki**

|                                                          | <b>Papiller adenom</b> |                 |                 |
|----------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
|                                                          | <b>Var</b>             | <b>Yok</b>      | <b>P DEĞERİ</b> |
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 4 (1,5-21)             | 6 (3-10)        | 0,619           |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 34,5 (25-57)           | 26 (7-43)       | 0,345           |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 5,5 (0-18)             | 5 (3-12)        | 0,991           |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 31 (20-57)             | 18 (6-40)       | 0,212           |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,13 (0,02-0,45)       | 0,05 (0,02-0,3) | 0,792           |
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 25 (10-36)             | 14 (4-30)       | 0,383           |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 6 (0-17)               | 3,5 (0-17)      | 0,808           |

\*Tablo 25'te CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

**\*Çevre doku invazyonu:**

Olguların çevre doku invazyonu değerlendirildiğinde perirenal yağ doku invazyonu izlenen olgularda tümör çevresi stromada PD1pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 34 (15-57)' tür. Perirenal yağ doku invazyonu izlenmeyen olgularda bu değer 14 (4-29,25) olarak bulundu.

Perirenal yağ doku invazyonu yapan olguların tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi göre perirenal yağ doku invazyonu yapmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,032$ ) (Tablo 26)

**Tablo 26. Perirenal yağ doku invazyonu ile tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ve tümörde p16 ekspresyonu arasındaki ilişki**

|                                                          | Perirenal yağ doku invazyonu |               |          |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|----------|
|                                                          | Var                          | Yok           | P DEĞERİ |
| <b>Tümör içi CD3 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 10 (7-18)                    | 6 (3-10)      | 0,075    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit (%)</b> | 46,5 (6-71)                  | 27 (7-43)     | 0,391    |
| <b>Tümör içi CD8 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 11,5 (3,5-20)                | 5 (2,5-11)    | 0,182    |
| <b>Tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit (%)</b> | 42 (3,75-69)                 | 18 (7-36)     | 0,478    |
| <b>Tümör içi PD1 pozitif T lenfosit (%)</b>              | 0,125 (0,03-0,8)             | 0,05 (0,02-3) | 0,452    |

|                                                          |            |              |              |
|----------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|
| <b>Tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit (%)</b> | 34 (15-57) | 14 (4-29,25) | <b>0,032</b> |
| <b>Tümörde p16 boyanma yüzdesi (%)</b>                   | 1 (0-20)   | 4,5 (0-17)   | 0,665        |

\*Tablo 26’da CD3, CD8, PD1 ve p16 ile pozitif reaksiyon gösteren hücre yüzdesinin median değeri ve parantez içerisinde 25. ve 75. persantil değerleri verilmiştir.

#### 4.5. Tümör DSÖ/ISUP Nükleer Grade Derecesi ile Histomorfolojik Bulguların

##### İlişkisi:

##### \*Nekroz:

Olguların nükleer derecelerine bakıldığında grade 4 tanısı almış 12 olgunun 11(%91,7)’inde nekroz izlenmiş olup, grade 2 veya grade 3 tümör tanısı alan 51 olgunun 22 (%43,1)’sinde nekroz izlenmiştir. Yüksek grade tümör tanısı olan olgularda nekroz görülme oranı, düşük grade tümör tanısı alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi (**p=0,07**) (Tablo 27).

**Tablo 27.Olguların Nükleer Grade derecesi ile tümörde nekroz varlığı arasındaki ilişki**

|               |            | Grade     |           | Toplam    | p değeri    |
|---------------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
|               |            | Grade 2-3 | Grade 4   |           |             |
| <b>Nekroz</b> | <b>Yok</b> | 29(%56,9) | 1(%8,3)   | <b>30</b> | <b>0,07</b> |
|               | <b>Var</b> | 22(%43,1) | 11(%91,7) | <b>33</b> |             |
| <b>Toplam</b> |            | 51 (%100) | 12 (%100) | 63        |             |

##### \*Tümör Çevresi Kapsül Varlığı:

Grade 4 tanısı almış tüm olgularda tümör çevresi kapsül varlığı izlenmiştir. Grade 2 ve grade 3 tanısı alan 51 olgunun 41(%80,4)’inde tümör çevresi kapsül varlığı izlenmiştir. Tümör nükleer derecesi ile tümör çevresi kapsül bulundurma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,186) (Tablo 28).

**Tablo 28. DSÖ/ISUP Grade ve tümör kapsül varlığı ilişkisi**

|                      |            | Grade      |           |           | p değeri |
|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|----------|
|                      |            | Grade 2-3  | Grade 4   | Toplam    |          |
| <b>Tümör kapsülü</b> | <b>Yok</b> | 10 (%19,6) | 0 (%0)    | <b>10</b> | 0,186    |
|                      | <b>Var</b> | 41 (%80,4) | 12 (%100) | <b>53</b> |          |
| <b>Toplam</b>        |            | 51(%100)   | 12(%100)  | 63        |          |

**\*Solid Patern:**

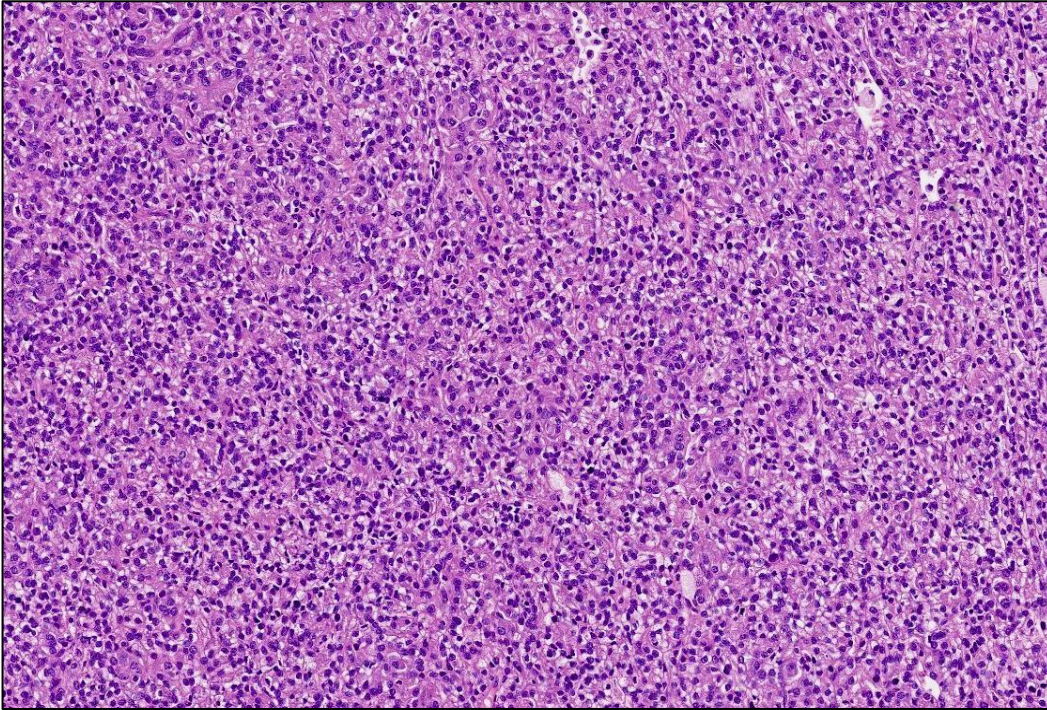
Olguların histomofolojik patern durumu değerlendirildiğinde grade 4 tanısı alan 12 olgunun 10 (%83,3)' unda solid patern mevcut iken, grade 2 ve grade 3 tanısı mevcut olan 51 olgunun 14 (%27,5)'ünde solid patern görüldü (Tablo 29).

Olguların nükleer derecesi ile tümörün solid patern alanı içerme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (**p=0,01**).

**Tablo 29. Nükleer derece ile tümörün solid patern alanı içerme durumu arasındaki ilişki**

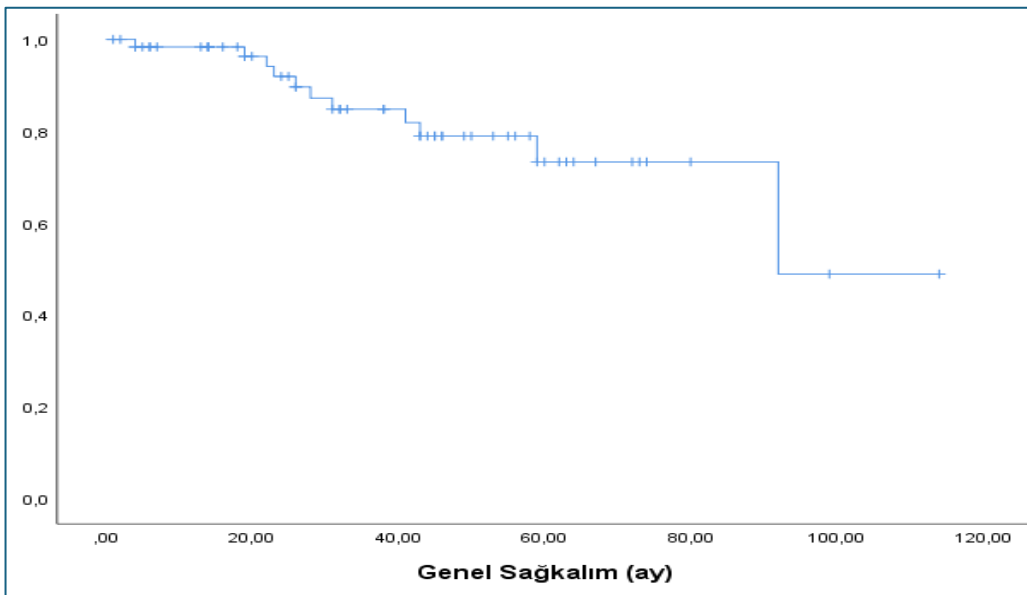
|                     |            | Grade     |           |           | p değeri    |
|---------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
|                     |            | Grade 2-3 | Grade 4   | Toplam    |             |
| <b>Solid patern</b> | <b>Yok</b> | 37(%72,5) | 2(%16,7)  | <b>39</b> | <b>0,01</b> |
|                     | <b>Var</b> | 14(%27,5) | 10(%83,3) | <b>24</b> |             |
| <b>Toplam</b>       |            | 51(%100)  | 12(%100)  | 63        |             |

**Resim 18.PBHK tanılı olgu solid patern alanı ( HE X100)**



Çalışmaya katılan 68 olgudan 5'i takip süresi yetersiz olduğu için sağkalım değerlendirmesinden çıkarılmıştır. Kalan 63 olgunun 52'si (%82,5) hayattadır, 11'i (%17,5) ise yaşamını yitirmiştir. Ortalama beklenen yaşam süresi 87 ay (standart hata: 6,95) olarak bulunmuştur (Grafik 16).

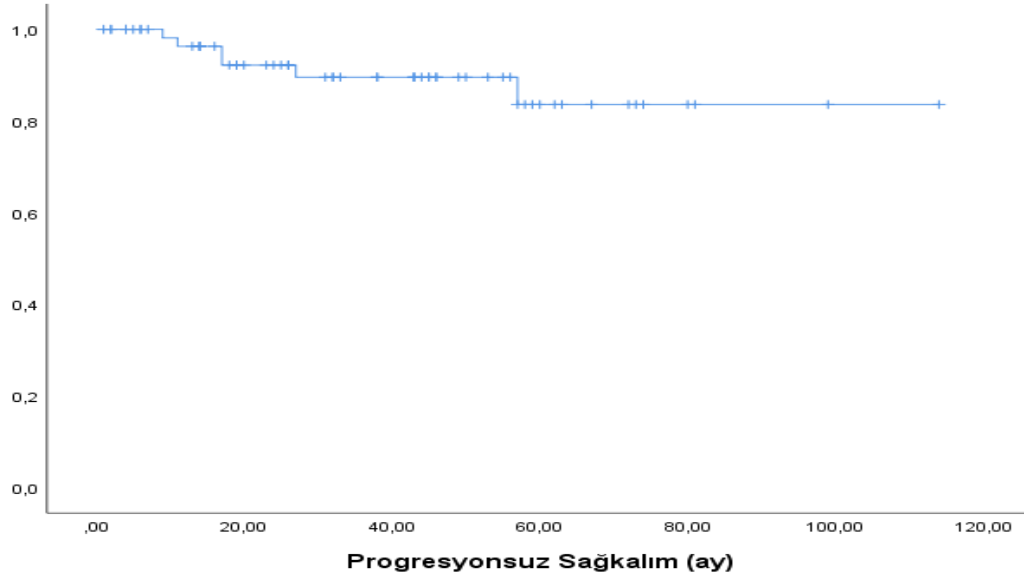
**Grafik 16. Genel Sağkalım grafiği**



Ortalama beklenen progresyonsuz yaşam süresi 100 ay (standart hata:

5,2) olarak bulunmuştur (Grafik 17).

**Grafik 17. Progresyonsuz Sağkalım grafiği**



Tıbbi patoloji laboratuvarına gelen rutin vakalar arasında ilk patolog değerlendirmesi sonucu nükleer derecesi grade 1 olarak tanımlanan 9 olgunun yeniden iki patolog tarafından detaylı incelenmesi sonucu olgulara grade 1 tanısı verilmedi. Bu 9 olgunun 3'ü grade 2, 6'sı ise grade 3 olarak değerlendirildi.

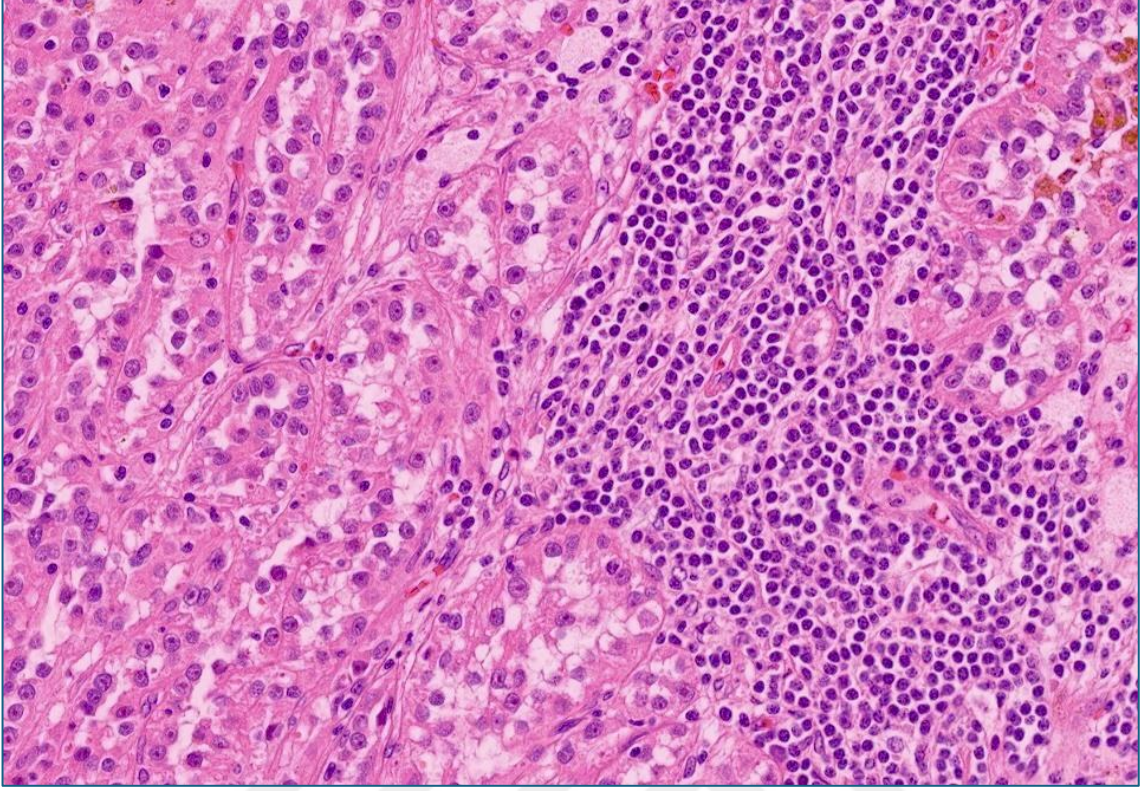
İlk değerlendirme sonucu grade 2 tanısı alan 21 olgunun ikinci değerlendirilmesinde 2'si grade 2 tanısı alırken, 19'u grade 3 kategorisine girdi.

Rutin işleyle değerlendirilen ve grade 3 tanısı alan 32 olgunun 25'i grade 3 tanısı alırken 7'si grade 4 olarak değerlendirildi.

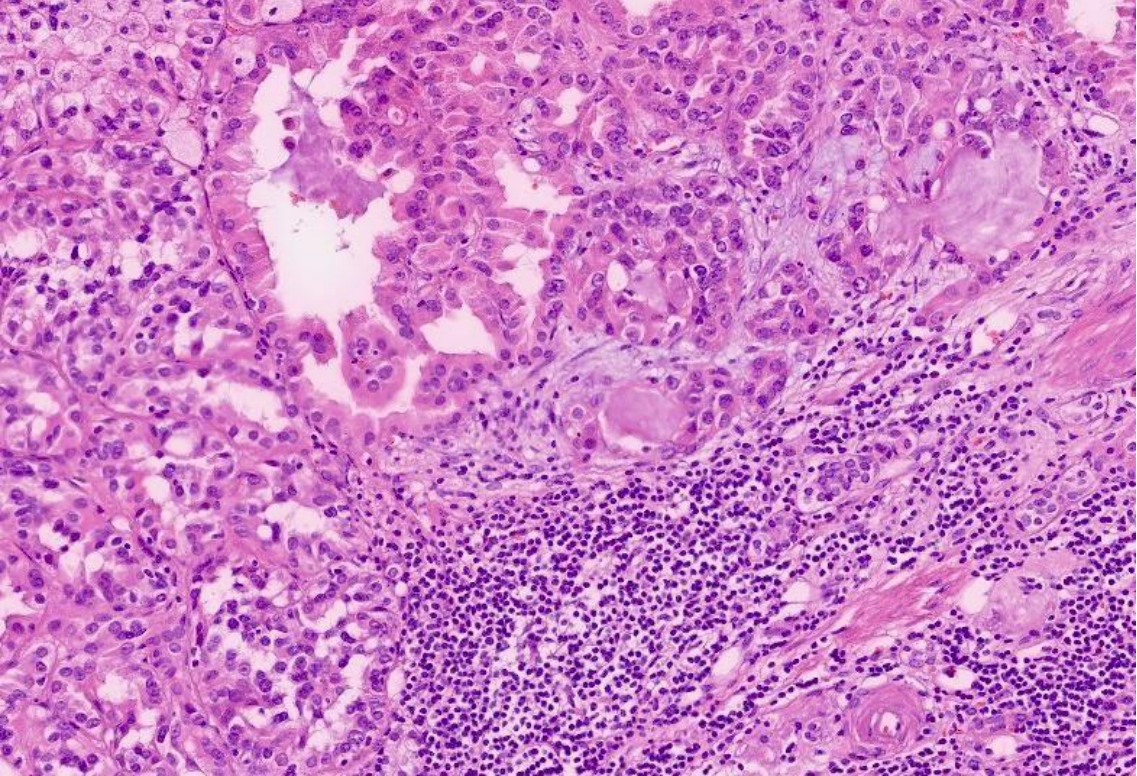
İlk değerlendirmede patolog tarafından grade 4 tanısı verilen 6 olgunun 1'i grade 3, 5'i grade 4 tanısı almıştır.

Tıbbi patoloji laboratuvarına gelen ve rutin işleyle içerisinde değerlendirilen DSÖ/ISUP gradelemesi yapılan olgulara iki patolog tarafından yeniden bakılarak verilen DSÖ/ISUP grade dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum izlenmedi. (Kappa istatistiğine göre  $r=0,13$ ).

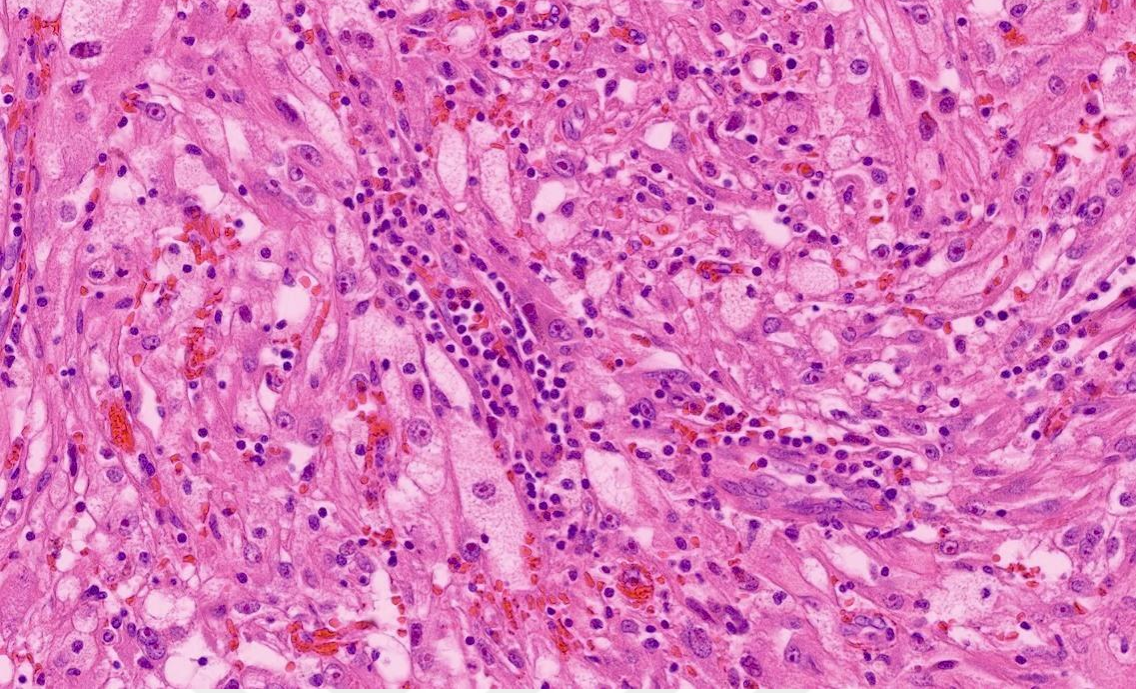
**Resim 19. PBHK'da Tümör içi lenfositler (HE x200)**



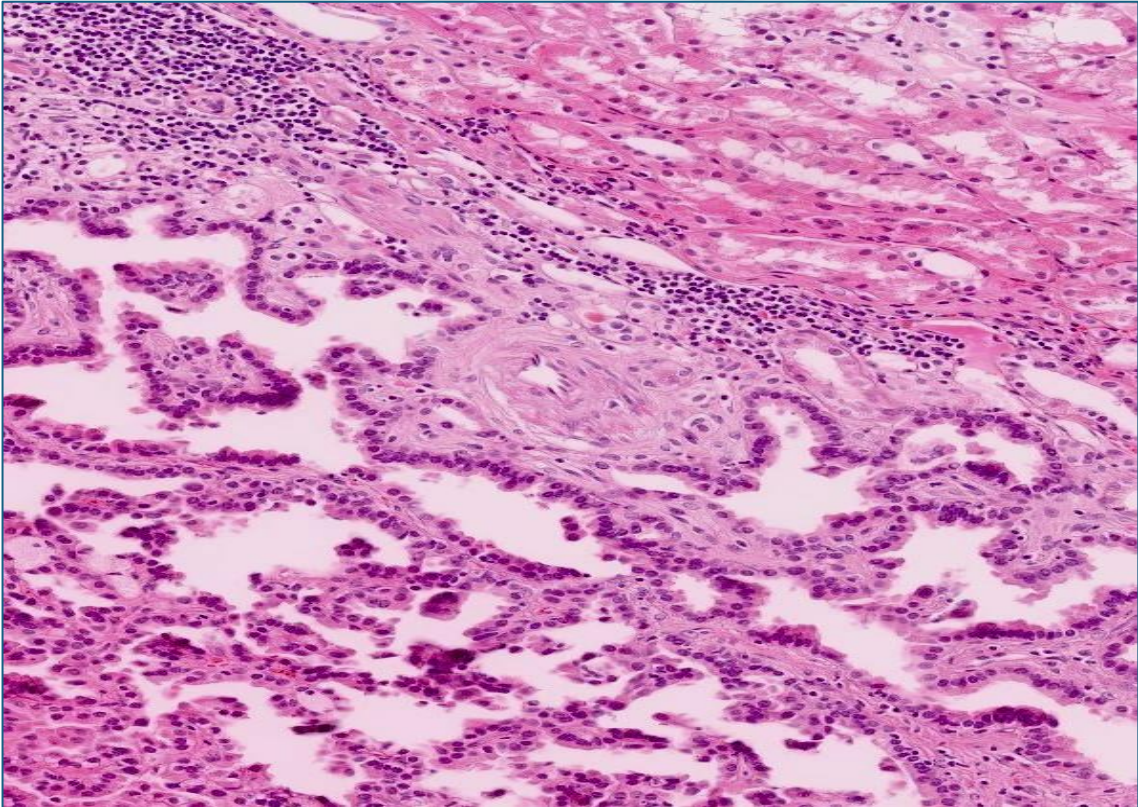
**Resim 20. PBHK'da Tümör çevresi stromada lenfositler (HE X100)**



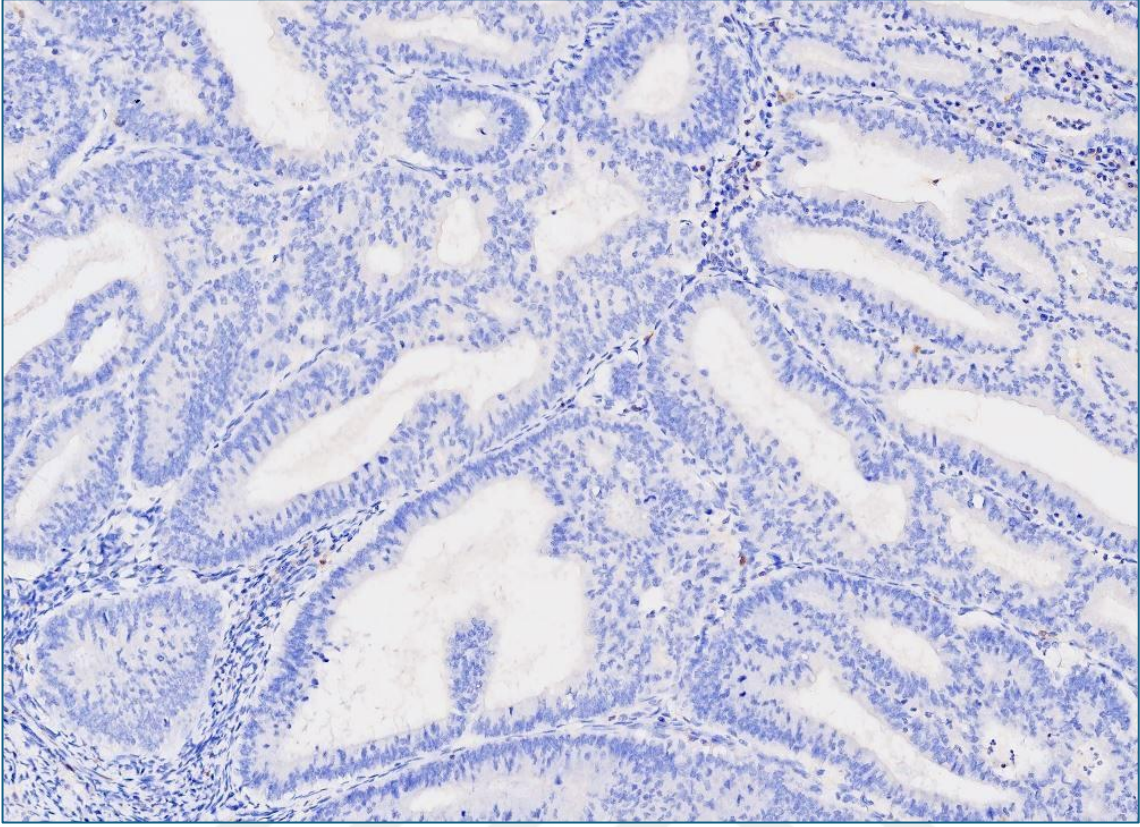
**Resim 21. Tümör içi lenfositler (HE X200)**



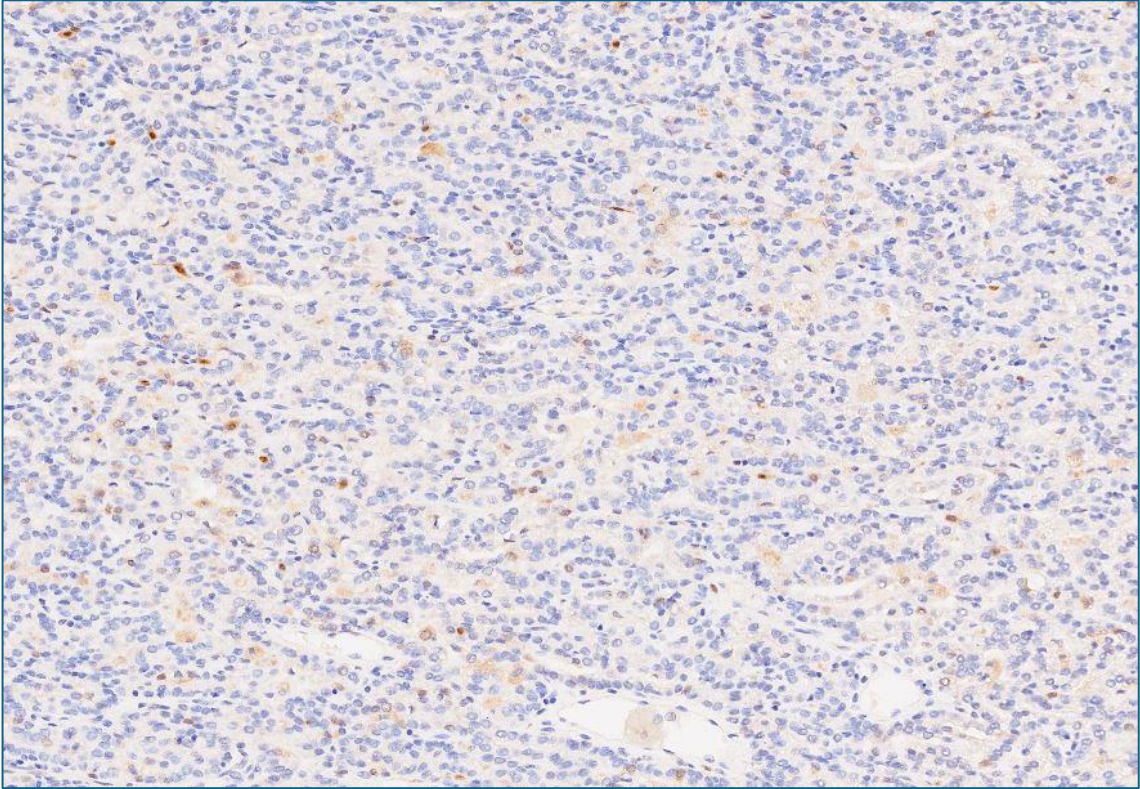
**Resim 22. Tümör çevresi stromadaki lenfositler (HE x100)**



**Resim 23. Tümör içi PD1 immünohistokimya boyası (X100)**



**Resim 24. Tümörde p16 ekspresyonu (X100)**



## 5.TARTIŞMA

BHK, küresel olarak tüm kanserlerin %2'sini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %2'sinin nedeni olmaktadır.<sup>1</sup>

Böbrek hücreli karsinom görülme sıklığı ve mortalite oranları her geçen gün artmaktadır.<sup>23</sup> Türkiye'de ise BHK insidans ve mortalitede kanserler arasında 15. sırada yer almakta olup kanserle ilişkili ölümlerin %1,6'sından sorumlu tutulmaktadır.<sup>88</sup>

Böbrek kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen yedinci; kadınlarda en sık görülen onuncu kanser türüdür. PBHK, BHBHK'a kıyasla daha fazla erkek baskınlığı gösterir ve bahsedilen erkek/kadın oranı 1,5-2:1 arasında değişmektedir.<sup>89,90</sup>

Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın olgu oranı 1,9:1 olarak hesaplanmış olup literatür ile uyumlu şekilde olguların çoğunluğu erkektir.

BHK, çoğunlukla 60 ile 70 yaş aralığında ortaya çıkar ve 65 yaş üzeri olanlarda tümör daha agresif seyirli ve mortaldır.<sup>91</sup>

PBHK, böbrek hücreli tümörlerin %13-20'sini oluşturan ikinci en yaygın böbrek hücreli karsinomdur. PBHK'lar BHBHK'a benzer şekilde daha çok 6. ve 8. Dekatta ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup> Çoğu yetişkinlerde görülmesine karşın çocukluk çağında da görülmesi mümkündür.<sup>23</sup> Çalışmamızdaki PBHK olgularında ortalama tanı alma yaşı 62 olup, en genç olgu 30 en yaşlı olgu ise 91 yaşında tanı almıştır. Tanı alma yaşı açısından olgu serimizdeki yaş ortalaması literatür ile paralellik göstermiştir.

Gansler T. ve ark. yaptıkları meta analiz çalışmasında, tüm böbrek hücreli karsinom tipleri araştırmaya dahil edilmiş olup, çalışmamıza benzer şekilde

BHK'ların daha çok sağ böbrek yerleşimli olduğunu göstermişlerdir.<sup>92</sup>

BHK farklı histomorfolojik görünüm, genetik değişiklik, moleküler profil ve

biyolojik davranış sergileyen çok sayıda alt tipi olan heterojen bir hastalık grubunu

kapsamaktadır.<sup>93</sup> BHK'nin histolojik alt tiplerinin prognoz ve tedavi seçimi üzerinde

önemli bir etkiye sahip olduğu literatürde ortaya konmuştur. En sık görülen alt tipi

berrak hücreli böbrek hücreli karsinom olduğu için literatürdeki çalışmalarda daha çok

bu tümörler üzerine yoğunlaşmış olup, diğer böbrek tümörleri üzerine yapılan çalışmalar literatürde daha az sayıdadır.<sup>94</sup> Biz de literatürde papiller tip böbrek hücreli karsinomlar üzerine çok fazla çalışma olmaması nedeni ile bu olgularda çalışmamızı yürüttük.

PBHK tedavisinde böbreğe sınırlı lokalize hastalık durumunda en sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahi müdahaledir. Cerrahi tedaviyi takiben, kemoterapi ve radyoterapi en yaygın kullanılan tedavi seçenekleridir.<sup>95</sup> İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ile ileri evre veya metastatik hastalığın tedavisinde büyük gelişmeler olmakla birlikte, bu tedavilerin klinik sonuçları hala tatmin edici düzeye ulaşmamıştır.<sup>96</sup>

Histolojik özelliklerine göre berrak hücreli BHK, papiller BHK ve kromofob BHK en sık görülen alt tipler olup böbrek karsinomlarının sırası ile %70-90, %10-15, %3- 5'ini oluştururlar.<sup>93</sup> PBHK'nin klinik seyrini öngörme amacıyla çeşitli klinikopatolojik parametreler kullanılmaktadır. İmmünohistokimyasal ve moleküler biyobelirteçler, PBHK için prognostik faktörler olarak araştırılmış olsa da henüz klinik uygulamada rutin kullanım için güvenilir bir parametre saptanamamıştır.<sup>24</sup> Bununla birlikte geleneksel klinikopatolojik parametreler PBHK'nin progresyonunu öngörmede ve ileri evre hastalık, uzak metastaz varlığında tedavi ajanı seçiminde yetersiz kalmaktadır.<sup>97</sup>

Öncelikle, çalışmamızda sağkalım ile klinikopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularımızı karşılaştırdığımızda elde edilen veriler sırasıyla aşağıda irdelenmiştir.

Çalışmamızdaki olgularda sağkalım ile tümör çapı arasındaki ilişki üzerine yapılan değerlendirmeler, literatürdeki bulgularla paralellik göstermektedir. Li ve ark.'nın çalışmasında içlerinde papiller BHK tanısı almış olguların da bulunduğu 49586 BHK olgusunda genel sağkalım ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularda anlamlı düzeyde daha kısa genel sağkalım süresi saptandığı bildirilmiştir.<sup>98</sup> Bizim çalışmamızda da hayatını kaybeden olgularda

median tümör çapının sağ kalan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p=0,025$ ). Bu bulgu, tümör çapının büyüklüğünün prognoz üzerinde önemli bir belirleyici faktör olabileceğini desteklemektedir.

Literatürde tümör nekrozunun kötü prognozla ilişkili olduğunu ve tümör agresifliğini yansıtan bir özellik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>59,99</sup> Khor ve ark. papiller böbrek hücreli karsinom vakalarının da içinde bulunduğu 842 BHK olgusunda, tümör nekrozu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki ve tümör nekrozunun prognostik önemini araştırmışlardır. Tümör nekrozu içeren olguların sağkalımı olumsuz etkilediği sonucunu bulmuşlardır.<sup>100</sup> Zhang ve ark.'nın çalışmasında ise 34 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde tümör nekrozunun prognostik önemi araştırılmış, tümör nekrozunun düşük genel sağkalım, kanser-spesifik sağkalım, rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu raporlanmıştır.<sup>101</sup> Biz ise çalışmamızda tümöre eşlik eden nekroz ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık ( $p=0,107$ ). Bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması, çalışmamızın sınırlamalarına işaret edebilir. Çalışmamızda kullanılan örneklem sayısının sınırlı olması, nekrozun yalnızca HE boyalı kesitler üzerinden değerlendirilmesi, materyallerin tamamının makroskopik kayıtlı görüntülerine ulaşılamamış olması nedeniyle nekroz varlığının değerlendirmesi sınırlı düzeyde yapılabilmektedir. Daha geniş bir hasta grubuyla yapılacak ilerleyen çalışmalarda daha detaylı sonuçlar elde edilebilir.

Bir diğer önemli parametre ise DSÖ/ISUP derecelendirme sistemine göre nükleer grade ile sağkalım arasındaki ilişkidir. Kuthi ve ark. çalışmasında nükleer derece 3 ve 4 tümöre sahip olguların nükleer derece 1 ve 2 tümör olgularından daha kısa genel sağkalım süresine sahip olduğunu izlemişlerdir.<sup>102</sup> Kim ve ark.'nın çalışmasında 604'ü PBHK tanılı 4260 BHK olgusunda nükleer grade durumunun genel sağkalım süresi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, yüksek nükleer grade (grade 3 ve grade

4) izlenen olgularda daha kısa genel sağkalım süresi saptanmıştır.<sup>54</sup>

Çalışmamızda, hayatını kaybeden olgularda daha yüksek nükleer grade (grade 3 ve grade 4) tespit edilmiş olup, bu bulgu, literatürle uyumlu olarak, yüksek nükleer grade'in kötü prognoz ile ilişkilendirildiğini göstermektedir ( $p=0,038$ ). Yüksek grade'in tedavi yanıtı ve hastalığın seyrindeki belirleyici rolü, klinik yaklaşımların bu parametreler ışığında şekillendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Literatürde tümöre eşlik eden solid varyant ile uyumlu morfolojinin varlığı tanımlanmıştır.<sup>103</sup> Richard ve ark.'nın çalışmasında solid varyant izlenen olguların sağkalım üzerine belirgin etkisi bildirilmemiştir.<sup>103</sup> Bizim çalışmamızda da tümöre eşlik eden solid patern alanı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ( $p=0,896$ ). Bu sonuç, literatürde bildirilen ile benzer olup tümörün solid varyant paterninin prognoz üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tümörde p16 ekspresyonunun değerlendirilmesinde; p16, hücresel siklin D1 ve CDK4/6 komplekslerinin inhibitörü olarak görev yapan bir proteindir.<sup>104</sup> Genellikle tümörlerin proliferasyonunu kontrol etme aşamasında önemli bir rol oynar. p16 ekspresyon kaybı, hücresel proliferasyon ve karsinogenezde önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Literatür tarandığında, p16 ekspresyonunu PBHK'da değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Latic ve arkadaşlarının çalışmasında 18 PBHK vakasının içinde bulunduğu 74 BHK olgusu p16 ekspresyonu açısından değerlendirilmiş olup tüm BHK olguları dikkate alındığında P16 ekspresyon kaybının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>104</sup> Bu çalışmada p16 boyanması nükleer boyanma yüzdesi baz alınarak değerlendirilmiştir.<sup>104</sup>

Ancak literatürde p16 ekspresyon düzeyinin böbrek tümörlerinde değerlendirme yöntemine dair net bir konsensus bulunmamakta olup, çalışmamızda p16 ekspresyonu nükleer ve sitoplazmik ekspresyon düzeyleri ayrı ayrı değerlendirilmiş olup her iki yöntemde de p16 ile diğer prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmamıştır. P16 günlük rutinde jinekolojik tümörlerde de yaygın olarak kullanılmakta olup, jinekopatolojide kullanılan değerlendirme yöntemine uygun olarak negatif, yamasal ve diffüz blok patern boyanma sonuçlarına göre değerlendirildiğinde diffüz blok paternde boyanma gösteren yalnızca bir olgumuz saptanmıştır. Bu olguda uzak organ metastazı izlendiği, nüks görüldüğü, düşük yaşam süresinin izlendiği, yüksek nükleer grade ve yüksek patolojik klinik evreye sahip olduğu dikkati çekti. Bu durum p16'nın diffüz blok paternde boyanmasının kötü prognoz ile ilişkisi olabileceğini düşündürmekle birlikte; olgu sayısının azlığından dolayı bu açıdan istatistiksel hesaplama yapılamadı. Ancak daha yüksek vaka sayısına sahip ileriki çalışmalarda p16'nın diffüz blok paternde boyanmasının prognoz ile ilişkisinin daha optimal değerlendirilebileceğini düşündürdü. P16'nın sitoplazmik ve nükleer ekspresyon düzeylerini başka neoplastik süreçlerde karşılaştıran çalışmalar literatürde olmakla birlikte <sup>105</sup> böbrek tümörlerinde nükleer ve sitoplazmik ekspresyonunu karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda P16'nın hem nükleer hem sitoplazmik boyanma yüzdesine bakılmış ve ikisi arasında istatistiksel olarak ilişki durumu değerlendirilmiştir. P16 nükleer ve sitoplazmik boyanma yüzdeleri arasında korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızda p16'nın nükleer ve sitoplazmik boyanma yüzdesi ve yoğunluğu dikkate alınarak yapılan H skoruna göre ekspresyonu değerlendirildiğinde p16 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla ( $p=0,067$ ) birlikte hayatını kaybeden olgularda daha düşük p16 ekspresyonunun varlığı dikkati çekmiştir. Bu durum çalışmamızdaki olgu sayısının azlığı ile ilişkili olarak optimal değerlendirme yapılamadığını akla getirmekte olup, daha fazla olgu ile yapılacak ileriki çalışmaların bu durumu daha net aydınlatacağı düşünülmüştür.

Tümör mikroçevresi değerlendirildiğinde; tümör içindeki ve çevresindeki lenfoid hücrelere yönelik yapılan immünohistokimyasal incelemelerde PBHK üzerine

literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Brilland ve ark.'nın çalışmasında PBHK tümör mikroçevresi 98 olguda değerlendirilmiş CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit oranının tümör mikroçevresinde yüksek bulunması hastalığın ileri evrelerinde gözlenen bir bulgu olarak saptanmıştır.<sup>4</sup> Bu olgularda immünoterapinin daha etkili olacağı görüşü bildirilmiştir.<sup>4</sup> Bizim de çalışmamızda hayatını kaybeden olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi ( $p=0,047$ ), stromada CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi ( $p=0,011$ ), stromada CD8 pozitif T lenfosit ( $p=0,06$ ) ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi ( $p=0,049$ ), yaşayan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Biz Brilland ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak tümör mikroçevresini dijital yöntem ile değerlendirdik ve anlamlı sonuçlar elde ettik. Dijital patoloji ve yapay zekanın güncel çalışmalarda kullanımı günden güne artmaktadır.<sup>106</sup> Çalışmamızda literatüre bu yönden de katkı sağladığımız kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, tümör çapı, nükleer grade, lenfoid hücrelerin varlığı ve immünolojik faktörlerin PBHK olgularının prognozunu belirlemede önemli parametreler olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bazı faktörlerin ise (nekroz ve solid patern) sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Bu da, PBHK'nin prognozunun yalnızca birkaç histolojik ve immünolojik parametreye bağlı olmadığını, pek çok farklı parametrenin bir arada düşünülmesi gerektiğini göstermiştir.

PBHK'da prognozun en önemli göstergesi patolojik tümör evresi olarak kabul edilmektedir. Tümör çapı tümör T evresini etkileyen önemli bir prognostik parametre olup büyük boyutlu tümörlerde daha kısa sağkalım süresi beklenmektedir.<sup>107</sup>

Tümör çapı böbreğe sınırlı PBHK'larda pT evresini belirleyen en önemli faktördür. 7 cm'den büyük tümörlerin ileri evre ve düşük sağkalımla ilişkili olduğu literatürde saptanmıştır.<sup>60</sup> Tümör boyutunun artışıyla birlikte tümörün metastaz yapma riskinin de arttığı bilinmektedir.<sup>108</sup> Tümör çapı, kanserin yayılma potansiyelini ve olguların prognozunu belirleyen önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Daha büyük

tümör çapları, genellikle daha ileri evre hastalıkları ve kötü prognozu işaret eder.

Hayatını kaybeden olguların daha büyük tümör çaplarına sahip olması, bu olguların daha agresif bir kanser evresiyle karşı karşıya olduklarını gösterir.

Yoo ve ark.'nın çalışmasında 120'si PBHK tanı 860 BHK olgusunda

büyük tümör boyutuna sahip olguların takiplerinde uzak metastaz saptanma

oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır.<sup>109</sup> Dabestani ve

ark.'nın çalışmasında 3107 BHK olgusunda metastatik hastalık ile klinikopatolojik

parametreler ve sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış, tümör boyutu arttıkça metastatik hastalık görülme oranında artış tespit edilmiştir.<sup>110</sup> DiNatale ve ark.'nın çalışmasında

304 BHBHK olgusunda tümör boyutu ile klinikopatolojik parametreler ve prognoz

ilişkisi araştırılmış, büyük tümör boyutuna sahip hastalarda metastatik hastalık

saptanma oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>107</sup> Bizim

çalışmamızda da, tümör çapı ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ( $p=0,025$ ). Bu bulgu, tümör çapının kanserin prognozunu ve sağkalımı

etkileyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda tümör çapı ile

sağkalım arasındaki anlamlı ilişki, literatürdeki genel görüş ile uyumludur. Tümör çapı

ile metastaz yapma, nüks izlenme, nekroz varlığı ve çevre doku invazyonu gibi çeşitli

bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Metastaz izlenmeyen olgulara kıyasla, metastaz gelişen olgularda median tümör çapının

daha büyük olduğu gözlemlenmiştir ( $p=0,001$ ). Bu bulgu, tümör çapının artmasıyla

metastatik yayılım riskinin de arttığını düşündürmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı

olan bu ilişki, özellikle ileri evre kanserlerde tümör çapının prognostik bir belirteç

olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Nüks gelişen olgularda tümör çapı nüks izlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak

anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,003$ ). Bu sonuç, büyük çaplı

tümörlerin tedavi sonrası nüks etme olasılığının daha yüksek olabileceğini ortaya koymaktadır. Nekroz görülen olgularda tümör çapının daha büyük olduğu gözlemlendi. Elde edilen p değeri ( $p=0,001$ ), bu ilişkinin güçlü ve anlamlı olduğunu doğrulamaktadır. Çevre doku invazyonu izlenen olgularda, tümör çapının daha büyük olduğu saptanmıştır. Perirenal yağ doku invazyonu gibi çevre doku invazyonu, tümörün daha agresif bir şekilde büyüdüğüne işaret eder. Bu bulgu, tümör çapının artmasıyla çevre dokulara invazyon riskinin de arttığını düşündürmektedir ( $p<0,001$ ).

Olguların nükleer grade ve TNM klinik pT evresi ile tümör çapı arasındaki ilişki de ayrıca değerlendirilmiştir. Literatürde PBHK’da yüksek grade derecesine sahip tümörlerin tümör boyutlarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

<sup>2</sup> Çalışmamızda, nükleer grade ile tümör çapı arasındaki ilişki incelendiğinde, grade 4 tanısı alan olguların tümör çapının, grade 3 tanısı alan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,01$ ). Yüksek nükleer grade'e sahip tümörlerin genellikle daha agresif seyrettiği ve daha büyük boyutlara ulaşabileceği literatürle desteklenen bir bulgudur. Tümör çapı ile TNM ve pT evresi arasındaki ilişki de benzer şekilde önemli bulgular sunmuştur. pT evresinin değerlendirilmesinde tümör çapı önemli bir parametre olmakla birlikte çevre doku infiltrasyonu da önem arz etmektedir.<sup>23</sup> Literatürde yüksek tümör çapına sahip tümörlerin yüksek pT evre kategorisine girdiği görülmüştür.<sup>108</sup> Çalışmamızda, pT evresi ile tümör çapı arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir ( $p<0,001$ ). Düşük evre (pT1a) olgularının tümör çapı, yüksek evre (pT2b) olgularına göre belirgin şekilde daha küçüktür. Düşük evreli tümörler genellikle daha küçük boyutlarda olurken, ileri evreli tümörler daha büyük boyutlara ulaşmakta ve bu durum tümörün çevre dokulara yayılma potansiyelini artırmaktadır. Özellikle tümör çapının büyüklüğünün metastaz, nüks, nekroz ve çevre doku invazyonu gibi önemli klinik parametrelerle ilişkili olması, tümör boyutunun

prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Papiller böbrek hücreli karsinomun histolojik derecesi önemli prognostik parametrelerden biridir.<sup>111</sup> Dünya Sağlık Örgütü tarafından rutin klinik kullanım için tavsiye edilen DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemidir. Berrak hücreli ve papiller BHK'de kullanılması önerilmiştir.<sup>48</sup> Chrabanska ve ark. böbrek hücreli karsinomda lenfovasküler invazyon, perirenal yağ doku ve renal sinüs invazyonu olan olgularda nükleer derece anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Ayrıca nükleer derece ile pT evresi, tümör boyutu ve nekroz önemli derecede ilişkili bulunmuştur.<sup>112</sup>

Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 32'si PBHK tanımlı olan 249 BHK olgusunda nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek nükleer grade ile büyük tümör boyutu ve perirenal yağ doku invazyonu saptanma oranı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bildirilmiştir.<sup>112</sup>

Saleeb ve ark.'nın çalışmasında PBHK tanımlı yüksek nükleer dereceye sahip olguların yüksek tümör çapına ve tümöre eşlik eden nekroz varlığına sahip olduğu saptanmıştır.<sup>3</sup> Nükleer grade PBHK için agresif gidiş ve kötü prognoz ile yakından ilişkili olup yüksek nükleer grade ile uzak metastaz ilişkilendirilmektedir.<sup>113</sup>

Teng ve ark.'nın çalışmasında 378 BHK olgusunda intratümöral özelliklerin prognoz üzerindeki etkileri araştırılmış, yüksek nükleer grade ile tümör nekrozu varlığı arasında korelasyon tespit edilmiş ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>114</sup> PBHK üzerine yapılan başka bir çalışmada ise nekroz varlığının, ileri tümör evresi, lenf düğümü tutulumu, metastaz, yüksek tümör derecesi ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>115</sup> Çalışmamızda benzer şekilde nükleer derece ile tümör çapı ( $p=0,001$ ), tümör nekrozu ( $p=0,07$ ), solid patern içerme durumu ( $p=0,01$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Literatürde nükleer derece ile nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan olgular

bildirilmişken anlamlı ilişki görülmediğini bildiren çalışmalar da saptanmıştır.<sup>114</sup> Biz anlamlı ilişki bularak nükleer grade ile nekroz ilişkisinin prognostik olarak anlamlı olduğunu öngördük. Literatürde nükleer grade ile tümör çevresi kapsül varlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen veriye rastlamamakla birlikte çalışmamızda tümörde kapsül varlığı ile nükleer derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayamadık( $p=0,187$ ) ancak; nükleer derecesi daha yüksek tümörlerde tümör çevresi kapsül görülme oranı daha yüksek bulundu.

PBHK’da sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyonun alanlarının bulunması da kötü prognozla ilişkilidir.<sup>2</sup> Sarkomatoid diferansiyasyonu olan tümörlerde 5 yıllık kansere spesifik sağkalım %15-22 olarak rapor edilmiştir.<sup>48</sup> Rabdoid diferansiyasyonu olan olgularda kansere spesifik mortalite oranının %40-50 olduğu literatürce bildirilmiştir.<sup>116</sup> Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde olguların %10’ unda rabdoid ve %7,2’sinde sarkomatoid diferansiyasyon izlendi. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon alanı içeren olguların daha yüksek nükleer grade derecesine sahip oldukları, daha düşük sağkalım süresi gösterdikleri saptandı.

PBHK tedavisinde böbreğe sınırlı hastalık halinde en sık tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi müdahaledir. İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler daha çok ileri evre veya metastatik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>17,117</sup> Radikal nefrektomi böbrek tümörlerinin tedavisinde altın standart tedavi olmasına karşın, küçük böbrek tümörlerinin tanısında görüntüleme yöntemlerinin başarısının artması ve cerrahiye bağlı kronik böbrek hastalığının hastaların morbiditesini artırmasından dolayı günümüzde böbrek koruyucu cerrahiler ön plana çıkmaktadır.<sup>110</sup> Çalışmamızda olguların %52,9’una radikal nefrektomi yapılmış olup 4 olgumuzda kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır.

Literatürde, BHK tanısı almış olguların tümör mikroçevresinin incelendiği

birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>94</sup> Bu çalışmalar genellikle berrak hücreli BHK olguları üzerinde yoğunlaşmış olup, diğer BHK alt tipleri için bu alanda daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.<sup>94</sup> Biz ise çalışmamızı, papiller tip BHK tanısı almış olgular üzerinde sürdürdük. Literatürde PBHK'da tümör mikroçevresini detaylı değerlendiren yalnızca bir adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmada tümörün mikroçevresinin prognoza etkisi ve immünoterapiden yarar sağlanabilmesi araştırılmıştır. <sup>4</sup> Brilland ve ark. 98 PBHK tanılı olguyu incelemiş olup yüksek grade tanılı olguların, metastatik olguların, hayatını kaybeden olguların tümör mikroçevresinde daha yüksek CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Günümüzde BHK'da prognoz tahmini için tanımlanan ve rutin kullanıma kabul gören moleküler veya immünohistokimyasal bir belirteç bulunmamaktadır. <sup>24</sup> Günümüzde kanser tedavisinde, bağışıklık kontrol noktası inhibitörü tedavisinin umut verici klinik sonuçları oldukça ilgi görmektedir. Bağışıklık kaçışının ana mekanizmalarından biri, programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) / programlanmış hücre ölümü-ligand 1 (PDL-1) yoluyla gerçekleşir. PDL-1'in, aktif T hücrelerinde ifade edilen PD-1'e bağlanması, T hücre reseptör sinyallemesini ve CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu zayıflatır. PD-1, T hücrelerinin tükenmesini düzenleyen başlıca inhibitör reseptördür, yüksek PD-1 ekspresyonuna sahip T hücreleri kanseri ortadan kaldırma yeteneğini kaybeder.<sup>118</sup> Çeşitli malignitelerde PD-1/PDL-1 bağışıklık kontrol noktasını hedefleyen tedavi, klinik denemelerde kalıcı anti-tümör yanıtı göstermiş ve kemoterapiye kıyasla sağkalımı iyileştirmiştir. PBHK'lerde PD1 ifadesinin araştırılması ise henüz yeni başlamıştır.<sup>119</sup> PD-1/PD-L1 yolağı önemli immün denetim noktalarından biri olup literatürde PD-1 yolağının aktivasyonu ile T lenfositlerin periferik doku toleransının sağlayan önemli bir mekanizma olduğu ve bu sayede

dokuların otoimmün saldırıdan koruğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

PD-1/PD-L1 yolağı ile immün sistem yanıtı sınırlandırılmakta ve dokular otoimmünitenin neden olabileceğı hasardan korunmaktadır.<sup>8</sup> Malign tümörlerde ifade edilen PDL-1, aktif T hücrelerinde ifade edilen PD-1'e bağlanarak CD8+ T hücre proliferasyonunu zayıflatır ve T hücre reseptör sinyal yolunu inhibe eder. Bu durum literatürde “Tükenmiş T hücresi” olarak tanımlanmıştır.<sup>118</sup> Tümör hücreleri PD-L1 aracılığıyla PD1 reseptörüne bağlanarak, CD8+ T hücrelerinin etkilerini inhibe eder ve T hücre tükenmesine yol açar. Tükenmiş T hücreleri tümöre karşı etkin yanıt oluşturmamaya başlar.<sup>118</sup> PD-1 blokajı ise bu engeli kaldırarak bağışıklık sistemini yeniden aktive etmeye çalışır ve kanser tedavisinde önemli bir strateji sunar. PD1 blokajı (örneğin, pembrolizumab, nivolumab gibi monoklonal antikorlar) klinik olarak melanom, akciğer kanseri, böbrek kanseri ve diğer bazı kanser türlerinde başarılı sonuçlar elde etmiştir.<sup>120</sup>

Çalışmamızda böbrek hücreli kanser tedavisinde güncel bir yaklaşım immünoterapi için önemli bir basamak olan CD3,CD8, PD-1ile pozitif reaksiyon gösteren T lenfosit oranının papiller BHK ve histopatolojik bulgular ile ilişkisini değerlendirdik. Tümör mikroçevresindeki T hücre infiltrasyonu, kanserin progresyonu ve tedaviye yanıtıyla ilişkilidir.<sup>4</sup> Çalışmamızda, hayatını kaybeden olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi (p=0,047) ile tümör çevresi stromadaki CD3 (p=0,011), CD8 (p=0,006) ve PD1 (p=0,049) pozitif T lenfosit yüzdelерinin yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, tümör mikroçevresindeki T hücrelerinin, özellikle de CD3, CD8 ve PD1 pozitif T hücrelerinin, hastaların prognozunu belirleyen önemli bir faktör olabileceğine işaret etmektedir.

Araştırmamızda, hayatını kaybeden olgularda tümör içindeki CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin, yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak

anlamalı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdaki bulgular tedavide immünoterapinin potansiyel faydalarını düşündürmektedir.

Hayatını kaybeden olgularda p16 boyanma yüzdesinin daha düşük olması, tümörlerin daha hızlı büyüme ve prognoz açısından daha kötü olabileceğini gösterebilir. Bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması ( $p=0,067$ ) birkaç farklı faktöre bağlı olabilir. Öncelikle, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca p16 ekspresyon statusünü değerlendirmek için bir konsensus bulunmaması dikkate alındığında çalışmamızda farklı yöntemler ile p16'nın değerlendirilmesi optimal p16 skarlama sisteminin geliştirilebilmesi için yol gösterici bir niteliği olduğu kanaatindeyiz. Gelecekte yapılacak daha büyük kohort çalışmaları, farklı tümör tiplerinde p16 boyanma yüzdesinin sağkalım üzerindeki etkisini daha net bir şekilde ortaya koyabilir.

Metastatik olgularda, tümör içi ve tümör çevresi stromalarındaki T lenfositlerin sayısal olarak artması, immün yanıtın tümörlere karşı bir tepkisi olarak yorumlanabilir. CD3, T hücrelerinin genellikle tümör mikroçevresindeki en yaygın kullanılan belirteçlerden biridir.<sup>94</sup>

Metastatik olgularda tümör içindeki CD3 pozitif T lenfositlerin yüksek oranda bulunması, immün yanıtın güçlü bir şekilde aktive olduğunu gösterebilir. Çalışmamızda metastatik hastalarda daha yüksek T lenfosit infiltrasyonu olduğu izlendi. Benzer şekilde, tümör çevresi stromasında da CD3, CD8, ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri, metastatik olgularda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, immün yanıtın, özellikle T lenfositlerinin metastaz gelişimi ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. CD8 pozitif T lenfositleri, sitotoksik T hücreleri olarak bilinir ve kanser hücrelerini doğrudan öldürme kapasitesine sahiptir. Çalışmamızda, metastatik olgularda tümör çevresi stromasında CD8 pozitif T lenfosit

boyanma yüzdesi median değeri 56 (42-62) iken, metastaz izlenmeyen olgularda bu değer 18 (7-36) olarak bulundu ( $p=0,018$ ). Bu bulgu, metastatik olgularda CD8 pozitif T hücrelerinin daha yüksek olduğunu ve immün sistemin tümöre daha çok karşılık verdiğini düşündürmüştür. PD1, immün sistemin kanser hücrelerine karşı yanıtını baskılayabilen bir moleküldür.<sup>118</sup>

Metastatik olgularda tümör çevresi stromasında PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 30 (21,5-45,5) iken, metastaz izlenmeyen olgularda bu oran 14 (4-29,25) olarak bulunmuştur ( $p=0,044$ ).

PD1'in immün kontrol inhibitörü olarak rolü, kanser tedavisinde bu yolun hedeflenmesini sağlayan tedavilerin (örneğin, PD1/PD-L1 inhibitörleri) etkili olabileceğini düşündürmektedir.<sup>7</sup> Metastatik olgularda tümör içi PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin median değeri 0,21 (0,1-2,6) iken, metastazsız olgularda bu değer 0,05 (0,02-3) olarak bulunmuştur. Ancak, tümör içi PD1 pozitif T lenfosit boyanma yüzdesi ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,052$ ).

Bu çalışmanın sınırlamalarından biri, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve sadece sınırlı bir immünohistokimyasal panel ile immün hücrelerin varlığını değerlendirilmesidir. Gelecekte, daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarda, farklı kanser türlerinde immün hücre infiltrasyonunun metastaz gelişimi üzerindeki etkisi moleküler yöntemler ile de desteklenerek daha ayrıntılı olarak incelenebilir.

Nüks gelişen olgularda, tümör içindeki CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 16,5 (9,5-23,75) iken, nüks görülmeyen olgularda bu değer 6 (2-8) olarak bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Benzer şekilde, tümör çevresi stromasında CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi nüks izlenen olgularda 65 (50,25-71), nüks izlenmeyen olgularda ise 25 (7-39) olarak saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Bu bulgular, nüks gelişen olgularda tümör içi ve

çevresindeki T lenfosit infiltrasyonunun daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, nüks gelişen olgularda bu hücrelerin daha yüksek izlenmesi, tümör mikroçevresindeki bağışıklık yanıtının güçlendiğine işaret edebilir.

Tümör çevresi stromasında, CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi de nüks gelişen olgularda median değeri 59 (47,5-67) iken, nüks gelişmeyen olgularda bu değer 18 (6,5-33) olarak bulunmuş ( $p=0,002$ ). Bu bulgu, CD8+ T hücrelerinin tümör mikroçevresindeki varlığının, kanserin immünolojik kontrolünü etkileyebilecek önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Tümör çevresindeki stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi de nüks gelişen olgularda median değeri 28,5 (15,5-42,75) iken, nüks gelişmeyen olgularda 13 (4-29,5) olarak bulunmuş ( $p=0,058$ ). Bu bulgu, PD1 ekspresyonunun nüks gelişen olgularda artış gösterdiğini ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadığını göstermektedir.

Tümör içindeki CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi nüks gelişen olgularda 16 (7-24,5) iken, nüks gelişmeyen olgularda bu değer 5 (2-11,75) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,013$ ). Bu bulgu, tümör içindeki CD8 pozitif T lenfositlerin sayısının, nüks gelişen olgularda arttığını ve bu hücrelerin tümör mikroçevresindeki daha yoğun bir immün yanıtı gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Bu bulgular, PBHK'nin immün yanıtla ilişkili faktörlerin (özellikle T lenfositleri ve PD1 ekspresyonu) nüks gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Nüks gelişen olgularda daha yüksek T lenfosit infiltrasyonu gözlemlenmiştir. Sonuçlar, nüks gelişimini tahmin etmek ve tedavi yaklaşımlarını belirlemek için immünolojik parametrelerin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Tümöre eşlik eden nekroz varlığının, tümör içi ve çevresindeki T lenfositlerinin dağılımı ve p16 boyanma yüzdesi ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; nekroz izlenen olgularda tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 8 (3,5-16,5) olarak

bulunurken, nekroz izlenmeyen olgularda bu değer 5,5 (3,5-7,75) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,043$ ). Benzer şekilde, tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi de nekroz varlığı olan olgularda median değeri 8 (3-16) iken, nekroz izlenmeyenlerde 4 (2-7) olarak saptanmış ( $p=0,025$ ). Bu bulgular, nekrozun tümör içi bağışıklık yanıtını artırabileceğini ve bu artışın özellikle CD3 ve CD8 pozitif T lenfositlerin infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Nekroz, tümör hücrelerinin ölümüne yol açan bir durumdur ve bu süreç bağışıklık hücrelerini tümör bölgesine çekebilir. Bu da, nekrozun bağışıklık yanıtını tetikleyerek T lenfositlerinin sayısını artırmış olabileceğini işaret eder.

Nekroz varlığı ile tümör çevresi stromadaki T lenfosit yüzdesi arasındaki ilişki daha zayıf gözlemlenmiştir. Özellikle, tümör çevresi stromada CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi nekroz varlığı olan olgularda 31 (9-55) iken, nekroz izlenmeyenlerde 24,5 (1-43) bulunmuş ( $p=0,2$ ). Benzer şekilde, tümör çevresi stromada CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi de nekroz izleyen olgularda 22,5 (8,75-56) iken, nekroz izlemeyenlerde 18 (5-33) bulunmuş ( $p=0,185$ ). Bu farklar, nekrozun tümör çevresi stromadaki T lenfositlerinin infiltrasyonuna daha az etki ettiğini göstermiştir.

p16 ekspresyonunun nekroz varlığı ile ilişkisiz olduğu ve p16'nın bu bağlamda nekrozun gelişimiyle doğrudan bir ilişkisi olmadığı izlendi.

Tümöre eşlik eden nekrozun, tümör içi ve çevresindeki T lenfosit infiltrasyonunu artırabileceğini ve bu durumun özellikle CD3 ve CD8 pozitif T lenfositlerinin artışıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Nükleer derecesi yüksek (grade 4) olan olgularda, tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 18 (6-23) olarak bulunurken, grade 2 veya grade 3 tanısı almış olgularda bu değer 5,5 (2-8) olarak bulunmuştur. Bu fark, nükleer derecesi yüksek olan tümörlerin, daha yoğun bir T lenfosit infiltrasyonu ile ilişkilendirilebileceğini

göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup ( $p=0,02$ ), bu bulgu, yüksek nükleer grade'e sahip tümörlerin bağışıklık hücrelerine daha fazla yanıt gösterdiğini düşündürmektedir. Nükleer grade, tümörün proliferatif aktivitesini ve hücrel düzensizliğini yansıtan bir parametre olduğu için, bu tümörlerin bağışıklık sistemi tarafından daha çok tanınması ve saldırıya uğraması mümkün olabilir.

Grade 4 olan olgularda tümör içi CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi median değeri 15 (3,5-18) iken, grade 2 veya grade 3 tanısı almış olgularda bu değer 5 (2-9) olarak bulunmuştur. Bu fark, yüksek grade tümörlerin daha fazla CD8 pozitif T lenfosit infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir ( $p=0,05$ ).

Yüksek nükleer dereceli tümörlerde bu hücrelerin sayısındaki artış, tümöre karşı daha güçlü bir bağışıklık yanıtının bulunduğunu, fakat bu yanıtın aynı zamanda tümör tarafından baskılanabileceğini de işaret edebilir.

Yüksek nükleer grade tanısı alan olgularda, tümör içindeki CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit yüzdesindeki artışın, tümör mikroçevresinin daha aktive bir bağışıklık yanıtına sahip olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda nükleer derecesi yüksek olan tümörlerde daha yoğun bir T lenfosit infiltrasyonu olduğunu ve bunun, bağışıklık sistemi ile tümör arasındaki dinamiklerin daha karmaşık bir hal aldığı izlendi. Nükleer derecenin artmasıyla birlikte, tümör mikroçevresindeki immün hücrelerin yoğunluğu artmaktadır, ancak bu durum tümörün bağışıklık yanıtından kaçma stratejilerinin de daha fazla gelişebileceğini işaret etmektedir. T lenfositlerinin tümörle mücadelesi, hem bağışıklık yanıtının kalitesini hem de tümörün ilerlemesini etkileyebilir, bu yüzden bağışıklık sisteminin tümör üzerindeki etkisi, daha ileri çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Histomorfolojik özelliklerin tümör mikroçevresi üzerindeki etkisini değerlendirildiğinde literatürde bununla ilgili veriye rastlanmamıştır. Nükleer

psödostratifikasyonun tümörde difüz olarak görüldüğü olgularda, tümör içi CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit yüzdesinin, nükleer psödostratifikasyonun görülmediği olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ( $p=0,012$  ve  $p=0,034$ ). Bu bulgu, tümör hücrelerinin morfolojik düzenlenişinin, bağışıklık hücrelerinin tümör mikroçevresine dahil olma sürecini etkileyebileceğini göstermektedir.

Nükleer psödostratifikasyon, tümör hücrelerinin düzensiz ve heterojen bir şekilde yerleştiği, genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilen bir histomorfolojik özelliktir. Bu durumda, tümör hücrelerinin düzenleniş bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu etkileyebilir ve daha yoğun bir T lenfosit yanıtını tetikleyebilir.

Nükleer psödostratifikasyonun tümör mikroçevresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve bağışıklık hücrelerinin bu mikroçevreye dahil olma sürecini değiştirdiği saptandı. Bu bulgu, histomorfolojik özelliklerin sadece tümörün yapısını değil, aynı zamanda tümörün bağışıklıkla ilişkisini de etkilediğini göstermektedir.

Olguların H&E kesitlerinde tümöre eşlik eden fibröz kapsül varlığının, tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu sonuç, fibröz kapsülün tümör mikroçevresinde önemli bir değişken olmasına rağmen, bağışıklık hücrelerinin (özellikle T lenfositleri) tümör içindeki dağılımını veya bu hücrelerin aktivasyon durumunu doğrudan etkilemediğini düşündürülebilir.

Olguların histomorfolojik değerlendirmelerinde, tümöre eşlik eden papiller adenom varlığının, tümör içi ve tümör çevresi stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ile tümörde p16 boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, papiller adenomun tümör mikroçevresindeki immün yanıt veya p16 ekspresyonu üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Papiller adenom, genellikle iyi huylu, sınırlı invazyon gösteren ve tümörle ilişkili potansiyel olarak değişken hücresel yapılarla karakterize olan bir yapıdır.

Çalışmamızda, papiller adenomun tümör içindeki ve çevresindeki CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleriyle ilişkili olmaması, bu yapının bağışıklık hücrelerinin tümöre yanıtını doğrudan etkilemediğini düşündürmektedir. Papiller adenomun tümör mikroçevresi üzerindeki etkilerinin daha derinlemesine anlaşılabilmesi için daha geniş örneklem grupları ve farklı tümör türleri ile yapılacak çalışmalar gereklidir.

Olguların çevre doku invazyonu değerlendirildiğinde, literatürde Brilland ve ark.'nın çalışmasında perirenal yağ doku invazyonu izlenen olgularda tümör mikroçevresindeki CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin perirenal invazyon izlenmeyen olgulara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>4</sup> Bizim araştırmamızda perirenal yağ doku invazyonu izlenen olgularda tümör çevresi stromasında PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi, invazyon izlenmeyen olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,032$ ). Bu bulgu, literatürle uyumlu olup çevre doku invazyonu yapan tümörlerin bağışıklık yanıtının daha aktif olduğunu gösteriyor olabilir. Perirenal yağ doku invazyonu ile tümör içi ve tümör stromasında CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit yüzdeleri arasında ise literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Bu durum, çalışmamızdaki olgu sayısının sınırlı olması dolayısıyla gerçekleşmiş olabileceği gibi Brilland ve ark.'nın yaptığı çalışma da dahil olmak üzere literatürdeki bu alanda yapılan daha önceki çalışmaların çoğunluğu daha çok berrak hücreli böbrek hücreli karsinomlara odaklanmıştır. Önceki çalışmalarda papiller tip BHK az sayıda olgu ile temsil edilmektedir. Bu nedenle bu farklılık histolojik alt tip ile ilişkili bir durumu da temsil ediyor olabilir.

Tümör mikroçevresinde T lenfositlerin yüksek oranda varlığı, tümörle mücadeleye yönelik artan bir bağışıklık yanıtını gösteriyor olsa da, aynı zamanda bu hücrelerin PD1

gibi inhibe edici moleküllere maruz kalması, T lenfosit tükenmişliğine yol açmaktadır. PD-1'in ekspresyonu, T lenfositlerin sitokin üretimini ve sitotoksik aktivitelerini baskılayarak, etkin bir bağışıklık yanıtının oluşmasını engeller. Bu durum, özellikle kanserin ilerleyen evrelerinde, tümörün bağışıklık denetiminden kaçmasına olanak sağlar ve tedaviye karşı direnç gelişmesine zemin hazırlar. Dolayısıyla, tümör mikroçevresindeki bu hücrel özellikler, klinik sonuçlar açısından önemli bir prognostik faktör olabilir. Ancak bu olgularda izlenen pek çok kötü prognostik faktöre karşın yoğun immün yanıtın gözlemlenmesi, bu olgularda immünoterapinin potansiyel fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle yüksek immün yanıt, tümörle mücadelenin arttığını gösterse de, bu durum aynı zamanda tümörün bağışıklık baskısından kaçış stratejileri geliştirme eğiliminde olduğunu da ortaya koyabilir. Ayrıca hastaların immün yanıt profilleri, hastalığın ilerleyişi hakkında değerli ipuçları sunabilir ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yardımcı olabilir.

Çalışmamızda rutin işleyiş sırasındaki olguların rapor edilen DSÖ/ISUP nükleer grade'i de tekrardan gözden geçirilerek değerlendirilmiştir. Bu konudaki literatür verileri incelendiğinde; literatürde farklı patoloğlar tarafından değerlendirilen aynı olgulara farklı grade dereceleri verildiğine dair verilere rastlanmıştır. Özellikle olgularda düşük (grade 1) ile orta (grade 2) arasında ve grade 3 olgular için ise grade 4 derece tümörler ile arasında gözlemciler arasında önemli farklılıkların olduğu gözlemlenmiştir.<sup>121</sup> Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise BHK histolojik gradelemesinde, özellikle orta derecede malign tümörlerde (Grade 2 ve Grade 3) yüksek gözlemci arası değişkenlik saptanmıştır.<sup>122</sup> Bu çalışmada gradeleme tutarsızlıklarını azaltmak için daha fazla standartlaştırma ve dijital patoloji, yapay zeka gibi teknolojilerin kullanımının fayda sağlayabileceği görüşü öne sürülmüştür.<sup>122</sup> Çalışmamızda, tıbbi patoloji laboratuvarına gelen rutin vakalar arasında yapılan nükleer

derecelendirmelerde, ilk değerlendirme ile iki patolog tarafından yapılan ikinci değerlendirme arasındaki uyumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir (Kappa istatistiğine göre  $r=0,13$ ). En büyük farkın daha önce grade 1 tanısı verilen olgularda olduğu dikkati çekmiştir. Daha önce grade 1 tanısı alan olgular tarafımızca yapılan ikinci değerlendirmede grade 2 veya grade 3 olarak belirtilmiştir. İlk tanısında grade 2 olarak değerlendirilen olguların ise bir kısmı grade 3 olarak değerlendirildi. Farklılık tamamen ilk verilen grade derecelerinin çalışma sırasında yapılan değerlendirmede daha yüksek grade'e çıkılması sebebiyle meydana gelmiştir. Bu bulgu, patolojik gradelemenin gözlemciler arası farkların olabileceğini hatta çalışmaya dahil olan patoloğların kendilerinin de daha önce raporladığı olguların bazılarında çalışma sırasında grade değişikliğine gittiği de dikkate alındığında gözlemci içi farkların da olabileceğini göz önüne sermektedir. Gradeleme, kanserli tümörlerin biyolojik özelliklerini ve prognozunu belirlemek açısından kritik bir adımdır. Ancak patolojik gradeleme, gözlemcinin deneyimine, eğitimine, bulunduğu çalışma şartlarına, kullanılan kriterlere ve yöntemlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu çalışmada, ilk değerlendirme ve ikinci değerlendirme arasındaki uyumun zayıf olması, patolojik gradelemenin her iki patolog için aynı düzeyde objektif ve tekrarlanabilir olmadığına işaret etmektedir. Bu düşük uyum değeri, patolojik değerlendirme sürecinde subjektif faktörlerin etkisinin büyük olabileceğini, dolayısıyla patolojik yorumlama sürecinin daha dikkatli ve tutarlı bir şekilde yapılandırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca patoloğların üzerinde olan vaka yükünün çok fazla olması ve günlük rutinde bu yoğunluk içerisinde zaman kısıtlaması ile yapılan değerlendirmelerde hata payının da daha fazla olabileceği <sup>123</sup> literatürde farklı tümörler üzerine yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır.

Patoloğlar arasında uyumu artırmak için çeşitli stratejiler geliştirilebilir. Bunlar

arasında, derecelendirme kriterlerinin daha net bir şekilde tanımlanması, patoloji eğitiminde daha sık ve kapsamlı interdisipliner tartışmaların yapılması, online geniş kitlelerin erişebileceği vaka setleri ile gradeleme sistemine dair patolog eğitiminin daha standardize edilmesi ve raporlamada daha standartlaşmış protokollerin uygulanması yer alabilir. Ayrıca, bu tür uyumsuzlukların önüne geçmek amacıyla patolojik değerlendirmelerde dijital patoloji ve yapay zeka destekli yazılımların kullanımının da değerlendirmedeki subjektif yönleri azaltabileceğinden dolayı faydalı olabileceği kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Papiller böbrek hücreli karsinom böbreğin en sık görülen ikinci malign tümörüdür. Günümüzde görüntüleme ve moleküler yöntemlerdeki gelişmeler ile birlikte tanı konma sıklığı artan bu malignite, genel olarak, berrak hücreli böbrek hücreli karsinoma kıyasla daha iyi prognoza sahip olmasına rağmen, uzak organ metastazı ve nüks gelişimi gösterebilmektedir. Tedavi açısından, cerrahi müdahale genellikle birinci basamaktır ancak ileri evre hastalarda cerrahi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kemoterapi, radyoterapi ve son yıllarda immünoterapi gibi alternatif yöntemler de uygulanmaktadır. Bu durumda PBHK tanısı alan tümörlerin biyolojik davranışlarının belirlenmesi ve tedavi protokolünün bu yönde değiştirilmesi giderek önem kazanmaktadır. Çalışmamızda PBHK olgularında tümör mikroçevresindeki T lenfosit yüzdesi oranları CD3, CD8 ve PD1 immunohistokimyasal boyama yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 68 PBHK olgusunda klinikopatolojik parametreler ile tümör mikroçevre ve p16 ekspresyon durumunu analiz ettiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık;

- Olguların ortalama tanı yaşı 62, yaş aralığı 30-91 idi.
- Olguların E/K oranı 1,9:1 idi.
- Olguların 57'si yaşıyor iken, 11'inin hayatını kaybetmiş olduğu saptandı.
- Olguların 5'inde tanı ve klinik takip sürecinde uzak metastaz ve nüks saptandı.
- Olguların 37'si sağ böbrek yerleşimli, 31'i ise sol böbrek yerleşimli idi.
- Olguların 32'si parsiyel nefrektomi, 36'sı ise radikal nefrektomi yöntemi ile

eksize edildi.

- Olguların 5'inde sarkomatoid farklılaşma alanı izlenmişken, 7'sinde ise rabdoid farklılaşma alanı izlendi.
- Olguların 34'ünde nekroz izlenmişken, 34'ünde ise nekroz yoktur.
- Olguların 6'sında PRYDİ izlenmişken, 11'inde ise renal sinüs invazyonu mevcuttur.
- 68 olgunun 30'u evre pT1a, 18'i evre pT1b, 9'u evre pT2a, 8 (%11,8)'i evre pT2b ve 3'ü evre pT3a ile uyumlu bulundu.
- DSÖ/ISUP derecelendirme sistemine göre 5 olgu nükleer grade 2, 51'i grade 3, 12'si grade 4 olarak derecelendirilmiştir.
- Olguların ortalama tümör çapı 5 cm olup tümör çap aralığı 1,3-20 cm idi.
- Olguların nükleer derecesi ile nekroz varlığı ve solid patern alanı içermesi arasında anlamlı ilişki izlendi.
- Olguların tümör çapı, nükleer grade, tümör içi CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi, tümör çevresi stromada CD3, CD8, PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
- Olguların metastaz, nüks etme eğilimi, nekroz, tümör çevresi kapsül varlığı, PRYDİ, nükleer grade, pT evresi ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
- Tümör mikroçevresi değerlendirildiğinde CD3 pozitif T lenfosit yüzdesi, CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi ve tümör çevresindeki stromada CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdeleri ile metastaz ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
- Nükleer grade, nekroz, tümörde nükleer psödostratifikasyon varlığı ile tümör içi CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi.

- PRYDİ ve nekroz ile tümör çevresi stromada PD1 pozitif T lenfosit yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Bu çalışmada, ileri evre PBHK olgularında tümör içi ve tümör stromasında CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, immün yanıtın tümörle mücadelesini destekleyici bir gösterge olarak değerlendirilebilir.

Ancak, PD1'in immün hücrelerdeki artışı, T hücre tükenmesine yol açarak CD8 pozitif T lenfositlerin etkinliğini azalttığı düşünülmektedir. Bu durum, PD-1/PDL-1 blokajının tedaviye dirençli PBHK hastalarında sağkalım üzerine olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Cerrahi tedaviden yanıt alınamayan ileri evre olgularda tümör mikroçevresinde yüksek T lenfosit oranının izlenmesi immünoterapi açısından yönlendirici olabilir.

p16 immünohistokimyasal boyama sonuçları ile tümörün sağkalımı, metastaz ve nüks durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, daha kötü prognoza sahip hastalarda p16 ekspresyon düzeylerinin genel olarak daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Bu bulgu, p16 boyamasının PBHK prognozundaki rolünün belirlenmesi açısından daha geniş kapsamlı çalışmaların faydalı olabileceğini düşündürmektedir. PBHK'larda immünoterapi seçeneği için kullanılacak İHK'sal parametrelerin standardize edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle PBHK tanısı almış daha geniş olgu serilerine sahip çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### **Papiller Tip Böbrek Hücreli Karsinomlarda P16 Ekspresyon Düzeyi, Tümör Mikroçevresinin İncelenmesi ve Klinik-Prognostik-Patolojik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**

**Giriş ve Amaç:** Bu tez çalışmasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2024 yılları arasında tanı almış papiller böbrek hücreli karsinom olgularında tümörde p16 ekspresyon düzeyi ve tümör mikroçevresi histopatolojik olarak ve İHK boyalar ile değerlendirilerek; tümör mikroçevresi T lenfosit yüzdesinin PBHK'da sağkalıma etkisi ve diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 68 PBHK olgusuna ait arşiv materyalleri yeniden incelendi. Olguların nüks, metastaz ve prognoz bilgileri, hasta dosyalarından derlendi. Temsil edici tümör dokularından *Tissue Mikroarray* yöntemi ile hazırlanan bloklara CD3, CD8, PD-1 ve p16'dan oluşan İHK panel uygulandı. İHK boyalı lamalar dijital sistem üzerinden değerlendirildi. Çalışılan tüm parametrelerin birbirleri ile ilişkileri ve sağkalım, nüks, metastaz üzerine etkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** PBHK'larda sağkalım ile tümör çapı, nükleer grade, tümör mikroçevresi T lenfosit yüzdesi ile anlamlı ilişkiler saptandı. Tümör çapı ile sağkalım, nüks, metastaz, PRYDİ ve nükleer grade arasında anlamlı ilişki bulundu. Nükleer grade ve nekroz varlığı arasında tümör mikroçevresindeki CD3 ve CD8 pozitif T lenfosit yüzdesi arasında anlamlı ilişki izlendi. P16 ekspresyonu ile sağkalım, metastaz ve nüks arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** PBHK olgularında tümör mikroçevresindeki CD3, CD8 ve PD1 pozitif T lenfosit yüzdesinin dijital yöntem ile değerlendirilmesi ile klinikopatolojik

parametrelerin birçoğuyula (metastaz, sağkalım, nüks) arasında anlamlı ilişki izlendi.

Cerrahi tedaviden yanıt alınamayan tedaviye dirençli olgularda immünoterapiden fayda sağlanabileceği düşünöldü.

**Anahtar kelimeler:** Papiller, Böbrek, Karsinom, Tümör, Mikroçevre, Prognoz, İmmunohistokimya



## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### **Evaluation of P16 Expression Levels, Tumor Microenvironment, and Its Relationship with Clinical, Prognostic, and Pathological Parameters in Papillary Renal Cell Carcinomas**

**Introduction and Objective:** In this thesis, the p16 expression level and tumor microenvironment in papillary renal cell carcinoma cases diagnosed between 2013 and 2024 at the Department of Medical Pathology, Kocaeli University School of Medicine, were evaluated histopathologically and with immunohistochemical staining. The study aimed to investigate the effect of the tumor microenvironment, specifically the percentage of T lymphocytes, on survival in pRCC and its relationship with other clinicopathological parameters.

**Materials and Methods:** Archive materials of a total of 68 pRCC cases were re-examined. Recurrence, metastasis, and prognosis data of the cases were collected from patient files. Tissue samples from representative tumor tissues were processed into blocks using the Tissue Microarray method, and an IHC panel consisting of CD3, CD8, PD-1, and p16 was applied. The IHC-stained slides were evaluated using a digital system. The relationships between all the studied parameters and their effects on survival, recurrence, and metastasis were statistically analyzed.

**Findings:** Significant relationships were found between survival and tumor size, nuclear grade, and the percentage of T lymphocytes in the tumor microenvironment in pRCC cases. A significant correlation was observed between tumor size and survival, recurrence, metastasis, PRYDI, and nuclear grade. A significant relationship was detected between the percentage of CD3 and CD8 positive T lymphocytes in the tumor microenvironment and the presence of nuclear grade and necrosis. No significant

relationship was found between p16 expression and survival, metastasis, or recurrence.

**Conclusion:** In pRCC cases, the evaluation of the percentage of CD3, CD8, and PD1 positive T lymphocytes in the tumor microenvironment using digital methods revealed significant relationships with many clinicopathological parameters (metastasis, survival, recurrence). In cases that were resistant to surgical treatment, it was suggested that immunotherapy might be beneficial.

**Keywords:** Papillary, Kidney, Carcinoma, Prognosis, Immunohistochemistry, Microenvironment, tumor



## 9. KAYNAKLAR

1. S. A. Padala et al., “Epidemiology of Renal Cell Carcinoma,” *World J. Oncol.*, Vol. 11, No. 3, Pp. 79–87, 2020, Doi: 10.14740/WJON1279.
2. Mendhiratta, N.; Muraki, P.; Sisk, A. E.; Shuch, B. Papillary Renal Cell Carcinoma: Review. *Urol. Oncol.* **2021**, 39 (6), 327–337.  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.04.013>.
3. Saleeb, R. M.; Brimo, F.; Gao, Y.; Boulos, C.; Kim, S. S.; Al Bashir, S.; Husain, A.; Rotondo, F.; Beharry, V.; Bjarnason, G. A.; Krizova, A.; Trpkov, K.; Yousef, G. M. ABCC2 Expression in Papillary Renal Cell Carcinoma Provides Better Prognostic Stratification than WHO/ISUP Nucleolar Grade. *Hum. Pathol.* 2022, 120, 57–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.12.006>.
4. Vries-Brilland, M. de; Rioux-Leclercq, N.; Meylan, M.; Dauvé, J.; Passot, C.; Spirina-Menand, E.; Flippot, R.; Fromont, G.; Gravis, G.; Geoffrois, L.; Chevreau, C.; Rolland, F.; Blanc, E.; Lefort, F.; Ravaud, A.; Gross-Goupil, M.; Escudier, B.; Negrier, S.; Albiges, L. Comprehensive Analyses of Immune Tumor Microenvironment in Papillary Renal Cell Carcinoma. *J. Immunother. Cancer* 2023, 11 (11), e006885.  
<https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006885>.
5. Lobo, J.; Ohashi, R.; Amin, M. B.; Berney, D. M.; Compérat, E. M.; Cree, I. A.; Gill, A. J.; Hartmann, A.; Menon, S.; Netto, G. J.; Raspollini, M. R.; Rubin, M. A.; Tan, P. H.; Tickoo, S. K.; Tsuzuki, T.; Turajlic, S.; Zhou, M.; Srigley, J. R.; Moch, H. WHO 2022 Landscape of Papillary and Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Histopathology* 2022, 81 (4), 426–438. <https://doi.org/10.1111/his.14700>.
6. Omori, S.; Wang, T.-W.; Johmura, Y.; Kanai, T.; Nakano, Y.; Kido, T.; Susaki, E. A.; Nakajima, T.; Shichino, S.; Ueha, S.; Ozawa, M.; Yokote, K.; Kumamoto, S.;

- Nishiyama, A.; Sakamoto, T.; Yamaguchi, K.; Hatakeyama, S.; Shimizu, E.; Katayama, K.; Yamada, Y.; Yamazaki, S.; Iwasaki, K.; Miyoshi, C.; Funato, H.; Yanagisawa, M.; Ueno, H.; Imoto, S.; Furukawa, Y.; Yoshida, N.; Matsushima, K.; Ueda, H. R.; Miyajima, A.; Nakanishi, M. Generation of a P16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target P16<sup>high</sup> Cells In Vivo. *Cell Metab.* 2020, 32 (5), 814-828.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.09.006>.
7. E. I. Buchbinder and A. Desai, “CTLA-4 and PD-1 Pathways Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition,” *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*, 2016, Doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
8. H. Jin, R. Ahmed, and T. Okazaki, “Role of PD-1 in Regulating T-Cell Immunity,” *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, No. September 2010, Pp. 17–37, 2010, Doi: 10.1007/82\_2010\_116.
9. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen’s Human Embryology. Sixth Edition. Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. Xii, 548 Pages p.
10. F. Edition, Histology for Pathologists, Forth.
11. Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI, Elsevier C. Stevens & Lowe’s Human Histology. Sixth Edition. Ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
12. A. B. Fogo and M. Michael Kashgarian, *DIAGNOSTIC ATLAS OF RENAL PATHOLOGY*, THIRD EDIT. 2017.
13. Böckers F, Waschke TM. Sobotta Anatomy Textbook: English Edition with Latin Nomenclature. Elsevier Health Sciences. 2018;843.
14. Standring S, Gray H. Gray’s Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice. Forty-Second Edition. Ed. Amsterdam: Elsevier; 2021.
15. Paulsen F, Böckers TM, Waschke J. 843 s. 2. Gray’s Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Health Sciences; 2015.
16. Koeppen BM, Stanton BA, Swiatecka-Urban A. Berne & Levy Physiology.

- Eighth Edition. Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024. Xiv, 846 Pages p.
17. J. J. Hsieh et al., “Renal Cell Carcinoma,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, Vol. 3, Pp. 1–19, 2017, Doi: 10.1038/Nrdp.2017.9.
18. TÜİK. Türkiye Ölüm İstatistikleri, Ölüm Nedeni ve Cinsiyete Göre Ölümler. 2022.
19. Sung W-W, Wang S-C, Hsieh T-Y, Ho C-J, Huang C-Y, Kao Y-L, et al. Favorable Mortality-to- Incidence Ratios of Kidney Cancer Are Associated with Advanced Health Care Systems. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec;18(1). Available from: [Http://Dx.Doi.Org/10.1186/S12885-018-4698- 6](http://dx.doi.org/10.1186/S12885-018-4698-6).
20. Bai X, Yi M, Dong B, Zheng X, Wu K. The Global, Regional, and National Burden of Kidney Cancer and Attributable Risk Factor Analysis from 1990 to 2017. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Dec;9(1). Available from: [Http://Dx.Doi.Org/10.1186/S40164-020-00181-3](http://dx.doi.org/10.1186/S40164-020-00181-3).
21. B. Ljungberg et al., “The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma,” *Eur. Urol.*, Vol. 60, No. 4, Pp. 615–621, 2011, Doi: 10.1016/j.Eururo.2011.06.049.
22. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal Cell Carcinoma: A Review of Biology and Pathophysiology. *F1000Res*. 2018;7:307.
23. BlueBooksOnline [Internet]. [Cited 2023 Oct 9]. Available from: [Https://Tumourclassification.Iarc.Who.Int/Chapters/36](https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36).
24. V. E. R. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, *Tumours of The Urinary Track*, 4th Ed. 2016.
25. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):438–46.
26. 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).

27. Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes: Diagnosis, Surveillance and Management Eamonn R. Maher<sup>1</sup> Received: 23 February 2018 / Accepted: 31 March 2018 / Published Online: 21 April 2018.
28. Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J. Meta Analysis of the Relationship between Tuberous Sclerosis Complex and Renal Cell Carcinoma. *European Journal of Radiology*. 1998;27(2):131-8.
29. McDougal W, Garnick M. Clinical Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 1995:154-9.
30. Martel CL, Lara PN. Renal Cell Carcinoma: Current Status and Future Directions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;45(2):177-90.
31. Kavolius J, Mastorakos D, Pavlovich C, Russo P, Burt M, Brady MS. Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(6):2261-6.
32. Yörükoğlu K, Tuna B. *Üropatoloji: Kongre Kitabevi*; 2016.
33. Akhtar, M.; Al-Bozom, I. A.; Al Hussain, T. Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC): An Update. *Adv. Anat. Pathol*. 2019, 26 (2), 124.  
<https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000220>.
34. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, Morphology and Biology of Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease Compared to Sporadic Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 1998 Oct;160(4):1248–54.
35. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal Tumors in the Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec;26(12):1542–52.
36. Ess KC. Tuberous Sclerosis Complex: A Brave New World? *Curr Opin Neurol*. 2010 Apr;23(2):189–93.
37. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, Metwalli AR, Bratslavsky G, Middleton L, et

- al. Succinate Dehydrogenase Kidney Cancer: An Aggressive Example of the Warburg Effect in Cancer. *J Urol*. 2012 Dec;188(6):2063–71.
38. Ming Zhou and Cristina Magi-Galluzi, *Foundations in Diagnostic Pathology-Genitourinary*, Second. 2015.
39. S. S. Sagel, *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, Seventh., Vol. 2, No. 4. 2015.
40. MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology: Urologic Surgical Pathology E- Book*. Elsevier Health Sciences; 2019. 1040 p.
41. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Venturina MD-P, et al. Prognostic Impact of Histologic Subtyping of Adult Renal Epithelial Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):281–91.
42. Zbar B, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, et al. Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 1994 Mar;151(3):561–6.
43. Kovac M, Navas C, Horswell S, Salm M, Bardella C, Rowan A, et al. Recurrent Chromosomal Gains and Heterogeneous Driver Mutations Characterise Papillary Renal Cancer Evolution. *Nat Commun*. 2015 Mar 19;6(1):6336.
44. Pitra T, Pivovarcikova K, Alaghebandan R, Hes O. Chromosomal Numerical Aberration Pattern in Papillary Renal Cell Carcinoma: Review Article. *Ann Diagn Pathol*. 2019 Jun;40:189–99.
45. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and Sporadic Papillary Renal Carcinomas with c-Met Mutations Share a Distinct Morphological Phenotype. *Am J Pathol*. 1999 Aug;155(2):517–26.
46. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14;374(2):135–45.
47. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary Renal Cell Carcinoma: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Study of 34 Cases. *Cancer*. 1976 Dec;38(6):2469–80.

48. Delahunt B, Eble JN. Papillary Renal Cell Carcinoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 105 Tumors. *Mod Pathol*. 1997 Jun;10(6):537–44.
49. What's New in the WHO 2022 Classification of Kidney Tumours? Reza Alaghebandan 1, Farshid Siadat 2, Kiril Trpkov 2 Affiliations Expand PMID: 36645398 PMCID: PMC10342217 DOI: 10.32074/1591-951X-818.
50. Board WHOCOTE. Urinary and Male Genital Tumours. 5th Edition. Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. Xiii, 576 Pages: Color Illustrations p.
51. 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.
52. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, et al. Original and Reviewed Nuclear Grading According to the Fuhrman System: A Multivariate Analysis of 388 Patients with Conventional Renal Cell Carcinoma. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):68–75.
53. 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.
54. Kim M, Joo JW, Lee SJ, Cho YA, Park CK, Cho NH. Comprehensive Immunoprofiles of Renal Cell Carcinoma Subtypes. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3).
55. 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.
56. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic Factors and Prognostic Models for Renal Cell Carcinoma: A Literature Review. *World J Urol*. 2018 Dec;36(12):1943–52.
57. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic

Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644–61.

58. Renal Cell Carcinoma [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [Cited 2023 Oct 10]. Available from: [Http://Uroweb.Org/Guideline/Renal-Cell-Carcinoma/](http://Uroweb.Org/Guideline/Renal-Cell-Carcinoma/).

59. 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.

60. 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.

61. Rampersaud EN, Klatte 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.

62. Bedke J, Heide J, Ribback S, Rausch S, de Martino M, Scharpf M, et al. Microvascular and Lymphovascular Tumour Invasion Are Associated with Poor Prognosis and Metastatic Spread in Renal Cell Carcinoma: A Validation Study in Clinical Practice. *BJU Int*. 2018 Jan;121(1):84–92.

63. Collins J, Epstein JI. Prognostic Significance of Extensive Necrosis in Renal Cell Carcinoma. *Hum Pathol*. 2017 Aug;66:108–14.

64. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic Coagulative Tumor Necrosis as a Prognostic Indicator of Renal Cell Carcinoma Aggressiveness. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):511–20.

65. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.

66. 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.

67. Hui L, Chen Y. Tumor Microenvironment: Sanctuary of the Devil. *Cancer Lett.* 2015 Nov 1;368(1):7–13.
68. R. Baghban, L. Roshangar, R. Jahanban-Esfahlan, K. Seidi, A. Ebrahimi-Kalan, and T. J. and P. Z. Mehdi Jaymand<sup>7</sup>, Saeed Kolahian<sup>8</sup>, “Tumor Microenvironment Complexity and Therapeutic Implications at a Glance,” Vol. 4, Pp. 1–19, 2020, Doi: 10.1186/S12964-020-0530-4.
69. Y. Lai et al., “The Tumour Microenvironment and Metabolism in Renal Cell Carcinoma Targeted or Immune Therapy,” *J. Cell. Physiol.*, No. March, 2020, Doi: 10.1002/Jcp.29969.
70. I. Elia and M. C. Haigis, “Metabolites and the Tumour Microenvironment: From Cellular Mechanisms to Systemic Metabolism,” *Nat. Metab.*, Vol. 3, No. JanuarY, Pp. 21–32, 2021, Doi: 10.1038/S42255-020-00317-z.
71. M. D. Vesely, M. H. Kershaw, R. D. Schreiber, and M. J. Smyth, “Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer,” *Annu. Rev. Immunology Immunology*, Vol. 29, Pp. 235–271, 2011, Doi: 10.1146/Annurev-Immunol-031210-101324.
72. 2 and Bernd Bodenmiller Stephane Chevrier, 1, 15 Jacob Harrison Levine, 2, 15 Vito Riccardo Tomaso Zanotelli, 1, 3 Karina Silina, 4 Daniel Schulz, 1 Marina Bacac, 5 Carola Hermine Ries, 6 Laurie Ailles, 7, 8 Michael Alexander Spencer Jewett, 8 Holger Moch, 9 Maries van Den Broek, “An Immune Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma,” *Cell*, Vol. 169, Pp. 736–749, 2017, Doi: 10.1016/j.Cell.2017.04.016.
73. D. E. Speiser, P. Ho, and G. Verdeil, “Regulatory Circuits of T Cell Function,” 164 *Nat. Publ. Gr.*, Vol. 16, No. 10, Pp. 599–611, 2016, Doi: 10.1038/Nri.2016.80.
74. K. Shitara and H. Nishikawa, “Regulatory T Cells : A Potential Target in Cancer Immunotherapy,” *NEW YORK Acad. Sci.*, Vol. 1417, Pp. 104–115, 2018, Doi: 10.1111/Nyas.13625.
75. Ö. Baş Aksu and Ş. Şengül, “Immune Checkpoints and Inhibitors,” *J. Ankara Univ. Fac. Med.*, Pp. 262–267, 2020, Doi: 10.4274/Atfm.Galenos.2019.24382.

76. F. Esmeralda Celia Marginean, MD, FRCPC; Barbara Melosky MD, “Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability?,” *Arch Pathol Lab Med*, Vol. 142, Pp. 26–34, 2017, Doi: 10.5858/Arpa.2017-0041-RA.
77. M. Saresella, V. Rainone, N. M. Al-Daghri, M. Clerici, and D. Trabattoni, “The PD-1/PD-L1 Pathway in Human Pathology,” *Curr. Mol. Med.*, Vol. 12, No. 3, Pp. 259–267, 2012, Doi: 10.2174/156652412799218903.
78. S. Yang, W. Wei, and Q. Zhao, “B7-H3 , a Checkpoint Molecule , as a Target for Cancer Immunotherapy,” *Int. J. Biol. Sci.*, Vol. 16, Pp. 1767–1773, 2020, Doi: 10.7150/Ijbs.41105.
79. K. E. Beckermann, D. B. Johnson, J. A. Sosman, K. E. Beckermann, D. B. Johnson, and J. A. Sosman, “Expert Review of Clinical Immunology PD-1 / PD- L1 Blockade in Renal Cell Cancer,” 2016, Doi: 10.1080/1744666X.2016.1214575.
80. I. Panarese et al., “Predictive Biomarkers along Gastric Cancer Pathogenetic Pathways,” *Expert Rev. Anticancer Ther.*, Vol. 17, Doi: 10.1080/14737140.2017.1301207.
81. Ikuerowo, S. O.; Kuczyk, M. A.; von Wasielewski, R.; Shittu, O. B.; Jonas, U.; Machtens, S.; Serth, J. p16INK4a Expression and Clinicopathologic Parameters in Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol.* **2007**, 51 (3), 732–738.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.08.010>.
82. C.J. Sherr The Pezcoller Lecture: Cancer Cell Cycles Revisited *Cancer Res*, 60 (2000), Pp. 3689-3695.
83. C.J. Sherr The INK4a/ARF Network in Tumour Suppression *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2 (2001), Pp. 731-737.
84. M.B. Beasley, S. Lantuejoul, S. Abbondanzo, et al. The P16/Cyclin D1/Rb Pathway in Neuroendocrine Tumors of the Lung *Hum Pathol*, 34 (2003), Pp. 136-142.
85. Y. Hedberg, B. Ljungberg, G. Roos, G. Landberg Expression of Cyclin D1, D3,

- E, and P27 in Human Renal Cell Carcinoma Analysed by Tissue Microarray Br J Cancer, 88 (2003), Pp. 1417-1423.
86. M.T. Sanz-Casla, M.L. Maestro, V. Del Barco, et al. Loss of Heterozygosity and Methylation of P16 in Renal Cell Carcinoma Urol Res, 31 (2003), Pp. 159-162.
87. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in Patients with Cancer. Cancer Treat Rev. 2016;45:129–138. Doi: 10.1016/j.Ctrv.2016.03.002.
88. Globocan-Küresel Kanser İnsidansı Mortalite ve Prevalansı, “Türkiye IARC Kanser Verileri,” World Heal. Organ., Vol. 264, Pp. 1–2, 2020, [Online]. Available: <https://Gco.Iarc.Fr/Today/Data/Factsheets/Populations/792-Turkey-Fact-Sheets.Pdf> Erişim Tarihi:06.07.2021.
89. Qu, Y.; Chen, H.; Gu, W.; Gu, C.; Zhang, H.; Xu, J.; Zhu, Y.; Ye, D. Age-Dependent Association between Sex and Renal Cell Carcinoma Mortality: A Population-Based Analysis. Sci. Rep. 2015, 5 (1), 9160. <https://doi.org/10.1038/srep09160>.
90. Aron, M.; Nguyen, M. M.; Stein, R. J.; Gill, I. S. Impact of Gender in Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the SEER Database. Eur. Urol. 2008, 54 (1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.12.001>.
91. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):74–84.
92. Gansler T, Fedewa S, Amin MB, Lin CC, Jemal A. Trends in Reporting Histological Subtyping of Renal Cell Carcinoma: Association with Cancer Center Type. Hum Pathol. 2018 Apr;74:99–108.
93. Dutcher JP. Update on the Biology and Management of Renal Cell Carcinoma. J Investig Med. 2019 Jan;67(1):1–10.
94. Shapiro, D. D.; Dolan, B.; Laklouk, I. A.; Rassi, S.; Lozar, T.; Enamekhoo, H.; Wentland, A. L.; Lubner, M. G.; Abel, E. J. Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma. Cancers 2023, 15 (9), 2500.

<https://doi.org/10.3390/cancers15092500>.

95. Z. Wang et al., “Prognostic and Clinicopathological Significance of PD-L1 in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis Based on 1863 Individuals,” *Clin. Exp. Med.*, Vol. 18, No. 2, Pp. 165–175, 2018, Doi: 10.1007/S10238-018- 0488-3.
96. S. J. Shin et al., “Clinicopathologic Analysis of PD-L1 and PD-L2 Expression in Renal Cell Carcinoma: Association with Oncogenic Proteins Status,” *Ann. Surg. Oncol.*, Vol. 23, No. 2, Pp. 694–702, 2016, Doi: 10.1245/S10434-015-4903- 7.
97. A. M. S. De Freitas, A. A. Hartmann, and T. A. De Freitas, “Renal Tumors: Evaluation of Prognostic Factors in 98 Cases from a Reference Hospital in Porto Alegre, Brazil,” *J. Bras. Patol. e Med. Lab.*, Vol. 50, No. 1, Pp. 57–63, 2014, Doi: 10.1590/S1676-24442014000100008.
98. L. Li, L. Shi, J. Zhang, Y. Fan, and Q. Li, “The Critical Impact of Tumor Size in Predicting Cancer Special Survival for T3aM0M0 Renal Cell Carcinoma: A Proposal of an Alternative T3aN0M0 Stage,” *Cancer Med.*, Vol. 10, No. 2, Pp. 605–614, 2021, Doi: 10.1002/Cam4.3629.
99. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Coughlin G, Dungalison N, et al. Assessment of Tumour-associated Necrosis Provides Prognostic Information Additional to World Health Organization/International Society of Urological Pathology Grading for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Histopathology*. 2019 Jan;74(2):284–90.
100. Khor, L.-Y.; Dhakal, H. P.; Jia, X.; Reynolds, J. P.; McKenney, J. K.; Rini, B. I.; Magi-Galluzzi, C.; Przybycin, C. G. Tumor Necrosis Adds Prognostically Significant Information to Grade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 842 Consecutive Cases From a Single Institution. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016, 40 (9), 1224–1231. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000690>.
101. L. Zhang et al., “Tumor Necrosis as a Prognostic Variable for the Clinical Outcome in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *BMC Cancer*, Vol. 18, No. 1, Pp. 1–13, 2018, Doi: 10.1186/S12885- 018-

4773-z.

102. Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, Németh I, Varga Z, Bajory Z, et al. Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma Subtypes Diagnosed According to the 2016 WHO Renal Tumor Classification: A Study Involving 928 Patients. *Pathol Oncol Res.* 2017 Jul;23(3):689–98.
103. Cantley, R.; Gattuso, P.; Cimbaluk, D. Solid Variant of Papillary Renal Cell Carcinoma With Spindle Cell and Tubular Components. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010, 134 (8), 1210–1214. <https://doi.org/10.5858/2009-0464-CR.1>.
104. Latic, D.; Radojevic-Skodric, S.; Nikolic, S.; Prvanovic, M.; Dzamic, Z.; Bogdanovic, L.; Radunovic, M.; Vukovic, M. Immunohistochemical Study of Cyclin A and P16 Expression in Patients with Renal Cell Carcinoma.
105. Remo, A.; Pancione, M.; Zanella, C.; Manfrin, E. P16 Expression in Prostate Cancer and Nonmalignant Lesions: Novel Findings and Review of the Literature. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. AIMM* 2016, 24 (3), 201–206. <https://doi.org/10.1097/PAI.000000000000171>.
106. Rizzo, P. C.; Caputo, A.; Maddalena, E.; Caldonazzi, N.; Girolami, I.; Dei Tos, A. P.; Scarpa, A.; Sbaraglia, M.; Brunelli, M.; Gobbo, S.; Marletta, S.; Pantanowitz, L.; Della Mea, V.; Eccher, A. Digital Pathology World Tour. *Digit. Health* 2023, 9, 20552076231194551. <https://doi.org/10.1177/20552076231194551>.
107. R. G. DiNatale et al., “The Association Between Small Primary Tumor Size and Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights from Two Independent Cohorts of Patients Who Underwent Cytoreductive Nephrectomy,” *Eur. Urol. Oncol.*, Vol. 3, No. 1, Pp. 47–56, 2020, Doi: 10.1016/j.Euo.2019.10.002.
108. 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.
109. C. Yoo, C. Song, J. H. Hong, C. S. Kim, and H. Ahn, “Prognostic Significance of

- Perinephric Fat Infiltration and Tumor Size in Renal Cell Carcinoma,” *J. Urol.*, Vol. 180, No. 2, Pp. 486–491, 2008, Doi: 10.1016/j.Juro.2008.04.034.
110. Abu-Ghanem Y, Fernández-Pello S, Bex A, Ljungberg B, Albiges L, Dabestani S, et al. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol.* 2020 Aug;3(4):433–52.
111. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic Significance of Morphologic Parameters in Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982 Oct;6(7):655–64.
112. Chrabańska M, Kiczmer P, Drozdowska B. Correlation among Different Pathologic Features of Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis of 249 Cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020 Jul 1;13(7):1720–6.
113. J. Chen, N. Cao, S. Li, and Y. Wang, “Identification of a Risk Stratification Model to Predict Overall Survival and Surgical Benefit in Clear Cell Renal Cell Carcinoma With Distant Metastasis,” *Front. Oncol.*, Vol. 11, No. March, Pp. 1–9, 2021, Doi: 10.3389/Fonc.2021.630842.
114. J. Teng et al., “Publishing House Downloaded from medCentral.Net on [February 24, 2022]. For Personal Use Only.,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, Vol. 127, No. 9, Pp. 1640–1644, 2014, Doi: : 10. 3760/cmaj. issn. 0366. 6999. 20132831.
115. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and Molecular Correlations of Necrosis in the Primary Tumor of Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer.* 2005;103(12):2517-25.
116. Kuroda N, Karashima T, Inoue K, Kasajima A, Ohe C, Kawakami F, et al. Review of Renal Cell Carcinoma with Rhabdoid Features with Focus on Clinical and Pathobiological Aspects. *Pol J Pathol.* 2015 Mar;1(1):3–8.
117. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal Cell Carcinoma: An Overview of the Epidemiology, Diagnosis, and

Treatment. *G Ital Nefrol* [Internet]. 2022 Jun 20;39(3).

118. Jiang, Y.; Li, Y.; Zhu, B. T-Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment.

*Cell Death Dis.* **2015**, 6 (6), e1792–e1792. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.162>.

119. Blakely AM, Matoso A, Patil PA ve Ark. Role of Immune Microenvironment in Gastrointestinal Stromal Tumours. *Histopathology.* 2018;72:405-413.

120. Choueiri, T. K.; Tomczak, P.; Park, S. H.; Venugopal, B.; Ferguson, T.; Chang, Y.-H.; Hajek, J.; Symeonides, S. N.; Lee, J. L.; Sarwar, N.; Thiery-Vuillemin, A.; Gross-Goupil, M.; Mahave, M.; Haas, N. B.; Sawrycki, P.; Gurney, H.; Chevreau, C.; Melichar, B.; Kopyltsov, E.; Alva, A.; Burke, J. M.; Doshi, G.; Topart, D.; Oudard, S.; Hammers, H.; Kitamura, H.; Bedke, J.; Perini, R. F.; Zhang, P.; Imai, K.; Willemann-Rogério, J.; Quinn, D. I.; Powles, T.; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385 (8), 683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>.

121. Delahunt, B.; Cheville, J. C.; Martignoni, G.; Humphrey, P. A.; Magi-Galluzzi, C.; McKenney, J.; Egevad, L.; Algaba, F.; Moch, H.; Grignon, D. J.; Montironi, R.; Srigley, J. R.; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013, 37 (10), 1490–1504. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318299f0fb>.

122. Didar Gürsoy, İ. E. S. Renal Cell Carcinoma: Epidemiological Profile and Histopathological Features. <https://doi.org/10.4274/uob.galenos.2020.1426>.

123. Ehteshami Bejnordi, B.; Veta, M.; Johannes van Diest, P.; van Ginneken, B.; Karssemeijer, N.; Litjens, G.; van der Laak, J. A. W. M.; and the CAMELYON16 Consortium. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA* 2017, 318 (22), 2199–2210. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>.