T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA M2 MAKROFAJ VE MAST HÜCRELERİNİN PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Gizem Kat Anıl

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2024

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA M2 MAKROFAJ VE MAST HÜCRELERİNİN PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Gizem Kat Anıl

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevinç Keser

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık süremde hem bilgi hem de deontolojik olarak beni geliştiren ve desteğini hep hissedeceğim değerli hocam Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık'a

İletişim gücü, gözlem yeteneği, zerafeti ve bilgisiyle örnek aldığım Prof. Dr. Aylin Ege Gül'e

Tezimde bana geniş bir çalışma alanı sunan ve bir çok tecrübe kazandıran, asistanlık süremde yaşadıklarımızı yardımseverliği, ilgisi ve bilgisiyle hatırlayacağım Doç. Dr. Sevinç Keser'e

Akademik hayatıma olan katkıları ve aktardığı tecrübesi için hep minnertar kalacağım Doç. Dr. Kayhan Başak'a,

Her zaman iyi niyetini, sakinliğini ve merhametini özlemle anacağım Dr. Şükran Kayıpmaz'a, hayatımı güzelleştiren ve zor zamanlarımda her şeyi danışabildiğim Dr. Gonca Gül Geçmen ve Dr. Şermin Çoban Kökten'e, bilgi ve becerilerine her zaman hayranlık duyacağım Dr. Sibel Çetinkaya ve Dr. Murat Erkan'a, kıymetli Dr. Dilek Ece, Dr. Didem Doğan, Dr. Begüm Yeni Erdem, Dr. Tufan Çiftçi, Dr. Öncel İpekçi, Dr Deniz Çelik, Dr. İrem Güvendir, Dr. Berfin Ekin Yıldız, Dr. Selma Şengiz Erhan ve Dr. Zuhal Kuş Silav'a

Saygıdeğer kıdemlilerim Dr. Merve Çaputcu, Dr. Seda Mazmanoğlu Atılman, Dr. Yağız İnallı, Dr. Begüm Ersoy ve Dr. Fatma Çakmak Kazancı ile beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum canım Dr. Mervenur Şahin, Dr. Ayşen Güler, Dr. Ufuk Kayhan, Dr. Uğur Komutan, Dr. Ulya Durmuş, Dr. Deniz Ceyran, Dr. Ayşe Nur Çan, Dr Burcu Ece Bozkurt, Dr. Şimal Tuğsuz, Dr. Evre Deveci, Dr. Nahide Başarı, Dr. Eylül Demirbaş ve Dr. Deniz Kılıç'a

Senem Arpa, Şeyda Tijani ve Nimet Yeşilbaş başta olmak üzere bölümümüzün tüm teknik ekibine,

Beni her koşulda destekleyen şansım Uluç'a, beni bugünlere getiren canım aileme ve kariyerime yön veren sevgili Dr. Ayşegül Çınaroğlu'na sonsuz teşekkürlerimle..

Dr. Gizem Kat Anıl

İstanbul - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGELER ve KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. BÖBREK ANATOMİ, EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ 4
2.2. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLAR 12
2.3. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TEDAVİ 29
2.4. TAKİP 31
2.5. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ 32
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 35
3.1.ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ 35
3.2.HİSTOPATOLOJİK ve KLİNİK PARAMETRELER 35
3.3.ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME- ALINMAMA KRİTERLERİ 36
3.4.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM ve DEĞERLENDİRME 36
3.5.HİSTOKİMYASAL YÖNTEM ve DEĞERLENDİRME 37
3.6.İSTATİKSEL ANALİZ 38
3.7.ETİK KURUL ONAYI 39
3.8. ÖZGÜNLÜK 39
4. BULGULAR 40
5.TARTIŞMA 66
5.1. SONUÇ 73
5.2.KISITLILIKLARIMIZ 74
6. SONUÇLAR 75
7. KAYNAKLAR 80

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATP : Adenozin Trifosfat
BHRHK : Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom
BT : Bilgisayarlı Tomografi
DM : Diyabetes Mellitus
ECM : Ekstraselüler Matriks
EGF : Epitelyal Büyüme Faktörü
FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü
FH : Fumarat Hidrataz
GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı
H&E : Hematoksilen Eozin
HT : Hipertansiyon
İMDC : Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veri tabanı Konsorsiyumu
İSUP : Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KRHK : Kromofob Renal Hücreli Karsinom
MH : Mast Hücreleri
MMP : Metalloproteaz
MR : Magnetik Rezonans
NOS : Spesifiye Edilemeyen
PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PD-L1 : Programlanmış Ölüm Ligandı-1
PKT : Proksimal Kıvrıntılı Tübül
PRHK : Papiller Renal Hücreli Karsinom
pT : Patolojik Tümör
RHK : Renal Hücreli Karsinom
SN : Sitoredüktif Nefrektomi
TGF : Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TİM : Tümör İlişkili Makrofaj
TKK : Toplayıcı Kanal Karsinomu
TKRHK : Tübülokistik Renal Hücreli Karsinom
TMÇ : Tümör Mikro Çevresi
TNM : Tümör-Lenf Düğümü-Metastaz
WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Böbrek cisimciği ve renal tübüldeki bölgelerin histolojik özellikleri ve ana işlevleri 11
Tablo 2: Fuhrman derecelendirme sistemi.....26
Tablo 3: Berrak hücreli renal hücreli karsinom için WHO/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecelendirme sistemi 27
Tablo 4: Renal hücreli karsinomlarda TNM evrelemesi 28
Tablo 5: Renal hücreli karsinomlarda TNM evreleme grupları 29
Tablo 6: Demografik özellikler ve klinik parametrelerin dağılımı.....41
Tablo 7: Etiyolojik parametrelerin dağılımı 41
Tablo 8: Histopatolojik parametrelerin dağılımı 43
Tablo 9: Mast ve M2 makrofaj hücrelerinin intratümöral ve peritümöral alanlara göre değerlendirilmesi 46
Tablo 10: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin demografik ve klinik bilgilerle ilişkisi 47
Tablo 11: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin etiyolojik parametreler ve klinik tanılar ile ilişkisi 49
Tablo 12: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-1 51
Tablo 13: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-2 54
Tablo 14: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin demografik ve klinik bilgilerle ilişkisi.....56
Tablo 15: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin etiyolojik parametreler ve klinik tanılar ile ilişkisi.....59
Tablo 16: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-1 61
Tablo 17: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-2 64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Mast hücrelerinin intratümöral alandaki dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (Toluidin BlueX40 44
Şekil 2: Mast hücrelerinin tümörün 1 mm periferinde dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (Toluidin BlueX40) 44
Şekil 3: M2 makrofaj hücrelerinin intratümöral alandaki dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (CD163X40) 45
Şekil 4: M2 makrofaj hücrelerinin tümörün 1 mm periferinde dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (CD163X40) 45

ÖZET

Giriş: Renal hücreli karsinom heterojen yapı, klinik ve tedavi yanıtına sahiptir. Tümör mikro çevresini anlamak prognozu ön görme ve yeni tedavi bulma açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı mast ve M2 makrofaj hücrelerinin renal hücreli karsinom vakalarında etiyolojik, klinikopatolojik parametreler ve sağ kalımla ilişkisini araştırarak prognostik bir önemi olup olmadığını değerlendirmktir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda kliniğimizde Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında renal hücreli karsinom tanısı almış radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış hastalar alındı. İntratümöral ve tümörün 1 mm periferi (peritümöral) alanlar değerlendirildi. ÖrneklerDE mast hücreleri için Toluidin Blue histokimyasal boyama ve M2 makrofaj hücreleri için CD163 immünhistokimyasal boyama uygulanarak görüntü analiz programı yardımıyla mast ve M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve bu sayıların alandaki toplam hücre sayısına %'lik oranı ve mm²'ye düşen hücre SAYSINI hesapladık. Sonuçların yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, nükleer derecelendirme, büyüme paterni, mikroskopik anjiolenfatik invazyon, hiler yağlı doku invazyonu, renal ven invazyonu, nekroz, damar cerrahi sınır, üreter cerrahi sınır, yumuşak doku cerrahi sınır, parankim cerrahi sınır, metastaz, evre, etiyolojik faktörler ve genel sağkalım parametreleri ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

Bulgular: Çalışmaya 171 hasta dahil edildi. İntratümöral mast hücre sayısı, peritümöral alana göre anlamlı olarak daha yüksekti. Alt polde olanlara göre yaygın olanlarda intatümöral mast hücrelerinin % oranını anlamlı olarak yüksek saptandı. Tümör boyutu ≤4 cm olanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı >4 olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Düşük nükleer dereceli, düşük pT evreli, tanı anı ve takip sonrası düşük TNM evreli olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayı ve oranları olmayanlara göre daha yüksekti. Metastatik olmayan ve kapsül invazyonu olmayan hastalarda ise olanlara göre daha düşüktü. Perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyonu, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu ve renal ven invazyonu olmayanlarda hem mast

hücrelerinin % oranı hem de mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı anlamlı olarak yüksek saptarken sağkalımla ilgili anlamlı veri saptanmadı.

İntratümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı peritümöral alana göre anlamlı olarak daha yüksekti. İntratümöral alanda mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı peritümöral alana göre anlamlı olarak daha yüksekti. Tümörün bir pole sınırlı olmadığı hastalarda intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve oranları diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti. Yüksek nükleer dereceli, yüksek patolojik tümör evreli, tanı ve takip sırasında yüksek TNM evreli, sarkomatöz diferansasyonlu, tümör boyutu ≤4 olanlar, metastatik olanlarda, perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyonu, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu, nekrozu, renal ven invazyonu ve lenfosit infiltrasyonu intratümöral ve peritümöral alanlarda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve oranları olmayanlara göre daha yüksekti. Ancak böbrek kapsül invazyonu olanlarda ise olmayanlara göre M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve oranları daha düşüktü.

Sonuçlar: İntratümöral mast hücre yüksekliği metastatik olma dışında iyi prognostik verilerle birlikteyken, intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücre yüksekliği kötü prognostik verilerle birliktedir. Her iki hücre tipi ve sağ kalım arasında anlamlı veri saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli karsinom, mast hücresi, M2 makrofaj hücresi, tümör mikroçevresi

ABSTRACT

Introduction: Renal cell carcinoma has heterogeneous structure, clinic and treatment response. It is important to understand the tumor microenvironment in order to predict prognosis and to find new treatments. The aim of this study is to evaluate whether mast and M2 macrophage cells can be prognostic parameters by investigating their relation with etiological, clinicopathological parameters and survival in renal cell carcinoma cases.

Material and Method: We included cases diagnosed with renal cell carcinoma who underwent radical or partial nephrectomy in our clinic between January 2017 and December 2021 in our study. Intratumoral and 1 mm peritumoral areas were evaluated. The number of cells, the percentage of the total number of cells in the area and the number of cells per mm^2 were calculated after applying toluidine blue histochemical staining for mast cells and CD163 immunohistochemical staining for M2 macrophage cells with the help of an image analysis program. We investigated whether there was a relation between our results and age, gender, tumor type, tumor size, tumor localization, nuclear grading, growth pattern, microscopic angiolymphatic invasion, hilar fatty tissue invasion, renal vein invasion, necrosis, vascular surgical margin, ureteral surgical margin, soft tissue surgical margin and parenchymal surgery margin, metastasis, grade, etiological factors and general survival parameters.

Results: 171 patients were included in the study. We found that the percentage of intratumoral mast cells was significantly higher in the diffuse ones compared to those in the lower pole. The percentage of intratumoral mast cells and the number of mast cells per mm^2 were significantly higher in patients with tumor sizes <4cm. The number and ratio of intratumoral mast cells were higher in patients with low nuclear grade, low pT stage and TNM stage at the diagnosis and after follow up. It was lower in non-metastatic patients as well as those without capsule invasion. While we found that both the percentage of mast cells and the number of mast cells per mm^2 were significantly higher in patients without perinephric fatty tissue invasion, hilar fatty

tissue invasion, microscopic angiolymphatic invasion and renal vein invasion, we did not find any significant data regarding survival.

The number of M2 macrophage cells in the intratumoral area was significantly higher than in the peritumoral areas. The number of M2 macrophage cells per mm^2 in the intratumoral area was significantly higher than in the peritumoral areas. The number and ratio of intratumoral and peritumoral M2 macrophage cells were significantly higher in patients whose tumor was not limited to a pole. Perinephric fatty tissue invasion, hilar fatty tissue invasion, microscopic angiolymphatic invasion, necrosis, renal vein invasion, lymphocytic infiltration, the number and ratio of M2 macrophage cells in the intratumoral and peritumoral areas were significantly higher in the patients with higher nuclear grade, pathological tumor stage, TNM stage at the diagnosis and follow up, sarcomatous differentiation, tumor size ≤4mm and those with metastatic disease. However the number and ratio of M2 macrophage cells were significantly lower in patients with renal capsule invasion.

Results: While higher intratumoral mast cells were associated with good prognosis except for metastatic status; higher intratumoral and peritumoral M2 macrophage cells were associated with poor prognosis. We did not find any significant data regarding survival for either cell.

Key words: Renal cell carcinoma, mast cell, M2 macrophage cell, tumor microenvironment.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), tüm kanserlerin ve kanser ölümlerinin %2sinin nedenidir. RHK vakalarının çoğu görüntüleme sırasında tesadüfen keşfedilir ve hayatta kalma büyük ölçüde tanı anındaki evreye bağlıdır; metastatik hastalığın 5 yıllık hayatta kalma oranı yalnızca %12dir [1]. RHK hastalarının yaklaşık %30unda preoperatif metastaz vardır ve lokalize tümörleri olan hastaların %40 kadarında cerrahi tedaviye rağmen nüks gelişir [2]. Böbrek kanseri 5. Basım (2022) WHO (Dünya Sağlık örgütü) Tümör Sınıflandırma Üriner ve Erkek Genital Tümörlere göre erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda ise en sık görülen onuncu kanser olmakla beraber dünya çapında kanserden ölümlerin en sık 16. nedenidir [3]. Yıllara göre kanser eğilimleri incelendiğinde, RHK insidansı küresel olarak artmaktadır [4].

Renal hücreli karsinom farklı histolojiye, moleküler özelliklere, klinik sonuçlara ve tedaviye yanıtlara sahip heterojen bir tümör grubudur. En yaygın tipler berrak hücreli RHK (BHRHK), papiller RHK (PRHK) ve kromofob RHK (KRHK) RHK'dir [5]. WHO'ya göre diğer alt tipleri; tubulokistik, edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili, eozinofilik solid ve kistik, toplayıcı kanal, müsinöz tübüler ve iğsi hücreli, sınıflandırılamayan ve moleküler olarak tanımlanmış alt tipler olarak belirlenmiştir [3].

RHK'lerde prognozu öngörmede birçok parametre kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları T evresi, histolojik alt tipi, nükleer derecesi, en büyük tümör çapı, lenf nodu tutulumu, tümör nekrozu, sarkomatoid özellikler, pozitif cerrahi sınırlar, lenfovasküler invazyon, hiler yağ doku invazyonu, erken dönem nüksetme, semptomatik olma, kötü performans durumu, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek vücut kitle indeksi, diyabet ve hipertansiyondur [6].

Tümör mikroçevresi (TMÇ) tümör hücrelerini çevreleyen, tümör oluşumu ve gelişimi, invazyon ve metastaz, ilaçlara karşı duyarlılık ve tedaviye yanıt vermede önemli rol oynayan karmaşık yerel mikroçevreyi ifade eder. Genel fikir birliği, TMÇnin tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri, stromal hücreler, hücre dışı matris, karmaşık bir kan damarları ve lenfatik damarlar ağı ve biyolojik sinyal moleküllerinden oluştuğu yönündedir [7]. RHKde mast hücreleri, makrofajlar ve

lenfositler gibi immün hücrelerin önemli ölçüde infiltrasyonu gösterilmiştir ve bu da TMÇ'nin RHK progresyonunda hayati rol oynadığına işaret etmektedir [8].

TMÇ'de mast hücreleri vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2, IL-8, heparin ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-β gibi çeşitli anjiyogenik faktörler salarak vasküler destek ağı oluşumunu teşvik eder ve tümör büyümesi için gerekli besinleri sağlar [9]. Mast hücreleri, tümör bağışıklığında iki ucu keskin bir kılıç gibi işlev görerek bir anti-tümör veya pro-tümör rolü oynarlar. Pro-tümör teşviki açısından, mast hücreleri, immünosüpresif hücrelerin TMÇ'ye alınmasını teşvik eder ve anti-tümör immün hücrelerini inhibe eder. Anti-tümör teşviki açısından ise mast hücreleri tarafından salınan bazı aracılar, anti-tümör bağışıklık hücrelerini TMÇye alır. Mast hücrelerin silinmesi veya uyarlanarak aktarılmasının, tümör büyümesini veya hayatta kalmasını önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir [8].

En fazla tümörü infiltre eden immün hücre popülasyonuna sahip olan makrofaj hücreleri TMÇ'deki rolü sıkça araştırılan bir diğer hücredir [10]. İki tür makrofaj vardır: Geleneksel bir şekilde aktive edilen M1 makrofaj hücreleri ve daha atipik bir şekilde uyarılan M2 hücreleri. M1 makrofaj hücreleri tarafından yüksek düzeyde transkripsiyonel aktivatör 1 (STAT1) ve nitrik oksit sentaz 2 (NOS2) ekspresyonu, istilacı patojenleri ve mikroorganizmaları ortadan kaldırmayı ve T-kofaktör 1 (Th1) tipi bağışıklığı artırmayı içeren akut pro-enflamatuar yanıttaki rolleriyle ilişkilidir [11]. M1 makrofaj hücrelerinin tersine M2 makrofaj hücreleri büyük miktarlarda anti-enflamatuar sitokin üretir. Anjiyogenez, fibrozis ve Th2 bağışıklığının tümü, öncelikle doku onarımı ve fagositozda yer alan M2 makrofajları tarafından desteklenir [12].

Tümörogenik M2 tümör ilişkili makrofaj hücrelerinde **(**TİM) yüksek miktarda VEGF ve IL-10 anjiyogenezi uyarır ve tümör hücrelerinin immünolojik kaçışını hızlandırır. İmmünosupresyon ve tümör büyümesinin desteklenmesindeki rollerine ek olarak, M2 TİM hücreleri epitelyal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) dahil olmak üzere tümör hücresi çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekleyen çok çeşitli sitokinler salabilir. Ancak, tümörün gelişmesiyle birlikte, TMÇdeki sito kinlerin türü ve konsantrasyon oranı değişecek ve TİM hücrelerinin aktivasyon fenotipi de dinamik olarak değişecek ve farklı işlevsel roller oynayacaktır [13].

Kanser tedavisi için anjiyogenez inhibisyonu hala cazip bir stratejidir, ancak mevcut ilaçların, çoğunlukla diğer (immün olmayan) tedavi modaliteleri ile kombinasyon halinde olsa bile, hasta sağkalımı üzerinde yalnızca sınırlı etkileri vardır. Bunun nedeni, çoğu anjiyostatik ilacın tümörün ürettiği büyüme faktörü sinyal eksenlerini hedef alması ve tümör hücrelerinin diğer anjiyostimülatör sinyal yollarına geçmek için hızla mekanizmalar geliştirmesi nedeniyle ilaç direncidir [14]. Bu sebeple RHK'da TMÇ'yi ve özellikle anjiogenezin yakın ilişkide olduğu M2 makrofaj ve mast hücrelerini daha yakından incelemek tedaviye katkı sağlayabileceği gibi heterojen yapıdaki RHK'u prognostik olarak daha iyi tanımlayacaktır.

Çalışmamızda mast ve M2 makrofaj hücrelerinin renal hücreli karsinom vakalarının etiyolojik, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve sağ kalımla bağlantısını araştırarak prognostik öneminin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. BÖBREK ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ, FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

1.1.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, normalde 12. torakal vertebradan 3. lumbal vertebraya kadar uzanan Gerota fasyası içinde yağ dokusu ile izole edilmiş çift retroperitoneal organlardır. Üst kutuplar orta hatta doğru hafifçe eğiktir ve sağ böbrek sol böbreğe göre biraz daha aşağıda ve kısadır. Ortalama bir yetişkin böbreği 11 ila 12 cm uzunlukta, 5 ila 7 cm genişlikte ve 2,5 ila 3 cm kalınlıktadır ve erkeklerde 125 ila 170 g, kadınlarda 115 ila 155 g ağırlıktadır [15].

Arka yüzeyler ön yüzeylerden daha düzdür ve medial yüzey hilum adı verilen 3 cmlik yarık benzeri bir boşluk ile içbükeydir. Erişkinde bu yapılar renal sinüs içinde yağ ile kaplıdır ve genellikle önden arkaya doğru arter, ven ve üreter olarak düzenlenir. 1mm'den daha ince bir kapsülle çevrilidir. Renal kapsül, sonlandığı renal sinüsün içine doğru kısa bir mesafe uzanır ve korteksin Bertini kolonları olarak adlandırılan kısımlarını açıkta bırakır. Bu durum kortikal interstisyum ile sinüs dokuları arasında devamlılığa ve renal karsinomların yayılımı için kolaylığa sebep olur [16].

Böbrek parankimi dışta birçok cisimcik ve tübüllerin enine kesitler halinde gözüktüğü koyu bölge olan korteks ve içte düz sıralanmış yapılar içeren medulla olmak üzere iki kısımdan oluşur. Renal korteks nefron içeren kapsül ve medulla arasında 1 cmlik bir tabaka oluşturur ve Bertin kolonlarını oluşturan renal piramitler arasında aşağı doğru uzanır. Bir Bertin kolonunun ortası iki böbrek lobunun birleşme çizgisidir. Normal yetişkin böbreğinde, her biri korteksle çevrili merkezi konik medüller piramitten oluşan en az 10 ila 14 lob bulunur [17].

Renal medulla, dış medulla ve iç medullaya (papilla) ayrılır. Dış medulla ayrıca bir dış şerit ve bir iç şeride ayrılır. Renal medullanın her bir segmenti kendine özgü tübüler bileşenleri ile tanımlanır. Papilla küçük bir kaliks içine doğru çıkıntı yapar. Ucunda papiller toplayıcı kanalların (Bellini kanalları) 20 ila 70 açıklığı vardır [17].

Renal toplayıcı sistem kalikslerden, kese benzeri renal pelvisten ve üreterden oluşur. Kaliksler ve renal pelvisin bir kısmı renal sinüs yağı ile çevrelenmiştir. Toplama

sisteminin en proksimal kısımları hem basit hem de bileşik tek tek papiller uçları çevreleyen 9 ila 11 adet huni şeklindeki küçük kalikslerden oluşur. Forniks adı verilen en ince proksimal uzantılara sahiptirler. Majör kaliksler minör kalikslerin birleşimi olmakla birlikte üreterin genişlemiş üst kısmını temsil eden renal pelvisi oluşturmak üzere birleşirler ve kademeli bir şekilde üreteri oluştururlar [18].

Ana renal arter aortadan çıkar ve bir ön ve bir arka bölüme ayrılır. Her böbreğin böbrek arteri hilusta, iki ya da daha fazla segmental artere bölünür. Segmental arter ve tüm dalları kollateral kan akışı olmayan uç arterlerdir ve tıkanması durumunda beslediği parankim bölgesinin enfarktüsüyle sonuçlanır. Böbrek pelvisi etrafında, bu arterler daha da dallanarak interlober arterleri oluşturur. İnterlober arterleri böbrek piramitleri arasında, kortikomedüller sınıra uzanır. Bu bölgede interlober arterter, her bir böbrek piramidinin tabanından bir yay oluşturacak şekilde uzanan arkuat arterleri oluşturmak üzere bölünürler. Daha küçük interlobüler arterler arkuat arterlerden ışınsal şekilde kortekse yayılırlar [17].

Kan, arterlerin rotasını takip ederek böbrekleri arterlerle ile aynı isimli venler ile terk eder. En dıştaki peritübüler kapiller ve böbrek kapsülündeki kapillerler birleşerek interlobüler venlere boşalan küçük yıldızsı (stellat) venleri oluştururlar. Bol miktarda anastomozu bulunan arkuat venler birleşerek böbreğin üç kutbunu drene eden üç büyük segmental ven, sonra da segmental venler de birleşerek ana renal veni oluştururlar. Ana lenfatik drenaj, parankimden hiluma kadar kan damarlarını takip eder ve lateral aortokaval lenf düğümlerinde sonlanır [17].

1.1.2. Böbrek Embriyolojisi

Üriner ve genital yolların her ikisi de ara mezoderm olarak bilinen aortun lateralindeki eşleştirilmiş uzunlamasına doku kordonlarından gelişir ve yakın ilişkilidir. Nefrojenik mezoderm olarak bilinen yedinci somitin kaudalindeki kısımdan itibaren hızlı bir şekilde üç nefronik yapı gelişir: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Pronefroz ve mezonefroz geçici organlar olmalarına rağmen hem idrar hem de üreme yollarının düzgün gelişimi için çok önemlidirler [19].

Pronefroz: Nefrojenik kordonun ilk embriyolojik türevidir. Gebeliğin üçüncü haftasında nefrojenik kordonun en kranial kısmından ortaya çıkar. Yaklaşık yedi çift

tübül oluşur, ancak 2 hafta sonra geriler. Pronefrik tübüllerin oluşturduğu pronefrik kanal, bu dönemin tek kalıntısı olup mezonefrik kanal olarak adlandırılır [17].

Mezonefroz: Gebeliğin 24. gününden itibaren nefrojenik kordun dorsolomber segmentlerinden gelişir. Mezonefrik kanal hücreleri kaudal olarak çoğalır ve gebeliğin dördüncü haftasında mezonefrik böbreği oluşturmaya başlar. Mezonefrik böbrek kraniyalden kaudale doğru gelişen 7 ila 15'inin işlevsel olduğu 40 çift nefrondan oluşur. Tam gelişmiş bir mezonefrik nefron, mezonefrik kanala kıvrımlı bir proksimal ve distal tübül ile bağlı bir glomerülden oluşur. Tübüller mezonefrik kanala bağlanır ve bu kanal gebelikten yaklaşık 4 hafta sonra kloaka bağlanmak üzere distale doğru uzanır ve gebeliğin dördüncü ayının sonuna kadar işlevsel kalır. [17].

Metanefroz: Mezonefrik kanalın ürogenital sinüs ile iletişim kurmasından sonra, gebeliğin dördüncü ila altıncı haftalarında gelişmeye başlar. Üreterik tomurcuk olarak bilinen bir divertikül, arka medial tarafında oluşur ve daha sonra nefrojenik mezodermin sakral kısmı olan nefrojenik blastema ile temas kurar. Nefronlar blastemal kökenli iken pelvis, kaliksler ve kortikal ve medüller toplayıcı kanallar üreterik tomurcuk kökenlidir. Metanefrik blastema ile temas ettiğinde üreterik tomurcuk hızlı bir şekilde dikotom dallanma ve füzyona uğrayarak 14. haftada renal toplayıcı sistemi oluşturur [17].

Pelvis dışına göç ve embriyonun hızlı kaudal büyümesinin bir kombinasyonu nedeniyle böbrekler yanlara doğru hareket eder. Böbrek pelvisin anteriorundaki orijinal pozisyonundan pelvisin medialindeki son pozisyonuna döner. 13-14. haftada minör kaliksler ve renal piramitler iyice şekillenir ve kabaca lobar yapılar izlenirken, 20-22. haftalarda ise yetişkin böbreğe benzer minyatür yapıdadır. Üreterik tomurcukcuktan dallanma sonlanır, halihazırda olan dallar ise uzayarak nefronları indükler [20].

1.1.3. Böbrek Fizyoloji Ve Histolojisi

Üriner sistem, bir çift böbrek ve üreter, idrar kesesi ve üretradan oluşur. Bu sistemin birincil görevi, kanı en uygun özellikte tutmaktır. Su ve elektrolit (inorganik iyonlar) arasındaki dengenin ve asit-baz dengesinin düzenlenmesini, metabolik artıkların, fazla su ve elektrolitlerin idrar ile atılmasını, birçok ilaç dahil çeşitli

biyoaktif maddelerin atılmasını, renin salgılanmasını, eritropoetin salgılanmasını, vitamin Dnin aktif biçimine dönüştürülmesi, glikoneogenez ile glikoz üretimini sağlar.

Böbrekler, bir cisimcik ile üç ana parçasının uzunluğu boyunca tek katlı epiteli olan renal tübüllerden oluşan, sayısı 1-4 milyon arası değişen nefron denilen işlevsel birimlerden oluşur. Nefronun temel yapısı böbrek cisimciği, proksimal tübül, henle kulbu, distal tübül ve bağlayıcı tübülü içermektedir [21].

Kandaki su ve çözünen maddelerin damarlardan, nefron lümenine geçmesine filtrasyon; maddelerin, interstisyum ve kapilerlerden alındıktan sonra tübül epitel hücrelerinden tübül lümenine aktarılmasına tübüler salgılama; maddelerin tübül tümeninden epiteli geçerek interstisyum ve çevredeki kapillerlere geçmesine tübüler geri emilim olarak adlandırılır. Nefron tübülü ve toplayıcı sistem uzunluğu boyunca, süzüntüye birçok salgılanan molekül katılırken bazı moleküller geri emilir ve sonuçta oluşan idrar minör kalikse girer ve atılır. Yaşlı yetişkinlerde nefron sayısında bir miktar azalma görülür. Bu durum yüksek kan basıncı ile hızlanabilir. Eğer böbreklerden birisi alınırsa (tek taraflı nefrektomi), kalan tek böbrekte telafi edici bir büyüme gözlenir. Bu büyümeye nefron tübüllerinin proksimal kısmındaki hücrelerde hipertrofi, filtrasyon hızında artış gibi böbrek işlevlerinin normal bir şekilde devam etmesini sağlayacak değişimler eşlik eder [24].

Böbrek Cisimciği ve Kanın Süzülmesi

Afferent ve efferent arteriyollerin bulunduğu damar kutbu, proksimal kıvrıntılı tübülün başladığı idrar kutbu ve kapiller yumağı içeren böbrek cisimciği; 200 µm çaptaki nefronun başlangıç kısmını oluşturur. Aralarında kapiller duvardan ve visseral tabakadan süzülen sıvının ulaştığı idrar boşluğu bulunan, içte glomerüler kapilleri sıkıca saran visseral tabaka, dışta kapsülün dış yüzeyini oluşturan pariyetal tabaka bowman kapsülü olarak adlandırılır. Dıştan bazal lamina ile desteklenmiş tek katlı yassı epitelden oluşan pariyatel tabaka idrar kutbunda tek katlı kübik epitele değişerek proksimal tübül boyunca devam eder. Visseral tabakası ise filtrasyonda görevli podosit olarak adlandırılan yıldızsı epitel hücrelerinden oluşur. Podositlerin hücre gövdelerinden birçok birincil uzantı çıkar ve glomerüler kapillerlerin etrafını sarar. Her birincil uzantı paralel ve birbirine geçmiş, bazal lamina ile temas halinde olan pedisel adı verilen ikincil uzantılar oluşturur [24].

Birbirine geçmiş pedisellerin arasında 25-30 μm genişliğinde filtrasyon yarıkları denilen boşluklar bulunur. Komşu pedisellerin içinden geçen ve süzülme yarıkların birbirine bağlayan fermuar benzeri özelleşmiş sıkı bağlantı kompleksi olan yarık diyaframları vardır. Yüksek oranda pencere içeren kapillerlerin endotel hücreleri ile podosit örtü arasında kalın (300-600 nm) glomerül bazal membran bulunur. Kapiller ve podositler tarafından üretilen bazal laminanın birleşmesi ile oluşan bu zar, kan idrar boşluğundan ayıran filtrasyon engelinin en önemli parçasıdır. Plazmadan süzülen küçük proteinler ise parçalanır ve oluşan amino asitler proksimal tübülden geri emilirler [24].

Normalde, glomerüle giren kan plazmasının %20si süzülerek idrar boşluğuna geçer. Başlangıçtaki süzüntünün birleşimi kan plazmasına benzemekle birlikte, farklı olarak çok az miktarda protein içermektedir. Her glomerüldeki kapillerlerin toplam uzunluğu yaklaşık olarak 1 cm kadardır ve afferent ve efferent arteriyollerin arasına yerleşmişlerdir. Bu arteriyollerdeki kas dokusu hidrostatik basıncının artmasına izin vererek plazmanın glomerüler süzgeçten geçişini sağlar. Nöral ve hormonal faktörler glomerüler filtrasyon hızını (GFH) bu iki arteriyoldeki kasılmayı etkileyerek düzenlerler. Böbrek cisimciğinde bulunan mezengial hücreler; perisitlere benzer şekilde, kasılma ve dış laminanın bileşenlerini üretebilen ve daha koyu boyanmasıyla perisitlerden ayırt edilebilen hücrelerdir. Mezengial hücreler ve salgıladıkları matriks mezangiumu oluşturur. Mezengiyumun glomerül içindeki kapillerlere fiziksel destek sağlama, kan basıcındaki değişiklilere göre arteriyollerdeki kasılmayı kontrol ederek optimal filtrasyon hızının korunmasına yardımcı olma, glomerüler süzme bariyerine tutunan protein kümelerini fagositozla uzaklaştırma ve glomerülün onarımında rol alma görevleri vardır [24].

Proksimal Kıvrıntılı Tübül

Böbrek cisimciğinin idrar kutbunda pariyetal tabakanın tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrıntılı tübülde (PKT) tek katlı kübik epitel ile devam eder . Bu uzun kıvrıntılı tübüller korteksin büyük bir kısmını kaplar. PKT hücreleri geri emilim ve salgılama için özelleşmiştir [22].

Proksimal tübül hücrelerinin çekirdekleri merkezidir ve bol miktarda mitokondri içerdiğinden asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücre apeksleri lümene

fırçamsı kenarlı bir görünüm kazandıran ve geri emilimi sağlayan çok sayıda uzun mikrovilluslara sahiptir. Hücreler oldukça büyük oldukları için proksimal kıvrıntılı tübülün her enine kesitinde tipik olarak 3-5 hücre çekirdeği tespit edilebilir [24].

Proksimal kıvrıntılı tübül hücrelerinin ince yapısı incelendiğinde aktif endositoz ve pinositozu sebebiyle mikrovilluslarin tabanına yakın apikal sitoplazmalarında pek çok oyuk ve vezikül bulunduğu tespit edilir. Proksimal tübül hücreleri bazalinde birçok uzun zar katlanmaları yaparken, lateralde komşu hücreler ile parmaksı çıkıntılar aracılığıyla kenetlenir. Fırçamsı kenar ve bazolateral katlantıların her ikisi de birçok tipte transmembran proteinlerini içerir. Bu proteinler tübüler geri emilime ve salgılamaya aracılık eder. Uzun mitokondriler genelde bazaldeki katlanmalarda yoğun olarak bulunurlar ve aktif taşımada görev alan transmembran proteinleri için gerekli ATPyi üretirler [24].

Henle Kulpu

Henle kulpu, tek katlı yassı epitelden oluşan, U seklinde bir yapı olup ince inen kol ve çıkan koldan oluşur. Henle kulbunun ince kollarında çap proksimal kıvrıntılı tübülün çapının yarısına denk gelecek şekilde 30 μm'dir. İnce kolların duvarlarında sadece az organelli yassı hücreler bulunup lümenleri belirgindir. Henle kulpunun ince çıkan kolu ise kalınlaşarak medullanın dış kısmından nefron glomerülünün yakınında makula densaya kadar uzanan kalın çıkan kolu oluşturur. Bol mitokondri bulunan bu kısım tek katlı kübik epitelden oluşur [24].

Henle kulpu ve etrafındaki interstisyel bağ doku süzüntünün tuz içeriğinin ayarlanmasında rol almaktadır. Kalın çıkan kolun suyun pasif olarak çekilmesi sağlanır. İnce çıkan kol sodyum klorürü geri emerken suya karşı geçirgen değildir. İki paralel ince koldaki süzüntünün zıt yönlü akışı (inen ve çıkan henle kulbu) medüller piramitin interstisyumunda etkisi medullann derinliklerinde artış gösteren ozmotik bir gradyan oluşturur. Vasa rektanın inen ve çıkan kollarındaki zıt yönlü kan akışı hiperozmotik interstisyumun korunmasına yardımcı olur [24].

Distal Kıvrıntılı Tübül ve Jukstaglomerüler Aygıt

Nefronun çıkan kolu kortekse girerken düz haldedir ve makula densaya oluşturduktan sonra, kıvrıntılı bir yapı kazanarak distal kıvrıntılı tübülü oluşturur.

Distal kıvrıntılı tübülün tek katlı kübik hücreleri, proksimal tübuldekilerden daha küçük olup fırçamsı kenarlı bir yapı göstermezler ve lümenleri daha boştur. Ayrıca daha küçük ve yassı olduğu çekirdek yapıları daha belirgindir. Daha az miktarda mitokondriyum içerdikleri için ise daha az asidofiliktir. Adrenal bezlerden salgılanan aldosteron bu bölgedeki Na+ geri emilimini kontrol eder [23].

Distal tübülün düz olan başlangıç parçasının, böbrek cisimciğinin damar kutbundaki arteriyollerle temas ettiği noktada hücreleri prizmatik ve sıkı bir şekilde dizilmiş hale gelerek oluşturduğu makula densa jukstaglomerüler aygıtın parçasıdır. Glomerüler filtrasyon hızını göreceli olarak sabit tutmak ve glomerüler kan akışını kontrol etmek için feed back mekanizmasını kullanan özelleşmiş bir sensör görevi görür. Makula densanın hücreleri tipik olarak apikalde hücre çekirdekleri ve bazalde golgi aygıtı bulunur. Ayrıca özelleşmiş iyon kanalları ve taşıyıcıları sistemine sahiptir. Makula densanın bitişiğinde, getirici arteriyolün tunika medyasındaki düz kas hücreleri değişime uğrayarak, jukstaglomerüler granüler hücreleri oluşturur. Bu hücreler salgılayıcı özellikte olup, yuvarlak hücre çekirdeği, granüllü ER, Golgi aygıtı ve renin taşıyan zimojen granülleri içerir. Damar kutbunda ise Lacis hücreleri olarak adlandırılan glomerüler dışı mezangial hücreler bulunur. Bu hücrelerin, glomerülün içindeki mezangial hücreler gibi, destekleme, kasılma ve savunma işlevleri vardır [24]. Jukstaglomerüler aygıtın, kan basıncının kontrolü ve GFH'nin otokontrolünde çeşitli görevleri vardır [27].

Toplayıcı Kanallar

Nefronun son kısmı, bağlayıcı tübül süzüntüyü toplayıcı sisteme taşır. Toplayıcı sistem süzüntüyü minör kalikse taşır ve aynı zamanda vücudun ihtiyacı duyduğu durumlarda daha fazla suyun geri emilmesini sağlar. Her bir nefrondan bir bağlayıcı tübül uzanır ve tek katlı kübik epitellerden oluşan 40 µm çapta toplayıcı kanalları oluşturur. Medüllada birleşerek daha geniş ve düz bir yapı halini alır, epitel hücrelerinin prizmatik yapı kazanır ve çapları 200 µmye kadar ulaşır. Böbrek piramidinin apeksine doğru, medüller toplayıcı kanallar birleşerek idrarı minör kalikse ileten papiller (Bellini) kanalları oluşturur. Medüller toplayıcı kanallar, Henle kulpunun inen ve çıkan kolları ile vasa rektaya paralel bir şekilde, interstisyel ozmolaritesi oldukça yüksek olan alanda uzanmaktadır [24].

Toplayıcı kanallarda az miktarda organel içerir, aralıklı mikrovillus yapısına sahip, hücre sınırları belirgin ve soluk görünümlü esas hücreler bulunur. Bazal membranları katlantılıdır. Mikrovilluslar arasında silyumlar bulunur. Medüller toplayıcı kanallar suyun geri emiliminin yapıldığı son kısımdır. Antidiüretik hormon, aquaporinleri etkileyerek, toplayıcı kanallar suya karşı daha geçirgen yaparak, süzüntüden ozmotik olarak suyun çekilme hızını artırır. Bol miktarda mitokondri ve apikal katlantılar içeren interkalar hücreler ise asit baz dengesinde görevlidir. Esas hücrelerden daha koyu renkli dağınık görünümdedir [24].

Tablo 1'de böbrek cisimciği ve renal tübüldeki bölgelerin histolojik özellikleri ve ana işlevleri özetlenmektedir [24].

Tablo 4: Böbrek cisimciği ve renal tübüldeki bölgelerin histolojik özellikleri ve ana işlevleri

Bölge		Histolojik özelliği	Bulunduğu bölge	Ana işlevi
Böbrek cisimciği	Pariyetal tabaka	Dıştan bazal lamina ile desteklenmiş tek katlı yassı epitel	Korteks	İdrar kutbunda proksimal tübül olarak devam eder
	Visseral tabaka	Podosit olarak adlandırılan stellat epitel hücreleri	Korteks	Süzme sistemini meydana getirir
Proksimal kıvrıntılı tübül		Tek katlı kübik epitel çok sayıda mitokondriyum içeren iyi boyanmış hücreler, belirgin bazal katlanmalar, lateral ve kenetlenmiş çıkıntılar; uzun mikrovilluslarla dolu lümen	Korteks	Geri emilim ve salgılanma
Henle kulbu	İnen kollar	Tek katlı yassı epitel, az miktarda mitokondri	Medulla	Na ve Cl'nin pasif geri emilimi
	Kalın çıkan kol	Tek katlı kübik epitel, çok sayıda mitokondri, mikrovillus izlenmez	Medulla ve medüllar ışın	Çeşitli elektrolitlerin aktif geri emilimi
Distal kıvrıntılı tübül		Tek katlı kübik epitel hücreleri, daha kısa mikrovillus ve bazolateral katlanma, daha boş lümen	Korteks	Elektrolit emilimi
Toplayıcı sistem	Esas hücreler	Çok sayıdadır, kübikten prizmatiğe geçiş görülür, hücre zarı belirgindir, açık renk boyanır	Medüller ışınlar ve medulla	Su ve elektrolitlerin kontrollü geri emilimi ve kontrollü K salgılanımı
	İnterkalar hücreler	Az sayıda dağınık hücre, koyu renk boyanır	Medüller ışınlar	K geri emilimi ve asit baz dengesi

2.2. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLAR

2.2.1. Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom (RHK), küresel olarak tüm kanserlerin %2sini oluşturur ve kanser ölümlerinin %2sinin nedenidir. RHK vakalarının çoğu görüntüleme sırasında tesadüfen keşfedilir ve hayatta kalma büyük ölçüde tanı anındaki evreye bağlıdır; metastatik hastalığın 5 yıllık hayatta kalma oranı yalnızca %12dir [1]. Hastaların yaklaşık %20-30una tanı anında metastatik hastalık tanısı konulmaktadır [24]. Nefrektomi yapılmış hastaların % 20'sinde ortalama 15-18 ay sonra nüks ve metastazlar görülür ve ilk üç yılda en fazla sayıya çıkar [25]. Böbrek kanseri 5. Basım (2022) WHO Tümör Sınıflandırma- Üriner ve Erkek Genital Tümörlere göre erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda ise en sık görülen onuncu kanser olmakla beraber böbrek kanseri dünya çapında kanserden ölümlerin en sık 16. nedenidir [3]. Genel olarak son yirmi yılda yakın zamana kadar hem dünya çapında hem de Avrupa'da görülme sıklığında yıllık yaklaşık %2'lik bir artış olmuştur [26]. RHK erkeklerde kadınlardan yaklaşık iki kat daha sık görülür. En sık en sık 7. dekadın başlarında teşhis edilir [27].

Amerikan Kanser Derneğinin 2024 yılı için Amerika Birleşik Devletlerin deki böbrek kanserine ilişkin en son tahminleri her türlü böbrek ve renal pelvis kanseri dahil olmak üzere; yaklaşık 81.610 yeni böbrek kanseri vakası (52.380 erkek ve 29.230 kadın) teşhis edileceği ve yaklaşık 14.390 kişi (9.450 erkek ve 4.940 kadın) bu hastalıktan öleceğidir. Görülme sıklığı yüksek gelirli ülkelerde düşük gelirli ülkelere göre daha yüksekken, ölüm oranı, yüksek gelirli ülkelerde (genel ölüm-insidans oranı: 0,4), düşük ve orta gelirli ülkelere (0,5) göre daha düşüktür [28].

2.2.2. Etiyoloji Ve Genetik

Birinci derece akrabalarında RHK olan kişilerde RHK gelişme riski iki ila üç kat daha fazladır [29]. RHK vakalarının yaklaşık %2-4ü, farklı kalıtsal kanser sendromuyla ilişkili olabilir; geri kalanı sporadik olarak kabul edilir. Böbrek kanseri için bilinen risk faktörleri arasında sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon yer almaktadır [30]. Sigara kullanımına bağlı risk, tüketim düzeyi ile artmakta ve bırakıldıktan yıllar sonra kademeli olarak azaldığı bildirilir [31]. Aşırı kilo ve

obezitenin, muhtemelen insülin direnci ve kronik hiperinsülinemi, steroid hormonların biyoyararlanımının artması ve lokalize inflamasyonun aracılık ettiği, gelişmiş ülkelerde RHK'lerin %30undan fazlasının gelişimine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon veya tedavisinin böbrek kanseri riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir [32]. Uzun süreli diyaliz öyküsü olanlarda edinilmiş kistik böbrek hastalığının risk faktörü olması sebebiyle genel popülasyona göre çok daha sık görülmektedir [33] [34].

5. Basım (2022) WHO Tümör Sınıflandırma- Üriner ve Erkek Genital Tümörler'de moleküler olarak tanımlanmış yeni bir renal tümör kategorisi bulunmaktadır [3].

Otozomal dominant kalıtsal renal hücreli karsinom sendromları mevcuttur. Von Hippel-Lindau hastalığı 3p25teki heterozigotluk kaybı mutasyonu VHLyi (von Hippel-Lindau tümör baskılayıcı gen) bozar ve BHRHK'lar, retinal anjiyomlar, merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomları, pankreas kistleri ve feokromasitomalarla ilişkilidir [35].

Kalıtsal leiomyomatoz ve böbrek hücreli kanser sendromu; ağrılı kutanöz leiomyomlar ve uterus leiomyomları ile karakterize, 1q43te FH (fumarat hidrataz) mutasyonu ile ilişkili kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinomu içerir [36]. Kalıtsal papiller böbrek kanseri 7q31.2de MET (MET proto -onkogen, reseptör tirozin kinaz) mutasyonu ile ilişkili çoklu bilateral renal tümörler ile karakterize kalıtsal papiller renal hücreli karsinomdur [37]. Birt-Hogg-Dubé sendromu ise fibrofollikülomalar, pulmoner kistler, pnömotoraks ve iki taraflı böbrek tümörleri (kromofob karsinomlar) ile karakterize edilen 17p11.2 mutasyonu ile ilişkilidir [38].

Sporadik BHRHK'lerin çoğunda, VHL tümör baskılayıcı proteinin (pVHL) fonksiyon kaybıyla birlikte her iki VHL alelinin somatik inaktivasyonu vardır [39]. pVHLnin fonksiyon kaybı HIF -anın stabilizasyonuna ve bunu takip eden "psödohipoksik" transkripsiyon yanıtlara yol açar [36]. Ayrıca anjiyogenez, migrasyon, invazyon, glikoliz ile ilgili çok sayıda HIF-hedef geninin yüksek ekspresyonuna yol açar [40]. Sonuçta VHL protein fonksiyonunun kaybı, tümörün başlatılmasına, ilerlemesine ve metastazına katkıda bulunur [41].

MiT ailesi translokasyonu karsinomları Xp11.2 kromozomunun bir transkripsiyon faktörü geninin çeşitli diğer genlerle füzyonunu bulundurmaktadır.

Transkripsiyon faktörlerinin MiT ailesinin iki üyesi olan TFE3 veya TFEB içeren gen füzyonları ile karakterize edilir Xp11 translokasyonları ile ilişkili translokasyon renal hücreli karsinomlar TFE3 içeren gen füzyonları ve t(6;11) translokasyonu olanlar MALAT1 TFEB gen füzyonu barındırır [42].

Amerikan Üroloji Derneği Kılavuzları'na göre 46 yaşından önce tanı alan hastalar, multifokal veya bilateral böbrek kitleleri olan hastalar, birinci veya ikinci derece akrabalarında RHK varlığında, kişisel veya aile öyküsü varlığı, ailevi bir RHK sendorumu düşünülüyorsa ve patolojik incelemede sendromik RHK olduğunu düşündüren bulgu varsa genetik konsültasyon istenmelidir [43].

2.2.3. Klinik

Hastaların çoğu asemptomatiktir; genellikle ilgisiz bir sorunu değerlendirmek için yapılan görüntülemede tanı alır [1].

Hematüri, yan veya kasık ağrısı, kilo kaybı, keyifsizlik ve ateş saptanabilen bulgulardır. Ayrıca anemiye bağlı; baş dönmesi ve nefes darlığı, paraneoplastik sendrom sebebiyle hiperkalsemiye bağlı; noktüri, poliüri, mental durum değişiklikleri, metastatik hastalığa bağlı; öksürük, fokal kemik ağrısı, nörolojik semptomlar görülebilir [44].

Hipertansiyon ise önceden mevcut olabilir veya tümör nedeniyle artan renin üretimine, kitlenin basısına bağlı renal arter stenozu veya tümör içindeki arteriyovenöz fistüle ikincil olabilir [3].

2.2.4. Radyoloji

RHK şüphesi olan tüm hastalara kontrastlı ve kontrastsız batın bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. Tümör heterojenite, kontrast artışı ve yağ varlığı açısından karakterize edilmelidir. Renal hücreli karsinomların çoğu soliddir ancak kistik alanlar ve kalsifikasyon sebebiyle heterojen görülebilir [43].

Kistik lezyonlar, malignite olasılığını belirlemeye yardımcı olan Bosniak ölçeği ile karakterize edilir [43]. Vaskülarite, gelişme derecesi ve fazına göre değerlendirilebilir ve belirli modeller farklı hücre tipleriyle ilişkilidir: BHRHK hipervasküler, PRHK hipovasküler ve KRHK ise BHRHK'den daha az vasküler olma

eğilimindedir. Berrak hücreliyi papiller karsinomdan ayırmanın doğruluğu %85 ila %95 kadar yüksektir [45].

Toraks görüntüleme; akciğerler metastatik hastalığın en sık görüldüğü bölgedir [44]. Amerikan Radyoloji Koleji Uygunluk Kriterleri Renal Hücreli Karsinomun Evrelemesi: 2022 Güncellemesinde akciğer ve intratorasik nodal metastazların saptanmasındaki duyarlılığın daha yüksek olması nedeniyle özellikle pulmoner metastaz riski yüksek olan hastalarda (kitle 4 cmden büyük, cN1, sistemik semptomların varlığı gibi) göğüs BT tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir [46].

Beyin görüntülemesi; Gadolinyum bazlı kontrastlı ya da kontrastsız MR tercih edilir. Asemptomatik hastalarda başlangıç evrelemesinin bir parçası olarak rutin olarak önerilmez ancak belirti veya semptomlar beyin metastazını düşündürüyorsa yapılmalıdır. Metastatik hastalığı olan hastalarda %4e kadar asemptomatik olarak da beyin metastazı görülebildiğinden bu açıdan değerlendirilmelidir [47].

Kemik taraması; rutin evrelemede kullanılmasa da metastaz şüphesi olan hastalarda kullanılır. Batın ultrasonografisi; evrelemede kullanılmasa da kistik yapının incelenmesi için yararlı olabilmektedir [46].

2.2.5. Histopatolojik Alt Tiplerin Özellikleri:

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom (BHRHK):

BHRHK, yetişkinlerde sporadik RHKnin en yaygın türüdür ve tüm RHKlerin %60-75ini oluşturur [48]. Çoğu 60 yaş büyük olmak üzere ortalama 60 yaşında olup yaklaşık iki kat erkeklerde daha fazla görülür [49].

BHRHKlerin çoğu sporadiktir. VHLnin germline mutasyonlarıyla ilişkili tümörler (von Hippel-Lindau sendromunda) multiple kitleler ve renal kistler şeklinde ve sporadik BHRKlerden daha genç yaşta ortaya çıkar [50]. VHL inaktivasyonu, BHRHKyi moleküler olarak karakterize eden anjiyogenez (VEGFA), glikoliz ve glikoz taşınması (GLUT1) ve eritropoez (EPO) ile ilgili olanlar gibi HIF1A ve HIF hedef genlerinin aşırı ekspresyonuyla sonuçlanır [3].

Metastatik BHRHKlerin yakın zamanda yapılan çalışmalarda, moleküler alt tipleri ile ilaç yanıtları arasında ilişki tespit edilmiştir. PBRM1 kaybı olanlar, güçlü bir anjiyojenik gen imzasına sahiptir ve antianjiyogenik tedavilere olumlu yanıt vermiştir [51]. Buna karşılık, yoğun inflamatuar hücre içeren mikroçevreye sahip BHRHKler

en yüksek programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonu, immün kontrol noktası inhibitörleri içeren rejimlere tercihli yanıt ve en yüksek sarkomatoid değişim ve BAP1 mutasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir [51].

BHRHKlerin boyutu ortalama 63 mm olmak üzere 23-170 mm aralığındadır. Görüntülemenin artan kullanımı, küçük tümörlerin tespit sıklığını arttırmıştır. Tümör genellikle yuvarlak veya oval, itici, genişleyen bir görünüme sahiptir. Böbrek korteksinden çıkıntı ve bazen psödokapsül görülebilir. Kesit yüzeyi genellikle altın sarısıdır. Kanama, fibrozis ve kalsifikasyonlar mevcut olabilir. Düşük derecelilerde kistik değişiklik sık görülürken, yüksek dereceli BHRHKler de, sıklıkla renal ven, perirenal ve hiler yağlı doku yayılmanın eşlik ettiği, sıklıkla nekrozlu beyazımsı, sert alanlara sahip olabilir [3].

BHRHKnin klasik histolojik görünümü, fiksasyona bağlı sitoplazmik lipidlerin ve glikojenin kaybına bağlı olarak belirgin hücre zarlarına ve optik olarak berrak sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşan, iç içe geçmiş, tübüler veya alveoler bir büyüme modelidir. Kistler, kanama veya dejeneratif bulgular da izlenebilir. Tümör hücrelerinin her yuvasını çevreleyen kılcal damarlardan oluşan karmaşık bir damar ağı vardır. Derece arttıkça eozinofilik hücreler veya hyalin globülleri görülebilir [52].

Başvuru evresi başta olmak üzere nükleer derece, sarkomatoid ve rabdoid farklılaşması ve tümör tipi nekroz BHRHK için sonucun önemli belirleyicileridir [53]. Tromboembolik enfarktüse bağlı koagülasyon nekrozu düşük dereceli RHK'da yaygın olarak görüldüğünde iyi prognozla ilişkili olarak değerlendirilirken, %10'dan daha fazla tümör tipi granüler nekroz görülen nekroz kötü prognozla ilişkilidir [54].

Karbonik anhidraz 9 (CA9), VHL ile ilişkili hipoksi yolunun bir parçasıdır ve tümör boyunca yaygın olarak yaygın membranöz immünohistokimyasal boyanma gösterir. Ayrıca Pax8, RCC, CD10, CAM5.2, AE1/AE3 ve vimentinle pozitif boyanır. AMACR değişken boyanırken Gata3, CK7 ve CK20 negatiftir [3].

Papiller renal hücreli karsinom (PRHK):

PRHK, papiller mimariye sahip diğer RHKler spesifik özellikleri olmaksızın, genellikle papiller veya tübülopapiller mimari ile tanınan malign bir neoplazm olarak tanımlanır. Eskiden yapılan Tip 1 ve tip 2 olarak alt sınıflandırma 2022 WHO'da artık önerilmemektedir [3].

PRHK, böbrek epitelyal tümörlerinin %13-20sini oluşturan böbrek hücreli karsinomun ikinci en sık görülen tipidir [55]. Çoğu PRHK yetişkinlerde görülür. Vakaların çoğu sporadik olarak ortaya çıkar, ancak bazıları 7q31deki MET onkogenindeki mutasyonlar ve kalıtsal PRHKli ailelerin üyelerinde gelişir [37]. Özellikle kronik böbrek hastalığı durumunda multifokal veya bilateral olabilir. PRHKnin yaklaşık %30u kalsifikasyon odakları içerir; spontan iskemik nekroz nedeniyle radyolojik incelemelerde hipovasküler görünme eğiliminde olup bu özelliği BHRHK'dan ayırmada kullanılmaktadır. Çalışmalarda hastaların ortalama yaşı 52 ila 66 arasında değişmektedir ve erkekler 2 kat daha fazla etkilenmektedir [56].

Genellikle PRHKler fibröz kapsül olsun ya da olmasın iyi sınırlıdır. Kesiti genelde belirgin olarak yüzeyi kanama, nekroz, köpüklü makrofajlar, kolesterol veya hemosiderine bağlı heterojen görünümdedir. Sarı, kırmızı-kahverengi veya alacalı olabilir. Kıvam, papiller yapılara işaret edecek şekilde granüler olabilir. Merkezi nekroz veya kistik dejenerasyona bağlı frajil olabilir. Yüksek dereceli PRHKler çoğunlukla tektir olup daha beyaz ve lifli bir görünüme sahip olabilir [57].

Genel olarak, PRHKnin klasik modeli (eski tip 1), küçük büyütmede genel bir bazofilik görünüm kazandıran, az veya hafif bazofilik sitoplazmalı küboidal hücrelerle kaplı düşük nükleer dereceli küçük epitel hücrelerinden oluşan tek veya çift tabaka ile kaplanmış, göze çarpmayan nükleollere sahip küçük yuvarlak ila oval çekirdekler taşıyan papiller ve tübüler yapılara sahiptir. Tanıda gerekli olmasa da yardımcı olan özellikler arasında köpüklü histiyositler ve psammoma cisimciklerdir. Sitoplazmanın berrak, eozinofilik veya hemosiderine bağlı pigmentlerle kaplı olabilir [57].

İmmünohistokimya tipik olarak, paternden bağımsız olarak AMACR için yaygın güçlü boyanma gösterir. CK7 immünohistokimyası tipik olarak önemli ölçüde pozitiflik gösterir, ancak eozinofilik tümörlerde azalır veya yoktur [58]. Vimentin ve CD10 genellikle pozitiftir.

Klasik olmayan tipte (eski tip 2) papiller mimariyi gizleyen baskın solid büyüme, ters polariteli papiller böbrek neoplazmı, bifazik hyalinize psammomatöz RHK, bifazik skuamoid/alveoler RHK veya tiroid benzeri foliküler RHK gibi neoplazmalar yer alır [59]. Genel olarak daha yüksek TNM evresi, daha büyük tümör boyutu ve genel olarak daha kötü prognoz dahil olmak üzere, klasik tipe tümörlerine göre daha agresif klinikopatolojik parametrelerle daha sık ilişkilidir [60].

Kromofob renal hücreli karsinom (KRHK):

Toplayıcı kanal interkalat hücrelerinden kaynaklanır [61]. KRHKlerin çoğu asemptomatik hastalarda tesadüfen keşfedilir. KRHKler renal hücreli karsinomların %5-7sinden sorumludur [62]. Ortalama yaş 59dur. Çoğu tümör sporadiktir. Kalıtsal nadir formlar arasında FLCN mutasyonları olan Birt-Hogg-Dubé sendromu ve PTEN mutasyonları olan Cowden sendromu yer alır [24, 63]. Sık sık somatik mitokondriyal DNA mutasyonları vardır [3].

KRHKler genellikle büyüktür ve ortalama boyutu 80 mmdir. Çoğunlukla iyi sınırlı ve kapsülsüzdürler. KRHKnin maun renginin yoğunluğu eozinofilik hücrelerin miktarıyla ilişkili olarak değişir. Tümörlerin %15inde merkezi bir skar izi ve %25inde büyük kanama ve nekroz mevcut olup, damar tutulumu nadiren görülmektedir [3].

Tümör hücreleri solid tabakalar halinde olup sıklıkla hyalinize vasküler septalarla ayrılırken; nested, trabeküler, alveolar, papiller, mikrokistik ve kistik morfoloji de gösterebilir. Sarkomatoid değişiklikler ise tümörlerin %2-8inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir [62]. KRHKnin fokal fibromüsküler psödokapsülü olabilir ve nonneoplastik böbrek tübüllerinin sıkışmasına yol açar. Hücre zarı bitki hücresine benzer şekilde belirgindir. Sitoplazma yarı saydam ve ince ağ şeklindedir. Geniş, berrak köpüklü sitoplazmaya sahip bazı daha büyük hücreler sıklıkla mevcuttur. Hiperkromatik çekirdekler ve perinükleer sitoplazmik berraklığın varlığı karakteristiktir. Ayrıca yoğun eozinofilik ve granüler sitoplazmalı hücreler karakterize edilir ise genellikle belirgin, düzensiz, buruşuk bir görünüme sahiptir ve çift çekirdekli oluşum yaygındır. KRHKnin eozinofilik modelinde eozinofilik hücreler baskın hücre tipidir. Klasik KRHKde hücreler sıklıkla kolloidal demirle yaygın sitoplazmik boyama gösterir. Ultrastrüktürel olarak KRHK, özellikle soluk hücrelerde çok sayıda sitoplazmik mikropartikül ile karakterize edilirken, eozinofilik hücrelerde mitokondri bol miktarda bulunur [64].

CK7 sıklıkla KRHKlerin >%75inde yaygın olarak ifade edilir. Genellikle KIT (CD117), SDHB ve Ksp-cadherin için pozitiftir ve sıklıkla MOC31, claudin-7 ve EpCAM ifadesini gösterirler [65] Katepsin K, KRHKlerde pozitiftir, ancak onkositomalar veya distal tübüllerdekinden daha az güçlüdür [66]. CA9 genellikle negatiftir. Vimentin negatiftir ancak sarkomatoid farklılaşması olan bölgelerde eksprese edilebilir. CD10 genellikle negatiftir ancak fokal pozitiflik gösterebilir [67].

KRHK, şeffaf hücreli RHK veya papiller RHK ile karşılaştırıldığında olumlu bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık hayatta kalma oranı %78-100dür [62]. KRHK için WHO-ISUP histolojik derecelendirmesi önerilmez. Başta nekroz ve nükleer derecelendirmeyi içeren çalışmalar olmak üzere algoritmalar üretilmeye çalışılmaktadır [68].

Toplayıcı Kanal Karsinomu (TKK):

TKK, toplayıcı kanallarından kaynaklandığı varsayılan, yüksek dereceli, ağırlıklı olarak tübüler, renal medulla temelli bir adenokarsinomdur. Hastaların üçte ikisi hematüri, sırt ağrısı, yorgunluk veya kilo kaybıyla başvurur. Akciğerler, karaciğer, kemik, adrenal bezler ve beyin de dahil olmak üzere yaklaşık %40ında metastaz mevcuttur [69].

TKKler genellikle gri-beyaz ve serttir, kanama ve nekroz vardır. Tümörler düzensiz sınırlı veya multinodüler olup korteks ve renal sinüse kadar uzanır. Lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodu tutulumu sık görülür. Satellit nodülleri yaygındır. Bildirilen tümör boyutlarının aralığı geniştir; ortalama 70 mmdir [70].

TKK tipik olarak düzensiz görünümde, infiltrasyon alanları içeren desmoplastik stroma ile tübüler ve tübülopapiller patern gösterebilir. Tümör sınırları düzensizdir ve tümör hücreleri bitişik böbrek parankiminin tübülleri ve glomerülleri arasına sızar ayrıca etkilenmemiş tübüller içinde displazi veya atipi görülebilir. Genellikle tümörün içinde ve çevresinde nötrofil infiltrasyonunu içeren belirgin bir inflamatuar reaksiyon vardır [3].

Hücreler, genellikle eozinofilik sitoplazmalı, yüksek dereceli nükleer özellikler sergiler, ancak berrak veya amfofilik olabilirler. Çekirdekler büyük, veziküler ve oldukça pleomorfik olup, belirgin nükleoluslara sahiptir. Mitozlar çok ve sıklıkla atipiktir. Apoptotik hücreler ve nekroz yaygındır. Hücre içi veya lümen içi müsin mevcut olabilir [70].

TKK tanısı, özellikle sınırlı örnek mevcut olduğunda, ürotelyal karsinom ve metastazın dikkatli bir şekilde dışlanmasını gerektirir. [65]. TKKler oldukça agresif tümörlerdir [71].

Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom:

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom, iğsi hücreleri ve miksoid stroma ile birleşen tübüller ile karakterize edilen renal epitelyal bir neoplazmdır. Genellikle böbrek korteksinde meydana gelir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve rastlantısal olarak teşhis edilir [72]. Renal neoplazmaların <%1'inden azını oluşturur. Kadınlarda daha sık görürülür. Median tanı yaşı 60'tır [72].

Tümörler çoğunlukla solid, gri-beyaz, ten rengi veya sarı kesit yüzeyine sahip, iyi sınırlı kitlelerdir. Klasik olarak bazofilik ekstraselüler müsin içeren miksoid bir stroma içinde iğsi hücrelerle birleşen düşük dereceli küboidal hücrelerle kaplı sıkıca paketlenmiş, uzamış ve anastomoz yapan tübüllerden oluşur. İmmünohistokimyasal olarak tümörler PAX8, CK7, AMACR ve nadiren CD10u eksprese eder [82]. Klasik morfolojiye sahip olanlarda ise nadiren metastaz gelişebilir [72].

Tübülokistik Renal Hücreli Karsinom (TKRHK):

TKRHK yalnızca tübülokistik büyüme gösteren, böbrek tümörlerin <%1'ini temsil eden kistik renal epitelyal neoplazmdır. Tümör korteksi ve kortikomedüller bileşkeyi tutar. Hematüri, karın ağrısı ve nadiren son dönem böbrek hastalığı görülür. Erkek ve sol taraf predominansı vardır ve medyan yaş 58,4tü r [73].

TKRHK genellikle iyi sınırlı olup boyutu ortalama 90 mm'dir. Çoğunlukla süngerimsi veya kabarcıklı ambalaj benzeri bir görünüme sahip tek bir kitle halinde oluşur. Kesilen yüzey berrak sıvı içeren küçük beyaz kistlerden oluşur. Kanama ve nekroz gözlenmez [73].

TKRHK, tek katlı yassı, küboidal, kolumnar ve hobnail epitel tabakasıyla kaplı, daha büyük kistlerle karışmış küçük ila orta büyüklükteki tübüllerden oluşur. Çekirdekler büyümüş ve düzensiz olup orta ila büyük ve belirgin nükleollere sahiptir; sitoplazmik özellikler bol miktarda eozinofilik sitoplazmayı içerir. Stroma sıklıkla fibrotiktir. Belirgin papiller, az farklılaşmış veya sarkomatoid bileşenli vakalar muhtemelen gerçek TKRHK ile ilişkili değildir [74]. Nükleoller her zaman büyük olduğundan WHO/ISUP histolojik derecelendirmesi gerekli değildir [75]. Saf TKRHK genellikle iyi prognoza sahip yavaş bir tümördür, metastaz nadir görülür [73].

Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili Renal Hücreli Karsinom:

Edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili renal hücreli karsinom, yalnızca edinsel kistik hastalığı olan hastalarda gelişen, renal tübüllerden köken alan malign bir epitelyal neoplazmdır. Tümörler sıklıkla erkeklerde görülüp multiple ve bilateraldir [76].

Genellikle uzun süreli diyaliz sonrası görülür ve gelişiminin nedenleri muhtemelen oksalat birikimi, üremi ve oksidatif stres gibi çok faktörlüdür [77].

Tümör kistin içinde veya kistle ilişkisiz olarak tanımlanabilir. Sarı-ten renkli bazen kanama veya nekroz içeren kesit yüzeyine sahiptir. Tübüler, papiller, tübülopapiller, mikrokistik ve solid patern görülebilir. Hücreler bol eozinofilik sitoplazmaya ve belirgin nükleollere sahip büyük çekirdeklere sahiptir. En karakteristik olarak tümör hücreleri, kribriform bir görünüm kazandıran intrasitoplazmik veya intersitoplazmik lümen veya deliklere sahiptir. Tümör içi oksalat kristal birikimi yaygındır [78]. Çoğu genellikle sakin bir klinik seyir izler [79].

Eozinofilik Solid ve Kistik Böbrek Hücreli Karsinom:

İlk olarak tüberoz siklerozlu hastalarda tanımlanmıştır. Sıklıkla asemptomatik olup görüntüleme sırasında tesadüfen saptanan katı ve kistik böbrek kitlesi olarak tanımlanır [80].

Böbrek korteksinde bulunur. Tipik olarak iyi sınırlı, kapsülsüz, ten rengidir. Çoğunlukla organa sınırlı ve küçüktür [81]. Solid ve kistik mimari tipiktir. Neoplastik hücreler poligonaldir ve bazofilik sitoplazmik beneklenme şeklinde granüler yapılar ile hacimli eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Ultrastrüktürel incelemeyle beneklenmenin toplanmış kaba endoplazmik retikuluma karşılık geldiği gelmektedir [82].

Kistler tipik olarak genellikle çok çekirdekli tek bir hobnail hücre tabakası ile kaplıdır. Belirgin sitoplazmik vakuolizasyon kısmi sitoplazmik berraklaşmaya neden olabilir. Çekirdekler yuvarlak ila oval olup minimal pleomorfizm ve değişken şekilde belirgin nükleoller içerir. Tümör hücreleri psammoma cisimcikleri, histiyosit ve lenfosit kümeleri ile karışık olarak bulunur. Neoplastik hücreler tipik olarak Pax8 ile pozitif boyanırken, Katepsin K ve CK20 negatif boyanır [3].

Renal Hücreli Karsinom, spesifiye edilemeyen (NOS)

RHKnin ayrı bir alt tipi değildir ancak bilinen RHK alt tiplerinden birine konamayışını ifade eder. Tüm RHK'ların %5'inden azında saptanmakla birlikte yeni alt tipler belirlenmesiyle daha da azalmaktadır [3].

Saf sarkomatoid morfolojiye sahip ve tanınabilir epitelyal bileşeni olmayan tümörler bu kategoriye yerleştirilebilir, ancak tanınan bir alt tipi, invaziv ürotelyal karsinomu ve metastatik karsinomları dışlamak için kapsamlı örnekleme ve değerlendirme gereklidir. Sınıflandırılmamış yüksek dereceli ve sarkomatoid tümörlerin dahil edilmesinin bir sonucu olarak, nekroz, lenfatik ve vasküler invazyon ve lokal yayılım yaygındır [83].

TFE3-Yeniden Düzenlenmiş Renal Hücreli Karsinomlar:

Eskiden MIT ailesi translokasyon karsinomları grubunda bulunan, TFE3 ile yeniden düzenlenmiş renal hücreli karsinomlar, birçok farklı ortak genden biriyle TFE3ü içeren gen füzyonlarını barındırır. Xp11 tanslokasyonu ile anılır. Daha önce sitotoksik kemoterapi öyküsü olması risk faktörüdür [84]. Kendine özgü makroskobik bulgusu yokken mikroskopik olarak bol miktarda psammoma cisimcikleri içeren epiteloid berrak hücrelerden oluşan papiller bir neoplazm olarak tanımlanır [85].

MiT ailesi transkripisyon faktörleri olan melan-A ve HMB45 ve katepsin K eksprese eder. TFE3 break apart FISH analizlerinin immünhistokimyasal analize göre daha faydalı olduğu kanıtlanmıştır [86]. Sağkalımı berrak hücreli RHKli hastalarınkine benzer ve papiller RHKli hastalarınkinden önemli ölçüde daha kötüdür [87].

TFEB İle Değiştirilmiş Renal Hücreli Karsinomlar:

Eskiden MiT ailesi translokasyon karsinomları grubunda bulunan TFEB ile yeniden düzenlenmiş ve TFEB güçlendirilmiş olarak ikiye ayrılan RHK'lardır ve TFEB'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. TFEB ile yeniden düzenlenmiş renal hücreli karsinomlar tipik olarak MALAT1::TFEB füzyonu ile sonuçlanan bir t(6;11)(p21;q12) translokasyonu yoluyla TFEB transkripsiyon faktörünü kodlayan geni içeren füzyonları barındırır. Yaklaşık 100 vaka bildirilmiştir ve ortalama ve medyan hasta yaşı 31dir [88].

En belirgin paterni daha büyük epiteloid hücrelerden ve bazal membran materyali etrafında kümelenmiş daha küçük hücrelerden oluşan yuvalar içeren bifazik bir neoplazmdır. Karakteristik olarak periferinde tek tek nonneoplastik renal tübülleri hapseder [3].

Melan-A ve HMB45i ve katepsin Kyi TFE3 ile yeniden düzenlenmiş tipte olduğu gibi eksprese eder [3].

TFEB amplifikasyonlu RHKlar ise TFEBi barındıran 6p21 lokusunun amplifikasyonunu göstererek TFEBin aşırı ekspresyonuna ve aşağı akış etkilerine neden olur. Yaklaşık 50 vakada tanımlanmıştır. Daha yaşlı hastalarda, daha az belirgin mikroskopik özelliklere sahip ve sıklıkla yüksek derecelidir ve daha agresif seyreder [3].

TFEB break-apart FİSH testi immünhistokimyasal analize göre daha çok tavsiye edilmektedir [89].

ELOC Mutasyona Uğramış Renal Hücreli Karsinom:

ELOC mutasyonlu renal hücreli karsinomlar, 8q21.11de ELOC geninde mutasyonlar barındırır. Eskiden Transkripsiyon Elongasyon Faktör B1 (TCEB1) olarak anılırdı. Kortekste görülürler. Hematüriye bağlı yapılan tetkiklerde ortaya çıkabilir [90]. Çoğunluğu 60 yaş üzeri erkekler oluşturmaktadır [91].

Makroskopik olarak küçük ve iyi sınırlı tümörlerdir. Mikroskopik olarak ise küçük büyütmede kalın kesişen fibromüsküler bantlar tarafından oluşturulan nodüler bir görünüme sahiptir. Büyük büyütmede ise dallanan katlanan tübüller ve iyi şekillenmiş papillalar oluşturan hacimli berrak sitoplazmaya ve belirgin hücre sınırlarına sahiptir [92].

Neoplastik hücreler sürekli olarak; değişken şiddette CK7'yle, membranöz olarak CA9'la ve CD10 boyanır. Bu neoplazmların çoğunluğu yavaş bir seyir gösterir [93].

Fumarat Hidrataz Eksikliği Olan Renal Hücreli Karsinom:

Fumarat hidrataz (FH) eksikliği olan renal hücreli karsinom, FH genindeki patojenik değişiklikler ile karakterizedir. FH-mutasyona uğramış hücrelerde genin bialelik inaktivasyonu, S -2(2-süksino)-sistein (2SC) oluşturmak üzere proteinlerin

sistein sülfhidril grubu ile protein süksinasyonu yoluyla kendiliğinden reaksiyona giren fumaratın birikmesiyle çoğalmanın ve apoptoza karşı direncin artmasına neden olur [94].

Hastalar sıklıkla yan ağrısı ve hematüri ile genellikle ileri evrede ve uzak metastazlarla birlikte büyük, tek taraflı soliter tümörlerle başvururlar [95]. Genellikle sporadik olarak belgelenmiştir ancak tanınması hastanın ailesine genetik danışmanlık verilebilmesi açısından kıymetlidir çünkü Kalıtsal Leiomyomatoz ve Renal Hücreli Karsinom Sendromu olan hastalarda %15 RHK izlenir [96].

Böbrek korteksinde görülür. Tipik mikroskopik bulgusu birden fazla karışık morfolojik model sergilemesidir. En sık görülen patern papillerdir [95].

Tümör hücrelerinde FH için negatif immünohistokimyasal boyanması ve 2SC için anormal boyanma görülmektedir [94].

FH eksikliği olan RHKler sıklıkla agresiftir, ancak bazı tümörler nükleer atipiye rağmen iyi prognoza sahip olan vakalar sebebiyle WHO/ISUP ile derecelendirmeye uygun değildir [95].

Süksinat Dehidrojenaz Eksikliği Olan Renal Hücreli Karsinom:

SDHBnin immünohistokimyasal ekspresyonunun kaybıyla karakterize, eozinofilik sitoplazmalı monoton hücrelerden oluşan malign bir böbrek epitelyal tümörüdür [3].

Böbrek parankiminde tespit edilir ve nadiren yağ, damar veya sinüslere yayılım gösterirler. Yaygın olarak asemptomatiktir. Tüm böbrek karsinomlarının <%0,05-0,2sinden sorumludur. Ortalama 35 olmak üzere, genç yetişkinlerde görülür ve erkek üstünlüğü vardır [97]. Makroskobik olarak genellikle iyi sınırlı ve ten rengi-kahverengi ila kırmızı bir kesit yüzeyi vardır [98].

Mikroskopik olarak çoğunluğu iyi sınırlı veya lobüledir ve en azından odaksal olarak ayırt edici morfolojik özelliği olan eozinofilik sitoplazmalı monoton hücrelerin tabakaları veya kompakt yuvalarını gösterir. Belirgin hücre sınırları ve ince homojen granüller yapı içermemeleriyle KRHK'den ayrılır. Tümörler genellikle soluk eozinofilik sıvıyla dolu mikrokistler içerir [97, 98] Karakteristik olarak eozinofilik veya soluk topaklanan materyal içeren sitoplazmik kalıntıların varlığıdır [115].

SDHBnin immünohistokimyasal ekspresyonunun kaybı, SDH eksikliği olan RHK tanısı için bir ön koşuldur. SDHB immünohistokimyası yapılırken ve yorumlanırken dikkatli olunmalı, internal kontrol mutlaka değerlendirilmelidir. Tümörün CD117 negatif boyanması, tümörde bol miktarda bulunan mast hücrelerine dikkati çeker. Sitokeratinler ise CK7 dahil genellikle negatiftir [3].

SDH eksikliği olan RHKlerin çoğu tek tip düşük dereceli morfoloji gösterir ve uzun süreli takipte %11 metastatik oranla olumlu bir prognoza sahiptir [99].

ALK-Yeniden Düzenlenmiş Renal Hücreli Karsinomlar:

Kromozom 2p23te anaplastik lenfoma kinaz genini (ALK) içeren gen füzyonlarıyla sonuçlanan kromozom translokasyonlarını barındırır. Cinsiyet ya da yaş seçmez. Tümörlerin çoğu başvuru anında küçük ve organa sınırlıdır. Tümörler genellikle 30 ila 70 mm arasında değişen boyutlarda, ten-gri ve alacalı bir kesit yüzeyine sahip, solid veya solid-kistik bir görünüme sahiptir [3].

VCL::ALK gen füzyonuna sahip vakalar orak şeklinde eritrositleri tespit edilmiş ve genç yaştadır. Tipik olarak iyi sınırlıdır ve periferlerinde kronik inflamasyon olabilir. Bol miktarda eozinofilik sitoplazma ve sıklıkla çarpıcı vakuolizasyon içeren poligonal neoplastik hücrelerden oluşurlar [100].

ALK proteini için immünohistokimya yararlı bir tarama testidir. Sitoplazmik vakuolizasyon gösterebilirler. İntrasitoplazmik müsin, dağınık psammoma cisimcikleri ve rabdoid morfoloji görülebilir [101].

SMARCB1 Eksikliği Olan Renal Medüller Karsinom:

SMARCB1 (INI1) eksikliği olan, tipik olarak renal medullada merkezlenen ve esas olarak orak hücre taşıyıcılığı olan hastalarda ortaya çıkan yüksek dereceli bir adenokarsinomdur. Renal korteks veya medullanın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. [3].

Renal medüller karsinom hücreleri tipik olarak infiltrasyon yapan kordonlar, yuvalar, mikrokistler, tabakalar ve tübüller şeklinde büyür. Tek tek hücre nekrozundan kaynaklanan yuvarlak boşluklar yaygındır ve mitoz sıktır. Genellikle kronik inflamatuar hücre infiltratı ve belirgin bir miksoid desmoplastik reaksiyon vardır. Karsinom hücreleri belirgin nükleer pleomorfizm gösterebilir ve veziküler kromatin,

belirgin nükleoller ve eozinofilik sitoplazmaya sahip olup rabdoid bir görünümdedir. Orak şekilli eritrositler hem tümör içindeki damarlarda hem de tümöral olmayan renal parankimde çok sıktır [102].

İmmünohistokimya ile renal medüller karsinomlar SMARCB1 proteini kaybı gösterir [102]. Kötü prognozlu olup tanı anında hastaların %90ından fazlasında metastaz mevcuttur [103].

2.2.6. Histolojik Derecelendirme

Histolojik derecelendirmenin RHKnin biyolojik davranışını öngörmede önemli olduğu uzun süredir kabul gören bir inançtır [104]. İdeal bir derecelendirme sisteminde, farklı tümör derecelerine sahip hastalar arasında hem tek değişkenli hem de önemli klinik ve patolojik özellikler ayarlandıktan sonra anlamlı sonuç farklılıkları gösterilebilmelidir.

Fuhrman ve arkadaşları 1982'de en az 5 yıllık takibi bulunan 103 hasta ile hazırladıkları çalışma ile nükleol, nükleer şekil ve nükleer boyutu içeren sınıflama yapmıştır (Tablo 2) [105].

Tablo 5: Fuhrman Derecelendirme Sistemi

	Nükleoller	Nükleer şekil	Nükleer boyut (μm)
1.Derece	Göze çarpmayan veya yok	Küçük, yuvarlak, düzgün, düzensiz	~10
2.Derece	×400 büyütmede görülebilir	×400 büyütmede dış hatları düzensiz, boyutu değişken	~15
3.Derece	×100 büyütmede bile belirgin/büyük	Belirgin düzensiz dış hatlar, büyük, hiperkromazi, boyut ve şekilde belirgin değişkenlik	~20
4.Derece	Hücreler büyük, pleomorfik, tuhaf çok loblu dev hücreler ve ağır kromatik kümeler, aşırı düzensiz dış hatlar		

Sonuç açısından farklılık gösteren sadece 3 grup tespit etmiştir: derece 1 tümörlü hastalar, derece 2 ve 3 tümörlü hastalar ve derece 4 tümörlü hastalar. Serilerinde, evre 2 ve 3 tümörlü hastalar tüm çalışma popülasyonunun %75inden fazlasını oluşturmuş ve benzer bir sonuca sahip olmuştur [106]. Ancak sınıflamada RHK alt tiplere ayrılmadan değerlendirilmiş olması sebebiyle ilerleyen yıllarda

eklenen yeni alt tipler kafa karışıklığına neden olduğu, nükleer çap objektif olarak değerlendirilebilse de nükleer pleomorfizm kriterleri zayıf bir şekilde tanımlanması ve hangi kriterlerin daha önemli olduğuna dair bir çalışma olmaması çelişkili özellikleri olan vakalarda fikir ayrılıklarını getirdi. Yapılan çalışmalarda ise nükleolar belirginliğin papiller ve berrak hücreli tiplerde diğer verilere göre daha patolojik tümör (pT) evresi ile daha fazla ilişkili olduğu görüldü. Bunun üzerine Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2012 Konsensüs Konferansında toplanılarak yapılan çeşitli anketleri değerlendirerek ortak fikir ve dil oluşturulmaya çalışıldı. Nükleolar belirginlik 1 ila 3. dereceleri tanımlarken belirgin nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve rabdoid veya sarkomatoid değişiklikler 4. derece tümörlerin özellikleridir (Tablo 3) [3].

Derecelendirme amacıyla değerlendirilmesi gereken minimum tümör alanı konusunda netlik olmamasına rağmen tek bir büyük büyütme alanını doldurması çoğunlukla yeterli görülürken en yüksek derecenin rapor edilmesi gerektiği konusunda fikir birliğine varıldı [106].

Dört dereceli WHO/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (İSUP) derecelendirme sistemi, sistemin prognozu tahmin etmek için kullanılmasına izin verecek yeterli sonuç verisi bulunan kanserler olan daha çok veri bulunana kadar KRHK saf dışı bırakılarak BHRHK ve PRHKnin derecelendirilmesinde kullanılması için önerildi [106]. 5. Basım (2022) WHO'da ise yeni alt tiplerin tanımlanması ve bilgi birikiminin artmasıyla daha geniş bir değerlendirme yapıldı [3].

Tablo 6: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom için WHO/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecelendirme sistemi

Grade	Tanım
1. Grade	Nükleol yok veya göze çarpmıyor ve ×400 büyütmede bazofilik
2. Grade	Eozinofilik nükleoller ×400 büyütmede gözleniyor ancak ×100 büyütmede belirgin değil
3. Grade	×100 büyütmede nükleol belirgin ve eozinofilik
4. Grade	Karsinom hücreleri aşırı nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve/veya herhangi bir miktarda sarkomatoid veya rabdoid farklılaşma sergiler

2.2.7. Böbrek Karsinomlarda Evreleme

Tümör evresi, hastalığın anatomik yayılım ve tutulum derecesini yansıtır ve RHKnin klinik davranışını ve sonucunu tahmin etmede en önemli faktör olarak kabul edilir [107]. 2017 yılında AJCC Kanser Evreleme El Kitabının 8. baskısında ve 5. Basım (2022) WHO'da aynı sistem kullanılmaktadır. Böbrekte ortaya çıkan karsinomlar için evreleme parametreleri ve primer tümör (T), bölgesel lenf düğümleri (N) ve uzak metastaz (M) için tanımlar verilmiştir (Tablo 4 ve 5). T1 ve T2 tümörler böbrekte lokalizedir ve en büyük boyutlarına göre tanımlanır [3] [108].

Bölgesel lenf düğümleri, böbrek hiler, kaval (prekaval, interaortokaval, parakaval, ve retrokaval) ve aortik (preaortik, paraaortik ve retroaortik) olarak tanımlanır. Bölgesel olarak tanımlanmayan uzak lenf nodları metastaz olarak değerlendirilir. Metastaz olarak değerlendirilen diğer alanlar yaygın olarak bölgeler arasında kemik, karaciğer, akciğer, beyin, ipsilateral ve kontralateral adrenal bezler bulunur. RHKlerin olağandışı bölgelere (nazal sinüsleri, penis, cilt vb.) metastaz yapabildiği de görülmektedir [128].

Tablo 4: Renal Hücreli Karsinomlarda TNM evrelemesi

T – Primer Tümör		
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümöre dair kanıt yok	
T1	Tümör en büyük boyutu 7 cm veya daha az, böbrekle sınırlı	T1a Tümör 4 cm veya daha az
		T1b Tümör 4 cm'den büyük ancak 7 cm'den fazla değil
T2	Tümörün en büyük boyutu 7 cm'den büyük, böbrekle sınırlı	T2a Tümör 7 cm'den büyük fakat 10 cm'den küçük
		T2b Tümör 10 cm'den büyük, böbrekle sınırlı
T3	Tümör majör damarlara veya perinefrik dokulara yayılmış ancak aynı taraftaki adrenal beze ve Gerota fasyasını aşmamış	T3a Tümör renal vene veya onun segmental dallarına uzanmış veya tümör pelvikalisiyel sistemi invaze etmiş veya tümör perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusunu (peripelvik) invaze etmiş ancak Gerota fasyasını aşmamış
		T3b Tümör diyaframın altındaki vena kavaya uzanmış
		T3c Tümör diyaframın üstündeki vena kavaya uzanmış veya vena kava duvarını istila etmiş
T4	Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılmış (aynı taraftaki adrenal beze bitişik yayılım dahil)	

N – Bölgesel Lenf Düğümleri		
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Bölgesel lenf nodları hiler, abdominal para-aortik ve parakaval nodlardır. Lateralite N kategorilerini etkilemez.
N1	Bölgesel lenf nod(lar)ında metastazı	
M – Uzak Metastaz		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz	

İpsilateral taraf sürrenalde doğrudan yayılma T4 olarak değerlendirilirken, bunun dışındaki yayılımları ve karşı sürrenale yayılımı metastaz olarak değerlendirilir. AJCC'ye göre görüntüleme ve intraoperatif bulgularda sürrenal tutulum kanıtı varsa enblok rezeksiyon önerilirken, normal görünümde ise sürrenal rezeksiyonu gerekli görülmez [128].

Yakın zamanda yapılan bir prospektif gözlemsel kohort çalışmasında, tüm hastaların %60'ı, %87'si evre 1a ve %36'sı evre III veya IV hastalığı olmak üzere tesadüfen başvurduğu belirtilmektedir [109].

Tablo 5: Renal Hücreli Karsinomlarda TNM evreleme grupları

Evre	T (TÜMÖR ÖLÇÜSÜ)	N (LENF NODU İNVAZYONU)	M (METASTAZ)
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.3. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TEDAVİ

RHKnin küratif tedavisi cerrahi rezeksiyonla gerçekleştirilebilir. Parsiyel nefrektomi, küçük T1 RHK için tercih edilen tedavi seçeneğidir, çünkü özellikle radikal nefrektomiye kıyasla daha düşük böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler

mortalite riski ile ilişkilidir ancak parsiyel nefrektomide de postoperatif kanama, idrar kaçağı gibi komplikasyon görülme sıklığının yüksek olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle ürologlar, cerrahi planlama için tümörün boyutu, lezyonların sayısı (çoklu ve/veya iki taraflı tümörlerin varlığı gibi) ve tümörün yeri dahil olmak üzere çeşitli faktörleri dikkate alarak çeşitli skorlama sistemleriyle ameliyat şekillerine karar verir. Tümörün konumu böbreğin üst/orta/alt olmak üzere hangi kutupta olduğu, ön veya arka olmak üzere renal korteksteki konumu, medial veya lateral kenardaki konumu ve ekzofitik veya endofitik tümörün varlığı gibi faktörler ile değerlendirilir. Tümörün renal sinüs, perinefrik yağ dokusu, renal ven, vena kava inferior, komşu organlar, uzak organlar ve lenf nodlarını tutması tedavi planlaması için gerekli olan kritik bilgilerdir. Özellikle küçük, lokalize T1 RHKnin tedavisinde dikkatli seçilmiş hastalarda parsiyel nefrektomiye kıyasla aktif izlem ve lokal ablatif tedaviler giderek daha fazla dikkate alınmaktadır [110]. Hala Avrupa Üroloji Derneği'nin 2022 kılavuzuna göre lokalize RHK'li hastalarda kür elde etmek için cerrahi önerilmesi, T1 tümörü olan hastalara parsiyel nefrektomi önerilmesi, ablasyon uygulanacaksa önceden alınmış bir biyopsi materyalinin bulunması ve hastalarla onkolojik sonuçlar ile komplikasyonlar açısından zararlar/faydalar hakkında tartışılması güçlü tavsiyeler arasındadır [111].

Lokal olarak ilerlemiş T2 ila T4 RHK ve parsiyel nefrektomi yaklaşımına uygun olmayan kompleks tümörler radikal nefrektomiden fayda görebilir. Başvuru anında metastatik hastalık oranları yapılan çalışmalarda hasta serilerine göre farklılık göstermekle birlikte, yaklaşık 10 hastadan 1inde görülür [112]. Uzak metastazların en yaygın bölgeleri, azalan sırayla akciğerler, kemik, retroperitoneal ve mediastinal lenf nodları, karaciğer ile beyindir [128].

Avrupa Üroloji Derneği'nin 2022 klavuzuna göre; T2 tümörleri ve parsiyel nefrektomi ile tedavi edilemeyen lokalize kitleleri olan hastalara laparoskopik radikal nefrektomi önerilmeli, açık da dahil olmak üzere herhangi bir yaklaşımla parsiyel nefrektominin uygun olduğu T1 tümörlü hastalarda minimal invaziv radikal nefrektomi yapılmamalı ve minimal invaziv cerrahi onkolojik, fonksiyonel ve preoperatif sonuçları tehlikeye atabilecekse uygulanmaması güçlü kanıtlarla tavsiye edilmektedir [111].

Metastazektomi ile radikal nefrektomi, oligometastazlı dikkatle seçilmiş hastalar için bir seçenek olmaya devam etmektedir. Benzer şekilde ileri evre RHKda dahi sitoredüktif nefrektomi düşünülebilse de ileri evre RHKli birçok hastada multifokal metastatik hastalık mevcut olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir [111].

Primer tümörü yerinde olan ve tek veya oligometastatik rezektabl tümörü olan hastalarda yalnızca tüm tümör depositleri eksize edildiğinde potansiyel olarak küratiftir. Metastatik hastalığı olan çoğu hasta için sitoredüktif nefrektomi (SN) palyatiftir ve sistemik tedaviler gereklidir [113].

RHK'da tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, ileri evre RHK için hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi dahil olmak üzere çok sayıda FDA onaylı terapötik seçeneğin geliştirilmesinin yolunu açmıştır. Ancak BHRHK dışındaki alt tiplerde veri yetersizliği sebebiyle Avrupa Üroloji Derneği'nin 2022 kılavuzunda tedavi önerisi bulunmamaktadır [111].

Adjuvan radyasyon tedavisinin sağkalımı artırdığına dair kanıt yoktur [114]. Radyoterapi ve kemoterapiye direnç nedeniyle, anti-anjiyogenez ilaçlar son yirmi yılda metastatik RHKde ana tedavi yaklaşımı olarak kullanılmış ve hastaların hayatta kalma süresini uzatmıştır [115]. Ancak son yıllarda hedefe yönelik tedaviye direnç ve toksisite sebepli tedavi sonlanımları rapor edilmektedir [111].

RHK tedavisi için önerilen stratejiler; risk faktörleri iyi olan RHK'de birinci basamak tedavi olarak sunitinib ve pazopanib kullanılırken, ikinci basamak tedavi olarak kabozantinib ve nivolumab kullanılır. Orta veya kötü risk faktörlerine sahip RHK için kombinasyon tedavisi gereklidir [116].

2.4. TAKİP

Hastaların ne kadar süreyle veya ne sıklıkta izlenmesi gerektiği veya hangi testlerle izlenmesi gerektiği konusunda tek tip bir fikir birliği yoktur; çeşitli protokoller mevcuttur.

Genel olarak cerrahi rezeksiyondan sonraki 5 yıllık yakın takip önerilmekle birlikte bazı çalışmalarda orta ila yüksek riskli cerrahi olarak rezeke edilmiş lokalize renal hücreli karsinomun 5 yıldan sonra da takip edilmesini önermektedir [117].

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı; yakın takibin, aktif sürveyans yoluyla yönetimin rezeksiyon veya ablasyonla tedavi edilen hastalarda da gerekli olduğunu belirtmektedir. Cerrahi olarak tedavi edilen lokalize tümörlerin nüksetmesi, vakaların yaklaşık %30unda genellikle uzak metastazla ilk üç yılda meydana gelir. Ablatif tedavi sonrasında lokal nüks, cerrahi rezeksiyona göre daha sık görüldüğünü bildirmektedir [43].

Hem Amerikan Üroloji Derneği hem de Amerikan Radyoloji Koleji, lokalize renal hücreli karsinomun aktif gözetimi ve tedavi sonrası takip görüntülemesi için benzer kılavuzlar yayınlamıştır. Bunlara göre renal hücreli karsinomun cerrahi eksizyonu veya ablasyonu sonrası takip ve aktif gözetim için uygunsa kontrastsız veya kontrastlı abdominal BT veya MR önerilir. Lokalize tümörlerin aktif gözetiminde aktif gözetimin başlamasından sonraki 6 ay içinde karın BT veya MRı ve ardından en az yılda bir kez BT, MR veya ultrasonografi, toraksın en az yıllık olarak görüntülenmesi önerilmektedir. Tedavi sonrası takipte ise risk grubuna göre planlama yapılması önerilmektedir [46].

2.5. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ

Tümörler, immün baskılayıcı hücreler ve immün baskılayıcı aracılardan oluşan bir immün baskılayıcı TMÇ yaratarak, klinik olarak ilgili bir kansere yol açma yeteneklerini geliştirir [118]. TMÇnin bileşimi tümör türleri arasında değişiklik gösterir ancak ortak özellikleri arasında çeşitli hücreler (fibroblastlar, adipositler, nöronlar, endotel hücreleri, bağışıklık hücreleri ve kök hücreler) ve salgılanan moleküller (sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri vb.) bulunur [119]. Tümör mikroçevresinin tümör oluşumunda, tümör anjiyogenezinde ve hedefe yönelik tedavilere karşı ilaç direnci gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [120]. İleri evre RHK tanısı alan hastaların mevcut sistemik tedavilere yanıt vermemesi, direnç ve toksisite gelişmesi rapor edilmektedir [111]. RHK tümör hücrelerinin büyümesi, tümör mikroçevresini yapısal ve hücresel düzeyde değiştirmektedir. Hücresel olarak, miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin, tümörle ilişkili makrofajların (TİMl er) ve T düzenleyici (Treg) hücrelerin anormal birikimi, tümör mikroçevresini önemli ölçüde değiştirdiği ve RHKnin malign potansiyelini arttırdığı bildirilmiştir [121].

Lasorsa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TMÇdek i metabolik yolakların araştırılmasının, immünsüpresyonun azaltılması ve metastazın sınırlanmasını sağlayabilecek yeniliklere neden olabileceğini öngörmektedir. Yeni öngörücü biyobelirteçlerin geliştirilmesi, optimal terapötik rejimlerin benimsenmesi veya bunların risk modellerine uygun olarak birleştirilmesi RHK hastalarının hayatta kalma sonuçlarını, terapötik güvenliğini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için yararlı olabilir [119].

Mast Hücreleri (MH):

Tümör hücreleri, MH'lerin TMÇ'ye çekilmesini destekleyen kemokinleri salgılar. Tümör hücreleri, MH'leri üç farklı yolla aktive eder: doğrudan temas yoluyla aktivasyon, veziküllerin salınımı ve aktif kimyasal mediatörlerin salınımı. MH'leri tümör hücrelerinin biyolojik özellikleri ve fenotipik değişiklikleri üzerinde çift yönlü bir etki gösterir [7]. MHlerin birçok solid tümöre sızabildiği iyi bilinmektedir [122].

MHler i, biyoaktif mediatörler salgılayarak veya doğrudan hücre-hücre teması yoluyla tümör hücrelerinin çoğalmasını ve mezenkimal epitelyal geçişi indüklenmesi veya tümör hücrelerinin kemotaksisinin indüklenmesi yoluyla metastazı teşvik eder. MHler i tümör hücrelerinin çoğalmasını kanser ilişkili fibroblasta bağlı veya ekzosom aracılı endositoz yoluyla engellediği gibi tümör hücrelerinin doğrudan fagositozunu ve apoptozunu indüklerler [7].

Hem pro-tümöral hem de anti-tümör etkileri bulunur. Anjiyogenez, lenfanjiyogenez, fibrozis ve metastaz gibi tümörün ilerlemesine yol açan farklı süreçleri destekleyebildiği gibi pro- veya anti-tümör işlevleri gerçekleştirebilen diğer bağışıklık hücrelerinin tümöre alınmasını indükleme yeteneğine sahiptir [122].

Yapılan çalışmalarda MH yoğunluğu ile RHK'da immünsüpresyon ve anjiogenez ile ilişkili bulunmuş çalışmalar olsa da ilişkilendirilmediği çalışmalar da mevcuttur [8] [123, 124].

MH granülleri Romanowsky kombinasyonları (Wright, Giemsa, May-Grünwald Giemsa ve Leishman), toluidin mavisi ile metakromatik histokimyasal boyanma gösterebilir. İmmün histokimyasal olarak ise CD117 ve Triptaz kullanılanılabilir [125].

Tümörle İlişkili Makrofajlar (TİMl er):

TİMler d okuda yerleşik makrofajlar veya kemik iliği kaynaklı infiltre makrofajlar gibi farklı kaynaklardan ortaya çıkabilir. Makrofajlar ve nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklığın antikanser fagositik efektörleridir [119].

İshii ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hasarlı böbrek korteksinde bulunan M2 benzeri makrofajların arttığını ve böbrek kanserine ilerlemesine katkı sağladığını tespit etmiştir [126]. TİMler başlangıçtan anjiyogenez, metastaz ve immün kaçışa kadar değişen farklı tümör oluşum süreçlerinde yer alabilmektedir. Makrofaj polarizasyonu yalnızca intrensek sinyale bağlı olmakla kalmaz, aynı zamanda TMÇdeki immün, stromal ve kanser hücreleri tarafından bağlama bağlı bir şekilde düzenlenir. M1 polarizasyonu Th1 sitokinlerine bağlıdır; M1 makrofajları pro-enflamatuar sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri gibi toksik bileşikler salgılar [119].

Th2 sitokinleri ise enflamasyonu azalttığı ve anjiyogenezi, yara iyileşmesini ve doku yeniden şekillenmesini desteklediği bilinen M2 makrofajlarını teşvik eder. M2-TİMlar genelde zayıf antijen sunumu ile karakterize edilir ancak aynı zamanda anjiyojenik faktörler (VEGF), doku yenileme metalloproteazları (MMPler), katepsinler, TGF-β, IL-10, prostaglandin E2 gibi çeşitli moleküllerin üretimini arttırır. Bu moleküller lenfosit ve makrofaj çoğalmasını ve işlevlerini sınırlar. Bu nedenle M2-TİMl er tümör oluştuktan sonra bağışıklık gözetim sistemini baskılayarak ve ECMyi (ekstrasellüler matriks) değiştirerek tümör büyümesini hızlandırır [119]. BHRHK örneklerinde, TİM popülasyonları tarafından M2 benzeri durumlarda baskınlık olduğu saptanmıştır. M2 makrofajları renal tümörlerin TMÇsinde en çok bulunan immün hücre olduğundan, içinde bulunduğu mekanizmalar önemlidir [118].

CD163 özellikle insan makrofajlarında eksprese edilen ve insan M2 makrofajlarının kullanışlı belirtecidir [127].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında Renal Hücreli Karsinom tanısı almış radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış vakalar çalışmaya alındı. Çalışmaya her yaş grubundan ve her iki cinsiyetten olgular dahil edildi. Olguların hematoksilen eozin (H&E) boyalı lamları ve formalin ile fikse edilmiş parafine gömülmüş blokları patoloji arşivinden çıkarıldı. İmmünhistokimyasal inceleme için tümör içerenler lamların hepsi ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Nükleer derecenin en yüksek olduğu en yoğun tümör dokusu, tümör stroması ve tümör çevresi içeren: nekroz, hyalinizasyon, eski kanama alanları, fiksasyon ve ezilme artefaktı içermeyen lamlar seçilerek bloklar belirlendi. Bloklara immün histokimyasal / histokimyasal işlem uygulandı.

3.2. HİSTOPATOLOJİK ve KLİNİK PARAMETRELER

Olgulara ait histopatolojik bulgular patoloji raporlarından elde edildi. Yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, nükleer derecelendirme, büyüme paterni, anjiolenfatik invazyon, hiler yağlı doku invazyonu, renal ven invazyonu, nekroz, damar cerrahi sınır, üreter cerrahi sınır, yumuşak doku cerrahi sınır, parankim cerrahi sınır, uzak metastaz ve genel sağkalım parametreleri değerlendirmeye alındı. 5. Basım (2022) WHO Tümör Sınıflandırma- Üriner ve Erkek Genital Tümörler kitabının sınıflamasına göre değerlendirildi. Renal hücreli karsinom tanısı alan tipler dahil edilirken benign ve malignite potansiyeli belirsiz alt tipler çalışmaya katılmadı. Tümör derecelendirmesi WHO/ISUP nükleer derecelendirme sistemi kullanıldı. Tümör boyutu ve lokalizasyonu radyoloji bulgularıyla korele edildi.

Klinik ve sağ kalım bulguları hastane arşivinden elde edildi. Nüks, metastaz varlığı, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri belirlendi. Genel sağ kalım süresi rezeksiyon materyali raporunda böbrek hücreli karsinom tanısı aldığı tarih ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak kabul edildi. Hastalıksız sağ kalım süresi tanı tarihiyle belgelendirilmiş nüks- metastaz tarihi arasındaki süre olarak belirlendi. İki sağ kalım parametresi ay cinsinden hesaplandı.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME- ALINMAMA KRİTERLERİ

Patoloji arşivinde parafin bloğu olan hastane veri tabanında klinik bulgularına ulaşılan histopatolojik ve klinik parametrelerde bahsedilen kriterleri karşılayan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastanemizde 2023 yılı da dahil olmak üzere takipli olan veya bu süre dahilinde vefat etmiş hastalar değerlendirildi. Tanı öncesi veya sonrası ikinci primer malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tümör materyalinin tamamını nekroza gittiği vakalar çalışma örneklerinden çıkarıldı. Uygulanan immünhistokimyasal/ histokimyasal boyama sonucunda iç kontrolü çalışan, lamdan dökülmemiş vakalar değerlendirildi. Parafin bloğuna ve klinik verilerine ulaşılamayan olgular çalışmaya alınmayarak immünhistokimyasal/ histokimyasal işlem uygulanmadı.

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM ve DEĞERLENDİRME

İmmünhistokimyasal inceleme için, formalin tesbitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 µm kalınlıktaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lamlara alındı ve 70ºC'de en az 1 saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünhistokimyasal boyama süreci tam otomatik immünhistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760- 500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Cell Marque marka (ABD), MRQ-26 klon CD163 kullanıma hazır fare monoklonal antikoru kullanıldı. Zıt boyaması boyama cihazında, hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

Hazırlanan lamlar Leica Aperio AT2 cihazında 40x objektif ile dijitalleştirildi ve svs formatında dijital görüntüler oluşturuldu. Her bir tümör içeren lamda tümör içeren alan nekrozlu ve kistik alanlar ile artefaktlar değerlendirme dışı bırakılarak işaretlendi. Tümör periferindeki 1mm'lik alan işaretlendi. Virasoft Yazılım tarafından geliştirilen Virapath dijital görüntü analizi ile dijital slaytlar değerlendirildi. Anote

edilen alanlar mm^2 olarak hesaplandı. Analizde tile ekstraksiyonu, renk dekonvolüsyonu, morfolojik filtreler, eşik değeri metodu ve hücre bölütleme algoritmaları kullanıldı. Çekirdeği morfolojik form ve boyutta tespit eden ve bunları piksel rengine ve yoğunluğuna göre pozitif veya negatif olarak sınıflandıran nükleer sınıflandırma, algoritma teknikleri ile oluşturuldu. Kalibrasyon paneli ile tümör çekirdekleri boyut, renk ve şekil özelliklerine göre sınıflandırıldı. Kahverengi eşik değeri, kahverengi çekirdek bölütlemesi ve kahverengi blur hassasiyeti ayarları ile pozitif hücre sınırları belirlenerek pozitif çekirdeklerin ayrımı sağlandı. Boyanma yoğunluğundaki farklılıkların optimizasyonunu yapabilmek için koyu, orta ve açık kahverengi renk değişim ayarı kullanıldı. Minimum kahverengi çekirdek ve artefakt hassasiyeti ayarları ile pozitif hücre özelliği göstermeyen artefakt boyanmalar elendi. Beyaz boşlukları doldurma ayarı ile boyanmadan kaynaklı ortası boş negatif çekirdeklerin algoritma tarafından bulunması sağlandı. Mavi eşik değeri ve mavi çekirdek bölütlemesi ayarları ile negatif hücre sınırları belirlenerek negatif çekirdeklerin bulunması sağlandı. Minimum mavi çekirdek ayarı ile negatif hücre özelliği göstermeyen artefakt boyanmalar elendi. Stroma çekirdek ayarı, stroma çekirdeği ve negatif tümör çekirdeği ayrımı için kullanıldı. Bu ayar, hücreyi şekline göre sınıflandırmamıza olanak tanıyan morfolojik öznitelik ekstraksiyonu teknikleri ile oluşturuldu. Negatif hücre çekirdekleri mavi, stromal çekirdekler kırmızı ve pozitif hücre çekirdekleri yoğunluklarına göre az yoğundan en yoğuna sarı, turuncu ve kahverengi renklerle görselleştirildi. Koyu ve orta yoğunluktaki kahverengi hücreler CD163 pozitif kabul edildi. Pozitif kabul edilen hücrelerin, anote edilen alandaki toplam hücrelerin yüzde kaçı olduğu hesaplandı. Birim alana (mm^2) düşen pozitif hücre sayısı tespit edildi. İşlemler tümör alanı (intratümöral) ve tümörün 1 mm çevre alanı (peritümöral) için kategorize edildi.

3.5. HİSTOKİMYASAL YÖNTEM ve DEĞERLENDİRME

Formalin tespitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 3µm kalınlıktaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lambalara alındı 80 derecede etüvde bir saat kurutuldu deparafinizasyon işlemi için iki kez 15'er dakika ksilen, iki kez 5'er dakika alkolle muamele edildi. Ardından su ile yıkandı. Kullanıma hazır Bio Optica (İtalya), 05-B23001 kodlu Toluidin Blue Polychrome boyasında 3 dakika

bekletildi. Ardından oda havasında kurumaya bırakıldı. Entellan kullanılarak lamelle kapatıldı.

Hazırlanan lamlar Leica Aperio AT2 cihazında 40x objektif ile dijitalleştirildi ve svs formatında dijital görüntüler oluşturuldu. Her bir tümör içeren lamda tümör içeren alan nekrozlu ve kistik alanlar ile artefaktlar değerlendirme dışı bırakılarak işaretlendi. Tümör periferindeki 1mm'lik alan işaretlendi. 40'lık büyütmede bilgisayar monitöründe granüleri mor boyanmış hücreler manuel olarak işaretlendi ve manuel sayıldı. Yazılım tarafından geliştirilen Virapath dijital görüntü analizi ile dijital slaytlar değerlendirildi. Anote edilen alanlar mm^2 olarak hesaplandı. Analizde tile ekstraksiyonu, renk dekonvolüsyonu, morfolojik filtreler, eşik değeri metodu ve hücre bölütleme algoritmaları kullanıldı. Kalibrasyon paneli ile tümör çekirdekleri boyut, renk ve şekil özelliklerine göre sınıflandırıldı. Beyaz boşlukları doldurma ayarı ile boyanmadan kaynaklı ortası boş negatif çekirdeklerin algoritma tarafından bulunması sağlandı. Mavi eşik değeri ve mavi çekirdek bölütlemesi ayarları ile negatif hücre sınırları belirlenerek negatif çekirdeklerin bulunması sağlandı. Pozitif kabul edilen hücrelerin, anote edilen alandaki toplam hücrelerin yüzde kaçı olduğu hesaplandı. Birim alana (mm^2) düşen pozitif hücre sayısı tespit edildi. İşlemler tümör alanı (intratümöral) ve tümörün 1 mm çevre alanı (peritümöral) için kategorize edildi.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verilmiştir. İki grup arasındaki fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla grup arasında fark olup olmadığına tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile bakıldı. "Tek yönlü varyans analizi" (ANOVA) sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı "çoklu karşılaştırma testi" (Bonferroni ya da Tamhane's T2) ile kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferroni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane's T2 testine bakılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki kare testinden, sağ

kalım sürelerinin değişkenlere göre farklılıklarının incelenmesinde kaplan maier analizi ve cox regresyon analizinden yararlanılmıştır. Anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir.

3.7. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na başvuruldu. 28.08.2023 tarihinde "2023/514/256/22" karar numarası ile onay alındı (bakınız EK-2).

3.8. ÖZGÜNLÜK

Çalışmanın özgünlük açısından değerlendirilmesi için "Turnitin" intihal analiz programı kullanılmış olup "Kaynaklar" bölümü hariç %8 benzerlik saptanmıştır. (bakınız EK-3)

4. BULGULAR

Çalışmaya 69'u kadın (%40,4) ve 102'si erkek (%59,6) olmak üzere 171 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki yaşları 21 ile 92 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58,01±12,109 olarak saptandı. 100 (%58,5) hasta 60 yaş ve altındaydı [128]. Demografik özellikler ve klinik parametrelerin dağılımı Tablo-6'de gösterildi.

Hastaların 37'sinin parsiyel nefrektomi, 134'ünün radikal nefrektomi materyali olduğu görüldü.

Hastaların 141'inin (%82,5) hayatta ve 30'unun (%17,5) ex olduğu tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların genel sağkalımları 1 ay ile 83 ay arasında değişmekte olup, ortalama genel sağ kalım 41,73±20,640 ay olarak hesaplandı. Tanı anından nüks-metastaz tespitine kadar geçen süreler değerlendirildiğinde ortalama 36,58±22,92 olarak saptandı. Ayrıca ortalama beklenen genel sağ kalım süresi ortalama 70,398±2,085 ay olarak saptandı.

Hastalar 6 ay ila 1 yıl aralıklarla batın BT ile değerlendirildi. Gereklilik halinde toraks BT ve beyin MR görüntüleri ile tüm vücut PET görüntüsü ile değerlendirildi.

13'ü tanı anında olmak üzere 47 (%27,5) hastada nüks/metastaz gelişti. Bazı hastalarda birden fazla organda metastaz mevcuttu. 27 hastada (%15,7) akciğer, 17 hastada (%9,9) kemik, 12 hastada (%7) karaciğer, 10 hastada lenf nodu metastazı (%5,8), 8 hastada (%4,6) beyin metastazı ve 7 hastada (%4) sürrenal metastaz saptandı. Ayrıca 2 hastada tiroid, 1 hastada nazofarinks, 1 hastada larinks, 1 hastada el deri ve deri altı dokuda, 1 hastada ayak deri ve deri altı dokuda, 1 hastada periton,1 hastada omentum ve 1 hastada batın ön duvarında metastaz saptandı. 4 hastada ise inferior vena kavada tümör trombüsü mevcuttu. 4 hastada opere böbrek lojunda nüks gelişti. Bir hastada tanı anında bir hastada ise takibinde karşı böbrekte RHK tanısı kondu.

Hastaların 25'ine (%14,6) takip süresince adjuvan kemoterapi tedavisi verildiği öğrenildi. 24'ü sunitinib ve 1'i pazopanib olmak üzere 25 hasta ilk kemoterapötik tedavi olarak tirozin kinaz inhibitörü tedavisi aldı. 12 hasta ise devamında nivolumab tedavisi ve 2 hasta ise nivolumabdan sonra kabozantinib tedavisi aldı.

Tablo 6: Demografik özellikler ve klinik parametrelerin dağılımı

		N (Sayı)	% (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	102	59,6
	Kadın	69	40,4
Tanı Anındaki Yaş	ort±ss (min-maks)	58,01±12,109 (21-92)	
	≤60	100	58,5
	>60	71	41,5
Mortalite	Hayatta	141	82,5
	Ex	30	17,5
Genel sağ kalım (ay)	ort±ss (min-maks)	41,73±20,644 (1-83)	
Hastalıksız sağ kalım (ay)	ort±ss (min-maks)	36,58±22,92 (0-83)	
Beklenen genel sağ kalım (ay)	ort±ss (min-maks)	70,398±2,085 (66,312-74,484)	
Kemoterapi alma	Yok	146	85,4
	Var	25	14,6
Metastaz	Yok	124	72,5
	Var	47	27,5

HT, obezite, edinilmiş kistik hastalık, sigara içiciliği, mesleki maruziyet ve genetik duyarlılık etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir [3]. Bizim hastlarımızda ise 129'unda %75,4 ünde en az bir etiyolojik faktör bulunmaktadır. Bunlardan %28,6'i sigara kullanmakta iken %55'inde HT bulunmaktadır. 10 hasta obezite tanılıdır. 6 hastada kronik böbrek yetmezliği ve 1 hastada uzun süreli diyaliz öyküsü mevcuttur. Ayrıca %34'ünde DM ve %12,8'inde böbrek taşı bulunmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7: Etiyolojik parametrelerin dağılımı

		N (Sayı)	% (Yüzde)
Sigara kullanma	İçmiyor	29	17,0
	İçiyor	49	28,6
	Bilinmiyor	93	54,3
HT	Yok	77	45
	Var	94	55
DM	Yok	113	66
	Var	58	34
Böbrek taşı	Yok	149	87,1
	Var	22	12,8

Histopatolojik verilerin değerlendirilmesinden Tablo-8'de bahsetmekteyiz. Hastaların tümör lokalizasyonu incelendiğinde %55,3'ünde tümör sağ tarafta ve %44,7'sinde sol tarafta olduğu, poller incelendiğinde %26,3'ünde alt polde, %37,4'ünde orta polde, %24'ünde üst polde olduğunu ve %12,3'ünde bir pole sınırlı olmadığını gördük.

Tümör tiplerine göre berrak hücreli RHK 131 (% 76,6), kromofob RHK 16 (% 9,4), spesifiye edilemeyen (NOS) RHK 14 (%8,2), papiller RHK 9 (%5,3) ve süksinat dehidrogenez eksikliği olan RHK 1 (%0,6) olarak dağılmaktaydı.

En büyük tümör çapı 19 cm olup, ortalama 6,03±3,38 cm'dir. Ortalama tümör hacmi 235,1±414,30 cm^3'tür. En az 0,4 cm^3, en fazla 2535 cm^3'tür.

Tümörlerin nükleer dereceleri WHO/ISUP'a göre değerlendirdiğimizde 2'si (%1,2) derece 1, 76'sı (%44,4) derece 2, 49'u (%28,7) derece 3, 27'si (%15,8) derece 4 olarak değerlendirilirken, 16'sı (%9,4) kromofob RHK ve 1'i süksinat dehidrogenez eksikliği olan RHK tanılı olduğundan WHO/ISUP'a göre değerlendirilmedi. 79'u (%51,3) düşük nükleer derece (derece 1-2) ve 75'i (%48,7) yüksek nükleer derece (derece 3-4) olarak değerlendirdik [128].

12 (%7) tümör dokusunda sarkomatöz diferansiasyon saptanan hastanın tanı dağılımları; 6'sı NOS RHK, 4'ü BHRHK, 1'i KRHK ve 1'inde klasik olmayan PRHK şeklindeydi.

pT evresi; T1a olarak kabul edilen 44, T1b olarak kabul edilen 31, T2a olarak kabul edilen 6, T3a olarak kabul edilen 76, T3b olarak kabul edilen 1 ve T4 olarak kabul edilen 13 hasta olarak değerlendirilirken T2b ve T3c olarak kabul edilen hasta olmadı [3].

Ayrıca %31,2'sinde perinefrik yağlı doku invazyonu, %43,3'ünde böbrek kapsülü tutulumu, %45,0'inde hiler yağlı doku invazyonu, %34,7'sinde mikroskobik anjiolenfatik invazyon, %35,7'sinde nekroz, %33,9'unda renal ven invazyonu, %0,6'sında üreter cerrahi sınır invazyon, %3,5'inde damar cerrahi sınır invazyon, %12,3'ünde yumuşak doku- parankim cerrahi sınır pozitifliği ve %14'ünde yoğun olmak üzere %55,6'sında lenfosit infiltrasyonu bulunmaktaydı.

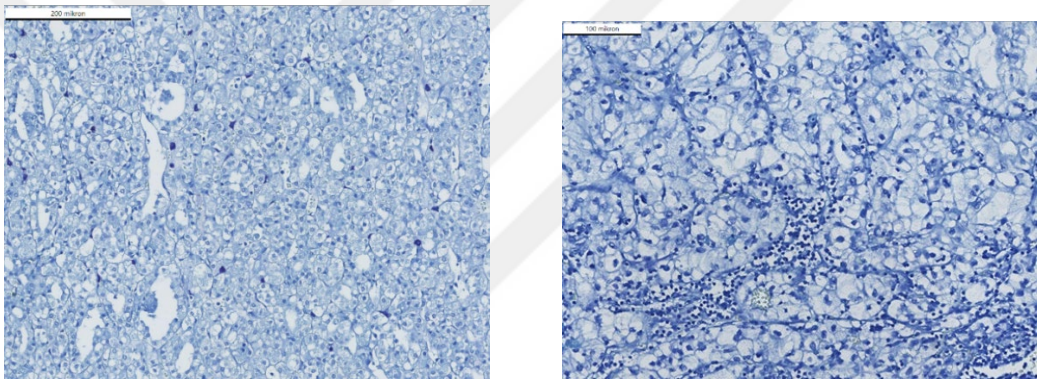
Tanı anında hastaların 75'i evre I, 6'sı evre II, 79'u evre III ve 11'i evre IV olarak hesaplandı. I-II düşük ve III-IV yüksek olarak kategorize edildiğinde hastaların %47,4'ü düşük evrede saptanırken %52,6.2'sı yüksek evrede değerlendirildi [3][128].

Bu kategorizasyonla aynı zamanda böbreğe sınırlı olan tümörleri de belirledik. Takip sırasında ise 71 hasta evre I olarak, 5 hasta evre II olarak ve 50 hasta evre III olarak kaldı. 5'i tanı anında tümörü böbreğe sınırlı olarak değerlendirilen hastalar olmak üzere 34 hastada takip sırasında metastaz gelişmesi sebebiyle evre IV olarak değerlendirilen hasta sayısı 45'e çıktı. Böylece takibimiz sonucunda hastaların % 44,4'ü düşük evrede kalırken %55,6'sı yüksek evredeydi.

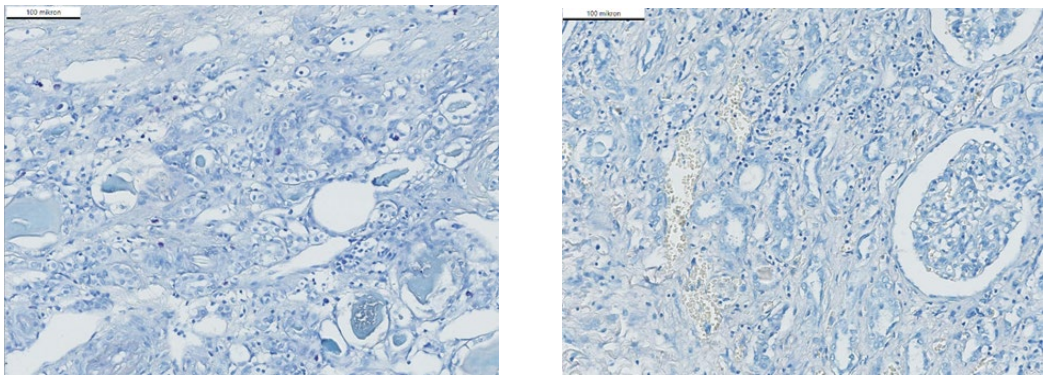
Tablo 8: Histopatolojik parametrelerin dağılımı

		n	**%**
Tümör lokalizasyonu	Sol	76	44,4
	Sağ	95	55,6
Tümörün bulunduğu pol	Alt	45	26,3
	Orta	64	37,4
	Üst	41	24,0
	Yaygın	21	12,3
Tümör tipi	Berrak Hücreli	131	76,6
	Kromofob	16	9,4
	NOS	14	8,2
	Papiller	9	5,3
	SDH eksikliği olan	1	0,6
Tümör çapı	≤4	56	32,7
	4-7 arası	70	40,9
	7-10 arası	29	17,0
	>10	16	9,4
Tümör çapı	ort±ss (min-maks)	6,03±3,38 (1-19)	
Tümör hacmi	ort±ss (min-maks)	235,06±414,30 (0,4-2535)	
Nükleer grade	3-4 (yüksek)	75	48,7
	1-2 (düşük)	79	51,3
Nükleer grade	1	3	1,9
	2	76	49,4
	3	48	31,2
	4	27	17,5
Sarkomatöz diferansasyon	Yok	159	93,0
	Var	12	7,0
Tanı anı TNM evresi	Evre I-II	81	47,4
	Evre III-IV	90	52,6

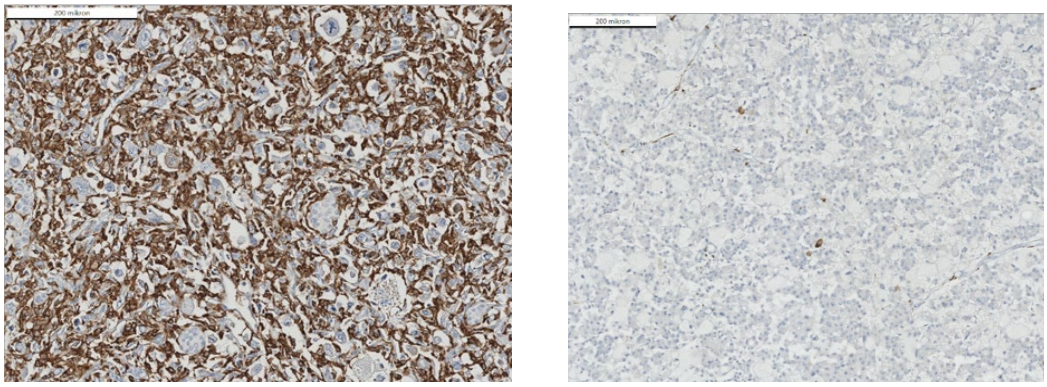
Takip sonrası TNM evresi	Evre I-II	76	44,4
	Evre III-IV	95	55,6
Perinefrik yağlı doku invazyonu		53	31,2
Böbrek kapsülünü tutulumu		74	43,3
Hiller yağlı doku invazyonu		77	45,0
Mikroskobik anjiolenfatik invazyon		59	34,7
Nekroz		61	35,7
Renal ven invazyonu		58	33,9
Üreter cerrahi sınır invazyon		1	0,6
Damar cerrahi sınır invazyon		6	3,5
Yumuşak doku- parankim cerrahi sınırda tümör varlığı		21	12,3
Lenfosit infiltrasyonu		95	55,6



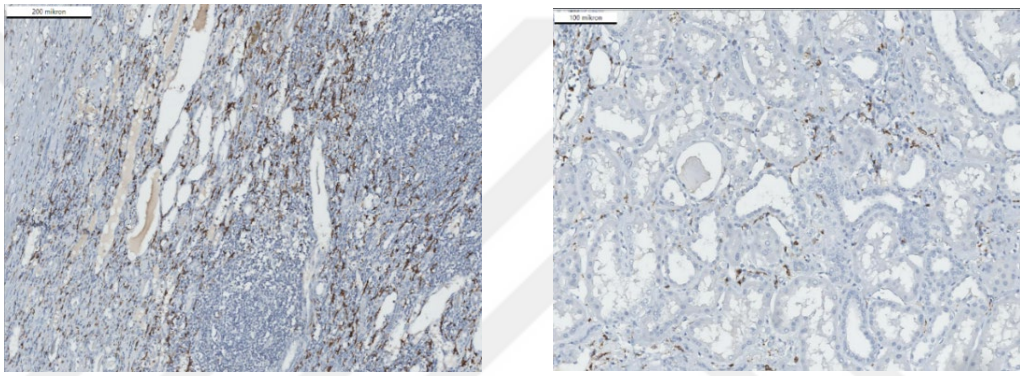
Şekil 1: Mast hücrelerinin intratümöral alandaki dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (Toluidin BlueX40).



Şekil 2: Mast hücrelerinin tümörün 1 mm periferinde dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (Toluidin BlueX40).



Şekil 3: M2 makrofaj hücrelerinin intratümöral alandaki dağılımı sol-yüksek sağ-düşük (CD163X40).



Şekil 4: M2 makrofaj hücrelerinin tümörün 1 mm periferinde dağılımı sol-yüksek, sağ-düşük (CD163X40).

Alanlar arasında intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, intratümöral alanda mast hücrelerinin sayısı ve M2 makrofaj hücrelerinin sayısı peritümöral alanlara göre daha yüksekti. Peritümöral alanda mast hücrelerinin % oranı ve M2 makrofaj hücrelerinin % oranı intratümöral alanlara göre daha yüksekti. İntratümöral alanda mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı peritümöral alanlara göre daha yüksekti. Peritümöral mm²'ye düşen mast hücre sayısı ise intratümöral alandakilere göre daha yüksekti. Mast ve M2 makrofaj hücrelerinin bulunduğu lokalizasyona göre değerledirilmesine Tablo 9 ve şekil 1,2,3,4'te değinildi.

Tablo 9: Mast ve M2 makrofaj hücrelerinin intratümöral ve peritümöral alanlara göre değerlendirilmesi

	İntratümöral	**Peritümöral**	**F**	**p**
	ort±ss	**ort±ss**		
Mast hücrelerininsayısı	150,64±230,81a	25,12±25,91b	26,908	**0,000***
% mast hücrelerinin oranı	0,04±0,07b	0,18±0,54a	7,187	**0,001***
mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı	1,22±2,01a	1,53±1,65a	6,058	**0,003***
M2 makrofaj hücrelerinin sayısı	56344,55±66433,05a	3805,82±4007,95b	56,687	**0,000***
% M2 makrofaj hücrelerinin oranı	11,36±9,65b	17,42±15,58a	22,008	**0,000***
mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı	350,36±306,80a	194,91±150,01b	26,457	**0,000***

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)
*F:One-way ANOVA testi, *:p<0,05*

Mast hücrelerinin RHK'de demografik, etiyolojik ve prognostik parametrelerle ilişkisi:

İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin demografik ve klinik bilgilerle ilişkisini değerlendirdiğimiz verileri Tablo 10'da inceledik.

Takip sırasında kemoterapi alan ve almayan olgularda intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Buna göre, kemoterapi almayanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı alanlara göre daha yüksektir (p<0,05).

Metastazı olan ve olmayan olgular arasında intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Buna göre, metastaz gelişenlerde intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı metastaz gelişmeyenlere göre daha yüksektir (p<0,05).

Akciğer metastazlı olgularda intratümöral mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır. Buna göre, akciğer metastazı olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı akciğer metastazı olanlara göre daha yüksektir (p<0,05).

Kemik metastazı açısından intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, kemik metastazı olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı olanlara göre daha yüksektir.

Cinsiyet, yaş, tanı anında metastaz, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı, beyin metastazı ve sürrenal metastazı ile mast hücreleri arasında hiçbir alanda anlamlı ilişki saptamadık.

Tablo 10: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin demografik ve klinik bilgilerle ilişkisi

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	Mast hücrelerinin sayısı	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Cinsiyet						
Erkek	135,67±250,24	0,04±0,08	1,17±2,27	23,89±24,41	0,15±0,19	1,43±1,47
Kadın	172,78±198,37	0,04±0,06	1,28±1,56	26,91±28,02	0,23±0,81	1,68±1,88
t/p	-1,032/0,304	-0,277/0,782	-0,343/0,732	-0,745/0,458	-0,979/0,329	-0,958/0,339
Yaş						
<60	151,69±234,49	0,04±0,07	1,27±2,20	25,81±28,40	0,12±0,20	1,47±1,80
≥60	149,17±227,20	0,04±0,08	1,14±1,73	24,18±22,17	0,26±0,79	1,61±1,42
t/p	0,070/0,944	-0,235/0,815	0,418/0,677	0,417/0,677	-1,657/0,099	-0,564/0,574
Kemoterapi alma						
Yok	160,58±243,87	0,05±0,08	1,33±2,14	24,69±26,29	0,19±0,58	1,57±1,72
Var	92,64±118,14	0,02±0,02	0,58±0,66	27,6±23,92	0,13±0,13	1,29±1,19
t/p	1,363/0,175	**3,996/0,000***	**3,365/0,001***	-0,517/0,606	0,502/0,617	0,794/0,428
Metastaz						
Yok	169,01±255,95	0,05±0,09	1,45±2,28	24,41±25,74	0,20±0,63	1,57±1,74
Var	102,19±135,70	0,02±0,02	0,60±0,72	26,98±26,53	0,14±0,16	1,42±1,41

t/p	**2,203/0,029***	**4,054/0,000***	**3,718/0,000***	-0,576/0,565	0,569/0,570	0,540/0,590
Lenf nodu metastazı						
Yok	152,84±234,79	0,04±0,08	1,26±2,06	25,25±26,56	0,18±0,55	1,53±1,64
Var	115,20±157,6	0,02±0,02	0,59±0,76	23,20±11,67	0,19±0,17	1,48±1,84
t/p	0,499/0,618	1,034/0,302	1,024/0,307	0,241/0,809	-0,030/0,976	0,104/0,917
Akciğer metastazı						
Yok	161,82±245,15	0,05±0,08	1,34±2,16	24,88±26,25	0,20±0,59	1,53±1,65
Var	91,04±115,82	0,02±0,02	0,54±0,61	26,41±24,47	0,12±0,13	1,51±1,66
t/p	1,467/0,144	**3,873/0,000***	**3,736/0,000***	-0,280/0,780	0,681/0,497	0,067/0,947
Kemik metastazı						
Yok	157,92±240,77	0,04±0,08	1,30±2,10	24,43±25,85	0,19±0,57	1,54±1,68
Var	84,71±81,02	0,02±0,02	0,50±0,51	31,29±26,39	0,13±0,13	1,45±1,41
t/p	**2,651/0,010***	1,328/0,186	**3,818/0,000***	-1,036/0,302	0,418/0,677	0,217/0,828
Karaciğer metastazı						
Yok	150,01±232,39	0,04±0,08	1,25±2,06	24,32±25,04	0,19±0,56	1,50±1,64
Var	159,00±218,05	0,02±0,02	0,81±1,09	35,67±34,99	0,11±0,14	1,93±1,87
t/p	-0,130/0,897	0,989/0,324	0,721/0,472	-1,102/0,292	0,447/0,655	-0,830/0,408
Sürrenal metastazı						
Yok	153,98±234,23	0,04±0,08	1,25±2,05	24,49±24,96	0,18±0,55	1,51±1,63
Var	72,43±107,26	0,02±0,02	0,48±0,58	39,86±42,54	0,13±0,13	2,13±2,18
t/p	0,915/0,361	0,917/0,360	0,996/0,321	-0,949/0,378	0,234/0,815	-0,915/0,362
Beyin metastazı						
Yok	150,42±233,98	0,04±0,08	1,23±2,05	24,45±25,81	0,18±0,55	1,46±1,59
Var	155,13±163,69	0,02±0,02	0,93±0,76	38,63±25,72	0,19±0,16	2,82±2,37
t/p	-0,056/0,955	0,750/0,454	0,420/0,675	-1,516/0,131	-0,039/0,969	-1,599/0,152

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

HT tanılı RHK'li hastalarda peritümöral alanda mast hücre sayısı HT tanılı olmayan olgulara göre istatistiksel olarak farklıydı. Buna göre, HT tanılı olgularda peritümöral alanda mast hücrelerinin sayısı HT olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 11).

DM tanılı olan ve olmayan RHK'li hastalar arasında intratümöral mast hücrelerinin sayısı ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı istatistiksel olarak

anlamlı derecede farklıydı Buna göre, DM tanılı olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı DM olanlara göre daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 11).

Sigara kullanma ve böbrek taşı ile mast hücreleri arasında alanda anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 11: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin etiyolojik parametreler ve klinik tanılar ile ilişkisi

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	Mast hücrelerinin sayısı	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Sigara kullanma						
İçmiyor	146,76±241,29	0,05±0,09	1,22±1,9	32,97±39,12	0,16±0,23	1,78±2,07
İçiyor	141,37±210,64	0,05±0,11	1,54±2,84	24,02±20,26	0,13±0,14	1,34±1,35
Bilinmiyor	156,74±239,77	0,03±0,04	1,05±1,45	23,22±23,1	0,22±0,72	1,55±1,65
F/p	0,075/0,927	1,717/0,183	0,957/0,386	1,631/0,199	0,487/0,616	0,669/0,514
HT tanısı						
Yok	138,45±249,59	0,04±0,06	1,16±1,80	20,7±21,39	0,12±0,22	1,30±1,53
Var	160,63±215,07	0,04±0,08	1,27±2,18	28,74±28,69	0,23±0,70	1,71±1,73
t/p	-0,624/0,534	-0,513/0,608	-0,341/0,733	**-2,027/0,044***	-1,270/0,206	-1,606/0,110
DM tanısı						
Yok	180,29±271,95	0,05±0,08	1,43±2,36	26,32±26,34	0,15±0,22	1,52±1,50
Var	99,34±111,37	0,03±0,06	0,86±1,07	22,89±25,60	0,24±0,87	1,57±1,94
t/p	**2,719/0,007***	1,767/0,079	**2,134/0,034***	0,803/0,423	-1,027/0,306	-0,173/0,862
Böbrek taşı						
Yok	146,74±234,01	0,04±0,08	1,23±2,11	25,80±26,63	0,19±0,57	1,54±1,67
Var	182,68±214,49	0,04±0,03	1,18±1,24	21,29±20,59	0,15±0,23	1,51±1,57
t/p	-0,679/0,498	0,407/0,684	0,105/0,917	0,745/0,457	0,282/0,778	0,063/0,950

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 12 ve Tablo 13'te değerlendirildi.

Tümör çapı ile intratümöral mast hücrelerinin % oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, tümör çapı ≤4cm olanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı, tümör çapı 7-10 cm arasında olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$). Tümör çapında 4 cm'yi kesme değer olarak aldığımızda intratümöral % mast hücrelerinin oranı ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı. Buna göre, ≤4 olanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı, mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı >4cm olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tümörün bulunduğu pol açısından intratümöral mast hücrelerinin % oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktaydı. Buna göre, tümörün bulunduğu pol altta olanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı bir pole sınırlı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Histolojik alt tipler arasında peritümöral alandaki mast hücrelerinin sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı. Buna göre, BHRHK olgularında peritümöral alanda mast hücrelerinin sayısı BHRHK olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Nükleer derece ile intratümöral mast hücre sayısı, % oranı ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, düşük (1-2) nükleer dereceli olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı yüksek (3-4) dereceli olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

pT evresi ile intratümöral mast hücre sayısı, % oranı ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, pT1-T2 (düşük evre) olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, % oranı, ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı pT3-T4 (yüksek evre) olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tanı anı ve takip sonrası TNM evresi açısından intratümöral mast hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, tanı anı ve takip sonrası TNM evresi I-II (düşük) olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm^2'ye düşen

mast hücrelerinin sayısı TNM evresi III-IV (yüksek) olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tümör lokalizasyonu ve sarkomatöz diferansasyon ile mast hücreleri arasında hiçbir alanda anlamlı ilişki saptamadık.

Tablo 12: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-1

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	Mast hücrelerinin sayısı	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen hücrelerinin mast sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Tümör lokalizasyonu						
Sol	153,53±219,92	0,04±0,05	1,13±1,68	22,61±27,19	0,14±0,15	1,47±1,74
Sağ	149,78±241,19	0,05±0,09	1,30±2,26	27,18±24,90	0,22±0,72	1,58±1,59
t/p	0,105/0,917	-0,947/0,345	-0,573/0,568	-1,138/0,257	-0,877/0,382	-0,459/0,647
Tümörün bulunduğu pol						
Alt	172,13±271,24	0,07±0,12a	1,71±2,98	20,64±18,89	0,14±0,21	1,33±1,20
Orta	161,17±186,43	0,03±0,04	1,12±1,32	26,67±29,64	0,13±0,17	1,61±1,90
Üst	151,49±287,29	0,04±0,06	1,22±1,98	25,68±25,25	0,33±1,07	1,57±1,73
Yaygın	70,86±91,46	0,01±0,01b	0,48±0,56	29,05±28,58	0,15±0,15	1,62±1,61
F/p	1,011/0,389	**3,364/0,020***	1,923/0,128	0,686/0,562	1,197/0,313	0,290/0,832
Tümör çapı						
≤4	177,04±242,55	0,06±0,10a	1,75±2,60	25,39±31,51	0,12±0,18	1,54±1,78
4-7 arası	162,77±269,46	0,04±0,07	1,11±1,72	25,06±20,01	0,27±0,82	1,57±1,66
7-10 arası	108,72±135,69	0,02±0,02b	0,61±0,62	31,55±30,38	0,14±0,14	1,72±1,69
>10	81,19±88,87	0,02±0,04	0,94±2,19	12,81±11,05	0,11±0,10	0,94±0,84
F/p	1,112/0,346	**2,813/0,041***	2,393/0,070	1,828/0,144	1,030/0,381	0,770/0,512
Alt tiplere göre						
BHRHK	148,70±323,95	0,02±0,05	0,83±1,65	17,08±18,06	0,12±0,19	1,39±1,54
Diğer alt tipler	151,24±195,40	0,05±0,08	1,34±2,10	27,46±27,39	0,20±0,60	1,57±1,68
t/p	-0,061/0,952	-1,816/0,071	-1,406/0,162	**-2,199/0,029***	-0,770/0,442	-0,599/0,550
Nükleer derece						
3-4 (yüksek)	94,52±138,43	0,03±0,04	0,72±0,95	28,39±27,44	0,23±0,77	1,56±1,56
1-2 (düşük)	199,72±233,50	0,06±0,10	1,78±2,54	25,13±25,52	0,15±0,20	1,52±1,71

t/p	**-3,421/0,001***	**-3,087/0,003***	**-3,470/0,001***	0,761/0,448	0,920/0,359	0,138/0,890
Sarkomatöz diferansasyon						
0	157,15±235,41	0,04±0,08	1,29±2,06	25,83±26,52	0,19±0,56	1,58±1,69
1	64,42±136,56	0,01±0,01	0,33±0,64	15,83±13,34	0,08±0,09	0,80±0,58
t/p	1,345/0,180	1,592/0,113	1,596/0,112	1,292/0,198	0,672/0,503	1,516/0,131
Tümör çapı						
≤4cm	177,25±240,38	0,06±0,10	1,73±2,58	25,89±31,46	0,12±0,18	1,56±1,77
>4cm	137,34±225,78	0,03±0,06	0,96±1,61	24,73±22,72	0,21±0,65	1,52±1,59
t/p	1,066/0,288	**2,272/0,026***	**2,072/0,042***	0,275/0,784	-1,052/0,294	0,149/0,882
Tümör çapı						
≤7cm	162,96±251,28	0,05±0,08	1,33±2,08	25,04±25,78	0,20±0,62	1,55±1,71
>7cm	116,16±157,48	0,03±0,06	0,91±1,79	25,36±26,55	0,13±0,12	1,47±1,48
t/p	1,169/0,244	1,170/0,244	1,187/0,237	-0,070/0,945	0,729/0,467	0,261/0,795
pT evresi						
T1/T2	189,95±290,55	0,06±0,09	1,59±2,45	21,78±23,85	0,13±0,16	1,34±1,26
T3/T4	115,27±152,34	0,03±0,05	0,88±1,44	28,06±27,38	0,23±0,72	1,70±1,92
t/p	**2,071/0,041***	**2,439/0,016***	**2,285/0,024***	-1,577/0,117	-1,287/0,200	-1,472/0,143
Takip sonrası TNM evresi						
Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II
Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV
t/p	**2,326/0,022***	**2,641/0,010***	**2,523/0,013***	-1,870/0,063	-1,294/0,197	-1,390/0,166
Tanı anı TNM evresi						
Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II	Evre I-II
Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV	Evre III-IV
t/p	**2,071/0,041***	**2,439/0,016***	**2,285/0,024***	-1,577/0,117	-1,287/0,200	-1,472/0,143

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

Perinefrik yağlı doku invazyon açısından intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, perinefrik yağlı doku invazyonu olmayanlarda intratümöral mast sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı olanlara göre daha yüksekti (p<0,05).

Böbrek kapsül invazyonu açısından intratümöral mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, böbrek kapsül invazyonu olanlarda intratümöral mm²'ye düşen mast hücrelerinin

sayısı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Hiller yağlı doku invazyon açısından intratümöral mast hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı ile peritümöral alanda mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, hiler yağlı doku invazyonu olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, % oranıve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı ile peritümöral alanda mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı invazyon olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Mikroskobik anjiolenfatik invazyon açısından intratümöral mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Nekroz açısından intratümöral % mast hücrelerinin oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, nekroz olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Renal ven invazyon durumları açısından intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, renal ven invazyon invazyonu olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

İntratümöral lenfosit infiltrasyonu ile intratümöral mast hücrelerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, lenfosit infiltrasyonu olmayanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 13: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki mast hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-2

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	Mast hücrelerinin sayısı	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin sayısı**	**Mast hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Perinefrik yağlı doku invazyonu						
Yok	168,89±222,04	0,05±0,08	1,46±2,23	24,98±26,95	0,20±0,64	1,59±1,77
Var	112,09±248,53	0,03±0,04	0,69±1,30	25,85±23,79	0,14±0,15	1,43±1,37
t/p	1,488/0,139	**2,425/0,016***	**2,820/0,005***	-0,201/0,841	0,624/0,533	0,575/0,566
Böbrek kapsül invazyonu						
Yok	127,15±184,99	0,03±0,07	0,95±1,88	27,93±26,04	0,16±0,22	1,59±1,74
Var	181,43±278,16	0,05±0,08	1,57±2,13	21,35±25,42	0,21±0,79	1,44±1,52
t/p	-1,452/0,149	-1,473/0,143	**-1,984/0,049***	1,641/0,103	-0,621/0,536	0,587/0,558
Hiler yağlı doku invazyonu						
Yok	180,74±273,76	0,06±0,09	1,57±2,44	21,64±22,78	0,13±0,15	1,28±1,20
Var	113,90±158,02	0,03±0,05	0,79±1,20	29,29±28,81	0,25±0,78	1,83±2,04
t/p	**1,996/0,048***	**2,909/0,004***	**2,731/0,007***	1,887/0,061	1,398/0,166	**2,075/0,040**
Mikroskobik anjiolenfatik invazyon						
Yok	173,80±260,35	0,05±0,09	1,55±2,37	24,67±26,57	0,21±0,66	1,61±1,79
Var	108,63±156,96	0,02±0,02	0,61±0,81	26,34±24,87	0,13±0,18	1,40±1,36
t/p	1,759/0,080	**4,022/0,000***	**3,768/0,000***	-0,405/0,686	0,960/0,339	0,757/0,450
Nekroz						
Yok	165,47±234,76	0,05±0,09	1,42±2,21	25,12±26,54	0,20±0,66	1,54±1,76
Var	123,90±222,92	0,03±0,04	0,86±1,54	25,13±24,94	0,16±0,19	1,50±1,44
t/p	1,129/0,260	**2,339/0,021***	1,738/0,084	-0,003/0,997	0,4559/0,647	0,167/0,868
Renal ven invazyonu						
Yok	170,51±258,1	0,05±0,08	1,48±2,27	22,68±25,84	0,12±0,15	1,37±1,49
Var	111,93±160,28	0,02±0,05	0,71±1,24	29,79±25,61	0,30±0,90	1,85±1,90
t/p	1,578/0,116	**2,826/0,005***	**2,889/0,004***	-1,708/0,090	-1,445/0,154	-1,660/0,100
Lenfosit infiltrasyonu						
Yok	214,51±296,84	0,05±0,06	1,51±1,88	21,37±23,93	0,13±0,16	1,36±1,42
Var	99,55±141,80	0,04±0,08	0,99±2,09	28,12±27,14	0,23±0,71	1,66±1,81
t/p	**3,105/0,002***	0,988/0,325	1,697/0,091	-1,691/0,093	-1,190/0,236	-1,145/0,254

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

M2 makrofaj hücrelerinin RHK'de demografik, etiyolojik ve prognostik parametrelerle ilişkisi:

İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin demografik ve klinik bilgilerle ilişkisi Tablo 14'te değerlendirildi.

Cinsiyetler arasında intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj sayısı istatistiksel olarak farklı idi. Buna göre, erkeklerde intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı kadınlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Kemoterapi alan ve almayan olgular arasında intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna göre, kemoterapi alanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı,% oranı, ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı almayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Metastazı olan ve olmayan olgular arasında intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, metastaz olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı metastaz olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 14).

Lenf nodu tutulumu olup olmaması ile intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktaydı. Buna göre, lenf nodu tutulumu olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Akciğer metastazı olup olmaması ile intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, akciğer metastazı olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 14).

Kemik metastazı açısından intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, kemik metastazı olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve , mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Karaciğer ve beyin metastazı açısından peritümöral alandaki mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, karaciğer ve beyin metastazı olanlarda peritümöral alanda mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Yaş ve sürrenal metastazı ile M2 makrofaj hücreleri arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Tablo 14: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin demografik ve klinik bilgilerle ilişkisi

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	M2 makrofaj hücrelerinin sayısı	**M2 makrofaj hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Yaş						
<60	58439,47±72773,38	12,48±10,55	379,41±328,72	4211,07±4519,05	16,57±15,92	207,84±172,07
≥60	53393,96±56683,59	9,79±8,04	309,44±269,94	3246,45±3115,56	18,58±15,13	177,24±111,96
t/p	0,488/0,626	1,804/0,073	1,475/0,142	1,551/0,123	-0,827/0,410	1,394/0,165
Cinsiyet						
Erkek	65007,37±77919,30	12,82±10,8	386,47±346,98	3910,16±4218,07	18,97±16,90	207,83±164,64
Kadın	43538,64±41672,14	9,20±7,20	296,98±227,24	3654,59±3707,33	15,19±13,27	176,38±124,95
t/p	**2,333/0,021***	**2,629/0,009***	**2,038/0,043***	0,406/0,685	1,554/0,122	1,407/0,161

Kemoterapi						
Yok	48965,14±61066,59	10,29±8,97	317,01±283,18	3062,01±2950,86	15,09±12,55	170,94±128,10
Var	99440,28±80406,34	17,62±11,22	545,16±368,70	8090,12±6174,42	30,74±23,25	332,01±191,04
t/p	**-2,994/0,006***	**-3,101/0,004***	**-2,949/0,006***	**-3,993/0,000***	**-3,284/0,003***	**-4,059/0,000***
Metastaz						
Yok	40941,06±43070,69	9,10±7,20	286,34±227,77	2715,77±2253,2	14,12±11,91	153,79±107,60
Var	96983,53±94988,71	17,33±12,47	519,28±411,01	6635,3±5829,37	26,17±20,28	303,97±188,79
t/p	**-3,896/0,000***	**-4,268/0,000***	**-3,677/0,001***	**-4,482/0,000***	**-3,791/0,000***	**-5,092/0,000***
Lenf nodu metastazı						
Yok	52695,24±64272,57	10,81±9,03	336,04±301,59	3531,71±3536,70	15,99±13,47	183,90±134,99
Var	115098,4±76486,23	20,18±14,78	580,95±313,29	8164,10±7604,85	39,94±27,16	368,94±252,86
t/p	**-2,947/0,004***	**-3,048/0,003***	**-2,487/0,014***	-1,913/0,087	**-2,767/0,021***	**-2,294/0,047***
Akciğer metastazı						
Yok	48052,75±50776,70	9,91±7,97	317,94±264,33	2903,86±2452,99	15,26±12,78	161,38±111,72
Var	100567,48±110744,49	19,10±13,63	523,27±440,76	8549,44±6584,38	28,70±22,85	370,01±198,51
t/p	**-2,417/0,022***	**-3,396/0,002***	**-2,343/0,026***	**-4,398/0,000***	**-2,968/0,006***	**-5,303/0,000***
Kemik metastazı						
Yok	48913,77±61222,08	10,20±8,35	323,10±290,16	3353,57±3323,77	16,29±13,92	181,30±135,59
Var	123658,71±75527,30	21,91±13,86	597,30±350,77	7849,41±6715,10	27,44±24,46	315,83±212,74
t/p	**-4,663/0,000***	**-3,417/0,003***	**-3,619/0,000***	**-2,723/0,015***	-1,846/0,082	**-2,550/0,000***
Karaciğer metastazı						

Yok	54552,21±66482,04	11,12±9,15	345,29±305,48	3542,81±3664,42	17,18±15,53	184,52±138,19
Var	80093,08±63713,01	14,61±14,99	417,5±330,14	7246,83±6403,06	20,77±16,65	343,20±228,13
t/p	-1,287/0,200	-1,210/0,228	-0,785/0,433	-1,979/0,072	-0,737/0,462	**-2,278/0,045***
Sürrenal metastazı						
Yok	55633,80±65526,39	11,21±9,09	351,23±305,58	3807,15±4035,04	17,37±15,27	194,96±151,96
Var	72996,29±89788,11	14,91±19,54	330,06±360,04	3775,00±3590,95	18,71±24,37	193,67±90,00
t/p	-0,676/0,500	-0,499/0,635	0,178/0,859	0,021/0,983	-0,205/0,837	0,021/0,984
Beyin metastazı						
Yok	52046,79±53166,18	11,09±9,21	334,31±267,51	3541,76±3523,98	16,54±13,97	182,24±132,86
Var	143911,50±180475,15	16,96±16,11	677,48±708,13	9120,00±8234,10	35,02±31,41	448,44±242,46
t/p	-1,437/0,194	-1,024/0,339	-1,366/0,214	-1,907/0,097	-1,656/0,141	**-3,082/0,017***

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin etiyolojik parametreler ve klinik tanılar ile ilişkisi tablo 15'te değerlendirildi.

Sigara kullanımı ile intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, sigara kullananlarda intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı sigara kullamayan ya da bilinmeyenlere göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Böbrek taşı ile peritümöral alanda mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, böbrek taşı olmayanlarda peritümöral alanda mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı böbrek taşı olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 15: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin etiyolojik parametreler ve klinik tanılar ile ilişkisi

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	M2 makrofaj hücrelerinin sayısı	**M2 makrofaj hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Sigara kullanma						
İçmiyor	43688,79±43627,48b	10,31±7,94	287,43±200,97b	4011,17±4766,17	13,35±12,62	176,19±167,57
İçiyor	80299,63±98080,82a	13,94±10,74	469,86±423,67a	3984,65±3570,58	19,30±15,31	209,49±157,47
Bilinmiyor	47669,47±46093,09b	10,33±9,37	307,02±239,23b	3644,08±4007,65	17,70±16,48	193,01±140,66
F/p	**4,701/0,010***	2,499/0,085	**5,536/0,005***	0,159/0,853	1,366/0,258	0,462/0,631
HT tanısı						
Yok	60501,08±77713,61	12,48±9,87	385,38±338,33	4022,51±4473,77	15,86±15,20	204,08±166,08
Var	52939,73±55731,19	10,45±9,42	321,67±276,89	3628,73±3598,19	18,68±15,84	187,52±136,16
t/p	0,740/0,461	1,374/0,171	1,354/0,177	0,634/0,527	-1,167/0,245	0,696/0,488
DM tanısı						
Yok	59746,22±71219,57	11,85±9,81	358,10±311,69	3952,60±3956,29	16,25±13,38	194,24±145,36
Var	51500,10±57909,41	10,60±9,57	340,58±303,27	3520,33±4208,87	19,85±19,16	195,27±160,90
t/p	0,759/0,449	0,795/0,428	0,349/0,727	0,654/0,514	-1,265/0,209	-0,042/0,967
Böbrek taşı tanısı						
Yok	58097,18±69700,00	11,70±10,08	360,79±320,94	4009,83±4185,57	18,21±16,2	203,61±155,72
Var	45896,05±39280,67	9,35±6,04	289,61±185,18	2458,95±2165,65	12,30±9,41	138,31±88,65
t/p	0,801/0,424	1,529/0,134	1,014/0,312	1,663/0,098	1,630/0,105	**2,809/0,008***

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 16 ve Tablo 17'de değerlendirildi.

Tümörün bulunduğu pol ile intratümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ile peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, tümörün bir pole sınırlı olmayıp yaygın olduklarında intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ile peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı diğerlerine göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tümör çapları açısından intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı, ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktaydı. Buna göre, tümör çapı >4cm olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı tümör çapı ≤4 cm olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Nükleer derece ile intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, nükleer derecesi 3-4 (yüksek dereceli) olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı nükleer derecesi 1-2 (düşük dereceli) olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Sarkomatöz diferansasyon açısından arasında intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ile tümörün 1 mm periferideki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı . Buna göre, sarkomatöz diferansiasyonu olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı sarkomatöz diferansasyon olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Patolojik T evresi ile intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı

bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, T3-T4 (yüksek evre) olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı T1-T-2 (düşük evre) olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tanı anı ve takip sonrası TNM evresi ile intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, TNM evresi III-IV (yüksek) olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve takip TNM evresi I-II (düşük) olanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tümör lokalizasyonu ve histolojik alt tip ile M2 makrofaj hücreleri arasında istatitiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Tablo 16: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-1

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	M2 makrofaj hücrelerinin sayısı	**M2 makrofaj hücrelerinin % oranı**	**M2 ²'ye düşen m2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin % oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Tümör lokalizasyonu						
Sol	55286,61±55354,52	11,38±9,64	336,35±268,11	3591,29±3809,23	19,50±18,06	201,01±163,94
Sağ	57369,52±74777,26	11,39±9,76	362,07±337,30	4012,29±4187,59	15,79±13,09	191,38±138,18
t/p	-0,202/0,840	-0,006/0,995	-0,541/0,589	-0,675/0,500	1,534/0,127	0,412/0,681
Tümörün bulunduğu pol						
Alt	43556,40±42394,28b	11,00±7,58	304,05±207,27b	3043,89±2811,01b	15,40±15,52b	169,65±122,15b
Orta	57072,53±57638,05	10,56±8,52	355,78±298,59	3086,56±2600,43b	14,60±11,41b	167,58±117,33b
Üst	48874,15±53481,74b	10,46±10,58	303,15±270,02b	4278,30±5239,99	17,21±11,56b	198,00±168,69b

Yaygın	96114,19±123407,3a	16,34±13,52	525,28±487,09a	6696,33±5557,95a	30,62±24,95a	325,32±191,51a
F/p	**3,376/0,020***	2,194/0,091	**3,054/0,030***	**5,445/0,001***	**6,566/0,000***	**7,124/0,000***
Tümör çapı						
≤4	31159,84±31999,50c	8,24±5,04b	252,90±172,33b	2567,59±2130,88b	10,66±7,66b	138,23±81,98b
4-7 arası	58767,56±59896,75b	11,01±9,69	364,51±315,25	3634,16±3528,17b	19,00±14,67a	188,32±143,74
7-10 arası	69943,83±47590,73b	14,77±11,11a	395,59±257,62	5976,62±5302,4a	21,77±18,43a	270,09±177,57a
>10	109241,69±140694,92a	17,62±14,13a	547,60±543,09a	4934,56±6233,30	27,06±24,94a	291,08±213,13a
F/p	**7,213/0,000***	**5,894/0,001***	**4,626/0,004***	**5,489/0,001***	**7,113/0,000***	**8,110/0,000***
Alt tip						
Diğer alt tipler	67638,95±101604,83	11,08±11,29	377,46±439,07	3778,00±4522,04	15,82±13,84	194,77±143,41
BHRHK	52895,88±51215,30	11,45±9,14	342,09±254,87	3813,89±3865,09	17,87±16,06	194,95±152,36
t/p	0,884/0,381	-0,208/0,835	0,485/0,630	-0,048/0,961	-0,707/0,480	-0,007/0,995
Nükleer derece						
3-4 (yüksek)	80616,93±86509,07	15,76±11,28	471,77±375,37	5437,31±5065,29	22,97±18,94	255,19±177,05
1-2 (düşük)	41335,99±35961,41	8,72±6,46	286,99±187,15	2608,68±2047,92	13,23±9,98	147,04±99,33
t/p	**3,645/0,000***	**4,720/0,000***	**3,835/0,000***	**4,496/0,000***	**3,956/0,000***	**4,635/0,000***
Sarkomatöz diferansasyon						
yok	49923,72±50736,56	10,61±8,90	320,83±256,83	3367,25±3056,57	16,70±15,46	180,20±134,89
var	141420,58±150796,65	21,36±13,61	741,64±572,38	9543,67±8612,77	27,67±14,15	404,82±200,27
t/p	-2,093/0,060	**-2,694/0,020***	**-2,528/0,028***	**2,472/0,031***	**-2,286/0,024***	**-5,155/0,000***
Tümör çapı						
≤4cm	32320,30±32900,50	8,27±4,99	257,97±175,02	2621,21±2150,22	11,10±8,28	140,23±82,64

>4cm	68356,68±75275,61	12,91±10,98	396,56±346,36	4408,70±4570,85	20,66±17,39	222,99±168,36
t/p	**-4,348/0,000***	**-3,798/0,000***	**-3,476/0,001***	**-3,455/0,001***	**-4,827/0,000***	**-4,273/0,000***
Tümör çapı						
≤7cm	46762,45±51208,05	9,73±8,04	314,86±266,50	3229,74±3163,88	15,17±12,69	167,50±123,70
>7cm	83174,42±92751,47	15,94±12,14	449,76±384,94	5393,22±5462,49	23,77±20,63	272,17±188,03
t/p	**-2,501/0,015***	**-3,192/0,002***	**-2,573/0,011***	**-2,509/0,015***	**-2,597/0,012***	**-3,438/0,001***
Patolojik T evresi						
T1-T2 (düşük)	41657,81±39970,24	9,63±7,74	295,99±222,41	2655,43±2396,91	13,22±11,89	144,06±103,00
T3-T4 (yüksek)	69562,61±81369,16	12,92±10,90	399,30±360,85	4815,60±4804,33	21,15±17,47	240,05±170,06
t/p	**-2,889/0,005***	**-2,291/0,023***	**-2,278/0,024***	**-3,765/0,000***	**-3,474/0,001***	**-4,480/0,000***
Tanı anı TNM evresi						
Evre I-II	41657,81±39970,24	9,63±7,74	295,99±222,41	2655,43±2396,91	13,22±11,89	144,06±103,00
Evre III-IV	69562,61±81369,16	12,92±10,9	399,3±360,85	4815,6±4804,33	21,15±17,47	240,05±170,06
t/p	**-2,889/0,005***	**-2,291/0,023***	**-2,278/0,024***	**-3,765/0,000***	**-3,474/0,001***	**-4,480/0,000***
Takip sonrası TNM evresi						
Evre I-II	39942,51±39223,74	9,04±7,22	282,73±208,54	2556,3±2389,57	12,03±9,87	139,66±102,36
Evre III-IV	69466,18±79765,55	13,22±10,91	404,47±358,99	4779,13±4699,86	21,66±17,83	238,41±166,87
t/p	**-3,161/0,002***	**-3,006/0,003***	**-2,772/0,006***	**-3,994/0,000***	**-4,440/0,000***	**-4,719/0,000***

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

Böbrek kapsül invazyonu perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyonu, mikroskobik anjiolenfatik invazyon, nekroz, renal ven invazyon ve lenfosit infiltrasyonu çısından intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Buna göre, yağlı doku

invazyonu ,anjiolenfatik invazyon, renal ven invazyonu, nekroz varlığı ve lenfosit infiltrasyonu olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 17: İntatümöral ve peritümöral alanlardaki M2 makrofaj hücrelerinin histopatolojik parametrelerle ilişkisi-2

	İntratümöral			**Tümörün 1 mm periferi**		
	M2 makrofaj hücrelerinin sayısı	**% M2 makrofaj hücrelerinin oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**	**% M2 makrofaj hücrelerinin oranı**	**mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı**
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**
Perinefrik yağlı doku invazyonu						
Yok	42677,61±39326,51	9,39±6,98	299,37±214,30	2887,03±2433,08	13,89±11,40	159,04±112,63
Var	87531,94±97522,90	15,91±12,8	469,01±427,86	5846,58±5717,33	25,15±20,37	276,13±188,47
t/p	**-3,231/0,002***	**-3,482/0,001***	**-2,735/0,008***	**-3,620/0,001***	**-3,732/0,000***	**-4,157/0,000***
Böbrek kapsülü invazyonu						
Yok	72769,24±79798,49	13,39±10,66	413,43±356,41	4768,04±4680,10	20,38±17,17	230,39±165,07
Var	34814,89±32790,79	8,69±7,40	267,68±199,82	2509,49±2329,16	13,47±12,20	147,61±111,81
t/p	**4,239/0,000***	**3,399/0,001***	**3,389/0,001***	**4,116/0,000***	**3,049/0,003***	**3,870/0,000***
Hiler yağlı doku invazyonu						
Yok	42630,70±43763,38	9,93±7,78	299,48±237,54	2752,18±2471,09	14,11±14,02	145,15±103,03
Var	73086,13±83736,17	13,11±11,35	412,48±366,59	5064,7±5024,76	21,42±16,51	255,14±174,69
t/p	**-2,885/0,005***	**-2,086/0,039***	**-2,333/0,021***	**-3,683/0,000***	**-3,056/0,003***	**-4,838/0,000***
Mikroskobik anjiolenfatik invazyon						
Yok	40968,50±42219,71	9,53±7,25	292,54±222,53	2769,2±2745,81	15,58±15,83	153,44±112,61
Var	86185,92±90258,84	14,99±12,31	464,62±400,62	5763,31±5144,43	20,81±14,75	274,54±178,87

t/p	**-3,642/0,001***	**-3,130/0,002***	**-3,058/0,003***	**-4,161/0,000***	**-2,128/0,035***	**-4,685/0,000***
Nekroz						
Yok	37747,10±35552,27	8,21±5,05	267,20±188,4	2778,99±2179,13	13,31±11,32	147,84±94,02
Var	89880,93±91819,23	17,05±12,91	500,32±408,24	5671,22±5617,98	25,01±19,23	281,87±191,00
t/p	**-4,261/0,000***	**-5,134/0,000***	**-4,218/0,000***	**-3,832/0,000***	**-4,289/0,000***	**-5,068/0,000***
Renal ven invazyonu						
Yok	40945,36±41793,75	9,75±7,28	297,35±227,37	2707,07±2344,31	13,85±13,37	148,43±100,84
Var	86346,41±91348,04	14,5±12,59	453,65±403,38	5908,59±5467,13	24,36±17,27	285,44±185,78
t/p	**-3,597/0,001***	**-2,653/0,010***	**-2,736/0,008***	**-4,260/0,000***	**-4,017/0,000***	**-5,189/0,000***
Lenfosit infiltrasyonu						
Yok	41521,01±40341,87	8,34±5,48	269,84±206,25	2428,09±2230,39	12,80±11,9	135,72±90,59
Var	68203,38±79770,25	13,78±11,46	414,78±356,16	4905,06±4723,12	21,06±17,16	241,51±170,25
t/p	**-2,838/0,005***	**-4,079/0,000***	**-3,330/0,001***	**-4,495/0,000***	**-3,525/0,001***	**-5,167/0,000***
Yoğun lenfosit infiltrasyonu						
Yok	53294,54±65119,63	10,73±9,40	330,98±292,82	3254,43±3102,39	16,18±13,94	178,13±136,23
Var	75025,83±72652,72	15,22±10,49	469,05±366,48	7137,08±6601,39	24,88±22,04	295,63±188,87
t/p	-1,491/0,138	**-2,137/0,034***	-1,756/0,090	**-2,830/0,009***	**-2,577/0,011***	**-2,924/0,007***

a,b: gruplar arasındaki ortalama farklılıkları gösterir (a: en yüksek ortalama)

F:One-way ANOVA testi, t:Bağımsız örneklem t testi:p<0,05*

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TMÇ'de yer alan mast hücreleri ve M2 makrofaj hücrelerinin RHK'lerdeki yerini araştırdık. İntratümöral ve peritümöral mast ve M2 makrofaj hücrelerinin varlığını prognostik parametrelerle karşılaştırdık. Çalışmamızda intratümöral mast hücre yüksekliği metastatik olma ve kapsül invazyonu dışında iyi prognostik verilerle birlikteyken, intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücre yüksekliğinin kötü prognostik verilerle birlikte olduğunu saptadık.

Chen ve arkadaşları böbrek tümörlerindeki mm^2'ye düşen mast hücre sayısını immünhistokimyasal olarak Triptaz ile değerlendirdiklerinde komşu normal böbrek dokularına kıyasla tümör dokusunda mast hücresinin daha fazla olduğunu belirttiler [8]. Tuna ve arkadaşları ise intratümöral mast hücre sayısının, peritümöral böbrek dokusuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ancak saptadıkları prognostik parametrelerle arasında tutarsızlık olduğunu saptadılar [129]. Ancak iki çalışmada da komşu alanın tümöre ne kadar uzakta olduğu konusunda tekrarlanabilir objektif değer yoktur. Çalışmamızda ise intratümöral mast hücre sayısı, peritümöral alana göre anlamlı olarak daha yüksekti ancak peritümöral alandaki mast hücrelerinin % oranı ve mm^2'ye düşen mast hücre sayısı intatümöral alana göre daha fazlaydı. Çalışmamızda lam üzerindeki tümör örneğinin tamamının değerlendirmemiz, hem toplam mast hücre sayısı hem mast hücelerinin tümör alanındaki toplam hücrelere oranı, hem de mm^2'ye düşen mast sayısını hesaplamamız ve peritümöral alanı 1 mm tümör çevresi ile sınırlandırarak bu alanın tamamını değerlendirmemiz çalışmamızı objektif ve RHK'ların heterojen özelliklerine uyumlu kılmaktadır.

Güldür ve arkadaşları çalışmalarında metastatik RHK vakalarında mast hücresi sayısını metastazsız vakalara göre anlamlı derecede yüksek saptadılar [130]. Literatürde mast hücrelerinin, biyoaktif mediatörler salgılayarak veya doğrudan hücre-hücre teması yoluyla tümör hücrelerinin çoğalmasını ve mezenkimal epitelyal geçişi indüklenmesi veya tümör hücrelerinin kemotaksisinin indüklenmesi yoluyla metastazı teşvik ettiği belirtilmektedir [7]. Çalışmamızda da uyumlu olarak metastazlı vakalarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı metastaz gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ancak akciğer ve kemik metastazlı vakalarda mast yoğunluğunu anlamlı olarak düşük

saptadık ki bu organlardan RHK metastazı için sık söz edilmektedir. Görüldüğü üzere RHK'larda yapılan çalışmalarda mast hücreleri ile çok çeşitli veriler bulunmaktadır. Bu farklılıkların RHK'ların heterojen yapısına bağlı olabileceği gibi güncel çalışmalarda mast hücrelerinin, tümörlerdeki farklı rollerine göre, pro-tümörijenik mast hücreleri ve anti-tümörijenik mast hücreleri dahil olmak üzere iki veya daha fazla alt tiplere sahip olmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz [9]. Bu sebeple metaanalizlerle eldeki verilerin bütüncül ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz

pT evresi ile tümör çapı ve invazyon parametreleri kategorize edilmektedir [3]. Literatürde pT ile intratümöral mast hücre yoğunluğunu negatif olarak korele izleyen çalışmalar olduğu gibi tam tersini savunanlar da mevcuttur [131] [132]. Bizim çalışmamızda pT evresini ayrıca değerlendirdiğimizde ise düşük pT evresinde (1-2), yüksek pT evresine (3-4) göre anlamlı olarak intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısını daha yüksek saptadık.

Fu ve arkadaşları çalışmalarında tümör çapı ile intratümöral mast hücreleri arasında negatif korelasyon saptadılar [132]. Biz de uyumlu olarak çapı ≤4 cm olanlarda da intratümöral % mast hücrelerinin oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı >4 cm büyük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek izledik.

Nakanishi ve arkadaşları Furhman nükleer derecelendirmesini kullandıkları çalışmalarında nükleer derece ile mast hücre yoğunluğu arasında pozitif korelasyon izlemişlerdi [131]. Ancak literatürde bunun aksine yine Furhman nükleer derecelendirmesini kullandıkları çalışmalarda mast hücre yoğunluğu ile arasında negatif korelasyon bildiren çalışmalar mevcuttur [130] [132]. Biz ise çalışmamızda literatürde daha objektif ve tekrarlanabilir olarak nitelendirilen WHO/ISUP derecelendirme sistemini kullandık [106]. Düşük (1-2) nükleer dereceli tümörlerde mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı yüksek (3-4) dereceli olanlara göre daha yüksek saptadık.

Mast hücreleri ve anjiogenez arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada TNM evresini değerlendirerek, düşük TNM evresindeki tümörlerde mast hücre sayısı yüksek saptandı [130]. Çalışmamızda da tanı anında ve takip sonrası daha düşük evrede olan (TNM evresi I-II) ve kemoterapi almamış olgularda istatistiksel olarak

hem mast hücrelerinin % oranını hem de mm²'ye düşen mast hücre sayısını anlamlı olarak yüksek bulduk.

Mast hücrelerinin, matriks metalloproteinazlarını aktive edebilen triptaz ve kinaz gibi proteazları salgılayıp tümörün etrafındaki dokunun hücre dışı matriksini de yok ederek büyümesini, anjiyogenezini ve metastazını teşvik etmesi ile açıklayan çalışmalar mevcuttur [130]. Buna rağmen RHK da tümörü infiltre inflamatuar hücreleri incelediklerinde mast hücrelerini anlamlı olarak iyi prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [133]. Düşük TNM evresi ile ilişkili perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyon, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu ve renal ven invazyonu olmayanlarda hem mast hücrelerinin % oranı hem de mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısını anlamlı olarak yüksek saptadık ve dolaylı olarak iyi prognozla ilişkili olarak değerlendirdik [134].

Nekroz RHK'lerde yaygın olarak kabul gören kötü prognostik bir parametredir [106]. Çalışmamızda nekrozu olmayan vakalarda mast hücrelerinin oranını daha yüksek saptadık. Mast hücreleriyle ilişkili yukarıda bahsedilen invazyon parametreleri ve nekrozla ilişkisini inceleyen çalışmalar literatürde henüz öne çıkmamaktadır ancak bu parametreler hetorojen yapı ve klinikteki RHK'ları anlamada ve sınıflamada önemli katkılar sağlamaktadır. Bu sebeple TMÇ'sini inceleyen çalışmaların tümörün invaze olduğu alanları ve nekrozu daha ayrıntılı incelemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde metastatik olmayan hastalarda yüksek mast hücre yoğunluğunun daha uzun kansere bağlı sağkalım ve daha uzun nüksüz sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirilmektedir [132]. Yao ve arkadaşları metastatik RHK'li hastaları incelediğinde metastazlı hastalarda daha uzun ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım ile yüksek mast hücre yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptadılar [135]. Ancak literatürde metastatik olup olmama göz ardı edildiğinde, mast hücre yoğunluğunun düşük sağ kalımla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [131]. Çalışmamızda sağ kalımla igili anlamlı bir veri elde edemedik. Bunu çalışmamızdaki takip süresinin görece kısalığına bağlamaktayız.

Güldür ve arkadaşları BHRHK'lerde diğer alt tiplere göre mast hücrelerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek buldular [130]. Çalışmamızda literatüre benzer olarak BHRHK olanlarda peritümöral mast hücrelerinin sayısını BHRHK olmayanlara göre daha yüksek saptadık ancak intratümöral olarak alt tipler için anlamlı veri

saptamadık.

Literatürde Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği olan RHK artmış mast hücreleriyle ilişkilendirilmekte ve tanı konurken göz önünde bulundurulması önerilmektedir [99]. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde en yüksek mast hücre sayısını tek Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği olan RHK tanılı vakada saptadık. Ayrıca bu tümör intratümöral ve peritümöral alan oranlandığında en yüksek orana sahipti ve intratümöral mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı ile mast hücrelerinin % oranı ortalamanın üstündeydi. Vaka sayımızın sadece bir vaka olması sebebiyle süksinat dehidrogenaz eksikliği olan RHK'ler ile mast hücresi ilişkisi konusunda ileri yoruma gitmedik.

Çalışmamızda DM tanılı olmayan RHK'lerde intratümöral mast hücrelerinin sayısı ve mm^2'ye düşen mast hücrelerinin sayısı DM olanlara göre daha yüksekti. HT tanılı olanlarda ise peritümöral alanda mast hücrelerinin sayısı HT olmayanlara göre daha yüksekti. Sonuçlarımız kronik hastalığı olan RHK'li hastalarda mast hücre varlığının geniş hasta gruplarında araştırılmasının tümörün gidişatı konusunda bizlere değerli bilgiler sağlayabileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda cinsiyet, yaş, tanı anında metastaz, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı, beyin metastazı, sürrenal metastazı, sigara kullanma, böbrek taşı, tümör lokalizasyonu ve sarkomatöz diferansasyon ile mast hücreleri arasında her iki alanda da anlamlı ilişki saptamadık. RHK'lerde mast hücreleri; cinsiyet ve yaş açısından değerlendirildiğinde anlamlı veri saptamamamız literatürle uyumludur [129]. Diğer anlamlı ilişki bulmadığımız parametrelerle ilgili literatür bilgisine ulaşamadık.

Makrofajlar en fazla tümörü infiltre eden immün hücre popülasyonuna sahip hücrelerdir ve TMÇ'deki rolü sıkça araştırılmaktadır [10]. Literatürde BHRHK'a ait tümör hücrelerinin makrofaj hücrelerinde M1 → M2 dönüşümüne katkıda bulunduğu bildirilmektedir [128]. Çalışmamızda BHRHK diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında M2 makrofaj için anlamlı bir fark saptamadık**.** CD163 özellikle insan makrofajlarında eksprese edilen ve insan M2 makrofajlarının kullanışlı belirtecidir [127]. Zhang ve arkadaşlarının immünofloresan boyama kullanılarak yaptıkları çalışmada CD163+ M2 makrofaj oranının BHRHK'de normal böbrek dokusunda istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığını belgeledi [136]. Çalışmamızdaki tüm RHK'ları katarak

hesapladığımızda intratümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı da peritümöral alana göre daha yüksekti ancak makrofaj hücrelerinin % oranı intratümöral alana göre peritümöral alanda anlamlı olarak daha düşüktü.

Ma ve arkadaşları tümör hücrelerinde, CD163 pozitifliğinin BHRHK ile karsinomda kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmekte ve tümör hücrelerinde görülen CD163 pozitifliğini; tümör hücreleri tarafından yutulmuş ve tümör hücreleriyle birleşmiş CD163 pozitif M2 makrofaj hücrelerine bağlamaktadırlar [137]. Aksine literarürde BHRHK vakalarında tümör hücrelerinde CD163 immünreaktivitesi saptamadığına dair veriler bulunmaktadır [138]. Biz de çalışmamızda tümör hücrelerinde; BHRHK da dahil olmak üzere hiçbir alt tipte CD163 immünreaktivitesi saptamadık.

Literatürde CD163+ M2 makrofaj hücreleri RHK'de daha yüksek evrede olma ile ilişkilendirildi [128]. Komohara ve arkadaşları ise BHRHK için makrofaj infiltrasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında RHK'larda tümör hücrelerinin M2 makrofaj aktivasyonunu arttırdıklarını ve BHRHK'larda intratümöral CD163+ M2 makrofaj hücrelerinin; kötü klinik gidişe katkıda bulunduğunu saptadılar [138]. Çalışmamızda da tanı anı ve takip sonrası daha yüksek TNM evrede olanlarda; olmayanlara göre intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % M2 makrofaj hücrelerinin oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Bu sonuçlarımız literatürde yer alan M2 makrofajların kötü prognoza katkıda bulunduğunu destekler niteliktedir.

Sammarco ve arkadaşları çalışmalarında RHK'de tanı anında metastatik olan vakalarda M2 makrofaj hücrelerini, metastaz olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek ölçtüler [139]. Tanı anı ve takip sırasında metastatik olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % M2 makrofaj hücrelerinin oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını metastatik olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Tanı anında metastaztatik olan hasta sayımızın azlığından bu konudaki sonucumuzun güvenirliliği kısıtlıdır ancak metastaz varlığını kategorize eden TNM evrelemesi için değerlendirdiğimizde; tanı anında yüksek TNM evresinde olan vakalarda M2 makrofaj hücrelerini anlamlı olarak yüksek saptadık.

Literatürde yapılan çalışma ve meta analizde yüksek pT ile intratümöral M2

makrofaj yoğunluğu arasında ilişki olduğu belirtilmektedir [128, 137, 138]. Çalışmamızda da yüksek pT evresi olanlarda düşük pT evresi olanlara göre intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Aynı zamanda pT evresinin belirlenmesinde kullanılan ve kötü prognostik parametreler olarak değerlendirilen; tümör boyutu > 4 cm, perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyonu, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu ve renal ven invazyonu olanlarda, olmayanlara göre de intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Literatürde yüksek nükleer derece intratümöral M2 makrofaj yoğunluğu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [128, 137]. Biz de yüksek nükleer dereceli olanlarda, düşük nükleer dereceli olanlara göre intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Benzer olarak varlığı WHO/ISUP derecelendirme sistemine göre derece 4 olarak değerlendirilen ve bağımsız kötü prognostik faktör olarak kabul edilen sarkomatöz diferansasyon için değerlendirildiğinde, diferansasyon olanlarda olmayanlara göre intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını anlamlı olarak daha yüksek saptadık [3] [2, 106].

Prognostik önemi ISUP konsensusu da dahil olmak üzere sıkça vurgulanan bir diğer parametre de tümör nekrozudur ve varlığı kötü prognozla ilişkilidir [106]. Tümör nekrozu olanlarda intratümöral ve peritümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Literatüdeki çalışma ve meta analizlerde M2 makrofajların ortalama sağ kalımla negatif olarak korele olduğu saptandı [128, 138]. Çalışmamızda ise sağ kalım açısından M2 makrofajlar ile anlamlı ilişki saptamasak da kötü prognostik faktörlerle olan ilişkisinin çalışmamızda da saptanması sebebiyle tedavi ve takip sırasında M2 makrofajların değerlendirilmesinin kıymetli olduğunu düşünmekteyiz [2, 6, 140].

Sammarco ve arkadaşları da çalışmalarında birinci basamak immünoterapiye dayalı kombinasyon tedavisini değerlendirdiklerinde M2 makrofaj hücrelerinin azlığının RHK'lerde tedaviye iyi yanıtla ilişkili olduğunu bildirdiler ancak ilginç olarak performans durumu, histoloji, sarkomatoid özelliklerin varlığı, IMDC risk skoru, ilk tanı sırasındaki metastatik evre, kombinasyon tedavisinin türü, tümör örneğinin türü ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadılar. Buna dayanarak immünhistokimyasal olarak CD163'ün tedavi yanıtını öngörmek için değerlendirilmesi gerektiğini önerdiler [139]. Yakın zamanda ise yayınlanan hayvan deneyinde M2 pep-nanosponge/R848 enjekte edilen farelerde M2 makrofajların oranının önemli ölçüde azaldığı ve RHK kitlesinin küçüldüğünün bulunması öngörümüzü güçlendirmektedir [141].

Literatürde erkeklerde ve yaşı ≥60 olanlarda M2 makrofaj hücreleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [138]. Çalışmamızda erkeklerde intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı kadınlara göre daha yüksekti ancak yaş ile anlamlı veri saptamadık. HT tanısı, DM tanısı, tümör lokalizasyonu ve histolojik alt tip ile M2 makrofaj hücreleri arasında hiçbir alanda anlamlı ilişki saptamadık ve bu parametrelerle ilgili literatür bilgisine ulaşamadık.

Ha ve arkadaşları lokalize BHRHK'da araştırdığı böbrek kapsül invazyonunu konu alan çalışmalarında 5 yıllık nükssüz sağkalımı invazyon olanlarda anlamlı olarak daha düşük saptadılar [142]. Campbell ve arkadaşları ise metastazı öngördüğünü belirttikleri Caveolin-1 ekspresyonunu, lokalize tümörlü hastalarda anlamlı olarak böbrek kapsül invazyonunda yüksek saptadılar [143]. Ayrıca literatürde evre I/IIde kapsül tutulumu olan hastalar ile perinefrik doku invazyonu olan hastalar (pT3aN0M0) arasında sağkalım farkı olmadığını belirten veriler mevcuttur [144]. Biz ise çalışmamızda böbrek kapsülü invazyonu olanlarda sağ kalım süresini, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca TMÇ'yi incelediğimizde genel olarak olumlu prognostik verilerle ilişkili olan mast hücreleri için böbrek kapsülü invazyonu olanlarda intratümöral mm²'ye düşen mast sayısının olmayanlara göre daha yüksek olduğunu, olumsuz prognostik verilerle ilişkili olan M2 makrofaj hücreleri için ise böbrek kapsülü invazyonu olanlarda intratümöral ve peritümöral alandaki M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre daha düşük olduğunu

saptadık. Karşılaştırdığımız çalışmalar, çok hasta sayılı çalışmalar olmalarına rağmen sadece BHRHK ve böbreğe sınırlı TNM evresi I/II (düşük evreli) olan grupları içeremekteydi. Bizim grubumuz ise bu durumlara göre daha heterojen bir hasta grubunu içerip daha az hasta bulundursa da TMÇ ile ilişkisini değerlendirdiğimiz verilerle uyumlu olması, verilerimizin tutarlılığını göstermektedir. Bu sebeple böbrek kapsül invazyonunu inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Cheungpasitporn ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde böbrek taşı olan hastalarda anlamlı derecede RHK riskinin arttığını saptadı [145]. Gupta ve arkadaşları böbrek taşı olan hastalarda kronik inflamasyona bağlı oluşan RHKnin erken dönemde tespiti için, taşı olmayan popülasyona göre daha fazla görüntüleme çalışması yapılmasını önermektedir [146]. Çalışmamızda tümörde lenfosit infiltrasyonu olmayanlarda anlamlı olarak böbrek taşını daha fazla saptadık ve intratümöral mast ve M2 makrofaj ile anlamlı bir ilişki izlemedik. Peritümöral alanda ise mm²'ye düşen M2 makrofaj sayısı böbrek taşı olmayanlarda daha yüksek saptadık. Buna dayanarak böbrek taşının RHK ile ilişkisine, kronik inflamasyondan daha farklı yolakların da etki edebileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamız retrospektif olduğundan ve hastaların ne kadar süredir böbrek taşına sahip olduğunu içermediğinden yorumumuz sınırlı kalmaktadır.

5.1. SONUÇ

Çalışmamızda farklı histolojiye, moleküler özelliklere, klinik sonuçlara ve tedaviye yanıtlara sahip heterojen yapıdaki RHK'ları inceledik. Henüz istenen düzeyde prognostik parametrelere ve tedavi başarısına ulaşmadığından damardan zengin yapıdaki bu tümörlerde tümör mikroçevresinde öne çıkan mast ve M2 makrofaj hücrelerini intatümöral ve peritümoral alanlarda değerlendirdik. Sonuçlarımızı hem sayısı, hem tümör alanındaki hücrelerin % kaçı olduğu hem de mm²'ye düşen sayısını vererek RHK'nın heterojen yapısına uyum sağlamayı amaçladık. Bulgularımızın güncel demografik, klinik, etiyolojik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisini saptamayı amaçladık. Her iki hücrenin de intratümoral alanda peritümörale göre daha yüksek sayıda olduğunu saptadık. Yüksek mast hücre sayı, oran ve yoğunluğunun tanı anı da dahil olmak üzere daha düşük TNM evresi, daha küçük tümör çapı, daha az metastaz, daha az invazyon, daha az nekroz ile ilişkili olduğunu saptadık. Bu bize mast

hücrelerinin iyi prognoza katkıda bulunabileceğini gösterebilir. Metastazlı vakalardaki yüksekliğinin mekanizmasının daha geniş hasta gruplarında araştırılmasının mast hücrelerinin hem iyi hem kötü prognozdaki mekanizmalarının anlaşılması hem de prognozu öngörme ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.. Literatürde mast hücrelerinin prognostik etkisiyle ilgili birbiri ile çelişen veriler bulunması sebebiyle çalışmamız kıymetlidir.

Yüksek M2 makrofaj hücre sayı, oran ve yoğunluğunun tanı anı da dahil olmak üzere daha yüksek TNM evresi, daha büyük tümör çapı, daha fazla metastaz, daha fazla invazyon, daha fazla nekroz ile ilişkili olduğunu saptadık. Bu sonuçlarımız da bize M2 makrofajların kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımız prognozu öngörmenin hasta takibinde ve tedavi seçeneklerinde yol gösterici olabileceğini düşündürebilir.

5.2. KISITLILIKLARIMIZ

Tedavi alan hasta sayımızın azlığı ve neoadjuvan tedavi alan hastamızın olmaması sebebiyle çalışmamızda tedavi verilerinin değerlendirilmesine yeterince yer veremedik._Hasta popülasyonumuzun büyük çoğunluğunu BHRHK oluşturmaktaydı. bu durum diğer alt tipleri yeterince değerlendirmemizin önüne geçmiş olabilir.

6. SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde yaptığımız çalışmada, retrospektif olarak Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında renal hücreli karsinom tanısı almış, radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış vakalarda mast ve M2 makrofaj hücreleri ile etiyoloji, prognostik parametreler ve genel sağkalım parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Mast ve M2 makrofaj hücrelerinin tümördeki sayıları, tümördeki toplam hücre sayısına %'lik oranları ve mm²'ye düşen sayılarını ayrıntılı olarak irdeledik. Çalışmamızdaki sonuçlar:

1. İntratümöral alanda mast hücrelerinin sayısı peritümöral alana göre daha yüksekti.
2. Peritümöral alanda mast hücrelerinin % oranı intratümöral alana göre daha yüksekti.
3. Mast hücrelerinin ile ilgili verilerimizde yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu açısından hiçbir alanda anlamlı veri elde etmedik.
4. Alt polde olanlara göre bir pole sınırlı olmayanlarda intatümöral mast hücrelerinin % oranını anlamlı olarak yüksek saptadık.
5. BHRHK olanlarda tümörün 1 mm periferide mast hücrelerinin sayısı BHRHK olmayanlara göre daha yüksekti.
6. Tümör boyutu ≤4 cm olanlarda intratümöral mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı >4 cm olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
7. Düşük (1-2) nükleer dereceli olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı yüksek (3-4) dereceli olanlara göre daha yüksekti.
8. pT1-pT2 (düşük evre) olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı pT3-pT4 (yüksek evre) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
9. Tanı anı ve takip sonrası TNM evresi I-II (düşük) olanlarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı tanı anı ve takip sonrası TNM evresi III-IV (yüksek) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

10. Perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyon, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu ve renal ven invazyonu olmayanlarda hem mast hücrelerinin % oranı hem de mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı anlamlı olarak yüksek saptadık.
11. Lenfosit infiltrasyonu ve nekrozu bulunan vakalarda intratümöral mast hücrelerinin sayısı daha yüksekti.
12. Böbrek kapsül invazyonu olmayanlarda intratümöral mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü.
13. Genel olarak metastatik olanlarda olmayanlara göre intratümöral mast hücrelerinin sayısı, mast hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen mast hücrelerinin sayısı metastaz gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekken akciğer ve kemik metastazı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü.
14. Mast hücrelerinde sağkalımla ilgili hiçbir alanda ve hesaplamada anlamlı veri saptamadık.
15. İntratümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı peritümöral alana göre anlamlı olarak daha yüksekti.
16. Peritümöral alanda % M2 makrofaj hücrelerinin oranı intratümöral alana göre anlamlı olarak daha yüksekti.
17. Erkeklerde intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj sayısı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
18. Tümörün bir pole sınırlı olmayıp yaygın olduğunda intratümöral M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti.
19. M2 makrofaj ve yaş arasında anlamlı veri saptamadık.
20. Tümör çapı > 4 cm olanlarda ≤4 olanlara göre ve >7cm olanlarda ≤7 cm olanlara göre intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı, mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı ≤4cm olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
21. Yüksek (3-4) nükleer dereceli olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2

makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı düşük nükleer derece (1-2) olanlara göre daha yüksekti. Uyumlu olarak sarkomatöz diferansasyonu olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı sarkomatöz diferansasyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

22. pT3-pT4 (yüksek evre) olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı nükleer grade T1-T-2 (düşük evre) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
23. Tanı anı ve takip sonrası TNM evresi III-IV (yüksek) olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı tanı anı ve takip sonrası TNM evresi I-II (düşük) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
24. Perinefrik yağlı doku invazyonu, hiler yağlı doku invazyonu, mikroskobik anjiolenfatik invazyonu, nekrozu, renal ven invazyonu ve lenfosit infiltrasyonu olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, % M2 makrofaj hücrelerinin oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
25. Böbrek kapsül invazyonu olmayanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
26. Metastaz olanlarda intratümöral ve peritümöral alanda M2 makrofaj hücrelerinin sayısı, M2 makrofaj hücrelerinin % oranı ve mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısı metastaz olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Organ bazında değerlendirildiğinde lenf nodu, akciğer, kemik, beyin ve karaciğer metastazı olanlarda olmayanlara göre yine M2 makrofaj anlamlı olarak daha yüksekti.
27. M2 makrofaj hücrelerinde sağkalımla ilgili hiçbir alanda ve hesaplamada anlamlı veri saptamadık.
28. Tümörde lenfosit infiltrasyonu olmayanlarda anlamlı olarak böbrek taşını daha fazla saptadık ve intratümöral mast ve M2 makrofaj hücreleri ile anlamlı bir ilişki

izlemedik. Tümörün 1 mm periferinde ise mm²'ye düşen M2 makrofaj hücrelerinin sayısını böbrek taşı olmayanlarda daha yüksek saptadık.

29. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 58,01±12,109'du.
30. Çalışmamızdaki tümörlerin en fazla görüldüğü lokalizasyon orta poldü.
31. En sık tanı konan alt tip Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomdu.
32. En yüksek tümör boyutu 19 cm'di. Ortalama tümör boyutu 6,03±3,38'di. Ortalama tümör hacmi 235,1±414,30 cm³'tü.
33. Genel sağkalım en kısa 1 en uzun 83 aydı. Ortalama genel sağkalım 41,73±20,644 aydı. Nüksüz sağkalım en uzun 83 aydır. Ortalama nüksüz sağkalım 36,58±22,92 aydı. Ortalama beklenen genel sağ kalım süresi ortalama 70,398±2,085 aydı.
34. 13'ü tanı anında olmak üzere 47 (%27,5) hastada nüks/metastaz geliştiğini saptadık. En sık metastaz gelişen organlar kemik ve akciğerdi.
35. 171 hastadan takip sırasında 30'u ex oldu.
36. Hastaların tümör lokalizasyonu incelendiğinde %55,3'ünde tümörün sağ tarafta ve %44,7'sinde sol tarafta olduğu, poller incelendiğinde %26,3'ünde alt polde, %37,4'ünde orta polde, %24'ünde üst polde olduğu ve %12,3'ünde bir pole sınırlı olmadığını gördük.
37. 129'unda WHO tarafından kabul edilen en az bir etiyolojik faktör bulunmaktadır. Buna göre 49'unda sigara kullanma öyküsü mevcut iken 94'ünde HT, 10'unda obezite, 6'sı kronik böbrek yetmezliği tanısı bulunmaktaydı. 1 hastada uzun süreli diyaliz öyküsü mevcuttu. Ayrıca ek olarak 58 hastada DM ve 22 hastada böbrek taşı bulunmaktaydı.
38. Tümör alt tiplerine göre dağılımını % 76,6'sı berrak hücreli RHK, % 9,4'ü kromofob RHK, %8,2'si NOS-RHK, %5,3'ü papiller RHK ve %0,6'sı süksinat dehidrogenez eksikliği olan RHK olarak saptadık.
39. Tümörlerin nükleer dereceleri WHO/ISUP ile değerlendirildiğinde 2'si (%1,2) derece 1, 76'ü (%44,4) derece 2, 49'u (%28,7) derece 3, 27'sı (%15,8) derece 4 olarak değerlendirilirken, 16'sı (%9,4) kromofob RHK ve süksinat dehidrogenez eksikliği olan RHK 1'i tanılı olduğundan değerlendirilmedi. 79'u (%51,3) derece 1-2 kabul edilerek düşük nükleer derecede ve 75'i (%48,7) derece 3-4 kabul edilerek yüksek nükleer derece olarak değerlendirildi.

40. Patolojik T (pT) evresi; T1a olarak kabul edilen 44, T1b olarak kabul edilen 31, T2a olarak kabul edilen 6, T3a olarak kabul edilen 76, T3b olarak kabul edilen 1 ve T4 olarak kabul edilen 13 hasta olarak değerlendirilirken T2b ve T3c olarak kabul edilen hasta olmadı.
41. %31,2'sinde perinefrik yağlı doku invazyonu, %43,3'ünde böbrek kapsülü tutlumu, %45,0'inde hiler yağlı doku invazyonu, %34,7'sinde mikroskobik anjiolenfatik invazyon, %35,7'sinde nekroz, %33,9'unda renal ven invazyonu, %0,6'sında üreter cerrahi sınır invazyon, %3,5'inde damar cerrahi sınır invazyon ve %14'ünde yoğun olmak üzere %55,6'sında lenfosit infiltrasyonu bulunmaktaydı.
42. Tanı anında %47,4'ü düşük TNM evresinde saptanırken %52,6.2'sı yüksek TNM evresinde değerlendirildi. 5'i tanı anında tümörü böbreğe sınırlı olarak değerlendirilen ve düşük TNM evresi olan hastalar olmak üzere 34 hastada takip sırasında metastaz gelişmesi sebebiyle evre IV olarak değerlendirilen hasta sayısı 45'e çıktı. Böylece takibimiz sonucunda hastaların % 44,4'ü düşük TNM evresinde kalırken ve yüksek TNM evreli hasta sayısı %55,6'ya çıktı

7.KAYNAKLAR

1. Padala, S.A., et al., *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma.* World J Oncol, 2020. 11(3): p. 79-87.
2. Kara, O., et al., *Prognostic implications of sarcomatoid and rhabdoid differentiation in patients with grade 4 renal cell carcinoma.* Int Urol Nephrol, 2016. 48(8): p. 1253-1260.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8)
4. Cirillo, L., S. Innocenti, and F. Becherucci, *Global epidemiology of kidney cancer.* Nephrol Dial Transplant, 2024.
5. Ivanova, E., et al., *Empowering Renal Cancer Management with AI and Digital Pathology: Pathology, Diagnostics and Prognosis.* Biomedicines, 2023. 11(11).
6. Majdoub, M., et al., *Role of clinicopathological variables in predicting recurrence and survival outcomes after surgery for non-metastatic renal cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis.* Int J Cancer, 2024. 154(7): p. 1309-1323.
7. Shi, S., et al., *Focus on mast cells in the tumor microenvironment: Current knowledge and future directions.* Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023. 1878(1): p. 188845.
8. Chen, Y., et al., *Infiltrating mast cells promote renal cell carcinoma angiogenesis by modulating PI3K→AKT→GSK3β→AM signaling.* Oncogene, 2017. 36(20): p. 2879-2888.
9. Varricchi, G., et al., *Future Needs in Mast Cell Biology.* Int J Mol Sci, 2019. 20(18).
10. Xu, Y., et al., *TRAF2 promotes M2-polarized tumor-associated macrophage infiltration, angiogenesis and cancer progression by inhibiting autophagy in clear cell renal cell carcinoma.* J Exp Clin Cancer Res, 2023. 42(1): p. 159.
11. Murray, P.J., *Macrophage Polarization.* Annu Rev Physiol, 2017. 79: p. 541-566.
12. Wynn, T.A. and K.M. Vannella, *Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis.* Immunity, 2016. 44(3): p. 450-462.
13. Khan, S.U., et al., *Reprogramming tumor-associated macrophages as a unique approach to target tumor immunotherapy.* Front Immunol, 2023. 14: p. 1166487.
14. Nowak-Sliwinska, P., et al., *Proinflammatory activity of VEGF-targeted treatment through reversal of tumor endothelial cell anergy.* Angiogenesis, 2023. 26(2): p. 279-293.
15. Kasiske, B.L. and A.J. Umen, *The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans.* Arch Pathol Lab Med, 1986. 110(1): p. 55-60.
16. Bonsib, S.M., *The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas.* Am J Surg Pathol, 2004. 28(12): p. 1594-600.
17. Shahrier Amin, M.D. and S.M. Bonsib, *1 - Nonneoplastic Diseases of the Kidney*, in *Urologic Surgical Pathology (Fourth Edition)*, L. Cheng, G.T. MacLennan, and D.G. Bostwick, Editors. 2020, Elsevier: Philadelphia. p. 1-82.e12.

18. Hodson, J., *The lobar structure of the kidney.* Br J Urol, 1972. 44(2): p. 246-61.
19. Jain S. Normal kidney development. In: Colvin RC, Chang A., editors. Diagnostic pathology: kidney diseases. St. Louis: Elsevier, 2016, p. 36–45.
20. Kelly HA, Burman CF. Diseases of the kidneys, ureters and bladder. New York: Appleton; 1914.
21. Mescher, Anthony. (2016). Junqueiras Basic Histology Text & Atlas (14th ed.).
22. Beeuwkes R. Vascular tubular relationships in the human kidney. In: Leaf A, Giebisch G, Bolis L, et al., eds. Renal Pathophysiology. New York: Raven Press, 1980:155
23. Rouiller C. General anatomy and histology of the kidney. In: Rouiller C, Muller AF, eds. The Kidney: Morphology, Biochemistry and Physiology. New York: Lippincott, 1989:67.
24. Gupta, S. and L.A. Erickson, R*enal Neoplasia in Cowden Syndrome.* Mayo Clin Proc, 2020. 95(12): p. 2808-2809.
25. Athar, U. and T.C. Gentile, T*reatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review.* Can J Urol, 2008. 15(2): p. 3954-66.
26. Ferlay, J., et al., C*ancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018.* Eur J Cancer, 2018. 103: p. 356-387.
27. Fitzmaurice, C., et al., T*he Global Burden of Cancer 2013.* JAMA Oncol, 2015. 1(4): p. 505-27.
28. Bai, X., et al., T*he global, regional, and national burden of kidney cancer and attributable risk factor analysis from 1990 to 2017.* Exp Hematol Oncol, 2020. 9: p. 27.
29. Noordzij, M.A. and G.H. Mickisch, T*he genetic make-up of renal cell tumors.* Urol Res, 2004. 32(4): p. 251-4.
30. Chow, W.H., L.M. Dong, and S.S. Devesa, E*pidemiology and risk factors for kidney cancer.* Nat Rev Urol, 2010. 7(5): p. 245-57.
31. Hunt, J.D., et al., R*enal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies.* Int J Cancer, 2005. 114(1): p. 101-8.
32. Weikert, S., et al., B*lood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition.* Am J Epidemiol, 2008. 167(4): p. 438-46.
33. Stewart, J.H., et al., C*ancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand.* J Am Soc Nephrol, 2003. 14(1): p. 197-207.
34. Neuzillet, Y., et al., D*e novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients.* Cancer, 2005. 103(2): p. 251-7.
35. Chou, A., et al., v*on Hippel-Lindau syndrome.* Front Horm Res, 2013. 41: p. 30-49.
36. Schödel, J., et al., H*ypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer.* Eur Urol, 2016. 69(4): p. 646-657.
37. Zbar, B., et al., H*ereditary papillary renal cell carcinoma.* J Urol, 1994. 151(3): p. 561-6.
38. Zbar, B., et al., R*isk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. 11(4): p. 393-400.

39. Gnarra, J.R., et al., M*utations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma.* Nat Genet, 1994. 7(1): p. 85-90.
40. Thompson, J.M., J. Landman, and O.V. Razorenova, T*argeting the RhoGTPase/ROCK pathway for the treatment of VHL/HIF pathway-driven cancers.* Small GTPases, 2020. 11(1): p. 32-38.
41. Staller, P., et al., C*hemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL.* Nature, 2003. 425(6955): p. 307-11.
42. Argani, P., M*iT family translocation renal cell carcinoma.* Semin Diagn Pathol, 2015. 32(2): p. 103-13.
43. Campbell, S.C., et al., R*enal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part I.* J Urol, 2021. 206(2): p. 199-208.
44. Arora, H.C., et al., K*idney, Ureteral, and Bladder Cancer: A Primer for the Internist.* Med Clin North Am, 2018. 102(2): p. 231-249.
45. Diaz de Leon, A. and I. Pedrosa, I*maging and Screening of Kidney Cancer.* Radiol Clin North Am, 2017. 55(6): p. 1235-1250.
46. Ganeshan, D., et al., A*CR Appropriateness Criteria® Staging of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update.* J Am Coll Radiol, 2023. 20(5s): p. S246-s264.
47. Hasanov, E., et al., A*n interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma.* CA Cancer J Clin, 2022. 72(5): p. 454-489.
48. Feng, X., et al., F*requency, incidence and survival outcomes of clear cell renal cell carcinoma in the United States from 1973 to 2014: A SEER-based analysis.* Medicine (Baltimore), 2019. 98(31): p. e16684.
49. Capitanio, U., et al., E*pidemiology of Renal Cell Carcinoma.* Eur Urol, 2019. 75(1): p. 74-84.
50. Latif, F., et al., I*dentification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene.* Science, 1993. 260(5112): p. 1317-20.
51. Motzer, R.J., et al., M*olecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade.* Cancer Cell, 2020. 38(6): p. 803-817.e4.
52. Jagirdar J, Irie T, French SW, et al. Globular Mallory-like bodies in renal cell carcinoma: report of a case and review of cytoplasmic eosinophilic globules. Hum Pathol. 1985;16:949–952
53. Delahunt, B., et al., I*nternational Society of Urological Pathology grading and other prognostic factors for renal neoplasia.* Eur Urol, 2014. 66(5): p. 795-8.
54. Collins, J. and J.I. Epstein, P*rognostic significance of extensive necrosis in renal cell carcinoma.* Hum Pathol, 2017. 66: p. 108-114.
55. Amin, M.B., et al., P*rognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases.* Am J Surg Pathol, 2002. 26(3): p. 281-91.
56. Amin, M.B., et al., P*apillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases.* Am J Surg Pathol, 1997. 21(6): p. 621-35.

57. Akhtar, M., I.A. Al-Bozom, and T. Al Hussain, P*apillary Renal Cell Carcinoma (PRCC): An Update.* Adv Anat Pathol, 2019. 26(2): p. 124-132.
58. Delahunt, B. and J.N. Eble, P*apillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors.* Mod Pathol, 1997. 10(6): p. 537-44.
59. Lobo, J., et al., T*he Morphological Spectrum of Papillary Renal Cell Carcinoma and Prevalence of Provisional/Emerging Renal Tumor Entities with Papillary Growth.* Biomedicines, 2021. 9(10).
60. Mejean, A., et al., P*rognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality.* J Urol, 2003. 170(3): p. 764-7.
61. Störkel, S., et al., T*he human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct.* Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 1989. 56(4): p. 237-45.
62. Amin, M.B., et al., C*hromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases.* Am J Surg Pathol, 2008. 32(12): p. 1822-34.
63. Pavlovich, C.P., et al., R*enal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome.* Am J Surg Pathol, 2002. 26(12): p. 1542-52.
64. Erlandson, R.A., T.W. Shek, and V.E. Reuter, D*iagnostic significance of mitochondria in four types of renal epithelial neoplasms: an ultrastructural study of 60 tumors.* Ultrastruct Pathol, 1997. 21(5): p. 409-17.
65. Reuter, V.E., et al., B*est practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference.* Am J Surg Pathol, 2014. 38(8): p. e35-49.
66. Iakymenko, O.A., et al., C*athepsin K (Clone EPR19992) Demonstrates Uniformly Positive Immunoreactivity in Renal Oncocytoma, Chromophobe Renal Cell Carcinoma, and Distal Tubules.* Int J Surg Pathol, 2021. 29(6): p. 600-605.
67. Skinnider, B.F., et al., D*istribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors.* Am J Surg Pathol, 2005. 29(6): p. 747-54.
68. Avulova, S., et al., G*rading Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Evidence for a Four-tiered Classification Incorporating Coagulative Tumor Necrosis.* Eur Urol, 2021. 79(2): p. 225-231.
69. Wright, J.L., et al., E*ffect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome.* J Urol, 2009. 182(6): p. 2595-9.
70. Gupta, R., et al., C*arcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship.* Am J Surg Pathol, 2012. 36(9): p. 1265-78.
71. Oudard, S., et al., P*rospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe dEtudes des Tumeurs Uro - Génitales) study.* J Urol, 2007. 177(5): p. 1698-702.

72. Kenney, P.A., et al., M*ucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney: a detailed study of radiological, pathological and clinical outcomes.* BJU Int, 2015. 116(1): p. 85-92.
73. Amin, M.B., et al., T*ubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2009. 33(3): p. 384-92.
74. Kuroda, N., et al., R*eview of tubulocystic carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects.* Pol J Pathol, 2013. 64(4): p. 233-7.
75. Kristiansen, G., et al., [*Vancouver classification of renal tumors: Recommendations of the 2012 consensus conference of the International Society of Urological Pathology (ISUP)]*. Pathologe, 2015. 36(3): p. 310-6.
76. Kondo, T., et al., A*cquired cystic disease-associated renal cell carcinoma is the most common subtype in long-term dialyzed patients: Central pathology results according to the 2016 WHO classification in a multi-institutional study.* Pathol Int, 2018. 68(10): p. 543-549.
77. Hori, Y., et al., O*xidative stress and DNA hypermethylation status in renal cell carcinoma arising in patients on dialysis.* J Pathol, 2007. 212(2): p. 218-26.
78. Tickoo, S.K., et al., S*pectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia.* Am J Surg Pathol, 2006. 30(2): p. 141-53.
79. Przybycin, C.G., et al., A*cquired Cystic Disease-associated Renal Cell Carcinoma (ACD-RCC): A Multiinstitutional Study of 40 Cases With Clinical Follow-up.* Am J Surg Pathol, 2018. 42(9): p. 1156-1165.
80. Fenelon, S.S., et al., E*osinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma: Imaging Features of a Novel Neoplasm.* Urology, 2018. 114: p. e9-e10.
81. Palsgrove, D.N., et al., E*osinophilic Solid and Cystic (ESC) Renal Cell Carcinomas Harbor TSC Mutations: Molecular Analysis Supports an Expanding Clinicopathologic Spectrum.* Am J Surg Pathol, 2018. 42(9): p. 1166-1181.
82. Trpkov, K., et al., E*osinophilic, Solid, and Cystic Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Study of 16 Unique, Sporadic Neoplasms Occurring in Women.* Am J Surg Pathol, 2016. 40(1): p. 60-71.
83. Karakiewicz, P.I., et al., U*nclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases.* BJU Int, 2007. 100(4): p. 802-8.
84. Argani, P., et al., T*ranslocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood.* J Clin Oncol, 2006. 24(10): p. 1529-34.
85. Argani, P., et al., P*rimary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents.* Am J Pathol, 2001. 159(1): p. 179-92.
86. Green, W.M., et al., U*tilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service.* Am J Surg Pathol, 2013. 37(8): p. 1150-63.

87. Sukov, W.R., et al., T*FE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients.* Am J Surg Pathol, 2012. 36(5): p. 663-70.
88. Smith, N.E., et al., t*(6;11) renal cell carcinoma (RCC): expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases.* Am J Surg Pathol, 2014. 38(5): p. 604-14.
89. Argani, P., et al., M*olecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum.* Am J Surg Pathol, 2012. 36(10): p. 1516-26.
90. Sato, Y., et al., I*ntegrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma.* Nat Genet, 2013. 45(8): p. 860-7.
91. Hakimi, A.A., et al., T*CEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype.* Mod Pathol, 2015. 28(6): p. 845-853.
92. Shah, R.B., et al., "*Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma" Harbor Somatic Mutations of TSC1, TSC2, MTOR, and/or ELOC (TCEB1): Clinicopathologic and Molecular Characterization of 18 Sporadic Tumors Supports a Distinct Entity.* Am J Surg Pathol, 2020. 44(5): p. 571-581.
93. DiNatale, R.G., et al., P*utative Drivers of Aggressiveness in TCEB1-mutant Renal Cell Carcinoma: An Emerging Entity with Variable Clinical Course.* Eur Urol Focus, 2021. 7(2): p. 381-389.
94. Chen, Y.B., et al., H*ereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry.* Am J Surg Pathol, 2014. 38(5): p. 627-37.
95. Harrison, W.J., et al., F*umarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings.* Am J Surg Pathol, 2016. 40(5): p. 599-607.
96. Trpkov, K., et al., F*umarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome.* Am J Surg Pathol, 2016. 40(7): p. 865-75.
97. Gill, A.J., et al., S*uccinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients.* Am J Surg Pathol, 2014. 38(12): p. 1588-602.
98. Gill, A.J., et al., R*enal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology.* Am J Surg Pathol, 2011. 35(10): p. 1578-85.
99. Williamson, S.R., et al., S*uccinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma.* Mod Pathol, 2015. 28(1): p. 80-94.
100. Debelenko, L.V., et al., R*enal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum.* Mod Pathol, 2011. 24(3): p. 430-42.

101. Kuroda, N., et al., A*LK rearranged renal cell carcinoma (ALK-RCC): a multi-institutional study of twelve cases with identification of novel partner genes CLIP1, KIF5B and KIAA1217.* Mod Pathol, 2020. 33(12): p. 2564-2579.
102. Liu, Q., et al., R*enal medullary carcinoma: molecular, immunohistochemistry, and morphologic correlation.* Am J Surg Pathol, 2013. 37(3): p. 368-74.
103. Iacovelli, R., et al., C*linical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature.* Can Urol Assoc J, 2015. 9(3-4): p. E172-7.
104. Skinner, D.G., et al., D*iagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases.* Cancer, 1971. 28(5): p. 1165-77.
105. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, P*rognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.* Am J Surg Pathol, 1982. 6(7): p. 655-63.
106. Delahunt, B., et al., T*he International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters.* Am J Surg Pathol, 2013. 37(10): p. 1490-504.
107. Thrasher, J.B. and D.F. Paulson, P*rognostic factors in renal cancer.* Urol Clin North Am, 1993. 20(2): p. 247-62.
108. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC). AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu. 8. baskı. New York: Springer; 2017.
109. Vasudev, N.S., et al., C*hallenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer.* BMJ Open, 2020. 10(5): p. e035938.
110. Ljungberg, B., et al., E*uropean Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update.* Eur Urol, 2019. 75(5): p. 799-810.
111. Ljungberg, B., et al., E*uropean Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update.* Eur Urol, 2022. 82(4): p. 399-410.
112. Leslie, J.A., T. Prihoda, and I.M. Thompson, S*erendipitous renal cell carcinoma in the post-CT era: continued evidence in improved outcomes.* Urol Oncol, 2003. 21(1): p. 39-44.
113. Flanigan, R.C., et al., C*ytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis.* J Urol, 2004. 171(3): p. 1071-6.
114. Rodríguez-Fernández, I.A., et al., A*djuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.* Eur Urol Oncol, 2019. 2(4): p. 448-455.
115. Liu, X.D., et al., R*esistance to Antiangiogenic Therapy Is Associated with an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Metastatic Renal Cell Carcinoma.* Cancer Immunol Res, 2015. 3(9): p. 1017-29.
116. Jin, J., et al., S*unitinib resistance in renal cell carcinoma: From molecular mechanisms to predictive biomarkers.* Drug Resist Updat, 2023. 67: p. 100929.

117. Jamil, M.L., et al., L*ong-term Risk of Recurrence in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network E2805 Trial Cohort.* Eur Urol, 2020. 77(2): p. 277-281.
118. Davidsson, S., et al., S*oluble Levels of CD163, PD-L1, and IL-10 in Renal Cell Carcinoma Patients.* Diagnostics (Basel), 2022. 12(2).
119. Lasorsa, F., et al., C*ellular and Molecular Players in the Tumor Microenvironment of Renal Cell Carcinoma.* J Clin Med, 2023. 12(12).
120. Makhov, P., et al., R*esistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies.* Mol Cancer Ther, 2018. 17(7): p. 1355-1364.
121. Nagase, K., et al., C*ellular and physical microenvironments regulate the aggressiveness and sunitinib chemosensitivity of clear cell renal cell carcinoma.* J Pathol, 2021. 254(1): p. 46-56.
122. Segura-Villalobos, D., et al., M*ast Cell-Tumor Interactions: Molecular Mechanisms of Recruitment, Intratumoral Communication and Potential Therapeutic Targets for Tumor Growth.* Cells, 2022. 11(3).
123. Xiong, Y., et al., T*umor infiltrating mast cells determine oncogenic HIF-2α-conferred immune evasion in clear cell renal cell carcinoma.* Cancer Immunol Immunother, 2019. 68(5): p. 731-741.
124. Mohseni, M.G., et al., T*he lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma.* Int Urol Nephrol, 2010. 42(1): p. 109-12.
125. Ribatti, D., T*he Staining of Mast Cells: A Historical Overview.* Int Arch Allergy Immunol, 2018. 176(1): p. 55-60.
126. Ishii, T., et al., E*ffect of M2-like macrophages of the injured-kidney cortex on kidney cancer progression.* Cell Death Discov, 2022. 8(1): p. 480.
127. Komohara, Y., et al., A*M-3K, an anti-macrophage antibody, recognizes CD163, a molecule associated with an anti-inflammatory macrophage phenotype.* J Histochem Cytochem, 2006. 54(7): p. 763-71.
128. Shen, H., et al., P*rognostic Value of Tumor-Associated Macrophages in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Front Oncol, 2021. 11: p. 657318.
129. Tuna, B., et al., A*ssociation of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas.* Eur Urol, 2006. 50(3): p. 530-4.
130. Guldur, M.E., et al., T*he relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma.* J Pak Med Assoc, 2014. 64(3): p. 300-3.
131. Nakanishi, H., et al., P*athological significance and prognostic roles of densities of CD57+ cells, CD68+ cells, and mast cells, and their ratios in clear cell renal cell carcinoma.* Hum Pathol, 2018. 79: p. 102-108.
132. Fu, H., et al., T*umor Infiltrating Mast Cells (TIMs) Confers a Marked Survival Advantage in Nonmetastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma.* Ann Surg Oncol, 2017. 24(5): p. 1435-1442.
133. Zhu, G., et al., P*rofiles of tumor-infiltrating immune cells in renal cell carcinoma and their clinical implications.* Oncol Lett, 2019. 18(5): p. 5235-5242.

134. Paner, G.P., et al., U*pdates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers.* Eur Urol, 2018. 73(4): p. 560-569.
135. Yao, J., et al., M*ast cell density in metastatic renal cell carcinoma: Association with prognosis and tumour-infiltrating lymphocytes.* Scand J Immunol, 2021. 93(4): p. e13006.
136. Zhang, X., et al., T*umor-associated M2 macrophages in the immune microenvironment influence the progression of renal clear cell carcinoma by regulating M2 macrophage-associated genes.* Front Oncol, 2023. 13: p. 1157861.
137. Ma, C., et al., C*D163-positive cancer cells are potentially associated with high malignant potential in clear cell renal cell carcinoma.* Med Mol Morphol, 2018. 51(1): p. 13-20.
138. Komohara, Y., et al., M*acrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma.* Cancer Sci, 2011. 102(7): p. 1424-31.
139. Sammarco, E., et al., T*umor microenvironment and clinical efficacy of first line immunotherapy-based combinations in metastatic renal cell carcinoma.* Med Oncol, 2024. 41(6): p. 150.
140. Park, J.Y., et al., S*arcomatoid features, necrosis, and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor-targeted therapy.* Hum Pathol, 2014. 45(7): p. 1437-44.
141. Jiang, Y., et al., M*acrophage-Derived Nanosponges Adsorb Cytokines and Modulate Macrophage Polarization for Renal Cell Carcinoma Immunotherapy.* Adv Healthc Mater, 2024: p. e2400303.
142. Ha, U.S., et al., R*enal capsular invasion is a prognostic biomarker in localized clear cell renal cell carcinoma.* Sci Rep, 2018. 8(1): p. 202.
143. Campbell, L., et al., C*aveolin-1 in renal cell carcinoma promotes tumour cell invasion, and in co-operation with pERK predicts metastases in patients with clinically confined disease.* J Transl Med, 2013. 11: p. 255.
144. Klatte, T., et al., P*rognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma.* BJU Int, 2007. 99(4): p. 821-4.
145. Cheungpasitporn, W., et al., T*he risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis.* Qjm, 2015. 108(3): p. 205-12.
146. Gupta, S. and S. Singh Kanwar, T*he influence of dysbiosis on kidney stones that risk up renal cell carcinoma (RCC).* Semin Cancer Biol, 2021. 70: p. 134-138.