



**T.C. TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BERRAK HÜCRELİ TIP RENAL HÜCRELİ
KARSİNOMALARDA PD-L1 EKSPRESYONU VE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Deniz YİĞİTER

UZMANLIK TEZİ

TOKAT 2022



**T.C. TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BERRAK HÜCRELİ TIP RENAL HÜCRELİ
KARSİNOMALARDA PD-L1 EKSPRESYONU VE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Deniz YİĞİTER

UZMANLIK TEZİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKÇAY

TOKAT 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan, hoşgörü ve sabır ile asistanlık sürecini en iyi şekilde geçirmemi sağlayan, saygı değer Prof.Dr.Reşit Doğan KÖSEOĞLU hocama, uzmanlık tezimi hazırlamamda emeği geçen saygı değer Dr.Öğr.Üyesi Elif AKÇAY hocama, iyi bir patolog olmam konusunda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, iyi bir asistanlık eğitimi almam konusunda elinden gelen yardımı gösteren saygı değer Dr.Öğr.Üyesi Akgül ARICI ve Dr.Öğr.Üyesi Faik ALEV DERESoy hocalarıma, uzmanlık tezimin istatistik analizlerini hesaplarken yardımlarını esirgemeyen Öğr.Gör.Osman DEMİR hocama, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız, asistanlık sürecini mutlu huzurlu geçirmemi sağlayan her zaman yanımda olan laboratuvar görevlilerimiz ve sekreteryamıza ve asistanlık sürecimin her aşamasında desteklerini yanımda hissettiğim aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Berrak Hücreli Tip Renal Hücreli Karsinomlarda PD-L1 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Dr. Deniz YİĞİTER

Renal hücreli karsinom (RHK), her yıl 400.000'den fazla kişide teşhis edilmekte ve tüm malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Berrak hücreli RHK (BHRHK), RHK'nın en sık görülen alt tipidir. BHRHK'nın 5 yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalıkta %92 iken uzak metastaz saptanan olgularda %12'ye düşmektedir. BHRHK'nın prognozunu öngörmeye konvansiyonel klinikopatolojik parametreler kullanılmakta ancak bu parametreler prognozu öngörmeye ve tedavi ajanı seçiminde yetersiz kalmaktadır. Birçok immünohistokimyasal biyobelirteç, potansiyel prognostik faktörler olarak araştırılmış, ancak henüz rutin kullanım için güvenilir bir belirteç bulunamamıştır. Son yıllarda immün denetim noktası inhibitörlerine karşı artan ilgi nedeniyle BHRHK olgularında da bu yolların etkisi önem kazanmıştır. İmmün denetim yollarında önemli rolü olan programlanmış hücre ölüm ligandı-1'in (PD-L1) BHRHK'da prognoza etkisini araştıran çok sayıda çalışma olup çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur.

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2019 yılları arasında radikal nefrektomi materyallerinden BHRHK tanısı alan 101 olgu dahil edildi. Bu olgulara ait klinikopatolojik parametreler, sağkalım parametreleri ve PD-L1 ekspresyonları arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmamızda, tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu herhangi bir membranöz ekspresyon ve %5 ve üzeri membranöz ekspresyon olmak üzere iki grupta ayrı olarak değerlendirildiğinde, her iki kategoride de renal kapsül invazyonu görülme oranında anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,039$). Bununla birlikte herhangi bir membranöz

ekspresyonu pozitif kabul ettiğimizde PD-L1 pozitif olgularda uzak metastaz saptanma oranında anlamlı artış tespit edildi. ($p=0,027$). PD-L1 ekspresyonu saptanan BHRHK olgularında, istatistiksel anlamlılık saptanmamakla birlikte, yüksek DSÖ/İSUP nükleer grade, büyük tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perirenal yağ doku invazyonu ve renal ven invazyonu saptanma oranlarında artış olduğu gözlemlendi. Bunun nedeninin PDL-1 pozitif olgu sayımızın düşük olmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Klinikopatolojik verilerimizi ele aldığımızda ise tümör çapı, tümör T evresi, nükleer grade, nekroz, lenfovasküler invazyon, renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal ven invazyonu ve metastaz ile sağkalım arasında anlamlı ilişki görüldü (Log Rank $p<0,05$).

Sonuç olarak, olgularımıza ait klinikopatolojik verilerin literatür ile uyumlu olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte çalışma sonuçlarımız BHRHK'larda PD-L1 ekspresyon varlığının özellikle uzak metastaz olmak üzere kötü prognostik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli karsinoma, Berrak hücreli renal hücreli karsinoma, Programlanmış hücre ölüm ligandı-1

ABSTRACT

Evaluation of PD-L1 Expression and Clinicopathological Features in Clear Cell Type Renal Cell Carcinomas

Dr. Deniz YİĞİTER

Renal cell carcinoma (RCC) is diagnosed in more than 400,000 people each year and accounts for approximately 3% of all malignancies. Clear cell RCC (CCRCC) is the most common subtype of RCC. While the 5-year survival rate of BHRCC is 92% in organ-localized disease, it decreases to 12% in cases with distant metastases. Conventional clinicopathological parameters are used to predict the prognosis of RCC, but these parameters are insufficient in predicting the prognosis and choosing the treatment agent. Conventional clinicopathological parameters are used to evaluate the prognosis of CCRCC, but these parameters are insufficient in predicting the prognosis and choosing the treatment agent. Many immunohistochemical biomarkers have been investigated as potential prognostic factors, but no reliable marker has been identified for routine use today. Due to the increasing interest in immune checkpoint inhibitors in recent years, the effect of these pathways has gained importance in CCRCC cases. There are many studies investigating the effect of programmed cell death ligand-1 (PD-L1), which has an important role in immune control pathways, on prognosis in CCRCC, and there are conflicts between studies.

101 cases diagnosed with BHRCC from radical nephrectomy materials in Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2010 and 2019 were included in the study. The relationship between clinicopathological parameters, survival parameters and PD-L1 expressions of these cases was examined.

In our study, when PD-L1 expression in tumor cells was evaluated separately in two groups as any membranous expression and 5% or more membranous expression, a significant increase was found in the incidence of

renal capsule invasion in both categories ($p=0.023$ and $p=0.039$, respectively). In addition, when we accepted any membranous expression as positive, a significant increase was found in the rate of distant metastasis in PD-L1 positive cases. ($p=0.027$). High WHO/ISUP nuclear grade, large tumor size, lymphovascular invasion, perirenal fat tissue invasion and renal vein invasion detection rates were observed to increase in CCRCC cases with PD-L1 expression, but no statistical significance was found. We think that the reason for this is related to the low number of PDL-1 positive cases. Considering our clinicopathological data, a significant correlation was found between tumor diameter, tumor T stage, nuclear grade, necrosis, lymphovascular invasion, renal sinus invasion, renal capsule invasion, perirenal fat tissue invasion, renal vein invasion and metastasis (Log Rank $p<0,05$).

In conclusion, we found that the clinicopathological data of our cases were compatible with the literature. However, our study results suggest that the presence of PD-L1 expression in CCRCCs may be associated with poor prognostic factors, especially distant metastasis.

Keywords: Renal cell carcinoma, Clear cell renal cell carcinoma, Programmed cell death ligand-1

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
RESİM DİZİNİ	xii
GRAFİK DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖBREK ANATOMİSİ	3
2.2. BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ	4
2.3. BÖBREK HİSTOLOJİSİ	6
2.4. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM.....	8
2.4.1. Epidemiyoloji	8
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.4.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler	11
2.4.4. Renal Hücreli Karsinomda Klinik ve Görüntüleme Yöntemleri	12
2.4.5. Renal Hücreli Karsinomun Genetik Özellikleri	12
2.4.6. Renal Hücreli Karsinomda Grade (Derece)	13
2.4.7. Renal Hücreli Karsinomda Stage (Evre)	15
2.4.8. Renal Hücreli Karsinomda Histolojik Sınıflama.....	17
2.4.8.1. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	18
2.4.8.2. Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazm	21
2.4.8.3. Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	21
2.4.8.4. Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinomla İlişkili Renal Hücreli Karsinom	22
2.4.8.5. Kromofob Renal Hücreli Karsinom	23
2.4.8.6. Toplayıcı Duktus Karsinomu	24
2.4.8.7. Renal Medüller Karsinom	25
2.4.8.8. MiT Ailesi Translokasyonlu Renal Hücreli Karsinom.....	26

2.4.8.9. Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili Renal Hücreli Karsinom	27
2.4.8.10. Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom	28
2.4.8.11. Tübülökistik Renal Hücreli Karsinom.....	29
2.4.8.12. Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili Renal Hücreli Karsinom	30
2.4.8.13. Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	31
2.4.8.14. Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom	31
2.5. RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖR MİKROÇEVRESİ ve İMMÜN DENETİM NOKTALARI	32
3.MATERYAL-METOT	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri.....	40
4.2. Klinikopatolojik Parametrelerin Analizi	48
4.3. PD-L1 İmmünohistokimyasal Belirtecinin Klinikopatolojik Veriler ile Analizi	82
4.4. Sağkalım Analizleri.....	98
4.4.1. Klinikopatolojik Parametreler ile Sağkalım İlişkisi	98
4.4.2. PD-L1 İmmünohistokimyasal Belirteci ile Sağkalım İlişkisi.....	108
5.TARTIŞMA	125
6.SONUÇLAR.....	154
KAYNAKLAR	158

KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AMACR	: α -Methylacyl Coenzyme A Racemase
BHRHK	: Berrak hücreli Renal Hücreli Karsinom
CA-IX	: Karbonik Anhidraz-IX
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4
CK7	: Sitokeratin 7
CK20	: Sitokeratin 20
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E-kadherin	: Epitelial Kadherin
EMA	: Epitelial Membran Antijeni
Gİ	: Gerota Fasya İnvazyonu
H&E	: Hematoksilen Eozin
HLRHK	: Herediter Leiomyomatozis Renal Hücreli Karsinom
HMWCK	: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin
IFN-γ	: Interferon-Gama
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KRHK	: Kromofob Renal Hücreli Karsinom
LMWCK	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Sitokeratin
Lİ	: Lenfovasküler İnvazyon
Mİ	: Mikrovasküler İnvazyon
NK hücreler	: Natural Killer Hücreler
OS	: Genel Sağkalım
PD-1	: Programlanmış Ölüm Proteini-1
PD-L1	: Programlanmış Ölüm Ligandı-1
PD-L2	: Programlanmış Ölüm Ligandı-2
PRYİ	: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu
PRHK	: Papiller Renal Hücreli Karsinom
RCC-Ma	: Renal Hücreli Karsinom Markeri
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
RSİ	: Renal Sinüs İnvazyonu

RVI	: Renal Ven İnvazyonu
RKI	: Renal Kapsül İnvazyonu
SDH	: Süksinat Dehidrogenaz
T_h2	: T Helper-2 Lenfosit
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-B
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TNM	: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
TMÇ	: Tümör Mikroçevresi
T_{reg}	: Regülatuar T Lenfosit
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Herediter RHK Alt Tipleri ve İlişkili Sendromlar[24]	10
Tablo 2. Fuhrman grade sistemi [22]	14
Tablo 3. DSÖ/ISUP Grade Sistemi[24]	15
Tablo 4. Renal Hücreli Karsinom TNM evreleme sistemi [24].....	16
Tablo 5. Renal Hücreli Karsinom TNM evre grupları [24]	16
Tablo 6. Böbrek tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflandırması [24] ..	17
Tablo 7. BHRHK olgularının klinikopatolojik özellikler ve PD-L1 ekspresyon durumuna göre dağılımı	110
Tablo 8. Tümör T evresi durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	111
Tablo 9. Nükleer grade durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	112
Tablo 10. Tümör nekrozu varlığının klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	113
Tablo 11. Kategorize tümör çapının klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	114
Tablo 12. LVİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	115
Tablo 13. RSİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	115
Tablo 14. RKİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	116
Tablo 15. PRYDİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	116
Tablo 16. Uzak metastaz varlığının klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	117
Tablo 17. Ortalama yaşam süresinin klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	118
Tablo 18. Vital durumun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi.....	119

Tablo 19. PD-L1 ekspresyonu ile konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	120
Tablo 20. PD-L1 ($\geq 5\%$) ekspresyonu ile konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.....	121



RESİM DİZİNİ

Resim 1. Böbrek makroanatomi [18]	4
Resim 2. Böbreğin embriyolojik gelişim aşamaları [21]	5
Resim 3. Nefronun yapısı [21]	7
Resim 4. İmmün denetim mekanizmaları [62].....	34
Resim 5. CTLA-4 ve PD-1 İmmün denetim noktaları [62]	35
Resim 6. PD-1/PD-L1 yolağı [65]	37
Resim 7. Grade 2 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde kuvvetli membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ).....	122
Resim 8. Grade 3 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde kuvvetli membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ).....	122
Resim 9. Grade 2 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde fokal zayıf membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ).....	123
Resim 10. Grade 3 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde fokal zayıf membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ).....	123
Resim 11. Grade 4 BHRHK olgumuz (üst, sağ-sol) ve tümör hücrelerinde fokal zayıf membranöz PD-L1 ekspresyonu (alt, sağ-sol).....	124

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Olguların cinsiyet durumu	40
Grafik 2. Olguların lateralizasyon durumu	41
Grafik 3. Olguların tümör boyutu durumu	41
Grafik 4. Olguların nükleer grade durumu	42
Grafik 5. Olguların tümör T evresi durumu	42
Grafik 6. Olguların lenfovasküler invazyon durumu	43
Grafik 7. Olguların renal sinüs invazyon durumu	43
Grafik 8. Olguların renal kapsül invazyonu durumu	44
Grafik 9. Olguların perirenal yağ doku invazyonu durumu	44
Grafik 10. Olguların gerota fasya invazyonu durumu	45
Grafik 11. Olguların renal ven invazyonu durumu	45
Grafik 12. Olguların tümör nekrozu durumu	46
Grafik 13. Olguların uzak metastaz durumu	46
Grafik 14. Olguların uzak metastaz odakları dağılımı	47
Grafik 15. Olguların exitus-hayatta durumu	47
Grafik 16. Tümör T evresi ile LVİ ilişkisi	48
Grafik 17. Tümör T evresi- RKİ ilişkisi	49
Grafik 18. Tümör T evresi ile uzak metastaz ilişkisi	50
Grafik 19. Tümör T evresi ile exitus/hayatta ilişkisi	50
Grafik 20. Nükleer grade ile cinsiyet ilişkisi	51
Grafik 21. Nükleer grade ile LVİ ilişkisi	52
Grafik 22. Nükleer grade ile RKİ ilişkisi	52
Grafik 23. Nükleer grade ile PRYDİ ilişkisi	53
Grafik 24. Nükleer grade ile uzak metastaz ilişkisi	54
Grafik 25. Nükleer grade ile exitus/hayatta durumu ilişkisi	55
Grafik 26. Tümör nekrozu ile kategorize tümör çapı ilişkisi	56
Grafik 27. Tümör nekrozu ile LVİ ilişkisi	56
Grafik 28. Tümör nekrozu ile RKİ ilişkisi	57
Grafik 29. Tümör nekrozu ile PRYDİ ilişkisi	58
Grafik 30. Kategorize tümör çapı ile RSİ ilişkisi	58

Grafik 31. Kategorize tümör çapı ile RKİ ilişkisi	59
Grafik 32. Kategorize tümör çapı ile PRYDİ ilişkisi	60
Grafik 33. Kategorize tümör çapı ile GFİ ilişkisi	60
Grafik 34. LVİ ile RKİ ilişkisi	61
Grafik 35. LVİ ile PRYDİ ilişkisi	62
Grafik 36. LVİ ile RVİ ilişkisi	62
Grafik 37. LVİ ile GFİ ilişkisi.....	63
Grafik 38. RSİ ile LVİ ilişkisi.....	64
Grafik 39. RSİ ile RKİ ilişkisi.....	64
Grafik 40. RSİ ile PRYDİ ilişkisi	65
Grafik 41. RSİ ile RVİ ilişkisi.....	65
Grafik 42. RKİ ile PRYDİ ilişkisi.....	66
Grafik 43. PRYDİ ile RVİ ilişkisi.....	67
Grafik 44. PRYDİ ile GFİ ilişkisi	67
Grafik 45. Uzak metastaz ile exitus/hayatta ilişkisi	68
Grafik 46. Uzak metastaz ile kategorize tümör çapı ilişkisi	69
Grafik 47. Uzak Metastaz ile RSİ ilişkisi	70
Grafik 48. Uzak metastaz ile LVİ ilişkisi.....	71
Grafik 49. Uzak metastaz ile RKİ ilişkisi	71
Grafik 50. Uzak metastaz ile PRYDİ ilişkisi	72
Grafik 51. Uzak metastaz ile RVİ ilişkisi	73
Grafik 52. Ortalama yaşam süresi ile nükleer grade ilişkisi	74
Grafik 53. Ortalama yaşam süresi ile tümör nekrozu ilişkisi.....	74
Grafik 54. Ortalama yaşam süresi ile kategorize tümör çapı ilişkisi	75
Grafik 55. Ortalama yaşam süresi ile LVİ ilişkisi.....	76
Grafik 56. Ortalama yaşam süresi ile RKİ ilişkisi	76
Grafik 57. Ortalama yaşam süresi ile PRYDİ ilişkisi	77
Grafik 58. Ortalama yaşam süresi ile uzak metastaz ilişkisi.....	78
Grafik 59. Exitus/hayatta durumu ile LVİ ilişkisi.....	79
Grafik 60. Exitus/hayatta durumu ile RSİ ilişkisi	79
Grafik 61. Exitus/hayatta durumu ile RKİ ilişkisi	80
Grafik 62. Exitus/hayatta durumu ile PRYDİ ilişkisi	81

Grafik 63. Exitus/hayatta durumu ile RVİ ilişkisi	81
Grafik 64. PD-L1 ile tümör T evresi (pT) ilişkisi	82
Grafik 65. PD-L1 ($\geq 5\%$) ile tümör T evresi (pT) ilişkisi	83
Grafik 66. PD-L1 ile nükleer grade ilişkisi	84
Grafik 67. PD-L1 ($\geq 5\%$) ile nükleer grade ilişkisi	84
Grafik 68. PD-L1 ile tümör nekrozu ilişkisi	85
Grafik 69. PD-L1($\geq 5\%$) ile tümör nekrozu ilişkisi	85
Grafik 70. PD-L1 ile kategorize tümör çapı ilişkisi	86
Grafik 71. PD-L1($\geq 5\%$) ile kategorize tümör çapı ilişkisi	87
Grafik 72. PD-L1 ile LVİ ilişkisi	88
Grafik 73. PD-L1($\geq 5\%$) ile LVİ ilişkisi	88
Grafik 74. PD-L1 ile RSİ ilişkisi	89
Grafik 75. PD-L1($\geq 5\%$) ile RSİ ilişkisi	89
Grafik 76. PD-L1 ile RKİ ilişkisi	90
Grafik 77. PD-L1 ($\geq 5\%$) ile RKİ ilişkisi	91
Grafik 78. PD-L1 ile PRYDİ ilişkisi	92
Grafik 79. PD-L1($\geq 5\%$) ile PRYDİ ilişkisi	92
Grafik 80. PD-L1 ile RVİ ilişkisi	93
Grafik 81. PD-L1($\geq 5\%$) ile RVİ ilişkisi	93
Grafik 82. PD-L1 ile uzak metastaz ilişkisi	94
Grafik 83. PD-L1 ($\geq 5\%$) ile uzak metastaz ilişkisi	95
Grafik 84. PD-L1 ile ortalama yaşam süresi ilişkisi	96
Grafik 85. PD-L1($\geq 5\%$) ile ortalama yaşam süresi ilişkisi	96
Grafik 86. PD-L1 ile exitus/hayatta durumu ilişkisi	97
Grafik 87. PD-L1($\geq 5\%$) ile exitus/hayatta durumu ilişkisi	97
Grafik 88. Tümör T evreleri arası genel sağkalım ilişkisi	98
Grafik 89. Nükleer gradeler arası genel sağkalım ilişkisi	99
Grafik 90. Nükleer grade 1 ile grade 2 arası genel sağkalım ilişkisi	99
Grafik 91. Nükleer grade 1 ile grade 3 arası genel sağkalım ilişkisi	100
Grafik 92. Nükleer grade 1 ile grade 4 arası genel sağkalım ilişkisi	101
Grafik 93. Nükleer grade 2 ile grade 3 arası genel sağkalım ilişkisi	101
Grafik 94. Nükleer grade 2 ile grade 4 arası genel sağkalım ilişkisi	102

Grafik 95. Tümör nekrozu ile genel sağkalım ilişkisi.....	103
Grafik 96. Kategorize tümör çapı ile genel sağkalım ilişkisi.....	104
Grafik 97. LVİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi	104
Grafik 98. RSİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi	105
Grafik 99. RKİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi	106
Grafik 100. PRYDİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi	107
Grafik 101. RVİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi	107
Grafik 102. Uzak metastaz ile genel sağkalım ilişkisi	108
Grafik 103. PD-L1 ile genel sağkalım ilişkisi.....	109
Grafik 104. PD-L1 ($\geq$ %5) ile genel sağkalım ilişkisi	109



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), yetişkinlerde en sık görülen renal malignitedir ve her yıl 400.000'den fazla yeni teşhis edilen hastayla tüm malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. [1] RHK, renal tubüler epitel hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir kanser grubunu kapsamaktadır. [2] RHK alt tiplerinden, berrak hücreli RHK (BHRHK) en sık görülen alt tip olup tanılarının %75'ini oluşturmaktadır. BHRHK'yı sırasıyla papiller RHK (PRHK) (%15) ve kromofob RHK (KRHK) (%5) takip etmektedir. [2] RHK hastalarının %18-30'unun ilk tanı anında uzak metastaz olduğunu saptanmaktadır. Bununla birlikte, hastaların %33'ünde tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra nüks ve metastaz görülür ve hangi hastaların metastaza yatkın olduğu belirsizdir. [1] RHK'nın histolojik alt tiplerine göre sağkalım oranları kısmen değişmekle birlikte, organa sınırlı hastalık, bölgesel olarak ilerlemiş hastalık ve uzak metastaz saptanan olgular için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %65 ve %12 olarak bildirilmektedir. [3][4][5]

BHRHK'da konvansiyonel klinikopatolojik parametreler kullanılmakta ancak klinik seyri öngörmede ve uygun terapötik yaklaşım seçiminde yeterli olmamaktadır.[6][7] Bu nedenle BHRHK için yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. [8] Ayrıca tedaviye dirençli malignitelerden biri olarak bilinen BHRHK hormonal tedavi, kemoterapi ve radyoterapi yanıtı azdır. [9] Bu durum, güncel çalışmaların yeni immünoterapötik stratejilere odaklanmalarına neden olmuştur. [10]

Tümöre karşı immün yanıtta görevli olan temel hücre tipi CD8 (+) T lenfosittir. İmmün denetim mekanizmalardan biri olan programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1)/ programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) yolağının aktivasyonu ise T lenfosit proliferasyonunu inhibe etmekte, interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve IL-2 üretimini inhibe etmekte ve T lenfositlerin işlevsel olarak tükenmesine (exhausted) neden olmaktadır. [11] İmmün sistemden kaçış yolu olarak tümöral hücrelerin PD-L1 eksprese

etmesi ve bu sayede immün sistemin sitotoksik yanıtından kaçma becerisi, birçok organ tümöründe (kolorektal, mide, prostat, akciğer, over, özofagus, mesane, pankreas) karşılaşılan bir durum olup BHRHK da bu tümörlerden biri olduğu düşünülmektedir. [8][12] Ancak BHRHK olgularında PD-L1 ekspresyonu ile konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin ve sağkalımın incelendiği çalışmalar sınırlı ve çelişkilidir. [9][13][14]

Bu çalışmada amacımız, tedavi ve prognoza ışık tutması açısından BHRHK tanılı olgularda immunhistokimyasal yöntem ile tümöral hücrelerde PD-L1 ekspresyonu durumlarını araştırarak, konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini, prognoza ve sağkalıma katkılarını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler T12 ile L3 vertebralar seviyesinde bulunan bilateral retroperitoneal organlardır. Dışta Gerota fasyası ve altında perirenal yağ doku ile çevrilidir. Sağ böbrek, sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Böbrekler 1 mm'den daha az kalınlıkta fibröz gerçek bir kapsül ile sarılıdır. Fibröz kapsül altındaki renal kortikal parankime yapışıktır ancak normal böbrekte bu yapı kolayca parankimden sıyrılabilir. [15]

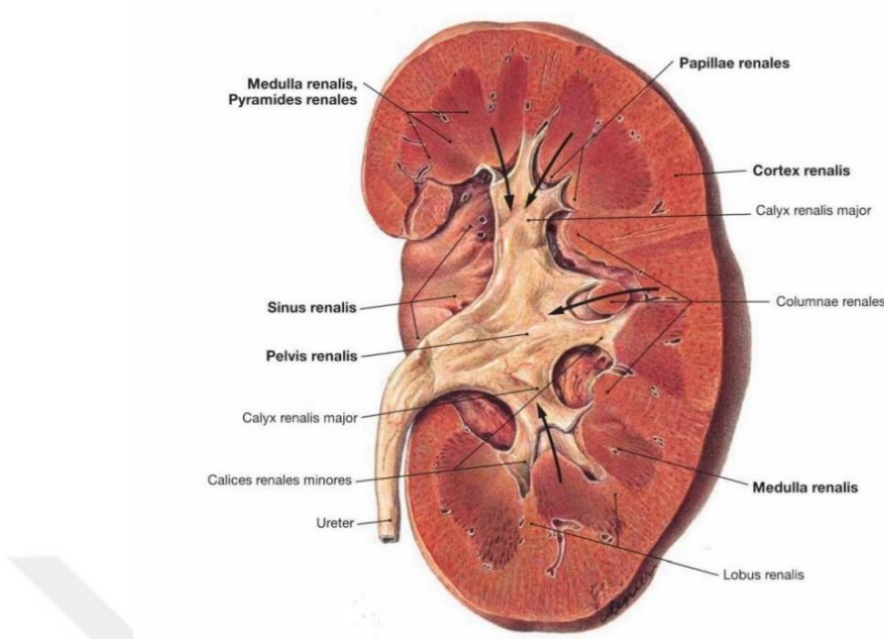
Böbrek ağırlığı yetişkin erkeklerde 125 g ile 170 g arasında, kadınlarda ise 115 g ile 155 g arasında değişmektedir. Ortalama bir yetişkin böbreği 11-12 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2-3 cm kalınlığında olup sol böbreğin boyutları sağ böbrekten biraz daha büyüktür. [15]

Böbrek; korteks, medulla ve toplayıcı sistem olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır. Korteks, böbrek kapsülünden renal piramitlere kadar ortalama 1 cm kalınlığında olup burada glomerüller ve tubüler sistemi içermektedir. Korteks renal piramitler arasında ortalama 1–1.5 cm kadar daha uzanarak Bertini kolonlarını oluşturmaktadır. [16][17]

Medulla, apikal bölgesi papilla olarak isimlendirilen çok sayıda piramidal yapıdan oluşmaktadır. Piramitlerin tabanları kortikomedüller bileşkeye, tepe noktaları ise toplayıcı sisteme uzanmaktadır.[17]

Her bir medüller piramit, piramiti çevreleyen iki Bertini kolonu ve subkapsüler kortikal parankim sahası böbrek lobunu oluşturmaktadır. [17]

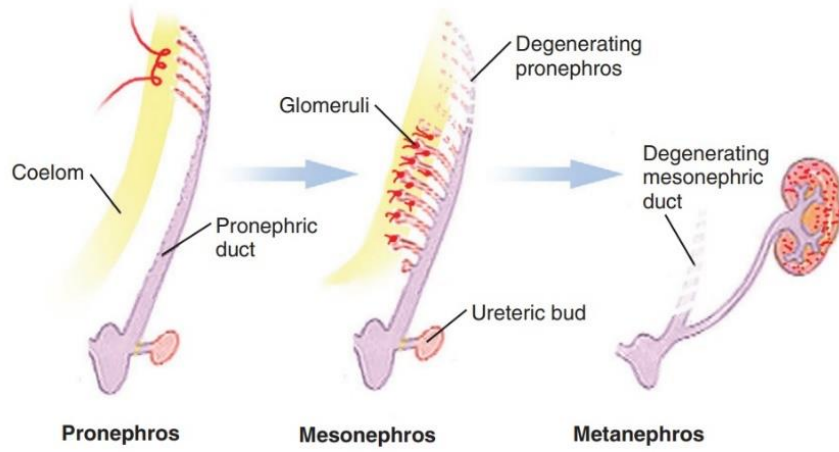
Toplayıcı sistem, üreterin genişlemiş üst kısmını temsil etmektedir. Bu sistem, papiller uçları çevreleyen 9-11 adet huni şeklinde minör kaliksten oluşmaktadır. Minör kaliksler birleşerek majör kaliksleri ve major kaliksler de birleşerek renal pelvisi oluşturur. Pelvis ile üreter arasında belirgin bir anatomik sınır bulunmamaktadır. [16][17]



Resim 1. Böbrek makroanatomi [18]

2.2. BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital sistem, embriyogenezin üçüncü haftasında başlayan organogeneze gelişen son organ sistemini temsil etmektedir. Böbrek gelişimi birbirini izleyen üç aşamadan oluşmakta olup bu aşamalar sırasıyla pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur. Ürogenital sistem, dorsal somitler ile mezodermin lateral plakaları arasında yer alan ve embriyonun servikalinden kaudaline uzanan ara mezodermden gelişmektedir. Pronefroz ve mezonefroz memelilerde geçici oluşumlar olmakla beraber sonraki yapının oluşumu ve böbreğin gelişiminin tamamlanması için bu yapıların düzgün ve aşamalı gelişimi gerekmektedir. Mezonefroz, pronefroz gerilemeden önce oluşmakta ve mezonefroz kaybolmadan önce de metanefroz gelişmektedir [19] [20].



Resim 2. Böbreğin embriyolojik gelişim aşamaları [21]

2.2.1. Pronefroz

Gebeliğin 3. haftasının sonunda 7. ve 14. somitler arasındaki nefrojenik kordun en kranial kısmı pronefroz olarak gelişir. Pronefroz, proksimalde nefrostom olarak adlandırılan yapılarla çölomik boşluğa açılan, distalinde ise pronefrik kanalı oluşturmak üzere birleşen birkaç ilkel tübülden oluşmaktadır [15]. Pronefroz insanda fonksiyonel bir yapı değildir. Dördüncü haftanın sonunda tübüller dejenere olur, pronefrik duktus kaudale doğru ilerler ve mezonefrik duktusu oluşturur [19].

2.2.2. Mezonefroz

Pronefroz kaybolmadan hemen önce, mezonefroz, gebeliğin 24. gününden itibaren pronefrozun altındaki nefrojenik kordun dorsolumbar segmentlerinden gelişmeye başlar. Her biri bir glomerulus, kalın duvarlı proksimal ve daha ince distal segmentlere sahip bir tübülden oluşan bir nefrona dönüşen bir dizi vezikülden oluşmuş bir yapıdır. Bu yapı kalıcı böbrek olan metanefroza benzer özelliklere sahiptir. Mezonefroz erken fetal dönemde geçici olarak işlevsel olabilmekte ve emriyogenezin 5. haftasında idrar üretebilmektedir. Mezonefroz, gebeliğin 11-12. haftasında tamamen dejenere olmaktadır. [1] [19] [20]

2.2.3. Metanefroz

Kalıcı böbrek olan metanefroz, gebeliğin 5. haftasının başında kaudal ara mezodermdaki metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) ile metanefrik mezenkim

(metanefrik blastem) olarak adlandırılan yapıların karşılıklı etkileşimi ile gelişmektedir. Metanefrik mezenkimden glomerül, proksimal tübül, distal tübül ve Henle kulbu gibi yapılardan oluşan renal parankim; metanefrik divertikülden ise toplayıcı kanallar, kaliksler, renal pelvis ve üreter gelişmektedir. [19] [15]

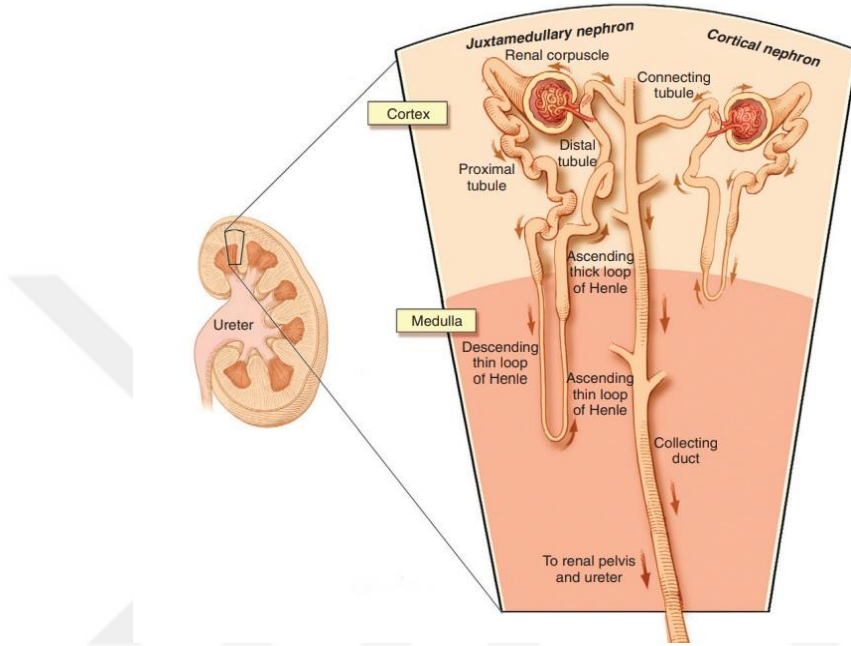
2.3. BÖBREK HİSTOLOJİSİ

Bir renal korpuskül (glomerül ve Bowman kapsülü) ve devamlılığında proksimal tübül, Henle kulbu ve distal tübülden oluşan yapıya nefron adı verilmekte ve bu yapı, böbreğin yapısal ve fonksiyonel birimini oluşturmaktadır. Her iki böbrekte ortalama 1 milyon civarında nefron bulunmaktadır. Glomerüller, kapillerler, mezengium ve Bowman kapsülünün visseral yaprağını oluşturan podositler olmak üzere üç ana bileşenden meydana gelmektedir. [19]

Glomerülü oluşturan yapılardan biri olan kapiller damarların endotelleri, nükleusları karakteristik olarak mezengial kenara yakın yerleşim gösteren pencereci yapıda özelleşmiştir. Kapiller yumağın dış yüzü podositler ile sarılıdır. Podositler ve endotel hücreleri arasında glomerüler bazal membran olarak isimlendirilen saha bulunmaktadır. Podositler, ince ayaklı çıkıntılarla glomerüler bazal membrana dik olacak şekilde uzanmaktadır. Yanyana duran podositler ayaklı çıkıntılar ve yarık diyafram olarak isimlendirilen ince bir membran ile birbirine bağlanmaktadır. Ayaklı yapılar ve yarık diyafram glomerülde en önemli geçirgenlik bariyerini oluşturmaktadır. [16] Bowman kapsülünün paryetal epitel katı, afferent arteriolün glomerulusa girdiği ve efferent arteriolün çıktığı vasküler uçtaki visseral epitel ile süreklilik halindedir. [19]

Mezengium, mezengial hücreleri ve onları çevreleyen matriks malzemesini içermekte olup temel görevi kapiller damar ağı için yapısal destek sağlamaktır. Mezengial hücreler, kapiller ağın uç bölgesindeki mezengial matrikste gömülü haldedir. Sitoplazmasında bulunan aktin, miyozin ve α -aktinin mikrofilyamanları ile kapiller ağın uçlarındaki bağlantı bölgelerine bağlanarak glomerüler filtrasyonu modüle eden özel bir perisit tipi olduğu düşünülmektedir. [19][22]

Medullada glomerül bulunmamaktadır. Dış medulla, proksimal tubüller ve toplayıcı duktusların uç kısımlarını, iç medulla ise Henle kulpunun inen ince kısmı ve toplayıcı duktusları içermektedir. [19]



Resim 3. Nefronun yapısı [21]

2.4. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

2.4.1. Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom (RHK), renal tübüler epitel hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir kanser grubunu kapsamakta olup dünya çapında 14. sıklıktadır. [2] 2020 GLOBOCAN verilerine göre, yılda yaklaşık 430.000 kişiye RHK teşhisi konmakta ve RHK tüm kanser tanılarının %2.2'sinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte son elli yılda gelişmiş ülkelerde RHK insidansının iki kattan fazla arttığı da bilinmektedir. GLOBOCAN istatistikleri, 2020'de RHK nedeniyle 180.000 kişinin ölümünü bildirmektedir. Bu rakam, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin %1.8'ini oluşturmaktadır. [3][23]

RHK alt tiplerinden, berrak hücreli RHK (BHRHK) en sık görülen alt tip olup tanılarının %75'ini oluşturmaktadır. BHRHK'yı sırasıyla papiller RHK (PRHK) (%15) ve kromofob RHK (KRHK) (%5) takip etmektedir. Kalan alt tipler bu tiplere oranla çok daha nadir saptanmaktadır. Tanımlanan alt tiplerden herhangi birinde kategorize edilemeyen tümörler ise "Sınıflandırılmayan RHK" olarak tanımlanmaktadır. [2][3]

Alt tiplere bağlı olarak sağkalım oranları değişmekle birlikte, organa sınırlı hastalık, bölgesel olarak ilerlemiş hastalık ve uzak metastaz saptanan olgular için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %65 ve %12 olarak bildirilmektedir. [3][4][5]

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

RHK patofizyolojisinde cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, edinilmiş kistik böbrek hastalığı, mesleki kimyasal maruziyeti gibi edinsel faktörler ile birlikte genetik yatkınlığın da rol oynadığı bilinmektedir. [3]

Yaş: Sporadik RHK, yaşlı bireylerin hastalığıdır. Çoğu vaka 65-75 yaş arasında tanı almaktadır. Von Hippel-Lindau sendromu gibi genetik yatkınlıkla ilişkili olgular tüm RHK'ların %3'ünden sorumlu olup genetik mutasyonlara sahip bireylerde tanı yaşı 40'lı yaşlara kadar düşmektedir. [3]

Cinsiyet: RHKda vakaların ve ölümlerin yaklaşık üçte ikisi erkeklerde görülmektedir. Bu artmış risk kısmen erkekler arasında sigara, hipertansiyon ve obezitenin yaygınlığı gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yüksek olması ile açıklanabilmektedir. Bununla birlikte, erkeklerde kadınlara oranla düşük sağkalım oranı da tespit edilmiştir. Kesin mekanizma ortaya konmasa da kadın olgularda parite ve hormonal faktörlerle korelasyon olduğu düşünülmektedir [4].

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

Sigara: Sigara dumanı polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve beta-naftil amin gibi birçok kanserojen içermektedir. Bu maddelerin nefrondan süzülme aşamasında metabolize edildiği, inflamasyonu tetiklediği ve DNA hasarını indükleyerek renal karsinogenezin önünü açtığı öne sürülmektedir. [4] Meta-analizler, sürekli sigara kullanan bireylerde, hiç kullanmayan bireylere kıyasla böbrek kanseri riskinin arttığını göstermektedir. Günde içilen sigara sayısı ile riskte doza bağlı bir artış da saptanmıştır. Bununla birlikte, sigara kullanımının bırakılmasından sonra 5 yıllık süreçte bu risk azalmaktadır. [24]

Hipertansiyon ve Hipertansiyon İlaçları: Hipertansiyon RHK için risk faktörü olarak görülmekle birlikte hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar da RHK riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Diüretikler de dahil olmak üzere hipertansif ilaçların kullanımı, RHK için yüksek risk ile ilişkili bulunmaktadır. [24]

Mesleki kimyasal maruziyeti ve ilaçlar: RHK mesleki bir neoplazm olarak sınıflandırılmamakla birlikte, çeşitli mesleki maruziyetlerin kanseri tetiklediği bilinmektedir. RHK ile ilişkili mesleki kimyasallar arasında trikloretilen, asbest, benzen, vinil klorür, herbisitler ve kadmiyum sayılabilmektedir. Ayrıca bir ağrı kesici olan asetaminofenin yüksek doz kullanımı ve aspirin dışı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların düzenli ve fazla kullanımı da muhtemelen bu ajanların

uygun böbrek fonksiyonu için gerekli olan prostaglandinleri inhibe etmesi nedeniyle artmış RHK riski ile ilişkilendirilmektedir. [4]

Edinilmiş kistik böbrek hastalığı: Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda RHK insidansının belirgin şekilde arttığı (%3-7) bildirilmekte olup bu zeminde ortaya çıkan RHK'ların tipik histolojik özellikleri olması nedeniyle böbrek tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflamasına göre ayrı bir RHK alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte son dönem böbrek hastalığı zemininde gelişen BHRHK, PRHK ve KRHK gibi diğer sık görülen RHK tipleri de görülmektedir. [24]

Diyet ve Alkol kullanımı: Diyet ve RHK arasındaki korelasyon, mide ve kolorektal kanser gibi diğer neoplazmalardaki kadar güçlü görünmemekle birlikte, özellikle hayvansal proteinler, hayvansal yağlar ve süt ürünlerinden zengin beslenme RHK riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. İlmli alkol tüketiminin RHK'ya karşı hafif bir koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da yüksek miktarlarda alkol alımı artmış RHK riski ile ilişkilendirilmektedir. [3][25]

Genetik yatkınlık: Kalıtsal RHK tüm böbrek kanserlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Kalıtsal sendromlar ile ilişkili tümörler sıklıkla daha erken yaşta gelişmekte olup multifokalite ve bilateralite daha sık saptanmaktadır. Çeşitli genetik hastalıklar RHK ile ilişkili olup RHK tanısına sahip bir hastanın birinci derece yakını için RHK riski yaklaşık iki kat artmaktadır. RHK yaygın alt tiplerinin her biri için ailesel kanser sendromu tanımlanmıştır (Tablo 1). [26][24]

Tablo 1. Herediter RHK Alt Tipleri ve İlişkili Sendromlar[24]

Sendrom	Gen defekti	Eşlik eden böbrek tümörleri
Von Hippel-Lindau sendromu	VHL	Multipl ve bilateral BHRHK
Herediter PRHK	MET	Multipl, bilateral PRHK (Tip1)
Herediter leiomyomatozis ilişkili RHK	Fumarat Hidrataz	Multipl, bilateral PRHK (non-Tip 1)
Herediter papiller tiroid karsinomu	Bilinmiyor	PRHK, Onkositom
Hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu	HRPT2	Mikst epitelyal ve stromal tümörler, PRHK

Birt- Hogg –Dube sendromu	FCLN	Multipl KRHK, hibrid kromofob onkositoma, PRHK
Tuberoz skleroz	TSC1 TSC2	Multipl, bilateral anjiomyolipom, lenfanjiioleiomyomatozis

2.4.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler

En önemli prognostik faktör tümörün evresi olarak kabul edilmektedir. Evreleme için en yaygın kullanılan evreleme sistemi olan TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. TNM sınıflandırmasında, tümör boyutu, venöz sisteme invazyon saptanması ve tümörün toplayıcı sisteme, adrenal glanda, renal kapsüle ve Gerota fasyasına invazyonu (T sınıflaması), lenf nodlarının tutulumu (N sınıflaması) ve uzak metastaz varlığı (M sınıflaması) değerlendirilmektedir. Tüm RHK alt tipleri için, tümörün TNM evresinin artmasının prognozu kötü yönde etkilediği bilinmektedir. Metastatik RHK olgularında, metastatik bölgelerin sayısı ve metastazın olduğu bölge ve organ da prognozu etkilemektedir. [27]

Diğer prognostik faktörler tümörün derecesi, tümör alt tipi, sarkomatoid veya rabdoid differansiasyon varlığı, mikrovasküler invazyon (MVI) varlığı ve tümör nekrozunun varlığı olarak tanımlanmaktadır. [27]

RHK alt tiplerinden birkaçı oldukça nadir saptanmaları ve yeni tanımlanmış olmaları nedeniyle prognostik rolü henüz net olarak bilinmemektedir. En yaygın beş alt tip arasında olan toplayıcı duktus karsinomu ve sınıflandırılmayan RHK tanıli olguların en kötü sonuçlara sahip olduğu iyi bilinmektedir. BHRHK, PRHK ve KRHK arasında ise BHRHK hastalarının daha kötü prognoza sahip olduğu ancak bu farkın evre ve derece göz önüne alındığında ortadan kalktığı görülmektedir. [28][27]

RHK hem hematojen hem de lenfatik yolla metastaz yapmaktadır. Büyük damarlara makroskopik tümör invazyonu TNM sistemi için prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir. MVI, mikroskopik incelemede kan damarı veya lenfatik damarlar içerisinde tümör hücrelerinin varlığını ifade etmektedir. MVI'yi olumsuz bir prognostik faktör olarak gösteren birkaç retrospektif çalışma mevcut olsa da henüz prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir. Koagülasyon nekrozu da

agresif bir biyolojiyi, hızlı proliferasyonu ve progresyonu yansıtan parametrelerden biri olarak tanımlanmakta ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. [27]

2.4.4. Renal Hücreli Karsinomda Klinik ve Görüntüleme Yöntemleri

RHK'da sıklıkla yan ağrısı, makroskopik hematüri ve palpe edilebilen abdominal kitle semptomlarıyla başvuru tariflenmekle birlikte günümüzde hastalar sıklıkla insidental olarak saptanmaktadır. Bu durumun temel nedeni, ultrasonografi veya abdominal bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan radyolojik tekniklerin yaygınlık ve kullanım sıklığının artışıdır. Bununla birlikte, paraneoplastik sendromlar da RHK'da nadir olarak görülmemektedir. Paraneoplastik sendromlara bağlı olarak görülen ve sık karşılaşılan semptom ve bulgular arasında hiperkalsemi, ateş ve eritrositoz bulunmaktadır. Tariflenen semptomlar dışında, hastaların üçte biri, metastatik hastalık ve buna bağlı semptomlar ile başvurmaktadır. [2][29]

RHK değişken radyografik görünümeler gösterebilmekle birlikte, özellikle BHRHK için tipik radyolojik özellikler saptanabilmektedir. Bu özellikler arasında izlenen kitlesel lezyonun ekzofitik büyüme göstermesi, nekroz veya kanamaya bağlı heterojenite izlenmesi ve kontrast arttırıcı ajanlar ile yüksek tutulum görülmesi yer almaktadır. [2]

2.4.5. Renal Hücreli Karsinomun Genetik Özellikleri

RHK her biri farklı histolojik özelliklere, farklı klinik seyre sahip, bununla birlikte uygulanan tedavilere farklı yanıtlar veren ve farklı birçok genin neden olduğu oldukça heterojen bir dizi farklı kanser grubundan oluşmaktadır. [26]

Sporadik BHRHK'larda karşılaşılan en yaygın genetik anormallikler, kromozom 3'ün (3p) kısa kolunun terminal kaybı ve VHL genindeki çeşitli mutasyonlardır. [30] 3p kaybı RHK'da bilinen en erken mutasyon olup bilinen diğer gen mutasyonlarının da bu mutasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. BHRHK'da en sık mutasyona uğrayan gen olarak bilinen VHL tümör baskılayıcı geni de 3p25'te bulunmaktadır. Genetik ve/veya epigenetik mekanizmalar yoluyla VHL geninin kaybı, RHK için temel onkojenik drive mutasyonlardan biridir. Bununla birlikte, 3p kaybı ve VHL mutasyonu tek başına RHK gelişimini indükleyememekte ve tümör gelişmesi için ek genetik ve/veya epigenetik olaylar

gerekmektedir. [2][31][32] PBRM1, SETD2 ve BAP1 genleri, kromatin düzenleyici ve histon düzenleyici proteinleri kodlamaktadır. Bu genler 3p21'de bulunmakta ve tümör baskılayıcı olarak işlev görmektedir. Yaygın olarak etkinleşen başka bir yolak ise, hücre büyümesi ve metabolizmasında yer alan ve BHRHK'ların %60-80'inde aktive olan mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağıdır. [2][32] [35]

Tip-1 PRHK'da MET geninde germline mutasyonlar karakteristik olarak tanımlanmakta olup tip-2 PRHK'da CDKN2A ve SETD2 mutasyonları ile NRF2-antioksidan yanıt yolağında artmış ekspresyon saptanmaktadır. [34]

KRHK'da kromozom 1, 2, 6, 10, 13 ve 17 delesyonlar ve mitokondriyal DNA'da somatik mutasyonlar yaygın olarak saptanmaktadır. Daha düşük oranlarda ise TP53, PTEN ve TERT genlerinde mutasyonlar tanımlanmaktadır. [34]

Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazmda da BHRHK'ya benzer olarak kromozom 3p delesyonları ve VHL mutasyonları saptanmaktadır. Tubülokistik RHK için 7. ve 17. kromozomların kazanımları ve Y kromozom delesyonu tariflenmektedir. Edinsel kistik hastalık ilişkili RHK'da 3, 16 ve Y kromozomlarının kazanımı mevcuttur. Berrak hücreli papiller RHK'da 3p delesyonu, VHL gen mutasyonu, 7. ve 17. kromozomlarının kazanımı görülmektedir. [34]

2.4.6. Renal Hücreli Karsinomda Grade (Derece)

Nükleer grade, RHK için ikinci en önemli prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. RHK grade değerlendirmesi amacıyla önerilen çeşitli derecelendirme sistemleri mevcut olsa da önerilen sistemler yakın zamanda tanımlanan birçok RHK alt tipi için doğrulanmamıştır. Önerilen sayısız derecelendirme sınıflandırmasından Fuhrman grade sistemi uzun zamandır ve en yaygın kullanılan sistemdir. [24] [30]

Fuhrman grade sistemi dört aşamalı bir derecelendirme sistemidir. Kullanılan parametreler arasında nükleer boyut, nükleer şekil özellikleri, kromatin paterni ve nükleol belirginliği bulunmaktadır (Tablo 2). Rutin uygulamada nükleol belirginliği en önemli özellik olarak değerlendirilmektedir. Değerlendirme aşamasında önerilen yaklaşım, derecelendirmenin en yüksek grade olduğu düşünülen alanlara göre yapılmasıdır. Sarkomatoid veya rabdoid değişiklikleri olan

tümörler grade 4 olarak tanımlanmaktadır. Fuhrman grade sistemi BHRHK ve PRHK için kullanılsa da, son çalışmalar Fuhrman grade sisteminin KRHK için prognostik anlamının olmadığını göstermektedir. [30]

Tablo 2. Fuhrman grade sistemi [22]

Grade	Nükleer boyut	Nükleer özellikler	Kromatin yapısı	Nükleol özellikleri
1	<10 mikrometre	Yuvarlak, düzgün nükleer kontur	Yoğun kromatin	Nükleol belirsiz veya yok
2	15 mikrometre	Yuvarlak, minimal düzensiz kontur	İnce granüler	Küçük, x400 büyütmede görülebilir
3	20 mikrometre	Oval-yuvarlak, düzensiz kontur	Kaba granüler	Nükleol belirgin, x100 büyütmede görülebilir
4	>20 mikrometre	Pleomorfik, multilobüle, düzensiz şekil	Hiperkromatik kaba kromatin	Makronükleol, x40 büyütmede görülebilir

Rutin kullanımda en yaygın olarak kullanılan Fuhrman grade sisteminin yorumlanması, validasyonu ve tekrarlanabilirliği ile ilgili sorunlar olması nedeniyle 2016 DSÖ sınıflamasında, Fuhrman grade sistemi yerine Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin (ISUP) 2012 yılında önerdiği dört aşamalı ISUP grade sisteminin kullanımı tavsiye edilmektedir. [24][35]

ISUP derecelendirme sistemi de dört aşamalı bir sistem olup tümör hücreleri nükleollerin belirginliğine göre derecelendirilmektedir (Tablo 3). Grade 1 tümör hücreleri x400 büyütmede nükleollerin görülmemesi ve nükleusun küçük ve bazofilik görünümü olarak tanımlanmaktadır. Grade 2 tümör hücrelerinde x40 büyütmede görülebilen ancak x100 büyütmede görülemeyen eozinofilik nükleollere sahiptir. Grade 3 tümör hücreleri x100 büyütmede görülebilen büyük eozinofilik nükleollere sahiptir. Grade 4 ise aşırı nükleer pleomorfizme sahip, multinükleer dev tümör hücrelerinin izlendiği, sarkomatoid veya rabdoid differansiasyon saptanan tümörler için kullanılmaktadır. DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi de BHRHK ve PRHK histolojik alt tipleri için

uygulanmakta ancak prognostik anlamı bilinmediği için diğer RHK alt tiplerinde kullanımı önerilmemektedir. [28][24]

Tablo 3. DSÖ/ISUP Grade Sistemi[24]

Grade	Histopatolojik özellikler
1	Nükleol yok / belirsiz ve x400 büyütmede bazofilik nükleus
2	Nükleol x400 büyütmede belirgin ve eozinofilik
3	Nükleol x100 büyütmede belirgin ve eozinofilik
4	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiasyon varlığı

2.4.7. Renal Hücreli Karsinomda Stage (Evre)

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tarafından yayınlanan Tümör- Lenf Nodu- Metastaz (TNM) evreleme sistemi RHK evrelemesinde en yaygın kullanılan evreleme sistemidir (Tablo 4, Tablo 5). RHK için en önemli prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır. TNM evreleme sisteminde değerlendirilen parametreler; primer tümörün boyutu ve yaygınlığı (T), bölgesel lenf düğümlerinin tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) olmak üzere üç başlık altında toplanmaktadır. [24] [30]

Tablo 4. Renal Hücreli Karsinom TNM evreleme sistemi [24]

TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T)	
Tx	Primer tümör saptanmamaktadır.
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı tümör
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 4 cm
T1b	Tümörün en büyük çapı > 4 cm fakat ≤ 7 cm
T2	Tümörün en büyük çapı > 7 cm, böbreğe sınırlı tümör
T2a	Tümörün en büyük çapı > 7 cm fakat ≤ 10 cm
T2b	Tümörün en büyük çapı > 10 cm
T3	Tümör major venlere ya da perirenal dokulara uzanmış ancak ipsilateral adrenal bezi invazyonu yok ya da Gerota fasyasını aşmamış
T3a	Tümör makroskopik olarak renal ven ya da kas içeren segmental dallarına uzanmış ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokuyu invaze etmiş, ancak Gerota fasyasını aşmamış
T3b	Tümör makroskopik olarak diyafram altındaki vena kava'ya uzanmış
T3c	Tümör makroskopik olarak diyafram üzerinde kalan vena kava'ya uzanmış ya da vena kava duvarını invaze etmiş
T4	Tümör Gerota fasyasını aşmış (ipsilateral adrenal bez invazyonu dahil)
TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu durumu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
TNM evreleme sisteminde uzak metastaz durumu (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. Renal Hücreli Karsinom TNM evre grupları [24]

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.8. Renal Hücreli Karsinomda Histolojik Sınıflama

Tüm RHK histolojik alt tipleri nefronlardan kaynaklanmakta ve klinik yaklaşım da çoğunlukla benzer olmaktadır. Ancak, RHK histolojik alt tipleri arasında biyolojik davranış ve terapötik sonuçlar açısından oldukça heterojen bir grup tümörden oluşmaktadır. [29]

RHK tanımlandığı yıldan beri her biri karakteristik birbirinden farklı birçok histolojik görünüm ve immünoprofile ve birçok durumda farklı moleküler değişikliklere sahip benzersiz morfolojik alt tipler tanımlanmıştır. RHK'nın tanımlanmasından sonraki süreçte literatürde birçok yayın ile tanımlanan alt tipler ile prognozun ilişkisi kanıtlanmıştır. Bununla birlikte birçok RHK alt tipi de farklı terapötik yaklaşımlardan fayda görmektedir. [30]

DSÖ 2016 RHK sınıflandırmasında, alt tipleri belirtmek için kullanılan terminolojide, çeşitli tanımlayıcı veya karakteristik özellikler göz önüne alınmaktadır (Tablo 6). [24]

Alt tipler; baskın sitoplazmik özellikler ve boyanma özellikleri, mimari özellikler ve bu özelliklerin kombinasyonları gibi histolojik özelliklere göre, tümörün anatomik lokalizasyonuna göre, arka plandaki böbrek hastalığı ile korelasyon durumuna göre, patognomonik olabilecek moleküler değişikliklere göre ve ailesel yatkınlık durumlarına göre isimlendirilmektedir. [24]

Tablo 6. Böbrek tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflandırması [24]

Renal hücreli tümörler	Başlıca erişkinlerde görülen mezenkimal tümörler
Berrak hücreli renal hücreli karsinom	Leiomyosarkom
Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm	Anjiosarkom
Papiller renal hücreli karsinom	Rabdomyosarkom
Hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinoma-ilişkili renal hücreli karsinom	Osteosarkom
Kromofob renal hücreli karsinom	Sinoviyal sarkom
Toplayıcı duktus karsinomu	Ewing sarkomu
Renal medüller karsinom	Anjiomyolipom
MİT ailesi translokasyon karsinomu	Epitelioid anjiomyolipom

Süksinat dehidrogenaz mutasyonu ile ilişkili renal hücreli karsinom	Leiomyom
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom	Hemanjiom
Tübülökistik renal hücreli karsinom	Lenfanjiom
Edinsel kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom	Hemanjioblastom
Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom	Jukstaglomerüler hücreli tümör
Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan	Renomedüller interstisyel hücreli tümör
Papiller adenom	Schwannom
Onkositom	Soliter fibröz tümör
Metanefrik tümörler	Mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi
Metanefrik adenom	Erişkin kistik nefroma
Metanefrik adenofibrom	Mikst epitelyal ve stromal tümör
Metanefrik stromal tümör	Nöroendokrin tümörler
Başlıca çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler	İyi diferansiye nöroendokrin tümör
Nefrojenik kalıntılar	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Nefroblastom	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom	Paraganglioma
Pediyatrik kistik nefroma	
Mezenkimal tümörler	Çeşitli tümörler
Başlıca çocuklarda görülen mezenkimal tümörler	Renal hematopoetik neoplazmlar
Berrak hücreli sarkom	Germ hücreli tümörler
Rabdoid tümör	
Konjenital mezoblastik nefroma	Metastatik tümörler
İnfantların ossifiyan renal tümörü	

2.4.8.1. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

BHRHK, karakteristik bir moleküler gelişim zeminine sahip, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan morfolojik olarak heterojen bir malign neoplazm grubudur. Tüm RHK ların %65-70'inden sorumlu olup en sık görülen alt tipi oluşturmaktadır. [24]

Bu tümörler sıklıkla insidental olarak non-invaziv görüntüleme teknikleri ile saptanmaktadır. Semptomatik vakalarda en sık görülen semptomlar hematüri ve yan ağrısı olup kilo kaybı ve ateş ileri evre vakalarda görülmektedir. [24]

BHRHK her iki böbrekte de eşit sıklıkta ortaya çıkan soliter kortikal tümörler olmakla birlikte multifokal ve bilateral tümörler vakaların %5'inden azında görülmektedir. Multifokalite, bilateralite ve erken başlangıç yaşı von Hippel-Lindau sendromu gibi kalıtsal kanser sendromları varlığında görülmektedir. [24]

Makroskopik incelemede tipik olarak renal korteksten protrüde olan genellikle böbrek parankiminden psödokapsülü ile keskin bir sınırla ayrılan tümörler olarak görülmektedir. Boyutları çok büyük olabilmekle birlikte radyolojik prosedürlerin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde küçük boyutlu tümörlerin tespiti de artmaktadır. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde renal sinüs ve renal ven tutulumu görülebilmektedir. Tümör hücrelerinin yüksek lipid içeriği nedeniyle tümör kesit yüzü tipik olarak altın sarısı rengindedir. Kistik alanlar, nekroz ve kanama alanları yaygın olarak görülmektedir. [24]

Histomorfolojik olarak başlıca mimari paternler alveolar, tübüler ve kistik olup, tümörler paternlerden sadece birini veya bu paternlerin kombinasyonlarını gösterebilmektedir. Tümöral hücreler arasında izlenen ince fibröz septalar ve göze çarpan ince duvarlı kan damarları ağından oluşan vasküler patern, çoğu BHRHK için önemli tanısal yardımcı özelliktir. Vasküler patern en çok alveolar paterne sahip alanlarda belirgin olarak izlenmektedir. Nükleuslar genellikle santral yerleşimlidir. Nükleolü belirgin izlenmeyen, küçük hiperkromatik nükleuslar olabileceği gibi makronükleollü büyük ve pleomorfik nükleuslar da görülebilmektedir. Alışılmış histolojik preparat hazırlama yöntemleriyle, tümör hücrelerinin lipid ve glikojen içeriği çözülmemekte ve bu nedenle tümör hücrelerinin sitoplazmaları hücre zarı ile çevrili berrak boşluklar olarak görülmektedir. Granüler veya eozinofilik sitoplazmalı tümör hücreleri sıklıkla daha yüksek dereceli nükleuslara sahiptir. Mitotik indeks oldukça değişkendir. Sarkomatoid transformasyon vakaların yaklaşık %5'inde bulunmaktadır ve daha kötü bir prognoza işaret etmektedir. [30][15]

İmmünohistokimyasal analizde BHRHK'da pax-2 ve pax-8 da dahil olmak üzere böbreğe özgü transkripsiyonel faktörler ile yaygın olarak ekspresyon izlenmektedir. Sıklıkla karbonik anhidraz-IX (CA-IX), renal hücreli karsinom markerı (RCC-Ma), CD10, düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (LMWCK), epitelyal membran antijeni (EMA) ve vimentin gibi antijenlerle de ekspresyon saptanmaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler (HMWCK) nadiren eksprese edilir. Sitokeratin 7 (CK7), sitokeratin 20 (CK20), CD117 ve epitelyal kadherin (E-kadherin) ise tipik olarak negatiftir.[30]

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

Sporadik ve kalıtsal BHRHK'da, en sık tanımlanan mutasyonlar VHL mutasyonu ve 3p kromozom kaybıdır. 3p kromozom kaybı ile ilişkili olarak KDM6A, KDM5C, PBRM ve SETD2 tümör supresör genlerinde de mutasyonlar saptanmıştır. Bunlara ek olarak BHRHK'larda BAP1 geninde mutasyon, 14q, 4p ve 9p kromozom kayıpları ve 5q kromozom kopya sayısı kazanımları da tanımlanmaktadır. BHRHK'ya karşı etkili onkolojik tedavilerin geliştirilmesinin önündeki en büyük engellerden biri tek bir tümörün bile genellikle genetik olarak heterojen olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmalarda birden fazla gen için intratümöral mutasyonel heterojenite bildirilmiştir. [24] [30][32]

Genetik değişikliklere ek olarak, BHRHK, tanımlanan en yüksek T hücre infiltrasyonuna sahip tümörler arasındadır. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda BHRHK'da görülen yüksek nükleer derece ve evre ile, tümör çevresi T helper-2 lenfositler (T_H2) ve regülatuar T lenfositlerin (T_{reg}) artışı arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. [2]

2.4.8.2. Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazm

Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm, böbrek tümörlerinin %1'den azını oluşturmaktadır. Vakaların %90'ı insidental olarak saptanan unilateral soliter kitlelerdir. [24][36]

Makroskopik incelemede ince septalar ile ayrılmış ve berrak, seröz veya jelatinimsi bir sıvı veya daha az olarak hemorajik debris ile dolu değişken büyüklükteki kistlerden oluşan tümöral lezyon izlenmektedir. [24]

Histomorfolojik olarak geniş, berrak sitoplazmalı, nükleoller izlenmeyen küçük nükleuslu tümör hücreleri tarafından tek sıra halinde döşenen kistik alanlar izlenmektedir. Nadir durumlarda, kistik mesafeleri döşeyen tümör hücreleri çok sıralı olabilmekte veya küçük intrakistik papillalar görülebilmektedir. Bu tümörün önemli bir tanısal özelliği, kistleri döşeyen hücelere benzer tümör hücre kümelerinin fibröz septalar içerisinde de izlenmesidir. Bu tümörlerde ekspansil patern izlenmemekte olup nekroz, vasküler invazyon ve sarkomatoid transformasyon da görülmemektedir. Tümör hücrelerinde tipik BHRHK'da olduğu gibi, pax-8 ve CA-IX ile ekspresyon saptanmaktadır. Bu tümörlerin prognozu çok iyi olup literatürde nüks veya metastaz bildirilen vaka yoktur. [24]

2.4.8.3. Papiller Renal Hücreli Karsinom

Papiller renal hücreli karsinom (PRHK), böbrek kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve en sık görülen ikinci alt tiptir. Sıklıkla yaşamın 6. ila 8. dekatlarında ortaya çıkmaktadır. RHK alt tipleri içerisinde en sık multifokalite görülen alt tiptir. Metastatik yayılma paterni BHRHK ile benzer olup en sık akciğer, kemik, karaciğer ve beyin metastazlarına rastlanmaktadır. [37]

Makroskopik incelemede PRHK genellikle belirgin bir psödokapsül ile iyi sınırlanan tümörler olarak izlenmektedir. Tümörün rengi, intratümöral kanamanın derecesine bağlı olarak griden sarıya ve koyu kahverengiye kadar değişmektedir.[24] Histopatolojik olarak fibrovasküler kora sahip gerçek papiller yapılar ve tübülleri döşeyen tümöral hücrelerin varlığı ile karakterize olup PRHK'nın histolojik olarak tanımlanan iki tipi bulunmaktadır. [37] [38] Tip-1 PRHK, papillaları döşeyen tek sıra basit kolumnar epiteliyal hücreler ile

tanımlanmaktadır. Tümör hücreleri, dar sitoplazmalı, küçük ve oval nükleuslu ve göze çarpmayan nükleollere sahiptir Köpüksü makrofajlar ve psammom cisimleri de sıklıkla tip-1 PRHK ile ilişkilendirilmektedir. Tip-2 PRHK tipik olarak büyük yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü, geniş ve eozinofilik sitoplazmalı tümöral hücrelerle karakterize edilmektedir. [37] İmmünohistokimyasal incelemede iki tip de pansitokeratin, CAM5.2, HMWCK, EMA, α -methylacyl coenzyme A racemase (AMACR), RCC-Ma, vimentin ve CD10 ile ekspresyon saptanmaktadır. CK7 ile sıklıkla tip-1 PRHK'da daha yaygın ekspresyon görülmektedir. [24]

2.4.8.4. Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinomla İlişkili Renal

Hücreli Karsinom

Herediter leiomyomatozis renal hücreli karsinom (HLRHK) sendromu, multipl kutanöz leiomyomlar, uterin leiomyomlar ve erken yaşta ortaya çıkan agresif renal hücreli karsinomun görüldüğü otozomal dominant bir kanser sendromudur. HLRHK fumarat hidrataz geninin germline mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Hastalarda multipl kutanöz leiomyomlar vardır ve 30 yaşından önce multipl uterin leiomyomlar gelişmektedir. Hastaların yaklaşık %15'inde ortalama 44 yaşında renal tümör gelişmektedir. [24][39]

Makroskopik olarak diğer kalıtsal RHK'ların aksine sıklıkla unilateral soliter tümörlerdir. Tümörlerin boyutları 2.5 ile 12 cm arasında değişmektedir. Homojen olarak kistik veya solid tümörler olabileceği gibi veya hem solid hem de kistik komponentleri birlikte de gösterebilmektedir. [30][24][39]

Histopatolojik olarak tübülokistik ve papiller gelişim paternleri izlenmektedir. Tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalı ve büyük nükleuslu olarak tanımlanmaktadır. Tipik bir özellik olarak tümöral hücrelerin nükleolleri belirgin ve eozinofilik olup inklüzyon benzeri perinükleoler haloya sahiptir. [30] Karakteristik morfolojinin görülmesi ve immünohistokimyasal olarak tümöral hücrelerde fumarat hidrataz kaybının gösterilmesi ile tanı konmaktadır. [24][39]

Sıklıkla çok agresif olan bu tümörler hızlı büyüme ve erken metastaz yapma eğilimi göstermekte olup uzak metastaz sıklıkla tanı anında saptanmaktadır. [30]

2.4.8.5. Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Kromofob renal hücreli karsinom (KRHK) RHK'ların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. [30] Çocukluktan ileri yaşa kadar geniş bir yaş aralığında bu tümörlerle karşılaşmakta olup altıncı dekatta görülme sıklığı pik yapmaktadır. [24]

Makroskopik incelemede tümör çapı genellikle 2,5 ile 22 cm arasında olup iyi sınırlanan, kesit yüzü açık kahve renkte sıklıkla psödokapsül yapısına sahip ve homojen nitelikli tümör görünümündedir. Büyük boyutlu tümörlerde santral stellat skar izlenebilmektedir. [40][30]

Histopatolojik olarak tümör hücreleri tipik olarak hyalinize vasküler septalar ile ayrılan, solid tabakalar oluşturan gelişim paterni göstermektedir. Bu tümörlerde görülebilen diğer paternler mikrokistik, trabeküler ve nadiren papiller paternidir. Klasik KRHK'da baskın hücre tipini retiküler sitoplazmalı ve belirgin sitoplazmik membrana sahip büyük soluk hücreler oluşturmaktadır. KRHK'nın eozinofilik varyantında ise sıklıkla oksifilik granülarite görülen daha küçük hücreler izlenmektedir. Bu iki hücre tipi tipik olarak tümörde birlikte bulunmaktadır. Eozinofilik hücreler genellikle santralde izlenirken soluk hücreler ise tabakaların ve yuvaların periferinde bulunmaktadır. Nükleuslar genellikle kaba kromatinli, sıklıkla binükleer, perinükleer halooya sahip ve belirgin irregüler, buruşuk (kuru üzüm benzeri) görünüme sahiptir. Sarkomatoid transformasyon tümörlerin %2-8'inde görülebilmektedir. Eozinofilik KRHK'ya benzerlik gösteren onkositomalar olmakla birlikte küçük bir tümör alt kümesinde onkositoma ve KRHK (hibrid onkositik/kromofobik tümör) arası tümörler tanımlanmakta ve bu tümörler genellikle Birt-Hogg-Dube sendromu ve renal onkositoz ile ilişkilendirilmektedir. [24]

Klasik KRHK'da Hale koloidal demir boyaması sıklıkla yaygın sitoplazmik boyama göstermektedir. İmmünohistokimyasal analizde CK7 ile tipik olarak diffüz kuvvetli membranöz ekspresyon saptanmaktadır. E-kadherin, böbrek spesifik kaderin, parvalbumin ve CD117 de KRHK'larda diffüz pozitif boyanma izlenirken vimentin, CA-IX ve AMACR ile boyanma izlenmemektedir. [30]

KRHK'nın 5 yıllık sağkalım oranı %78-100 arasındadır ve genel olarak iyi bir prognoz göstermektedir. [40]

2.4.8.6. Toplayıcı Duktus Karsinomu

Toplayıcı duktus karsinomu veya diğer ismiyle Bellini kanal karsinomu, RHK'nın nadir görülen alt tiplerinden biri olup tüm RHK'ların %1-2'sini oluşturmaktadır. Diğer RHK tipleri aksine, medüller toplama kanallarından veya Bellini kanallarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Geniş bir yaş aralığında (13-85 yaş arası) görülen ortalama görülme yaşı 43 ile 63 arasında değişmektedir.[15] Hastaların yaklaşık %80'inde lenf nodu tutulumu saptanmaktadır. Bununla birlikte sıklıkla akciğer, karaciğer, kemik, sürrenal gland ve beyin metastazı tespit edilmektedir.[24]

Makroskopik incelemede sıklıkla hem korteksi hem de medullayı tutan büyük, infiltratif görünümlü, kesit yüzü açık gri-beyaz renkte solid nitelikte kitle olarak izlenmektedir. [30] Toplayıcı duktus karsinomunun gelişim yeri renal medullada olmasına rağmen büyük boyutlu tümörlerde bunu tanımlamak imkansızdır.[15] Çoğu tümörde kanama, nekroz ve kistik değişiklikler tariflenmektedir.[30]

Histopatolojik olarak bu tümörün temel ayırt edici özelliği dezmoplastik stromal yanıt ve infiltratif duktal paternin izlendiği tübüler, tübülopapiller veya tübülokistik gelişim paternidir. Tümöral hücrelerle tek sıralı döşenme gösteren düzensiz, uzun ve dallanan tübüller bu tümörün tipik arşitektürel görünümünü oluşturmaktadır. Papiller patern ve intrakistik papiller epiteliyal proliferasyonun eşlik ettiği mikrokistik patern de görülebilmektedir. Tümöral hücreler sıklıkla küboidal olup kolumnar ve hobnail hücreler de yaygın olarak izlenmektedir. Tümör hücre sitoplazmaları genellikle soluk eozinofilik veya berrak olup sitoplazma membranları belirgindir. İntrasellüler veya intralüminal müsin bazı olgularda izlenebilmektedir. Belirgin tek nükleole sahip nükleuslar büyük, pleomorfik ve vezikülerdir. Mitozlar sık ve atipiktir. Sarkomatoid veya rabdoid transformasyon yaygın olarak görülmektedir. Tümöre komşu böbrek dokusunda intratübüler displazi bulguları sıklıkla tariflenmektedir. Toplayıcı duktus karsinomu tanısı için altı kriter belirlenmiş olup bu kriterler; medüller bölgede gelişim, tübüler

morfolojinin baskın olması, desmoplastik stromal reaksiyon varlığı, yüksek gradeli sitolojik özellikler, infiltratif büyüme paterni ve diğer RHK alt tiplerinin dışlanmasıdır. [24]

Birkaç immünohistokimyasal belirteç bu tümör için spesifiktir. Ulex europaeus aglutinin toplayıcı duktus karsinomu için en iyi pozitif belirteç olduğu bildirilse de bu belirteç temel patoloji laboratuvarlarında sıklıkla mevcut değildir. Buna ek olarak pax2, pax8, HMWCK (34βE12), CK7, sitokeratin 19, CA-IX ve vimentin immünohistokimyasal boyaları ile ekspresyon görülmektedir. Bu tümörlerde CD10 ve E-cadherin ile boyanma izlenmemektedir. [21][30]

2.4.8.7. Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom, renal medulla merkezli oldukça agresif bir karsinomdur. Bu tümörün orak hücre ilişkili hemoglobinopatilerle ilişkisi tanımlanmıştır. [41] Tümörlerin çoğu, geniş bir yaş aralığı (5-69 yaş) bildirilmiş olmasına rağmen, ikinci veya üçüncü dekad hastalarda ortaya çıkar. Hemen hemen tüm hastalar yan veya karın ağrısı ve makroskopik hematüri ile tanı anında semptomatiktir. Vakaların çoğu metastatik hastalık ile başvurur ve sağkalım genellikle aylarla (1 gün-26 ay) ölçülmektedir.[24]

Makroskopik incelemede tümör boyutu 2 ile 18 cm arasında değişmektedir. Karakteristik olarak, renal medullanın çoğunu kaplayan, renal pelvisin yanı sıra perinefrik ve renal sinüs adipö dokularına infiltre olan, kötü sınırlı ve kötü sınırlı bir kitledir. Küçük satellit nodüllere sıklıkla renal kortekste rastlanır. Kıvamı genellikle sert veya lastik gibidir ve kesit yüzeyi değişen miktarlarda kistik değişiklik, kanama ve nekroz görülmesi nedeniyle tümör rengi bronzdan griye kadar değişmektedir. [24] [41]

Histopatolojik olarak birçok farklı patern sergileyebilen yüksek dereceli bir karsinomdur. En karakteristik bulgularından birisi değişken boyutlarda boşluklara sahip retiküler veya kribriform patern göstermesidir. Diğer yaygın paternler arasında adenoid kistik, sarkomatoid ve mikrokistik olup mikrokistik paterne sıklıkla mikropapiller gelişim de eşlik etmektedir. Bu paternlere ek olarak çoğunlukla, bazen de baskın veya tek patern olan az differansiye tümör hücrelerinin solid tabakaları halinde de gelişim gösterebilmektedir. Daha az olarak tübüler,

trabeküler veya glandüler paternler de görülebilmektedir. Tümör hücreleri tipik olarak nükleer oluklara sahip, berrak veya veziküler kromatin içeren, orta derecede pleomorfik nükleusludur ve bir veya daha fazla belirgin nükleol içerirler. Sitoplazmalar eozinofilik olup sıklıkla intrasitoplazmik lümen görülebilmektedir. Bunlara ek olarak görülen şiddetli desmoplastik stromal yanıt, şiddetli mikst tipte inflamatuvar infiltrat ve tümör periferinde veya satellit nodüllerin çevresinde yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon bantlarının varlığı, renal medüller karsinom için ayırt edici özelliklerdir. Hemoraji ve nekroz sıklıkla mevcut olup nekroz paterni çoğunlukla süpüratif karakterdedir. Tariflenen tüm histopatolojik özellikler ile birlikte orak şekilli eritrositler neredeyse her zaman saptanmaktadır.[41]

Renal medüller karsinom pax8 ile her zaman pozitif boyanma göstermektedir. Poliklonal karsinoembriyonik antijeni, CK7, CAM5.2 ve ulex europaeus aglutinin, tüm vakaların yarısından fazlasında pozitifdir. Bununla birlikte, SMARCB1 ekspresyonunda kayıp ve kök hücre markeri OCT3/4 ile ekspresyon saptanması tanıya yardımcı olmaktadır.[24]

2.4.8.8. MiT Ailesi Translokasyonlu Renal Hücreli Karsinom

MiT ailesi translokasyonlu RHK, MiT transkripsiyon faktörleri ailesinin iki üyesi olan TFE3 ve TFEB gen füzyonları ile ilişkilendirilmektedir. Xp11 translokasyonu ilişkili RHK'lar TFE3 gen füzyonu içerirken t (6;11) translokasyonuna sahip RHK'lar TFEB gen füzyonu içermektedir. Pediatrik RHK'ların yaklaşık %40'ını Xp11 translokasyonlu RHK sorumlu olmakla birlikte yetişkin RHK'larında bu oran yaklaşık %1,6-4'e düşmektedir. Xp11 translokasyonlu RHK'lar, t(6; 11) RHK'lara oranla daha sık olarak görülmekte olup literatürde t(6; 11) ilişkili RHK tanısı alan yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. [24]

Makroskopik incelemede korteks yerleşimli, soliter, kesit yüzü krem-sarı renkte kitle olarak tariflenmektedir. Tümörde genellikle kanama, nekroz odakları ve fokal kistik dejenerasyon sahaları görülebilmektedir. MiT ailesi translokasyonlu RHK'ların spesifik bir makroskopik görünümü olmamakla birlikte tipik BHRHK'ya benzer makroskopik özellikleri de göstermemektedir.[42]

Xp11 translokasyonlu (TFE3 füzyonu) RHK'nın histopatolojik incelemesinde genellikle papiller patern görülmekle birlikte alveoler veya

yuvalanma tarzı mimari yapı görülebilmektedir. Hücre sitoplazmaları sıklıkla berrak olsa da eozinofilik sitoplazmalı hücreler de nadir olmayarak izlenebilmektedir. Psammoma cisimleri yaygın ve oldukça fazla sayıda olabilmektedir. [15][43]

t(6;11) (TFEB füzyonu) ilişkili RHK'nın histopatolojik incelemesinde yuvalanma tarzında ve mikrokistik mimari paternler sıklıkla izlenmekte olup nadir olarak papiller patern de görülebilmektedir. Tümör hücreleri poligonal şekilli, soluk veya eozinofilik sitoplazmalıdır. Ayırt edici bir özellik olarak hiyalin nodülleri etrafında asiner paternde dar sitoplazmalı ve daha yoğun kromatin içeren tümöral hücre alanları izlenmekte olup bu alanlar küçük büyütmede rozet formasyonlarına benzetilebilmektedir. [15]

İmmünohistokimyasal analizde tümöral hücreler pax 8 ve diğer renal tübüler belirteçler ile tutarlı bir şekilde ekspresyon saptanmaktadır. Ancak çoğu RHK'dan farklı olarak MiT ailesi translokasyonlu RHK'lar çeşitli sitokeratinler ve EMA gibi epitelyal belirteçler ile zayıf ekspresyon göstermektedir. t(6;11) ilişkili RHK'lar sıklıkla melan-A gibi melanom belirteçlerini ve sistein proteaz katepsin K'yı eksprese etmektedir ancak Xp11 translokasyonlu RHK'lar melanositik belirteçler ve sistein proteaz katepsin K ile yaklaşık %60 oranında ekspresyon göstermektedir. Bununla birlikte, TFE3'ün C-terminal kısmına karşı antikor, Xp11 translokasyonlu RHK'lar için oldukça sensitif ve spesifiktir. Ancak immünohistokimyasal analizlerin fiksasyon sorunlarına karşı hassasiyeti nedeniyle rutin kullanımda Floresan In Situ Hibridizasyon testleri sıklıkla tercih edilmektedir. Benzer şekilde, TFEB proteini için nükleer ekspresyon t(6; 11) ilişkili RHK için oldukça spesifik olmakla birlikte değişken fiksasyondan daha az etkilenmesi nedeniyle bu tümörlerin saptanmasında da Floresan In Situ Hibridizasyon sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. [24]

2.4.8.9. Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Süksinat dehidrogenaz (SDH) eksikliği ilişkili RHK, tüm renal karsinomların yaklaşık %0.05-0.2'sinden sorumlu olduğu tahmin edilen çok nadir karşılaşılan bir alt tiptir. Hastalar sıklıkla genç erişkinlik döneminde tanı almakta olup ortalama hasta yaşı 38'dir. SDH eksikliği ilişkili RHK'larda en yaygın olarak

görülen defekt SDH-B geninde olup daha az yaygın olarak SDH-C ve nadiren de SDH-A veya SDH-D olmak üzere SDH genlerinden herhangi birinin germline mutasyonu ile meydana gelmektedir. Mitokondriyal kompleks-II'nin işlev bozukluğuna yol açan SDH'ın, ilişkili genlerden birinde double-hit inaktivasyon gerçekleşmesi ile neoplazi gelişiminin tetiklendiği tahmin edilmektedir. [24]

Makroskopik incelemede iyi sınırlı, bazen psödokapsül izlenebilen, kesit yüzü krem-kırmızı-kahve renkte, yer yer hemoraji alanları olabilen tümöral kitle olarak tanımlanmaktadır. Tümör çoğunlukla solid nitelikte olmakla birlikte bazen kistik değişiklikler de izlenebilmektedir.[44]

Histopatolojik incelemede, iyi sınırlı, lobule görünümlü, solid yuvalar veya tübüler paternlerde izlenmektedir. Mikroskopik incelemede sıklıkla içerisinde soluk eozinofilik renkli sıvı görülen kistik alanlar izlenmektedir. İntratümöral mast hücreleri sıklıkla görülmektedir. Birkaç olguda belirgin miksoid veya hyalinize stromal alanlar tariflenmiştir. Tümöral hücreler, küboidal veya oval şekilli, yuvarlak nükleuslu, nükleolü belirsiz, eozinofilik sitoplazmalıdır. Bu tümörün en tipik özelliklerinden biri elektron mikroskopunda görülen ve genişlemiş mitokondriyi temsil eden sitoplazmik vakuollerin veya inklüzyonların tanımlanmasıdır. [44]

İmmünohistokimyasal analizde bu tümörler genellikle pax 8 ve çok fokal olsa bile EMA eksprese etmektedir. Çoğu vakada sitokeratinler ile boyanma izlenmemektedir. CD10 oldukça değişken olup diffüz olarak ekspresyon saptanan veya hiç ekspresyon saptanamayan vakalar mevcuttur. Tümör hücrelerinde CK7, vimentin, CD117, RCC-Ma, CAIX, kromogranin-A, sinaptofizin ile katepsin K ile genellikle boyanma izlenmemektedir. Ancak tümördeki mast hücrelerinde vimentin ve CD117 ile boyanma saptanabilmektedir. Tüm vakalar SDH-B2 ile ekspresyon kaybı izlenmekte olup sadece germline SDH-A mutasyonu ilişkili tümörlerde ek olarak SDH-A ile ekspresyon kaybı saptanmaktadır. [44]

2.4.8.10. Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom

Müsinöz tübüler ve igşi hücreli karsinom tüm renal tümörlerin %1'den azını kapsamaktadır. Hasta yaşı 13 ile 81 arasında olup, ortalama yaş 58'dir. Tümör

genellikle renal korteks yerleşimli olmakla birlikte renal medullada da ortaya çıkabilmektedir. [24]

Makroskopik olarak iyi sınırlı, kesit yüzü sari-krem-pembe renklerde olup solid özellikte tümörler olarak tanımlanmaktadır. Tümör boyutu, 1 cm'den küçük ila 18 cm'den fazla arasında değişir ve çoğu tümör 2 ila 4 cm arasındadır. Kanama ve nekroz bu tümörde beklenmeyen bulgulardır. [45][46]

Histopatolojik olarak genellikle uzun ve anastomozlaşan ince tübüler mimari patern izlenmektedir. Tübüler yapıları döşeyen hücreler karakteristik olarak bazı alanlarda iğsi hücre transformasyonu da gösteren küboidal şekillidir. Tümöral hücreler bazı alanlarda berrak hücre değişikliği, onkositik değişiklik veya sitoplazmik vakuolizasyon gösterebilmektedir. Nükleuslar tipik olarak düşük dereceli olup nadir de olsa yüksek dereceli nükleuslu ve sarkomatoid değişiklik gösteren tümörler tanımlanmıştır. Tümör stroması genellikle kabarcıklı (bubbly) görünüm olarak tariflenen tipik görünüme sahip olup ekstrasellüler bazofilik veya nadir olarak eozinofilik müsin içermektedir. İmmünohistokimyasal analizde tümör hücrelerinde genellikle CK7, pax2 ve AMACR ile ekspresyon saptanmaktadır. [24][45][46]

2.4.8.11. Tübülokistik Renal Hücreli Karsinom

Tübülokistik RHK tüm renal tümörlerin %1'den azını oluşturmaktadır. Geniş bir yaş aralığında tanımlanan (30 ile 94 yaş arası) bu tümörlerin %80'inden fazlası tanı anında pT1 tümörlerdir. [24][15]

Makroskopik incelemede ortalama 4 cm çapta, iyi sınırlı, kesit yüzü “bubble wrap” olarak tanımlanan multikistik görünümlü tümörler olarak tariflenmektedir. Multifokalite nadir olarak tanımlanmakta olup nekroz ve kanama beklenmemektedir. [15][21]

Histopatolojik incelemede örümcek ağı benzeri olarak adlandırılan tübüller ve kistik boşluklardan oluşan tipik bir arşitektür izlenmektedir. Tübüller ve kistik boşluklar ince septalar veya değişen kalınlıkta fibrotik stromal alanlar ile ayrılmaktadır. Tübülleri ve kistleri döşeyen epitel tek sıralı küboidal hücrelerden oluşmaktadır. Nadir olarak kistik boşluklara uzanan fokal papiller yapılar görülebilmekte olup bu tümörde solid gelişim veya desmoplazi alanları

bulunmamaktadır. Tümöral hücreler yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü ve dar, eozinofilik sitoplazmalı olup yer yer hobnail hücre karakteri kazanabilmektedir. Mitotik aktivite ve lenfovasküler invazyon (LVI) gibi oldukça agresif tümör bulguları nadirdir veya izlenmemektedir.[15][21][47]

İmmünohistokimyasal analizde tümörler genellikle pax 8 ve AMACR ile diffüz kuvvetli ekspresyon saptanırken CK7 ve CD10 ile fokal ekspresyonlar literatürde bildirilmektedir. CK20 veya p63 ile ekspresyon görülmemektedir. [47]

2.4.8.12. Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili renal hücreli karsinom, son dönem böbrek hastalığı ve edinilmiş kistik hastalığı olan hastaların böbreklerinde en sık görülen tümör tipidir. Bu tümör, yalnızca edinilmiş kistik hastalığı olan hastalarda, en yaygın olarak uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalarda ortaya çıkmakta ve son dönem böbrek hastalığında ortaya çıkan tüm epitelyal neoplazmların %36'sını oluşturmaktadır. Bu tümörlerin %50'den fazlasında multifokalite ve %20'den fazlasında bilateralite saptanmaktadır. [24] [48]

Makroskopik incelemede böbrek dokusu, yaygın, küçük kortikal kistler ve atrofik böbrek görünümü ile tipik son dönem böbrek hastalığı özelliklerine sahiptir. Tümör boyutları değişken olmakla birlikte en büyük boyutlu tümörler yaklaşık 3 cm boyutlarındadır. Daha büyük boyutlu tümörlerde kalın, fibröz kapsül izlenebilmektedir. Tümör, soliter veya multifokal olabilmekte ve atipik kistler, adenomlar veya ek neoplazmlar ile birlikte izlenebilmektedir. Tümörler iyi sınırlı olup sıklıkla bir kist içinde ortaya çıkmaktadır. Kesit yüzü fibrozis ve distrofik kalsifikasyon nedeniyle sarı-kahve renkte olup yer yer kanama ve nekroz alanları izlenebilmektedir.[24][15] [48]

Histopatolojik incelemede asiner, alveolar, tübüler, multikistik, papiller ve solid olmak üzere genellikle aynı tümör içinde çeşitli paternlerin kombinasyonu görülmektedir. Bu tümörde kribriform/mikrokistik/elek benzeri görünüme neden olan intra veya intersitoplazmik lümen veya boşluklar karakteristik bir mikroskopik bulgudur. Tümör hücreleri bol eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin nükleollüdür. İntratümöral kalsiyum oksalat kristallerinin birikimi sıklıkla izlenmektedir.

Fibrozis, hemosiderin birikimi ve kalsifikasyon gibi sekonder değişiklikler bu tümörlerde sıklıkla izlenmektedir. [15][24]

İmmünohistokimyasal analizde CD10, CD57, RCC-Ma ve AMACR ile ekspresyon saptanmaktadır. Bu tümörde CK7 ve HMWCK ile boyanma izlenmemektedir. [15]

2.4.8.13. Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom

Berrak hücreli papiller RHK tüm renal tümörlerin % 1-4'ünden sorumlu olup RHK'lar arasında görülme sıklığı olarak dördüncü sıradadır. Hasta yaşı 18 ile 88 arasında değişmektedir. [24]

Makroskopik incelemede küçük, soliter, genellikle ince, fibröz bir kapsülle çevrili, düzgün sınırlı, kesit yüzü pembe-kahve renkte yer yer kistik sahalar görülebilen tümörlerdir. Tümör boyutları sıklıkla küçük olup 4 cm'yi aşması beklenmemektedir. Nekroz beklenen bir bulgu değildir. Bu tümörler nadiren multifokal veya bilateral olabilmekte veya diğer böbrek tümörleri ile birlikte bulunabilmektedir. [49]

Histopatolojik olarak tübüler, papiller, solid, kistik, asiner paternde veya bu paternlerin kombinasyonu şeklinde gelişim gösteren, küboidal/kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Tümöral hücreler küçük, yuvarlak/oval nükleuslu, berrak sitoplazmalıdır. Tümör hücre nükleusları hücre apeksinde ve tek sıra şeklinde dizilim göstermekte olup bu görünüm karakteristiktir. Bu tümörde nekroz, lenfovasküler ve perinöral invazyon bulguları beklenmemektedir. [49] [50]

İmmünohistokimyasal analizde tümör hücrelerinde diffüz CK7 pozitifliği ve CA-IX ile tipik cup-like paternde ekspresyon saptanmaktadır. Bununla birlikte pax2, pax8 ve HMWCK (34βE12) ile ekspresyon saptanmaktadır. CD10 tipik olarak negatiftir veya fokal olarak pozitif olabilmektedir. [24][50]

2.4.8.14. Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom

Sınıflandırılmayan RHK, RHK'nın bilinen alt tiplerin dışında kalan histomorfolojik özelliklere sahip tümörler olarak tanımlanmaktadır. Bu kategori çok az ortak noktaya sahip heterojen bir tümör grubunu içermesi nedeniyle ortak klinik, morfolojik, immünohistokimyasal, ultrastrüktürel veya genetik özellikleri

tanımlanamamakta ve literatürde tanımlanan vakaların bu gruba giren bütün tümörleri temsil edememesi nedeniyle gerçek insidans ve diğer klinikopatolojik veriler kesin olarak saptanamamaktadır. Bu tümörler literatürde raporlanan serilerde RHK'ların %5'den azını oluşturmakta ve tanımlanan vakalarda her yaş grubundan hasta görülmektedir. [24][51] [30]

Bu gruba bilinen alt tipler ile benzer özelliklere sahip ancak belirli bir alt tip ile tanımlanamayan, tanımlanamayan epiteliyal hücre alt tipleri ile birden fazla tanınan alt tipin özelliklerinin bir kombinasyonuna sahip olan veya müsin üretimi olan karsinomlar bu gruba dahil edilmektedir. Pür sarkomatoid morfoloji izlenen ve tanımlanabilen epiteliyal bileşeni olmayan ancak epiteliyal kökeni kanıtlanan tümörler de sarkomatoid karsinom ayrı bir antite olarak tanımlanmaması nedeniyle bu kategoriye dahil edilmektedir. [24] [52] Bu gruba giren tümörlerde LVİ ve nekroz sıklıkla izlenmektedir. Tanı konmadan invaziv ürotelyal karsinom ve diğer bölgelerden metastatik karsinom ekarte edilmelidir. İmmünohistokimyasal analizler renal histogenezi desteklemek amacıyla kullanılmakta ve genellikle pax8, pax2, RCC-Ma ve CD10 belirteçleri tercih edilmektedir. [24][51]

2.5. RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖR MİKROÇEVRESİ ve İMMÜN DENETİM NOKTALARI

Tümör gelişimi ve proliferasyonu, tümör hücrelerindeki genetik/epigenetik değişiklikler ile karşılıklı ve dinamik etkiler yoluyla tümör mikroçevresi (TMÇ) bileşenlerinde meydana gelen değişiklikler olmak üzere temel iki faktörden etkilenmektedir. [53] TMÇ, tümör hücreleri ve tümör hücrelerini çevreleyen diğer doku bileşenlerinden oluşmaktadır. Tümör dışı bileşenler, tümöral gelişim için zemin görevi görmekte ve tümörü immün sisteme karşı korumaktadır. Fibroblastlar, adipositler, endoteliyal hücreler, mezenkimal kök hücreler, lenfositler ve makrofajlar TMÇ'yi oluşturan başlıca hücresel elemanlardır. Hücresel elemanlarla birlikte, tümör gelişimi için optimum koşulları sağlayacak olan sitokinler, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve oksijen gibi biyokimyasal bileşenler de TMÇ'de etkin rol oynamaktadır. [54]

Tümör hücrelerinin karmaşık sinyal ağları ile hücresel ve biyokimyasal bileşenlerin işlevini kontrol etmesi TMÇ'nin temelini oluşturmaktadır. TMÇ'yi oluşturan hücresel ve biyokimyasal bileşenler birbirleriyle etkileşim halindedir. TMÇ, çeşitli mekanizmalar ile tümör oluşumu, idamesi ve metastazını desteklemesi yanı sıra, hastaya verilen tedaviye yanıtın yetersiz olmasına ve çoklu ilaç direnci gelişimine de neden olmaktadır.[53] [54]

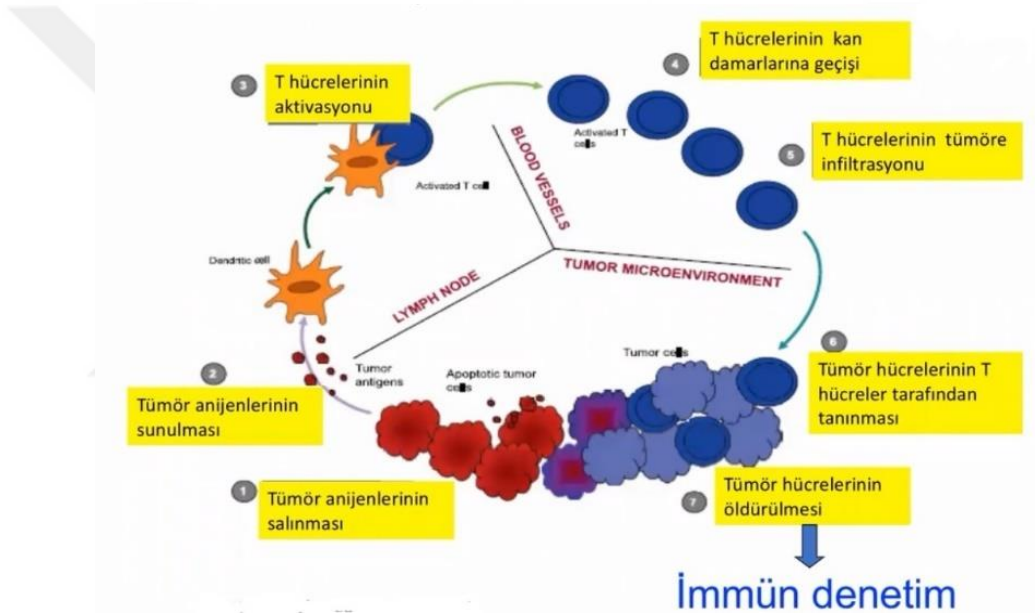
TMÇ'de bulunan tümör ilişkili immün sistem hücreleri, tümör ilişkili makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, natural killer (NK) hücreleri, dendritik hücreler ve T_{reg} lenfositleri içermektedir. [54]

T lenfositler, solid tümörlerin TMÇ'sinde en bol bulunan ve en iyi karakterize edilen immün sistem hücre popülasyonudur. [55] Tümöre karşı immün yanıtta, NK hücreleri ve CD8 (+) T lenfositler sitotoksik etki göstermektedir. CD8 (+) T lenfositler ve NK hücreleri, tümörle ilişkili antijenlerin tanınması ve sonrasında tümör hücrelerinin spesifik olarak öldürülmesi ve bu sayede tümörün ilerlemesini engellemede rol oynamaktadır. Literatürde çeşitli kanser tiplerinde TMÇ'deki yüksek sayıda aktif CD8 (+) T hücresinin varlığı ile iyi prognoz ilişkilendirilmiştir. [56] B lenfositler ve dendritik hücreler antijen sunumu sayesinde CD4 (+) T lenfositlerin (Thelper-1 ve Thelper-17 lenfositler) immün yanıtının aktivasyonunu sağlamaktadır. [55] Ancak çeşitli immün sistem inhibisyon mekanizmaları ile tümörlerin immünojen özelliklerinde kayıp olabilmekte veya TMÇ, T lenfositlerin tümöre karşı yanıtını suprese edebilmektedir. [57]

Tümör ilişkili makrofaj, TMÇ'de tümör büyümesini, anjiyogenezi, tümöral hücre göçünü ve tümöre karşı immün yanıtı hem engelleyebilen, hem de indükleyebilen önemli bir immün sistem hücre popülasyonudur. [57] Tümör ilişkili makrofaj, tümöre karşı T lenfosit yanıtını inhibe etmekle birlikte çeşitli yollarla TMÇ'deki T_{reg} lenfositlerin artışını da destekleyerek tümörün gelişimi ve proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır. [58] Benzer şekilde, T lenfositlerin tümöre karşı immün sistem yanıtının supresyonunda CD4 (+) T hücre alt tipi olan T_{reg} lenfositler de önemli bir role sahiptir. T_{reg} lenfositler, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve interlekin-10 gibi immünosupresif sitokinlerin sentezi ile ko-inhibitör reseptörleri aktive etmekte, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) ve programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1) gibi immün denetim noktalarını modüle

etmekte, granzim ve perforin aracılığı ile efektör T hücrelerinin apoptozisini tetiklemekte ve bu yollar ile tümöre karşı T lenfositlerin aktivitesini bozarak immunosupresif TMC'nin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. [58] [59]

Naive CD8 (+) T lenfositlerin aktivasyonu ve anti-tümör etkinin oluşabilmesi için T hücre reseptör kompleksinin , dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler aracılığıyla majör doku-uyum kompleksine sunulan antijenik madde ile birleşmesi ve bu birleşme sonrasında ko-stimülatör uyarının da oluşması ile CD8 (+) T lenfosit naive formdan aktif forma geçerek tümöre karşı sitotoksik etki göstermektedir. [60] [61]



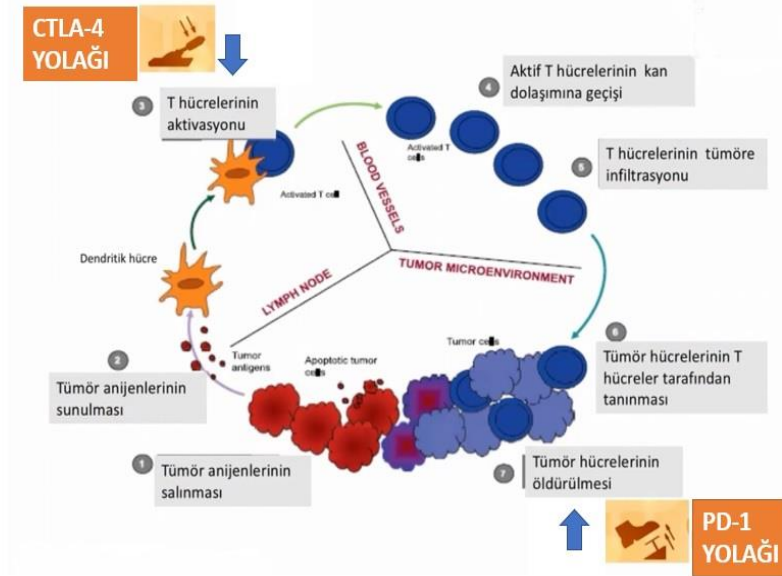
Resim 4. İmmün denetim mekanizmaları [62]

Ko-stimülatör uyarılardan en iyi tanımlanan grup T lenfosit üzerindeki CD28 ve başka spesifik hedeflere bağlanan B7 ailesi molekülleridir. B7 ailesi, her ikisi de CD28 ve CTLA-4'e bağlanan B7.1 (CD80) ve B7.2 (CD86) proteinleri ile başka spesifik hedeflere bağlanan programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1; B7.H1; CD274), programlanmış hücre ölümü ligandı-2 (PD-L2; B7-DC; CD273), B7-H2, B7-H3 ve B7-H4 proteinlerinden oluşmaktadır. Bu proteinlerden PD-L1 ve PD-L2 proteinleri PD-1 ile, B7-H2 proteini indüklenebilir T hücre kostimulatör sistemi ile, B7-H4 proteini ise B ve T lymphocyte attenuator ile bağlamaktadır. B7-

H3 proteini T lenfositler üzerinde henüz bilinmeyen bir karşı reseptörü bağlamaktadır. [63] B7 protein ailesi üyeleri, T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler olmak üzere immün sistemin çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilmekle birlikte epiteliyal hücreler ve vasküler endoteliyal hücreler üzerinde de eksprese edilmekte ve lenfoid olmayan dokular da antijen sunma fonksiyonu kazanmaktadır.[63] [64]

B7 protein ailesinin bazı üyeleri (B7.1, B7.2 ve B7.H2 gibi) T lenfositlerin aktivasyonunu sağlamakta iken bazı üyeler ise (PD-L1, PD-L2 ve B7.H3 gibi) immün denetim mekanizmaları ve T lenfosit aktivasyonunun blokajında görev yapmaktadır. [64]

T lenfosit aktivasyonu blokajı, immün sistemin denge halinde çalışabilmesi ve aşırı immün yanıtın önüne geçilmesi amacıyla negatif ko-stimulatör uyarılar oluşturan mekanizmalardır. İmmün denetim noktaları adı altında toplanan bu mekanizmalardan en iyi bilinenler CTLA-4 ve PD-1 yolağıdır. Bu denetim noktaları sayesinde dolaşımdaki T lenfositlerin doku toleransı sağlanmakta ve otoimmünite gelişimi önlenmektedir. [60]

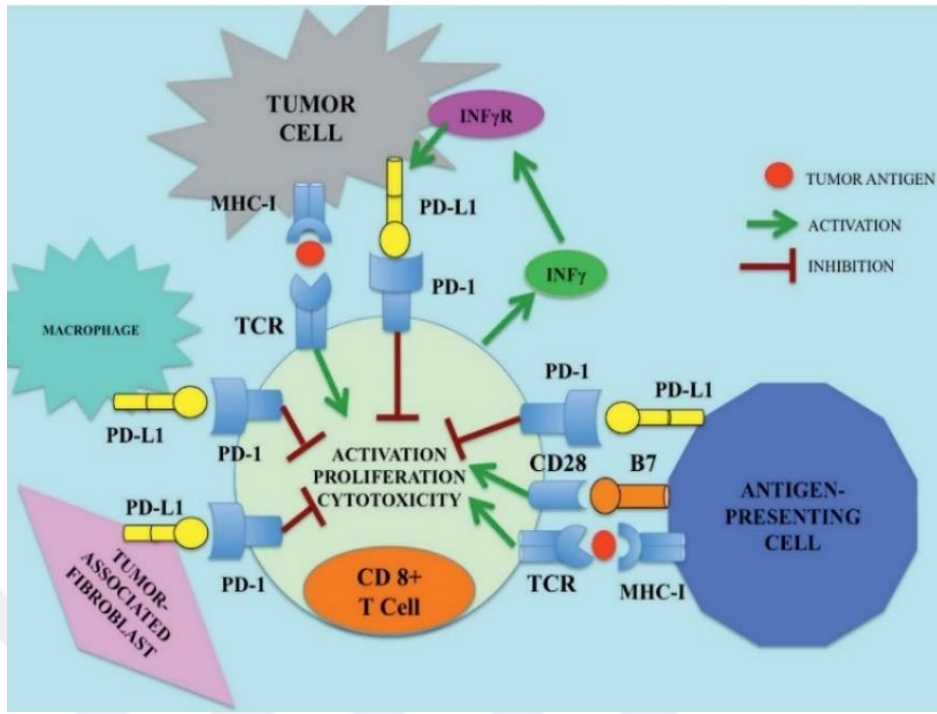


Resim 5. CTLA-4 ve PD-1 İmmün denetim noktaları [62]

Hem TCR aktivasyonu hem de CD28/B7 proteinlerinin bağlanmasıyla oluşan stimulatuar sinyaller ile naive CD4 (+) T lenfositlerde intrasellüller sahada bulunan CTLA-4'ün hücre yüzeyine upregülasyonu indüklenmektedir. [11] CTLA-4, CD80 ve CD86 proteinleri için CD28'e kıyasla çok daha yüksek bağlanma afinitesine sahip bir CD28 homologudur. CTLA-4'ün CD28'ten farkı ise CD80/CD86'ya bağlanması ile T lenfositten stimulan bir sinyal üretilmemesidir. [11] CTLA-4, CD28 ile yarışmakta, bu sayede CD80/CD86 ile CD28 etkileşimi engellenmekte ve bu sayede IL-2 üretiminin ve hücre döngüsü ilerlemesinin inhibisyonunu sağlamakta ile T lenfositlerin aktivasyonunu bloke etmektedir. [33] [60] [11]

PD-1 yolağı diğer bir önemli immün denetim noktası olup CTLA-4'ten farklı olarak naive T lenfositlerde eksprese edilmemektedir. PD-1, T lenfositlerde TCR'nin aktivasyonundan sonraki 24 saat içerisinde hücre yüzeyinde eksprese edilmekte ve ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 ile bağlanarak aktive olmaktadır. PD-1, T ve B lenfositler, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere birçok immün sistem elemanı tarafından eksprese edilmektedir. [60] PD-1, ligandlarına bağlandıktan sonra CTLA-4 yolağına benzer şekilde, T lenfosit proliferasyonunu inhibe etmekte, interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve IL-2 üretimini inhibe etmekte ve T lenfositlerin işlevsel olarak tükenmesine (exhausted) neden olmaktadır. [11] Çalışmalarda, PD-1/PD-L1-2 etkileşimi ile T lenfositlerin periferik doku toleransının sağlandığı ve dokuların otoimmün saldırıdan korunduğu gösterilmiştir. [12]

PD-1'in ligandlarından olan PD-L1, T ve B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mezenkimal kök hücreler ve kemik iliği kaynaklı mast hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bu hücre tiplerine ek olarak, akciğer dokusu, vasküler endotelial hücreler, karaciğerin nonparankimal hücreleri, mezenkimal kök hücreler, pankreas adacık hücreleri ve keratinositler dahil olmak üzere çok çeşitli nonhematopoietik hücrelerde de eksprese edilmektedir. Buna karşılık, PD-L2 ekspresyonu, aktif dentritik hücreler, makrofajlar, kemik iliği kaynaklı mast hücrelerinde eksprese edilmekte olup PD-L1'e kıyasla oldukça sınırlı etkinliğe sahiptir. [12]



Resim 6. PD-1/PD-L1 yolağı [65]

3.MATERYAL-METOT

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'nda 16.04.2010-31.12.2019 tarihleri arasında radikal nefrektomi materyallerinden 'berrak hücreli renal hücreli karsinom' tanısı almış 101 böbrek kanseri olgusu çalışmaya alınmıştır. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 21-KAEK-19 kayıt numarası alınan onay ile analizlere başlandı.

Olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan rutin olarak elde edilen H&E ile boyanmış vakaların otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporları ve 01.02.2022 tarihine kadar kayıtlı onkoloji ve radyoloji takipleri tarandı.

Her olgu için seçilen parafin bloğa immünohistokimyasal analiz amacıyla PD-L1 (28-8, tavşan monoklonal) antikoruna uygulandı. Literatürü incelediğimizde BHRHK'lar için değişmez bir PD-L1 eşik boyanma oranı ya da boyanma derecelendirilmesi olmadığı görülmektedir. Çalışmaların bir kısmı tümör hücrelerinde izlenen herhangi bir membranöz veya sitoplazmik boyanmayı pozitif kabul ederken bazı çalışmalar ise tümör hücrelerinde %1 veya %5'i gibi oranlarda membranöz boyanma tespit edilen olguları pozitif kabul etmektedir. Çalışmamızda PD-L1 boyanması için iki farklı eşik değeri kullanıldı;

-Yüzdesine bakılmaksızın tümör hücrelerinde herhangi bir membranöz ekspresyon izlenen olgular pozitif kabul edildi.

-Tümör hücrelerinde %5 ve üzeri ekspresyon varlığında pozitif kabul edildi.

Berrak hücreli renal hücreli karsinom olgularının histopatolojik tanıları DSÖ 2016 sınıflandırmasına göre tekrar değerlendirildi. Olgular DSÖ/İSUP nükleer derece, tümör nekrozu, lenfovasküler invazyon (LVI), renal kapsül invazyonu (RKİ), perirenal yağ doku invazyonu (PRYDİ), gerota fasya invazyonu (GFİ), renal sinus invazyonu (RSİ) ve renal ven invazyonu (RVİ) açısından tekrar incelendi. Olguların tamamı tümör T evresi 2016 DSÖ sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lateralizasyonu ve tanı tarihi bilgileri patoloji raporlarından elde edildi. Tümör çapı (≤ 7 cm, > 7 cm) kategorize edildi. Tümörde histolojik grade DSÖ/İSUP nükleer grade sistemine

göre (1-2-3-4) kategorize edildi. Uzak metastaz varlığına ait 01.02.2022 tarihine kadar olan bilgiler patoloji raporları, onkoloji ve radyoloji kayıtlarından edinildi. Hastaların 01.02.2022 tarihine kadar ölüm tarihleri otomasyon sisteminden taranarak kaydedildi.

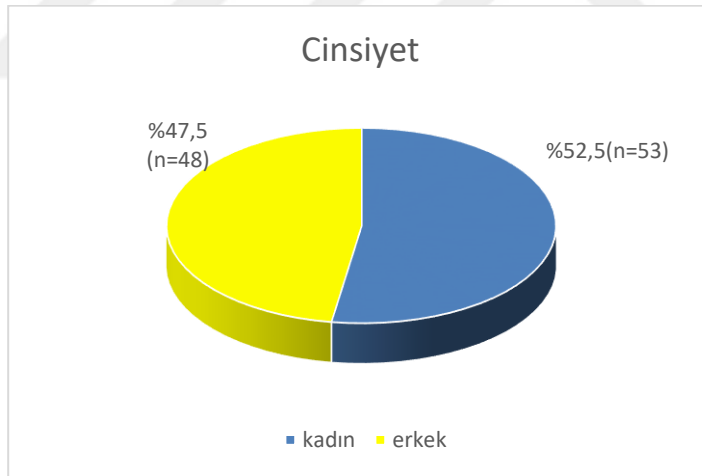
Berrak hücreli renal hücreli karsinom olgularımızın PD-L1 ekspresyon durumu ve klinikopatolojik özelliklerin analizini yapmak amacıyla istatistiksel değerlendirme için veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, IL, ABD) 22. Paket programına girildi. İstatistiksel yöntem olarak; nicel veriler, ortalama ve standart sapma ile nitel veriler, sayı ve yüzde kullanılarak sunuldu. Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma ölçüleri verildi. Değişkenler arasındaki ilişki için ki-kare testlerinden yararlanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Veri analizlerinde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

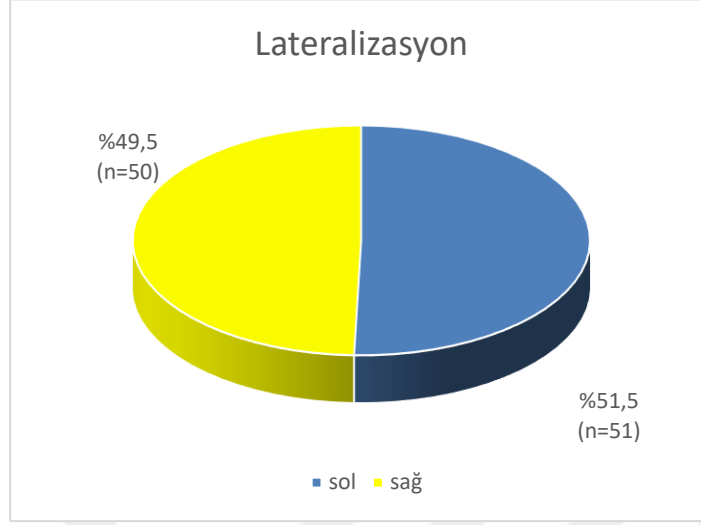
Hastanemiz otomasyon sistemi üzerindeki arşimizden yaptığımız tarama neticesinde 2010-2019 yıllarında radikal nefrektomi materyallerinden ‘berrak hücreli böbrek hücreli karsinom’ tanısı almış 101 böbrek kanseri olgusu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların tanı yaşları 33 ile 81 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 60,89 ($\pm 10,44$) olarak tespit edildi. Olguların yaşam süreleri tanı tarihleri ile 01.02.2022 tarihi arası süre kabul edilmiş olup 6 saat ile 136 ay arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süresi 56,31 ($\pm 37,92$) ay olarak tespit edilmiştir. Vakaların 53’ü (%52,5) kadın cinsiyette olup, 48’i (%47,5) erkek cinsiyette idi (Grafik 1).

Grafik 1. Olguların cinsiyet durumu



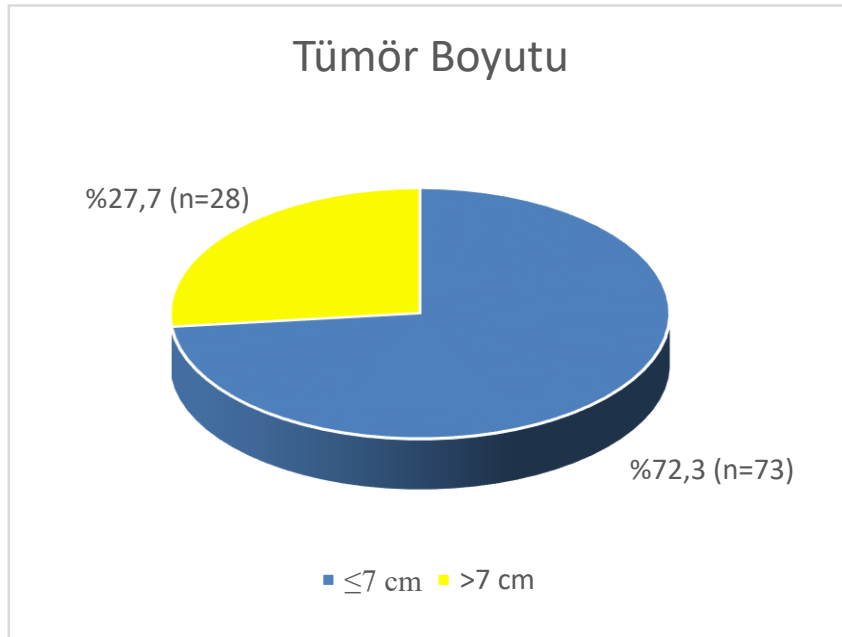
Tümörün lateralizasyon durumuna bakıldığında, 50’sinin (%49,5) ise sağ böbrek yerleşimli, 51’inin (%50,5) sol böbrek yerleşimli olduğu görüldü (Grafik 2).

Grafik 2. Olguların lateralizasyon durumu



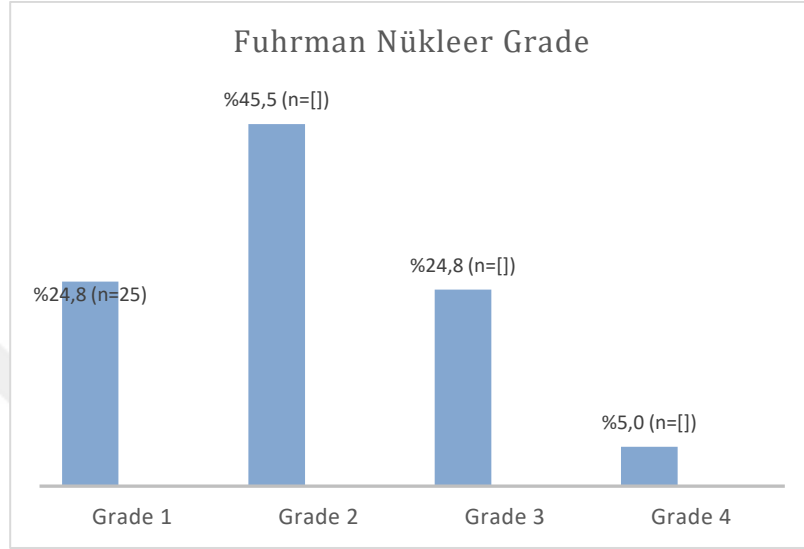
Olguların tümör çapı minimum 2 cm, maksimum 20,5 cm olup, ortalama tümör çapı 6,07($\pm$ 2,89 cm) olarak belirlendi. Olguların 73'ünün (%72,3) tümör çapı 7 cm'ye eşit ve küçük, 28'inin (%27,7) tümör çapı 7 cm'den büyük olarak tespit edildi (Grafik 3).

Grafik 3. Olguların tümör boyutu durumu



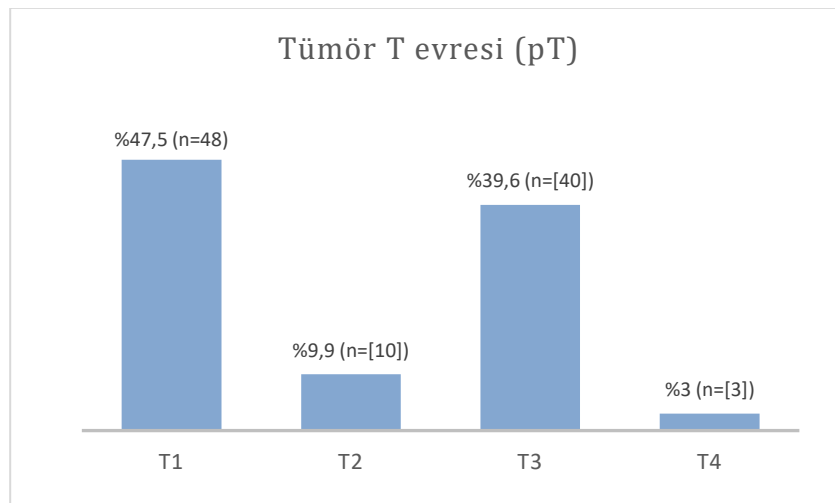
DSÖ/İSUP nükleer derecesine (grade) göre olguların 25'i (%24,8) grade 1, 46'sı (%45,5) grade 2, 25'i (%24,8) grade 3 ve 5'i (%5,0) grade 4 olarak değerlendirildi (Grafik 4).

Grafik 4. Olguların nükleer grade durumu



Tümör T evresine (pT) göre olguların 48'i (%47,5) T1, 10'u (%9,9) T2, 40'ı (%39,6) T3 ve 3'ü (%3,0) T4 olarak değerlendirildi (Grafik 5).

Grafik 5. Olguların tümör T evresi durumu



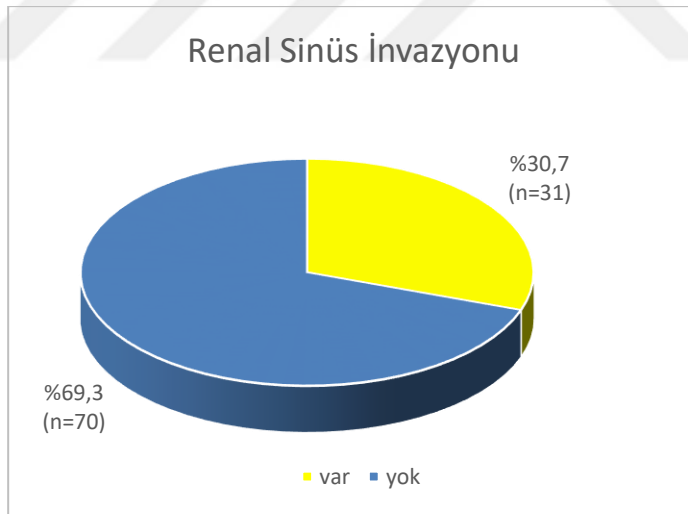
Olguların 21'inde (%20,8) LVİ mevcuttu (Grafik 6).

Grafik 6. Olguların lenfovasküler invazyon durumu



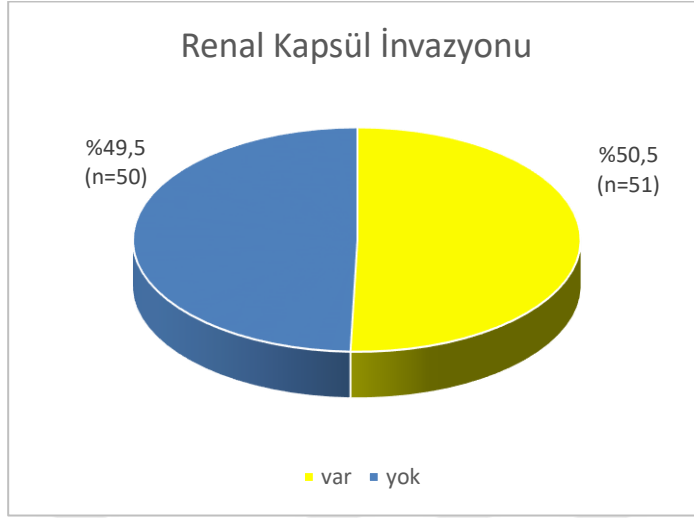
Olguların 31'inde (%30,7) RSİ mevcuttu (Grafik 7).

Grafik 7. Olguların renal sinüs invazyon durumu



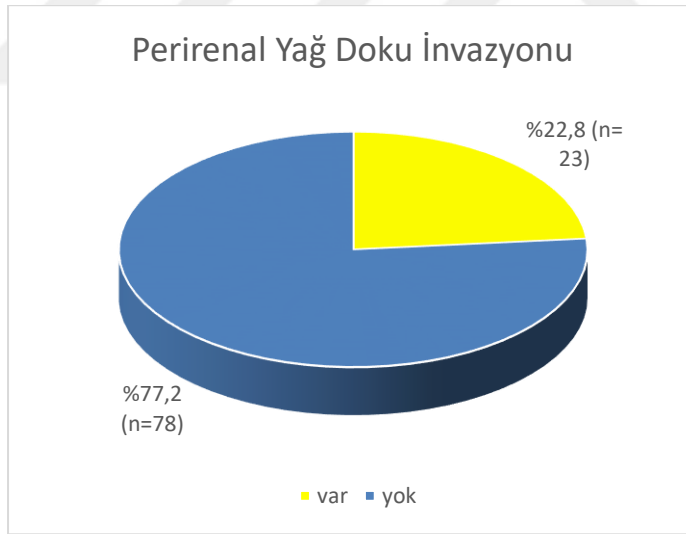
Olguların 51'inde (%50,5) renal kapsül invazyonu mevcuttu (Grafik 8).

Grafik 8. Olguların renal kapsül invazyonu durumu



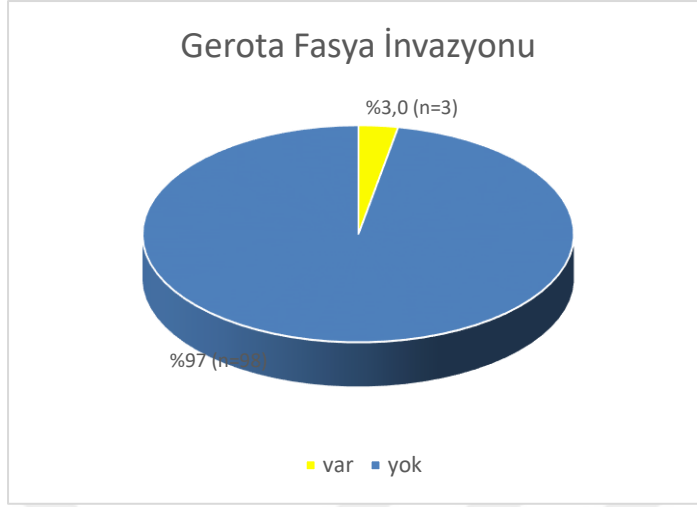
Olguların 23'ünde (%22,8) PRYDİ mevcuttu (Grafik 9).

Grafik 9. Olguların perirenal yağ doku invazyonu durumu



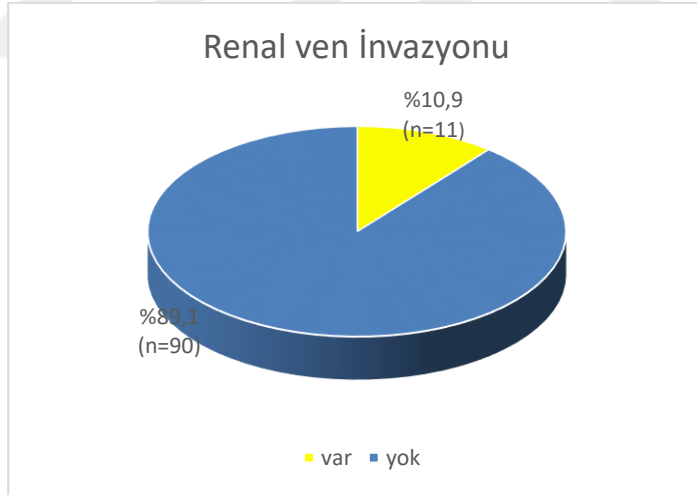
Olguların 3'ünde (%3) gerota fasya invazyonu mevcuttu (Grafik 10).

Grafik 10. Olguların gerota fasya invazyonu durumu



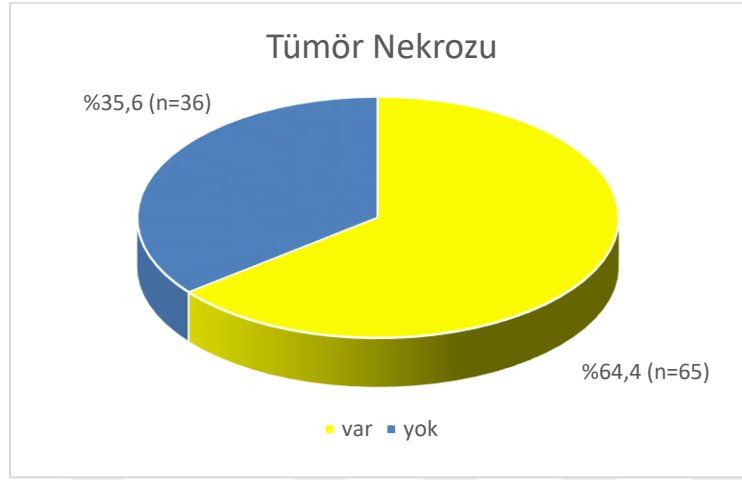
Olguların 11'inde (%10,9) RVI mevcuttu (Grafik 11).

Grafik 11. Olguların renal ven invazyonu durumu



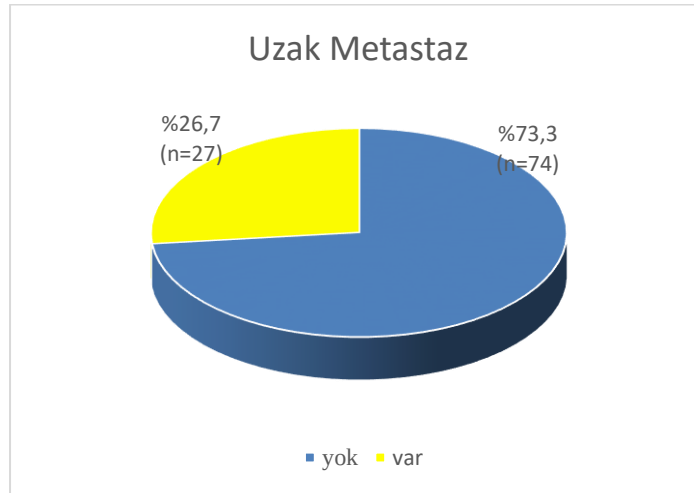
Olguların 65'inde (%64,4) tümör nekrozu mevcuttu (Grafik 12).

Grafik 12. Olguların tümör nekrozu durumu

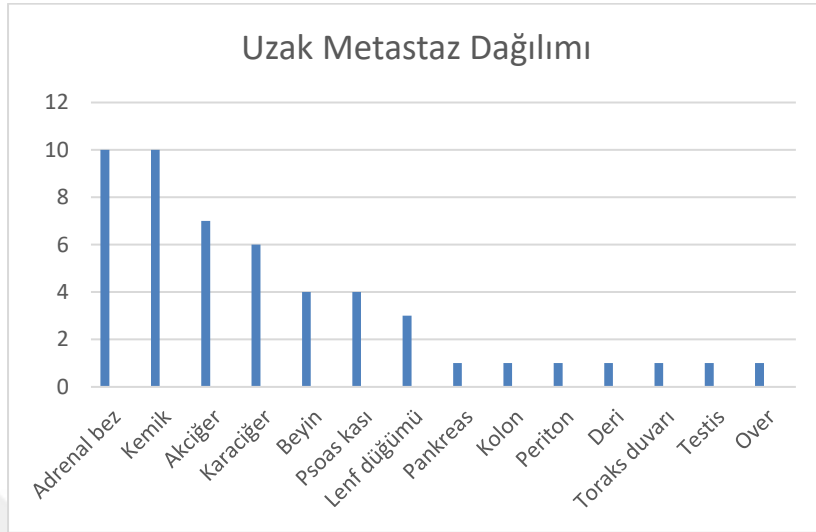


Olguların 27'sinde (%26,7) uzak metastaz saptandı (Grafik 13). Uzak metastaz saptanan 27 olgunun 14'ünde (%51,8) farklı odaklarda tümör metastazı izlendi. En sık metastaz izlenen organ, olguların 10'unda (%19,6) adrenal bez ve 10'unda kemik (%19,6) olup metastazın izlendiği diğer bölgeler sırasıyla olguların 7'sinde (%13,7) akciğer, 6'sında karaciğer (%11,7), 4'ünde beyin (%7,8), 4'ünde psoas kası (%7,8), 3'ünde lenf düğümü (%5,8), 1'inde pankreas (%2), 1'inde kolon (%2), 1'inde periton (%2), 1'inde deri (%2), 1'inde toraks duvarı (%2), 1'inde testis (%2), ve 1'inde over (% 2) idi.

Grafik 13. Olguların uzak metastaz durumu

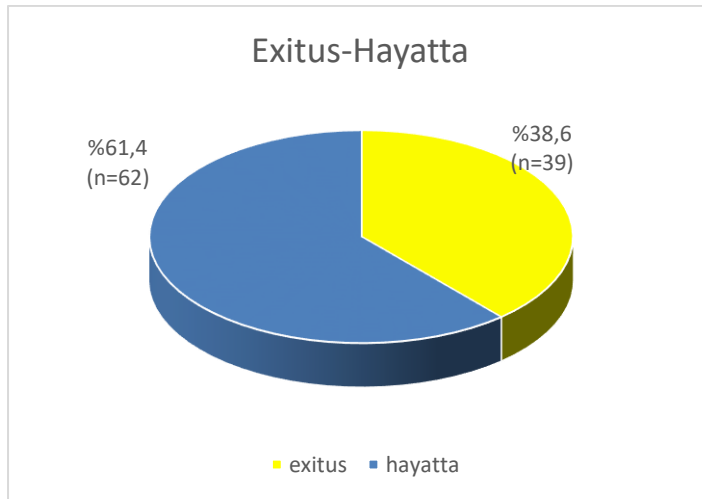


Grafik 14. Olguların uzak metastaz odakları dağılımı



Sağ kalım durumu için 15.01.2022 tarihinde olguların klinik takibi sonuçlandırılmış olup bu tarih itibarıyla 39'unun (%38,6) ex olduğu, 62'sinin (%61,4) ise hayatta olduğu tespit edildi (Grafik 15).

Grafik 15. Olguların exitus-hayatta durumu



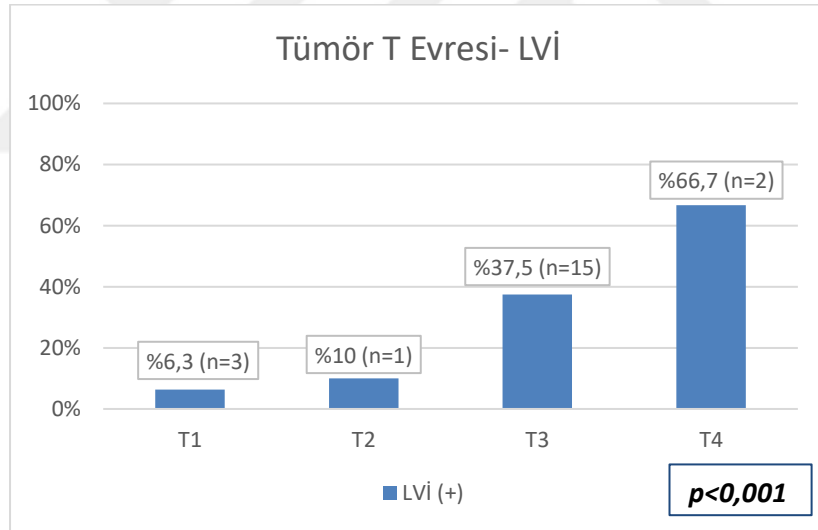
Çalışmaya dahil edilen olguların 11'inde (%10,9) PD-L1 immünohistokimyasal boyası ile herhangi bir yoğunlukta tümör hücresinde

membranöz ekspresyon saptanmış olup olguların 4'ünde (%4) ise PD-L1 ile tümör hücrelerinin %5'inden fazlasında membranöz ekspresyon saptanmıştır.

4.2. Klinikopatolojik Parametrelerin Analizi

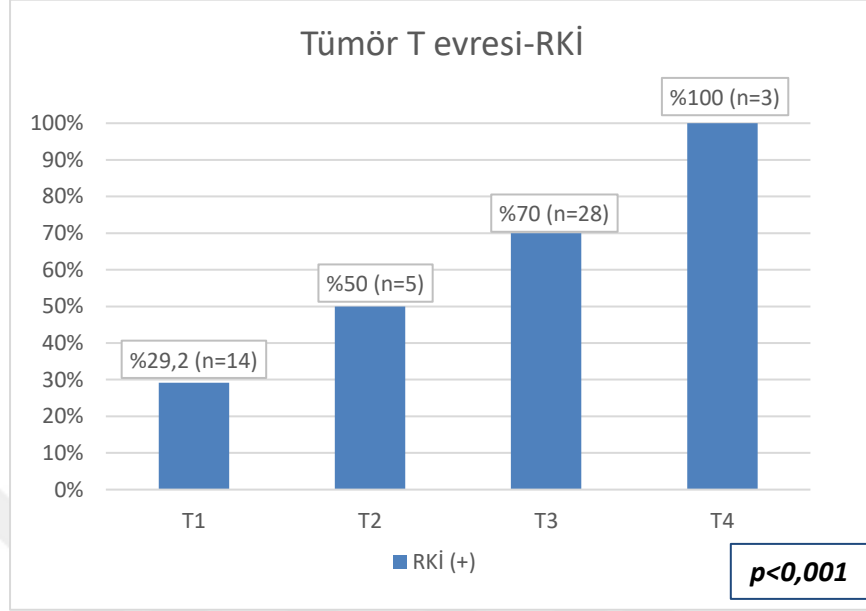
Tümör T evresi ile LVİ durumu analiz edildiğinde, T1 hastaların 3'ünde (%6,3) LVİ saptanmış olup, 45'inde (%93,7) saptanmamıştır. T2 hastaların 1'inde (%10) LVİ saptanmış olup, 9'unda (%90) saptanmamıştır. T3 hastaların 15'inde (%37,5) LVİ saptanmış olup, 25'inde (%62,5) saptanmamıştır. T4 hastaların 2'sinde (%66,7) LVİ saptanmış olup, 1'inde (%33,3) saptanmamıştır. **Tümör T evresi ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=17,484$, $p<0,001$) (Grafik 16).**

Grafik 16. Tümör T evresi ile LVİ ilişkisi



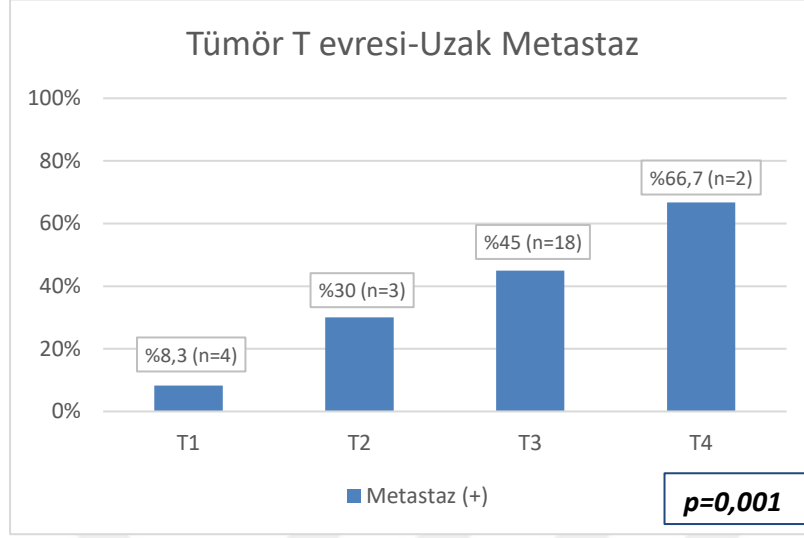
Tümör T evresi ile RKİ durumu analiz edildiğinde, T1 hastaların 14'ünde (%29,2) RKİ saptanmış olup, 34'inde (%70,8) saptanmamıştır. T2 hastaların 5'inde (%50) RKİ saptanmış olup, 5'inde (%50) saptanmamıştır. T3 hastaların 28'inde (%70) RKİ saptanmış olup, 12'sinde (%30) saptanmamıştır. T4 hastaların 3'ünde de (%100) RKİ saptanmıştır. **Tümör T evresi ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=17,725$, $p<0,001$) (Grafik 17).**

Grafik 17. Tümör T evresi- RKİ ilişkisi



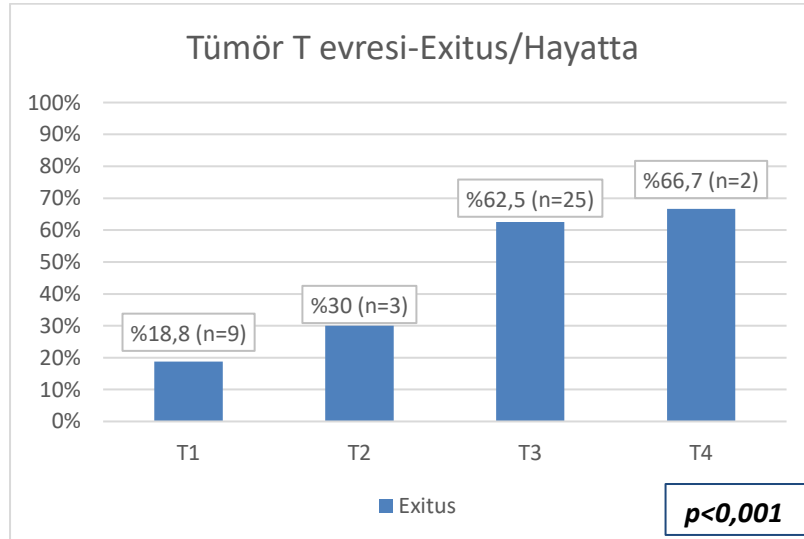
Tümör T evresi ile uzak metastaz durumu analiz edildiğinde, T1 hastaların 4'ünde (%8,3) metastaz saptanmış olup, 44'ünün (%91,7) bilinen metastazı yok idi. T2 hastaların 3'ünde (%30) metastaz saptanmış olup, 7'sinin (%70) bilinen metastazı yok idi. T3 hastaların 18'inde (%45) metastaz saptanmış olup, 22'sinin (%55) bilinen metastazı yok idi. T4 hastaların 2'sinde (%66,7) metastaz saptanmış olup, 1'inin (%33,3) bilinen metastazı yok idi. **Tümör T evresi ile metastaz durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=17,608$, $p=0,001$) (Grafik 18).**

Grafik 18. Tümör T evresi ile uzak metastaz ilişkisi



Tümör T evresi ile exitus/hayatta durumu analiz edildiğinde, T1 hastaların 9'u (%18,8) exitus olup, 39'u (%82,2) hayatta idi. T2 hastaların 3'ü (%30) exitus olup, 7'si (%70) hayatta idi. T3 hastaların 25'i (%62,5) exitus olup, 15'i (%37,5) hayatta idi. T4 hastaların 2'si (%66,7) exitus olup, 1'i (%33,3) hayatta idi. Tümör T evresi ile exitus/hayatta durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=18,927$, $p<0,001$) (Grafik 19).

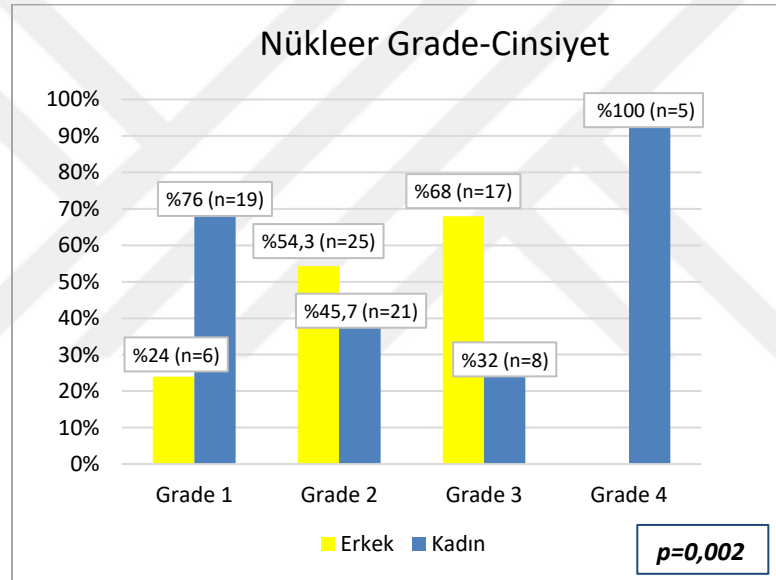
Grafik 19. Tümör T evresi ile exitus/hayatta ilişkisi



Tümör T evresi ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 8).

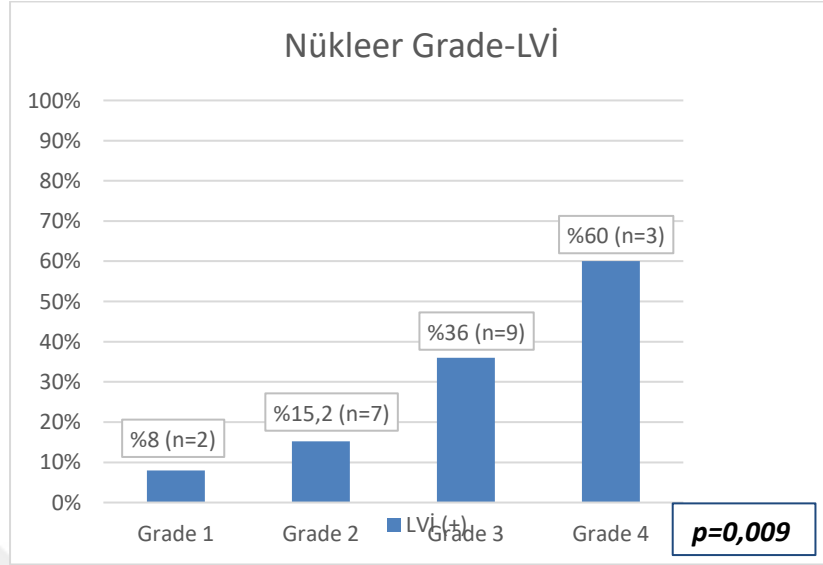
Nükleer grade ile cinsiyet durumu analiz edildiğinde, grade 1 hastaların 19'u (%76) kadın, 6'sı (%24) erkek idi. Grade 2 hastaların 21'i (%45,7) kadın, 25'i (%54,3) erkek idi. Grade 3 hastaların 8'i (%32) kadın, 17'si (%68) erkek idi. Grade 4 grubunda 5 hasta olup hastaların tamamı kadın (%100) idi. **Nükleer grade ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=15,137$, $p=0,002$) (Grafik 20).**

Grafik 20. Nükleer grade ile cinsiyet ilişkisi



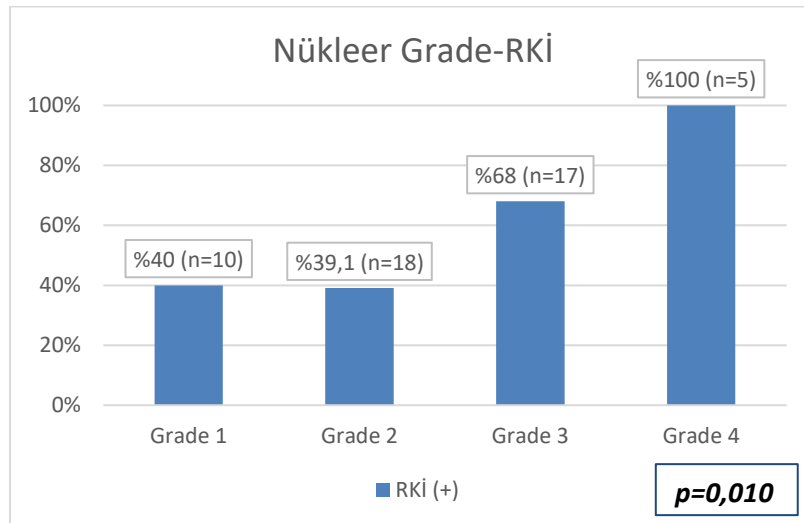
Nükleer grade ile LVİ durumu analiz edildiğinde, grade 1 hastaların 2'sinde (%8) LVİ saptanmış olup, 23'ünde (%92) saptanmamıştır. Grade 2 hastaların 7'sinde (%15,2) LVİ saptanmış olup, 39'unda (%84,8) saptanmamıştır. Grade 3 hastaların 9'unda (%36) LVİ saptanmış olup, 16'sında (%64) saptanmamıştır. Grade 4 hastaların 3'ünde (%60) LVİ saptanmış olup, 2'sinde (%40) saptanmamıştır. **Nükleer grade ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=11,530$, $p=0,009$) (Grafik 21).**

Grafik 21. Nükleer grade ile LVİ ilişkisi



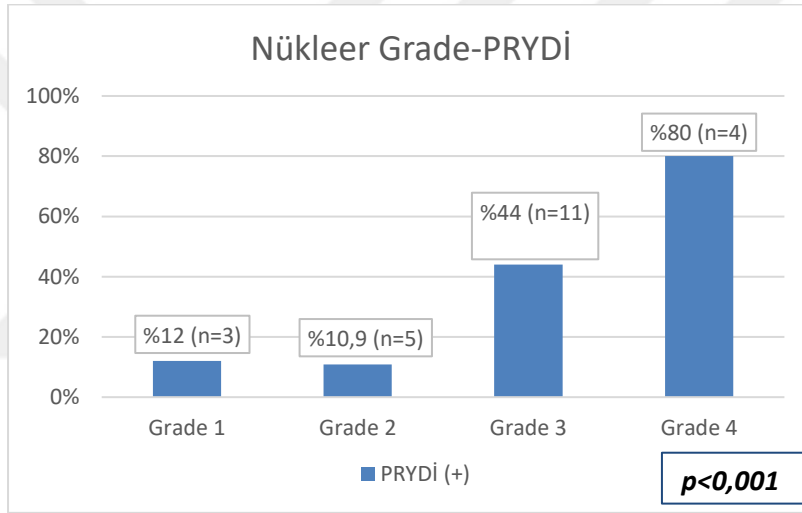
Nükleer grade ile RKİ durumu analiz edildiğinde, grade 1 hastaların 10'unda (%40) RKİ saptanmış olup, 15'inde (%60) saptanmamıştır. Grade 2 hastaların 18'inde (%39,1) RKİ saptanmış olup, 28'inde (%60,9) saptanmamıştır. Grade 3 hastaların 17'sinde (%68) RKİ saptanmış olup, 8'inde (%32) saptanmamıştır. Grade 4 hastaların 5'inde de (%100) RKİ saptanmıştır. **Nükleer grade ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=11,405$, $p=0,010$) (Grafik 22).**

Grafik 22. Nükleer grade ile RKİ ilişkisi



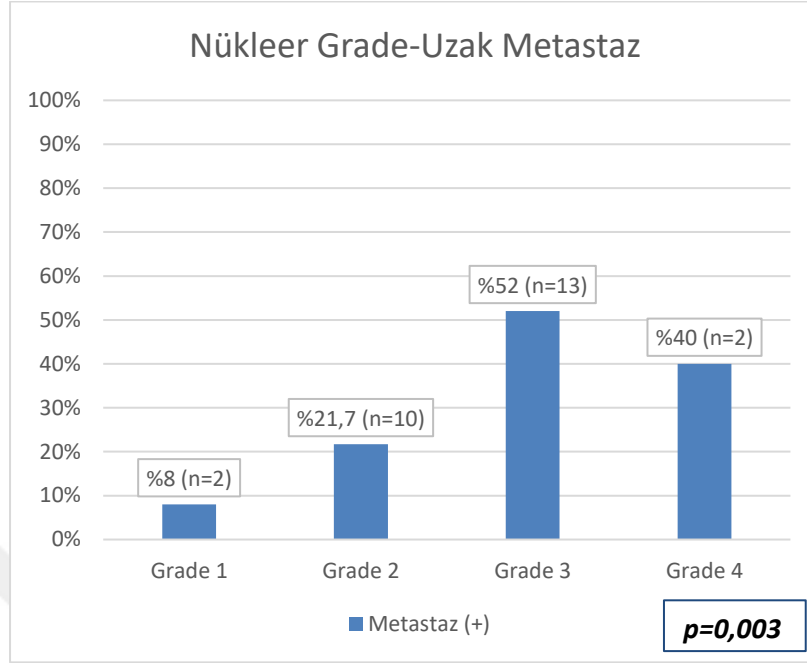
Nükleer grade ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, grade 1 hastaların 3'ünde (%12) PRYDİ saptanmış olup, 22'sinde (%88) saptanmamıştır. Grade 2 hastaların 5'inde (%10,9) PRYDİ saptanmış olup, 41'inde (%89,1) saptanmamıştır. Grade 3 hastaların 11'inde (%44) PRYDİ saptanmış olup, 14'ünde (%56) saptanmamıştır. Grade 4 hastaların 4'ünde (%80) PRYDİ saptanmış olup 1'inde (%20) saptanmamıştır. **Nükleer grade ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=21,072$, $p<0,001$) (Grafik 23).**

Grafik 23. Nükleer grade ile PRYDİ ilişkisi



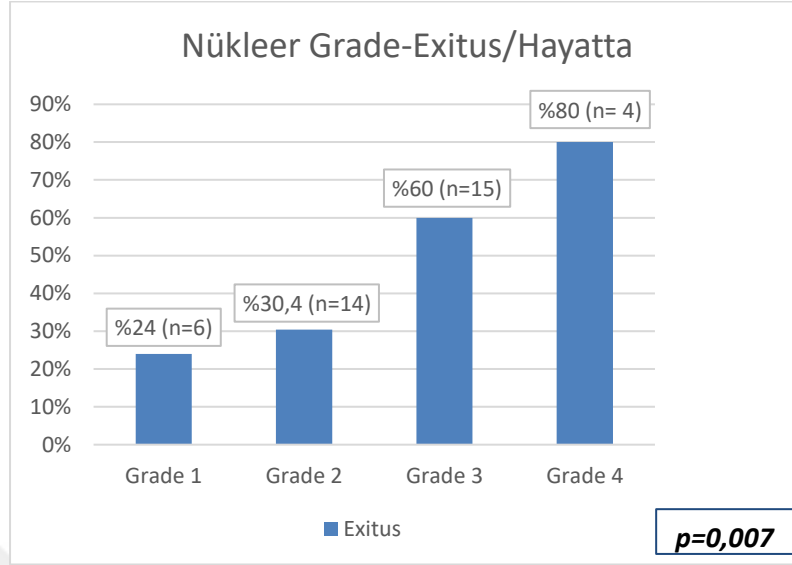
Nükleer grade ile uzak metastaz durumu analiz edildiğinde, grade 1 hastaların 2'sinde (%8) uzak metastaz saptanmış olup, 23'ünün (%92) bilinen uzak metastazı yok idi. Grade 2 hastaların 10'unda (%21,7) uzak metastaz saptanmış olup, 36'sının (%78,3) bilinen uzak metastazı yok idi. Grade 3 hastaların 13'ünde (%52) uzak metastaz saptanmış olup, 12'sinin (%48) bilinen uzak metastazı yok idi. Grade 4 hastaların 2'sinde (%40) uzak metastaz saptanmış olup, 3'ünün (%60) bilinen uzak metastazı yok idi. **Nükleer grade ile uzak metastaz durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=13,663$, $p=0,003$) (Grafik 24).**

Grafik 24. Nükleer grade ile uzak metastaz ilişkisi



Nükleer grade ile exitus/hayatta durumu analiz edildiğinde, grade 1 hastaların 6'sı (%24) exitus olup, 19'u (%76) hayatta idi. Grade 2 hastaların 14'ü (%30,4) exitus olup, 32'u (%69,6) hayatta idi. Grade 3 hastaların 15'i (%60) exitus olup, 10'u (%40) hayatta idi. Grade 4 hastaların 4'ü (%80) exitus olup, 1'i (%20) hayatta idi. **Nükleer grade ile exitus/hayatta durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=11,987$, $p=0,007$) (Grafik 25).**

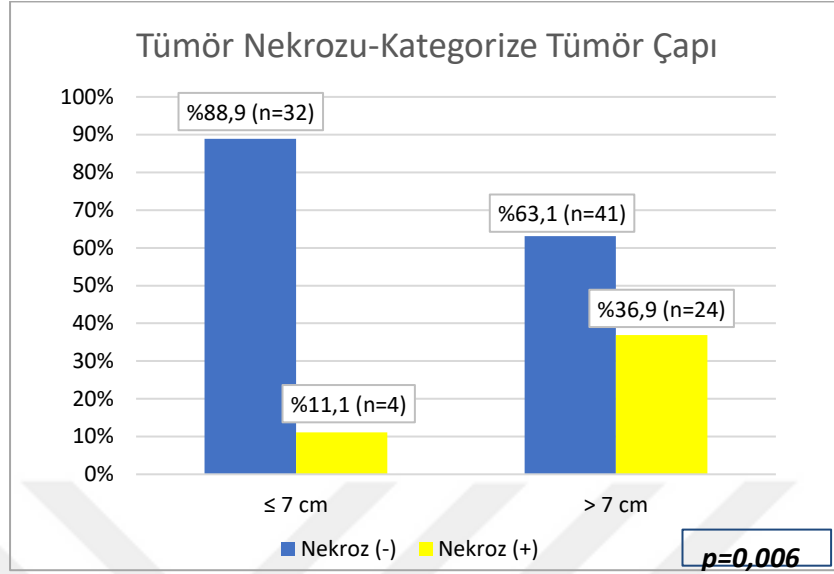
Grafik 25. Nükleer grade ile exitus/hayatta durumu ilişkisi



Nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 9).

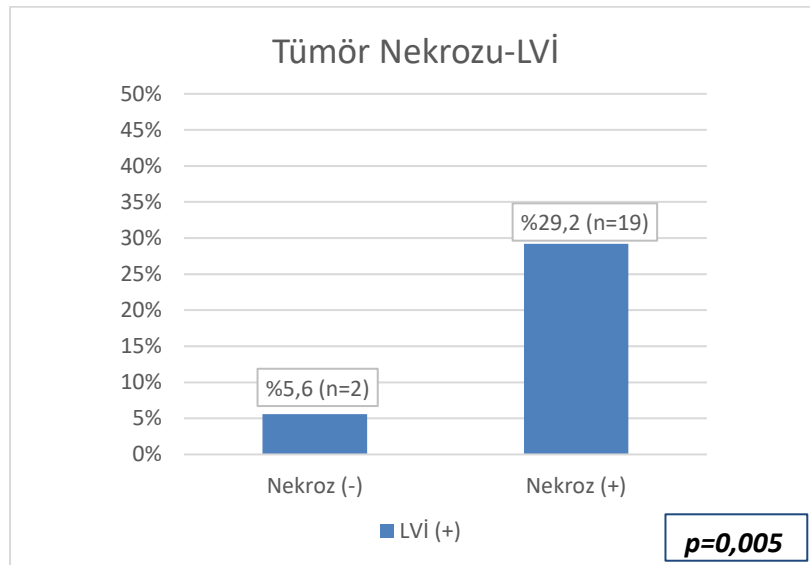
Tümör nekrozu ile kategorize tümör çapı analiz edildiğinde, tümör nekrozu saptanan hastaların 41'inde (% 63,1) tümör çapı 7 cm ve altı iken 24'ünde (%36,9) tümör çapı 7 cm üzeri idi. Tümör nekrozu saptanmayan hastaların 32'sinde (%88,9) tümör çapı 7 cm ve altı iken 4'ünde (%11,1) tümör çapı 7 cm üzeri idi. **Tümör nekrozu ile kategorize tümör çapı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=7,704$, $p=0,006$) (Grafik 26).

Grafik 26. Tümör nekrozu ile kategorize tümör çapı ilişkisi



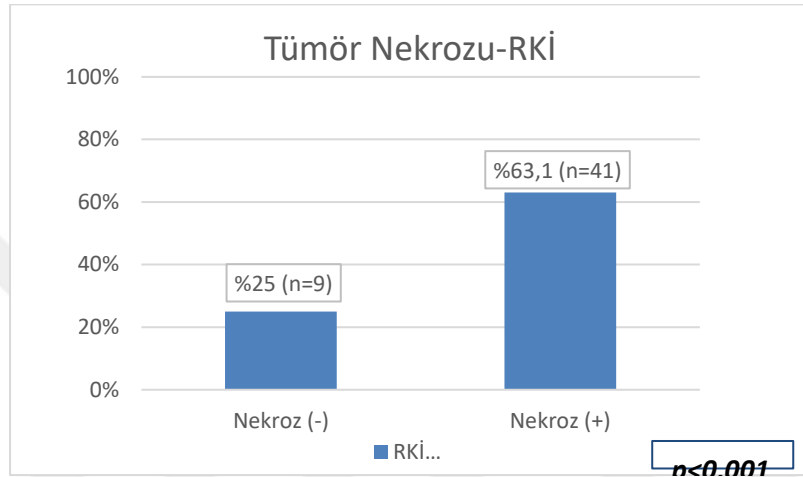
Tümör nekrozu ile LVİ durumu analiz edildiğinde, tümör nekrozu bulunan hastaların 19'unda (%29,2) LVİ saptanırken 46'sında (%70,8) LVİ saptanmadı. Tümör nekrozu bulunmayan hastaların 2'sinde (%5,6) LVİ saptanırken 34'ünde (%94,4) saptanmadı. **Tümör nekrozu ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=7,885$, $p=0,005$) (Grafik 27).**

Grafik 27. Tümör nekrozu ile LVİ ilişkisi



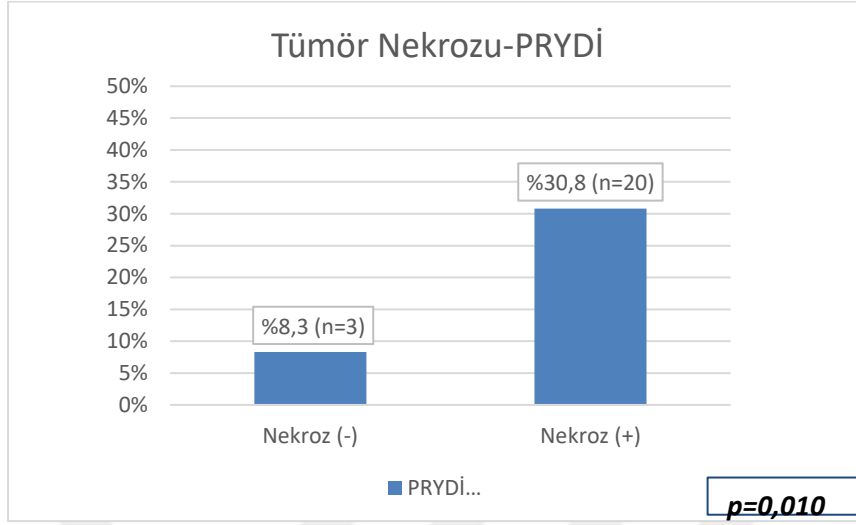
Tümör nekrozu ile RKİ durumu analiz edildiğinde, tümör nekrozu bulunan hastaların 41'inde (%63,1) RKİ saptanırken 24'ünde (%36,9) saptanmadı. Tümör nekrozu bulunmayan hastaların 9'unda (%25) RKİ saptanırken 27'sinde (%75) saptanmadı. **Tümör nekrozu ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=13,438$, $p<0,001$) (Grafik 28).**

Grafik 28. Tümör nekrozu ile RKİ ilişkisi



Tümör nekrozu ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, tümör nekrozu bulunan hastaların 20'sinde (%30,8) PRYDİ saptanırken 45'inde (%69,2) saptanmadı. Tümör nekrozu bulunmayan hastaların 3'ünde (%8,3) PRYDİ saptanırken 33'ünde (%91,7) saptanmadı. **Tümör nekrozu ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=6,631$, $p=0,010$) (Grafik 29).**

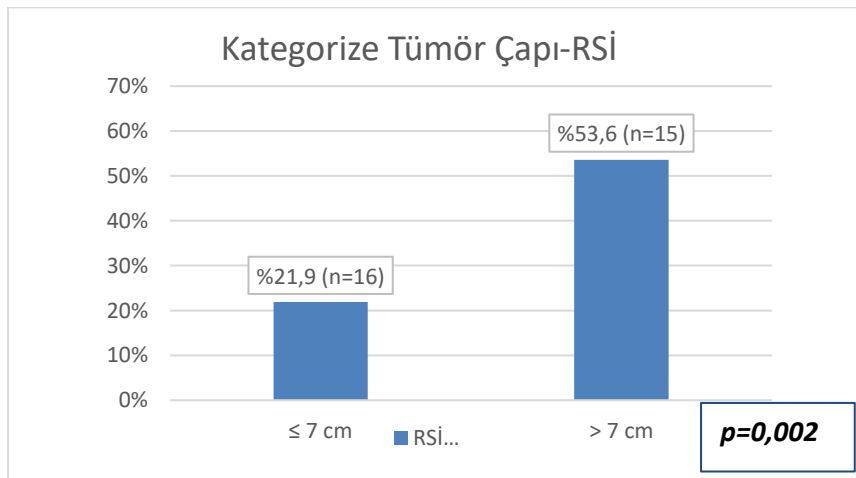
Grafik 29. Tümör nekrozu ile PRYDİ ilişkisi



Tümör nekrozu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

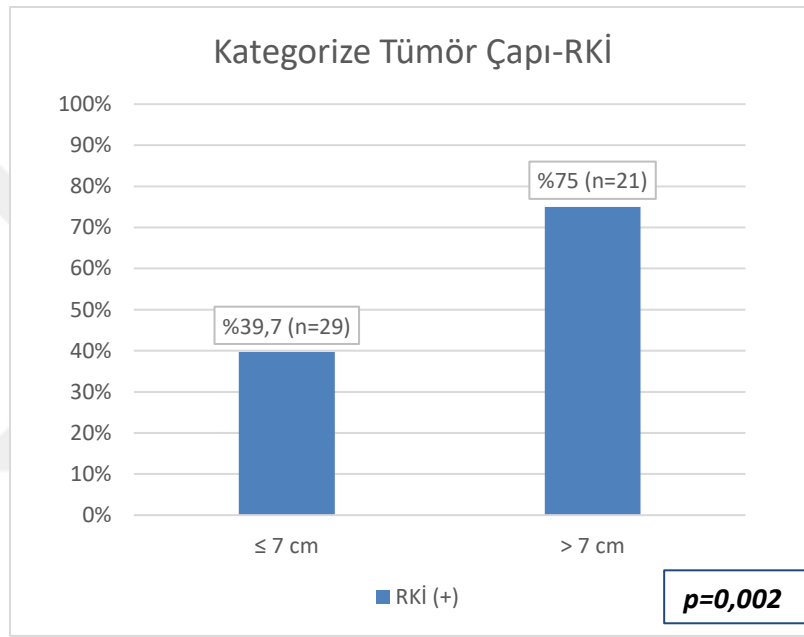
Kategorize tümör çapı ile RSİ durumu analiz edildiğinde, tümör çapı 7 cm ve altı olan hastaların 16'sında (%21,9) RSİ saptanırken 57'sinde (%78,1) saptanmamıştır. Tümör çapı 7 cm üzeri olan hastaların 15'inde (%53,6) RSİ saptanırken 13'ünde (%46,4) saptanmamıştır. Kategorize tümör çapı ile RSİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=9,532$, $p=0,002$) (Grafik 30).

Grafik 30. Kategorize tümör çapı ile RSİ ilişkisi



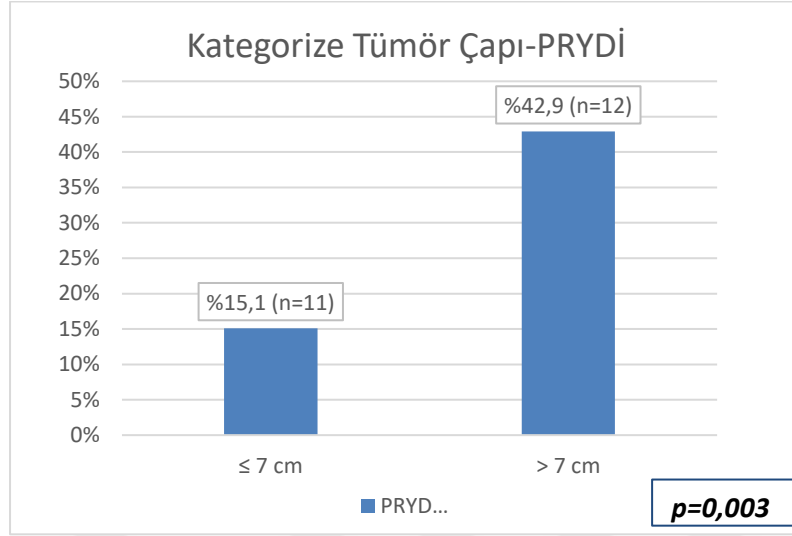
Kategorize tümör çapı ile RKİ durumu analiz edildiğinde, tümör çapı 7 cm ve altı olan hastaların 29'unda (%39,7) RKİ saptanırken 44'ünde (%60,3) saptanmamıştır. Tümör çapı 7 cm üzeri olan hastaların 21'inde (%75) RKİ saptanırken 7'sinde (%25) saptanmamıştır. Kategorize tümör çapı ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=10,073$, $p=0,002$) (Grafik 31).

Grafik 31. Kategorize tümör çapı ile RKİ ilişkisi



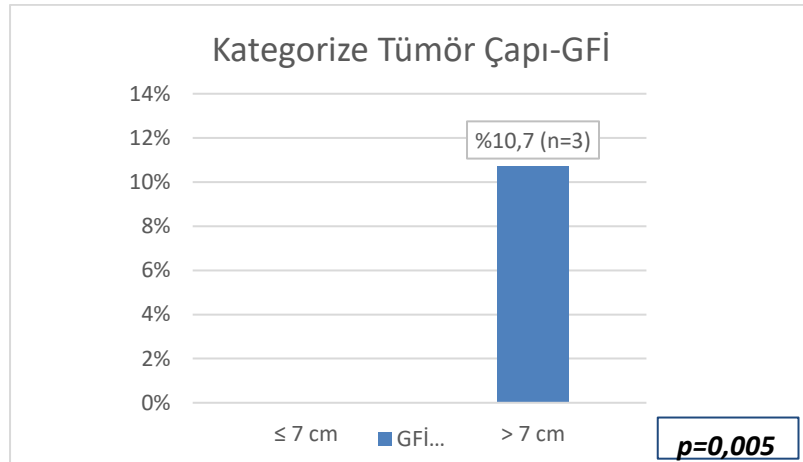
Kategorize tümör çapı ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, tümör çapı 7 cm ve altı olan hastaların 11'inde (%15,1) PRYDİ saptanırken 62'sinde (%84,9) saptanmamıştır. Tümör çapı 7 cm üzeri olan hastaların 12'sinde (%42,9) PRYDİ saptanırken 16'sında (%57,1) saptanmamıştır. Kategorize tümör çapı ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=8,886$, $p=0,003$) (Grafik 32).

Grafik 32. Kategorize tümör çapı ile PRYDİ ilişkisi



Kategorize tümör çapı ile GFİ durumu analiz edildiğinde, tümör çapı 7 cm ve altı olan hastaların 73'ünde de (%100) GFİ saptanmamıştır. Tümör çapı 7 cm üzeri olan hastaların 3'ünde (%10,7) GFİ saptanırken 25'inde (%89,3) saptanmamıştır. Kategorize tümör çapı ile GFİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=8,061$, $p=0,005$) (Grafik 33).

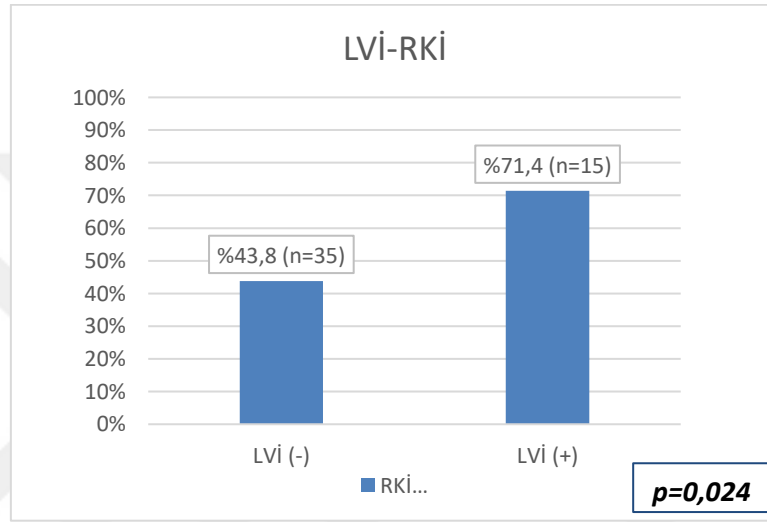
Grafik 33. Kategorize tümör çapı ile GFİ ilişkisi



Kategorize tümör çapı ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 11).

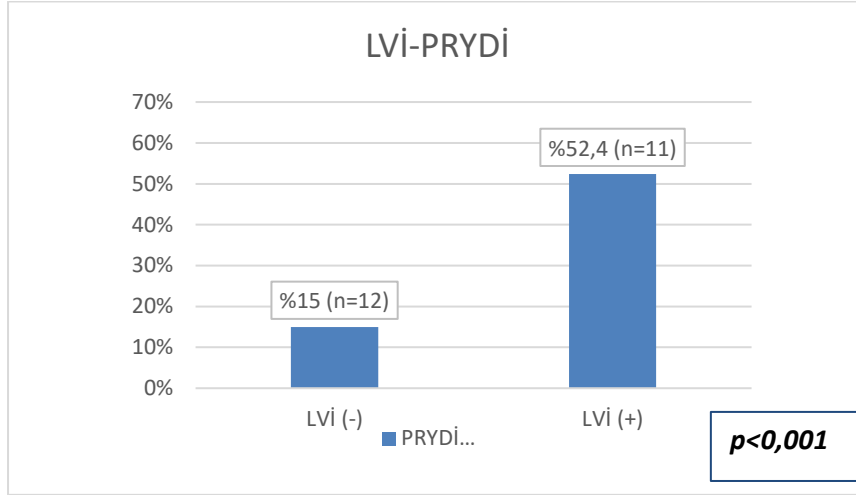
LVİ durumu ile RKİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan hastaların 15'inde (%71,4) RKİ saptanırken 6'sında (%28,6) saptanmamıştır. LVİ saptanmayan hastaların 35'inde (%43,8) RKİ saptanırken 45'inde (%56,2) saptanmamıştır. LVİ durumu ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5,098$, $p=0,024$) (Grafik 34).

Grafik 34. LVİ ile RKİ ilişkisi



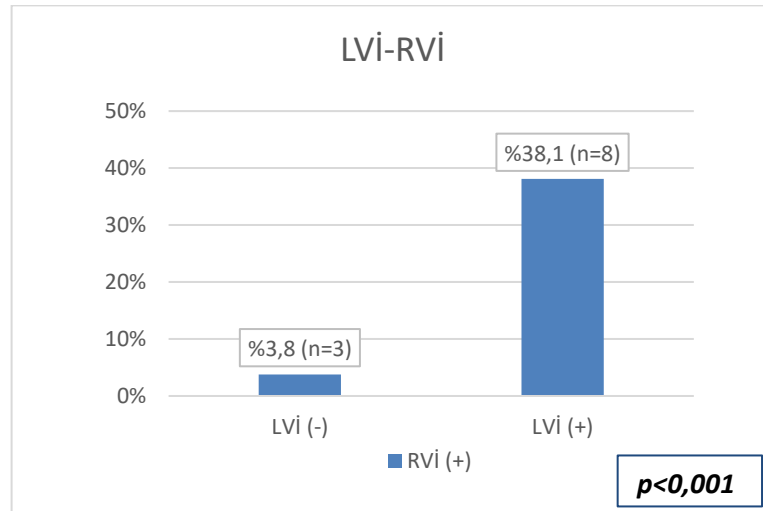
LVİ durumu ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan hastaların 11'inde (%52,4) PRYDİ saptanırken 10'unda (%47,6) saptanmamıştır. LVİ saptanmayan hastaların 12'sinde (%15) PRYDİ saptanırken 68'inde (%85) saptanmamıştır. LVİ durumu ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=13,216$, $p<0,001$) (Grafik 35).

Grafik 35. LVİ ile PRYDİ ilişkisi



LVİ durumu ile RVİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan hastaların 8'inde (%38,1) RVİ saptanırken 13'ünde (%61,9) saptanmamıştır. LVİ saptanmayan hastaların 3'ünde (%3,8) RVİ saptanırken 77'sinde (%96,3) saptanmamıştır. LVİ durumu ile RVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=20,218$, $p<0,001$) (Grafik 36).

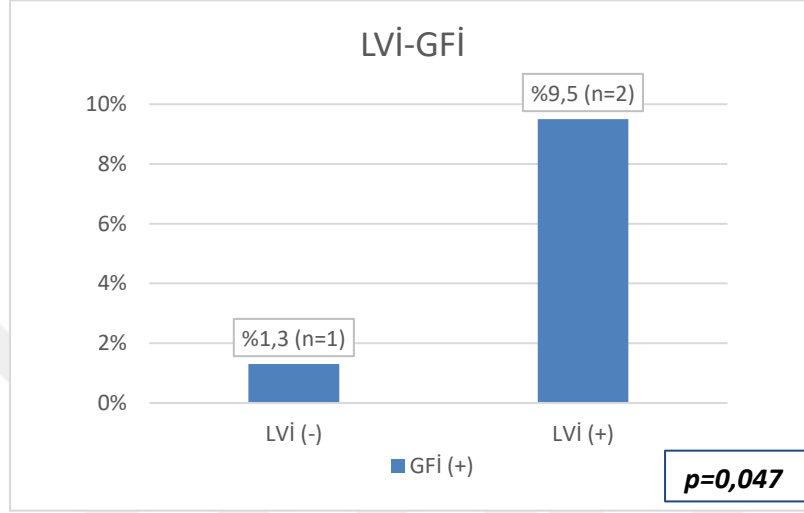
Grafik 36. LVİ ile RVİ ilişkisi



LVİ durumu ile GFİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan hastaların 2'sinde (%9,5) GFİ saptanırken 19'unda (%90,5) saptanmamıştır. LVİ

saptanmayan hastaların 1'inde (%1,3) GFİ saptanırken 79'unda (%98,8) saptanmamıştır. **LVİ durumu ile GFİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=3,951$, $p=0,047$) (Grafik 37).**

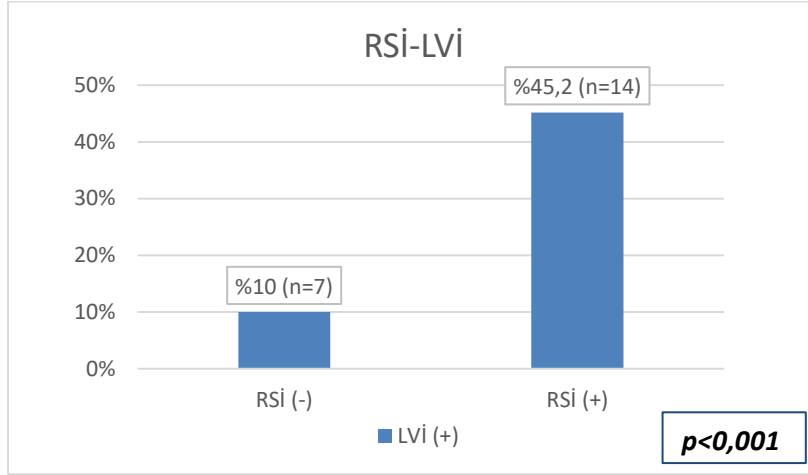
Grafik 37. LVİ ile GFİ ilişkisi



LVİ ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

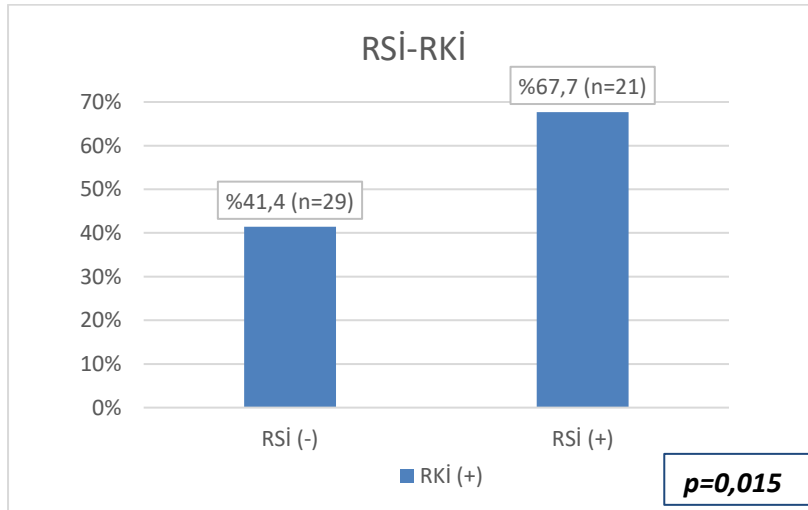
RSİ durumu ile LVİ durumu analiz edildiğinde, RSİ saptanan hastaların 14'ünde (%45,2) LVİ saptanırken 17'sinde (%54,8) saptanmamıştır. RSİ saptanmayan hastaların 7'sinde (%10) LVİ saptanırken 63'ünde (%90) saptanmamıştır. **RSİ durumu ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=16,129$, $p<0,001$) (Grafik 38).**

Grafik 38. RSİ ile LVi ilişkisi



RSİ durumu ile RKİ durumu analiz edildiğinde, RSİ saptanan hastaların 21'inde (%67,7) RKİ saptanırken 10'unda (%32,3) saptanmamıştır. RSİ saptanmayan hastaların 29'unda (%41,4) RKİ saptanırken 41'inde (%58,6) saptanmamıştır. **RSİ durumu ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5,951$, $p=0,015$) (Grafik 39).**

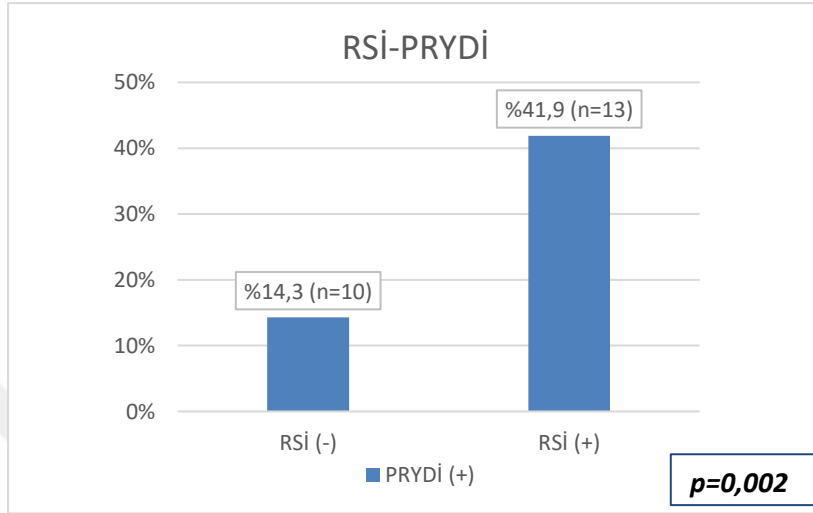
Grafik 39. RSİ ile RKİ ilişkisi



RSİ durumu ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, RSİ saptanan hastaların 13'ünde (%41,9) PRYDİ saptanırken 18'inde (%58,1) saptanmamıştır. RSİ saptanmayan hastaların 10'unda (%14,3) PRYDİ saptanırken 60'ında (%85,7)

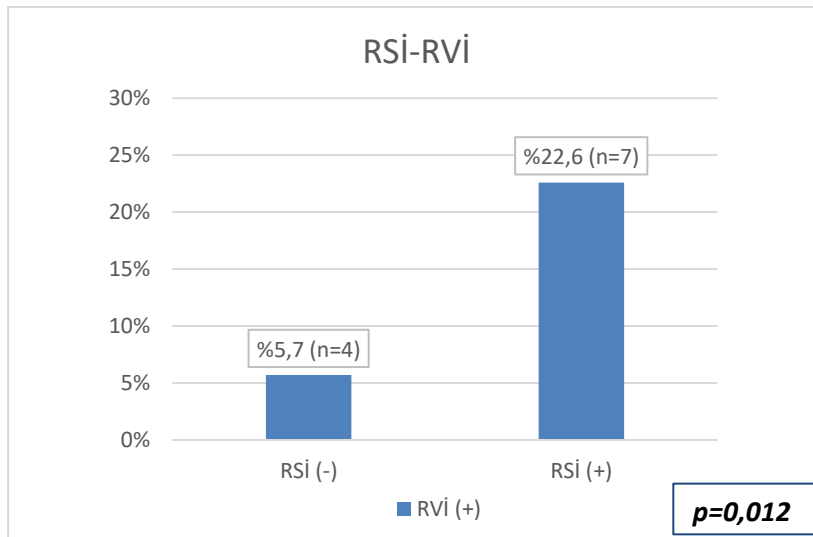
saptanmamıştır. **RSİ durumu ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=9,340$, $p=0,002$) (Grafik 40).**

Grafik 40. RSİ ile PRYDİ ilişkisi



RSİ durumu ile RVİ durumu analiz edildiğinde, RSİ saptanan hastaların 7'sinde (%22,6) RVİ saptanırken 24'ünde (%77,4) saptanmamıştır. RSİ saptanmayan hastaların 4'ünde (%5,7) RVİ saptanırken 66'sında (%94,3) saptanmamıştır. RSİ durumu ile RVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=6,298$, $p=0,012$) (Grafik 41).

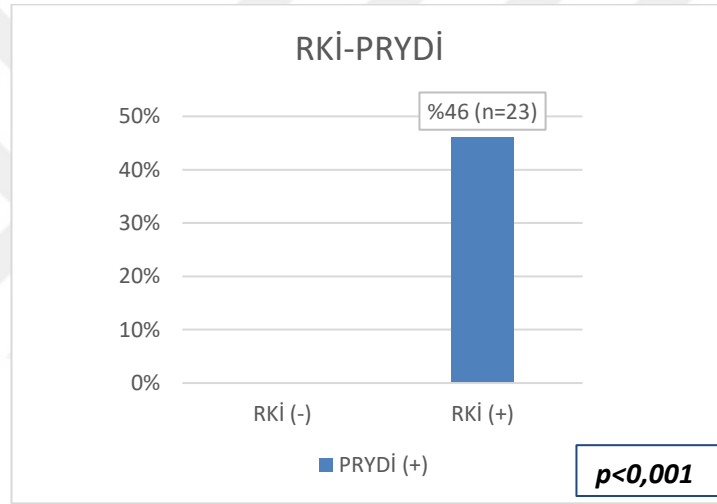
Grafik 41. RSİ ile RVİ ilişkisi



RSİ durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

RKİ durumu ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, RKİ saptanan hastaların 23'ünde (%46) PRYDİ saptanırken 27'sinde (%54) saptanmamıştır. RKİ saptanmayan hastaların 51'inde de (%100) PRYDİ saptanmamıştır. **RKİ durumu ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=30,378$, $p<0,001$) (Grafik 42).

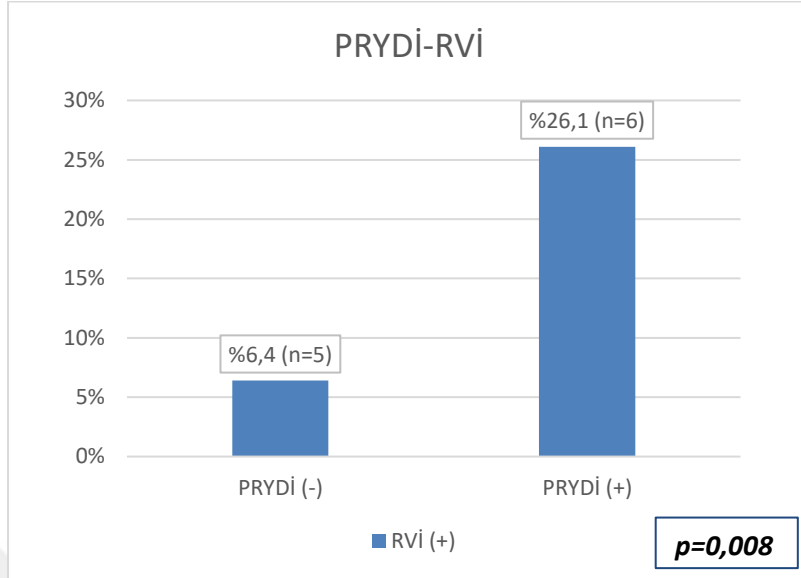
Grafik 42. RKİ ile PRYDİ ilişkisi



RKİ ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

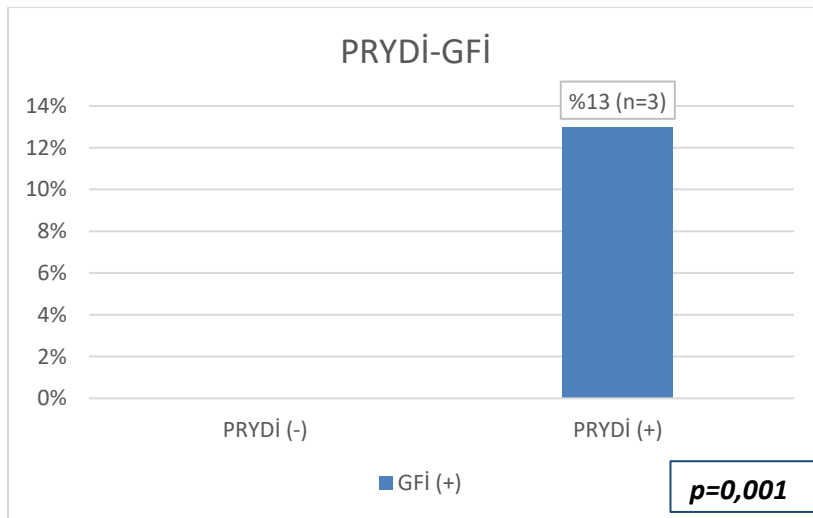
PRYDİ durumu ile RVİ durumu analiz edildiğinde, PRYDİ saptanan hastaların 6'sında (%26,1) RVİ saptanırken 17'sinde (%73,9) saptanmamıştır. PRYDİ saptanmayan hastaların 5'inde (%6,4) RVİ saptanırken 73'ünde (%93,6) saptanmamıştır. **PRYDİ durumu ile RVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=7,086$, $p=0,008$) (Grafik 43).

Grafik 43. PRYDİ ile RVİ ilişkisi



PRYDİ durumu ile GFİ durumu analiz edildiğinde, PRYDİ saptanan hastaların 3'ünde (%13) GFİ saptanırken 20'sinde (%87) saptanmamıştır. PRYDİ saptanmayan hastaların 78'inde de (%100) GFİ saptanmamıştır. **PRYDİ durumu ile GFİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=10,485$, $p=0,001$) (Grafik 44).

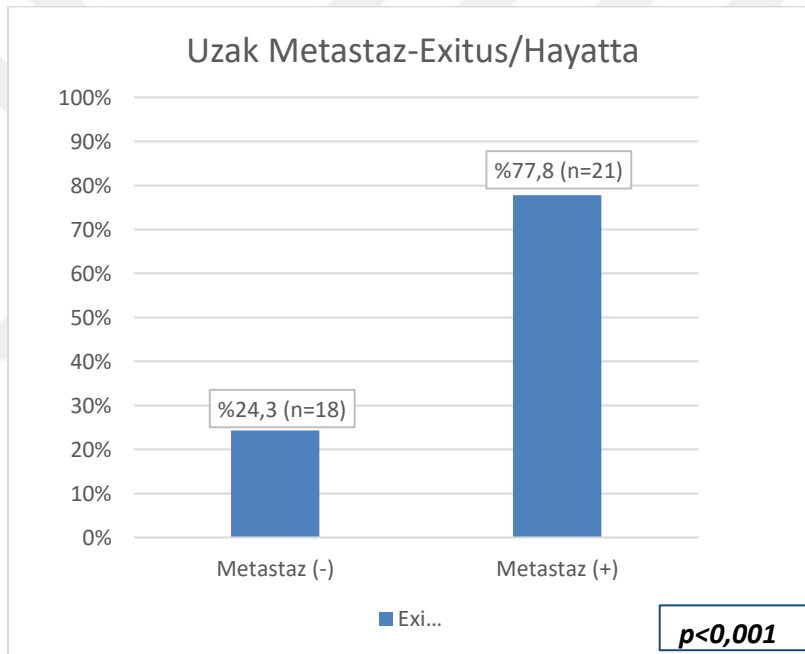
Grafik 44. PRYDİ ile GFİ ilişkisi



PRYDİ ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

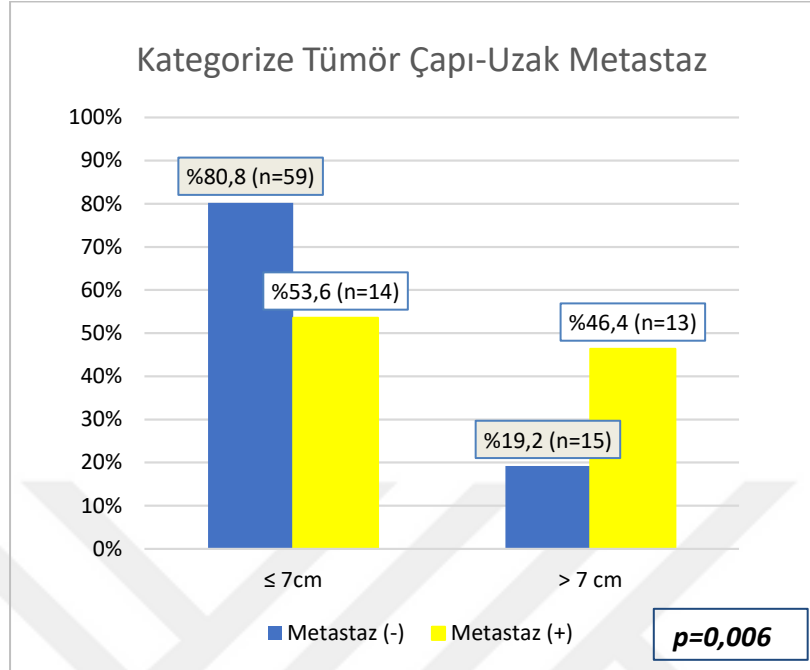
Uzak metastaz ile exitus/hayatta durumu analiz edildiğinde, uzak metastazı tespit edilen hastaların 21'i (%77,8) exitus olarak saptanırken 6'sı (%22,2) hayatta idi. Uzak metastazı olmayan hastaların 18'i (%24,3) exitus olarak saptanırken 56'sı (%75,7) hayatta idi. Uzak metastaz ile exitus/hayatta durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=23,846$, $p<0,001$) (Grafik 45).

Grafik 45. Uzak metastaz ile exitus/hayatta ilişkisi



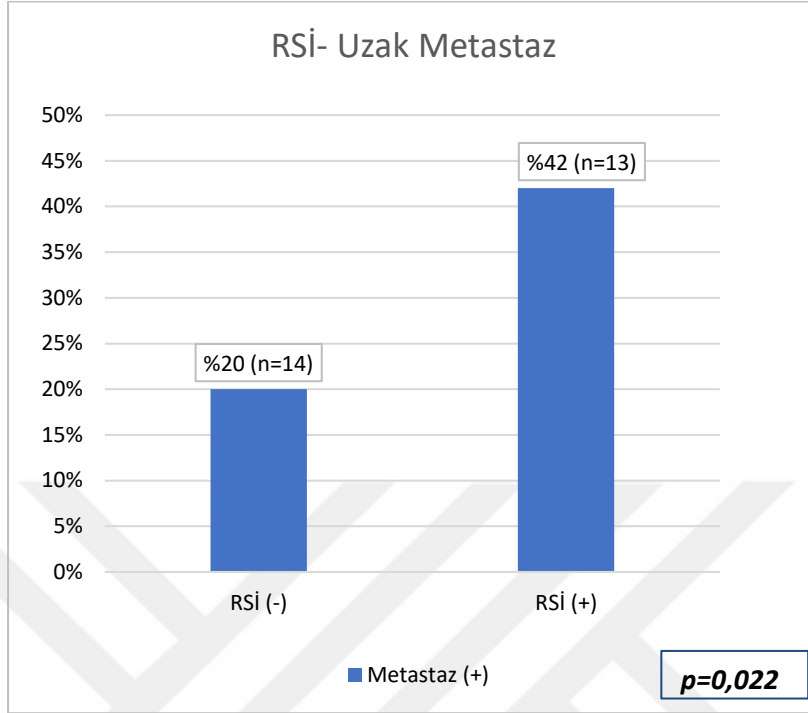
Uzak metastaz ile kategorize tümör çapı analiz edildiğinde, uzak metastaz tespit edilen hastaların 14'ünde (% 53,6) tümör çapı 7 cm ve altı iken 13'ünde (%46,4) tümör çapı 7 cm üzeri idi. Uzak metastazı bulunmayan hastaların 59'unda (%80,8) tümör çapı 7 cm ve altı iken 15'inde (%19,2) tümör çapı 7 cm üzeri idi. Uzak metastaz ile kategorize tümör çapı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=7,673$, $p=0,006$) (Grafik 46).

Grafik 46. Uzak metastaz ile kategorize tümör çapı ilişkisi



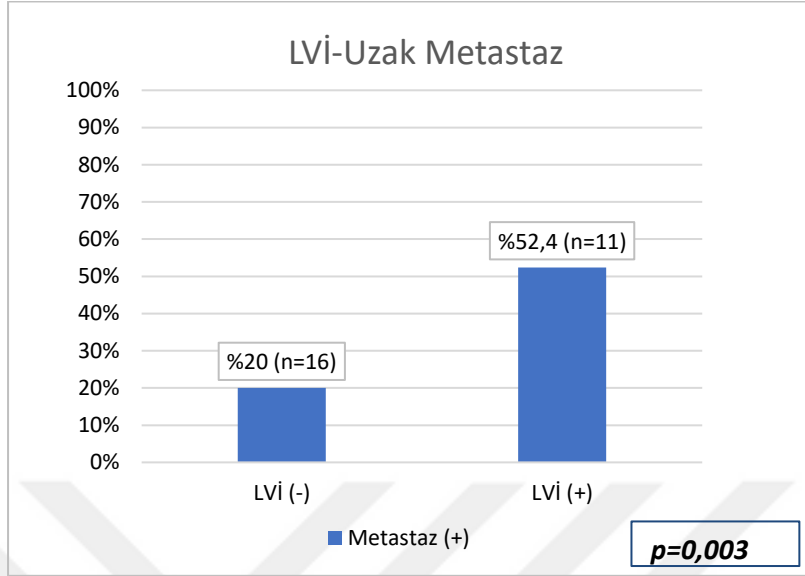
Uzak metastaz ile RSİ durumu analiz edildiğinde, RSİ saptanan olguların 14'ünde (%42) uzak metastaz tespit edilirken RSİ saptanmayan olguların 14'ünde (%20) uzak metastaz tespit edilmiştir. Uzak metastaz ile RSİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5,278$, $p=0,022$) (Grafik 47).

Grafik 47. Uzak Metastaz ile RSi ilişkisi



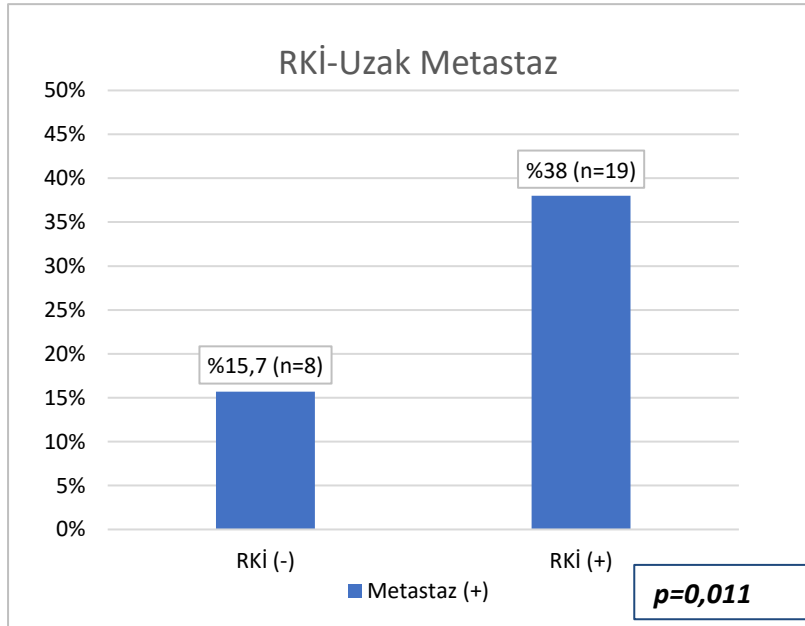
Uzak metastaz ile LVİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan olguların 11'inde (%52,4) uzak metastaz tespit edilirken LVİ saptanmayan olguların 16'sında (%20) uzak metastaz tespit edilmiştir. Uzak metastaz ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=8,905$, $p=0,003$) (Grafik 48).

Grafik 48. Uzak metastaz ile LVi ilişkisi



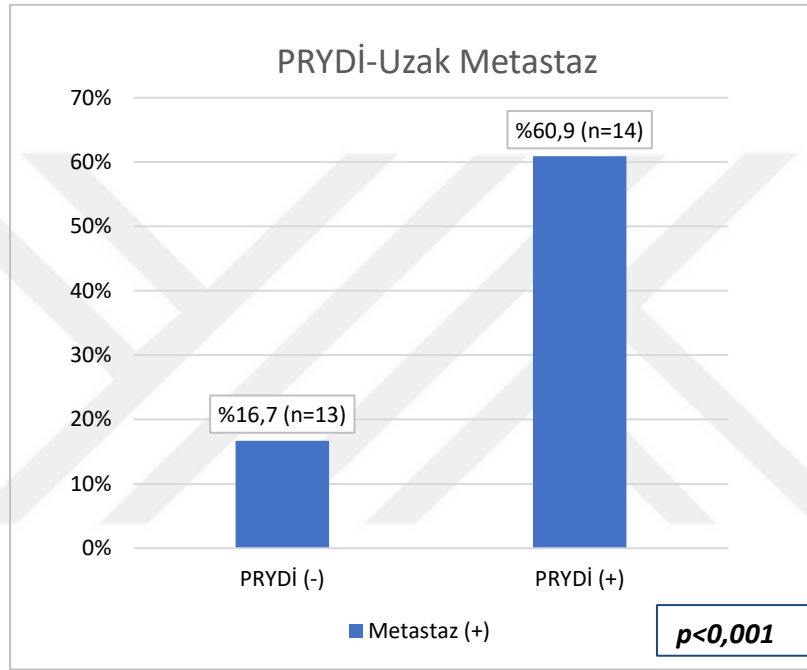
Uzak metastaz ile RKİ durumu analiz edildiğinde, RKİ saptanan olguların 19’unda (%38) uzak metastaz tespit edilirken RKİ saptanmayan olguların 8’inde (%15,7) uzak metastaz tespit edilmiştir. Uzak metastaz ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=6,418$, $p=0,011$) (Grafik 49).

Grafik 49. Uzak metastaz ile RKİ ilişkisi



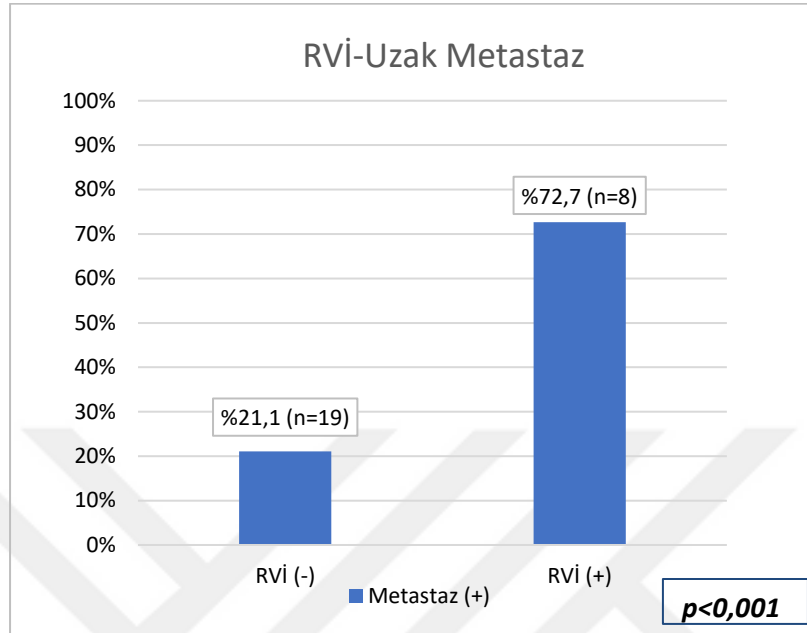
Uzak metastaz ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, PRYDİ saptanan olguların 14'ünde (%60,9) uzak metastaz tespit edilirken PRYDİ saptanmayan olguların 13'ünde (%16,7) uzak metastaz tespit edilmiştir. Uzak metastaz ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=17,719$, $p<0,001$) (Grafik 50).

Grafik 50. Uzak metastaz ile PRYDİ ilişkisi



Uzak metastaz ile RVİ durumu analiz edildiğinde, RVİ saptanan olguların 14'ünde (%60,9) uzak metastaz tespit edilirken RVİ saptanmayan olguların 13'ünde (%16,7) uzak metastaz tespit edilmiştir. Uzak metastaz ile RVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=13,333$, $p<0,001$) (Grafik 51).

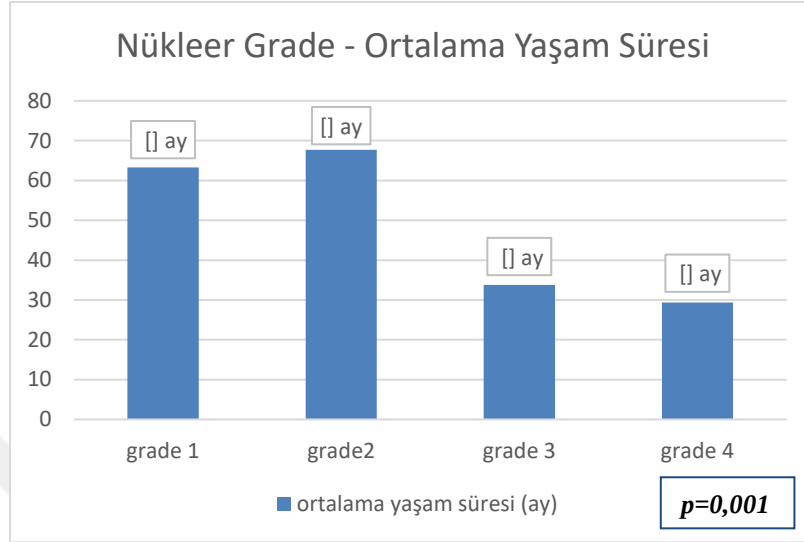
Grafik 51. Uzak metastaz ile RVi ilişkisi



Uzak metastaz ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 16).

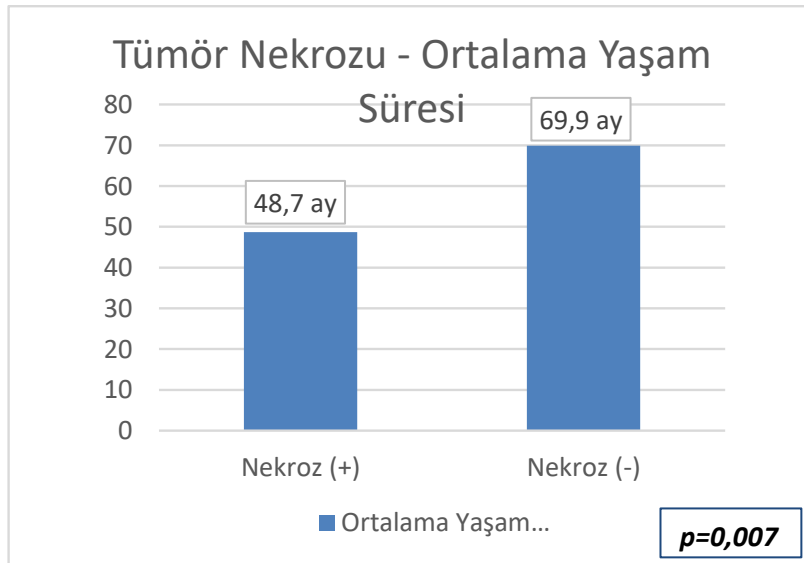
Ortalama yaşam süresi ile nükleer grade analiz edildiğinde, nükleer grade 1 olan 25 hastanın ortalama yaşam süresi 63,24 ($\pm 30,88$) ay olarak saptanmıştır. Nükleer grade 2 olan 46 hastanın ortalama yaşam süresi 67,71 ($\pm 35,81$) ay olarak saptanmıştır. Nükleer grade 3 olan 25 hastanın ortalama yaşam süresi 33,80 ($\pm 33,11$) ay olarak saptanmıştır. Nükleer grade 4 olan 5 hastanın ortalama yaşam süresi 29,41 ($\pm 57,96$) ay olarak saptanmıştır. **Ortalama yaşam süresi ile nükleer grade arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($t, F=6,305$, $p=0,001$) (Grafik 52).

Grafik 52. Ortalama yaşam süresi ile nükleer grade ilişkisi



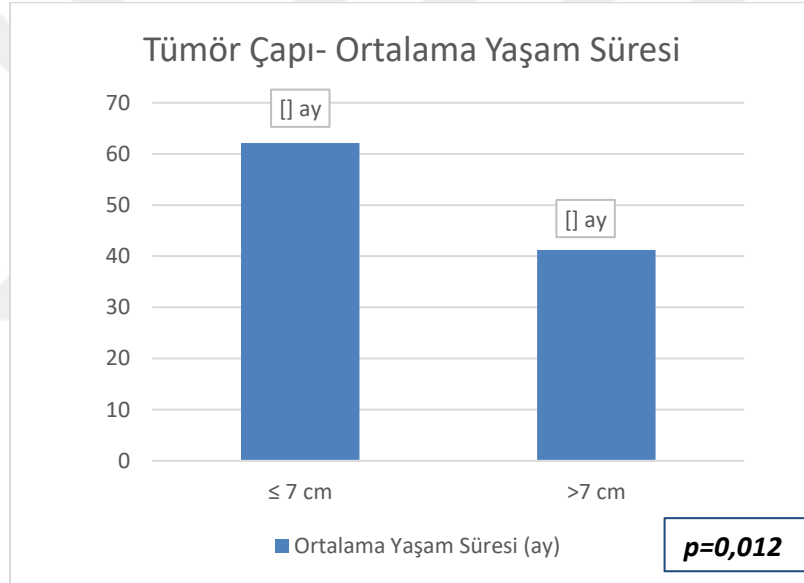
Ortalama yaşam süresi ile tümör nekrozu durumu analiz edildiğinde, tümör nekrozu izlenen 65 hastanın ortalama yaşam süresi 48,76 ($\pm 38,26$) ay, tümör nekrozu izlenmeyen 36 hastanın ortalama yaşam süresi ise 69,94 ($\pm 33,70$) ay olarak tespit edilmiştir. **Ortalama yaşam süresi ile tümör nekroz varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t,F=2,777$, $p=0,007$) (Grafik 53).**

Grafik 53. Ortalama yaşam süresi ile tümör nekrozu ilişkisi



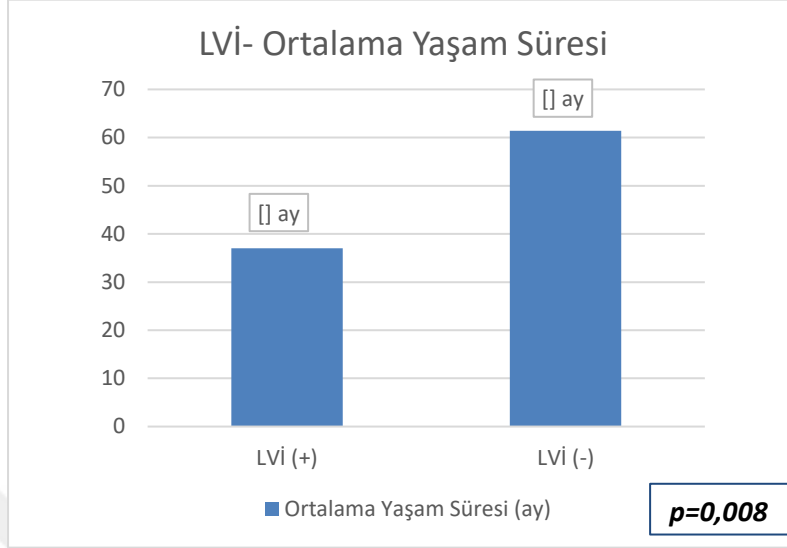
Ortalama yaşam süresi ile kategorize edilmiş tümör çapı analiz edildiğinde, tümör çapı 7 cm ve altında olan 73 hastanın ortalama yaşam süresi 62,11 ($\pm 37,48$) ay iken tümör çapı 7 cm üzerinde olan 28 hastanın ortalama yaşam süresi ise 41,19 ($\pm 35,38$) ay olarak tespit edilmiştir. **Ortalama yaşam süresi ile kategorize edilmiş tümör çapı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t,F=2,550$, $p=0,012$) (Grafik 54).**

Grafik 54. Ortalama yaşam süresi ile kategorize tümör çapı ilişkisi



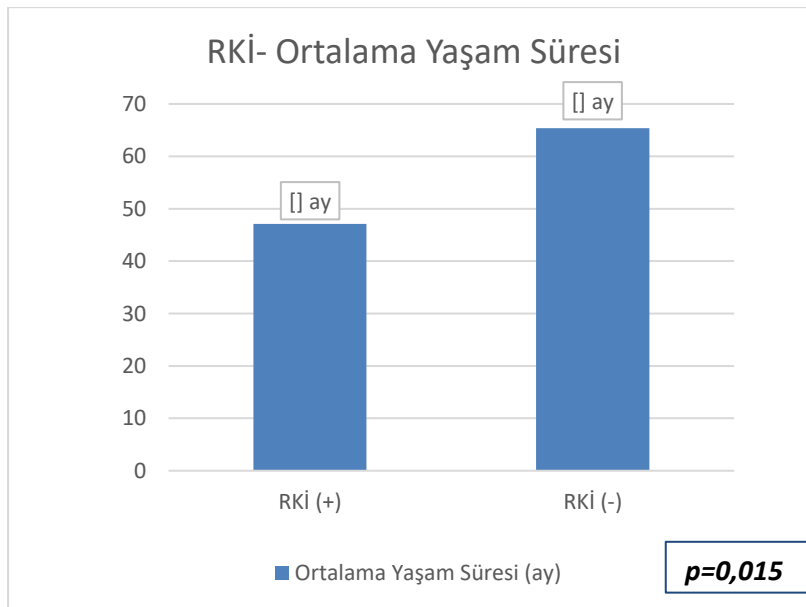
Ortalama yaşam süresi ile LVİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan 21 hastanın ortalama yaşam süresi 37,04 ($\pm 44,85$) ay iken LVİ saptanmayan 80 hastanın ortalama yaşam süresi ise 61,37 ($\pm 34,45$) ay olarak tespit edilmiştir. **Ortalama yaşam süresi ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t,F=2,697$, $p=0,008$) (Grafik 55).**

Grafik 55. Ortalama yaşam süresi ile LVİ ilişkisi



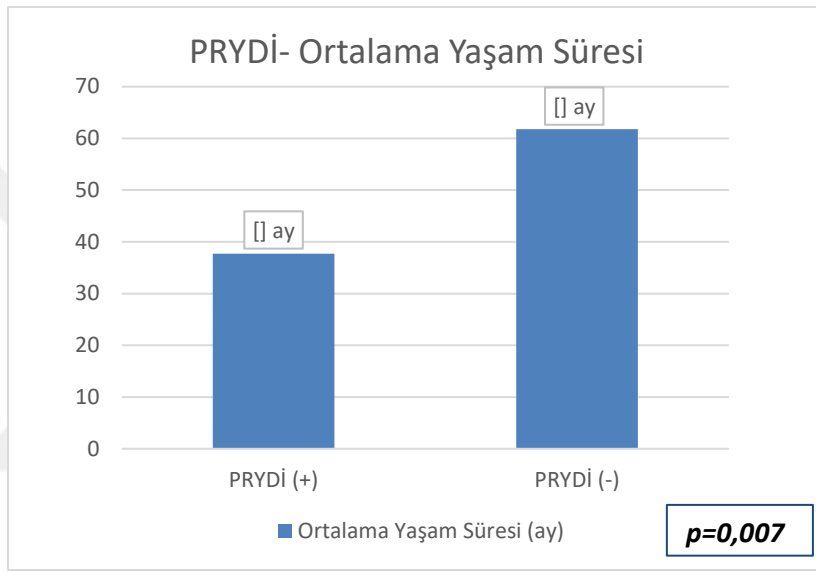
Ortalama yaşam süresi ile RKİ durumu analiz edildiğinde, RKİ saptanan 50 hastanın ortalama yaşam süresi 47,08 ($\pm 39,61$) ay iken RKİ saptanmayan 51 hastanın ortalama yaşam süresi ise 65,36 ($\pm 34,2$) ay olarak tespit edilmiştir. Ortalama yaşam süresi ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t,F=2,484$, $p=0,015$) (Grafik 56).

Grafik 56. Ortalama yaşam süresi ile RKİ ilişkisi



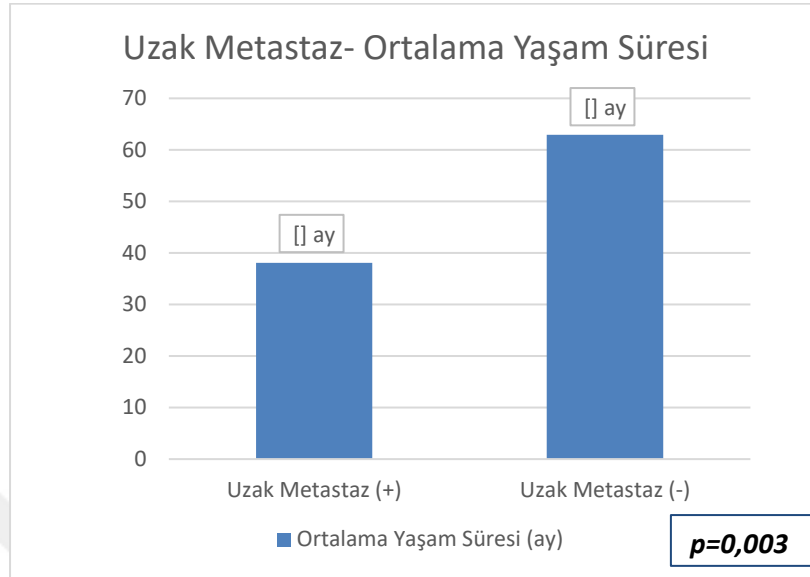
Ortalama yaşam süresi ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, PRYDİ saptanan 23 hastanın ortalama yaşam süresi 37,69 ($\pm 44,65$) ay iken PRYDİ saptanmayan 78 hastanın ortalama yaşam süresi ise 61,8 ($\pm 34,12$) ay olarak tespit edilmiştir. Ortalama yaşam süresi ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t,F=2,768$, $p=0,007$) (Grafik 57).

Grafik 57. Ortalama yaşam süresi ile PRYDİ ilişkisi



Ortalama yaşam süresi ile uzak metastaz durumu analiz edildiğinde, uzak metastaz saptanan 27 hastanın ortalama yaşam süresi 38,12 ($\pm 38,08$) ay iken uzak metastaz saptanmayan 74 hastanın ortalama yaşam süresi ise 62,95 ($\pm 35,87$) ay olarak tespit edilmiştir. Ortalama yaşam süresi ile uzak metastaz varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t,F=3,028$, $p=0,003$) (Grafik 58).

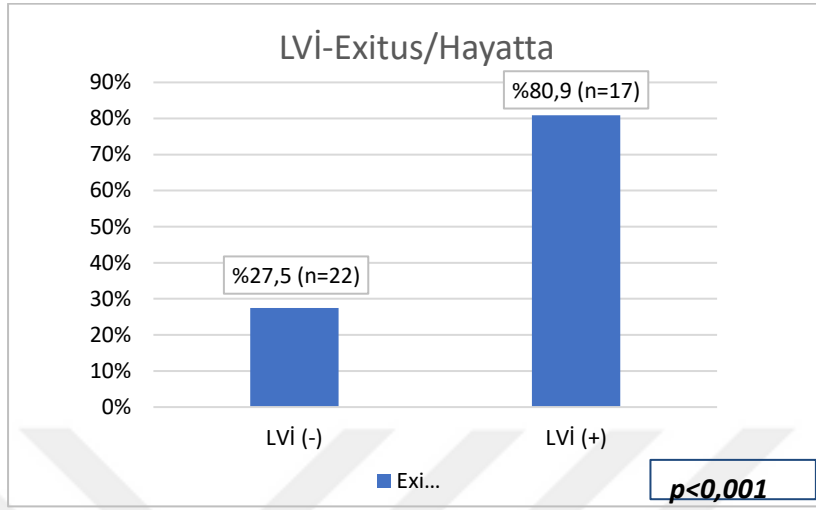
Grafik 58. Ortalama yaşam süresi ile uzak metastaz ilişkisi



Ortalama yaşam süresi ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 17).

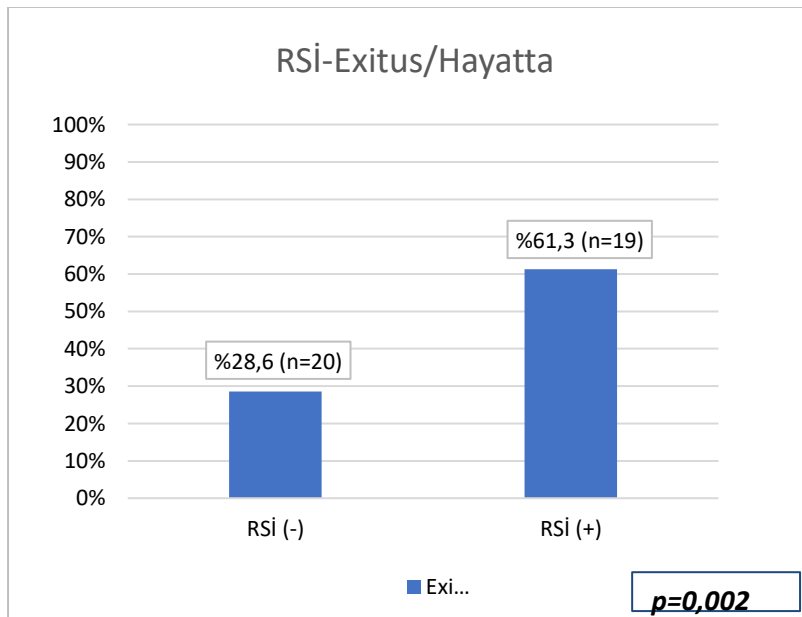
Exitus/hayatta durumu ile LVİ durumu analiz edildiğinde, LVİ saptanan olguların 17'sinin (%80,9) exitus olduğu tespit edilirken LVİ saptanmayan olguların 22'sinin (%27,5) exitus olduğu tespit edilmiştir. **Exitus/hayatta durumu ile LVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=20,050$, $p<0,001$) (Grafik 59).

Grafik 59. Exitus/hayatta durumu ile LVi ilişkisi



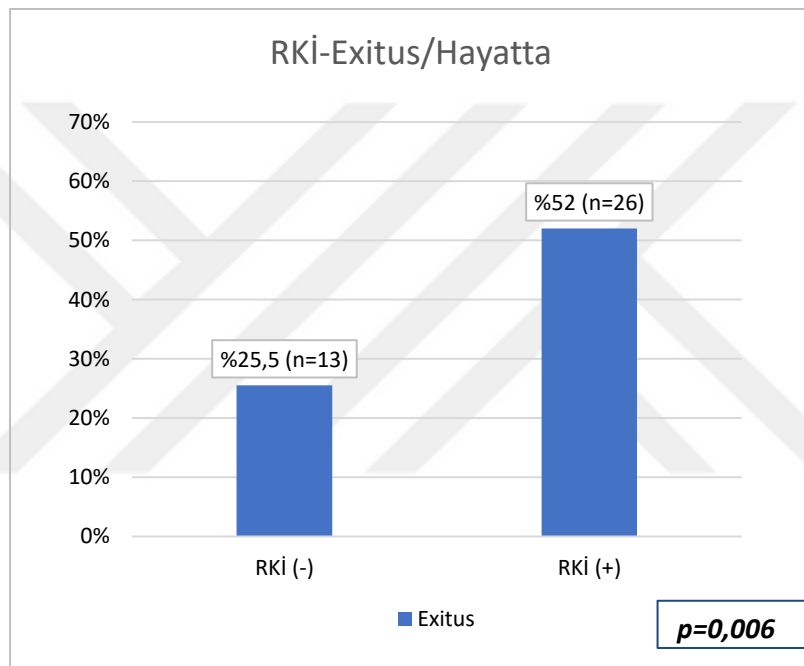
Exitus/hayatta durumu ile RSİ durumu analiz edildiğinde, RSİ saptanan olguların 19'unun (%61,3) exitus olduğu tespit edilirken RSİ saptanmayan olguların 20'sinin (%28,6) exitus olduğu tespit edilmiştir. Exitus/hayatta durumu ile RSİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=9,703$, $p=0,002$) (Grafik 60).

Grafik 60. Exitus/hayatta durumu ile RSİ ilişkisi



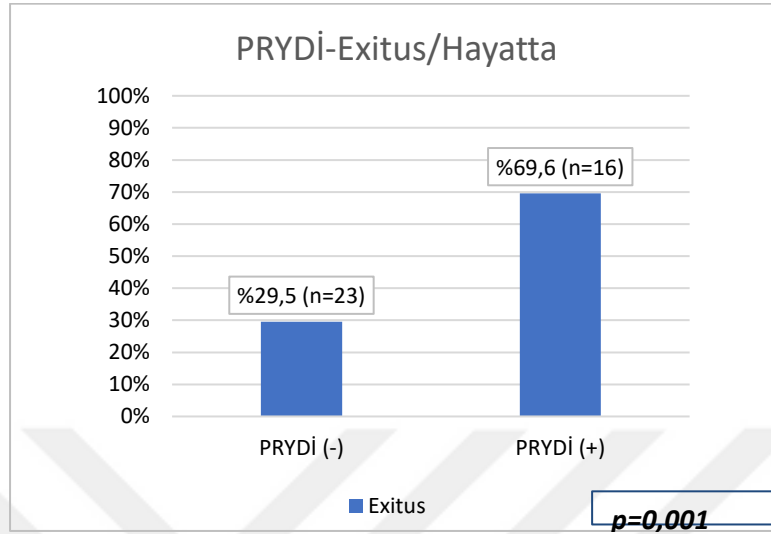
Exitus/hayatta durumu ile RKİ durumu analiz edildiğinde, RKİ saptanan olguların 16'sının (%52) exitus olduğu tespit edilirken RKİ saptanmayan olguların 13'ünün (%25,5) exitus olduğu tespit edilmiştir. **Exitus/hayatta durumu ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=7,485$, $p=0,006$) (Grafik 61).**

Grafik 61. Exitus/hayatta durumu ile RKİ ilişkisi



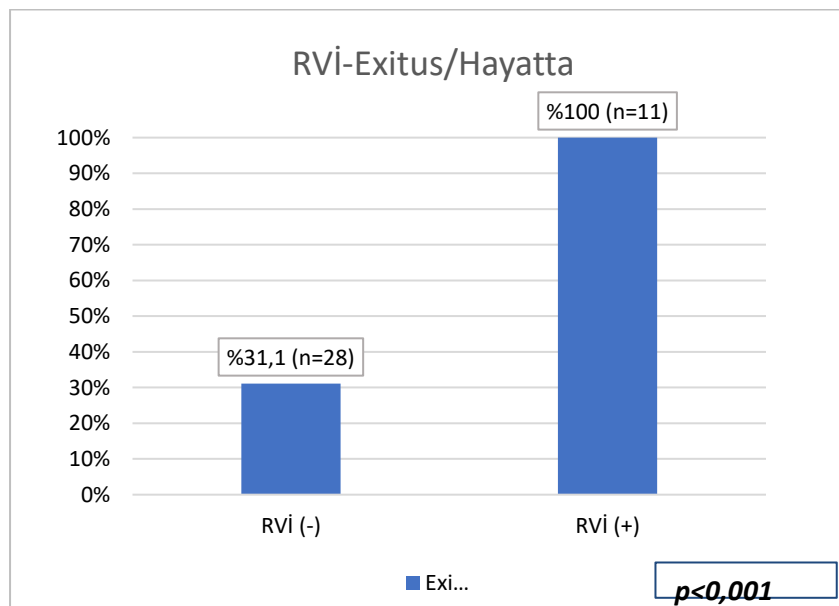
Exitus/hayatta durumu ile PRYDİ durumu analiz edildiğinde, PRYDİ saptanan olguların 16'sının (%52) exitus olduğu tespit edilirken PRYDİ saptanmayan olguların 13'ünün (%25,5) exitus olduğu tespit edilmiştir. **Exitus/hayatta durumu ile PRYDİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=12,037$, $p=0,001$) (Grafik 62).**

Grafik 62. Exitus/hayatta durumu ile PRYDİ ilişkisi



Exitus/hayatta durumu ile RVİ durumu analiz edildiğinde, RVİ saptanan olguların 11'inin de (%100) exitus olduğu tespit edilirken RVİ saptanmayan olguların 28'inin (%31,1) exitus olduğu tespit edilmiştir. Exitus/hayatta durumu ile RVİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=19,625$, $p<0,001$) (Grafik 63).

Grafik 63. Exitus/hayatta durumu ile RVİ ilişkisi

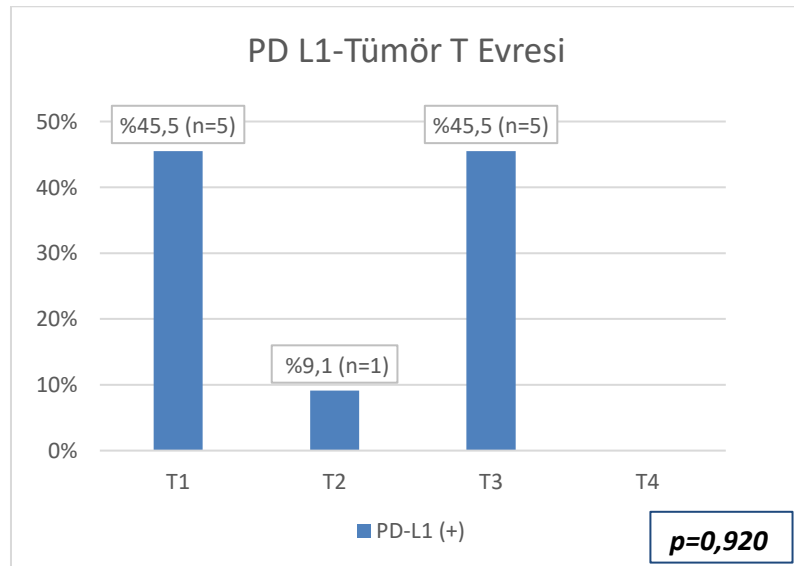


Exitus/hayatta durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 18).

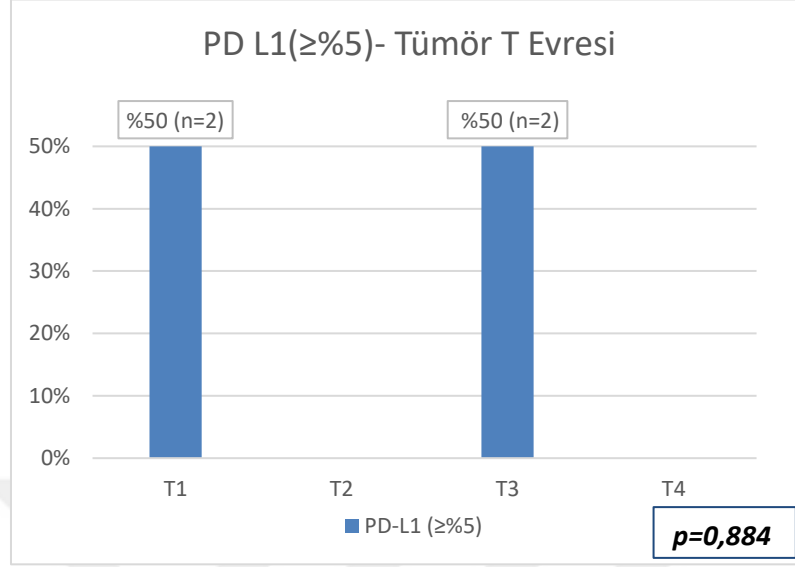
4.3. PD-L1 İmmünohistokimyasal Belirtecinin Klinikopatolojik Veriler ile Analizi

PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 5'i (%45,5) T1, 1'i (%9,1) T2, 5'i (%45,5) T3 olarak tespit edildi. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 43'ü (%47,8) T1, 9'u (%10) T2, 35'i (%38,9) T3 ve 3'ü (%3,3) T4 olarak tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 2'si (%50) T1, 2'si ise (%50) T3 olarak tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 46'sı (%47,4) T1, 10'u (%10,3) T2, 38'i (%39,2) T3 ve 3'ü (%3,1) T4 olarak tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 64-65).

Grafik 64. PD-L1 ile tümör T evresi (pT) ilişkisi

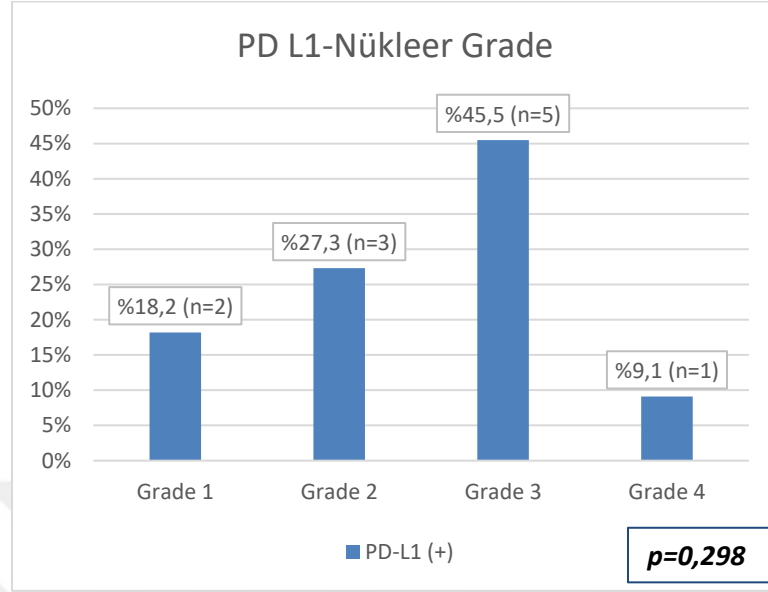


Grafik 65. PD-L1 ($\geq$ %5) ile tümör T evresi (pT) ilişkisi

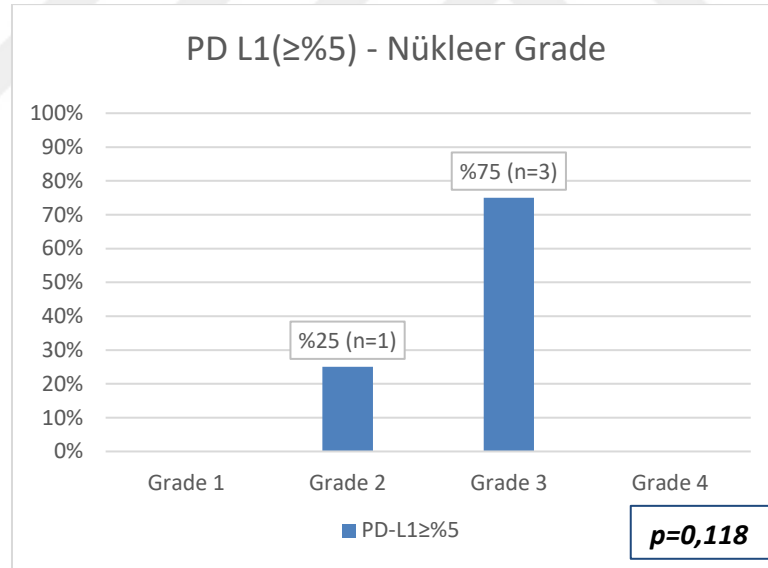


PD-L1 ekspresyonu ile nükleer grade analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 2'si (%18,2) nükleer grade 1, 3'ü (%27,3) nükleer grade 2, 5'i (%45,5) nükleer grade 3 ve 1'i (%9,1) nükleer grade 4 olarak tespit edildi. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 23'ü (%25,6) nükleer grade 1, 43'ü (%47,8) nükleer grade 2, 20'si (%22,2) nükleer grade 3 ve 4'ü (%4,4) nükleer grade 4 olarak tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan fazla olan hastaların 1'i (%25) nükleer grade 2, 3'ü ise (%75) nükleer grade 3 olarak tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 25'i (%25,8) nükleer grade 1, 45'i (%46,4) nükleer grade 2, 22'si (%22,7) nükleer grade 3 ve 5'i (%5,2) nükleer grade 4 olarak tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu ile nükleer grade arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 66-67).

Grafik 66. PD-L1 ile nükleer grade ilişkisi



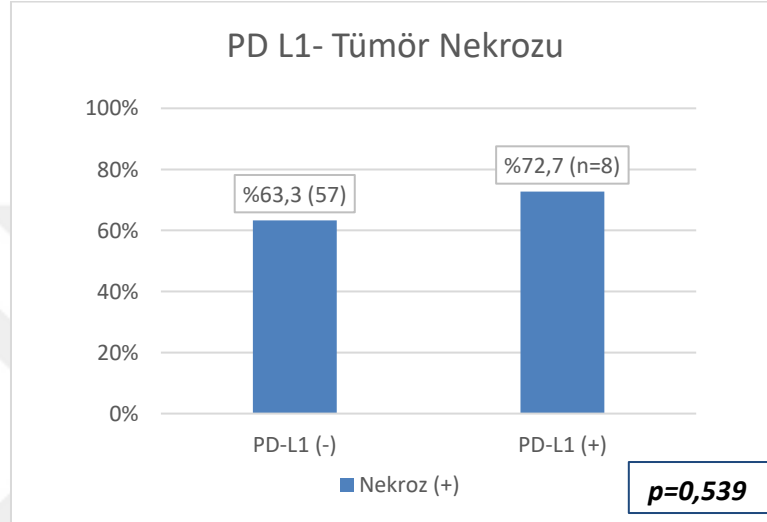
Grafik 67. PD-L1 ($\geq$ %5) ile nükleer grade ilişkisi



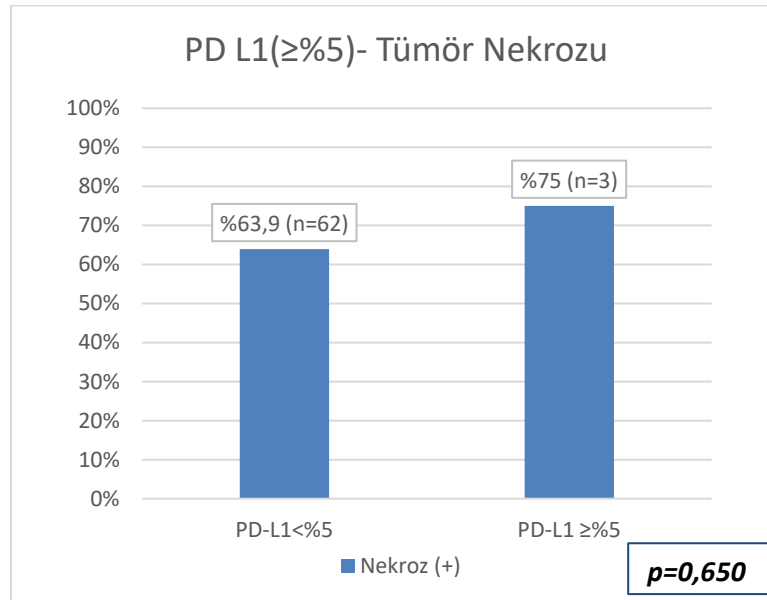
PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 8'inde (%72,7) tümör nekrozu saptanırken 3'ünde (%27,3) saptanmadı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 57'sinde (%63,3) tümör nekrozu saptanırken 33'ünde (%36,7) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 3'ünde (%75) tümör nekrozu saptanırken 1'inde (%25)

saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 62'sinde (%63,9) tümör nekrozu saptanırken 35'inde (%36,1) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 68-69).

Grafik 68. PD-L1 ile tümör nekrozu ilişkisi

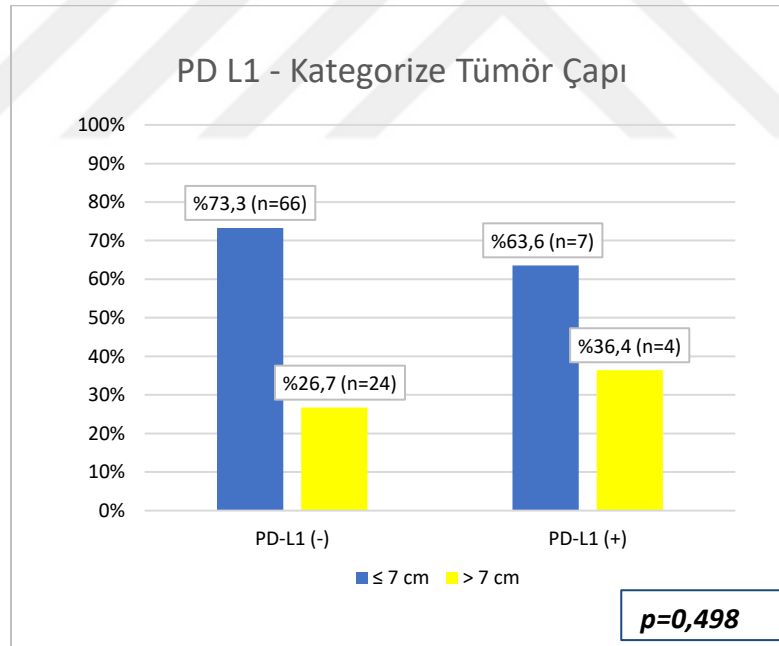


Grafik 69. PD-L1($\geq$ %5) ile tümör nekrozu ilişkisi

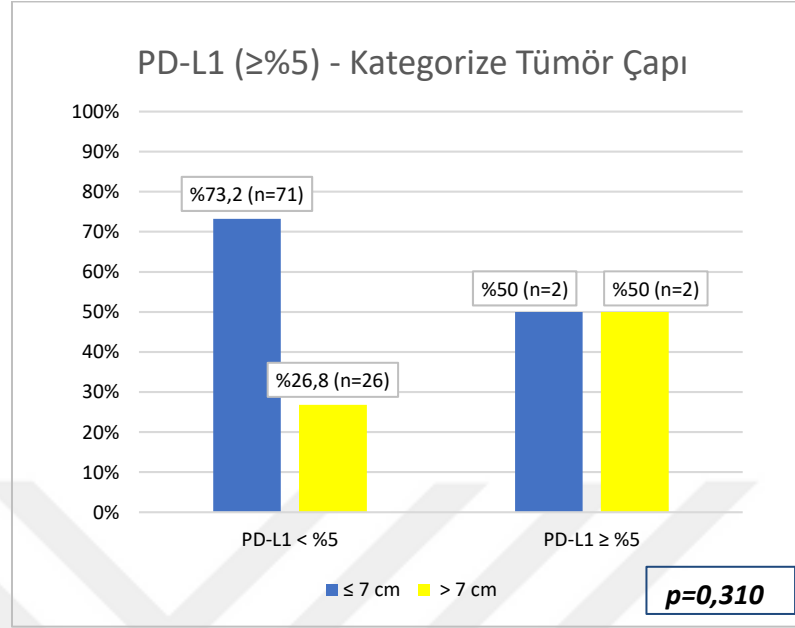


PD-L1 ekspresyonu ile kategorize tümör çapı analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 7'sinin (%63,6) tümör çapı 7 cm ve altı olduğu, 4'ünün (%36,4) ise 7 cm üzeri olduğu tespit edildi. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 66'sında (%73,3) tümör çapı 7 cm ve altı olduğu, 24'ünde (%26,7) ise 7 cm üzeri olduğu tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 2'sinin (%50) tümör çapı 7 cm ve altı olduğu, 2'sinin (%50) ise 7 cm üzeri olduğu tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 71'inde (%73,2) tümör çapı 7 cm ve altı olduğu, 26'sında (%26,8) ise 7 cm üzeri olduğu tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu ile kategorize tümör çapı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 70-71).

Grafik 70. PD-L1 ile kategorize tümör çapı ilişkisi

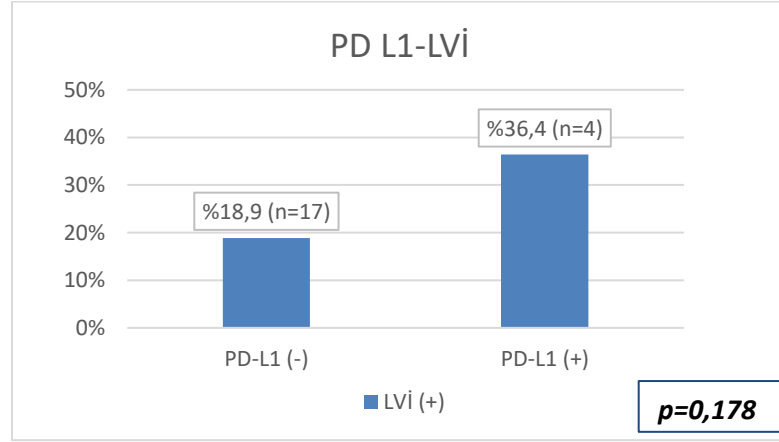


Grafik 71. PD-L1($\geq$ %5) ile kategorize tümör çapı ilişkisi

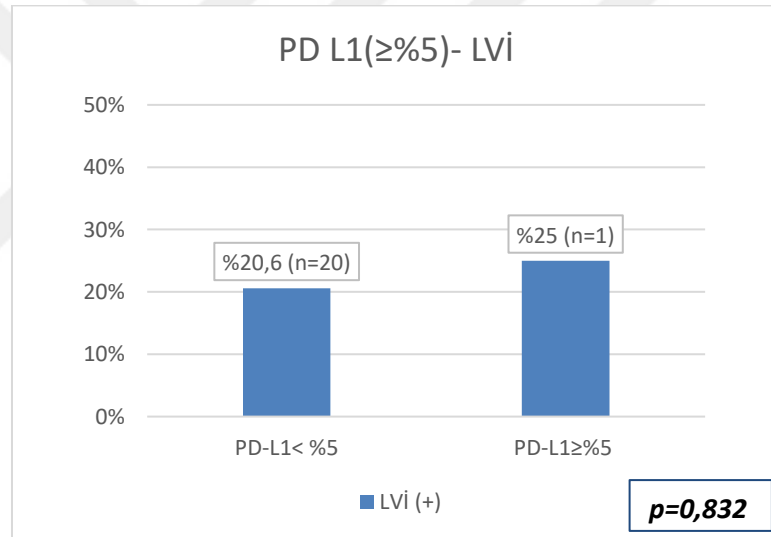


PD-L1 ekspresyonu ile LVİ analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 4'ünde (%36,4) LVİ saptanırken 8'inde (%63,6) saptanmadı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 17'sinde (%18,9) LVİ saptanırken 73'ünde (%81,1) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 1'inde (%25) LVİ saptanırken 3'ünde (%75) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 20'sinde (%20,6) LVİ saptanırken 77'sinde (%79,4) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu ile LVİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 72-73).

Grafik 72. PD-L1 ile LVİ ilişkisi



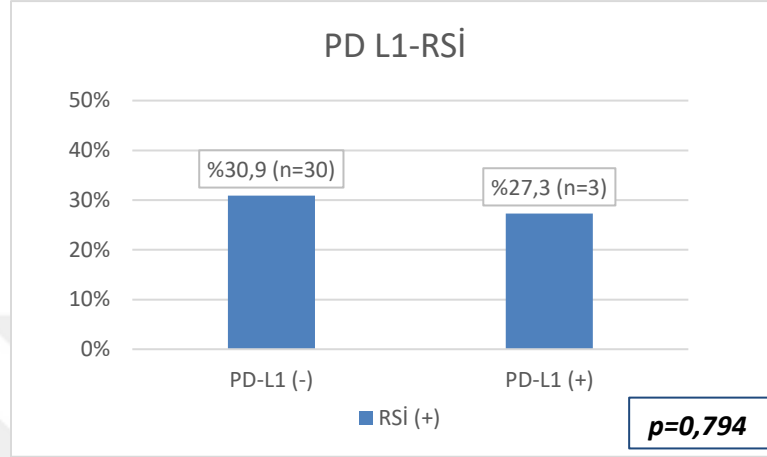
Grafik 73. PD-L1($\geq$ %5) ile LVİ ilişkisi



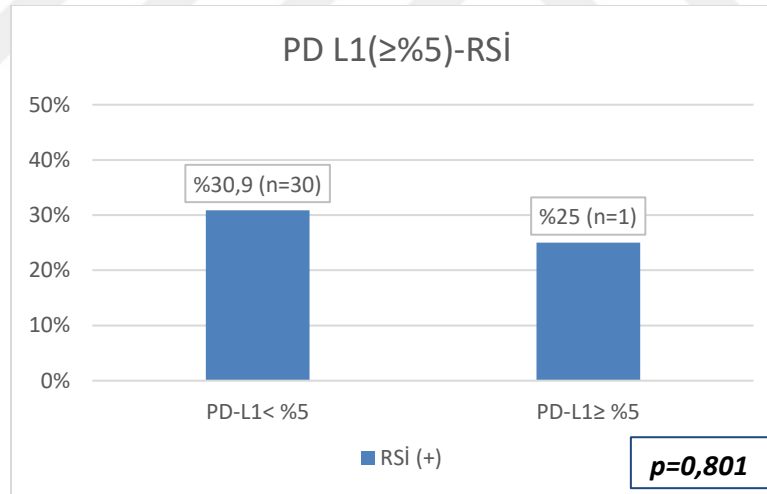
PD-L1 ekspresyonu ile RSİ analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 3'ünde (%27,3) RSİ saptanırken 8'inde (%72,7) saptanmadı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 28'inde (%31,1) RSİ saptanırken 62'sinde (%68,9) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 1'inde (%25) RSİ saptanırken 3'ünde (%75) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 30'unda (%30,9) RSİ saptanırken 67'sinde (%69,1) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu ile RSİ

arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 74-75).

Grafik 74. PD-L1 ile RSI ilişkisi



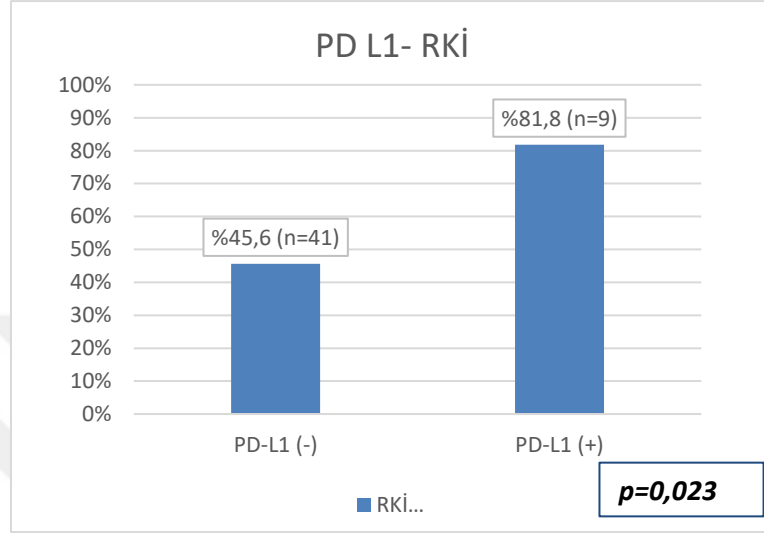
Grafik 75. PD-L1($\geq$ %5) ile RSI ilişkisi



PD-L1 ekspresyonu ile RKİ durumu analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen 11 hastanın 9'unda (%81,8) RKİ saptanırken 2'sinde (%18,2) saptanmadı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan 90 hastanın 41'inde (%45,6) RKİ saptanırken 49'unda (%54,4) saptanmadı. **Herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu ile RKİ**

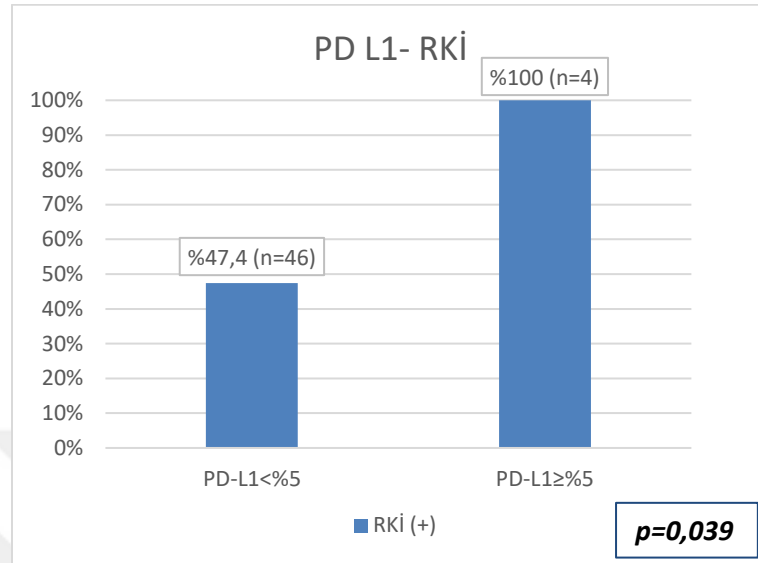
durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5,156$, $p=0,023$) (Grafik 76).

Grafik 76. PD-L1 ile RKİ ilişkisi



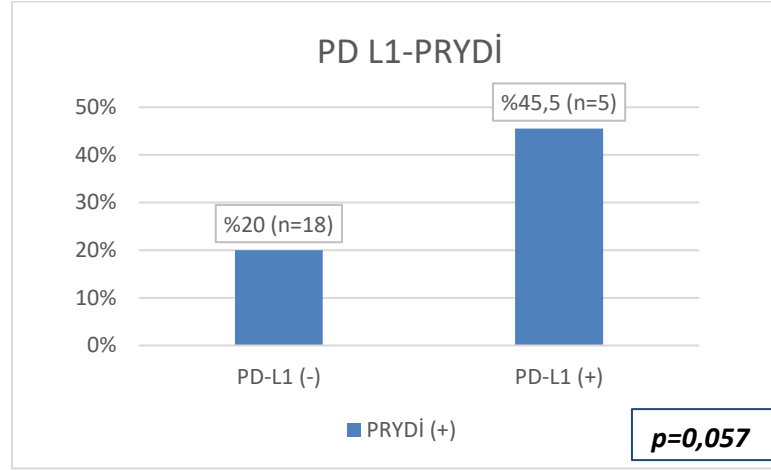
PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan 4 hastanın 4'ünde de (%100) RKİ saptandı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan 97 hastanın 46'sında (%47,4) RKİ saptanırken 51'inde (%52,6) saptanmadı. **PD-L1 ekspresyonunun %5'ten fazla olması ile RKİ durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=4,248$, $p=0,039$) (Grafik 77).**

Grafik 77. PD-L1 ($\geq\%5$) ile RKİ ilişkisi

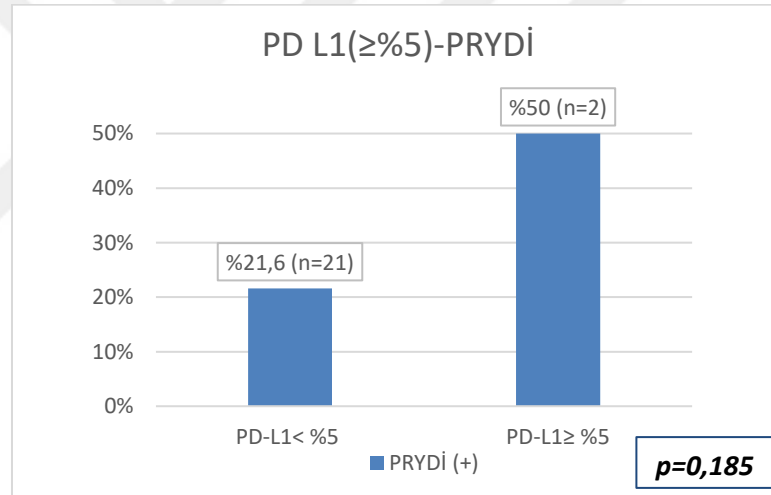


PD-L1 ekspresyonu ile PRYDİ analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 5'inde (%45,5) PRYDİ saptanırken 6'sında (%54,5) saptanmadı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 18'inde (%20) PRYDİ saptanırken 72'sinde (%80) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 2'sinde (%50) PRYDİ saptanırken 2'sinde (%50) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 21'inde (%21,6) PRYDİ saptanırken 76'sında (%78,4) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu ile PRYDİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 78-79).

Grafik 78. PD-L1 ile PRYDİ ilişkisi



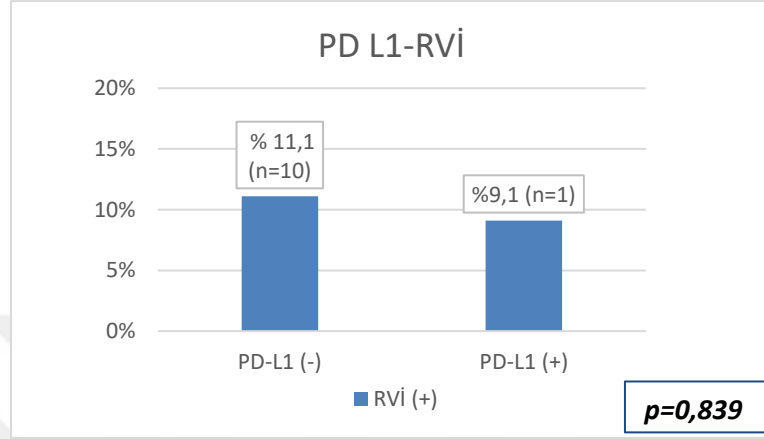
Grafik 79. PD-L1($\geq$ %5) ile PRYDİ ilişkisi



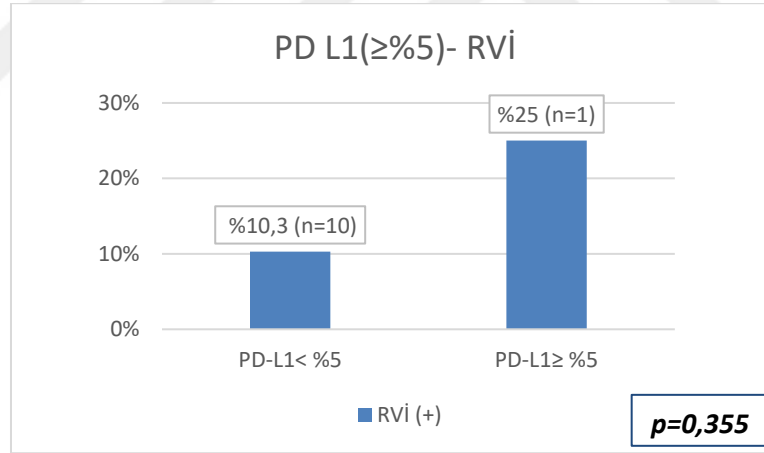
PD-L1 ekspresyonu ile RVİ analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 1'inde (%9,1) RVİ saptanırken 10'unda (%90,9) saptanmadı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 10'unda (%11,1) RVİ saptanırken 80'inde (%88,9) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 1'inde (%25) RVİ saptanırken 3'ünde (%75) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 10'unda (%10,3) RVİ saptanırken 87'sinde (%89,7) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu ile RVİ

arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 80-81).

Grafik 80. PD-L1 ile RVI ilişkisi



Grafik 81. PD-L1($\geq$ %5) ile RVI ilişkisi

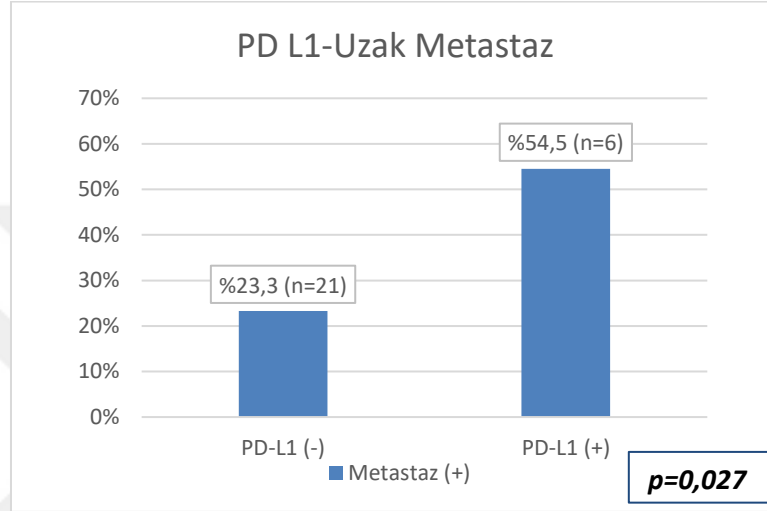


PD-L1 ekspresyonu ile GFİ analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 11'inde de (%100) GFİ saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 4'ünde de (%100) GFİ saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu ile GFİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz durumu analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen 11 hastanın 6'sında (%54,5) uzak metastaz saptanırken 5'inde (%45,5) saptanmadı. Hiçbir alanda

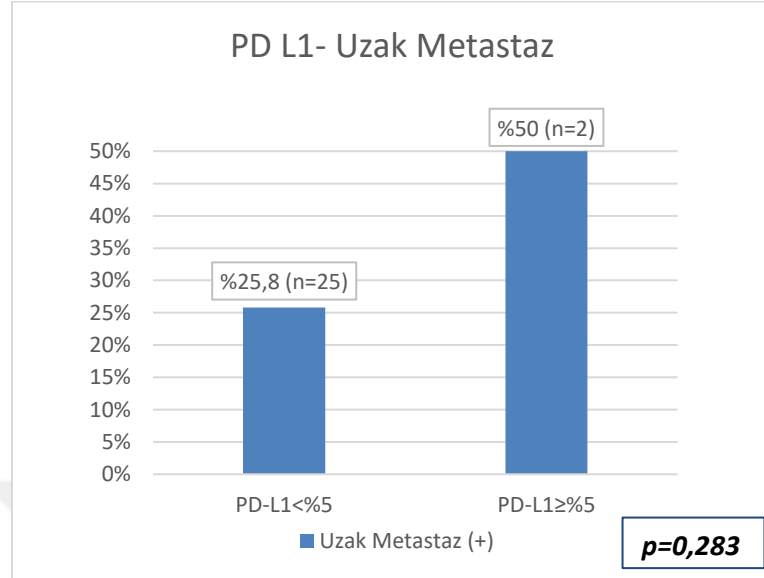
PD-L1 ekspresyonu saptanmayan 90 hastanın 21'inde (%23,3) uzak metastaz saptanırken 69'unda (%76,7) saptanmadı. **Herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=4,875$, $p=0,027$) (Grafik 82).**

Grafik 82. PD-L1 ile uzak metastaz ilişkisi



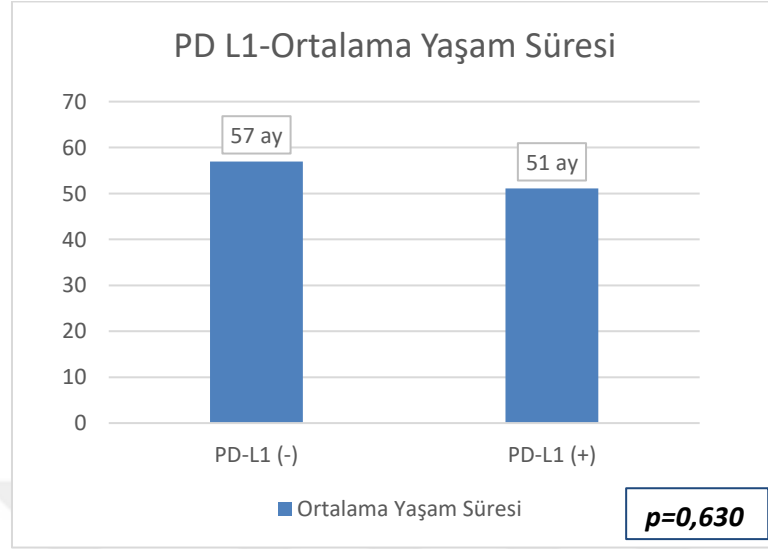
PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan 4 hastanın 2'sinde (%50) uzak metastaz saptanırken 2'sinde (%50) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan 97 hastanın 25'inde (%25,8) uzak metastaz saptanırken 72'sinde (%74,2) saptanmadı. PD-L1 ekspresyonunun %5'ten fazla olması ile uzak metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 83).

Grafik 83. PD-L1 ($\geq\%5$) ile uzak metastaz ilişkisi

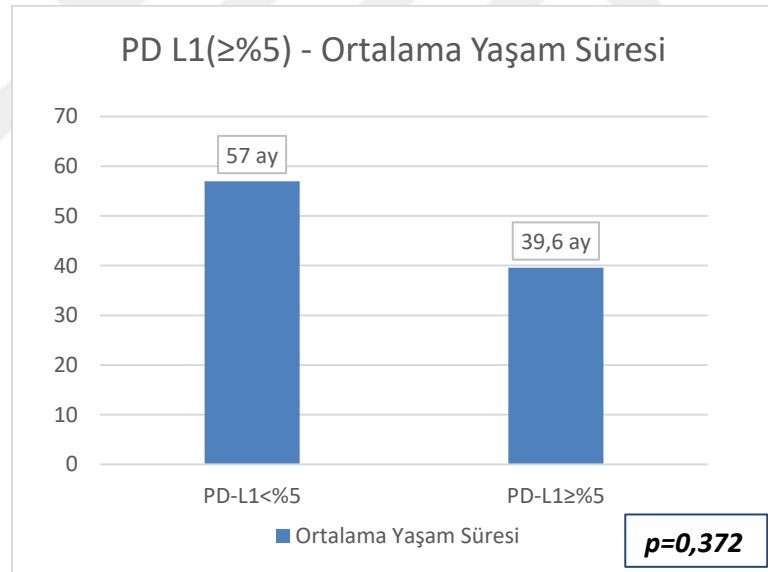


PD-L1 ekspresyonu ile ortalama yaşam süresi analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen 11 hastanın ortalama yaşam süresi 51,08 ($\pm 46,83$) ay olarak saptandı. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan 90 hastanın ortalama yaşam süresi 56,95 ($\pm 36,95$) ay olarak saptandı. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan 4 hastanın ortalama yaşam süresi 39,62 ($\pm 39,71$) ay olarak saptandı. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların ortalama yaşam süresi 57 ($\pm 37,9$) ay olarak saptandı. PD-L1 ekspresyonu ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (**Grafik 84-85**).

Grafik 84. PD-L1 ile ortalama yaşam süresi ilişkisi



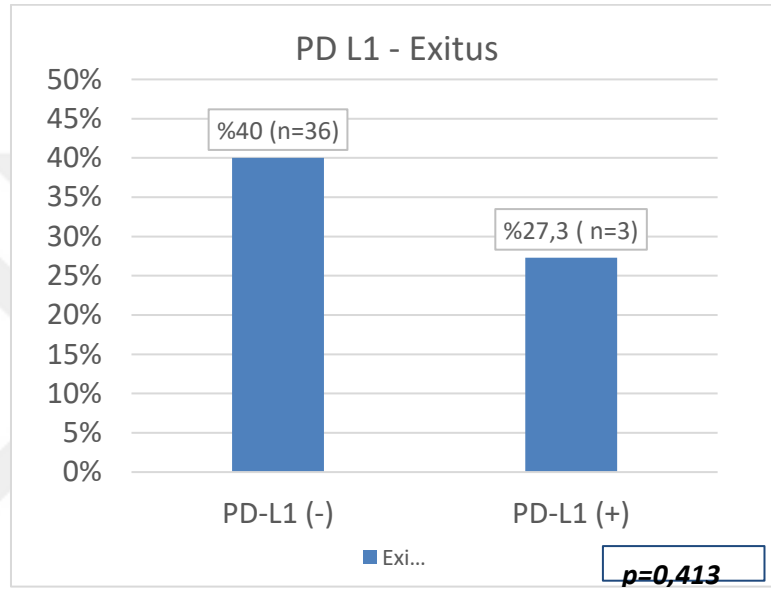
Grafik 85. PD-L1($\geq\%5$) ile ortalama yaşam süresi ilişkisi



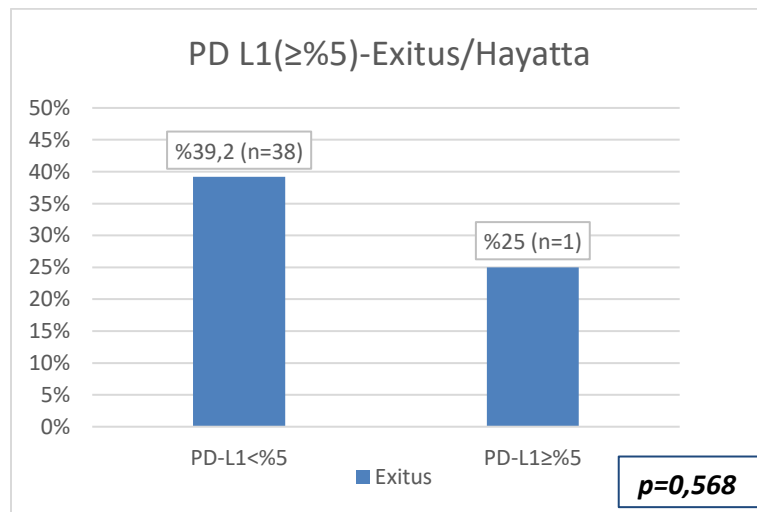
PD-L1 ekspresyonu ile exitus/hayatta durumu analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen hastaların 3'ünün (%27,3) exitus olduğu, 8'inin (%72,7) ise hayatta olduğu tespit edildi. Hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan hastaların 36'sının (%40) exitus olduğu, 54'ünün (%60) ise hayatta olduğu tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan hastaların 1'inin (%25) exitus olduğu 3'ünün (%75) ise

hayatta olduğu tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan hastaların 38'inin (%39,2) exitus olduğu, 59'unun (%60,8) ise hayatta olduğu tespit edildi. PD-L1 ekspresyonu ile exitus/hayatta durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 86-87).

Grafik 86. PD-L1 ile exitus/hayatta durumu ilişkisi



Grafik 87. PD-L1($\geq$ %5) ile exitus/hayatta durumu ilişkisi



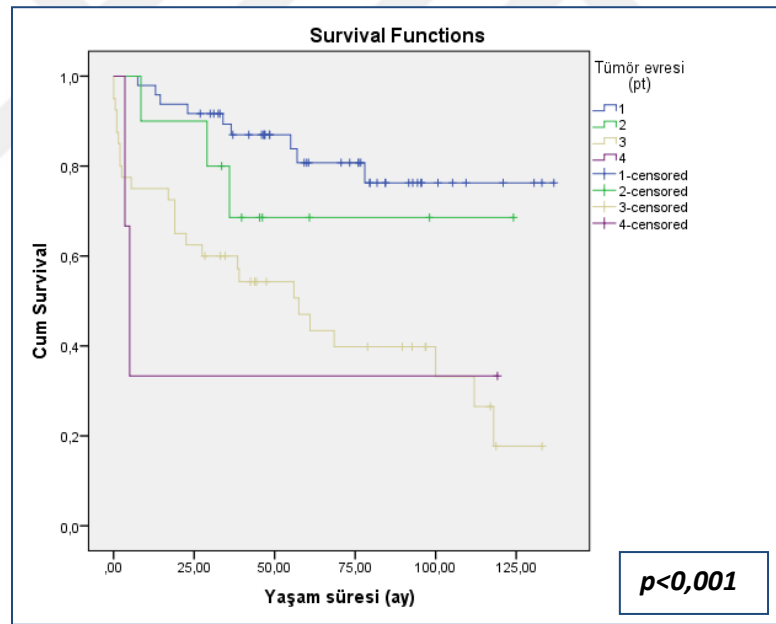
4.4. Sağkalım Analizleri

Yüz bir olgunun genel sağkalım (OS) bilgilerine ulaşıldı. Olgulardan 78'i izlem sonunda hayattaydı. Çalışmada OS $88,9 \pm 5,8$ ay olarak hesaplandı.

4.4.1. Klinikopatolojik Parametreler ile Sağkalım İlişkisi

Tümör T evresi ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, T1 olan 48 olguda OS $114,1 \pm 6,7$ ay, T2 olan 10 olguda $92,9 \pm 15$ ay, T3 olan 40 olguda $62,6 \pm 8,6$ ay, T4 olan 3 olguda $42,6 \pm 31,3$ ay olarak hesaplandı. Tümör T evresi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (**Log Rank $p < 0,001$**) (Grafik 88).

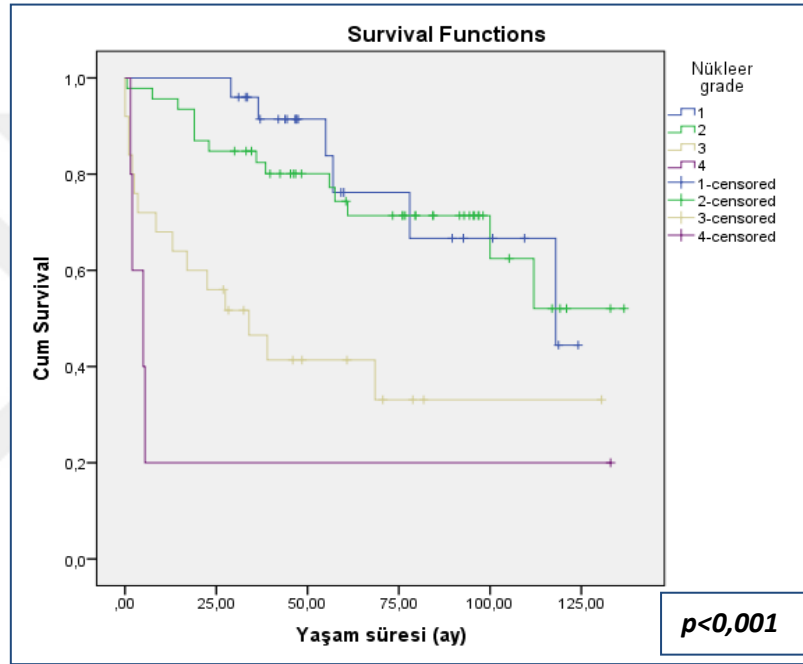
Grafik 88. Tümör T evreleri arası genel sağkalım ilişkisi



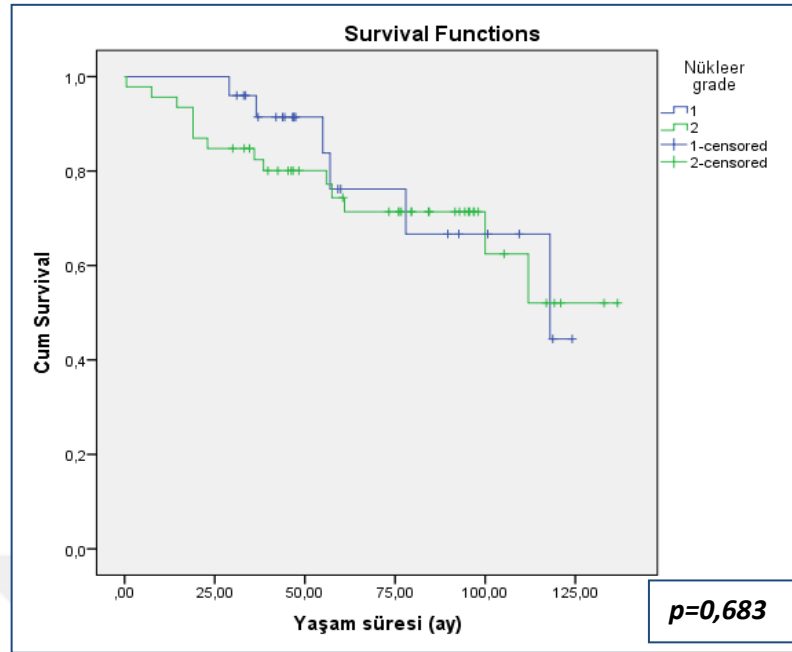
Nükleer grade ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, grade 1 olan 25 olguda OS $100,1 \pm 8,3$ ay, grade 2 olan 46 olguda $100,7 \pm 7,7$ ay, grade 3 olan 25 olguda $56,7 \pm 11,8$ ay, grade 4 olan 5 olguda $29,4 \pm 23,2$ ay olarak hesaplandı. Nükleer grade ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (**Log Rank $p < 0,001$**) (Grafik 89). Nükleer gradeler arası OS analizi yapıldığında, grade 1 ile grade 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmamış olup (**Log Rank $p=0,683$**) (**Grafik 90**) grade 1 ile grade 3 ve grade 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla **Log Rank $p=0,002$, $p=0,003$**) (**Grafik 91-92**). Nükleer grade 2 ile grade 3 ve grade 4 arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla **Log Rank $p=0,001$, $p=0,001$**) (**Grafik 93-94**). Yüksek nükleer grade izlenen olgularda OS daha kısa idi.

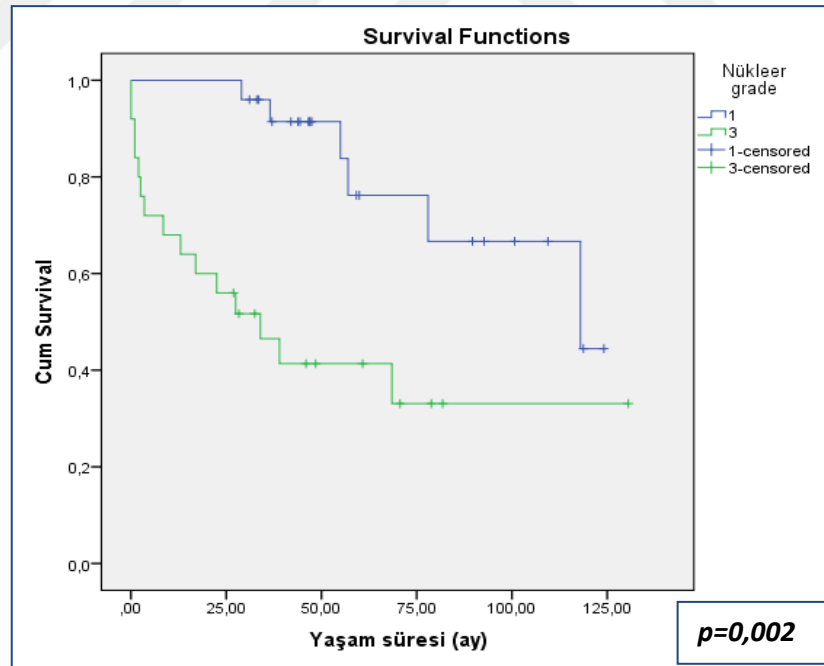
Grafik 89. Nükleer gradeler arası genel sağkalım ilişkisi



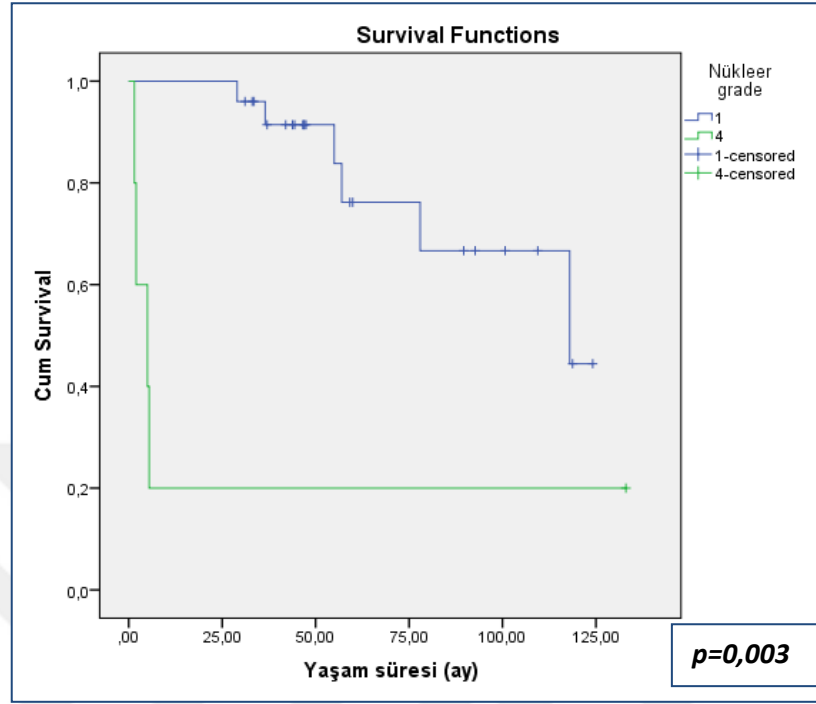
Grafik 90. Nükleer grade 1 ile grade 2 arası genel sağkalım ilişkisi



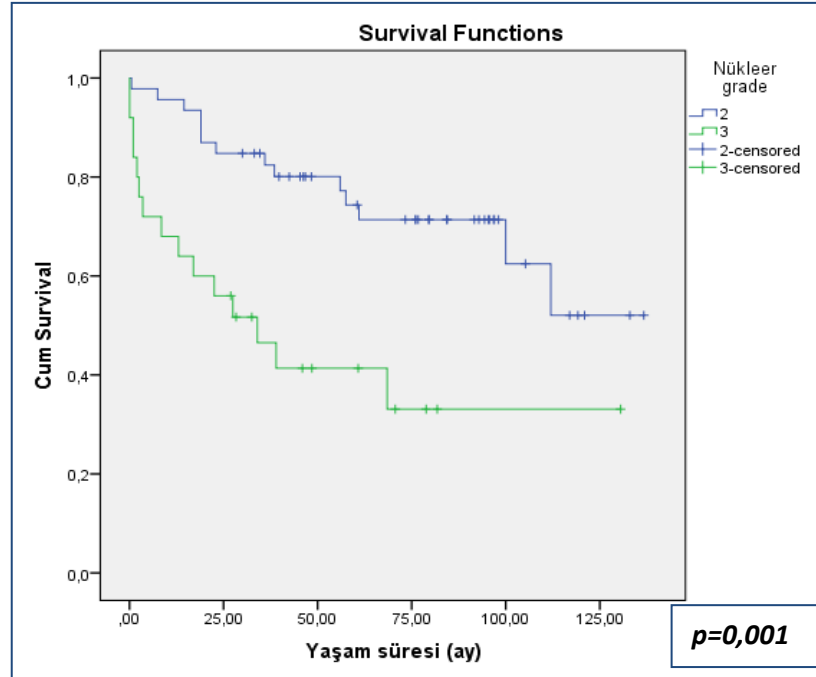
Grafik 91. Nükleer grade 1 ile grade 3 arası genel sağkalım ilişkisi



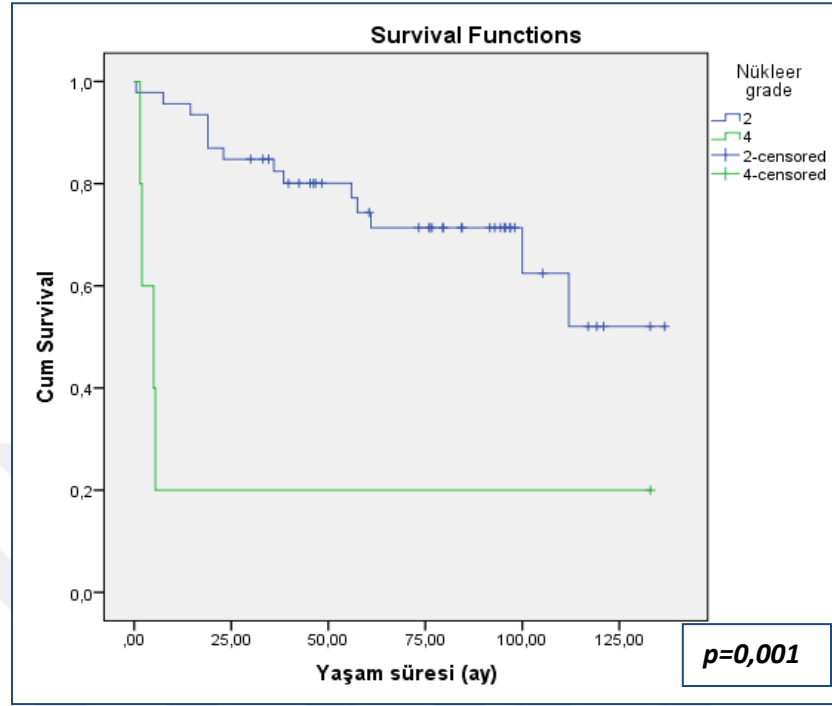
Grafik 92. Nükleer grade 1 ile grade 4 arası genel sağkalım ilişkisi



Grafik 93. Nükleer grade 2 ile grade 3 arası genel sağkalım ilişkisi

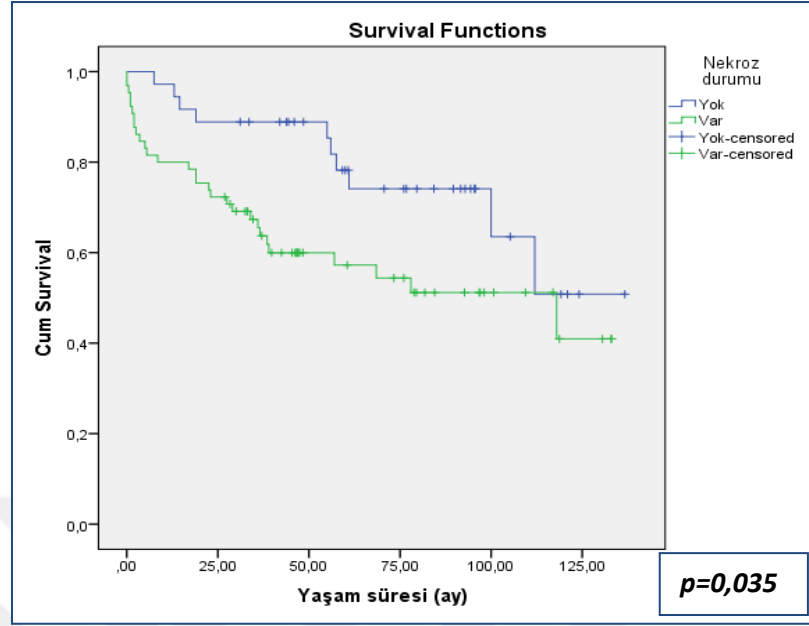


Grafik 94. Nükleer grade 2 ile grade 4 arası genel sağkalım ilişkisi



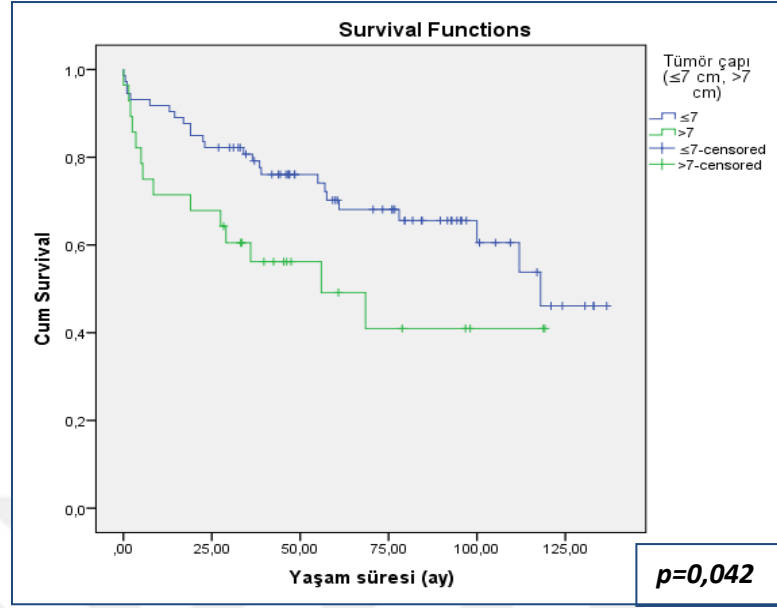
Tümör nekrozu varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, nekroz izlenen 65 olguda OS $78,9 \pm 7,4$ ay saptanmış olup nekrozun izlenmediği 36 olguda OS $104,3 \pm 8,3$ ay olarak hesaplandı. Tümör nekrozu ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**Log Rank $p=0,035$**) (**Grafik 95**). Tümör nekrozu bulunan olgularda OS daha kısa idi.

Grafik 95. Tümör nekrozu ile genel sağkalım ilişkisi



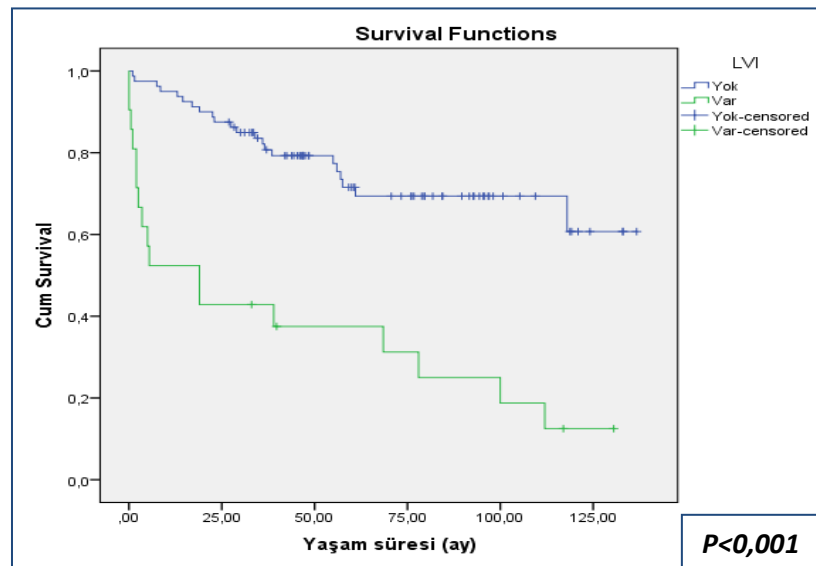
Kategorize tümör çapı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, tümör çapı 7 cm ve altı olan 73 olguda OS $95,4 \pm 6,5$ ay iken, boyutu 7 cm üzeri olan 28 olguda OS $63,7 \pm 10,2$ ay olarak hesaplandı. Tümör çapı ile OS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak anlamlı ilişki tespit edildi (**Log rank $p=0,042$**) (**Grafik 96**). Tümör çapı büyük olan olgularda OS daha kısa idi.

Grafik 96. Kategorize tümör çapı ile genel sağkalım ilişkisi



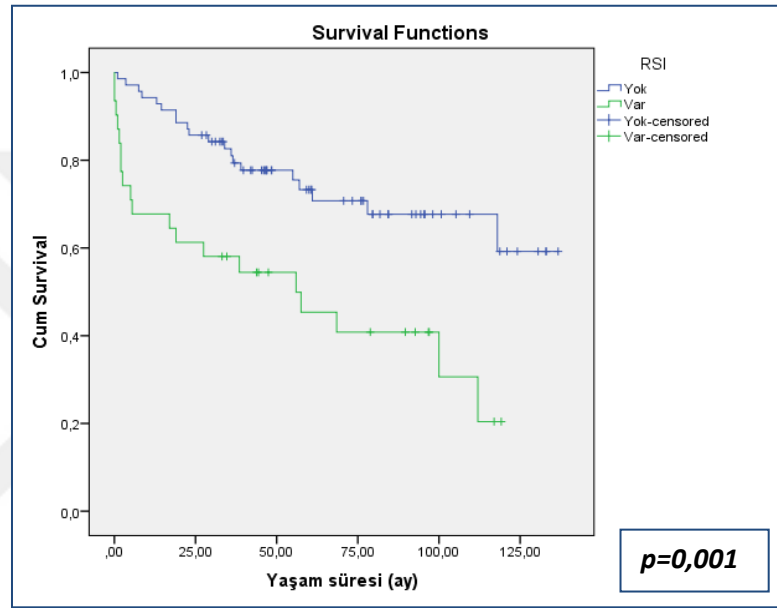
LVİ varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, LVİ izlenen 21 olguda OS $43,7 \pm 10,9$ ay olarak hesaplanırken, LVİ görülmeyen 80 olguda OS $103,3 \pm 5,9$ ay olarak tespit edildi. LVİ ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**Log Rank $p=0,00$**) (Grafik 97). LVİ varlığının daha kısa OS ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Grafik 97. LVİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi



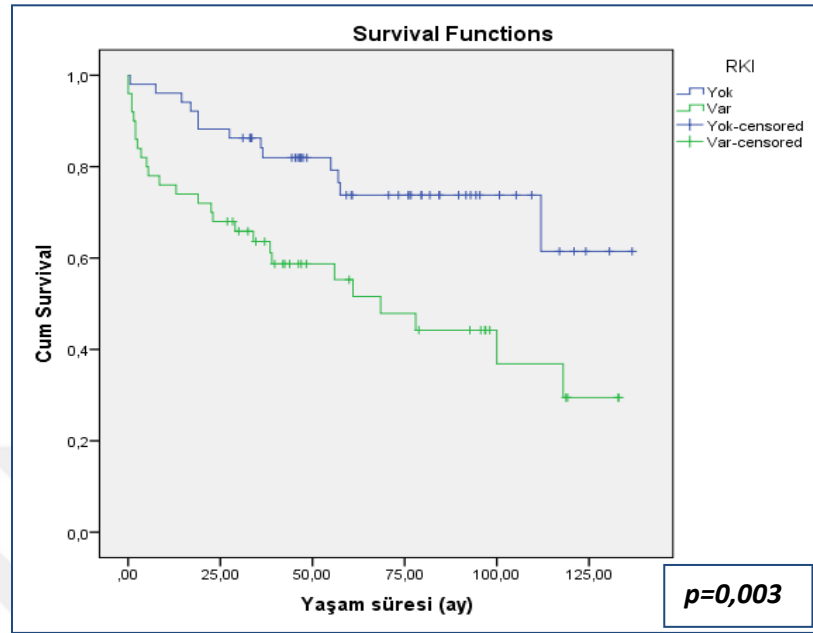
RSİ varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, RSİ izlenen 31 olguda OS $58,3 \pm 9,1$ ay olarak hesaplanırken, RSİ görülmeyen 70 olguda OS $102,0 \pm 6,4$ ay olarak tespit edildi. RSİ ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**Log Rank $p=0,001$**) (Grafik 98). RSİ varlığının daha kısa OS ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Grafik 98. RSİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi



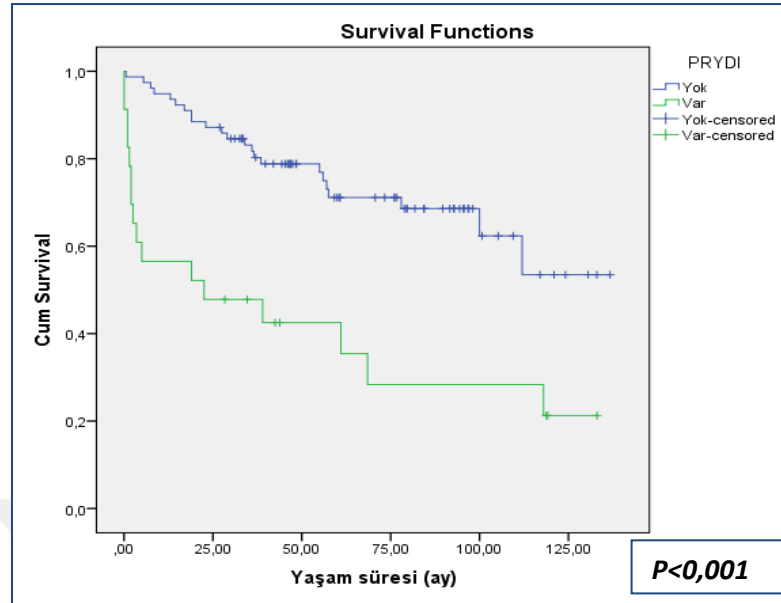
RKİ varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, RKİ saptanan 51 olguda OS $70,3 \pm 8,2$ ay olarak hesaplanırken, RKİ saptanmayan 50 olguda OS $106,1 \pm 7,2$ ay olarak tespit edildi. RKİ ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**Log Rank $p=0,003$**) (Grafik 99). RKİ varlığının daha kısa OS ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Grafik 99. RKİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi



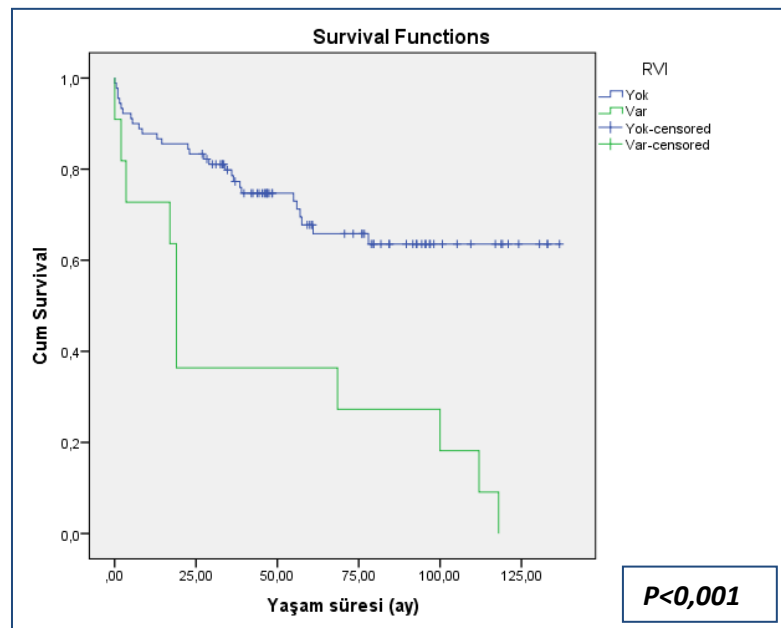
PRYDİ varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, PRYDİ saptanan 23 olguda OS $50,5 \pm 11,8$ ay olarak hesaplanırken, PRYDİ saptanmayan 78 olguda OS $100 \pm 6,3$ ay olarak tespit edildi. PRYDİ ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Log Rank $p=0,00$**) (**Grafik 100**). PRYDİ varlığının daha kısa OS ile ilişkili olduğu tespit edildi.**

Grafik 100. PRYDİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi



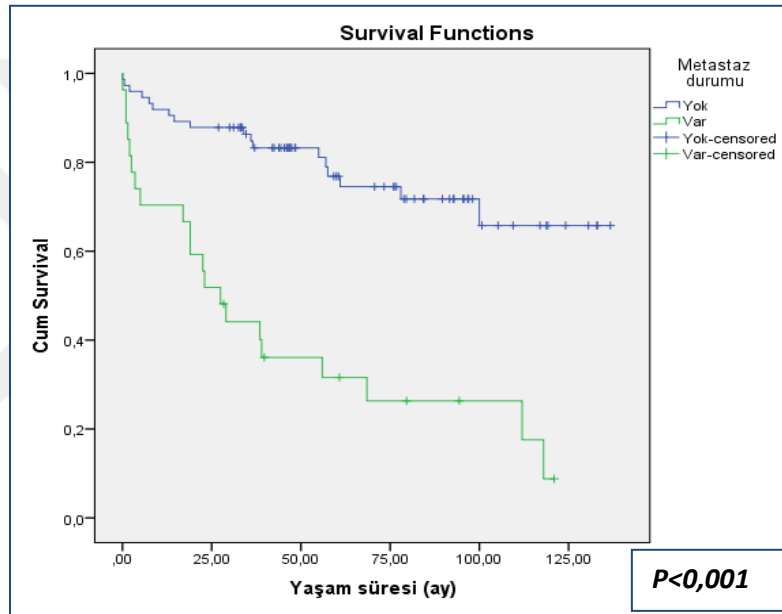
RVİ varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, RVİ saptanan 11 olguda OS $43,5 \pm 14,0$ ay olarak hesaplanırken, RVİ saptanmayan 90 olguda OS $97,9 \pm 6,0$ ay olarak tespit edildi. RVİ ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**Log Rank $p=0,00$**) (**Grafik 101**). RVİ varlığının daha kısa OS ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Grafik 101. RVİ varlığı ile genel sağkalım ilişkisi



Uzak metastaz varlığı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, uzak organ metastazı tespit edilen 27 olguda OS $46,6 \pm 9$ ay olarak hesaplanırken, uzak organ metastazı saptanmayan 74 olguda OS $105,7 \pm 6,3$ ay olarak hesaplandı. Uzak metastaz varlığı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**Log Rank $p=0,00$**) (**Grafik 102**). Uzak metastaz saptanan olgularda OS daha kısa idi.

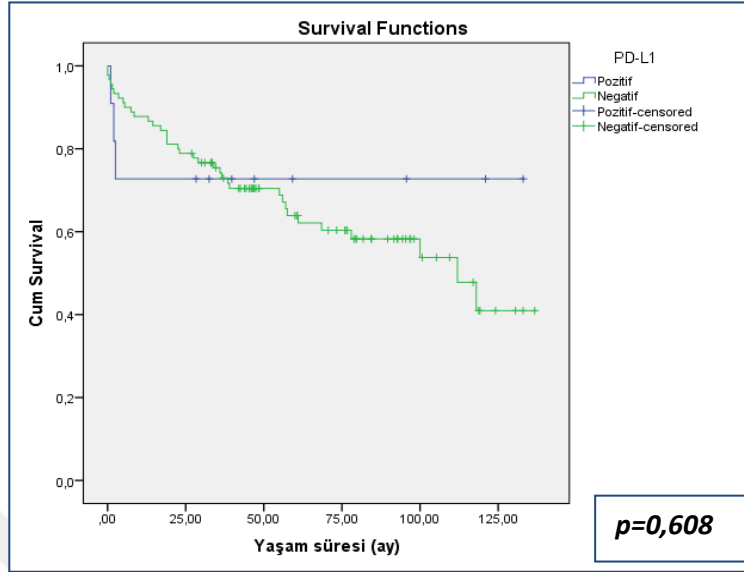
Grafik 102. Uzak metastaz ile genel sağkalım ilişkisi



4.4.2. PD-L1 İmmünohistokimyasal Belirteci ile Sağkalım İlişkisi

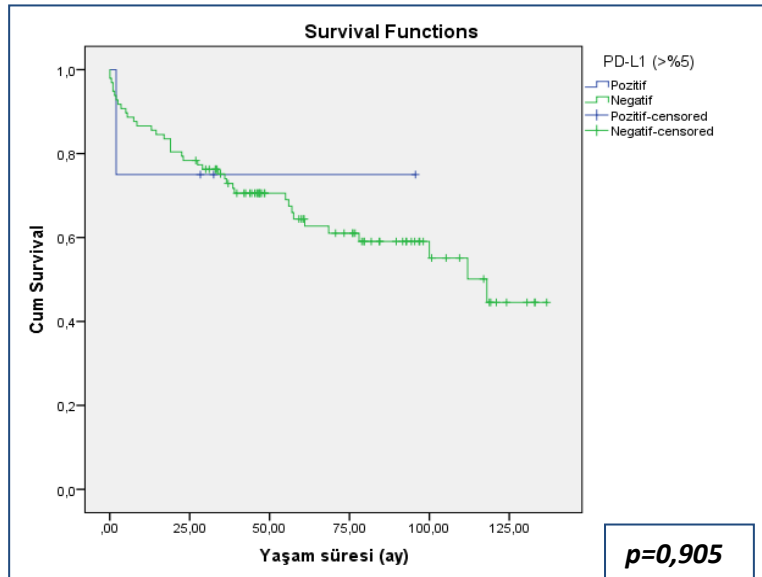
PD-L1 ekspresyonu ile OS analiz edildiğinde, herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen 11 olguda OS $97,3 \pm 17,6$ ay olarak hesaplanırken, hiçbir alanda PD-L1 ekspresyonu saptanmayan 90 olguda OS $87,8 \pm 6,1$ ay olarak hesaplandı. PD-L1 ekspresyonu varlığı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Log Rank $p=0,608$**) (**Grafik 103**).

Grafik 103. PD-L1 ile genel sağkalım ilişkisi



PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan olgular ile OS analiz edildiğinde, PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olan 4 olguda OS $72,2 \pm 20,3$ ay olarak hesaplanırken, PD-L1 ekspresyonu %5'ten az ve hiçbir alanda ekspresyon saptanmayan 97 olguda OS $88,8 \pm 5,9$ ay olarak hesaplandı. PD-L1 ekspresyonu varlığı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Log Rank $p=0,905$**) (Grafik 104).

Grafik 104. PD-L1 ($\geq$ %5) ile genel sağkalım ilişkisi



Tablo 7. BHRHK olgularının klinikopatolojik özellikler ve PD-L1 ekspresyon durumuna göre dağılımı

Değişkenler	Kategoriler	n (%)
Ortalama Yaşam Süresi [ay, (min-maks)]	56,31±37,92 (0-136,7)	101 (100)
Vital durum	Exitus Hayatta	39 (38,6) 62 (61,4)
Ortalama Tümör Çapı [cm, (min-maks)]	6,07±2,89 (2-20,5)	101 (100)
Kategorize Tümör Çapı	≤7 >7	73 (72,3) 28 (27,7)
Nükleer grade	1 2 3 4	25 (24,8) 46 (45,5) 25 (24,8) 5 (5)
Tümör evresi (pT)	1 2 3 4	48 (47,5) 10 (9,9) 40 (39,6) 3 (3)
Tümör Nekrozu	Var Yok	65 (64,4) 36 (35,6)
Uzak Metastaz	Var Yok	27 (26,7) 74 (73,3)
Cinsiyet	Kadın Erkek	53 (52,5) 48 (47,5)
RSİ	Var Yok	31 (30,7) 70 (69,3)
LVİ	Var Yok	21 (20,8) 80 (79,2)
RKİ	Var Yok	50 (49,5) 51 (50,5)
PRYDİ	Var Yok	23 (22,8) 78 (77,2)
Gfİ	Var Yok	3 (3,0) 98 (97,0)
RVİ	Var Yok	11 (10,9) 90 (89,1)
Lateralite	Sağ Sol	50 (49,5) 51 (50,5)
PD-L1	Pozitif Negatif	11 (10,9) 90 (89,1)
PD-L1 (≥%5)	Pozitif Negatif	4 (4) 97 (96,0)

min-maks: minimum-maksimum, RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, Gfİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 8. Tümör T evresi durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Tümör evresi (pT)				χ^2	p
		1	2	3	4		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Tümör Nekrozu	Var	25 (52,1)	7 (70)	31 (77,5)	2 (66,7)	6,310	0,097
	Yok	23 (47,9)	3 (30)	9 (22,5)	1 (33,3)		
Uzak Metastaz	Var	4 (8,3)	3 (30)	18 (45)	2 (66,7)	17,608	0,001
	Yok	44 (91,7)	7 (70)	22 (55)	1 (33,3)		
Vital durum	Exitus	9 (18,8)	3 (30)	25 (62,5)	2 (66,7)	18,927	<0,001
	Hayatta	39 (81,3)	7 (70)	15 (37,5)	1 (33,3)		
Cinsiyet	Kadın	30 (62,5)	5 (50)	16 (40)	2 (66,7)	4,697	0,195
	Erkek	18 (37,5)	5 (50)	24 (60)	1 (33,3)		
Kategorize Tümör Çapı	≤7	48 (100)	0 (0)	24 (60)	0 (0)	48,598	<0,001
	>7	0 (0)	10 (100)	16 (40)	3 (100)		
RSİ	Var	0 (0)	0 (0)	29 (72,5)	2 (66,7)	60,376	<0,001
	Yok	48 (100)	10 (100)	11 (27,5)	1 (33,3)		
LVİ	Var	3 (6,3)	1 (10)	15 (37,5)	2 (66,7)	17,484	<0,001
	Yok	45 (93,8)	9 (90)	25 (62,5)	1 (33,3)		
RKİ	Var	14 (29,2)	5 (50)	28 (70)	3 (100)	17,725	<0,001
	Yok	34 (70,8)	5 (50)	12 (30)	0 (0)		
PRYDİ	Var	0 (0)	0 (0)	20 (50)	3 (100)	44,138	<0,001
	Yok	48 (100)	10 (100)	20 (50)	0 (0)		
GFİ	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	101,000	<0,001
	Yok	48 (100)	10 (100)	40 (100)	0 (0)		
RVİ	Var	0 (0)	0 (0)	10 (25)	1 (33,3)	16,850	0,001
	Yok	48 (100)	10 (100)	30 (75)	2 (66,7)		
Lateralite	Sağ	22 (45,8)	6 (60)	20 (50)	2 (66,7)	1,057	0,787
	Sol	26 (54,2)	4 (40)	20 (50)	1 (33,3)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 9. Nükleer grade durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Nükleer grade				χ^2	p
		1	2	3	4		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Tümör evresi (pT)	1	15 (60)	24 (52,2)	9 (36)	0 (0)	14,806	0,096
	2	3 (12)	5 (10,9)	2 (8)	0 (0)		
	3	7 (28)	16 (34,8)	13 (52)	4 (80)		
	4	0 (0)	1 (2,2)	1 (4)	1 (20)		
Tümör Nekrozu	Var	15 (60)	25 (54,3)	20 (80)	5 (100)	7,652	0,054
	Yok	10 (40)	21 (45,7)	5 (20)	0 (0)		
Uzak Metastaz	Var	2 (8)	10 (21,7)	13 (52)	2 (40)	13,663	0,003
	Yok	23 (92)	36 (78,3)	12 (48)	3 (60)		
Vital durum	Exitus	6 (24)	14 (30,4)	15 (60)	4 (80)	11,987	0,007
	Hayatta	19 (76)	32 (69,6)	10 (40)	1 (20)		
Cinsiyet	Kadın	19 (76)	21 (45,7)	8 (32)	5 (100)	15,137	0,002
	Erkek	6 (24)	25 (54,3)	17 (68)	0 (0)		
Kategorize Tümör Çapı	≤7	21 (84)	35 (76,1)	15 (60)	2 (40)	6,528	0,089
	>7	4 (16)	11 (23,9)	10 (40)	3 (60)		
RSİ	Var	5 (20)	13 (28,3)	9 (36)	4 (80)	7,517	0,057
	Yok	20 (80)	33 (71,7)	16 (64)	1 (20)		
LVİ	Var	2 (8)	7 (15,2)	9 (36)	3 (60)	11,530	0,009
	Yok	23 (92)	39 (84,8)	16 (64)	2 (40)		
RKİ	Var	10 (40)	18 (39,1)	17 (68)	5 (100)	11,405	0,010
	Yok	15 (60)	28 (60,9)	8 (32)	0 (0)		
PRYDİ	Var	3 (12)	5 (10,9)	11 (44)	4 (80)	21,072	<0,001
	Yok	22 (88)	41 (89,1)	14 (56)	1 (20)		
GFİ	Var	0 (0)	1 (2,2)	1 (4)	1 (20)	5,990	0,112
	Yok	25 (100)	45 (97,8)	24 (96)	4 (80)		
RVİ	Var	1 (4)	5 (10,9)	5 (20)	0 (0)	3,972	0,265
	Yok	24 (96)	41 (89,1)	20 (80)	5 (100)		
Lateralite	Sağ	15 (60)	20 (43,5)	12 (48)	3 (60)	2,013	0,570
	Sol	10 (40)	26 (56,5)	13 (52)	2 (40)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 10. Tümör nekrozu varlığının klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Tümör Nekrozu		χ^2	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
Uzak Metastaz	Var Yok	20 (30,8) 45 (69,2)	7 (19,4) 29 (80,6)	1,517	0,218
Vital durum	Exitus Hayatta	29 (44,6) 36 (55,4)	10 (27,8) 26 (72,2)	2,771	0,096
Cinsiyet	Kadın Erkek	32 (49,2) 33 (50,8)	21 (58,3) 15(41,7)	0,770	0,380
Kategorize Tümör Çapı	≤ 7 >7	41 (63,1) 24 (36,9)	32 (88,9) 4 (11,1)	7,704	0,006
RSİ	Var Yok	23 (35,4) 42 (64,6)	8 (22,2) 28 (77,8)	1,887	0,170
LVİ	Var Yok	19 (29,2) 46 (70,8)	2 (5,6) 34 (94,4)	7,885	0,005
RKİ	Var Yok	41 (63,1) 24 (36,9)	9 (25) 27 (75)	13,438	<0,001
PRYDİ	Var Yok	20 (30,8) 45 (69,2)	3 (8,3) 33 (91,7)	6,631	0,010
GFİ	Var Yok	2 (3,1) 63 (96,9)	1 (2,8) 35 (97,2)	0,007	0,932
RVİ	Var Yok	8 (12,3) 57 (87,7)	3 (8,3) 33 (91,7)	0,377	0,539
Lateralite	Sağ Sol	32 (49,2) 33 (50,8)	18 (50) 18 (50)	0,005	0,941

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 11. Kategorize tümör çapının klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Kategorize Tümör Çapı		χ^2	p
		≤ 7	> 7		
		n (%)	n (%)		
RSİ	Var	16 (21,9)	15 (53,6)	9,532	0,002
	Yok	57 (78,1)	13 (46,4)		
LVİ	Var	12 (16,4)	9 (32,1)	3,031	0,082
	Yok	61 (83,6)	19 (67,9)		
RKİ	Var	29 (39,7)	21 (75)	10,073	0,002
	Yok	44 (60,3)	7 (25)		
PRYDİ	Var	11 (15,1)	12 (42,9)	8,886	0,003
	Yok	62 (84,9)	16 (57,1)		
GFİ	Var	0 (0)	3 (10,7)	8,061	0,005
	Yok	73 (100)	25 (89,3)		
RVİ	Var	6 (8,2)	5 (17,9)	1,937	0,164
	Yok	67 (91,8)	23 (82,1)		
Lateralite	Sağ	37 (50,7)	13 (46,4)	0,147	0,702
	Sol	36 (49,3)	15 (53,6)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 12. LVİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	LVİ		χ^2	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
RKİ	Var	15 (71,4)	35 (43,8)	5,098	0,024
	Yok	6 (28,6)	45 (56,3)		
PRYDİ	Var	11 (52,4)	12 (15)	13,216	<0,001
	Yok	10 (47,6)	68 (85)		
GFİ	Var	2 (9,5)	1 (1,3)	3,951	0,047
	Yok	19 (90,5)	79 (98,8)		
RVİ	Var	8 (38,1)	3 (3,8)	20,218	<0,001
	Yok	13 (61,9)	77 (96,3)		
Lateralite	Sağ	13 (61,9)	37 (46,3)	1,631	0,202
	Sol	8 (38,1)	43 (53,8)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 13. RSİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	RSİ		χ^2	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
LVİ	Var	14 (45,2)	7 (10)	16,129	<0,001
	Yok	17 (54,8)	63 (90)		
RKİ	Var	21 (67,7)	29 (41,4)	5,951	0,015
	Yok	10 (32,3)	41 (58,6)		
PRYDİ	Var	13 (41,9)	10 (14,3)	9,340	0,002
	Yok	18 (58,1)	60 (85,7)		
GFİ	Var	2 (6,5)	1 (1,4)	1,881	0,170
	Yok	29 (93,5)	69 (98,6)		
RVİ	Var	7 (22,6)	4 (5,7)	6,298	0,012
	Yok	24 (77,4)	66 (94,3)		
Lateralite	Sağ	15 (48,4)	35 (50)	0,022	0,881
	Sol	16 (51,6)	35 (50)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 14. RKİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	RKİ		χ^2	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
PRYDİ	Var	23 (46)	0 (0)	30,378	<0,001
	Yok	27 (54)	51 (100)		
GFİ	Var	3 (6)	0 (0)	3,154	0,076
	Yok	47 (94)	51 (100)		
RVİ	Var	7 (14)	4 (7,8)	0,986	0,321
	Yok	43 (86)	47 (92,2)		
Lateralite	Sağ	23 (46)	27 (52,9)	0,487	0,485
	Sol	27 (54)	24 (47,1)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 15. PRYDİ durumunun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	PRYDİ		χ^2	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
GFİ	Var	3 (13)	0 (0)	10,485	0,001
	Yok	20 (87)	78 (100)		
RVİ	Var	6 (26,1)	5 (6,4)	7,086	0,008
	Yok	17 (73,9)	73 (93,6)		
Lateralite	Sağ	12 (52,2)	38 (48,7)	0,085	0,771
	Sol	11 (47,8)	40 (51,3)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 16. Uzak metastaz varlığının klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Uzak Metastaz		χ^2	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
Vital durum	Exitus Hayatta	21 (77,8) 6 (22,2)	18 (24,3) 56 (75,7)	23,846	<0,001
Cinsiyet	Kadın Erkek	11 (20,8) 16 (33,3)	42 (79,2) 32 (66,7)	2,035	0,154
Kategorize Tümör Çapı	≤ 7 >7	14 (19,1) 13 (46,4)	59 (80,9) 15 (53,6)	7,673	0,006
RSİ	Var Yok	13 (42) 14 (20)	18 (58) 56 (80)	5,278	0,022
LVİ	Var Yok	11 (52,4) 16 (20)	10 (47,6) 64 (80)	8,905	0,003
RKİ	Var Yok	19 (38) 8 (15,7)	31 (62) 43 (84,3)	6,418	0,011
PRYDİ	Var Yok	14 (60,9) 13 (16,7)	9 (39,1) 65 (83,3)	17,719	<0,001
GFİ	Var Yok	2 (66,7) 25 (25,5)	1 (33,3) 73 (74,5)	2,517	0,113
RVİ	Var Yok	8 (72,7) 19 (21,1)	3 (27,3) 71 (78,9)	13,333	<0,001
Lateralite	Sağ Sol	14 (38,9) 13 (25,5)	36 (61,1) 38 (74,5)	0,081	0,776

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 17. Ortalama yaşam süresinin klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Yaşam süresi (ay)	t,F	p
		n (Ort±SS)		
Nükleer grade	1	25 (63,24±30,88)	6,305	0,001
	2	46 (67,71±35,81)		
	3	25 (33,8±33,11)		
	4	5 (29,41±57,96)		
Tümör evresi (pT)	1	48 (65,62±32,66)	1,959	0,125
	2	10 (52,13±34,4)		
	3	40 (47,21±41,14)		
	4	3 (42,57±66,37)		
Tümör Nekrozu	Var	65 (48,76±38,26)	2,777	0,007
	Yok	36 (69,94±33,7)		
Uzak Metastaz	Var	27 (38,12±38,08)	3,028	0,003
	Yok	74 (62,95±35,87)		
Vital durum	Exitus	39 (30,54±31,91)	6,412	<0,001
	Hayatta	62 (72,52±32,12)		
Cinsiyet	Kadın	53 (58,86±40,61)	0,707	0,481
	Erkek	48 (53,5±34,93)		
Kategorize Tümör Çapı	≤7	73 (62,11±37,48)	2,550	0,012
	>7	28 (41,19±35,38)		
RSİ	Var	31 (45,5±40,99)	1,932	0,056
	Yok	70 (61,1±35,75)		
LVİ	Var	21 (37,4±44,85)	2,697	0,008
	Yok	80 (61,37±34,45)		
RKİ	Var	50 (47,08±39,61)	2,484	0,015
	Yok	51 (65,36±34,2)		
PRYDİ	Var	23 (37,69±44,65)	2,768	0,007
	Yok	78 (61,8±34,12)		
GFİ	Var	3 (42,57±66,37)	0,635	0,527
	Yok	98 (56,73±37,23)		
RVİ	Var	11 (43,46±46,66)	1,193	0,236
	Yok	90 (57,88±36,72)		
Lateralite	Sağ	50 (58,79±40,36)	0,648	0,518
	Sol	51 (53,88±35,61)		
PD-L1	Pozitif	11 (51,08±46,83)	0,483	0,630
	Negatif	90 (56,95±36,95)		
PD-L1 (≥%5)	Pozitif	4 (39,62±39,71)	0,898	0,372
	Negatif	97 (57±37,9)		

İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ya da tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Ort: Ortalama yaşam süresi, SS: Standart sapma RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 18. Vital durumun klinikopatolojik parametreler ve PD-L1 ekspresyon durumu ile analizi

Değişkenler	Kategoriler	Vital durum		χ^2	p
		Exitus	Hayatta		
		n (%)	n (%)		
Nükleer grade	1	6 (24)	19 (76)	11,987	0,007
	2	14 (30,4)	32 (69,6)		
	3	15 (60)	10 (40)		
	4	4 (80)	1 (20)		
Tümör evresi (pT)	1	9 (18,8)	39 (81,2)	18,927	<0,001
	2	3 (30)	7 (70)		
	3	25 (62,5)	15 (27,5)		
	4	2 (66,7)	1 (33,3)		
Tümör Nekrozu	Var	29 (44,6)	36 (55,4)	2,771	0,096
	Yok	10 (27,8)	26 (72,2)		
Uzak Metastaz	Var	21 (77,8)	6 (22,2)	23,846	<0,001
	Yok	18 (23,7)	56 (76,3)		
Cinsiyet	Kadın	18 (34)	35 (66)	1,018	0,313
	Erkek	21 (43,8)	27 (56,2)		
Kategorize Tümör Çapı	≤7	25 (34,2)	48 (65,8)	2,119	0,145
	>7	14 (50)	14 (50)		
RSİ	Var	19 (61,3)	12 (38,7)	9,703	0,002
	Yok	20 (28,6)	50 (71,4)		
LVİ	Var	17 (80,9)	4 (19,1)	20,050	<0,001
	Yok	22 (27,5)	58 (72,5)		
RKİ	Var	26 (52)	24 (48)	7,485	0,006
	Yok	13 (25,5)	38 (74,5)		
PRYDİ	Var	16 (69,6)	7 (30,4)	12,037	0,001
	Yok	23 (29,5)	55 (70,5)		
GFİ	Var	2 (66,7)	1 (33,3)	1,026	0,311
	Yok	37 (37,8)	61 (62,2)		
RVİ	Var	11 (100)	0 (0)	19,625	<0,001
	Yok	28 (31,1)	62 (68,9)		
Lateralite	Sağ	22 (44)	28 (56)	1,212	0,271
	Sol	17 (33,3)	34 (66,7)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

Tablo 19. PD-L1 ekspresyonu ile konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi

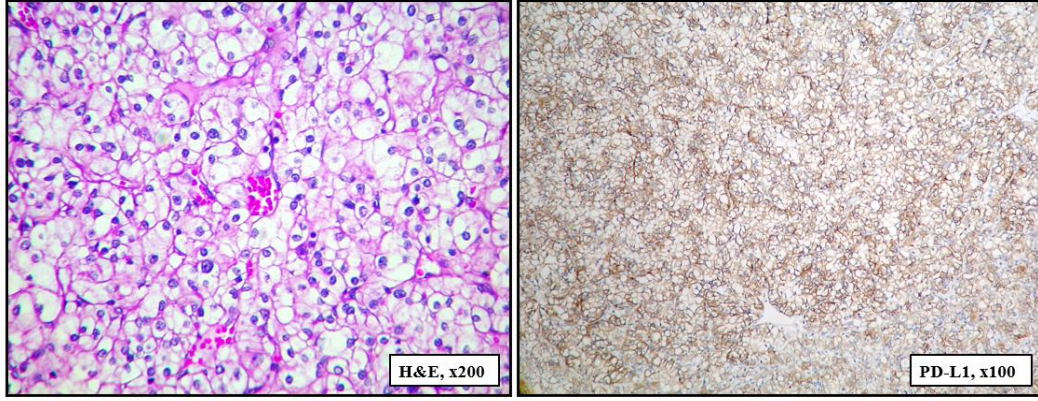
Değişkenler	Kategori	PD-L1 Ekspresyonu		χ^2	p
		Pozitif	Negatif		
		n (%)	n (%)		
Nükleer grade	1	2 (18,2)	23 (25,6)	3,685	0,298
	2	3 (27,3)	43 (47,8)		
	3	5 (45,5)	20 (22,2)		
	4	1 (9,1)	4 (4,4)		
Tümör evresi (pT)	1	5 (45,5)	43 (47,8)	0,493	0,920
	2	1 (9,1)	9 (10)		
	3	5 (45,5)	35 (38,9)		
	4	0 (0)	3 (3,3)		
Tümör Nekrozu	Var	8 (72,7)	57 (63,3)	0,377	0,539
	Yok	3 (27,3)	33 (36,7)		
Uzak Metastaz	Var	6 (54,5)	21 (23,3)	4,875	0,027
	Yok	5 (45,5)	69 (76,7)		
Vital durum	Exitus	3 (27,3)	36 (40)	0,670	0,413
	Hayatta	8 (72,7)	54 (60)		
Cinsiyet	Kadın	8 (72,7)	45(50)	2,030	0,154
	Erkek	3 (27,3)	45 (50)		
Kategorize Tümör Çapı	≤7	7 (63,6)	66 (73,3)	0,460	0,498
	>7	4 (36,4)	24 (26,7)		
RSİ	Var	3 (27,3)	28 (31,1)	0,068	0,794
	Yok	8 (72,7)	62 (68,9)		
LVİ	Var	4 (36,4)	17 (18,9)	1,817	0,178
	Yok	7 (63,6)	73 (81,1)		
RKİ	Var	9 (81,8)	41 (45,6)	5,156	0,023
	Yok	2 (18,2)	49 (54,4)		
PRYDİ	Var	5 (45,5)	18 (20)	3,611	0,057
	Yok	6 (54,5)	72 (80)		
GFİ	Var	0 (0)	3 (3,3)	0,378	0,539
	Yok	11 (100)	87 (96,7)		
RVİ	Var	1 (9,1)	10 (11,1)	0,041	0,839
	Yok	10 (90,9)	80 (88,9)		
Lateralite	Sağ	5 (45,5)	45 (50)	0,081	0,776
	Sol	6 (54,5)	45 (50)		

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu

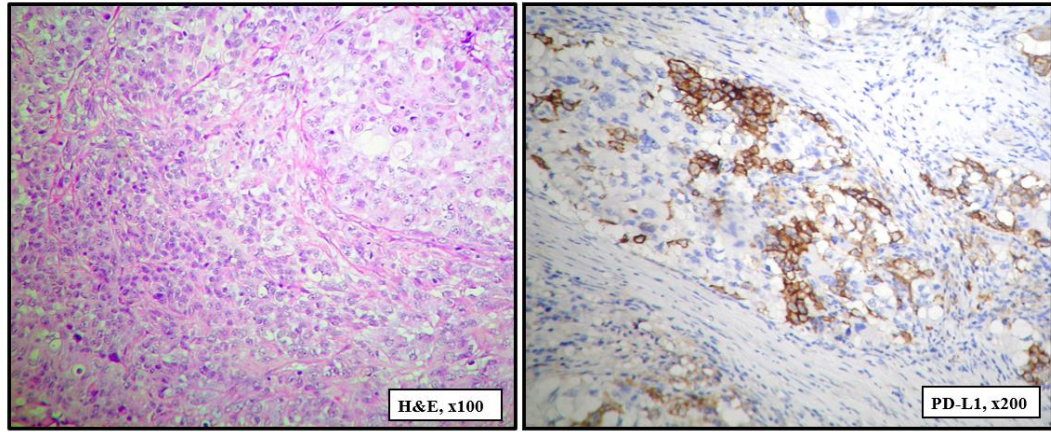
Tablo 20. PD-L1 ($\geq 5\%$) ekspresyonu ile konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi

Değişkenler	Kategoriler	PD-L1 ($\geq 5\%$) Ekspresyonu		χ^2	p
		Pozitif	Negatif		
		n (%)	n (%)		
Nükleer grade	1	0 (0)	25 (25,8)	5,871	0,118
	2	1 (25)	45 (46,4)		
	3	3 (75)	22 (22,7)		
	4	0 (0)	5 (5,2)		
Tümör evresi (pT)	1	2 (50)	46 (47,4)	0,655	0,884
	2	0 (0)	10 (10,3)		
	3	2 (50)	38 (39,2)		
	4	0 (0)	3 (3,1)		
Tümör Nekrozu	Var	3 (75)	62 (63,9)	0,206	0,650
	Yok	1 (25)	35 (36,1)		
Uzak Metastaz	Var	2 (50)	25 (25,8)	1,151	0,283
	Yok	2 (50)	72 (74,2)		
Vital durum	Exitus	1 (25)	38 (39,2)	0,326	0,568
	Hayatta	3 (75)	59 (60,8)		
Cinsiyet	Kadın	3 (75)	50 (51,5)	0,847	0,357
	Erkek	1 (25)	47 (48,5)		
Kategorize Tümör Çapı	≤ 7	2 (50)	71 (73,2)	1,032	0,310
	> 7	2 (50)	26 (26,8)		
RSİ	Var	1 (25)	30 (30,9)	0,063	0,801
	Yok	3 (75)	67 (69,1)		
LVİ	Var	1 (25)	20 (20,6)	0,045	0,832
	Yok	3 (75)	77 (79,4)		
RKİ	Var	4 (100)	46 (47,4)	4,248	0,039
	Yok	0 (0)	51 (52,6)		
PRYDİ	Var	2 (50)	21 (21,6)	1,756	0,185
	Yok	2 (50)	76 (78,4)		
GFİ	Var	0 (0)	3 (3,1)	0,127	0,721
	Yok	4 (100)	94 (96,9)		
RVİ	Var	1 (25)	10 (10,3)	0,854	0,355
	Yok	3 (75)	87 (89,7)		
Lateralite	Sağ	0 (0)	50 (51,5)	4,083	0,043
	Sol	4 (100)	47 (48,5)		

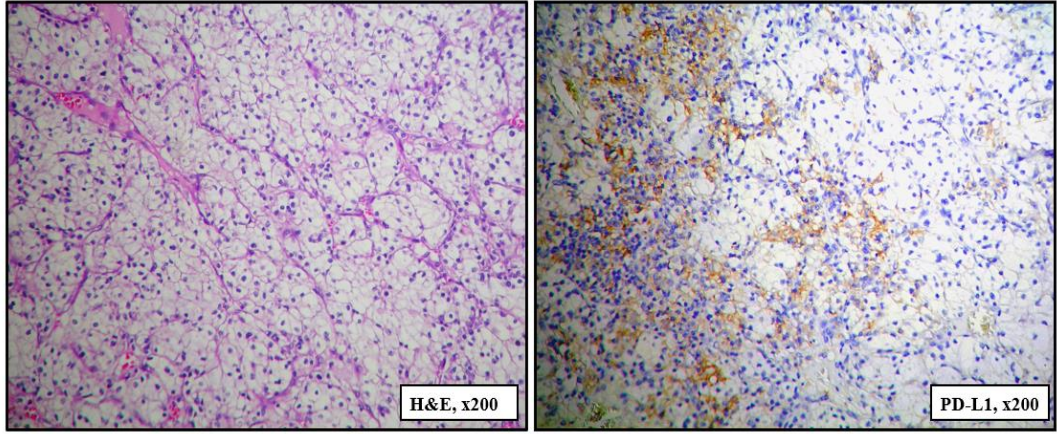
Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RSİ: Renal sinüs invazyonu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, RKİ: Renal kapsül invazyonu, PRYDİ: Perirenal yağ doku invazyonu, GFİ: Gerota fasya invazyonu, RVİ: Renal ven invazyonu



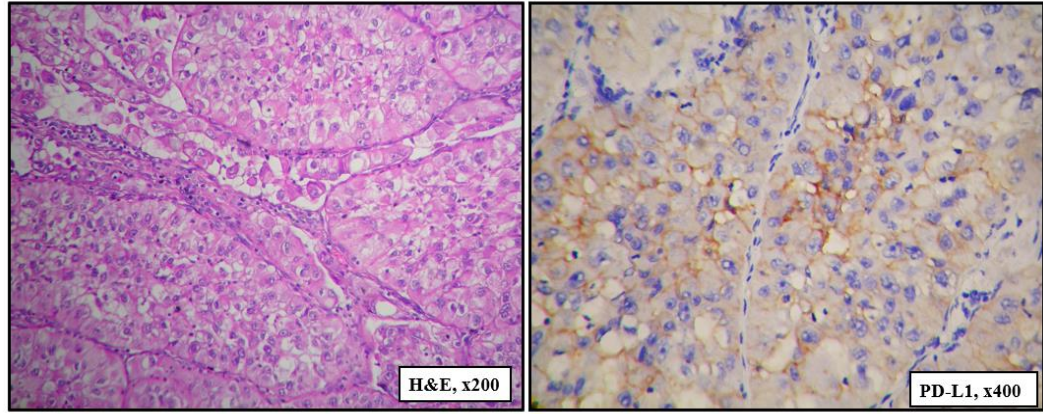
Resim 7. Grade 2 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde kuvvetli membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ)



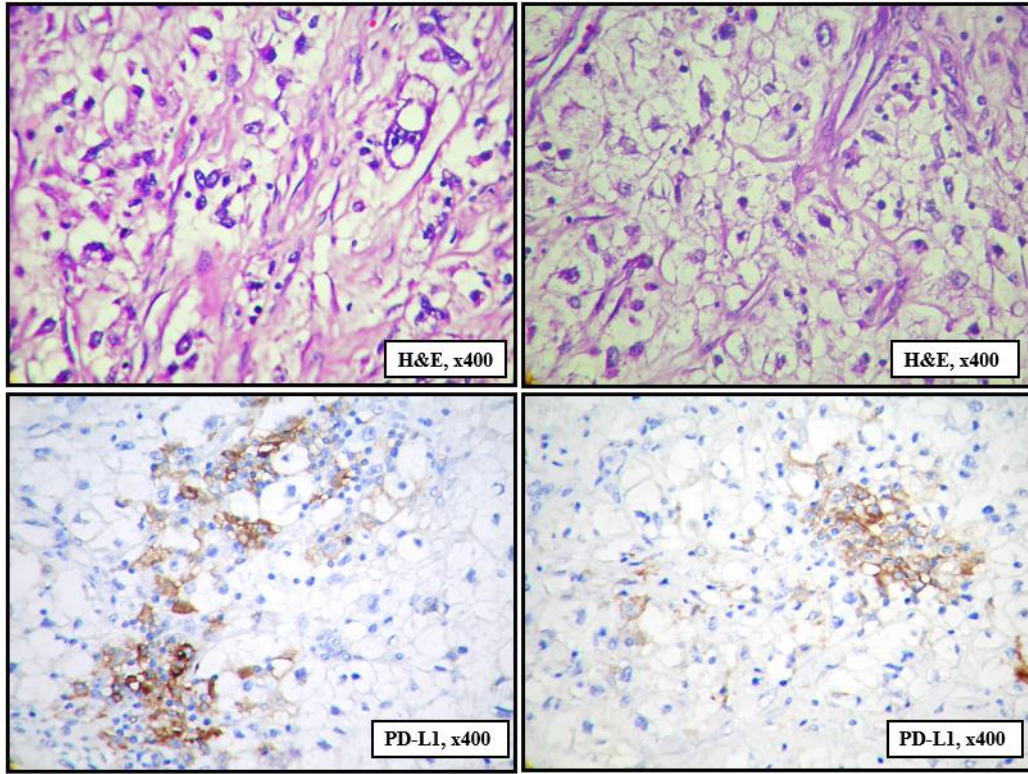
Resim 8. Grade 3 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde kuvvetli membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ)



Resim 9. Grade 2 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde fokal zayıf membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ)



Resim 10. Grade 3 BHRHK olgumuz (sol) ve tümör hücrelerinde fokal zayıf membranöz PD-L1 ekspresyonu (sağ)



Resim 11. Grade 4 BHRHK olgumuz (üst, sağ-sol) ve tümör hücrelerinde fokal zayıf membranöz PD-L1 ekspresyonu (alt, sağ-sol)

5.TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom (RHK), dünya genelinde kanser ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. 2020 GLOBOCAN verilerine göre, RHK, dünyada en sık görülen 14. kanser tipidir. Her yıl yaklaşık 430.000 kişiye RHK teşhisi konmakta ve yaklaşık 180.000 hasta bu kansere bağlı nedenlerle hayatını kaybetmektedir. [23] Türkiye’de ise RHK insidans ve mortalitede kanserler arasında 15. sırada yer almakta olup kanserle ilişkili ölümlerin %1,6’sından sorumlu tutulmaktadır. [66]

RHK, her biri karakteristik histomorfolojik görünüm, genetik değişiklik, moleküler profil ve biyolojik davranış sergileyen çok sayıda alt tipi olan heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır. [67] RHK’nın en sık görülen alt tipi olguların %75’ini oluşturan BHRHK’dır. [3] RHK tedavisinde böbreğe sınırlı lokalize hastalık durumunda en etkili ve sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Cerrahi tedaviden sonra en sık kullanılan tedavi yöntemleri kemoterapi ve radyoterapidir. [68] İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ile ileri evre veya metastatik hastalığın tedavisinde büyük gelişmeler olmakla birlikte, bu tedavilerin klinik sonuçları hala tatmin edici düzeye ulaşmamıştır. [69]

BHRHK’nın klinik seyrini öngörme amacıyla çeşitli klinikopatolojik parametreler kullanılmaktadır. BHRHKda prognozun en önemli göstergesi patolojik tümör evresi olarak kabul edilmektedir. Aynı evre tümörler arasında ise nükleer derece ve nekroz önemli prognostik parametrelerdir. İmmünohistokimyasal ve moleküler biyobelirteçler, BHRHK için potansiyel prognostik faktörler olarak geniş çapta araştırılmış olsa da hünüz klinik uygulamada rutin kullanım için güvenilir bir parametre saptanamamıştır. [24][6] Bununla birlikte geleneksel klinikopatolojik parametreler BHRHK’nın progresyonunu öngörmede ve ileri evre hastalık, uzak metastaz varlığında tedavi ajanı seçiminde yetersiz kalmaktadır. [70]

Literatür incelendiğinde, erkek hastaların kadın hastalara oranla belirgin daha fazla olduğu görülmüştür. [71][72] Bizim çalışmamızda ise

erkek hastalar tümör olgularının %47,5'ünü oluşturmakta olup olgularımızın %52,5'u ise kadın cinsiyette idi.

BHRHK lateralizasyonuna bakıldığında literatürde sağ ve solda görülme oranının eşit olduğu görülmüştür. [71][73] Çalışmamızda olgularımızın %49,5'u sağ böbrek, %50,5'u ise sol böbrek yerleşimli tümörü mevcut olup literatür ile uyumludur. Literatürde BHRHK'nın ortalama tanı yaşına bakıldığında 56 ile 64 yaş aralığında saptandığı görülmektedir. [73][74][75] Bizim çalışmamızda ise olgularımızın ortalama tanı yaşı 60,9 olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur.

Erkek cinsiyet, daha düşük sağkalım süresi, kötü prognoz ve daha agresif seyir ile ilişkilendirilmektedir. [76] Literatürü taradığımızda, Khor ve ark.'nın 842 BHRHK olgusu ile yaptıkları çalışmada yüksek nükleer grade görülen olgularda düşük gradelere kıyasla erkek cinsiyet oranının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. [77] Öner ve ark.'nın 116'sı BHRHK tanılı 180 RHK olgusu ile yaptıkları çalışmada nükleer grade ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. [78] Çalışmamızda, grade arttıkça erkek cinsiyete sahip olgularımızın oranının arttığını gördük. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı olup literatürü desteklemektedir.

Tümör T evresi en önemli prognostik parametre olup ileri tümör T evresi saptanan tümörlerde yüksek nükleer grade beklenmektedir. [71] Literatürü taradığımızda, Chen ve ark.'nın çalışmasında 400'ü BHRHK tanılı olan 511 RHK olgusunda sadece pT1a, pT1b, pT2a ve pT2b evreli olgular dahil edilmiş, yüksek nükleer grade görülen olgularda ileri tümör T evresi saptanma oranının da anlamlı şekilde arttığını raporlamışlardır. [79] Li ve ark.'nın çalışmasında 38045 BHRHK tanılı olan 49586 RHK olgusunda tümör T evresi arttıkça yüksek nükleer grade görülme oranının da anlamlı seviyede arttığı saptanmıştır. [80] Çalışmamızda tümör T evresi ile nükleer grade arasında istatistiksel anlam saptanmamakla birlikte ileri tümör T evresi ile yüksek nükleer grade arasında korelasyon olduğunu görmekteyiz. Kötü prognoz göstergesi olan yüksek tümör T evresi saptanan tümörlerde tümör nekrozu beklenen bir bulgudur. [79] Minervini ve ark.'nın çalışmasında 213 BHRHK olgusunda yüksek tümör T evresi ile tümör nekrozu saptanma

durumu ilişkisi analiz edildiğinde, bulgularının anlamlı olmadığı, ancak var olan tümör nekroz yüzdesini gruplandırarak incelediklerinde yüksek oranlarda tümör nekrozu görülen olgularda ileri tümör T evresi saptanma oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır. [81] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanıli olan 249 RHK olgusunda ileri tümör T evresine sahip olgularda tümör nekrozu saptanma oranının arttığı bildirilmiştir. [71] Chen ve ark.'nın çalışmasında 554'ü BHRHK tanıli olan 702 RHK olgusunda ileri tümör T evresine sahip olgularda tümör nekrozu saptanma oranının belirgin şekilde arttığı ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. [79] Çalışmamızda yüksek tümör T evresi ile tümör nekrozu saptanma oranında artış saptanmakla birlikte parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamamıştır. Belsante ve ark.'nın çalışmasında 419 BHRHK olgusunda tümör T evresi arttıkça LVİ saptanan olgu oranında anlamlı artış olduğunu saptanmıştır. [82] Nahouraii ve ark.'nın çalışmasında 487'i BHRHK tanıli olan 659 RHK olgusunda ileri tümör T evresi ile LVİ saptanan olgu oranında anlamlı şekilde artış olduğu bildirilmiştir. [83] Horiguchi ve ark.'nın çalışmasında 106 BHRHK olgusunda ileri tümör T evresine sahip olgularda LVİ görülme oranının arttığı tespit edilmiş ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [84] Bizim çalışmamızda, ileri tümör T evresi saptanan olgularımızda, düşük evreli olgulara kıyasla LVİ saptama oranımızın arttığını tespit ettik. Verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı olup sonuçlarımız literatürü desteklemektedir. RKİ 2018 AJCC TNM evreleme sisteminde parametre olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte rutinde sıklıkla PRYDİ olmadan RKİ ile karşılaşılmaktadır. Literatürü incelediğimizde, Süer ve ark.'nın çalışmasında 190'ı BHRHK tanıli 247 RHK olgusunda sadece düşük T evreli (T1a, T1b ve T2) olgularda RKİ durumu değerlendirilmiş, tümör T evresi arttıkça RKİ saptanan olguların oranında anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. [85] Cho ve ark.'nın çalışmasında 299 BHRHK olgusunda düşük T evreli (T1a, T1b ve T2) olgularda RKİ durumu değerlendirilmiş, tümör T evresi arttıkça RKİ saptanma oranının da anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [75] Çalışmamızda tümör T evresi arttıkça RKİ saptanma oranının da anlamlı

şekilde arttığını görmekteyiz. Bulgularımız mevcut literatürü desteklemektedir. Tümör T evresi yüksek olgularda daha sık uzak metastaz saptanması beklenen bir durumdur. [86] Literatür tarandığında, Kim ve ark.'nın çalışmasında 3589'u BHRHK tanıılı 4260 RHK olgusunda ileri tümör T evresine sahip olgularda uzak metastaz saptanma oranında anlamlı düzeyde artış olduğu bildirilmiştir. [87] Xue ve ark.'nın çalışmasında 33449 BHRHK olgusunda tümör T evresi arttıkça uzak metastaz saptanma oranının da arttığı ve parametreler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [88] Çalışmamızda ileri tümör T evresine sahip olgularımızın takiplerinde uzak metastaz saptanma oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gördük. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

1971 yılında Skinner ve ark.'nın çalışmasında nükleer özellikler ve prognoz arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. [89] 1982 yılında ise Fuhrman ve ark.'nın çalışmasında oluşturdukları nükleer grade sistemi ile metastaz oranı ve prognozun ilişkisini raporlamışlardır. [90] Fuhrman nükleer grade sistemi uzun yıllar boyunca Dünyada yaygın olarak kabul görmüş ve kullanılmıştır. Günümüzde DSÖ/ISUP nükleer grade sistemi yaygın olarak kullanılmakta ve RHK'nın önemli prognostik parametrelerinden biri olduğu kabul edilmektedir. [24] Tümör nekrozu, aynı evre tümörler için prognozun değerlendirilmesinde nükleer grade ile birlikte kullanılmaktadır ve önemli bir prognostik parametre olduğu bilinmektedir. [24] Minervini ve ark.'nın çalışmasında 203 BHRHK olgusunda tümör nekrozu ile ilişkili klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki ve tümör nekrozunun prognoza etkisi araştırılmış, yüksek nükleer grade görülen olgularda tümör nekrozu saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [81] Teng ve ark.'nın çalışmasında 378 BHRHK olgusunda intratümöral özelliklerin prognoz üzerindeki etkileri araştırılmış, yüksek nükleer grade ile tümör nekrozu varlığı arasında korelasyon tespit edilmiş ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. [91] Khor ve ark.'nın çalışmasında 842 BHRHK olgusunda nükleer grade ile klinikopatolojik parametrelerin ve prognozun ilişkisi araştırılmış, yüksek nükleer grade saptanan olgularda tümör nekrozu görülme oranında anlamlı şekilde artış olduğu saptanmıştır.

[77] Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek nükleer grade izlenen olgularımızda tümör nekrozu görülen olgu oranımızın da arttığını tespit ettik. Yüksek nükleer grade görülen olgularda büyük tümör boyutu saptanma oranı artmaktadır. Khor ve ark.'nın çalışmasında 842 BHRHK olgusunda yüksek nükleer grade izlenen olgularda tümör boyutunda anlamlı artış olduğu raporlanmıştır. [77] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanılı olan 249 RHK olgusunda nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek nükleer grade ile büyük tümör boyutu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bildirilmiştir. [71] Yang ve ark.'nın çalışmasında 631 BHRHK olgusunda tümör boyutu ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada tümör boyutu arttıkça yüksek nükleer grade görülen olguların oranında da artış olduğu saptanmış ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [92] Çalışmamızda olgularımızı 7 cm ve altı ile 7 cm üzeri olgular olarak kategorize ettiğimizde büyük boyutlu tümörlerde yüksek nükleer grade görülme oranının arttığını gördük. Ancak sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte nükleer grade ile ortalama tümör çapı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde yüksek nükleer grade görülen olgularımızda ortalama tümör çapının anlamlı şekilde arttığını tespit ettik. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir. Bedke ve ark.'nın çalışmasında 512'si BHRHK tanılı 572 RHK olgusunda LVİ ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek nükleer grade görülen olgularda LVİ saptanma oranında anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. [93] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanılı olan 249 RHK olgusu ile yaptıkları çalışmada nükleer grade ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek nükleer grade saptanan olgularda LVİ görülme oranında artış saptanmış, verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [71] Çalışmamızda yüksek nükleer grade görülen olgularımızda ile LVİ görülme oranında artış saptanmış olup sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı ve bulgularımız literatür ile uyumludur. Süer ve ark.'nın çalışmasında 190'ı BHRHK tanılı 247 RHK olgusunda düşük (1 ve 2) ve yüksek (3 ve 4) olarak

gruplandıkları nükleer grade ile RKİ ilişkisi değerlendirilmiş, yüksek nükleer grade saptanan olgularda RKİ saptanma oranında anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. [85] Cho ve ark.'nın çalışmasında 299 BHRHK olgusunda RKİ ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, düşük (1 ve 2) ve yüksek (3 ve 4) olmak üzere olgular gruplandırılarak nükleer grade durumları değerlendirilmiş, yüksek nükleer grade saptanan olgularda RKİ görülme oranının arttığı ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. [75] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanılı olan 249 RHK olgusunda nükleer grade ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş, yüksek nükleer grade saptanan olgularda RKİ görülme oranında anlamlı artış saptanmıştır. [71] Bizim çalışmamızda yüksek nükleer grade görülen olgularda RKİ saptanma oranında artış tespit edilmiştir. Sonuçlarımıza göre parametreler arası ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmış olup bulgularımız literatür ile uyumludur. Khor ve ark.'nın çalışmasında 842 BHRHK olgusunda yüksek nükleer grade izlenen olgularda PRYDİ saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [77] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanılı olan 249 RHK olgusunda nükleer grade ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek nükleer grade izlenen olgularda PRYDİ saptanma oranında anlamlı artış olduğu raporlanmıştır. [71] Çalışmamızda yüksek nükleer grade görülen olgularımızda PRYDİ görülme oranı artmış olup sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı ve bulgularımız literatür ile uyumludur. Zhang ve ark.'nın 6 çalışmanın verilerini analiz ettikleri 1072'si BHRHK tanılı olan 1281 RHK olgusunda meta-analiz çalışmasında RSİ ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi analiz edilmiş, yüksek nükleer grade saptanan olgularda RSİ görülme oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [94] Khor ve ark.'nın çalışmasında 842 BHRHK olgusunda yüksek nükleer grade saptanan olgularda RSİ saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [77] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanılı olan 249 RHK olgusunda nükleer grade ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek nükleer grade görülen olgularda RSİ saptanma oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu

raporlanmıştır. [71] Çalışmamızda yüksek nükleer grade izlenen olgularımızda RSİ görülme oranının arttığını tespit etmekle birlikte bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamamıştır. Nükleer grade BHRHK için agresif gidiş ve kötü prognoz ile yakından ilişkili olup yüksek nükleer grade ile uzak metastaz ilişkilendirilmektedir. [95] Kim ve ark.'nın çalışmasında 3589'u BHRHK tanılı 4260 RHK olgusunda yüksek nükleer grade saptanan olguların tanı anında veya takiplerinde uzak metastaz tespit edilme oranının anlamlı seviyede arttığı bildirilmiştir. [87] Xue ve ark.'nın çalışmasında 33449 BHRHK olgusunda yüksek nükleer grade izlenen tümörlerin takiplerinde uzak metastaz ile karşılaşılma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [88] Bizim çalışmamızda nükleer grade arttıkça uzak metastaz saptanan olgularımızın oranı da artmaktaydı. Verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı ve bulgularımız literatür ile uyumludur.

Tümör nekrozu, son yıllarda önemi artan bir parametre olup aynı evreye dahil edilen tümörlerde nükleer grade ile birlikte prognozun değerlendirilmesinde kullanılmakta ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. [24] Pichler ve ark.'nın çalışmasında 1891'i BHRHK tanılı 2333 RHK olgusunda tümör nekrozu ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ilişkisi araştırılmış, tümör nekrozu varlığının daha büyük tümör boyutuyla ilişkili olduğu tespit edilmiş, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. [96] Yang ve ark.'nın çalışmasında 631 BHRHK olgusunda tümör boyutu ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada büyük tümör boyutuna sahip olgularda tümör nekrozu görülme oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [92] Nahouraii ve ark.'nın çalışmasında 487'i BHRHK tanılı olan 659 RHK olgusunda 7 cm eşik değerine göre olgular kategorize edilmiş, tümör boyutu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularda tümör nekrozu görülme oranının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. [83] Çalışmamızda olgularımızı 7 cm eşik değerine göre kategorize ederek tümör boyutu ile tümör nekrozu arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, 7 cm üzeri olgularımızda tümör nekrozu görülme oranının arttığını saptadık. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olup literatür ile

uyumlu idi. Pichler ve ark.'nın çalışmasında 1891'i BHRHK tanı 2333 RHK olgusunda tümör nekrozu ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ilişkisi araştırılmış, tümör nekrozu görülen olgularda ile vasküler invazyon görülme sıklığında anlamlı artış olduğu raporlanmıştır. [96] Bedke ve ark.'nın çalışmasında 512'si BHRHK tanı 572 RHK olgusunda LVİ ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, tümör nekrozu saptanan olgularda ile LVİ görülme oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [93] Çalışmamızda tümör nekrozu saptanan olgularımızda, saptanmayanlara kıyasla LVİ görülme oranının arttığı tespit edilmiştir. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Tümör boyutu TNM evreleme sisteminde böbreğe sınırlı RHKlarda evreyi belirleyen temel kriterdir. Literatür tarandığında, büyük tümör boyutunun kötü prognostik parametreler ile ilişkili olduğu görülmektedir. [24] [77] [97] Ha ve ark.'nın çalışmasında 3576 lokalize BHRHK olgusunda LVİ ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ilişkisi incelenmiş, LVİ saptanan olgularda ortalama tümör boyutunun görülmeyenlere kıyasla arttığını saptamış, artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. [98] Yang ve ark.'nın çalışmasında 631 BHRHK olgusu ile yaptıkları çalışmada tümör boyutu ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada büyük tümör boyutuna sahip grupta LVİ görülme oranının arttığı tespit edilmiş ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [92] Çalışmamızda tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularımızda LVİ görülme oranı artmakla birlikte verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bonsib ve ark.'nın çalışmasında 120'si BHRHK tanı 162 RHK olgusunda RSİ ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, büyük tümör boyutuna sahip olgularda RSİ saptanma oranının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. [99] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanı olan 249 RHK olgusunda büyük tümör boyutuna sahip vakalarda RSİ saptanma oranının da belirgin şekilde arttığı ve verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [71] Çalışmamızda olgularımızı 7 cm eşik değerine göre kategorize ederek tümör boyutu ile RSİ arasındaki ilişkiyi

incelediğimizde, 7 cm üzeri olgularımızda RSİ görülme oranının arttığını saptadık. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olup literatür ile uyumlu idi. Rouach ve ark.'nın çalışmasında 202'si BHRHK tanı 305 RHK olgusunda lokalize (T1 ve T2) tümörlerde RKİ'nin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş, RKİ saptanan tümörlerde saptanmayanlara kıyasla ortalama tümör boyutunun daha büyük olduğu ve sonuçların anlamlı olduğu bildirilmiştir. [100] Turun ve ark.'nın çalışmasında 420'si BHRHK tanı 508 RHK olgusunda RKİ ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi değerlendirilmiş, RKİ saptanan olgularda ortalama tümör boyutunun anlamlı şekilde daha büyük olduğu raporlanmıştır. [101] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanı olan 249 RHK olgusunda tümör boyutu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada büyük tümör boyutuna sahip tümörlerde RKİ saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [71] Çalışmamızda tümör boyutunu kategorize ederek klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini incelediğimizde tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularda RKİ görülme oranının arttığını tespit ettik. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olup literatür ile uyumludur. Yoo ve ark.'nın çalışmasında 682'si BHRHK tanı 860 RHK olgusunda tümör boyutu ile diğer prognostik önemi olan klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, tümör boyutu 7 cm ve altı olan tümörlerde yaptıkları analizde PRYDİ saptanan tümörlerin ortalama tümör boyutunun daha büyük olduğu tespit edilmiş ve sonuçların anlamlı olduğu raporlanmıştır. [102] Kume ve ark.'nın çalışmasında 2531 BHRHK tanı 2582 RHK olgusunda PRYDİ ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalımın ilişkisi araştırılmış, büyük tümör boyutuna sahip tümörlerde PRYDİ saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [103] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanı olan 249 RHK olgusunda tümör boyutu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş, büyük tümör boyutu ve PRYDİ saptanma oranı artışında pozitif korelasyon saptanmış ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [71] Çalışmamızda kategorize ettiğimiz tümör boyutu ile PRYDİ ilişkisini analiz ettiğimizde, 7

cm üzeri olgularımızda PRYDİ saptanma oranının anlamlı şekilde arttığını tespit ettik. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Rutin uygulamada sıklıkla karşılaşılmamasına rağmen RKİ, TNM evreleme sisteminde değerlendirilmeyen ve literatürde çok az ilgi görmüş parametrelerden biridir. Literatürde çok az çalışma olması nedeniyle RKİ'nun sağkalım ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. [75] [104] [105] Klatte ve ark.'nın çalışmasında 409'u BHRHK tanı 519 RHK olgusunda böbrek dokusuna sınırlı tümörlerde vasküler invazyon ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ilişkisi araştırılmış, RKİ ile vasküler invazyon arasında pozitif korelasyon saptanmakla birlikte sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır. [104] Cho ve ark.'nın çalışmasında 299 BHRHK olgusunda RKİ ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemiş, RKİ saptanan olgularda vasküler invazyon görülme oranının da anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. [75] Çalışmamızda RKİ saptanan olgularımızda, saptanmayanlara kıyasla LVİ görülme oranının arttığını tespit ettik. Verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı olup bulgularımız literatür ile uyumludur.

TNM evrelemesine göre T3 ve T4 evreleri, tümörün böbrek dokusunu aşarak ekstrarenal dokulara invazyonunu tanımlamaktadır. T3 evresi, PRYDİ, RSİ veya RVİ olan ancak Gerota fasyasına ve adrenal glanda ipsilateral invazyon göstermeyen tümörler şeklinde tanımlanmaktadır. [24] Literatür incelendiğinde T3 evresi kriterlerinin prognostik önemini karşılaştıran birçok çalışma mevcut olmakla birlikte herbir kriteri ayrı olarak ele alıp konvansiyonel klinikopatolojik kriterlerle karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Margulis ve ark.'nın çalışmasında 291'i BHRHK tanı 365 RHK olgusunda PRYDİ ile RSİ'nin nükleer grade, ortalama tümör boyutu, LVİ ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik önemleri karşılaştırılmış, RSİ görülen tümörlerde LVİ saptanma oranının daha yüksek olduğu, ancak verilerin istatistiksel anlamlı değere ulaşmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, sadece RSİ veya sadece PRYDİ görülen tümörlere kıyasla her ikisini birlikte gösteren tümörlerde uzak metastaz

görölme oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [106] Poon ve ark.'nın çalışmasında 153'ü BHRHK tanı 230 RHK olgusunda PRYDİ ile RSİ'nin nükleer grade, kategorize tümör boyutu, ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik önemi karşılaştırılmış, RSİ izlenen tümörlerde yüksek nükleer grade, büyük tümör boyutu ve uzak metastaz görölme oranının arttığı saptanmış, RSİ daha agresif klinik seyirle ilişkilendirilmiş ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. [107] Baccos ve ark.'nın çalışmasında 98'i BHRHK tanı 122 RHK olgusunda PRYDİ ve RSİ ile RVİ nükleer grade, ortalama tümör boyutu, tümör nekrozu ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik önemi kıyaslanmış, ekstrarenal invazyon yerleri ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. [108] Chen ve ark.'nın çalışmasında 492'si BHRHK tanı 625 RHK olgusunda PRYDİ ile RVİ'nin nükleer grade, ortalama tümör boyutu ve tümör nekrozu gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik önemleri karşılaştırılmış, RVİ izlenen olgularda ortalama tümör boyutunun daha büyük olduğu tespit edilmiş, RVİ görülen olguların PRYDİ görülen olgulara kıyasla daha kısa sağkalım ve daha kötü prognozla ilişkili olduğunu raporlanmıştır. [79] Zhang ve ark.'nın 6 çalışmanın verilerini analiz ettikleri 1072'si BHRHK tanı olan 1281 RHK olgusu ile yaptıkları meta-analiz çalışmasında RSİ ile PRYDİ'nin nükleer grade, uzak metastaz ve tümör nekrozu gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik önemleri kıyaslanmış, yüksek nükleer grade ve tümör nekrozu ile RSİ arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve RSİ'nin daha kısa sağkalım ve daha kötü prognozla ilişkili olduğu raporlanmıştır. [94] Shah ve ark.'nın çalışmasında 563 BHRHK olgusunda RSİ, PRYDİ ve RVİ görülen olgular sınıflandırılarak ortalama tümör boyutu, tümör nekrozu, nükleer grade gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri ve prognostik değerleri karşılaştırılmış, izole ekstrarenal bölge tutulumları arasında klinikopatolojik veriler ve sağkalım yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmamakla birlikte ekstrarenal bölgelerin kombine tutulumu saptanan olgularda daha büyük ortalama tümör boyutu, tümör nekrozu görülen olguların oranında

artış, daha yüksek nükleer grade ve kısa sağkalım süresi tespit edilmiş, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. [109] Lai ve ark.'nın çalışmasında 112'si BHRHK tanıılı 173 RHK olgusunda ekstrarenal yağ doku invazyonu ile RVİ tümör boyutu, nükleer grade, LVİ, tümör nekrozu ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri ve prognostik değerleri kıyaslanmış, RVİ izlenen olgularda LVİ ve uzak metastaz saptanma oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [110] Wu ve ark.'nın çalışmasında 4297'si BHRHK tanıılı 4834 RHK olgusunda izole ekstrarenal invazyon durumları ile kombine ekstrarenal invazyonun tümör boyutu, nükleer grade ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri ve prognostik önemleri karşılaştırılmış, kombine ekstrarenal invazyon saptanan tümörlerde yüksek nükleer grade, büyük tümör boyutu ve uzak metastaz saptanma oranında artış saptanmış, sonuçların anlamlı olduğu raporlanmıştır. [111] Çalışmamızda ekstrarenal invazyonlar ayrı birer parametre olarak kabul edilmiş ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri araştırılmıştır. Bulgularımıza göre RSİ izlenen olgularda büyük tümör boyutu, LVİ, uzak metastaz ve RKİ saptanma oranlarının anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Bununla birlikte PRYDİ saptanan olgularımızda büyük tümör boyutu, tümör nekrozu, LVİ, uzak metastaz, RKİ ve Gerota fasya invazyonu görülme oranlarının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Benzer şekilde, RVİ tespit edilen olgularımızda da LVİ ve uzak metastaz saptanma oranları anlamlı şekilde artmıştır.

Literatürde birçok çalışma RVİ, RSİ, PRYDİ ve bu parametrelerin kombinasyonlarını sağkalım ilişkileri ve klinikopatolojik parametreler yönlerinden kıyaslamaktadır. Bununla birlikte bu parametrelerin birbiri ile ilişkisini inceleyen çalışma çok azdır. Kume ve ark.'nın çalışmasında 2531 BHRHK tanıılı 2582 RHK olgusunda PRYDİ ve RSİ'nin klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ilişkisi araştırılmış, hem sadece PRYDİ saptanan olgularda hem de sadece RSİ saptanan olgularda RVİ görülme oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [103] Chrabanska ve ark.'nın çalışmasında 203'ü BHRHK tanıılı 249 RHK olgusunda RVİ ile PRYDİ ve RSİ arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte RSİ saptanan olgularda

PRYDİ saptanma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [71] Bizim çalışmamızda RSİ saptanan olgularımızda hem PRYDİ hem de RVİ saptanma oranımızın anlamlı şekilde arttığını ve PRYDİ saptanan olgularımızda RVİ görülme oranının anlamlı şekilde arttığını görmekteyiz. Sonuçlarımız mevcut literatürü desteklemektedir.

BHRHK hastalarının yaklaşık %18-30'unda tanı anında klinik tarafından uzak metastaz saptanmaktadır. Bununla birlikte, lokalize BHRHK hastalarının %33'ünde ise tümör rezeksiyonu sonrası uzak metastaz saptanmaktadır. [112] Metastatik BHRHK için 5 yıllık genel sağkalım oranı %12 olup uzak metastaz varlığı kısa süreli sağkalımla yakın ilişkilidir. [95] Yoo ve ark.'nın çalışmasında 682'si BHRHK tanılı 860 RHK olgusunda büyük tümör boyutuna sahip olguların takiplerinde uzak metastaz saptanma oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır. [102] Dabestani ve ark.'nın çalışmasında 2403'ü BHRHK tanılı 3107 RHK olgusunda metastatik hastalık ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış, tümör boyutu arttıkça metastatik hastalık görülme oranında artış tespit edilmiştir. Araştırmacılar, verilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu raporlamışlardır. [113] DiNatale ve ark.'nın çalışmasında 304 BHRHK olgusunda tümör boyutu ile klinikopatolojik parametreler ve prognoz ilişkisi araştırılmış, büyük tümör boyutuna sahip hastalarda metastatik hastalık saptanma oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. [114] Çalışmamızda, kategorize ettiğimiz tümör boyutu ile uzak metastaz ilişkisini incelediğimizde, tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularımızda uzak metastaz saptanma oranının anlamlı şekilde yüksek olduğunu görmekteyiz. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Horiguchi ve ark.'nın çalışmasında 106 BHRHK olgusunda LVİ ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, LVİ saptanan olguların takiplerinde uzak metastaz saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [84] Bedke ve ark.'nın çalışmasında 512'si BHRHK tanılı 572 RHK olgusunda LVİ ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış, LVİ saptanan olgularda uzak metastaz saptanma oranının arttığı ve sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [93]

Çalışmamızda LVİ saptanan olgularımızın takiplerinde LVİ saptanmayanlara kıyasla uzak metastaz saptanma oranının anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Kim ve ark.'nın çalışmasında 3589'u BHRHK tanılı 4260 RHK olgusunda uzak metastaz ile klinikopatolojik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş, RKİ saptanan olgularda uzak metastaz saptanma oranının da anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. [87] Çalışmamızda RKİ saptanan olgularımızın takiplerinde uzak metastaz saptanma oranının anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik. Literatürde RKİ ile uzak metastaz ilişkisini inceleyen çok az çalışma olmakla birlikte, çalışmamızın sonuçlarının mevcut literatürü desteklediğini görmekteyiz.

Tümör T evresi BHRHK olgularında en önemli prognostik parametre olarak tanımlanmaktadır. [24] Literatür tarandığında, Lai ve ark.'nın çalışmasında 112'si BHRHK tanılı 173 RHK olgusunda klinikopatolojik parametreler ile sağkalım ilişkisi incelenmiş, yüksek tümör T evresi saptanan olgularda genel sağkalım süresi anlamlı şekilde kısaldığı raporlanmıştır. [110] Kim ve ark.'nın çalışmasında 3589'u BHRHK tanılı 4260 RHK olgusunda hastaların tümör T evresinin genel sağkalım, kanser-spesifik sağkalım, rekürrenssiz sağkalım ve metastazsız sağkalım sürelerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, yüksek tümör evresi (T3 ve T4) izlenen olgularda kısa genel sağkalım süresi saptanmış olup sonuçların anlamlı olduğunu raporlanmıştır. [87] Bizim çalışmamızda ileri tümör T evresi ile kısa genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Nükleer grade BHRHK için önemli bir prognostik parametre olup yüksek nükleer grade saptanan tümörlerde daha kısa sağkalım süresi ve agresif seyir beklenmektedir. Literatür tarandığında, Kuthi ve ark.'nın çalışmasında 774'ünü BHRHK tanılı olguların oluşturduğu 928 RHK olgusunda çeşitli prognostik patolojik parametreler ile genel sağkalım ilişkisi incelenmiş, yüksek DSÖ/İSUP nükleer grade saptanan olgularda, düşük nükleer grade görülen olgulara kıyasla anlamlı düzeyde daha kısa genel sağkalım süresi bildirilmiştir. [73] Delahunt ve ark.'nın çalışmasında 3017

BHRHK olgusunda nükleer grade ile genel sağkalım ilişkisi değerlendirilmiş, nükleer grade arttıkça genel sağkalımın anlamlı ölçüde kısaltıldığı raporlanmıştır. [115] Kim ve ark.'nın çalışmasında 3589'u BHRHK tanılı 4260 RHK olgusunda nükleer grade durumunun genel sağkalım, kanser-spesifik sağkalım, rekürrenssiz sağkalım ve metastazsız sağkalım sürelerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, yüksek nükleer grade (grade 3 ve grade 4) izlenen olgularda daha kısa genel sağkalım süresi saptanmış olup sonuçların anlamlı olduğu raporlanmıştır. [87] çalışmamızda nükleer grade ile genel sağkalım süresi ilişkisi incelendiğinde, grade 3 ve grade 4 tümörlerde, grade 1 ve grade 2 tümörlere kıyasla daha kısa genel sağkalım süresi saptanmış olup sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumludur.

Tümör nekrozu BHRHK için prognozla ilişkilendirilen bir parametre olup nekroz saptanan tümörlerde düşük sağkalım süresi ve kötü prognoz beklenmektedir. [96][116] Literatür tarandığında, Zhang ve ark.'nın çalışmasında 34 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde tümör nekrozunun prognostik önemi araştırılmış, tümör nekrozunun düşük genel sağkalım, kanser-spesifik sağkalım, rekürrenssiz ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. [117] Renshaw ve ark.'nın çalışmasında 446 BHRHK olgusunda tümör nekrozunun prognostik önemi ve sağkalım ile ilişkisi araştırılmış, tümör nekrozu oranının %10 üzerinde olması ile kısa genel sağkalım ilişkisinin anlamlı olduğu bildirilmiştir. [118] çalışmamızda tümör nekrozu ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde, tümör nekrozu görülen olgularımızda, nekroz saptanmayanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım süresi tespit edilmiş olup sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumludur.

Tümör boyutu, tümör T evresini etkileyen önemli bir prognostik parametre olup büyük boyutlu tümörlerde daha kısa sağkalım süresi beklenmektedir. [114][92] Jiang ve ark.'nın çalışmasında 4054'  BHRHK tanılı 4499 metastatik RHK olgusunu 7 cm eşik değerine göre gruplandırarak genel sağkalım süreleri karşılaştırılmış, tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularda kısa genel sağkalım süresi saptanmış ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. [119] Li ve ark.'nın çalışmasında

38045'i BHRHK tanılı 49586 RHK olgusunda genel sağkalım ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularda anlamlı düzeyde daha kısa genel sağkalım süresi saptandığı bildirilmiştir. [80] Çalışmamızda tümör boyutunu 7 cm eşik değerine göre kategorize ettiğimizde, tümör boyutu 7 cm üzeri olan olgularımızda, 7 cm ve altı olanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım süresi saptadık. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

LVİ'nin prognostik önemi RHK olguları için tartışmalı olmaya devam etmektedir. Literatürü taradığımızda, Katz ve ark.'nın çalışmasında 641'i BHRHK tanılı 841 RHK olgusunda LVİ'nin genel sağkalım ile ilişkisi araştırılmış, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve LVİ'nun RHK olgularının prognozunu öngörmede kullanılamayacağı yorumu yapılmıştır. [120] Belsante ve ark.'nın çalışmasında 419 BHRHK olgusunda LVİ ile hastalısız sağkalım ve kanser-spesifik sağkalım ilişkisi incelenmiş, LVİ saptanan olgularda anlamlı düzeyde kısa sağkalım süresi olduğu raporlanmıştır. [82] Bedke ve ark.'nın çalışmasında 512'si BHRHK tanılı 572 RHK olgusunda LVİ ile kanser-spesifik sağkalım ilişkisi araştırılmış, LVİ izlenen olgularda kısa sağkalım süresi saptanmış ve LVİ sağkalım ve prognozun belirteçlerinden biri olduğu bildirilmiştir. [93] Çalışmamızda LVİ saptanan olgularımızda, LVİ saptanmayanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım süresi tespit edilmiş olup verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı ve bulgularımız literatür ile uyumludur.

Prognostik önemi hakkındaki çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte RKİ kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmektedir. Literatürü taradığımızda, Klatte ve ark.'nın çalışmasında 409'u BHRHK tanılı 519 RHK olgusunda RKİ'nin prognostik önemi incelenmiş, RKİ saptanan hastalarda rekürrenssiz sağkalımın anlamlı şekilde kısaldığı bildirilmiştir. [104] Ha ve ark.'nın çalışmasında 2733 BHRHK olgusunda RKİ ile sağkalım ilişkisi incelenmiş, RKİ saptanan olgularda anlamlı düzeyde rekürrens riskinde artış bildirilmiştir. [98] Cho ve ark.'nın çalışmasında 299 BHRHK olgusunda RKİ'nin prognostik değerini araştırılmış, RKİ saptanan olgularda kanser-spesifik sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım süresinin anlamlı şekilde kısaldığı

raporlanmıştır. [75] Çalışmamızda RKİ tespit edilen olgularda, RKİ saptanmayanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım süresi tespit edilmiş olup bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumludur.

PRYDİ, RSİ ve RVİ lokal ileri evre hastalığı tanımlayan kriterler olup bu invazyonlardan herhangi biri tespit edilen tümörler AJCC TNM evreleme sisteminin 7. baskısından beri T3a olarak tanımlanmaktadır. Bu kriterlerin görüldüğü tümörlerde, görülmeyenlere kıyasla daha kısa sağkalım süresi görüldüğü bilinmekle birlikte kriterlerin birbirleri ile prognostik öneminin kıyaslaması günümüzde de devam etmektedir. Chen ve ark.'nın çalışmasında 492'si BHRHK tanı 625 RHK olgusunda sadece PRYDİ saptanan 94 olgu ile sadece RVİ saptanan 20 olgunun hastalıksız sağkalım süresi analiz edilmiş, RVİ saptanan olgularda PRYDİ saptanan olgulara kıyasla anlamlı kısa sağkalım süresi tespit edilmiştir. [79] Baccos ve ark.'nın çalışmasında 98'i BHRHK tanı 122 RHK olgusunda PRYDİ veya RSİ ile RVİ'nin prognostik önemi karşılaştırılmış, sadece PRYDİ veya RSİ görülen olgular ile sadece RVİ görülen olgulara kıyasla, PRYDİ, RSİ ve RVİ'nin birlikte görüldüğü olgularda daha kısa kanser-spesifik sağkalım süresi bildirilmiştir. [108] Zhang ve ark.'nın 6 çalışmanın verilerini analiz ettikleri 1072'si BHRHK tanı olan 1281 RHK olgusu ile yaptıkları meta-analiz çalışmasında RSİ ile PRYDİ'nin prognostik önemi karşılaştırılmış, RSİ'nin daha kısa kanser-spesifik sağkalım ve daha kötü prognozla ilişkili olduğu raporlanmıştır. [94] Kume ve ark.'nın çalışmasında 2531 BHRHK tanı 2582 RHK olgusunda PRYDİ, RSİ ve RVİ'nin sağkalım ilişkisi araştırılmış, PRYDİ, RSİ ve RVİ'nin kanser-spesifik sağkalımı anlamlı şekilde kısalttığı saptanmıştır. [103] Thompson ve ark.'nın çalışmasında 162'sinde sadece PRYDİ ve 43'ünde sadece RSİ saptanan 205 BHRHK olgusunda iki parametrenin sağkalım üzerindeki etkisi kıyaslanmış, RSİ saptanan olgularda PRYDİ saptanan olgulara kıyasla daha kısa kanser-spesifik sağkalım süresi bildirilmiştir. [121] Çalışmamızda PRYDİ, RSİ ve RVİ'nin genel sağkalım üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Sonuçlarımız üç parametrenin de genel sağkalım süresini anlamlı şekilde kısalttığını göstermiş olup bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Günümüzde insidental olarak saptanan böbrek dokusuna sınırlı tümörlerin oranı artmıştır. Buna rağmen hala olguların %15-30'u tanı anında uzak metastaz saptanmaktadır. [1] Bununla birlikte, lokalize BHRHK hastalarının yaklaşık %30'unda da tümör rezeksiyonunu takip eden süreçte uzak metastazlar saptanmaktadır. Metastatik BHRHK için 5 yıllık genel sağkalım oranı %12 olup uzak metastaz varlığı kısa süreli sağkalımla yakından ilişkilidir. [95][122] Zhang ve ark.'nın çalışmasında 35151 BHRHK olgusunda genel sağkalım ile konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi analiz edilmiş, uzak metastaz saptanan olgularda anlamlı şekilde kısa genel sağkalım süresi tespit edilmiştir. [123] Çalışmamızda uzak metastaz saptanan olgularımızda, saptanmayanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım süresi saptanmış olup verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı ve bulgularımız literatür ile uyumludur.

PD-1/PD-L1 yolağı önemli immün denetim noktalarından biri olup literatürde PD-1 yolağının aktivasyonu ile T lenfositlerin periferik doku toleransının sağlayan önemli bir mekanizma olduğu ve bu sayede dokuların otoimmün saldırıdan koruğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. PD-1'in ligandlarından olan PD-L1, T ve B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, mezenkimal kök hücreler, çeşitli periferik organ ve dokulardan yaygın olarak eksprese edilmektedir. PD-1/PD-L1 yolağı ile immün sistem yanıtı sınırlandırılmakta ve dokular otoimmünitenin neden olabileceği hasardan korumaktadır. [12]

İmmün denetim mekanizmaları sayesinde periferik dokular immün sistemin aşırı yanıtından korunmakla birlikte birçok tümör de bu yolakları immün sistemin yanıtından kaçış amacıyla kullanabilmektedir. Literatürde çeşitli solid organ tümörlerinde (kolorektal, mide, böbrek, prostat, akciğer, over, özofagus, mesane, pankreas) ve hematolojik malignitelerde (folliküler lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma) tümör hücreleri tarafından PD-L1 eksprese edilebildiği ve bu şekilde tümör tarafından immün sistem yanıtının inhibe edildiği saptanmıştır. [33][60][124] PD-L1 ekspresyonunun olumsuz prognostik bulgular ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur. [12][113][126][127]

Literatürde BHRHK için PD-L1 ekspresyonu ile prognostik önemi ve konvansiyonel prognostik parametreler ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlı ve mevcut çalışma sonuçları çelişkilidir. [70][97][7][14]

Tümör T evresi en önemli prognostik parametre kabul edilmekte olup PD-L1 eksprese eden tümörlerde daha ileri tümör T evresi beklenmektedir. Thompson ve ark.'nın çalışmasında immünohistokimya yöntemi ile 429 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş, çalışmada PD-L1 için 5H1 klonu kullanılmış, eşik değer olarak tümör hücrelerinin %10 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik PD-L1 eksprese etme kriteri belirlenmiştir. Çalışmada, ileri tümör T evresi görülen olgularda, düşük evreli olgulara kıyasla PD-L1 pozitif olgu oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [13] Shin ve ark.'nın çalışmasında 214'ü BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ile prognostik parametreler ve sağkalım ilişkisi araştırılmış, çalışmada PD-L1 değerlendirilmesi için E1L3N klonu kullanılmış, tümör hücrelerinin boyanma şiddeti ve yüzdesine göre skorlama yapılmış, %5 ve üzeri, orta derecede veya şiddetli, membranöz veya sitoplazmik ekspresyon gösteren olgular pozitif kabul edilmiştir. Çalışmada, ileri tümör T evresi saptanan olgularda PD-L1 pozitif olgu oranının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. [69] Wang ve ark.'nın 10 çalışmanın verilerini analiz ettikleri 1404'ü BHRHK tanılı olan 1863 RHK olgusu ile yaptıkları meta-analizde, PD-L1 ekspresyonu ile prognostik parametreler ve sağkalımın ilişkisi incelenmiş, çalışmalarda çeşitli PD-L1 klonları (5H1, CD274, E1L3N, 405.9A11 ve 130,021) kullanılmış, PD-L1 pozitif kabul etme kriterlerinde çalışmalar arasında değişkenlik olduğu görülmüştür. Çalışmada sadece BHRHK olguları analiz edildiğinde tümör T evresi ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [68] Zhang ve ark.'nın çalışmasında 127'si BHRHK tanılı 163 RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve prognoz ilişkisi incelenmiş, PD-L1 immünohistokimyasal analizi için ZM-0170 klonu kullanılmış, tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu 0 ile 3 arasında derecelendirilmiş, negatif olgular 0 kabul edilirken kuvvetli ve diffüz membranöz ekspresyon gösteren tümörler 3 şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile

tümör T evresi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. [128] Çalışmamızda tümör T evresi ile PD-L1 ekspresyonunun her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yüksek nükleer grade izlenen tümörlerde PD-L1 ekspresyonu saptanma oranında artış beklenmektedir. [13][69] Literatürü taradığımızda, Carlsson ve ark.'nın çalışmasında 273'ü BHRHK tanılı 346 RHK olgusunda tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonunun ile klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisi incelenmiş, PD-L1 immünohistokimyasal analizi için SP142 ve 28.8 klonları kullanılmış, tümör hücrelerinde %5 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Çalışmada yüksek nükleer grade izlenen olgularda PD-L1 ekspresyonu saptanma oranının arttığı ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. [8] Lee ve ark.'nın çalışmasında 527'si BHRHK tanılı 591 RHK olgusunda tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, PD-L1 immünohistokimyasal analizi için SP142, E1L3N ve 22C3 klonları kullanılmış, tümör hücrelerinde %1 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Çalışmada yüksek nükleer grade saptanan olguların, düşük nükleer grade olgular ile kıyaslandığında PD-L1 pozitif vaka oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [129] Wang ve ark.'nın 10 çalışmanın verilerini analiz ettikleri meta-analizde, sadece BHRHK olguları değerlendirildiğinde, yüksek DSÖ/ISUP nükleer grade saptanan olgularda PD-L1 pozitif olgu oranının da anlamlı şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır. [68] Bununla birlikte, Abbas ve ark.'nın çalışmasında 177 BHRHK olgusunda, tümöral hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalımın ilişkisi incelenmiş, çalışmada CD274 klonu kullanılmış, olguları PD-L1 pozitif kabul etmek için eşik değeri %1 ve üzeri olarak belirlenmiştir. Çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile nükleer grade arasında ilişki saptanmamıştır. [7] Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda tümöral hücrelerin PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalımın ilişkisi araştırılmış, PD-L1 antikoru olarak ABCAM kullanılmış, olgular %5 ve üzeri

membranöz veya sitoplazmik ekspresyon eşik değerine göre değerlendirilmiştir. Çalışmada DSÖ/ISUP nükleolar grade ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. [130] Çalışmamızda her iki PD-L1 ekspresyonu eşik değerimizde de PD-L1 ekspresyonu ile nükleer grade ilişkisi benzerlik gösterdi. Verilerimize göre nükleer grade arttıkça PD-L1 pozitif olgu saptanma oranımız artmakla birlikte sonuçlarımız anlamlı istatistiksel değere ulaşamadı.

Tümör nekrozu önemli bir prognostik parametrelerden biridir. Tümör nekrozu ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki raporlanan birçok çalışma mevcuttur. [6][13][131] Literatürü taradığımızda, Wang ve ark.'nın 10 çalışmanın verilerinin analiz edildiği meta-analiz çalışmasında, sadece BHRHK olgularının değerlendirildiği analizde tümör nekrozu saptanan olgularda, saptanmayanlara kıyasla PD-L1 pozitif olgu oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [68] Shin ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 pozitif olgularda, tümör nekrozu saptanma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [69] Bununla birlikte, Leite ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında ilişki saptanmamıştır. [130] Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalımın ilişkisi araştırılmış, PD-L1 immünohistokimyasal analizinde 130021 klonu kullanılmış, tümör hücrelerinin PD-L1 eksprese etme yüzdesi ve boyanmalarının şiddetine göre H-skoru belirlenerek olgular değerlendirilmiştir. Çalışmada, PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [132] Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi incelenmiş, PD-L1 antikoru olarak SP263 klonu kullanılmış ve ekspresyonu değerlendirmede %5 ve üzeri membranöz ekspresyon eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında ilişki saptanmamıştır. [133] Çalışmamızda her iki eşik değerimizde de PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu ilişkisi benzerlik gösterdi. PD-L1 ekspresyonu saptanan

olgularımızda tümör nekrozu saptanma oranında artış tespit etmekle birlikte sonuçlarımız anlamlı istatistiksel değere ulaşamadı.

Tümör boyutu, böbrek dokusuna sınırlı tümörlerde patolojik tümör evresini belirleyen temel kriter olup prognoz için önemli bir parametredir. Tümör boyutu ile PD-L1 ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. [13][130][131][132] Literatür tarandığında, Thompson ve ark.'nın çalışmasında, büyük tümör boyutuna sahip olguların, PD-L1 pozitif olma oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. [13] Shin ve ark.'nın çalışmasında, tümör boyutu ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [69] Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile ortalama tümör boyutu arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı bildirilmiştir. [133] Abbas ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [7] Bizim çalışmamızda her iki PD-L1 ekspresyonu eşik değerimizde de kategorize tümör boyutu ilişkisi benzerlik gösterdi. Olgularımızdan tümör boyutu 7 cm üzeri olan grupta, 7 cm ve altı olan gruba kıyasla PD-L1 ekspresyonu saptana olgu oranında artış tespit etmekle birlikte sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi.

BHRHK olgularında LVİ'nin önemi tartışmalıdır. Literatür tarandığında, LVİ durumunun prognoz üzerindeki etkisi hakkındaki çalışmalar çelişkili olmaya devam etmektedir. [82][84][120] MVİ tümörün küçük kan damarlarına ve lenfatik damarlara invazyonu olarak tanımlanmaktadır. MVİ de LVİ ile benzer şekilde BHRHK olguları için prognoza etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. [97][135] Bununla birlikte ISUP, MVİ'nin BHRHK olguları için prognostik bir parametre olarak kullanılamayacağını bildirmiştir. [28] Literatürde, BHRHK olgularında PD-L1 ekspresyonu ile LVİ ve/veya MVİ ilişkisini değerlendiren çalışma az sayıdadır. [129][132] Lee ve ark.'nın çalışmasında, LVİ saptanan olgularda, saptanmayanlara kıyasla PD-L1 pozitif olgu oranında anlamlı artış olduğu raporlanmıştır. [129] Leite ve ark.'nın çalışmasında MVİ'nin saptanan olgularda PD-L1 pozitif olma oranının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. [130] Chipollini ve ark.'nın çalışmasında 738 BHRHK olgusunda PD-L1

ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalımın ilişkisi incelenmiş, immünohistokimyasal analizde PD-L1 antikoru olarak E1L3N klonu kullanılmış, olgular 0 ile 3 arasında derecelendirilmiş, negatif olgular 0 kabul edilirken % 60 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon gösteren tümörler 3 şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışmada, LVİ saptanan olguların PD-L1 pozitif olma oranının anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. [136] Bununla birlikte, Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile LVİ arasında ilişki saptanmamıştır. [133] Kammerer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile MVİ varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. [132] Bizim çalışmamızda, her iki eşik değerimizde de PD-L1 ekspresyonu ile LVİ ilişkisi benzerlik göstermektedir. LVİ saptanan olgularımızda, saptanmayanlara kıyasla PD-L1 pozitif olgu oranımızın arttığını tespit etmekle birlikte verilerimiz anlamlı istatistiksel değere ulaşamadı.

RKİ'nin BHRHK olguları için prognostik önemi tartışmalıdır. [105] PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreleri ilişkisini inceleyen birçok çalışma RKİ'yi parametre olarak değerlendirmemektedir. Bu nedenle RKİ ile PD-L1 ekspresyonu ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça azdır. Literatürü taradığımızda, Freitas ve ark.'nın çalışmasında 86'sı BHRHK tanılı 98 RHK olgusunda tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, immünohistokimyasal analizde PD-L1 antikoru olarak 29E.2AE klonu kullanılmış ve %10 ve üzeri membranöz ekspresyon saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile RKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [70] Çalışmamızda, tümör hücrelerinde herhangi bir membranöz PD-L1 ekspresyonu varlığını pozitif kabul ettiğimizde, RKİ saptanan olgularımızda, saptanmayanlara kıyasla PD-L1 pozitif olgu oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Bununla birlikte, PD-L1 eşik değerimizi %5 ve üzeri membranöz ekspresyon olarak belirlediğimizde, PD-L1 pozitif olgularımızın tamamının RKİ da olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak, her iki eşik değerimiz için de PD-L1 ekspresyonu ile RKİ ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi.

Literatürde PRYDİ, RSİ ve RVİ'nin PD-L1 ile ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalar incelendiğinde, Lee ve ark.'nın çalışmasında, RVİ saptanan olguların PD-L1 pozitif saptanma oranı anlamlı şekilde arttığı tespit edilirken hem PRYDİ hem de RSİ ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki görülmediği bildirilmiştir. [129] Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu ile RVİ ve RSİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [133] Freitas ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile PRYDİ ve RSİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [70]

Çalışmamızda, her iki PD-L1 ekspresyonu eşik değerimiz için de RSİ ilişkisi benzerlik göstermekteydi. PD-L1 ekspresyonu saptanan ve saptanmayan olgularımızda RSİ görülme oranının birbirine yakın olduğu görüldü, PD-L1 ekspresyonu ile RSİ arasında ilişki saptanmadı. Sonuçlarımız sınırlı mevcut literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda, herhangi bir membranöz PD-L1 ekspresyonunu pozitif kabul ederek yaptığımız analizde pozitif ve negatif olgularda RVİ görülme oranının birbirine yakın olduğu görüldü. Bununla birlikte eşik değeri %5 ve üzeri membranöz ekspresyon olarak kabul ettiğimizde, RVİ saptanan olgularda PD-L1 pozitif olgu oranı artmakla birlikte verilerimizin istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, PD-L1 ekspresyonunun her iki eşik değerinde de PRYDİ ilişkisi benzerlik göstermektedir. PRYDİ saptanan olgularımızda PD-L1 pozitif olgu oranının arttığı, ancak verilerimizin anlamlı istatistiksel değere ulaşmadığı görüldü.

Uzak metastaz, BHRHK'da prognozu belirleyen kritik bir parametredir. Uzak metastaz saptanan olguların ortalama sağkalım süresi yaklaşık 10 aydır. Literatüre göre, BHRHK olgularının %18-30'unda tanı anında, %33'ünde ise tümör rezeksiyonundan sonra nüks ve uzak metastaz saptanmaktadır. Bununla birlikte, hangi hastaların uzak metastaza yatkın olduğu günümüzde belirsizliğini korumaktadır. [112] Uzak metastaz ile PD-L1 ekspresyonu ilişkisi birçok çalışmada incelenmiş olup sonuçlar çelişkilidir. [92][13][131][134] Literatür tarandığında, Abbas ve ark.'nın çalışmasında, takiplerinde uzak metastaz tespit edilen olguların,

edilmeyenlere kıyasla PD-L1 pozitif olgu oranının anlamlı şekilde arttığı raporlanmıştır. [7] Kammerer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında, uzak metastaz saptanan olgularda PD-L1 ekspresyonu görülen olgu oranının anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. [132] Bunun aksine, Wang ve ark.'nın 10 çalışmanın verilerini analiz ettikleri meta-analizde, sadece BHRHK olguları değerlendirildiğinde uzak metastaz ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [68] Zhang ve ark.'nın çalışmasında, tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [128] Carlsson ve ark.'nın çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. [8] Bizim çalışmamızda, herhangi bir membranöz PD-L1 ekspresyonunu pozitif kabul ederek yaptığımız analizde uzak metastaz saptanan olgularımızda PD-L1 pozitif olgu oranının arttığını ve bulgularımızın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte eşik değeri %5 ve üzeri membranöz ekspresyon olarak kabul ettiğimizde, uzak metastaz saptanan olguların, saptanmayanlara kıyasla PD-L1 pozitif olma oranının artmasına rağmen anlamlı değere ulaşamadığını saptadık.

Literatürü taradığımızda, ortalama yaşam süresi ile PD-L1 ekspresyonunun ilişkisini analiz eden tek çalışma olan Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında, ortalama sağkalım süresi PD-L1 pozitif olgular için 90.06 ay iken PD-L1 negatif olgular için 94.9 ay olarak saptanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır. [133] Çalışmamızda her iki eşik değerimiz için de ortalama yaşam süresi ilişkisi benzerlik göstermektedir. Ortalama yaşam süresi, PD-L1 pozitif olgularımızda PD-L1 negatif olgularımıza kıyasla daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sonuçlarımız sınırlı literatür ile uyumludur.

Literatür tarandığında tümöral hücrelerin PD-L1 eksprese etmesinin hastalığa bağlı ölümden anlamlı etkisi olmadığı görülmektedir. Carlsson ve ark.'nın çalışmasında, PD-L1 eksprese eden tümöre sahip hastalarda daha yüksek kansere bağlı ölüm oranı tespit etmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. [8] Leite ve ark.'nın çalışmasında PD-L1

ekspresyonu ile exitus oranının korelasyon gösterdiği saptanmış ancak bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır. [130] Möller ve ark.'nın çalışmasında 808'i BHRHK tanımlı 1476 RHK olgusu ile yaptıkları çalışmada tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu konvansiyonel prognostik parametreler ve sağkalım ilişkisini araştırmış, çalışmada PD-L1 antikoru olarak E1L3N klonu kullanılmış, olgular dört farklı eşik değere göre (%1, %5, %10 ve %50) değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre hastalığa bağlı ölüm oranları ile PD-L1 ekspresyonu arasında hiçbir eşik değeri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. [137] Çalışmamızda PD-L1 eksprese eden olgularımızda her iki eşik değerimizde de exitus oranlarının daha düşük olduğunu ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

Sağkalım süresini ve prognozu öngörebilmek hastalığın seyri ve terapötik yaklaşım yönünden büyük önem taşımaktadır. Günümüzde BHRHK'da prognoz tahmini için tanımlanan ve rutin kullanıma kabul gören moleküler veya immünohistokimyasal bir belirteç bulunmamaktadır. [24] Literatür tarandığında, PD-L1 ekspresyonunu BHRHK'da daha düşük sağkalım ve agresif gidişle ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. [69][13] [138] Abbas ve ark.'nın çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu ile kısa genel sağkalım süresi ilişkisinin anlamlı olduğunu bildirilmiştir. [7] Carlsson ve ark.'nın çalışmasında, SP142 klonu ile yapılan analizde PD-L1 ekspresyonunun daha kısa kansere spesifik sağkalım süresi ile korele olmakla birlikte sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, bununla birlikte 28.8 klonu ile yapılan analizde kansere spesifik sağkalım süresinin anlamlı şekilde kısaldığı raporlanmıştır. [8] Möller ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonunun %5, %10 ve %50 eşik değerleri için genel sağkalım süresinin anlamlı şekilde kısa olduğu saptanmıştır. [137] Chipollini ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile genel sağkalım süresi arasında ilişki saptanmamıştır. [136] Bizim çalışmamızda ise PD-L1 ekspresyonunun her iki eşik değeri ile genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda tümöral hücrelerde saptanan PD-L1 ekspresyonu ile RKİ ve uzak metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte PD-L1 ekspresyonu saptanan olgularda, yüksek DSÖ/İSUP nükleer grade,

büyük tümör boyutu, LVI, PRYDİ ve RVI saptanma oranlarında artış tespit etmekle birlikte verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamamıştır. Bu sonucu, PD-L1 ekspresyonu saptanan olgularımızın sayıca az olması ile ilişkilendiriyoruz.

Literatür tarandığında BHRHK olgularında immünohistokimyasal PD-L1 ekspresyonunu değerlendiren çalışmalarda PD-L1 pozitif vaka oranlarının yüzdeleri %2 ile 57 arasında olup geniş bir aralıktadır. [8][130] Bu durumun sebepleri çalışmaların immünohistokimyasal analiz için farklı klonları kullanması ve değerlendirme kriterlerinin çalışmalar arasında farklılıklar göstermesidir. Wang ve ark.'nın çalışmasında yaptıkları meta-analiz çalışmasına dahil ettikleri 10 çalışmada, 1404'ü BHRHK tanılı olan 1863 RHK olgusu verilerini incelenmiş, PD-L1 immünohistokimyasal analizi için çalışmalarda 5H1, CD274, E1L3N, 405.9A11 ve 130,021 klonları kullanıldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte çalışmaların 7'sinde %5 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon eşik değerine göre olgular değerlendirilmiş, çalışmaların 1'inde eşik değer olarak %2 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyonu pozitif kabul edilmiş, 1'inde %10 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyonu pozitif kabul edilmiş ve 1'inde ise skorlama yapılarak ekspresyon değerlendirilmiştir. [68] Literatürde BHRHK'ları konu alan, farklı PD-L1 klonlarını karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Lee ve ark.'nın çalışmasında 527'si BHRHK tanılı 591 RHK olgusunda tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi araştırılmış, PD-L1 immünohistokimyasal analizi için SP142, E1L3N ve 22C3 klonları kullanılmış, tümör hücrelerinde %1 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Olguların 24'ünde (%4.1) 22C3 klonu ile, 12'sinde (%2) SP142 klonu ile ve 16'sında (%2,7) E1L3N klonu ile PD-L1 ekspresyonu saptanmış, 22C3 klonunun BHRHK tümör hücreleri tarafından daha sık eksprese edildiği görülmüştür. Bununla birlikte çalışmada değerlendirilen çeşitli klinikopatolojik parametreler (tümör T evresi, tümör nekrozu, sarkomatoid differansiasyon) ile klon çeşitlerinin ilişkilerinde de farklılıklar olduğu bildirilmiştir [129] Carlsson ve ark.'nın çalışmasında 273'ü BHRHK tanılı

346 RHK olgusunda tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonunun ile klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisi incelenmiş, PD-L1 immünohistokimyasal analizi için SP142 ve 28.8 klonları kullanılmış, tümör hücrelerinde %5 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Olguların 15'inde (%4,4) SP142 klonu ile ekspresyon saptanırken 50'sinde (%14,9) 28.8 klonu ile ekspresyon saptanmış, 28.8 klonunun BHRHK tümör hücreleri tarafından daha sık eksprese edildiği yorumu yapılmıştır. Bununla birlikte çalışmada, klinikopatolojik parametreler ve sağkalım analizlerinin sonuçlarında da iki klon arasında farklılıklar olduğu belirtilmiştir. [8] Çalışmamızda 28.8 klonu kullanılmış olup olgularımızın 11'inde (%10,9) herhangi bir oranda PD-L1 ekspresyonu ve olgularımızın 4'ünde de (%4) %5 ve üzerinde membranöz ekspresyon saptanmıştır. Bu klon ile yapılan çalışmalar ile sonuçlarımızı kıyasladığımızda pozitif olgu oranımızın literatüre göre düşük olduğunu görmekteyiz. Literatürde BHRHK olguları ile yapılan birçok çalışma diğer klonlar ile yapılmıştır. Klon farklılıklarının klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ilişkilerinde farklılık gösterebildiğini bildiren sınırlı sayıda çalışmayı göz önüne aldığımızda, 28.8 klonunun BHRHK olgularında kullanımı açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İntratümöral heterojenite, BHRHK'nın karakteristik bir özelliğidir. [139] Lopez ve ark.'nın çalışmasında 39 renal ven trombüsü saptanan BHRHK olgusu seçilerek intratümöral heterojenitenin PD-L1 ekspresyonu üzerindeki etkisi araştırılmış, her bir olgudan tümör içi üç farklı odak ve renal ven trombüsü alanlarından iki odak seçilmiş, immünohistokimyasal analizde PD-L1'in SP142 klonu kullanılmış ve tümör hücrelerinde %1 ve üzeri membranöz veya sitoplazmik ekspresyon saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Çalışmada 39 olgunun 22'sinde (%56,4) PD-L1 ekspresyonu saptanmış, ancak PD-L1 ekspresyonunun tümörlerden örneklenen farklı odakların sadece bir kısmında mevcut olduğu, sadece 3 vakada (%7,6) aynı tümöre ait dokuların tamamında ekspresyon saptanabildiği görülmüştür. Bu bulgular araştırmacılar tarafından aynı tümör içerisinde araştırılan odaklar arasında PD-L1 ekspresyonunun önemli ölçüde farklılık gösterdiği şeklinde

yorumlanmıştır. [139] Callea ve ark.'nın çalışmasında 53 metastatik BHRHK olgusu ile yaptıkları çalışmada, intratümöral PD-L1 ekspresyonu heterojenitesine ek olarak primer ve metastatik odadaki PD-L1 ekspresyonu uyumu değerlendirilmiş, her bir tümörün primer ve metastatik dokusundan dört farklı alan seçilerek analiz yapılmış, PD-L1 immünohistokimyasal analizinde 405.9A11 klonu kullanılmış, herhangi bir oranda membranöz veya sitoplazmik PD-L1 ekspresyonu saptanan olgular pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre primer lezyonlarda PD-L1 pozitifliğinin heterojen olduğu ve neredeyse sadece yüksek nükleer grade görülen alanlarda PD-L1 ekspresyonu saptanabildiği bildirilmiştir. [140]

6.SONUÇLAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 101 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyon durumunu analiz ettiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık;

- Olguların E/K oranı 0,9 idi.
- Olguların ortalama tanı yaşı 60,9, yaş aralığı 33-81 idi.
- Olguların 50'si sağ böbrek yerleşimli, 51'i ise sol böbrek yerleşimli idi.
- Olguların çoğunluğu T1 (48) ve T3 (40) evrelerinde idi. T2 (10) ve T4 (3) olguların oranı belirgin şekilde düşük olduğu saptandı.
- DSÖ/İSUP nükleer grade 2 (46) tanımlanan olgular çoğunlukta olup grade 1 (25) ve grade 3 (25) olgular eşit oranda idi.
- Olguların çoğunluğunda (65) tümör nekrozu saptandı.
- Olguların ortalama tümör çapı 6,07 cm olup tümör çap aralığı 2-20,5 cm idi.
- Olguların büyük kısmı (73) tümör çapı 7 cm ve altında idi.
- Olguların 21'inde LVİ saptandı.
- Olguların 31'inde RSİ saptandı.
- Olguların 51'inde RKİ saptandı.
- Olguların 23'ünde PRYDİ saptandı.
- Olguların 11'inde RVİ saptandı.
- Olguların 3'ünde GFİ saptandı.
- Olguların 27'sinde tanı ve klinik takip sürecinde uzak metastaz saptandı.
- Uzak metastaz saptanan 27 olgunun 14'ünde (%51,8) birden çok odakta tümör metastazı tespit edildi.
- Olguların 10'unda adrenal bez, 10'unda kemik doku, 7'sinde akciğer, 6'sında karaciğer, 4'ünde beyin, 4'ünde psoas kası,

3'ünde lenf düğümü, 1'inde pankreas, 1'inde kolon, 1'inde periton, 1'inde deri. 1'inde toraks duvarı, 1'inde testis ve 1'inde over metastazı tespit edildi.

- Olguların 39'u exitus, 62'si ise hayatta idi.
- Olguların ortalama yaşam süresi 56 ay olup yaşam süresi 6 saat ile 136 ay arasında idi.
- Tümör T evresi ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- DSÖ/İSUP nükleer grade ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Tümör nekrozu ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Kategorize tümör çapı ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- LVİ ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- RSİ ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- PD-L1 durumu, herhangi bir membranöz ekspresyon eşik değerine göre değerlendirildiğinde, PD-L1 pozitif olgularda RKİ görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$).
- PD-L1 durumu, %5 ve üzeri membranöz ekspresyon eşik değerine göre değerlendirildiğinde, PD-L1 pozitif olgularda RKİ görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$).
- PD-L1 durumu, herhangi bir membranöz ekspresyon eşik değerine göre değerlendirildiğinde, PD-L1 pozitif olgularda PRYDİ görülme oranı yüksekti ($p>0,05$).

- PD-L1 durumu, %5 ve üzeri membranöz ekspresyon eşik değerine göre değerlendirildiğinde, PD-L1 pozitif olgularda PRYDİ görülme oranı yüksekti ($p>0,05$).
- RVI ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- PD-L1 durumu, herhangi bir membranöz ekspresyon eşik değerine göre değerlendirildiğinde, PD-L1 pozitif olgularda uzak metastaz saptanma oranında istatistiksel anlamlı artış saptandı ($p<0,05$).
- PD-L1 durumu, %5 ve üzeri membranöz ekspresyon eşik değerine göre değerlendirildiğinde, PD-L1 pozitif olgularda uzak metastaz saptanma oranında artış gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Ortalama yaşam süresinde PD-L1'in her iki eşik değeri için de farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
- Exitus durumu ile PD-L1 ekspresyonu arasında, PD-L1'in her iki eşik değeri için de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu görülen olguların OS 97,3 ay idi. PD-L1 ekspresyonu ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Log Rank $p>0,05$).
- PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzeri olguların OS 72,2 ay idi. PD-L1 ekspresyonu ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Log Rank $p>0,05$).
- Literatürde PD-L1 ile ilgili kullanılan klon, ekspresyon değerlendirme kriterleri ve pozitif olgular için temel alınacak eşik değer ile ilgili standardizasyonun olmaması bu belirtecin prognozu öngörmede kullanımını kısıtlayıcı önemli faktörlerdir.
- İntratümöral heterojenite, BHRHK olguları için PD-L1 immünohistokimyasal analizi kullanımını ve doğru değerlendirilmesini kısıtlayan önemli bir özelliktir.

- BHRHK olgularında PD-L1 ekspresyon analizi için, uygun tümöral odağın ve immünohistokimyasal klonun seçiminde ve ekspresyon değerlendirme kriterlerinde standardizasyon amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- [1]H. Shen *et al.*, “Conditional survival of metastatic clear cell renal cell carcinoma: How prognosis evolves after cytoreductive surgery of primary tumor,” *Cancer Med.*, vol. 10, no. 21, pp. 7492–7502, 2021, doi: 10.1002/cam4.4270.
- [2]J. J. Hsieh *et al.*, “Renal cell carcinoma,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, pp. 1–19, 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.9.
- [3]S. A. Padala *et al.*, “Epidemiology of renal cell carcinoma,” *World J. Oncol.*, vol. 11, no. 3, pp. 79–87, 2020, doi: 10.14740/WJON1279.
- [4]B. Ljungberg *et al.*, “The epidemiology of renal cell carcinoma,” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 4, pp. 615–621, 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.
- [5]S. B. Hancock and C. S. Georgiades, “Kidney Cancer,” *cancer J.*, vol. 22, pp. 387–392, 2016, doi: 10.1097/PPO.0000000000000225.
- [6]B. Kumar, A. Ghosh, C. Datta, and D. K. Pal, “Role of PDL1 as a prognostic marker in renal cell carcinoma: a prospective observational study in eastern India,” *Ther. Adv. Urol.*, vol. 11, pp. 1–5, 2019, doi: 10.1177/1756287219868859.
- [7]M. Abbas *et al.*, “Intratumoral expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC),” *Med. Oncol.*, vol. 33, no. 80, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1007/s12032-016-0794-0.
- [8]J. Carlsson *et al.*, “PD-L1 expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma,” *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, vol. 28, no. 3, pp. 213–220, 2020, doi: 10.1097/PAI.0000000000000766.
- [9]F. Xu, L. Xu, Q. Wang, G. An, and G. Feng, “Clinicopathological and prognostic value of programmed death ligand-1 (PD-L1) in renal cell carcinoma: A meta-analysis,” *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 9, pp. 14595–14603, 2015.
- [10]M. Sznol and L. Chen, “Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 19, no. 5, pp.

- 1021–1034, 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2063.
- [11]E. I. Buchbinder and A. Desai, “CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition,” *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*, 2016, doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
- [12]H. Jin, R. Ahmed, and T. Okazaki, “Role of PD-1 in Regulating T-Cell Immunity,” *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, no. September 2010, pp. 17–37, 2010, doi: 10.1007/82_2010_116.
- [13]R. H. Thompson *et al.*, “Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 49, pp. 17174–17179, 2004, doi: 10.1073/pnas.0406351101.
- [14]R. Iacovelli *et al.*, “Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Target. Oncol.*, vol. 11, no. 2, pp. 143–148, 2016, doi: 10.1007/s11523-015-0392-7.
- [15]S. S. Sagel, *Heptinstall’s Pathology of the Kidney*, Seventh., vol. 2, no. 4. 2015.
- [16]F. K. Mostofi, *Atlas of Renal Pathology*. 2000.
- [17]A. B. Fogo, A. H. Cohen, J. Charles Jennette, J. A. Bruijn, and R. B. Colvin, *Fundamentals of renal pathology*, Second. 2014.
- [18]F. Paulsen and J. Waschke, “Sobotta Atlas of Human Anatomy Latin Nomenclature 15th Edition,” *Elsevier GmbH*, vol. 2, pp. 160–170, 2011.
- [19]F. Edition, *Histology for Pathologists*, Forth. .
- [20]M. Sulemanji and K. Vakili, “Neonatal renal physiology,” *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 22, no. 4, pp. 195–198, 2013, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.008.
- [21]M. Neil A. Abrahams and M. Donna J. Lager, *Practical Renal Pathology A Diagnostic Approach*. 2013.

- [22] A. B. Fogo and M. Michael Kashgarian, *DIAGNOSTIC ATLAS OF RENAL PATHOLOGY*, THIRD EDIT. 2017.
- [23] International Agency for Research on Cancer (World Health Organization), “Kidney: Globocan 2020 - The Global Cancer Observatory,” *Globocan 2020*, vol. 419, pp. 1–2, 2020, [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>.
- [24] V. E. R. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, *Tumours of The Urinary Track*, 4th ed. 2016.
- [25] J. Q. Lew, W. Chow, A. R. Hollenbeck, A. Schatzkin, and Y. Park, “Alcohol consumption and risk of renal cell cancer : the NIH-AARP diet and health study,” *Br. J. Cancer*, vol. 104, no. 3, pp. 537–541, 2011, doi: 10.1038/sj.bjc.6606089.
- [26] W. M. Linehan, M. D, W. K. Rathmell, and D. Ph, “Kidney cancer,” *URO*, vol. 30, no. 6, pp. 948–951, 2012, doi: 10.1016/j.urolonc.2012.08.021.
- [27] T. Klatte, S. H. Rossi, and G. D. Stewart, “Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma : a literature review,” *World J. Urol.*, 2018, doi: 10.1007/s00345-018-2309-4.
- [28] B. Delahunt *et al.*, “The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters,” vol. 37, no. 10, pp. 1490–1504, 2013, doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb.
- [29] L. Vuong, R. R. Kotecha, M. H. Voss, and A. A. Hakimi, “Tumor Microenvironment Dynamics in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma,” vol. 9, no. October, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0499.
- [30] Ming Zhou and Cristina Magi-Galluzi, *foundations in diagnostic pathology-genitourinary*, Second. 2015.
- [31] W. Arjumand and S. Sultana, “Role of VHL gene mutation in human renal cell carcinoma,” vol. 33, pp. 9–16, 2012, doi: 10.1007/s13277-011-0257-3.

- [32]E. Jonasch, C. L. Walker, and W. K. Rathmell, “Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 17, pp. 245–261, 2021, doi: 10.1038/s41581-020-00359-2.
- [33]K. E. Beckermann, D. B. Johnson, J. A. Sosman, K. E. Beckermann, D. B. Johnson, and J. A. Sosman, “Expert Review of Clinical Immunology PD-1 / PD-L1 Blockade in Renal Cell Cancer,” 2016, doi: 10.1080/1744666X.2016.1214575.
- [34]K. Inamura, “Renal Cell Tumors : Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification,” *international J. Mol. sciences*, 2017, doi: 10.3390/ijms18102195.
- [35]A. Y. Warren and D. Harrison, “WHO / ISUP classification , grading and pathological staging of renal cell carcinoma : standards and controversies,” *World J. Urol.*, 2018, doi: 10.1007/s00345-018-2447-8.
- [36]J. I. A. Hu *et al.*, “Multilocular cystic renal cell carcinoma : A case report and review of the literature,” *Mol. Clin. Oncol.*, pp. 326–329, 2018, doi: 10.3892/mco.2017.1526.
- [37]N. Mendhiratta, P. Muraki, A. E. Sisk, and B. Shuch, “Papillary renal cell carcinoma: Review,” *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 39, no. 6, pp. 327–337, 2021, doi: 10.1016/j.urolonc.2021.04.013.
- [38]M. Akhtar, I. A. Al-Bozom, and T. Al Hussain, “Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC): An Update,” *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 26, no. 2, pp. 124–132, 2019, doi: 10.1097/PAP.0000000000000220.
- [39]M. Stephanie L. Skala, MD; Saravana M. Dhanasekaran, PhD; Rohit Mehra, “Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome (HLRCC),” vol. 142, no. October, pp. 1202–1215, 2018, doi: 10.5858/arpa.2018-0216-RA.
- [40]F. Erlmeier, “Chromophobe renal cell carcinoma—diagnosis and prognosis,” *Pathologe*, vol. 40, pp. 252–258, 2019, doi: 10.1007/s00292-019-00696-5.
- [41]A. Elliott and E. Bruner, “Renal medullary carcinoma,” *Arch. Pathol. Lab.*

- Med.*, vol. 143, pp. 1556–1561, 2019, doi: 10.5858/arpa.2017-0492-RS.
- [42] A. Calìò, D. Segala, E. Munari, M. Brunelli, and G. Martignoni, “MiT family translocation renal cell carcinoma: From the early descriptions to the current knowledge,” *Cancers (Basel)*, pp. 1–12, 2019, doi: 10.3390/cancers11081110.
- [43] Q. Xia *et al.*, “Xp11 . 2 translocation renal cell carcinoma with NONO-TFE3 gene fusion : morphology , prognosis , and potential pitfall in detecting TFE3 gene rearrangement,” *Mod. Pathol.*, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1038/modpathol.2016.204.
- [44] T. H. Tsai and W. Y. Lee, “Succinate Dehydrogenase-Deficient Renal Cell Carcinoma,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 143, no. 5, pp. 643–647, 2019, doi: 10.5858/arpa.2018-0024-RS.
- [45] X. Wu *et al.*, “Renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma : a report of 8 cases and review of the literature,” *Diagn. Pathol.*, vol. 8, pp. 1–5, 2013, doi: 10.1186/1746-1596-8-206.
- [46] M. Shrinidhi Nathany, MBBS; Vidya Monappa, MBBS, “Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma A Review of Histopathology and Clinical and Prognostic Implications Shrinidhi,” *Arch Pathol Lab Med*, 2018, doi: 10.5858/arpa.2017-0506-RS.
- [47] S. Xing, A. Liu, X. Yang, and L. Chen, “Tubulocystic renal cell carcinoma : Two-case report and literature review,” *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 35, pp. 1–6, 2021, doi: 10.1177/20587384211002966.
- [48] M. Michelle Foshat, MD; Eduardo Eyzaguirre and ?, “Acquired Cystic Disease–Associated Renal Cell Carcinoma,” *Arch Pathol Lab Med*, vol. 141, no. April, pp. 600–606, 2017, doi: 10.5858/arpa.2016-0123-RS.
- [49] J. Zhao and E. Eyzaguirre, “Clear cell papillary renal cell carcinoma,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 143, no. 9, pp. 1154–1158, 2019, doi: 10.5858/arpa.2018-0121-RS.
- [50] W. Chen *et al.*, “Clear cell papillary renal cell carcinoma e An indolent subtype

- of renal tumor,” *J. Chinese Med. Assoc.*, pp. 1–6, 2018, doi: 10.1016/j.jcma.2018.04.005.
- [51] D. L. C. (0000-0001-6049-5293), : D. S. R. W. (Orcid I. : 0000-0002-3898-1460) Dr. I., carmen m. Perrino, david j. grignon, Muhammad T. Idrees, and John N. Eble, “morphologic spectrum of renal cell carcinoma, unclassified: an analysis of 136 cases,” 2017, doi: 10.1111/his.13362.
- [52] A. Lopez-beltran *et al.*, “Unclassified renal cell carcinoma : a report of 56 cases,” pp. 1–8, 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10934.x.
- [53] R. Baghban, L. Roshangar, R. Jahanban-esfahlan, K. Seidi, A. Ebrahimi-kalan, and T. J. and P. Z. Mehdi Jaymand⁷, Saeed Kolahian⁸, “Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance,” vol. 4, pp. 1–19, 2020, doi: 10.1186/s12964-020-0530-4.
- [54] Y. Lai *et al.*, “The tumour microenvironment and metabolism in renal cell carcinoma targeted or immune therapy,” *J. Cell. Physiol.*, no. March, 2020, doi: 10.1002/jcp.29969.
- [55] I. Elia and M. C. Haigis, “Metabolites and the tumour microenvironment: from cellular mechanisms to systemic metabolism,” *Nat. Metab.*, vol. 3, no. JanuarY, pp. 21–32, 2021, doi: 10.1038/s42255-020-00317-z.
- [56] M. D. Vesely, M. H. Kershaw, R. D. Schreiber, and M. J. Smyth, “Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer,” *Annu. Rev. immunology immunology*, vol. 29, pp. 235–271, 2011, doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
- [57] 2 and Bernd Bodenmiller Stephane Chevrier, 1, 15 Jacob Harrison Levine, 2, 15 Vito Riccardo Tomaso Zanotelli, 1, 3 Karina Silina, 4 Daniel Schulz, 1 Marina Bacac, 5 Carola Hermine Ries, 6 Laurie Ailles, 7, 8 Michael Alexander Spencer Jewett, 8 Holger Moch, 9 Maries van den Broek, “An Immune Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma,” *Cell*, vol. 169, pp. 736–749, 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.04.016.
- [58] D. E. Speiser, P. Ho, and G. Verdeil, “Regulatory circuits of T cell function,”

- Nat. Publ. Gr.*, vol. 16, no. 10, pp. 599–611, 2016, doi: 10.1038/nri.2016.80.
- [59] K. Shitara and H. Nishikawa, “Regulatory T cells : a potential target in cancer immunotherapy,” *NEW YORK Acad. Sci.*, vol. 1417, pp. 104–115, 2018, doi: 10.1111/nyas.13625.
- [60] Ö. Baş Aksu and Ş. Şengül, “Immune Checkpoints and Inhibitors,” *J. Ankara Univ. Fac. Med.*, pp. 262–267, 2020, doi: 10.4274/atfm.galenos.2019.24382.
- [61] S. Qin, L. Xu, M. Yi, S. Yu, K. Wu, and S. Luo, “Novel immune checkpoint targets: Moving beyond PD-1 and CTLA-4,” *Mol. Cancer*, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1186/s12943-019-1091-2.
- [62] F. Esmeralda Celia Marginean, MD, FRCPC; Barbara Melosky MD, “Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability?,” *Arch Pathol Lab Med*, vol. 142, pp. 26–34, 2017, doi: 10.5858/arpa.2017-0041-RA.
- [63] M. Saresella, V. Rainone, N. M. Al-Daghri, M. Clerici, and D. Trabattoni, “The PD-1/PD-L1 Pathway in Human Pathology,” *Curr. Mol. Med.*, vol. 12, no. 3, pp. 259–267, 2012, doi: 10.2174/156652412799218903.
- [64] S. Yang, W. Wei, and Q. Zhao, “B7-H3 , a checkpoint molecule , as a target for cancer immunotherapy,” *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 16, pp. 1767–1773, 2020, doi: 10.7150/ijbs.41105.
- [65] I. Panarese *et al.*, “Predictive biomarkers along gastric cancer pathogenetic pathways,” *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 17, doi: 10.1080/14737140.2017.1301207.
- [66] Globocan-Küresel Kanser İnsidansı Mortalite ve Prevalansı, “Türkiye IARC Kanseri verileri,” *World Heal. Organ.*, vol. 264, pp. 1–2, 2020, [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-factsheets.pdf> Erişim Tarihi:06.07.2021.
- [67] J. P. Dutcher, “Update on the biology and management of renal cell carcinoma,” *J. Investig. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1136/jim-

2018-000918.

- [68]Z. Wang *et al.*, “Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals,” *Clin. Exp. Med.*, vol. 18, no. 2, pp. 165–175, 2018, doi: 10.1007/s10238-018-0488-3.
- [69]S. J. Shin *et al.*, “Clinicopathologic Analysis of PD-L1 and PD-L2 Expression in Renal Cell Carcinoma: Association with Oncogenic Proteins Status,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 2, pp. 694–702, 2016, doi: 10.1245/s10434-015-4903-7.
- [70]A. M. S. De Freitas, A. A. Hartmann, and T. A. De Freitas, “Renal tumors: Evaluation of prognostic factors in 98 cases from a reference hospital in Porto Alegre, Brazil,” *J. Bras. Patol. e Med. Lab.*, vol. 50, no. 1, pp. 57–63, 2014, doi: 10.1590/S1676-24442014000100008.
- [71]M. Chrabańska, P. Kiczmer, and B. Drozdowska, “Correlation among different pathologic features of renal cell carcinoma: a retrospective analysis of 249 cases,” *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 13, no. 7, pp. 1720–1726, 2020, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32782695><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7414505>.
- [72]H. G. Jeon, I. G. Jeong, C. Kwak, H. H. Kim, S. E. Lee, and E. Lee, “Reevaluation of Renal Cell Carcinoma and Perirenal Fat Invasion Only,” *J. Urol.*, vol. 182, no. 5, pp. 2137–2143, 2009, doi: 10.1016/j.juro.2009.07.065.
- [73]L. Kuthi *et al.*, “Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma Subtypes Diagnosed According to the 2016 WHO Renal Tumor Classification: a Study Involving 928 Patients,” *Pathol. Oncol. Res.*, vol. 23, no. 3, pp. 689–698, 2017, doi: 10.1007/s12253-016-0179-x.
- [74]D. Tilki *et al.*, “Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus,” *Eur. Urol.*, vol. 66, no. 3, pp. 577–583, 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.048.

- [75]H. J. Cho *et al.*, “Prognostic Value of Capsular Invasion for Localized Clear-Cell Renal Cell Carcinoma,” *Eur. Urol.*, vol. 56, no. 6, pp. 1006–1012, 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.031.
- [76]G. Lughezzani, M. Paciotti, V. Fasulo, P. Casale, and A. Saita, “Gender-specific risk factors for renal cell carcinoma: A systematic review,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 29, no. 3, pp. 272–278, 2019, doi: 10.1097/MOU.0000000000000603.
- [77]L. Y. Khor *et al.*, “Tumor Necrosis Adds Prognostically Significant Information to Grade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 842 Consecutive Cases from a Single Institution,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 40, no. 9, pp. 1224–1231, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.03.023>.
- [78]I. Oner, F. Sackan, and D. Ozdemir, “Evaluation of the Preoperative Haematological Parameters Predicting the High T-Stage and Fuhrman Grade in Renal Cell Carcinoma,” *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 32, no. 04, pp. 461–466, 2022, doi: 10.29271/jcpsp.2022.04.461.
- [79]K. Chen *et al.*, “Tumor size and Fuhrman grade further enhance the prognostic impact of perinephric fat invasion and renal vein extension in T3a staging of renal cell carcinoma,” *Int. J. Urol.*, vol. 24, no. 1, pp. 51–58, 2017, doi: 10.1111/iju.13237.
- [80]L. Li, L. Shi, J. Zhang, Y. Fan, and Q. Li, “The critical impact of tumor size in predicting cancer special survival for T3aM0M0 renal cell carcinoma: A proposal of an alternative T3aN0M0 stage,” *Cancer Med.*, vol. 10, no. 2, pp. 605–614, 2021, doi: 10.1002/cam4.3629.
- [81]A. Minervini *et al.*, “Prognostic Role of Histological Necrosis for Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Correlation With Pathological Features and Molecular Markers,” *J. Urol.*, vol. 180, no. 4, pp. 1284–1289, 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.06.036.
- [82]M. Belsante *et al.*, “Lymphovascular invasion in clear cell renal cell carcinoma-Association with disease-free and cancer-specific survival,” *Urol. Oncol. Semin.*

- Orig. Investig.*, vol. 32, no. 1, pp. 23–28, 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2012.11.002.
- [83] L. Nahouraii, J. Allen, S. Merrill, E. Lehman, M. Kaag, and J. Raman, “Histologic Heterogeneity of Extirpated Renal Cell Carcinoma Specimens: Implications for Renal Mass Biopsy,” *J. Kidney Cancer VHL*, vol. 7, no. 3, pp. 20–25, 2020, doi: 10.15586/jkcvhl.v7i3.134.
- [84] A. Horiguchi, K. Ito, M. Sumitomo, F. Kimura, T. Asano, and M. Hayakawa, “Intratumoral Lymphatics and Lymphatic Invasion Are Associated with Tumor Aggressiveness and Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma,” *Urology*, vol. 71, no. 5, pp. 928–932, 2008, doi: 10.1016/j.urology.2007.11.076.
- [85] E. Süer, G. Ergün, S. Baltaci, and Y. Bedük, “Does Renal Capsular Invasion Have Any Prognostic Value in Localized Renal Cell Carcinoma?,” *J. Urol.*, vol. 180, no. 1, pp. 68–71, 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.03.060.
- [86] B. C. Leibovich *et al.*, “Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials,” *Cancer*, vol. 97, no. 7, pp. 1663–1671, 2003, doi: 10.1002/cncr.11234.
- [87] S. H. Kim *et al.*, “Retrospective Multicenter Long-Term Follow-up Analysis of Prognostic Risk Factors for Recurrence-Free, Metastasis-Free, Cancer-Specific, and Overall Survival After Curative Nephrectomy in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma,” *Front. Oncol.*, vol. 9, no. September, pp. 1–11, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00859.
- [88] J. Xue *et al.*, “Patterns of distant metastases in patients with clear cell renal cell carcinoma—A population-based analysis,” *Cancer Med.*, vol. 10, no. 1, pp. 173–187, 2021, doi: 10.1002/cam4.3596.
- [89] M. DONALD G. SKINNER, M. ROBERT B. COLVIN, M. CLINTON D. VERMILLION, M. RICHARD C. PFISTER, and WYLAND F. LEADBETTER, “Diagnosis and management of renal cell carcinoma, A Clinical and Pathologic Study of 309 Cases,” *Cancer*, vol. 28, no. 5, pp. 1165–

- 1177, 1971, doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1971\)28:5%3C1165::aid-cncr2820280513%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1971)28:5%3C1165::aid-cncr2820280513%3E3.0.co;2-g).
- [90] S. Fuhrman, L. Lasky, and C. Limas, “Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.” pp. 655–663, 1982, doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-198210000-00007>.
- [91] J. Teng *et al.*, “Publishing House Downloaded from medCentral.net on [February 24, 2022]. For personal use only.” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 127, no. 9, pp. 1640–1644, 2014, doi: : 10. 3760/cmadv. 0366. 6999. 20132831.
- [92] C. Yang *et al.*, “Adverse Histopathologic Characteristics in Small Clear Cell Renal Cell Carcinomas Have Negative Impact on Prognosis: A Study of 631 Cases with Clinical Follow-up,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 43, no. 10, pp. 1413–1420, 2019, doi: 10.1097/PAS.0000000000001333.
- [93] J. Bedke *et al.*, “Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study,” vol. 121, no. 1, pp. 84–92, 2018, doi: 10.1111/ijlh.12426.
- [94] Z. Zhang, C. Yu, L. Velet, Y. Li, L. Jiang, and F. Zhou, “The difference in prognosis between renal sinus fat and perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma: A meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 11, no. 2, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0149420.
- [95] J. Chen, N. Cao, S. Li, and Y. Wang, “Identification of a Risk Stratification Model to Predict Overall Survival and Surgical Benefit in Clear Cell Renal Cell Carcinoma With Distant Metastasis,” *Front. Oncol.*, vol. 11, no. March, pp. 1–9, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.630842.
- [96] M. Pichler *et al.*, “Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 137, pp. 283–289, 2012, doi: 10.1309/AJCPLBK9L9KDYQZP.

- [97]M. F. Dall'Oglio *et al.*, “Microvascular Tumor Invasion, Tumor Size and Fuhrman Grade: A Pathological Triad for Prognostic Evaluation of Renal Cell Carcinoma,” *J. Urol.*, vol. 178, no. 2, pp. 425–428, 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.03.128.
- [98]U. S. Ha *et al.*, “Renal capsular invasion is a prognostic biomarker in localized clear cell renal cell carcinoma,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1038/s41598-017-18466-9.
- [99]S. M. Bonsib, “T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: A study of 120 clear cell renal cell carcinomas,” *J. Urol.*, vol. 174, no. 4, pp. 1199–1202, 2005, doi: 10.1097/01.ju.0000173631.01329.1f.
- [100]Y. Rouach *et al.*, “Capsular involvement in patients undergoing partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma: An adverse pathological finding?,” *BJU Int.*, vol. 105, no. 5, pp. 616–619, 2010, doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08797.x.
- [101]S. Turun, L. Banghua, S. Zheng, and Q. Wei, “Is tumor size a reliable predictor of histopathological characteristics of renal cell carcinoma,” *Urol. Ann.*, vol. 4, no. 1, pp. 24–28, 2012, doi: 10.4103/0974-7796.91617.
- [102]C. Yoo, C. Song, J. H. Hong, C. S. Kim, and H. Ahn, “Prognostic Significance of Perinephric Fat Infiltration and Tumor Size in Renal Cell Carcinoma,” *J. Urol.*, vol. 180, no. 2, pp. 486–491, 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.04.034.
- [103]H. Kume *et al.*, “Perinephric invasion as a prognostic factor in non-metastatic renal cell carcinoma: analysis of a nation-wide registry program,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 49, no. 8, pp. 1–8, 2019, doi: 10.1093/jjco/hyz054.
- [104]T. Klatte *et al.*, “Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma,” *BJU Int.*, vol. 99, no. 4, pp. 821–824, 2007, doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06729.x.
- [105]I. G. JEONG, C. W. JEONG, S. K. HONG, C. KWAK, E. LEE, and S. E. LEE, “PROGNOSTIC IMPLICATION OF CAPSULAR INVASION

- WITHOUT PERINEPHRIC FAT INFILTRATION IN LOCALIZED,” *Adult Urol.*, vol. 67, no. 4, pp. 709–712, 2005, doi: 10.1016/j.urology.2005.10.042.
- [106]V. Margulis, P. Tamboli, S. F. Matin, M. Meisner, D. A. Swanson, and C. G. Wood, “Location of Extrarenal Tumor Extension Does Not Impact Survival of Patients With pT3a Renal Cell Carcinoma,” *J. Urol.*, vol. 178, no. 5, pp. 1878–1882, 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.07.011.
- [107]S. A. Poon, J. R. Gonzalez, M. C. Benson, and J. M. McKiernan, “Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma,” *BJU Int.*, vol. 103, no. 12, pp. 1622–1625, 2009, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08239.x.
- [108]A. Baccos *et al.*, “Differing risk of cancer death among patients with pathologic t3a renal cell carcinoma: Identification of risk categories according to fat infiltration and renal vein thrombosis,” *Clin. Genitourin. Cancer*, vol. 11, no. 4, pp. 451–457, 2013, doi: 10.1016/j.clgc.2013.05.006.
- [109]P. H. Shah *et al.*, “Prognostic evaluation of perinephric fat, renal sinus fat, and renal vein invasion for patients with pathological stage T3a clear-cell renal cell carcinoma,” *BJU Int.*, vol. 123, no. 2, pp. 270–276, 2019, doi: 10.1111/bju.14523.
- [110]G. S. Lai *et al.*, “Prognostic evaluation of the site of invasion in pathological stage T3A renal cell carcinoma,” *In Vivo (Brooklyn)*, vol. 35, no. 2, pp. 1083–1089, 2021, doi: 10.21873/INVIVO.12353.
- [111]X. Wu, Q. Wang, Z. Wang, X. Zhao, and X. Xu, “Association of Extrarenal Invasion Patterns and Tumor Size with the Differences in Survival Outcomes of T3a Renal Cell Carcinoma: A Proposal Modified T3a Stage System is Needed,” *Int. J. Gen. Med.*, vol. 15, no. October 2021, pp. 367–378, 2022, doi: 10.2147/IJGM.S344215.
- [112]J. Wang *et al.*, “Development and Validation of a Nomogram to Predict Distant Metastasis in Elderly Patients With Renal Cell Carcinoma,” *Front. Public Heal.*, vol. 9, no. January, pp. 1–12, 2022, doi:

10.3389/fpubh.2021.831940.

- [113]S. Dabestani, A. Thorstenson, P. Lindblad, U. Harmenberg, B. Ljungberg, and S. Lundstam, “Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study,” *World J. Urol.*, vol. 34, no. 8, pp. 1081–1086, 2016, doi: 10.1007/s00345-016-1773-y.
- [114]R. G. DiNatale *et al.*, “The Association Between Small Primary Tumor Size and Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights from Two Independent Cohorts of Patients Who Underwent Cytoreductive Nephrectomy,” *Eur. Urol. Oncol.*, vol. 3, no. 1, pp. 47–56, 2020, doi: 10.1016/j.euo.2019.10.002.
- [115]B. Delahunt *et al.*, “A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 37, no. 3, pp. 311–322, 2013, doi: 10.1097/PAS.0b013e318270f71c.
- [116]T. Klatte *et al.*, “Presence of Tumor Necrosis is Not a Significant Predictor of Survival in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Higher Prognostic Accuracy of Extent Based Rather Than Presence/Absence Classification,” *J. Urol.*, vol. 181, no. 4, pp. 1558–1564, 2009, doi: 10.1016/j.juro.2008.11.098.
- [117]L. Zhang *et al.*, “Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis,” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4773-z.
- [118]A. A. Renshaw and J. C. Cheville, “Quantitative tumour necrosis is an independent predictor of overall survival in clear cell renal cell carcinoma,” *Pathology*, vol. 47, no. 1, pp. 34–37, 2015, doi: 10.1097/PAT.0000000000000193.
- [119]W. Jiang *et al.*, “Impact of Primary Tumor Size on Prognosis in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Cytoreductive Nephrectomy: A Population Study of a Chinese Center and the US SEER Database,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 20, pp. 1–8, 2021, doi: 10.1177/15330338211019507.

- [120]M. D. Katz *et al.*, “The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection,” *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 29, no. 6, pp. 738–744, 2011, doi: 10.1016/j.urolonc.2009.07.034.
- [121]R. H. Thompson *et al.*, “Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?,” *J. Urol.*, vol. 174, no. 4 I, pp. 1218–1221, 2005, doi: 10.1097/01.ju.0000173942.19990.40.
- [122]T. Chandrasekar, Z. Klaassen, H. Goldberg, G. S. Kulkarni, R. J. Hamilton, and N. E. Fleshner, “Metastatic renal cell carcinoma: Patterns and predictors of metastases—A contemporary population-based series,” *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 35, no. 11, pp. 661.e7-661.e14, 2017, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.06.060.
- [123]G. Zhang *et al.*, “Nomograms for predicting long-term overall survival and disease-specific survival of patients with clear cell renal cell carcinoma,” *Onco. Targets. Ther.*, vol. 11, pp. 5535–5544, 2018, doi: 10.2147/OTT.S171881.
- [124]L. C. and X. Han, “Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future Lieping,” *J. Clin. Invest.*, vol. 125, no. 9, pp. 3384–3391, 2015, doi: 10.1172/JCI80011.
- [125]A. Salmaninejad *et al.*, “PD - 1 / PD - L1 pathway : Basic biology and role in cancer immunotherapy,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 2, no. October 2018, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1002/jcp.28358.
- [126]Y. Ohigashi *et al.*, “Clinical Significance of Programmed Death-1Ligand-1 and Programmed Death-1Ligand-2 Expression in Human Esophageal Cancer,” *Clin Cancer Res*, vol. 11, no. 8, pp. 2947–2954, 2005, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1469.
- [127]J. Hamanishi *et al.*, “Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor- infiltrating CD8 γ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer,” *PNAS*, vol. 104, no. 9, pp. 3360–3365, 2007, doi: 10.1073/pnas.0611533104.

- [128]X. Zhang *et al.*, “Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma,” *BMC Cancer*, vol. 19, no. 360, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1186/s12885-019-5273-5.
- [129]K. S. Lee *et al.*, “Comparative analysis of programmed cell death ligand 1 assays in renal cell carcinoma,” *Histopathology*, vol. 77, no. 1, pp. 67–78, 2020, doi: 10.1111/his.14054.
- [130]K. R. M. Leite *et al.*, “PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis,” *Diagn. Pathol.*, vol. 10, no. 189, pp. 1–6, 2015, doi: 10.1186/s13000-015-0414-x.
- [131]C. M. L. Xavier Frigola*, Brant A. Inman||, “IDENTIFICATION OF A SOLUBLE FORM OF B7-H1 THAT RETAINS IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY AND IS ASSOCIATED WITH AGGRESSIVE RENAL CELL CARCINOMA,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 17, no. 7, pp. 1915–1923, 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0250.IDENTIFICATION.
- [132]Solène-Florence Kammerer-Jacquet, MD1, 2, Laurence Crouzet, MD3, Angélique Brunot, MBBS3, Julien Dagher, MD1, 2, Adélaïde Pladys4, Julien Edeline, MD, PhD 3, Brigitte Laguerre, MD3, Benoit Peyronnet, MD5, Romain Mathieu, MD5, Grégory Verhoest, MD5, Jean-J, “Independent association of PD-L1 expression with non-inactivated VHL clear cell renal cell carcinoma - a finding with therapeutic potential,” *Int. J. Cancer*, vol. 140, no. 1, pp. 142–148, 2017, doi: 10.1002/ijc.30429.
- [133]H. Tatli Dogan *et al.*, “Prognostic significance of the programmed death ligand 1 expression in clear cell renal cell carcinoma and correlation with the tumor microenvironment and hypoxia-inducible factor expression,” *Diagn. Pathol.*, vol. 13, no. 60, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1186/s13000-018-0742-8.
- [134]P. J. Stenzel *et al.*, “Prognostic and Predictive Value of Tumor-infiltrating Leukocytes and of Immune Checkpoint Molecules PD1 and PDL1 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma,” *Transl. Oncol.*, vol. 13, pp. 336–345, 2020, doi: 10.1016/j.tranon.2019.11.002.

- [135]S. Y. Kwon *et al.*, “Impact of Microvascular Invasion and Tumor Necrosis on the Prognosis of Korean Patients with pT1b Renal Cell Carcinoma,” *Urol. Int.*, vol. 95, no. 1, pp. 65–71, 2015, doi: 10.1159/000366138.
- [136]J. Chipollini *et al.*, “Prognostic value of PD-L1 expression for surgically treated localized renal cell carcinoma: implications for risk stratification and adjuvant therapies,” *Ther. Adv. Urol.*, vol. 11, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1177/1756287219882600.
- [137]K. Möller *et al.*, “Tumor cell PD-L1 expression is a strong predictor of unfavorable prognosis in immune checkpoint therapy-naïve clear cell renal cell cancer,” *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 53, no. 12, pp. 2493–2503, 2021, doi: 10.1007/s11255-021-02841-7.
- [138]A. E. Krambeck *et al.*, “Survivin and B7-H1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 13, no. 6, pp. 1749–1756, 2007, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2129.
- [139]J. I. López, R. Pulido, C. H. Lawrie, and J. C. Angulo, “Loss of PD-L1 (SP-142) expression characterizes renal vein tumor thrombus microenvironment in clear cell renal cell carcinoma,” *Ann. Diagn. Pathol.*, vol. 34, pp. 89–93, 2018, doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.03.007.
- [140]M. Callea *et al.*, “Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma,” *Cancer Immunol. Res.*, vol. 3, no. 10, pp. 1158–1164, 2015, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0043.