T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA STAT3 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ

Dr. Serenay DEMİRCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Serenay DEMİRCİ	**Sınav tarihi:** 21/ 05 / 2025
Anabilim Dalı : Tıbbi Patoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ	
Tezin Konusu ve Başlığı : Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomlarda STAT3 Ekspresyonunun Önemi **Belirlenme Tarihi** : 20/06/2023	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (x) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Remzi ARSLAN	Tıbbi Patoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN	Tıbbi Patoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ	Tıbbi Patoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Böbrek 3
2.1.1. Embriyoloji 3
2.1.2. Anatomi 4
2.1.3. Histoloji 6
2.2. Renal Hücreli Karsinom 7
2.2.1. Epidemiyoloji 7
2.2.2. Etiyoloji 8
2.2.3. Klinik Özellikler 10
2.2.4. Prognostik Faktörler 10
2.2.5. Sınıflandırma 10
2.2.6. Derecelendirme 11
2.2.7. Patolojik Evreleme 13
2.3. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom 14
2.3.1. Klinik Özellikler 14
2.3.2. Makroskopik Özellikler 14
2.3.3. Mikroskopik Özellikler 15
2.3.4. İmmünohistokimyasal Profil 15
2.3.5. Genetik Profil 16
2.3.6. Ayırıcı Tanı 16
2.3.7. Prognostik Faktörler ve Tedavi 17

2.4. Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyonel Aktivatör Yolağı (JAK/STAT Yolağı) 18
2.5. STAT3 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek 27
3.2. Olguların Seçilmesi, Histopatolojik Değerlendirme ve Klinikopatolojik Parametreler 27
3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem 29
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme 30
3.5. İstatistiksel Değerlendirme 30
4. BULGULAR 32
4.1. Klinik ve Patolojik Bulgular 32
4.2. Olguların STAT3 Ekspresyonuna Ait Bulgular 36
4.2.1. Olguların Demografik ve Klinik Bulguları ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması 37
4.2.2. Tümöre Ait Morfolojik Bulgular ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması 38
4.2.3. Tümör Yayılımı ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması 40
4.2.4. Tümörün Patolojik Evrelemesi ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması 41
4.2.5. Tümörün Klinik Evrelemesi ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması 42
4.2.6. Tümörde Nüks ve Uzak Metastazın STAT3 Ekspresyonu ile Karşılaştırması 42
4.3. Olguların Ortalama Sağkalım Süresi ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması 43
4.3.1. Olguların STAT3 Ekspresyon/Uzak Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Oranları 46
4.3.2. Olguların STAT3 Ekspresyon/ DSÖ/ISUP Derece Durumuna Göre Sağkalım Oranları 47
4.3.3. Olguların STAT3 Ekspresyon / Nekroz Durumuna Göre Sağkalım Oranları 48

4.4. STAT3 Ekspresyonu ile Ortalama Sağkalım Süresi, Uzak Metastaz, Nüks ve DSÖ/ISUP Derece Arasındaki Korelasyon Analizi 49
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 65
KAYNAKLAR 68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sendromlar ve eşlik eden böbrek tümörleri 10
Tablo 2. Renal hücreli tümörler 2022 DSÖ sınıflaması 11
Tablo 3. Fuhrman derecelendirme sistemi 12
Tablo 4. DSÖ /ISUP derecelendirme sistemi 12
Tablo 5. Renal hücreli karsinomların 2018 TNM sınıflaması 13
Tablo 6. Renal hücreli karsinomlarda klinik evreleme 14
Tablo 7. Olgulara ait klinik bulgular 32
Tablo 8. Tümöre ait morfolojik bulgular 34
Tablo 9. Tümör yayılımına ait bulgular 34
Tablo 10. Tümörün patolojik evrelemesine ait bulgular 35
Tablo 11. Tümörün klinik evrelemesine ait bulgular 35
Tablo 12. Olguların STAT3 ekspresyon dağılımı 37
Tablo 13. Klinik bulgular ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi 38
Tablo 14. Tümöre ait morfolojik bulgular ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi 40
Tablo 15. Tümör yayılımına ait bulgular ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi 40
Tablo 16. Patolojik evre ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi 41
Tablo 17. Klinik evre ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi 42
Tablo 18. Olguların STAT3 ekspresyon seviyelerine göre sağkalım oranları 44
Tablo 19. STAT3 ekspresyonuna ait gruplar arasındaki sağkalım oranları 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünyada en sık görülen karsinomlara ilişkin insidans-mortalite oranları 8
Şekil 2. JAK/STAT sinyal yolağına genel bakış. 19
Şekil 3. JAK/STAT sinyal yolağının düzenleyici molekülleri. 21
Şekil 4. STAT3'ün yapısı 22
Şekil 5. P-Tyr705-STAT3 ve p-Ser727-STAT3'ün hücresel etki mekanizması 23
Şekil 6. BHRHK'larda DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme 28
Şekil 7. BHRHK'larda rabdoid ve sarkomatoid değişiklik 29
Şekil 8. Olguların DSÖ/ISUP derecelerine göre dağılımı 33
Şekil 9. Olguların nekroz durumuna göre dağılımı 33
Şekil 10. STAT3 immünohistokimyasal boyaması 36
Şekil 11. STAT3 immünohistokimyasal boyaması 36
Şekil 12. Olguların derece ve STAT3 ekspresyon durumlarına göre dağılımı 39
Şekil 13. Olguların STAT3 ekspresyon seviyelerine göre sağkalım oranları 44
Şekil 15. Olguların STAT3 ekspresyon/ DSÖ/ISUP grade durumuna göre sağkalım oranları 47
Şekil 16. Olguların STAT3 ekspresyon / nekroz durumuna göre sağkalım oranları . 48
Şekil 17. STAT3 Ekspresyonu ile ortalama sağkalım süresi, uzak metastaz, nüks ve DSÖ/ISUP derece arasındaki korelasyon analizi 50

KISALTMALAR DİZİNİ

AGİ	: Adrenal gland invazyonu
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
BHPRHT	: Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör
BHRHK	: Berrak hücreli renal hücreli karsinom
CA-IX	: Karbonik anhidraz-IX
CAP	: College of american pathologist
CDK 4/6	: Siklin bağımlı kinaz 4 ve 6
DBA	: DNA bağlama alanı
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
EMT	: Epitelyal mezenkimal geçiş
GFİ	: Gerota fasya invazyonu
GLOBOCAN	: Küresel kanser gözlemevi
GLUT-1	: Glukoz taşıyıcı protein-1
H&E	: Hematoksilen-eozin
HIF-1α	: Hipoksi-indüklenebilir faktör-1α
IFN-γ	: İnterferon-γ
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
ISUP	: International society of urological pathology
IUCC	: Interdisciplinary urology care consortium
JAK/STAT	: Janus kinaz / sinyal dönüştürücü ve transkripsiyonel aktivatör yolağı
JAK2	: Janus kinaz-2
LVİ	: Lenfatik ve/veya vasküler invazyon
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NK	: Doğal öldürücü
NTA	: N-terminal alanı
PDGF-B	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-B

PIAS : Small ubiquitin-like modifier by the protein inhibitör of activated STAT

PRHK : Papiller renal hücreli karsinom

PRYDİ : Perirenal yağ doku invazyonu

PSİ : Pelvikalisiyel sistem invazyonu

PTK : Protein tirozin kinaz

PTP : Protein tirozin fosfataz

P-VHL : Von hippel lindau proteini

RHK : Renal hücreli karsinom

RKİ : Renal kapsül invazyonu

ROR : Reaktif oksijen radikalleri

RSYDİ : Renal sinüs yağ doku invazyonu

RTK : Reseptör tirozin kinaz

RVİ : Renal ven ve dallarına invazyon

Ser727 : Serin rezidüleri-727

SH2 : Src homoloji 2 alanı

SOCS : Suppressors of cytokine signaling

STAT3 : Signal transducer and activator transcription-3

TAA : Trans aktivasyon alanı

TGF- α : Dönüştürücü büyüme faktörü- α

TKİ : Tirozin kinaz inhibitörü

TPK2 : Tirozin protein kinaz2

Tyr705 : Tirozin rezidüleri-705

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VHL : Von hippel lindau

VKİ : Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Tıbbi patoloji uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle her konuda yardımcım olan, ayrıca tez çalışmamda harcadığı vakit ve emeklerinden dolayı minnet duyduğum kıymetli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve bu ilmi hakkıyla öğretmeye çalışan saygıdeğer hocalarım; anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Remzi ARSLAN, Prof. Dr. Sare ŞİPAL, Prof. Dr. Elif DEMİRCİ, Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN, Doç. Dr. Ebru ŞENER, Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU ve tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Onur CEYLAN'a,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren yalnız olmadığımı ve desteklerini her zaman hissettiren, asistanlığın zorlayıcı anlarını çekilir ve keyifli kılan, çalışma arkadaşından öte dost olarak nitelendirdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Yakup HİLAL, Dr. H. Derya TAMER, Dr. Ayşe Nur TEMTEK, Dr. Zehra ALTINKAYNAK, Dr. Zehra BİLGİZ, Dr. Nurselin ALPASLAN, Dr. Naz GEYİKÇİ, Dr. Burak BİTİRMİŞ, Dr. Büşra ERDOĞAN'a ve artık uzman olan Dr. Keziban ÜLKE ESİN, Dr. Burçin ERGÜL, Dr. Numan BULUT ve Dr. Özge BOZKURT ÖZTÜRK'e; ayrıca bu süreçte beraber çalıştığım teknisyen, personel ve tüm patoloji ailesine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgilerini ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim babam Opr. Dr. Ersin ÇİFTÇİ, annem Ziynet ÇİFTÇİ ve kardeşlerim Işılay, Ayça ve İlayda'ya,

Son olarak hayatımda çok kıymetli yere sahip olan; sevgisini, desteğini ve bana olan güvenini sadece bu süreçte değil hayatımın her anında hissettiğim, sevgili eşim Opr. Dr. Aziz DEMİRCİ'ye; varlığıyla hayatıma anlam katan, gülüşüyle tüm yorgunluğumu unutturan canım oğlum Ömer Kağan DEMİRCİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serenay DEMİRCİ

ÖZET

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomlarda STAT3 Ekspresyonunun Önemi

Amaç: Bu çalışmada, Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BHRHK) olgularında p-STAT3 ekspresyon düzeylerinin ortalama sağkalım süresi, nüks, metastaz ve diğer klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirilerek, bu belirtecin prognostik değerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2019-Aralık 2023 tarihleri arasında arşivimizden BHRHK tanısı almış 100 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait tümör dokularında immünohistokimyasal olarak p-STAT3 ekspresyonu değerlendirildi. Nükleer boyanma derecesi ve yaygınlığına göre skorlanarak negatif, düşük, orta ve yüksek ekspresyon olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ekspresyon düzeyleri, ortalama sağkalım süresi, metastaz, nüks ve diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Yüksek p-STAT3 ekspresyon düzeyleri, daha uzun ortalama sağkalım süresi ile ilişkili bulundu. Uzak metastaz gelişimi, tümör nekrozu ve DSÖ/ISUP nükleer derece ile p-STAT3 düzeyleri arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki dikkati çekti. Nüks ile p-STAT3 düzeyleri arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da, negatif yönlü bir korelasyon varlığı tespit edildi. Cinsiyet, tümör lokalizasyonu, fokalite, tümör çapı, sarkomatoid/rabdoid değişiklikler, tümör yayılımı ile ilgili parametreler, lenfatik ve/veya vasküler invazyon, patolojik ve klinik evre ile p-STAT3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: BHRHK olgularında p-STAT3 ekspresyonunun özellikle ortalama sağkalım süresi ve metastaz ile ilişkili bulunması, bu belirtecin hastaların prognozuna dair bir öngörü sağlayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, p-STAT3 düzeyinin rutin histopatolojik değerlendirme süreçlerine entegre edilmesi, kötü prognozlu hastaların erkenden belirlenmesine ve hedefe yönelik yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, Berrak hücreli renal hücreli karsinom, STAT3

ABSTRACT

Importance of STAT3 Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinomas

Objective: In this study, the aim was to evaluate the relationship between p-STAT3 expression levels and overall survival time, recurrence, metastasis, as well as other clinical and pathological parameters in cases of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), in order to determine the prognostic value of this marker.

Materials and Methods: A total of 100 cases diagnosed with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) between January 2019 and December 2023 were retrospectively reviewed from our archives. p-STAT3 expression in tumor tissues was evaluated immunohistochemically, and based on the degree and extent of nuclear staining, the cases were classified into four groups: negative, low, moderate, and high expression. Expression levels were statistically analyzed in relation to overall survival time, metastasis, recurrence, and other prognostic parameters.

Results: High p-STAT3 expression levels were found to be associated with longer overall survival time. A significant inverse relationship was observed between p-STAT3 levels and the presence of distant metastasis, tumor necrosis, and WHO/ISUP nuclear grade. Although no statistically significant direct association was identified between recurrence and p-STAT3 levels, a negative correlation was detected. No significant relationship was found between p-STAT3 levels and gender, tumor location, focality, tumor size, sarcomatoid/rhabdoid changes, tumor spread parameters, lymphatic and/or vascular invasion, pathological and clinical stage.

Conclusions: The association of p-STAT3 expression with overall survival time and metastasis in ccRCC cases suggests that this marker may provide predictive insight into patient prognosis. Therefore, integrating p-STAT3 levels into routine histopathological evaluations could contribute to the early identification of patients with poor prognosis and support the development of novel targeted treatment protocols.

Keywords: Renal cell carcinoma, Clear cell renal cell carcinoma, STAT3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yetişkinlerde en sık rastlanan malign böbrek tümörü olan renal hücreli karsinom (RHK), tüm malignitelerin yaklaşık %2,2'sini meydana getirir. Mevcut verilere göre 2022 yılında dünyada 19,9 milyon yeni kanser vakası görülmüştür ve bunların 434.840'ını renal kanserler oluşturmaktadır. Erkeklerde insidans oranı daha yüksek olmakla birlikte en sık Asya (%34.8), 2. sıklıkta da Avrupa (%33.5) ülkelerinde görülmektedir (1). Obezite ve hipertansiyonun görülme sıklığının artmasıyla insidans oranı son on yılda artış göstermiştir (2). RHK, proksimal tübül epitel hücrelerinden köken alır. Heterojen bir tümör grubu olmakla birlikte yaygın görülen alt tipleri berrak hücreli tip, papiller tip ve kromofob tiptir (3). Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BHRHK), RHK vakalarının %60-75'ini oluşturur ve aynı zamanda alt tipler arasında en agresif seyirli olandır (4). Hastalar spesifik semptomlarının olmayışı nedeniyle genellikle geç dönemde teşhis edilir, metastaz oranı yüksektir ve metastaz görüldüğünde ise %13 oranında düşük bir sağkalıma sahiptir (5). Hastaların %25-30'u ileri veya uzak metastatik hastalıkla başvurmaktadır ve %20-40'ı cerrahi sonrası nüks göstermektedir. Metastaz görülen BHRHK hastalarında ise kemoterapi ve radyoterapiye direnç görülmektedir. Bu nedenle bu hastalarda tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır (6). Son yıllarda, metastatik BHRHK'lu hastaların tedavi protokolüne immünoterapötik ajanlar eklenmiş, böylelikle tedavi modalitelerinde büyük gelişmeler meydana gelmiştir (7). Bununla birlikte, moleküler düzeydeki değişimler zamanla hedefe yönelik tedavilere karşı direnç gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle halen bu tedavi protokollerinden fayda görmeyen önemli sayıda BHRHK hastası bulunmaktadır (6).

Yeni tanımlanan biyobelirteçler, kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde, sistematik tedaviye duyarlı hasta profilini belirlemede ve bu tedaviden fayda görmeyecek hasta grubunda gereksiz tedaviyi önlemeye yardımcı olabilir. Prognostik yeni biyobelirteçler arasında transkripsiyon faktörleri oldukça önemli yer tutmaktadır.

S*ignal transducer and activator of trascription-3* (STAT3); sitokinlerin, hormonların, büyüme faktörlerinin sitoplazmik membrandaki reseptörlere bağlanması ve hücre içi kinazları aktive etmesiyle aktifleşen bir transkripsiyon faktörüdür.

İnterlökin 6 (IL-6) başta olmak üzere, bazı sitokinler ve büyüme faktörleri, Janus kinaz 2' nin (JAK2) aktivasyonuna yol açarak STAT3'ü fosforile eder (8). Fosforile edilmiş STAT3 (p-STAT3) hücre nükleusuna girer ve hedef genlerde ekspresyona yol açar. BHRHK dahil olmak üzere birçok malignitede, p-STAT3'ün aşırı ekspresyonu gösterilmiş olup kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. P-STAT3 aşırı ekspresyonuna sahip tümörler, immüniteden kaçış mekanizmaları geliştirebilir ve sonuç olarak kemoterapiye direnç gösterebilir (9). Ancak bunun aksini iddia eden, p-STAT3 aşırı ekspresyonunu iyi prognozla ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (10).

Günümüzde mevcut tedavilere rağmen hastalarda metastaz oranının yüksek olması ve mevcut prognostik parametrelerin hastaların prognozunu ön görmede yetersiz kalması BHRHK'larda yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını gerektirir. Bu bağlamda, uygulanması kolay bir yöntem olan immünohistokimyasal çalışma tekniği eşliğinde uygulanması planlanan p-STAT3 ekspresyon profilinin BHRHK'da öncelikle sağkalıma etkisi olmak üzere diğer prognostik parametreler ile ilişkisi belirlenecektir. İlişki bulunması halinde; BHRHK vakalarının prognozu hakkında fikir sahibi olmanın yanı sıra yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi sağlanabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

Böbrek, vücutta metabolize olan atıkların atılması, vücudun su ve tuz dengesinin sağlanması, asit baz dengesinin korunması ve çeşitli hormonların salgılanması gibi hayati işlevleri yerine getiren multifonksiyonel bir organdır (11).

2.1.1. Embriyoloji

Ürogenital sistem; üriner ve genital sistem olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Embriyonal gelişimin erken dönemlerinde bu iki yapı hem anatomik hem de embriyolojik olarak birbirine oldukça yakındır. Her iki sistem de posterior karın duvarı boyunca yer alan ara mezodermden köken alır ve başlangıçta kloaka adı verilen ortak bir boşluğa açılır (12).

Ürogenital sistemin gelişimi üç ardışık evrede gerçekleşir: Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Bu üç yapı da dorsal somitlerle lateral plaka mezodermi arasında bulunan ara mezodermden türevlenir (13).

Memelilerde, pronefroz ve mezonefroz geçici yapılardır. Pronefroz işlevsizdir, bir sonraki organ oluşumu için temel oluşturur. Mezonefroz fetal dönemin erken safhalarında kısa bir süre işlev görür. Metanefroz ise kalıcı böbreği oluşturur (12).

Pronefroz

Pronefroz, gebeliğin üçüncü haftasının sonlarına doğru oluşan ve beşinci haftanın başlarında kaybolan, glomerül benzeri yapılar, tübüller ve duktus yapısından meydana gelen, işlevsel olmayan rudimenter bir organdır (13,14). Pronefrik tübüller, nefrojenik kordun kranial ucunda gelişmeye başlar ve kaudal yöne doğru uzanır. Beşinci gebelik haftasında bu tübüller gerilerken, pronefrik kanal kaudal yönde uzanarak mezonefrik kanalı oluşturur (14).

Mezonefroz

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, ara mezoderm kaynaklı yapılardır. Pronefrozun dördüncü haftada gerilemesiyle birlikte, mezonefrik tübüller oluşmaya başlar. Bu tübüller uzayarak bir kılcal damar kümesi oluşturur ve glomerül yapısını meydana getirir. Glomerülü çevreleyen tübüller ise Bowman kapsülünü oluşturur. Bu iki yapı birlikte renal korpüskül adı verilen temel birimi meydana getirir. Gebeliğin ikinci ayının ortalarına doğru, kranial bölgede yer alan tübül ve glomerüllerde dejeneratif değişiklikler başlar ve büyük bir kısmı zamanla kaybolur (12). Mezonefrik böbrek, kalıcı böbrekler gelişene dek geçici bir boşaltım organı olarak işlev görür (15).

Metanefroz

Metanefroz, yaklaşık dördüncü gebelik haftasında, üreter tomurcuğunun metanefrik mezenkimle etkileşime girmesiyle birlikte sakral bölgede gelişmeye başlar. Metanefrik mezenkim, üreter tomurcuğunun uzamasını ve dallanmasını teşvik ederken; üreter tomurcuğu da gelişecek olan tübüllerin oluşabilmesi için epitelyal-mezenkimal geçişi başlatır. Üreter tomurcuğun dallanması, metanefrik mezenkimin epitelyal veziküllere dönüşümünü tetikler. Bu süreç ilerledikçe, glomerül, proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübül gibi yapılar şekillenir. Öte yandan, toplayıcı sistemin bileşenleri olan toplayıcı kanallar, kaliksler, renal pelvis ve üreter, doğrudan üreter tomurcuğundan gelişir. Bu gelişimsel olaylar sonucunda, metanefrik böbrek yaklaşık onuncu haftada idrar üretmeye başlar (14).

2.1.2. Anatomi

Eksternal Anatomi

Böbrekler, retroperitoneal alanda yer alan ve 12. torasik vertebradan 3. lomber vertebraya kadar uzanan bir çift organdır. Sağ böbrek, karaciğerin konumu nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıda bulunur ve genellikle daha küçük yapıdadır. Ortalama olarak 11-12 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5-3 cm kalınlığında olan böbreklerin ağırlığı; erkeklerde yaklaşık 125-170 gram, kadınlarda ise 115-155

gram arasında değişir (16). Böbrekler sert, fibröz bir kapsülle çevrilidir. Kapsül etrafında renal sinüse doğru uzanan perinefritik yağ dokusu bulunur. Böbrek ve adrenal glandları da çevreleyen perinefritik yağ dokusu, Gerota fasyası ile çevrelenir (17).

İnternal Anatomi

Böbrek parankimi, dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki ana bölümden meydana gelir (13). Renal korteks, 1,2-1,5 cm kalınlığında olup fibröz bağ doku şeklinde medulla arasında uzanarak Bertini kolonlarını oluşturur. Böbreğin iç kısmında bulunan medulla, karakteristik olarak piramit şeklindedir ve iki alt bölüme ayrılır; dış medulla ve iç medulla. Bu yapıda piramidin tabanını dış medulla, tepe noktasını ise iç medulla oluşturur. İç medulla, böbrek papillaları tarafından şekillendirilir ve bu papillaların uçları pelvikalisiyel sisteme doğru uzanır (18). Papilla, nefronlarda üretilen idrarı böbrek kalikslerine ileten toplayıcı kanalların oluşturduğu bir yapıdır. Her bir böbrekte, Bertini kolonlarıyla birbirinden ayrılmış yaklaşık 8 ila 11 papilla bulunur. Bir böbrek lobu, bir piramit ile ona komşu Bertini kolonu birleşiminden oluşur ve yetişkin bir insan böbreğinde ortalama 14 böbrek lobu yer alır (13).

Proksimal üreterin genişlemiş kısmı renal pelvis adını alır; major ve minör kalikslerden oluşur. Major kaliksler, papillaların açıldığı minör kalikslere dallanır. Renal sinüs, perirenal yağ dokusunun devamı niteliğinde olan ve yağ dokusuyla dolu bir boşluktur. Böbreği besleyen büyük arterler, venler, lenfatikler ve sinir yapılarını içerir. Renal hilus, böbreğe giren ve çıkan damarlar, sinirler, lenfatik yapılar ile üreterin geçtiği anatomik bir kapıdır. Bu bölgede toplayıcı sistemin yanı sıra arterler, venler, sinirler ve lenf damarları yer alır (13).

Ana renal arter aorttan ayrıldıktan sonra anterior ve posterior olarak iki dal verir. Bu iki arter daha sonra beş adet segmental artere ayrılır. Böbreğin büyük kısmını anterior dal besler. Segmental arterler, Bertini kolonları boyunca ilerleyen interlobar arterlere, interlobar arterler de arkuat arterler, interlobüler arterler ve arteriyollere dallanır (16).

Arkuat venler, venöz drenajı sağlamak amacıyla birleşerek üç segmental veni meydana getirir ve bu venler, pelvisin ön bölümünde birleşerek renal veni oluşturur (16).

Ana lenfatik drenaj, kan damarlarına paralel seyreder. Böbrek parankiminden renal hilusa doğru yönelir ve sonunda lateral aortokaval lenf nodlarında sonlanır. Yüzeyel korteksten kaynaklanan lenf akımı ise önce kapsül üzerinden ilerleyerek hilusa ulaşır ve ana lenfatik drenaja katılır (16).

Böbrek, esas olarak çölyak pleksusundan gelen adrenerjik lifler ile innerve edilir. Sinir lifleri çoğunlukla renal korteks ile dış medullada yer alan arter ve arteriyolleri takip eder (13).

2.1.3. Histoloji

Böbreğin yapı ve işlev açısından en küçük birimi nefrondur. Her iki böbrekte toplamda yaklaşık 2,4 milyon nefron bulunur. Bu nefronların yaklaşık %85'i kortekste yer alırken, %15'i medullaya yakın jukstamedüller bölgede konumlanır (19). Bir nefron, glomerül ve tübüllerden meydana gelir. Glomerül; kapiller ağ, mezengial yapı ve Bowman kapsülünün visseral yaprağını oluşturan podositler olmak üzere üç temel bileşenden oluşur (13). Glomerüler kapillerler; ince pencereli endotelyal epitelle döşelidir. Mezengium; kapiller endotelle glomerüler bazal membran arasında yer alan mezengial hücreler ve mezengial matriksten oluşan bir bağ dokusudur. Bowman kapsülü ise iki tabakadan meydana gelir; dışta parietal tabaka ve içte visseral tabaka. Bu iki yapı arasında, glomerüler kapillerlerden süzülen sıvının biriktiği idrar boşluğu yer alır (19). Medullada glomerül yoktur. Dış medulla bölgesinde proksimal düz tübüller ile toplayıcı kanalların son bölümleri yer alırken, iç medullada henle kulpunun inen ince kolu ve toplayıcı kanallar bulunur (13).

Parietal tabaka, yassı epitel hücreleriyle örtülüdür ve bu epitel, tübüler kutup bölgesinde kübik epitele dönüşerek proksimal tübül ile devamlılık gösterir. Proksimal tübül hücreleri santral yerleşimli nükleuslara ve asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Apikal kenarları reabsorbsiyonu kolaylaştıran çok sayıda mikrovillus içerir. Proksimal

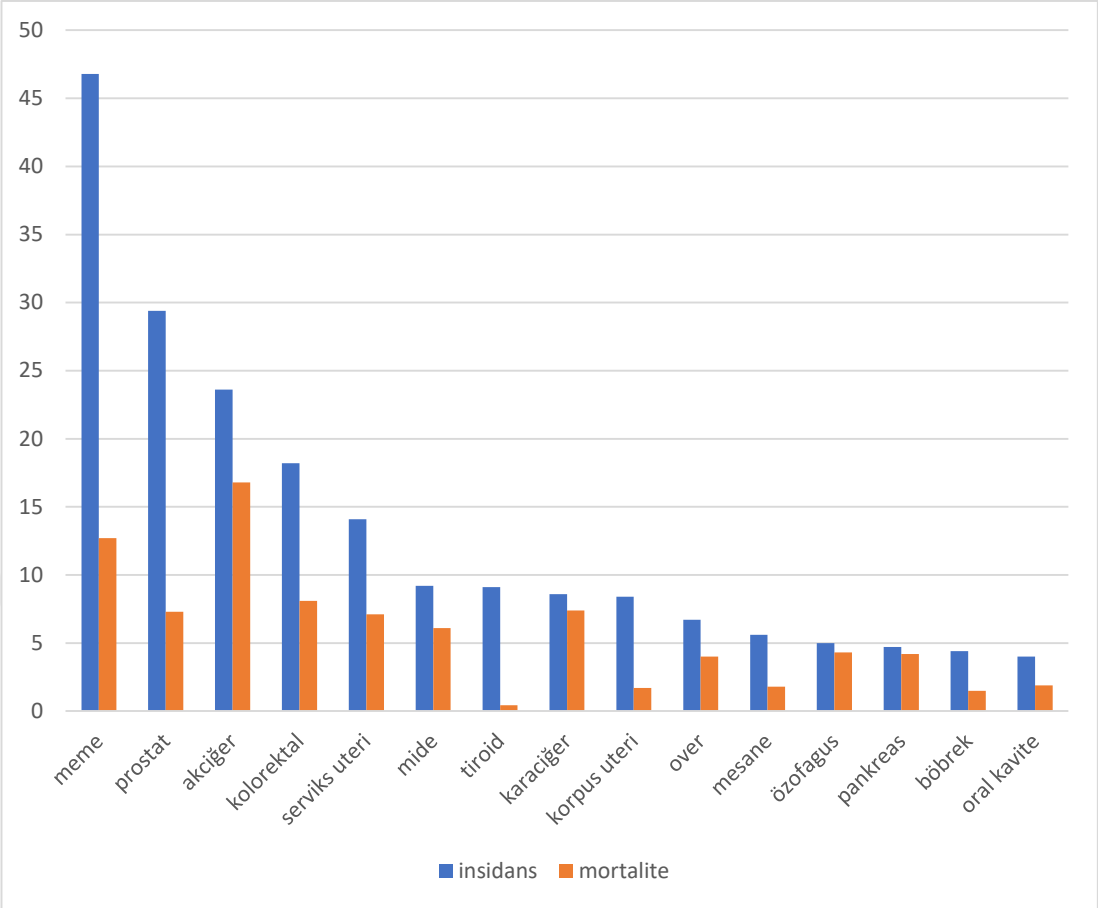
tübül medullaya girer ve henle kulpu olarak devam eder. Henle kulpu, inen ve çıkan ince koldan meydana gelir ve skuamöz epitel ile döşelidir. Çıkan ince kolda epitel yeniden kübik epitele dönüşürerek çıkan kalın kol ismini alır. Distal tübül; hücrelerinin daha küçük ve küboidal olmaları, fırçamsı kenarlarının olmaması ile proksimal tübül hücrelerinden ayrılır. Ayrıca daha az sayıda mitokondri içerirler, bu nedenle asidofili oranları proksimal tübül hücrelerine kıyasla daha azdır (20).

Nefronun son bölümünü oluşturan bağlantı tübülleri, süzülen sıvıyı toplayıcı sisteme iletir ve bu sıvı buradan minör kalikslere aktarılır. Bu tübüllerin bazıları birleşerek kortikomedüller bölgede toplayıcı kanalları oluşturur. Birkaç medüller toplayıcı kanalın birleşmesiyle, idrarı doğrudan minör kalikslere taşıyan Bellini kanalı meydana gelir (20). Süzülen sıvının yaklaşık %90'ı geri emildikten sonra idrarı oluşturacak kalan %10'luk kısım minör kalikslerden major kalikslere oradan da renal pelvis, üreter ve mesaneye iletilir (17).

2.2. Renal Hücreli Karsinom

2.2.1. Epidemiyoloji

RHK, renal tübül epitel hücrelerinden köken alır ve heterojen bir kanser grubunu kapsar (2). 2022 Küresel kanser gözlemevi (GLOBOCAN) verilerine göre, yılda 434.840 kişi RHK tanısı almakta ve RHK tüm kanser vakalarının %2,2'sini oluşturmaktadır. Öte yandan, GLOBOCAN verilerine göre 2022 yılında 155.953 kişi RHK nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu sayı, dünya genelindeki kanser kaynaklı ölümlerin yaklaşık %1,6'sını oluşturmaktadır (1) (Şekil 1). RHK ortalama 55-60 yaş erişkinlerde görülür. Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2 kat fazla görülür (E/K:2/1) ve bilateralite oranı %1'dir (21).



Şekil 1. Dünyada en sık görülen karsinomlara ilişkin insidans-mortalite oranları

2.2.2. Etiyoloji

RHK'un patofizyolojisine etki eden çok çeşitli edinsel ve genetik risk faktörleri bulunmaktadır. Edinsel risk faktörleri arasında obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, kazanılmış kistik böbrek hastalığı ve kimyasal maruziyeti yer almaktadır (4).

Edinsel risk faktörleri

Obezite

Vücut kitle indeksinin (VKİ) RHK gelişim riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Obezitenin renal karsinogenezdeki mekanizmaları belirsizdir ancak endokrin hastalıklar, seks hormon bağlayıcı globulin ve progesteron

seviyelerinin düşmesi, insülin direnci ve artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri renal karsinogenezde etkili olabilir (4).

Sigara

Yapılan meta analizlerde sigara kullanımının RHK gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Doz bağımlı bir risk artışı mevcuttur ve aynı zamanda sigara kullanımının bırakılması halinde bu risk 5 yıl içinde azalmaktadır (4).

Hipertansiyon

Hipertansiyonun ve antihipertansif tedavinin obeziteden bağımsız olarak RHK gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Kazanılmış kistik böbrek hastalığı

Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi gören renal yetmezlikli hastalarda böbrek kistleri gelişir ve RHK gelişme riski bu hastalarda %3-7 oranında artar (4).

Kimyasal maruziyeti

Trikloretilen maruziyeti ile BHRHK arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (4).

Genetik risk faktörleri

RHK'ların çoğu sporadiktir, ancak %2-4'ü herediter nedenlere bağlı gelişmektedir. Herediter nedenli RHK'ların ise çoğu çeşitli sendromlara eşlik etmektedir (4) (Tablo 1).

Tablo 1. Sendromlar ve eşlik eden böbrek tümörleri

Gen	Sendrom	Eşlik eden tümör
VHL	Von Hippel-Lindau sendromu	Renal kist, RHK, epididimal kistadenoma
TSC1, TSC2	Tuberoz skleroz	Anjiomyolipom, RHK, Renal kist
SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2	Süksinat dehidrogenaz defisit tümör sendromu	RHK, paraganglioma
PTEN	Cowden sendromu	RHK, prostatik adenokarsinom
MET	Herediter papiller renal karsinom	Papiller renal hücreli karsinom (PRHK)
FLCN	Birt-Hogg-Dube sendromu	RHK
BAP1	BAP1 tümör yatkınlık sendromu	RHK, renal kist
CDC73	Hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu	Renal kist, renal mikst epitelyal ve stromal tümörler
FH	Herediter leiomyomatozis ve RHK sendromu	RHK

*VHL: von Hippel-Lindau, TSC: Tuberoz Skleroz complex, SDH: Süksinat dehidrogenaz, PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog, FLCN: folliculin, BAP1: BRCA1-associated protein 1, CDC73: Cell Division Cycle 73, FH: fumarat hidrataz

2.2.3. Klinik Özellikler

RHK genelde hematüri (%59), yan ağrısı (%41) ve abdominal kitle (%45) ile semptom verir. Bu 3 semptom RHK'un diagnostik triadı olarak bilinir ancak bu üçü birlikte hastaların yalnızca %9'unda görülür. Diğer klinik bulgular arasında kilo kaybı, anemi, ateş ve paraneoplastik sendromlar (lökomoid reaksiyon, sistemik amiloidozis, polinöropati vb.) görülebilir (21).

2.2.4. Prognostik Faktörler

RHK'larda sağkalım tahmininde belirleyici olan başlıca prognostik faktörler, tümörün evre ve derecesidir. Diğer prognostik faktörler arasında nekroz, sarkomatoid ve rabdoid değişiklik varlığı sayılabilir (4). İlk tanı anında RHK'ların %70 kadarı evre 1 iken, %11 kadarı evre 4 kanserlerdir. Evre 1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %94-97 iken evre 4 tümörlerde %27-28'e kadar düşmektedir (22).

2.2.5. Sınıflandırma

RHK alt tiplerine yönelik bugüne dek pek çok farklı sınıflandırma yapılmıştır. Günümüzde, bazı tanımlayıcı ve karakteristik özellikler dikkate alınarak oluşturulan

ve hâlâ geçerliliğini koruyan sınıflandırma, 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır (4) (Tablo 2).

Tablo 2. Renal hücreli tümörler 2022 DSÖ sınıflaması

BERRAK HÜCRELİ RENAL TÜMÖRLER
- Berrak hücreli renal hücreli karsinom
- Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal hücreli neoplazm
PAPİLLER RENAL TÜMÖRLER
- Renal papiller adenom
- Papiller renal hücreli karsinom
ONKOSİTİK VE KROMOFOB RENAL TÜMÖRLER
- Renal onkositom
- Kromofob renal hücreli karsinom
- Diğer renal hücreli onkositik tümörler
TOPLAYICI KANAL TÜMÖRLERİ
- Toplayıcı kanal karsinomu
DİĞER RENAL TÜMÖRLER
- Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör
- Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom
- Tübülokistik renal hücreli karsinom
- Edinilmiş kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom
- Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom
- Renal hücreli karsinom, NOS
MOLEKÜLER OLARAK TANIMLANMIŞ RENAL KARSİNOMLAR
- TFE3 rearanjmanlı renal hücreli karsinom
- TFEB alterasyonlu renal hücreli karsinom
- ELOC (eski adıyla TCEB1) mutasyonlu renal hücreli karsinom
- Fumarat hidrataz eksikliği olan renal hücreli karsinom
- Süksinat dehidrojenaz eksikliği olan renal hücreli karsinom
- ALK rearanjmanı gösteren renal hücreli karsinom
- SMARCB1 eksikliği gösteren medüller renal hücreli karsinom

2.2.6. Derecelendirme

Renal neoplazilerin değerlendirilmesine yönelik çeşitli derecelendirme sistemleri geliştirilmiş olmakla birlikte, bu sistemler RHK'nın birçok alt tipi için tam anlamıyla standardize edilememiştir. Bu sistemler arasında en yaygın kullanılanlardan

biri, Fuhrman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Fuhrman derecelendirmesi; nükleus boyutu, nükleer membran düzensizlikleri, kromatin yapısı ve nükleol belirginliği olmak üzere dört ana kriteri esas alır (4) (Tablo 3).

Tablo 3. Fuhrman derecelendirme sistemi

Derece	Nükleus boyutu	Nükleus özellikleri	Kromatin yapısı	Nükleol özellikleri
Derece 1	<10 mikrometre	Düzgün, yuvarlak kontur	Yoğun kromatin	Nükleol belirsiz veya yok
Derece 2	15 mikrometre	Minimal düzensiz, yuvarlak kontur	İnce granüler	x400 büyütmede görülebilir, küçük
Derece 3	20 mikrometre	Oval-yuvarlak, düzensiz kontur	Kaba granüler	x100 büyütmede görülebilir, belirgin
Derece 4	>20 mikrometre	Pleomorfik, multilobüle, düzensiz kontur	Hiperkromatik, kaba kromatin	x40.büyütmede görülebilir, makronükleol

BHRHK'larda Fuhrman derecelendirme sisteminin yorumlanmasında ve tutarlılığında yaşanan bazı güçlükler nedeniyle DSÖ/*International Society of Urological Pathology* (ISUP) tarafından önerilen derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4). Bu sistemde, derece 1 ila 3 arasındaki tümörler nükleol belirginliğine göre sınıflandırılırken, derece 4 tümörlerde buna ek olarak belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ile sarkomatoid ve/veya rabdoid değişikliklerin varlığı dikkate alınır. DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi renal hücreli neoplazi alt tiplerinden yalnızca BHRHK ve Papiller renal hücreli karsinom (PRHK) için prognostik bir belirteç olarak onaylanmıştır (4).

Tablo 4. DSÖ /ISUP derecelendirme sistemi

Derece	Histopatoloji
1	Nükleol yok/belirsiz ve x400 büyütmede bazofilik
2	Nükleol x400 büyütmede belirgin ve eozinofilik, x100 büyütmede belirgin değil ancak görülebilir
3	Nükleol x100 büyütmede belirgin ve eozinofilik
4	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid değişiklik

2.2.7. Patolojik Evreleme

Renal hücreli karsinomda en önemli prognostik faktör tümör evresidir. Tümör evrelemesi; "T" tümörü, "N" lenf nodunu, "M" metastazı temsil eder şekilde 3 kategoriden oluşur. Böbrekte sınırlı tümörler, boyutlarına göre pT1a/b ve pT2a/b olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. PT3 evresi, tümörün bölgesel yayılım gösterdiği durumları tanımlar ve bu yayılımın lokalizasyonuna göre üç farklı alt evreye ayrılır. pT4 ise, tümörün ipsilateral adrenal gland veya Gerota fasyası gibi daha uzak anatomik yapılara invazyonunu ifade eder (4,23). 2018 *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)'ye göre TNM sınıflaması ve evrelendirme sistemi sırasıyla Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir (24).

Tablo 5. Renal hücreli karsinomların 2018 TNM sınıflaması

T- PRİMER TÜMÖR
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi
T0: Primer tümöre ait kanıt yok
T1: Tümörün en büyük çapı ≤7cm, böbreğe sınırlı
T1a: Tümörün en büyük çapı ≤4cm, böbreğe sınırlı
T1b: Tümörün en büyük çapı >4cm, ancak ≤ 7cm, böbreğe sınırlı
T2: Tümörün en büyük.çapı >7cm, böbreğe sınırlı
T2a: Tümörün en büyük çapı >7cm, ancak ≤ 10cm, böbreğe sınırlı
T2b: Tümörün en büyük çapı >10cm, böbreğe sınırlı
T3: Tümör majör venlere ya da perirenal dokulara uzanmış, ancak ipsilateral adrenal bezi invaze etmemiş ya da Gerota fasyasını aşmamış
T3a: Tümör makroskobik olarak renal ven ve segmental dallarına uzanmış ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokuyu invaze etmiş, ancak Gerota fasyasını aşmamış
T3b: Tümör makroskobik 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)
N- LENF NODLARI
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var
M- UZAK METASTAZ
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

Tablo 6. Renal hücreli karsinomlarda klinik evreleme

Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1-2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre 4	T4	Herhangi bir N.	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N.	M1

2.3. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

BHRHK, renal kanserlerin %60-75'ini oluşturur, dolayısıyla RHK'nin en sık görülen alt tipidir. Her iki böbrekte de eşit sıklıkta ortaya çıkar ve renal korteks yerleşimli tümörlerdir. Vakaların az bir kısmında multifokal ve/veya bilateral görülürler. Tümörün erken yaşta görülmesi, multifokal ve/veya bilateral olması Von Hippel Lindau (VHL) gibi herediter hastalıkları akla getirmektedir (4).

2.3.1. Klinik Özellikler

BHRHK'lar, uzun bir süre semptom vermeyebilir. Bu nedenle birçok olgu görüntüleme yöntemleri kullanımının artması sonucu insidental olarak saptanır. Semptomatik olgularda en yaygın semptomlar, hematüri ve yan ağrısıdır. İleri evre hastalarda kilo kaybı ve ateş görülebilmektedir (4). Başvuru anında hastaların 1/3'ünde uzak metastaz mevcuttur (21). BHRHK hematojen yolla metastaz yapma eğilimindedir (4).Tümör renal venden inferior vena kavaya, oradan da sağ atriuma kadar ilerleyebilir. En sık akciğer ve kemik doku (pelvis ve femur) metastazları görülürken adrenal gland, karaciğer, santral sinir sistemi metastazları da görülebilir (21).

2.3.2. Makroskopik Özellikler

BHRHK boyut olarak genelde 12-140 mm arasındadır. Fibröz bir psödokapsül yapısına sahip bu tümörler yuvarlak-oval görünümlüdür ve itici tarzda büyüme gösterirler (4). BHRHK hücrelerinin lipid ve glikojenden zengin olması dolayısıyla tümörün kesit yüzeyi sarı-turuncu renktedir (25). Fibrozis ve kalsifikasyon odakları da

görülebilir. Düşük dereceli tümörlerde kistik değişiklikler sık görülürken yüksek dereceli tümörlerde nekroz ve gri beyaz renkli sert solid alanlar görülebilir (4).

2.3.3. Mikroskopik Özellikler

BHRHK'de neoplastik hücreler iri, glikojen ve lipit birikiminden dolayı geniş, keskin sınırlı berrak bir sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazmik özellikler tümör derecesiyle ilişkilidir; düşük dereceli tümörler çoğu zaman berrak sitoplazmaya sahipken, yüksek dereceli tümörlerin değişken derecede eozinofilik ve granüler sitoplazmaya sahip olma olasılığı daha yüksektir (26). Nükleuslar ise genellikle santral lokalizasyonludur (21).

En sık solid büyüme paterni görülmekle birlikte tübüler, kistik, papiller/psödopapiller arşitektür de aynı tümörde kombinasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Psödopapiller büyüme paterni gösteren tümörler, gerçek fibrovasküler kor içermeyen psödopapillalarla karakterizedir (26).

BHRHK'un en önemli karakteristik histomorfolojik özelliği ise tümör adalarını çevreleyen vasküler ağın varlığıdır. Bu vasküler ağ, yüksek dereceli tümörler dışında hemen hemen her vakada korunur ve BHRHK'un ayırıcı tanısında oldukça yardımcıdır (26).

Fokal fibrozis ve hiyalinizasyon alanları dejeneratif değişiklikler olarak düşünülebilir ve olguların yaklaşık %75'inde görülür. Ancak gerçek dezmoplazi, minimal düzeydedir ya da hiç yoktur (25).

2.3.4. İmmünohistokimyasal Profil

PAX-8 bir transkripsiyon faktörü olup BHRHK'da yaygın nükleer ekspresyon gösterir. PAX-2, PAX-8'e benzer pozitif boyanma gösterir ancak, PAX-8, PAX-2'ye göre daha sensitif bir belirteçtir (4).

Karbonik Anhidraz-IX (CA-IX) BHRHK'da diffüz membranöz (box-like patern) boyanma gösterir (27).

Vimentin ve CD10 ile tümör hücrelerinde pozitif boyanma izlenirken CK7, AMACR ve CD117 genellikle negatiftir. CK7 kistik alanlarda ve yüksek dereceli alanlarda fokal pozitiflik gösterebilir (27).

BHRHK'lar ayrıca CK-PAN(AE1/AE3), ve EMA/MUC1 gibi epitelyal belirteçleri de eksprese eder (4).

2.3.5. Genetik Profil

BHRHK'larda 3. kromozomun kısa kolunda görülen terminal delesyon, en yaygın görülen genetik mutasyondur. VHL (3p25-26) tümör supresör geni bu lokalizasyonda yer alır. VHL geni, VHL proteini'ni (pVHL) kodlar. PVHL fizyolojik şartlarda hipoksi-indüklenebilir faktör-1 alfa'ya (HIF-1α) bağlanarak yıkımına yol açar. BHRHK'larda pVHL yokluğunda HIF-1α hücrede birikir ve çeşitli hipoksi ile indüklenebilir genlerin aktivasyonuna yol açar. Bu genlerin aktivasyonu sonucu vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü-β (PDGF-β), dönüştürücü büyüme faktörü-α (TGF-α), glukoz taşıyıcı protein-1 (GLUT-1), CA-IX gibi moleküller artar (21). Bu moleküller anjiogenez ,tümör gelişimi ve metastazla ilişkilendirilmiştir (27).

BHRHK'larda VHL mutasyonu dışında 5q kazanımı (%70), FHIT tümör süpresör gen kaybı (%50) görülebilir. BHRHK'un patogenezinde önemli role sahip diğer genler 3p21'de bulunan PBRM-1, SETD2 ve BAP-1 genleridir (27).

2.3.6. Ayırıcı Tanı

BHRHK'un ayırıcı tanısında PRHK, translokasyon ilişkili renal hücreli karsinom, berrak hücreli papiller renal hücreli tümör (BHPRHT), kromofob renal hücreli karsinom, tüberoskleroz ilişkili renal hücreli karsinom yer almaktadır (27). Bu

tümörlerin spesifik histomorfoloji, immünohistokimyasal ve genetik çalışmalarla BHRHK'dan ayırıcı tanısı yapılabilir.

Sarkomatoid değişiklik içeren BHRHK'lar sarkomları taklit ettiği için tanıda güçlük yaratabilir. Kapsamlı ve dikkatli örnekleme yapılırsa bu tümörlerde küçük de olsa tipik BHRHK odakları bulunabilir. İmmunohistokimyasal çalışmada sarkomatoid değişiklik içeren alanlar genellikle epitelyal belirteçlerle pozitif boyanır. Bu da RHK tanısını koymada önemli bir ipucudur (28).

2.3.7. Prognostik Faktörler ve Tedavi

BHRHK olgularında prognozu belirleyen en önemli parametre patolojik evredir. Aynı evredeki tümörler arasında tümör derecesi, tümör nekrozunun varlığı/yokluğu, sarkomatoid ve rabdoid değişiklik varlığı/yokluğu gibi faktörler önem arz eder. Sarkomatoid değişiklikleri içeren şimdiye kadarki en kapsamlı 8582 vakalık seride, hastaların yaklaşık yarısında (%50,6) lenf nodu metastazı, %48 oranında da uzak metastaz tespit edilmiştir (29). Sarkomatoid değişiklik gösteren tümörler için 5 yıllık sağkalım oranı %15-22, rabdoid değişiklik gösteren tümörlerde ortalama sağkalım süresi 8-31 aydır (4).

Erken evre ve böbrek parankimine sınırlı vakalarda parsiyel veya radikal nefrektomi en yaygın ve en etkili tedavi yöntemidir. Ancak lokal ileri ve metastatik hastalık için ek tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır ki bu hastalarda kemoterapi ve radyoterapi yanıtı yetersizdir (27). Bu durumda hedefe yönelik tedaviler önem arz eder. Bu hastalarda VEGF ve PDGF reseptörlerine yönelik sunitinib ve sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), mTOR yolağını inhibe eden temsirolimus ve VEGF'yi inhibe eden antikorlardan bevacizumab kullanılabilecek diğer tedavi yöntemleridir (4).

2.4. Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyonel Aktivatör Yolağı (JAK/STAT Yolağı)

Çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılabilen JAK/STAT yolağı, ekstrasellüler sinyallerin nükleusa iletilmesinde görevli hücre içi sinyal ağıdır(30). Hücre bölünmesi ve transformasyonu, inflamasyon, immünite, anjiyogenezis, invazyon, metastaz, DNA tamiri ve tedavi direnci gibi çok çeşitli biyolojik olaylarla ilişkilidir (31).

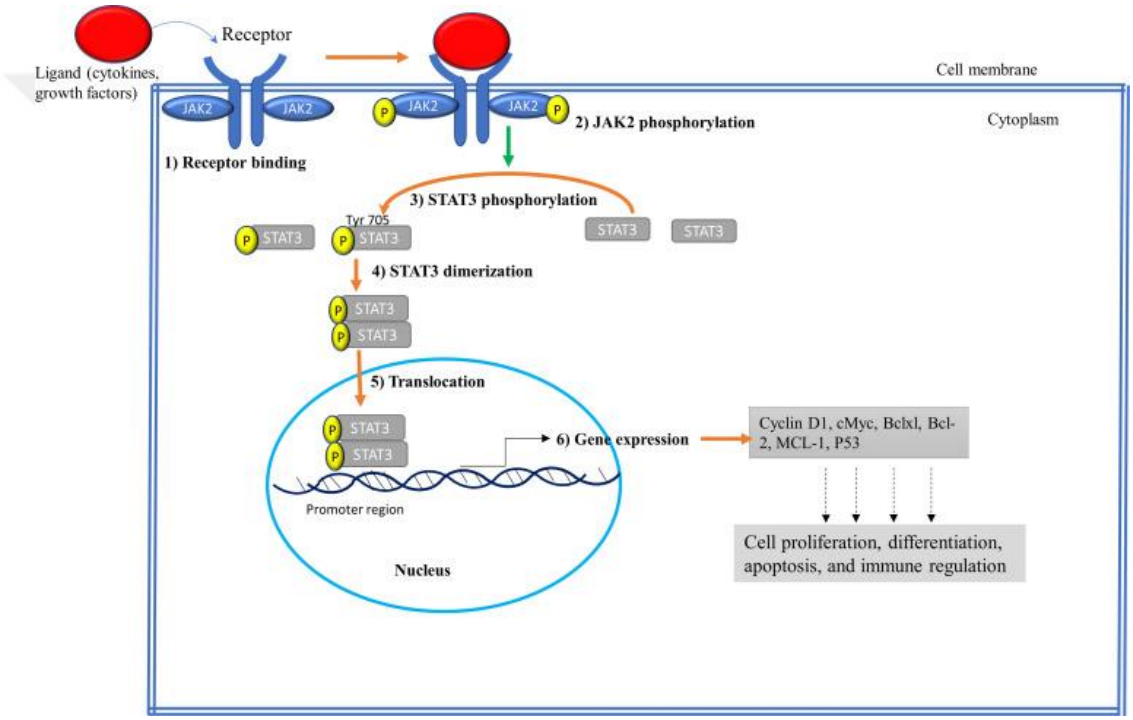
Reseptör tirozin kinazlar (RTK), JAK ve STAT proteinleri bu sinyal ağının esas üyeleridir. RTK'lar, sitoplazmik membranda lokalize, ekstrasellüler alandaki sitokin ve büyüme faktörlerinin bağlandığı reseptörlerdir. Her bir RTK'ın, ligandın bağlandığı ekstraselüler bölgesi, transmembran bölgesi ve sinyal kaskadını başlatan intraselüler bölgesi vardır. RTK'ların intrensek kinaz aktivitesi yoktur, ancak intraselüler bölgesinde, kinaz aktivitesi olan JAK proteinleri için bağlanma bölgesi içerirler (30).

JAK proteinleri, non-membran RTK ailesi içerisindedir. JAK protein ailesi, JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin protein kinaz 2 (TPK2)'yi içeren 4 alt üyeden oluşmaktadır (30).

STAT protein ailesi, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6'yı içeren 7 alt üyeden oluşmaktadır. Bu moleküller, 750-850 aminoasitten oluşmakta ve çeşitli fonksiyonel bölgeler içermektedir. Bu fonksiyonel bölgeler, STAT'ların dimerizasyonu, diğer proteinlerle ilişki kurması, STAT dimerlerinin nükleusa translokasyonu, DNA'ya bağlanması ve transkripsiyon regülasyonunda rol alır (30).

JAK/STAT yolağı prolaktin gibi bazı hormonların, epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerinin veya IL-6, interferon gama (IFN-gama) gibi sitokinlerin RTK'ın ekstrasellüler bölgesine bağlanmasıyla aktive olur. Bu bağlanma sonucunda reseptör alt ünitelerinde dimerizasyon veya multimerizasyon meydana gelir. JAK proteini, dimerize/multimerize olan reseptörlerin intraselüler bölgelerine

nonkovalent bağ ile bağlanır. Bağlanan JAK proteinleri karşılıklı olarak birbirlerinin tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu sağlar. JAK'ların bu otofosforilasyonu sonucunda, sitoplazmada serbest halde bulunan inaktif STAT3 proteinleri, reseptördeki fosforillenmiş tirozin rezidülerine bağlanır. Bu bağlanma sonrası STAT3 proteinleri, JAK'lar tarafından fosforile edilerek aktifleştirilir. Bu fosforilasyon STAT proteinlerinin dimerizasyonuna yol açar. Dimerize olan aktif STAT'lar (p-STAT3), reseptörden ayrılır, nükleusa transloke olur ve ilgili DNA bölgelerine bağlanarak hedef genlerde transkripsiyonu sağlar (30) (Şekil 2).



Şekil 2. JAK/STAT sinyal yolağına genel bakış (30).

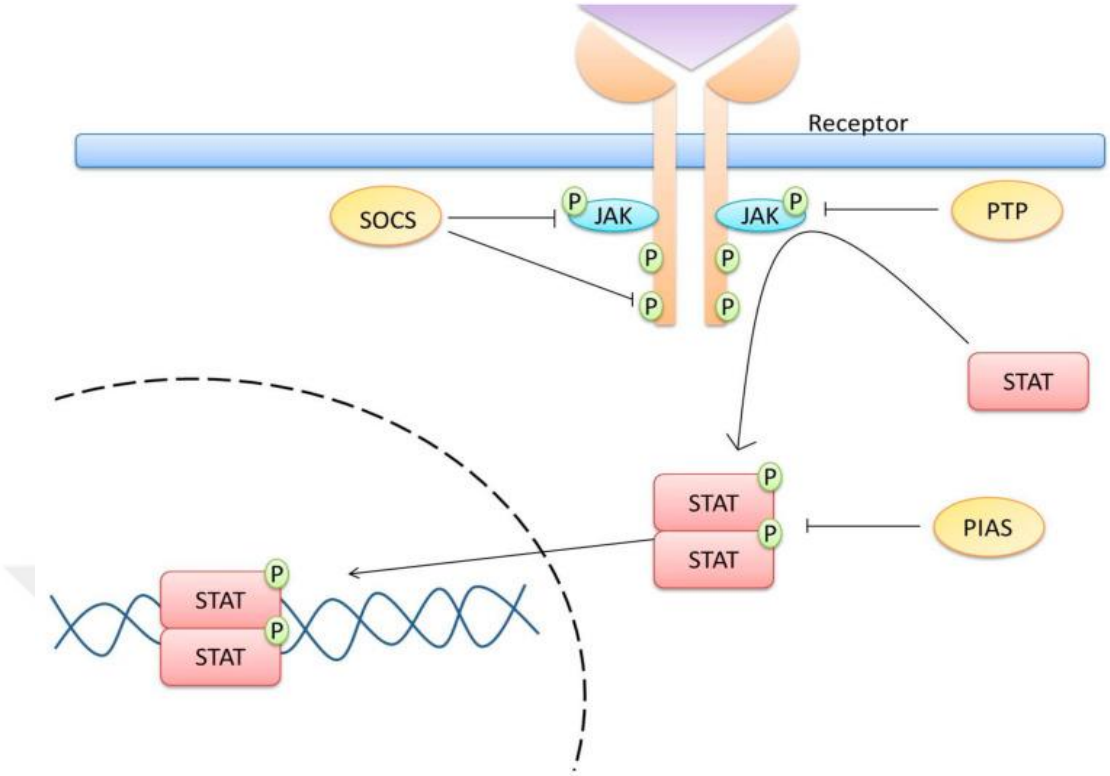
STAT proteinlerinin aktivasyonu normal hücrelerde, proliferasyon, diferansiasyon, apoptozis, otofaji, immün regülasyon gibi biyolojik süreçlerde önemlidir. Ayrıca mevcut literatür, STAT3'ün, VEGF artışı ile anjiyogenezde önemli rolü olan, çoğu dokuda bulunan bir onkojenik transkripsiyon faktörü olduğunu göstermektedir (30).

Çok sayıda düzenleyici mekanizma JAK/STAT yolağının regülasyonuyla ilişkilidir. Bu sayede normal fizyolojik süreç devam ederken, tümör oluşumu vb. hastalıkların gelişimi de engellenir (30).

JAK/STAT sinyal yolağı boyunca 3 ana düzenleyici görev alır (30,31) (Şekil 3):

- *Protein tirozin fosfatazlar (PTP):* JAK ve/veya STAT'ta defosforilasyona neden olarak JAK/STAT sinyalini durdurmaktadır.
- *Small ubiquitin-like modifier by the protein inhibitor of activated STAT (PIAS):* Bu proteinlerin JAK ve STAT proteinlerine eklenmesi sonucu aktivasyonları engellenmektedir.
- *Suppressors of cytokine signaling (SOCS):* Bu molekül ve çeşitli proteinler arasında kurulan kompleksler, RTK veya JAK üzerinden sinyal iletimini inhibe etmektedir.

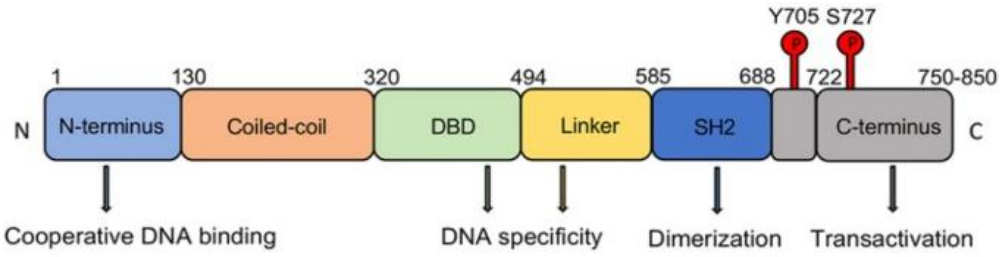
Ayrıca uzamış bir uyarım mevcudiyetinde JAK proteini, self-inhibitör aktivitesi ile kendi aktivasyonunu inhibe etmektedir. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) gibi bazı reseptör tirozin kinazlar ve reseptör olmayan tirozin kinazlar da STAT proteinlerini direkt olarak fosforile ederek yolağı aktive edebilir (30,31).



Şekil 3. JAK/STAT sinyal yolağının düzenleyici molekülleri (32).

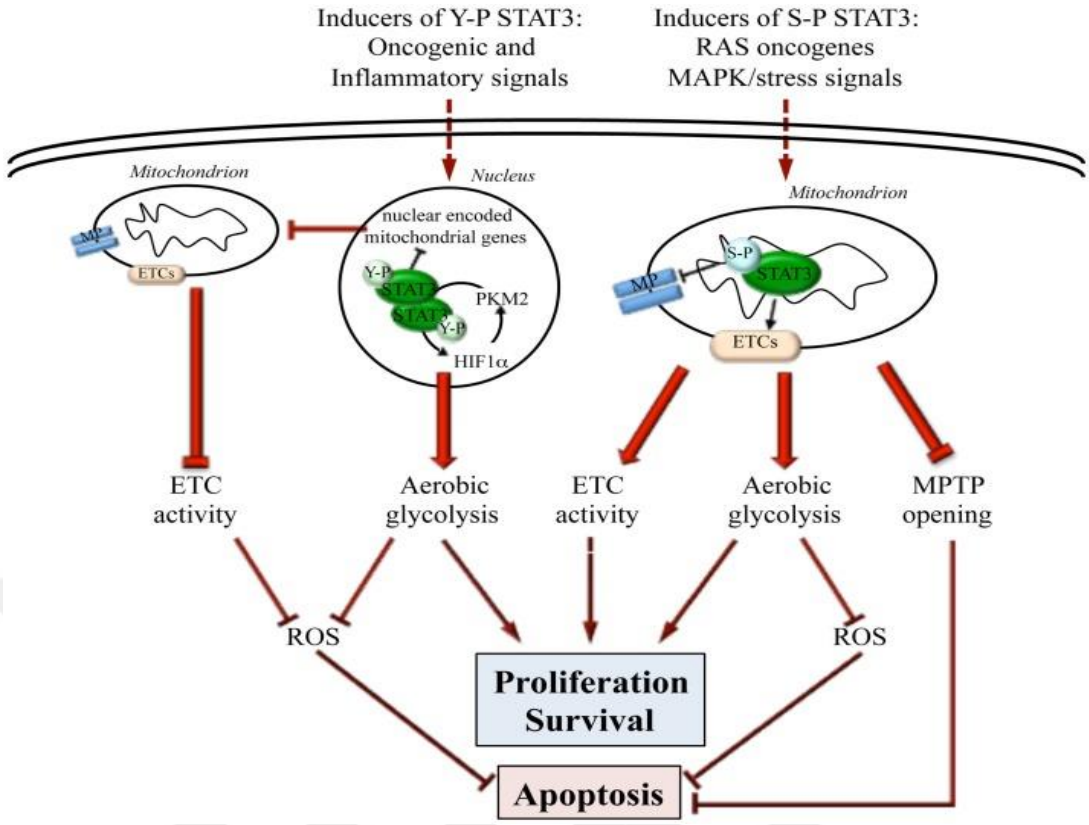
2.5. STAT3

STAT3, en iyi tanımlanan STAT ailesi üyesidir ve esas olarak tümör gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar. Yapısal olarak N-terminal alanı (NTA), kıvrılmış alan (coiled-coil), DNA bağlama alanı (DBA), bağlayıcı alan, Src homoloji 2 alanı (SH2) ve transaktivasyon alanından (TAA) oluşur. STAT3'ün faklı işlevlerde görevli STAT3α, STAT3β, STAT3γ, STAT3δ, STAT3ε ve STAT3ζ olmak üzere altı izoformu mevcuttur. STAT3α, en uzun izoformdur ve onkogeneziste kilit role sahiptir C-terminal ucunda bulunan tirozin rezidüleri-705 (Tyr705) ve serin rezidüleri-727 (Ser727), birincil aktivasyon bölgesi olarak kabul edilir (33). STAT3'ün SH2 alanının fosforilasyonu ve ardından dimerizasyonu sinyal iletimi sürecinde kritik bir rol oynar. Bu alanda bulunan Tyr705 bölgesi SH2 ve TAA arasında bulunur. Ser727 bölgesi ise STAT3'ün transkripsiyonel aktivitesini artırdığı düşünülen TAA'nda bulunur (34) (Şekil 4).



Şekil 4. STAT3'ün yapısı (35)

Aktif olmayan STAT3, sitoplazmada lokalize iken JAK/STAT yolağının çeşitli sinyallerle uyarılması sonucu ortaya çıkan Tyr705'teki fosforilasyon; dimerizasyon, translokasyon ve hedef genlerin transkripsiyonuna yol açar (36,37). Yine Tyr705 teki aktivasyon nükleusta HIF-1α'nın ekspresyonunu artırmak yoluyla metabolizmayı aerobik glikoliz lehine çevirir. Tümör hücrelerindeki Warburg etkisine benzer bu olay mitokondrial aktiviteyi baskılayabilir. Bu olaylar zinciri sonucu reaktif oksijen radikalleri (ROR) oluşumu azalır. Dolayısıyla antiapopitotik etkiye katkı sağlanmış olur (38). Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) vb. yolaklar yanısıra daha tam olarak aydınlatılamamış başka mekanizmalarla da aktive olabilen P-Ser727-STAT3'ün mitokondri ve endoplazmik retikuluma kanalize olduğu, böylelikle mitokondrial apoptoz yollarında görev aldığı bildirilmiştir (39,40). Mitokondride siklofilin-D ile etkileşime girerek mitokondrial geçiş porlarının açılmasını engeller. Böylelikle sitokrom-c salınımının blokajı sonucu apopitoz inhibe olur. Diğer yandan, Ser727'nin aktivasyonu, mitokondrinin oksidatif aktivitesini korur (38) (Şekil 5). Bu iki fosforilasyon yolağının birlikte hareket ettiği düşünülmektedir. Ser727 fosforilasyonu Tyr705 fosforilasyonunu azaltabilir ve STAT3, Tyr705 yokluğunda Ser727 fosforilasyon yoluyla aktive edilebilir. Genel olarak, Tyr705 fosforilasyonunun STAT3 aktivasyonu için primer olduğu ve bunu daha yüksek aktivite sağlamak için Ser727 fosforilasyonunun izlediği düşünülmektedir. Bu nedenle, çoğu immünohistokimyasal çalışma STAT3 veya p-Tyr705-STAT3'ü aktivite göstergesi olarak değerlendirirken, p-Ser727-STAT3 aktivitesini değerlendiren oldukça nadir çalışma mevcuttur (40).



Şekil 5. P-Tyr705-STAT3 ve p-Ser727-STAT3'ün hücresel etki mekanizması (38)

Persistan STAT3 artışının nedenleri arasında STAT3'ün aşırı aktivasyonu veya negatif regülasyonunun inhibisyonu yer alır. Kanser hücrelerinin ve çevresindeki inflamatuar hücrelerin ürettikleri sitokinler (IL-6, IL-10, IL-11, IL-21, IL-23, lösemi inhibitör faktörü ve onkostatin) STAT3'ün aşırı üretimine ve aktivasyonuna sebep olur. Kanser hücrelerinde STAT3'ün aktivasyonu, onkojenik protein tirozin kinaz (PTK) ekspresyonu sonucu da meydana gelebilir. Bu PTK'ların onkojenik özellikleri, fonksiyon kazanım mutasyonları, gen amplifikasyonları veya kromozomal translokasyonlar gibi çeşitli nedenlerle normal hücresel kontrolden kaçmalarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca JAK'larda meydana gelen fonksiyon kazanım mutasyonları, belirli kanser türlerinde STAT3'ü aktive etmede rol oynar. JAK2-V617F ve diğer JAK mutantlarının STAT3'ü aktive ettiği ve kronik miyeloproliferatif neoplazmaların ve lösemilerin patogenezine katkıda bulunduğu bilinmektedir. EGFR mutasyonlarının da, akciğer kanserinde IL-6 üretimini artırarak STAT3 aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (41).

STAT3'ün persistan olarak artmasının bir nedeni de negatif kontrolünün bozulmasıdır. STAT3'ün uygunsuz bir şekilde sürekli aktivasyonunu önlemek için, STAT3 sinyalini susturabilen birden fazla negatif düzenleyici vardır. SOCS, PTP ve PIAS, bu önemli işlevi yerine getiren proteinlerdir (41).

SOCS ekspresyonunun kaybı akciğer karsinomu, baş-boyun skuamöz hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve barret ile ilişkili özofagus adenokarsinomu dahil çeşitli kanser türlerinde mevcut olduğu bildirilmiştir (41).

PTP, kanser hücrelerinde defosforile edilerek inhibisyona uğrar. Örneğin, normal lenfoid hücrelerde yüksek oranda bulunan ve PTP'lerin bir üyesi olan SHP-1, epigenetik susturma yoluyla birçok hematolojik malignite türünde kaybolur. SHP-1 kaybının, ALK-pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma, kronik miyeloid lösemi ve multipl miyelom dahil birçok malignitede STAT3'ün aktivasyonuna doğrudan katkıda bulunduğu gösterilmiştir (41).

PIAS'ın STAT3'ü inhibe ettiği bilinmektedir. PIAS inhibisyonunun STAT3 aktivasyonunu artırarak hücre proliferasyonuna sebep olduğu ve özellikle glioblastomda azaldığı bildirilmiştir (41).

STAT3'ün farklı yolakların aktivasyonu ya da inhibisyonu yoluyla malignite gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (41).

Hücre proliferasyonu: STAT3 bir transkripsiyon faktörüdür ve hücre döngüsü ve proliferasyonunda çeşitli genlerin (SiklinD1, c-myc, PLK-1, Pim1/2) ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir (41). SiklinD1, G1 fazı boyunca hücre döngüsünü hızlandırmak için siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 (CDK4/6) ile etkileşime girer. Böylelikle proliferasyon hızı artmış olur. Artan p-STAT3 seviyeleri, mide kanserinde siklinD1 aşırı ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (35).

Apoptoza karşı direnç: Birçok tümörde STAT3'ün, survivin ve bcl-2 ailesi üyeleri (bcl-xL, bcl-2 ve mcl-1) gibi çeşitli anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırabildiği gösterilmiştir (41). Bir çalışmada STAT3'ün kanser hücrelerinde

apopitozu inhibe edip SiklinD1, c-myc ve bcl-2'yi artırarak meme karsinomunun proliferasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (42).

Anjiyogenez:Mevcut çalışmalar STAT3'ün VEGF geninin promotör bölgesine doğrudan bağlandığını ve transkripsiyonuna yol açtığını göstermiştir (41). VEGF ekspresyonunu indüklemek için ise HIF-1α ile işbirliği yaptığı ve böylece tümör anjiyogenezini desteklediği gösterilmiştir (43). Bu sayede STAT3'ün melanom, pankreas karsinomu, serviks karsinomu ve böbrek karsinomu gibi tümörlerde anjiyogenezise yol açtığı, tümör büyümesini ve metastazını artırdığını ortaya koymuştur (41).

İnvazyon ve metastaz: Çalışmalar, STAT3 aktivitesinin tümör invazivitesi ve tümörün metastaz yapma potansiyeli ile ilişkili olduğunu göstermiştir. STAT3, Twist-1, ve ZEB-1 gibi bazı önemli epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) proteinlerini up-regüle eder (41). Böylelikle tümör mikroçevresinde etkili olarak kanser kök hücrelerinin kendi kendisini yenilemesini ve farklılaşmasını teşvik edebilir (43). Bununla birlikte STAT3'ün çeşitli matriks metalloproteinazlarının (MMP-1, MMP-2, MMP-7 ve MMP-9) ekspresyonunu arttırdığı, böylelikle tümör invazyon yeteneğini kolaylaştırdığı bilinmektedir (41).

İmmün sistemden kaçış: STAT3 aktivitesi IL-6, IL-10 ve VEGF gibi çeşitli immunsupresif faktörlerin ekspresyonunu arttırır. Ayrıca STAT3 aktivasyonunun MHC-II , CD80, CD86 ve IL-12'nin ekspresyonunu bozduğu, böylece CD8 pozitif T hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin anti-tümör fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (41).

STAT3'ün tümörlerdeki prognostik önemini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Literatürdeki pek çok çalışma çeşitli tümörlerde artmış STAT3 ekspresyonunun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu savunmuştur (44–49). Bununla birlikte buna zıt görüşte olan, yüksek STAT3 ekspresyonunun artmış sağkalım ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (10,50–54). Stenckva ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise meme karsinomlarında artmış p-Ser727-STAT3 ve p-Tyr705-STAT3 ekspresyonlarının olumsuz prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ancak

sağkalımla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (40). Dolayısıyla bu konuda literatürde henüz fikir birliğine varılamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 20.02.2024 tarihli toplantısında B.30.2.ATA.0.01.00/82 karar sayısı ile onaylanmıştır.

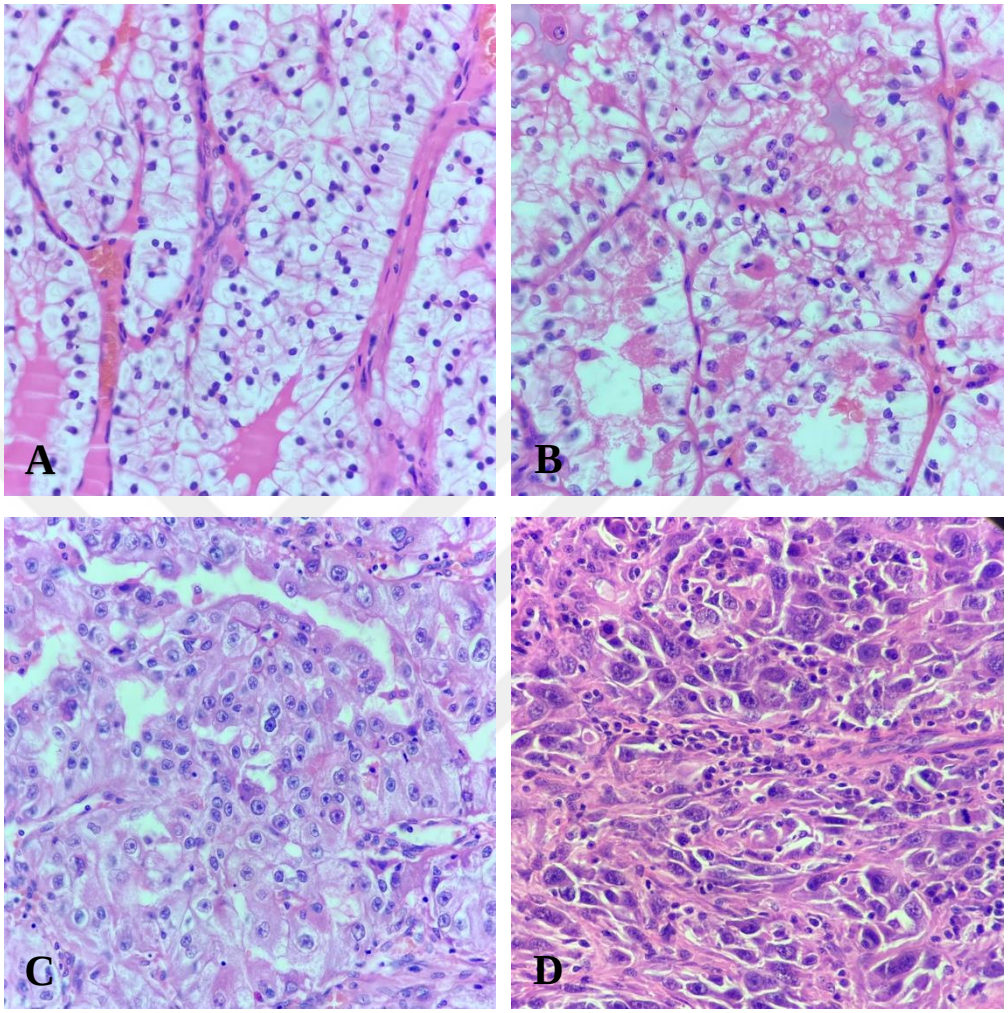
Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından çalışmamız TTU-2024-13945 proje kod numarası ile finansal olarak desteklenmektedir.

3.2. Olguların Seçilmesi, Histopatolojik Değerlendirme ve Klinikopatolojik Parametreler

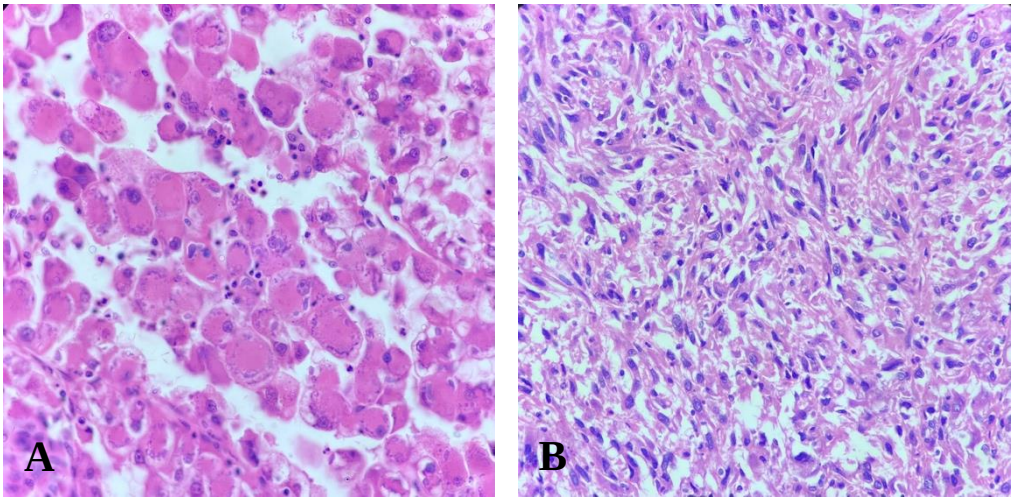
Ocak 2019- Aralık 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan BHRHK tanısı alan parsiyel ve radikal nefrektomi yapılmış olgular hastanemiz bilgi yönetim sistemi üzerinden tarandı. Tarama sonucunda BHRHK tanılı almış 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Tespit ve takip problemi olan, immünohistokimyasal boyamada teknik başarı elde edilemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı. Olgulara ait lamlar ve bloklar Patoloji Anabilim Dalı arşivinden alınarak retrospektif olarak incelendi. Olguların seçimi esnasında; her olgunun Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmış tümör preparatları incelendi ve her olgu için tümörü en iyi temsil eden lam ve bloklar seçilerek çalışmaya dahil edildi.

Olgulara ait H&E boyalı kesitler iki gözlemci tarafından yeniden histopatolojik incelemeye tabi tutularak "*College of American Pathologist*" (CAP) böbrek rezeksiyonu raporlama formatındaki parametrelere göre DSÖ/ISUP nükleer derece (Şekil 6), sarkomatoid değişiklik, rabdoid değişiklik (Şekil 7), lenfatik ve/veya vasküler invazyon (LVİ), nekroz varlığı/yokluğu, renal kapsül invazyonu (RKİ), perirenal yağ doku invazyonu (PRYDİ), renal sinüs yağ doku invazyonu (RSYDİ), pelvikalisiyel sistem invazyonu (PSİ), renal ven ve dallarına invazyon (RVİ), adrenal gland invazyonu (AGİ) ve Gerota fasya invazyonu (GFİ) açısından tekrar incelendi.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, cerrahi prosedür, tümör çapı, tümör fokalitesi, ve tümör yerleşimine ait bilgiler için patoloji raporlarından faydalanıldı.



Şekil 6. BHRHK'larda DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme; A: Grade 1 BHRHK (H&E x400), B: Grade 2 BHRHK (H&E x400), C: Grade 3 BHRHK(H&E x400), D: Grade 4 BHRHK (H&E x400)



Şekil 7. BHRHK'larda rabdoid ve sarkomatoid değişiklik; A: Rabdoid değişiklik (H&E x400), B: Sarkomatoid değişiklik (H&E x400)

Olguların patolojik ve klinik evrelemesi, tanı anındaki verilerle, AJCC kanser evreleme kılavuzu sekizinci baskısı prognostik evreleme sistemine göre yapıldı (24). Tanı sonrasındaki lokal nüks, uzak metastaz, takip süresi, genel sağkalım, sağkalım-ölüm durumu ile ilgili bilgiler hastanemiz bilgi yönetim sistemi ve E-nabız sisteminden elde edildi. Genel sağkalım süresi, ölüm tarihinden tanı tarihi çıkarılarak ay cinsinden hesaplandı.

3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem

Formalin ile tespit edilmiş, parafine gömülü dokulara ait bloklardan mikrotom cihazı (Leica RM2145 model) ile 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler etüvde 80ºC'de 35 dakika deparafinize edildi. Daha sonra kesitler tüm boyama aşamalarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA, Benchmark Ultra) boyandı. Her bir olguya ait kesitlere primer antikor olarak p-STAT3 Ser727 (1:100; *unconjugated rabbit polyclonal antibody*, bs-3429R, Bioss) damlatılarak antijen hedefleri görünür hale getirildi. Lamlar distile su ile yıkandıktan sonra alkole maruz bırakıldı. Kurutulduktan sonra ksilenden geçirildi ve balzamla otomatik kapatma cihazında kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyama işlemleri, antikorun data-sheet'inde belirtilen talimatlara uygun olarak gerçekleştirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal bulgular iki patolog tarafından ışık mikroskopu altında incelendi ve semi kantitatif olarak değerlendirildi.

P-STAT3 için sitoplazmik boyanmalar değerlendirmeye alınmadı ve nükleer boyanmalar pozitif kabul edildi. Tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı değerlendirilirken; boyanma yoksa: 0, %1-25'i boyanmışsa: 1 puan, %26-50'si boyanmışsa: 2 puan, %51-75'i boyanmışsa: 3 puan ve %76-100'ü boyanmışsa: 4 puan verildi. Tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu değerlendirilirken boyanma yoksa; 0, zayıf nükleer boyanma; 1+, orta derecede nükleer boyanma 2+ ve güçlü nükleer boyanma 3+ olarak tanımlandı. P-STAT3 için pozitif boyanma gösteren tümör hücre yoğunluğunun ve boyanma oranının çarpılması yöntemi kullanılarak total skor elde edildi. Total skor değerleri, şu şekilde gruplandırıldı: Skor 0-1 (negatif); skor 2-4 (düşük ekspresyon); skor 5-8 (orta ekspresyon) ve skor 9-12 (yüksek ekspresyon) (55).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analiz öncesinde uygun istatistiksel testlerle varsayımları değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun bulunan sürekli değişkenler için Levene testi ile varyans homojenliği kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (mean ± SD) olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesi için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA testinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandığında, gruplar arasındaki çift yönlü karşılaştırmaları yapmak amacıyla Tukey post-hoc testi uygulandı. Eğer veriler normal dağılım göstermiyorsa, parametrik olmayan karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve anlamlı farklılık saptandığında Dunn-Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Ancak, eğer en az bir hücrede beklenen frekans 5'ten küçükse, Ki-kare testinin varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Eğer değişkenler arasında güçlü bir ilişki saptandıysa, post-hoc analizlerle hangi kategorilerin anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. Tüm bu istatistiksel

analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Sağkalım analizleri, MedCalc yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi ve sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım eğrileri oluşturularak, farklı gruplar arasındaki sağkalım sürelerinin karşılaştırılması Log-Rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım sonuçları ortalama ve medyan sağkalım süreleri raporlandı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık, hipotez testlerinde elde edilen p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda kabul edildi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı fark olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

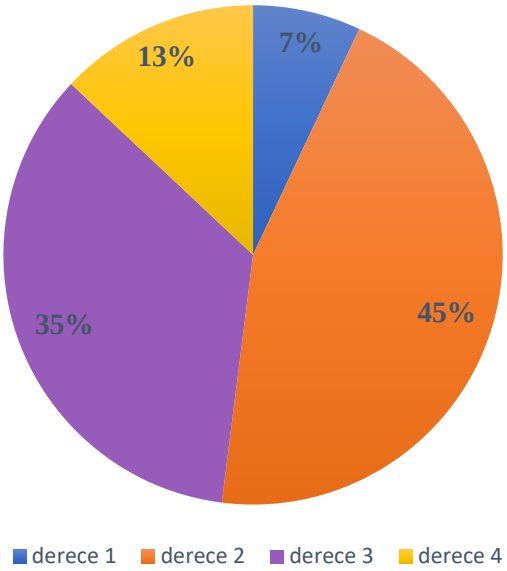
4.1. Klinik ve Patolojik Bulgular

Çalışmaya toplam 100 olgu dahil edildi. Olguların yaşları 34 ile 85 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 61.3 (±11.8) idi. Olguların 60'ı (%60) erkek, 40'ı (%40) kadın idi. Olguların 74'üne (%74) radikal nefrektomi, 26'sına (%26) parsiyel nefrektomi prosedürü uygulanmıştı. Tümör 52 (%52) olguda sol taraf, 48 (%48) olguda sağ taraf yerleşimli idi. Olguların 97'si (%97) unifokal, 3'ü (%3) multifokal olarak değerlendirilmişti. Tümör çapı 7 mm ile 13 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 5,81'idi, ≤4 cm 30 (%30), >4 cm 70 (%70) olgu mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. Olgulara ait klinik bulgular

		Olgular (n = 100) (%)
Yaş		61.3 (±11.8) (34-85)
Cinsiyet n (%)	Erkek	60 (60)
	Kadın	40 (40)
Cerrahi prosedür n (%)	Parsiyel nefrektomi	26 (26)
	Radikal nefrektomi	74 (74)
Tümör yerleşimi n (%)	Sağ böbrek	48 (48)
	Sol böbrek	52 (52)
Tümör fokalitesi n (%)	Unifokal	97 (97)
	Multifokal	3 (3)
Tümör çapı (cm) n (%)	≤ 4 cm	30 (30)
	>4 cm	70(70)

DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre olguların 7'sinde (%7) nükleer derece 1, 45'inde (%45) nükleer derece 2, 35'inde (%35) nükleer derece 3, 13'ünde (%13) nükleer derece 4 idi (Şekil 8).



Şekil 8. Olguların DSÖ/ISUP derecelerine göre dağılımı

Olguların 7'sinde (%7) sarkomatoid değişiklik, 12'sinde (%12) rabdoid değişiklik izlendi. 100 olgudan 46'sında (%46) tümör nekrozu mevcut iken, 54'ünde (%54) tümör nekrozu görülmedi (Şekil 9). LVİ 29 olguda (%29) görüldü (Tablo 8).



Şekil 9. Olguların nekroz durumuna göre dağılımı

Tablo 8. Tümöre ait morfolojik bulgular

		Olgular (n = 100) (%)
DSÖ/ISUP derece n (%)	Grade 1	7 (7)
	Grade 2	45 (45)
	Grade 3	35 (35)
	Grade 4	13 (13)
Sarkomatoid değişiklik n (%)	Var	7 (7)
	Yok	93 (93)
Rabdoid değişiklik n (%)	Var	12 (12)
	Yok	88 (88)
Tümör nekrozu n (%)	Var	46 (46)
	Yok	54 (54)
LVİ n (%)	Var	29 (29)
	Yok	71 (71)

Olgular RKİ ve PRYDİ açısından değerlendirildiğinde, RKİ 12 olguda (%12), PRYDİ 14 olguda (%14) izlendi. Radikal nefrektomi yapılan 74 olguda RSYDİ 22 olguda (%29,7) ve PSİ 7 olguda (%9,5) tespit edildi. GFİ sadece 1 olguda mevcuttu. 73 olgunun 3'ünde (%5,7) RVİ görüldü. Adrenal gland rezeksiyonu yapılan 35 olgudan 3'ünde (%8,6) adrenal glandda tümör mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Tümör yayılımına ait bulgular

		Olgular (n = 100) (%)
RKİ n (%)	Var	12 (12)
	Yok	88 (88)
PRYDİ n (%)	Var	14 (14)
	Yok	86 (86)
		Olgular (n = 74) (%)
RSYDİ n (%)	Var	22 (29,7)
	Yok	52 (70,3)
PSİ n (%)	Var	7 (9,5)
	Yok	67 (90,5)
GFİ n (%)	Var	1 (1,4)
	Yok	73(98,6)
RVİ n (%)	Var	3 (5,7)
	Yok	71 (94,3)
		Olgular (n = 35) (%)
AGİ n (%)	Var	3 (8,6)
	Yok	32 (91,4)

AJCC kanser evreleme kılavuzuna göre olguların 30'u (%30) pT1a, 27'si (%27) pT1b, 10'u (%10) pT2a, 3'ü (%3) pT2b, 29'u (%29) pT3a, 1'i (%1) pT4 olarak değerlendirildi. Radikal nefrektomi yapılan 74 olgunun 1'inde (%1,4), parsiyel nefrektomi yapılan 26 olgunun 1'inde (%3,9) lenf nodu metastazı tespit edildi. Evreleme klavuzuna göre M1 olan olgu sayısı ise 3 (%3) idi (Tablo 10).

Olguların klinik evrelemesine bakıldığında ise 51 (%51) olgu evre 1, 8 (%8) olgu evre 2, 11 (%11) olgu evre 3, 30 (%30) olgu evre 4 olarak değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 10. Tümörün patolojik evrelemesine ait bulgular

		Olgular (n = 100) (%)
pT n (%)	pT1a	30 (30)
	pT1b	27 (27)
	pT2a	10 (10)
	pT2b	3 (3)
	pT3a	29 (29)
	pT4	1 (1)
pN n (%)	pNx	97 (97)
	pN0	1 (1)
	pN1	2 (2)
pM n (%)	pMx, pM0	97 (97)
	pM1	3 (3)

Tablo 11. Tümörün klinik evrelemesine ait bulgular

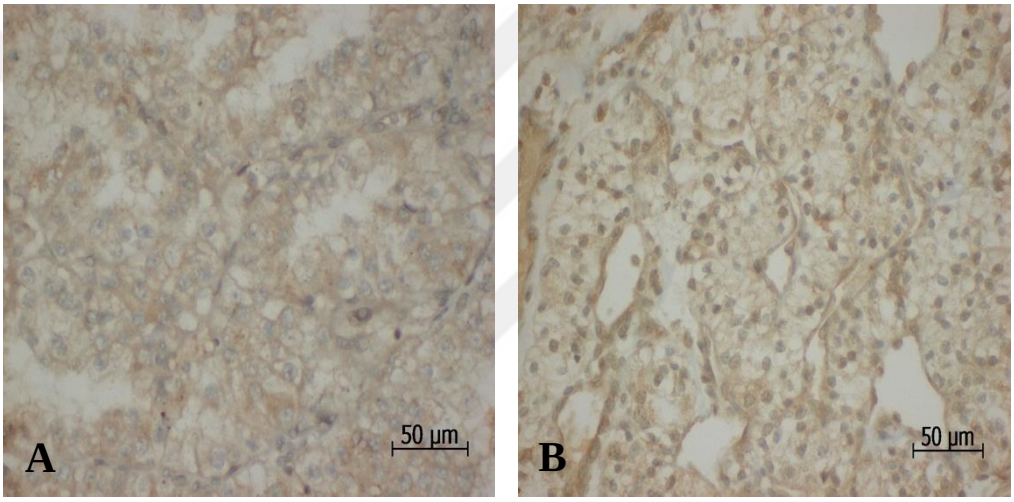
Klinik evre	**n**
Evre 1	51
Evre 2	8
Evre 3	11
Evre 4	30

Olguların postoperatif takibinde 5 (%5) olguda lokal nüks, 28 (%28) olguda uzak metastaz görüldü. Nüks görülen 5 hastanın 3'ü (%60) radikal nefrektomi, 2'si (%40) parsiyel nefrektomi geçirmişti. Takipte uzak metastaz gelişen 28 olgunun 27'si (%96,4) radikal nefrektomili iken sadece 1'i (%3,6) parsiyel nefrektomili idi.

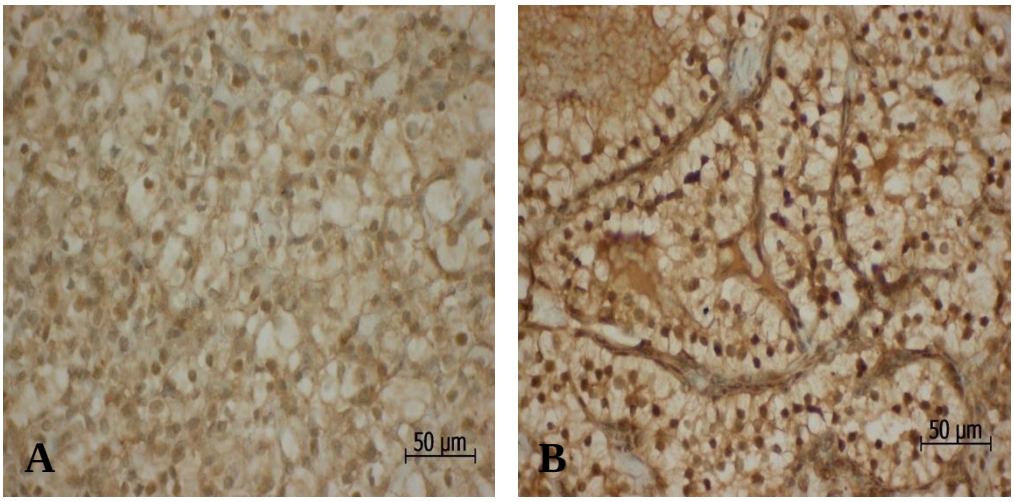
4.2. Olguların STAT3 Ekspresyonuna Ait Bulgular

P-STAT3 için yalnızca nükleer boyamalar pozitif olarak kabul edilmiş olup boyanma yaygınlığı ve yoğunluğundan elde edilen total skor 0-12 arasında değişmekte idi. Total skor değerleri, şu şekilde gruplandırıldı: Skor 0-1 (negatif); skor 2-4 (düşük ekspresyon); skor 5-8 (orta ekspresyon) ve skor 9-12 (yüksek ekspresyon) (Şekil 10-11).

Olgular p-STAT3 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde 33'ü (%33) negatif, 27'si tanesi (%27) düşük, 28'i (%28) orta ve 12'si (%12) ise yüksek ekspresyon gösterdi (Tablo 12).



Şekil 10. STAT3 immünohistokimyasal boyaması; A: negatif STAT3 ekspresyonu (H&E x400), B: 1+ yoğunlukta STAT3 ekspresyonu (H&E x400)



Şekil 11. STAT3 immünohistokimyasal boyaması; A: 2+ yoğunlukta STAT3 ekspresyonu (H&E x400), B: 3+ yoğunlukta STAT3 ekspresyonu (H&E x400)

Tablo 12. Olguların STAT3 ekspresyon dağılımı

STAT3 ekspresyon seviyeleri	n
Negatif	33
Düşük	27
Orta	28
Yüksek	12

4.2.1. Olguların Demografik ve Klinik Bulguları ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması

Olguların demografik ve klinik bulgularının p-STAT3 ekspresyonu ile ilişkisi incelendiğinde cinsiyet (p=0.586), lokalizasyon (sağ/sol) (p=0.882), fokalite (multifokal/unifokal) (p=0.846), ve tümör çapı (p=0.135) arasındaki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmedi (Tablo 13).

Olgulara ait yaş ortalaması açısından bakıldığında negatif ekspresyon gösteren hastaların yaş ortalaması 67,8±9,7, düşük ekspresyon gösteren hastaların yaş ortalaması 56,6±11,9, orta ekspresyon gösteren hastaların yaş ortalaması 59,5±10,9 ve yüksek ekspresyon gösteren hastaların yaş ortalaması 58,2±12,1 olarak tespit edildi. Negatif ekspresyon gösteren hastaların yaş ortalaması düşük ve yüksek ekspresyon gösteren hastalara kıyasla anlamlı farklılık gösterdi (**p=0.001)**. Negatif ekspresyon gösteren hastaların yaş ortalaması **(**67,8±9,7**)** diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksek bulundu. Düşük (56,6±11,9), orta (59,5±10,9) ve yüksek **(**58,2±12,1**)** ekspresyon seviyeleri olan hastalar arasında ise yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Negatif ekspresyona sahip 33 olgunun 29'una (%87,9) radikal nefrektomi, 4'üne (%12,1) parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Düşük ekspresyona sahip 27 olgunun 23'üne (%85,2) radikal nefrektomi, 4'üne (%14,8) parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Orta ekspresyona sahip 28 olgunun 15'ine (%53,6) radikal nefrektomi, 13'üne (%46,4) parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Yüksek ekspresyona sahip 12 olgunun 7'sine (%58,3) radikal nefrektomi, 5'ine (41,7) parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Uygulanan cerrahi prosedürler açısından değerlendirildiğinde, p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile

parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi uygulama oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (**p=0,05**). Orta derecede p-STAT3 ekspresyonuna sahip olan hastalarda parsiyel nefrektomi daha sık uygulanmışken, negatif ve düşük ekspresyon seviyelerine sahip hastalarda radikal nefrektomi oranları daha yüksek oranda uygulanmıştı.

Tablo 13. Klinik bulgular ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi

	STAT3 ekspresyon seviyeleri				**P**
	Negatif	**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	
Yaş (ortalama ± SD)	67.8 ± 9.7[a]	56.6 ± 11.9[b]	59.5 ± 10.9[ab]	58.2 ± 12.1[b]	**0.001**
Cinsiyet (K/E)	12/21	12/15	13/15	3/9	0.586
Prosedür*(Parsiyel/Radikal)	4/29*	4/23*	13*/15	5/7	**0.05**
Lokalizasyon (Sağ/Sol)	16/17	12/15	15/13	5/7	0.882
Fokalite(Multifokal/Unifokal)	2/31	0/27	1/27	0/12	0.846
Tümör Çapı (≤4/>4)	8/25	5/22	11/17	6/6	0.135

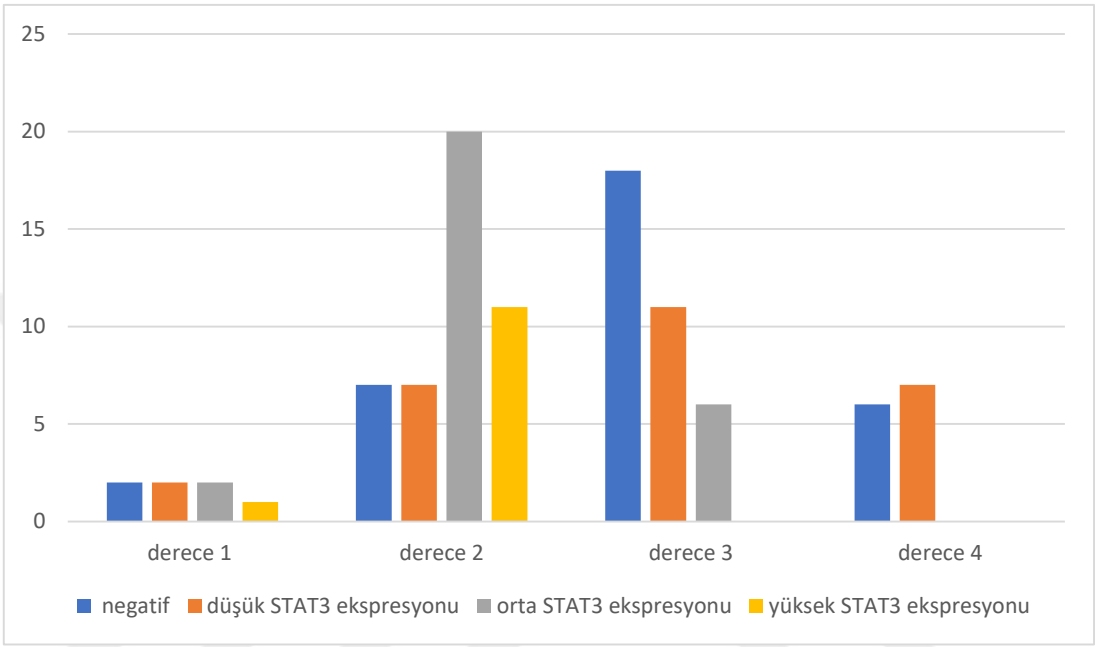
* işareti istatistiksel olarak diğer gruplara kıyasla farklı olduğunu göstermektedir p<0.05

4.2.2. Tümöre Ait Morfolojik Bulgular ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması

Çalışmamızda, sarkomatoid değişiklik (p=0.374), rabdoid değişiklik (p=0.127) ve LVİ (p=0.463) açısından p-STAT3 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 14).

DSÖ/ISUP nükleer derece açısından yapılan değerlendirmede, derece 1 olguların 2'si (%28,6) negatif, 2'si (%28,6) düşük, 2'si (%28,6) orta, 1'i (%14,2) yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahipti. Derece 2 olguların 7'si (%15,6) negatif, 7'si (%15,6) düşük, 20'si (%44,4) orta, 11'i (%24,4) yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahipti. Derece 3 olguların 18'i (%51,4) negatif, 11'i (%31,4) düşük, 6'sı (%17,2) orta ekspresyona sahipken derece 3 olguların hiçbiri yüksek p-STAT3 ekspresyonu göstermedi. Derece 4 olguların 6'sı (%46,1) negatif, 7'si (%53,9) düşük ekspresyona sahipken derece 4 olguların hiçbiri orta ve yüksek p-STAT3 ekspresyonu göstermedi. Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile DSÖ/ISUP nükleer derece dağılımı

arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (**p<0.001**). Negatif p-STAT3 ekspresyonuna sahip olgularda derece 3 tümörler, düşük ekspresyona sahip olgularda derece 4 tümörler, orta derecede ekspresyona sahip olgularda derece 2 tümörler anlamlı derecede sayıca fazla izlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Olguların derece ve STAT3 ekspresyon durumlarına göre dağılımı

Tümör nekrozu ve p-STAT3 ekspresyonu arasında yapılan değerlendirmede negatif p-STAT3 ekspresyonuna sahip olguların 16'sında (%48,5) nekroz izlenmezken 17'sinde (%51,5) nekroz mevcuttu. Düşük ekspresyona sahip olguların 9'unda (%33,3) nekroz izlenmezken 18'inde (%66,6) nekroz mevcuttu. Orta derecede ekspresyona sahip olguların 19'unda (%67,9) nekroz izlenmezken 9'unda (%32,1) nekroz mevcuttu. Yüksek ekspresyona sahip olguların ise 10'unda (%83,3) nekroz izlenmezken yalnızca 2'sinde (%16,7) nekroz mevcuttu. Çalışmamızda düşük ve yüksek p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile tümör nekrozu varlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (**p=0.010**). Düşük ekspresyon seviyesine sahip tümörlerde nekroz oranı daha yüksek bulunurken, yüksek ekspresyon seviyesine sahip tümörlerde nekroz oranının belirgin şekilde daha düşük olduğu tespit edildi.

Tablo 14. Tümöre ait morfolojik bulgular ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi

	STAT3 ekspresyon seviyeleri				P
	Negatif	**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	
DSÖ/ISUP grade (1/2/3/4)	2/7/18*/6	2/7/11/7*	2/20*/6/0	1/11/0/0	**<0.001**
Sarkomatoid değişiklik (Yok/Var)	31/2	23/4	27/1	12/0	0.374
Rabdoid değişiklik (Yok/Var)	27/6	22/5	27/1	12/0	0.127
Tümör Nekrozu (Yok/Var)	16/17	9*/18	19/9	10/2*	**0.010**
LVİ (Yok/Var)	22/11	17/10	22/6	10/2	0.463

* işareti istatistiksel olarak diğer gruplara kıyasla farklı olduğunu göstermektedir p<0.05

4.2.3. Tümör Yayılımı ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması

Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile RKİ **(**p=0.081), PRYDİ (p=0.822), RSYDİ (p=0.566), PSİ (p=0,100) ve RVİ (p=0.588) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı**.** GFİ sadece 1 olguda mevcuttu ve bu olgu orta derecede p-STAT3 ekspresyonu göstermişti. Adrenal gland rezeksiyonu yapılan 35 olgudan 3'ünde AGİ mevcuttu, bu 3 olgunun 2'si (%66,7) negatif p-STAT3 ekspresyonu, 1'i (%33,3) düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahipti (Tablo 15).

Tablo 15. Tümör yayılımına ait bulgular ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi

	STAT3 ekspresyon seviyeleri				P
	Negatif	**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	
RKİ(Yok/Var)	25/8	25/2	27/1	11/1	0.081
PRYDİ (Yok/Var)	27/6	23/4	25/3	11/1	0.822
RSYDİ (Yok/Var)	18/11	16/7	12/3	6/1	0.566
PSİ (Yok/Var)	26/3	20/3	14/1	7/0	0,100
GFİ (Yok/Var)	33/0	27/0	27/1	12/0	-
RVİ (Yok/Var)	27/2	23/0	14/1	7/0	0.588
AGİ (Yok/Var)	13/2	11/1	5/0	3/0	-

* işareti istatistiksel olarak diğer gruplara kıyasla farklı olduğunu göstermektedir p<0.05

4.2.4. Tümörün Patolojik Evrelemesi ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması

Çalışmamızda pT1a olguların 5'i (%16,7) negatif, 6'sı (%20) düşük, 14'ü (%46,6) orta, 5'i (%16,7) yüksek ekspresyon gösterdi. PT1b olguların 7'si (%26) negatif, 7'si (%26) düşük, 8'i (%29,5) orta, 5'i (%18,5) yüksek ekspresyon gösterdi. PT2a olguların 6'sı (%60) negatif, 4'ü (%40) düşük ekspresyon gösterdi. PT2a olguların hiçbiri orta ve yüksek ekspresyona sahip değildi. Yalnızca 3 olgu pT2b idi. Bunların 2'si (%66,6) negatif, 1'i (%33,3) orta ekspresyon gösterdi. PT3a olguların 13'ü (%44,8) negatif, 10'u (%34,5) düşük, 4'ü (%13,8) orta, 2'si (%6,9) yüksek ekspresyon gösterdi. PT4 olan 1 olgu ise orta p-STAT3 ekspresyonu gösterdi. PT1 ve pT2 olgular erken evre, pT3 ve pT4 olgular ise ileri evre olarak 2 gruba ayrıldı (56). Tüm olguların 70'i (%70) erken, 30'u (%30) ileri evre olarak gözlendi. Negatif ekspresyon gösteren 33 olgunun 20'si (%60,6) erken, 13'ü (%39,4) ileri evredeydi. Düşük ekspresyon gösteren 27 olgunun 17'si (%63) erken, 10'u (%37) ileri evredeydi. Orta derece ekspresyon gösteren 28 olgunun 23'ü (%82,1) erken, 5'i (%17,9) ileri evreydi. Yüksek ekspresyon gösteren 12 olgunun 10'u (%83,3) erken, 2'si (%16,7) ileri evreydi. Metastatik lenf nodu sadece 2 vakada mevcuttu; birinde p-STAT3 ekspresyonu negatif, diğerinde düşük olarak izlendi. Evreleme klavuzuna göre M1 olarak değerlendirilen 3 olgunun 2'si (%66,7) düşük, 1'i (%33,3) negatif ekspresyon göstermişti. Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile patolojik evre (pT) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.171) (Tablo 16).

Tablo 16. Patolojik evre ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi

	STAT3 ekspresyon seviyeleri				**P**
	Negatif	**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	
PT (1-2/3-4)	20/13	17/10	23/5	10/2	0.171
PN (N0/N1)	1/1	0/1	0/0	0/0	-
PM (MO/M1)	0/1	0/2	0/0	0/0	-

***** işareti istatistiksel olarak diğer gruplara kıyasla farklı olduğunu göstermektedir $p<0.05$

4.2.5. Tümörün Klinik Evrelemesi ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması

Olguların klinik evresi erken (evre 1 ve 2), ve ileri (evre 3 ve 4) olarak 2 gruba ayrıldı(57). P-STAT3 ekspresyonu ile karşılaştırıldığında negatif ekspresyon gösteren 33 olgunun 22'sinin (%66,7) erken evre, 11'inin (%33,3) ileri evre; düşük ekspresyon gösteren 27 olgunun 18'inin (%66,7) erken evre, 9'unun (%33,3) ileri evre; orta ekspresyon gösteren 28 olgunun 20'sinin (%71,4) erken evre, 8'inin (%28,6) ileri evre; yüksek ekspresyon gösteren 12 olgunun 10'unun (%83,3) erken, 2 'sinin (%16,7) ileri evre olduğu tespit edildi. Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.715) (Tablo 17).

Tablo 17. Klinik evre ile STAT3 ekspresyon düzeyi ilişkisi

	STAT3 ekspresyon seviyeleri				**P**
	Negatif	**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	
Evre 1ve 2	22	18	20	10	0.715
Evre 3 ve 4	11	9	8	2	

* işareti istatistiksel olarak diğer gruplara kıyasla farklı olduğunu göstermektedir p<0.05

4.2.6. Tümörde Nüks ve Uzak Metastazın STAT3 Ekspresyonu ile Karşılaştırılması

Çalışmamızda olguların %5'inde takipte nüks tespit edildi. Nüks görülen 5 hastanın 4'ü (%80) negatif ekspresyon, 1'i (%20) düşük ekspresyon gösterirken orta ve yüksek ekspresyon gösteren tümörlerin hiçbirinde nüks gözlenmemişti. P-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.177).

Olguların 28'inde takipte uzak metastaz gelişti. Metastaz görülen olguların 15'i (%53,6) negatif ekspresyon, 7'si (%25) düşük ekspresyon, 5'i (%17,9) orta ekspresyon, 1'i (%3,6) yüksek ekspresyon göstermişti. Çalışmamızda negatif ve düşük ekspresyon gösteren tümörlerde metastaz görülme olasılığı daha yüksek iken orta ve yüksek ekspresyon gösteren tümörlerde daha düşüktü ve p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile uzak metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi **(p=0.038).**

4.3. Olguların Ortalama Sağkalım Süresi ile STAT3 Ekspresyonunun Karşılaştırması

P-STAT3 ekspresyon seviyelerinin sağkalım süresi üzerindeki etkisi Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki farkları analiz etmek için Log-Rank testi uygulanmıştır.

Olguların yaşam sürelerine bakıldığında 22 hastanın (%22,22) takip süresinde öldüğü tespit edilirken 77 (%77,78) hasta ise hayatta idi. Bir olgunun verilerine ulaşılamadı ve sağkalım değerlendirmesi için devre dışı bırakıldı. Genel sağkalım oranı (GSK) %77,78 olarak izlendi. Olguların ortalama takip süresi 55,3±2,3 ay idi. Yüksek ekspresyon grubu hastalarda takip süresince ölen olmadığından ortalama sağkalım süresi hesaplanamadı.

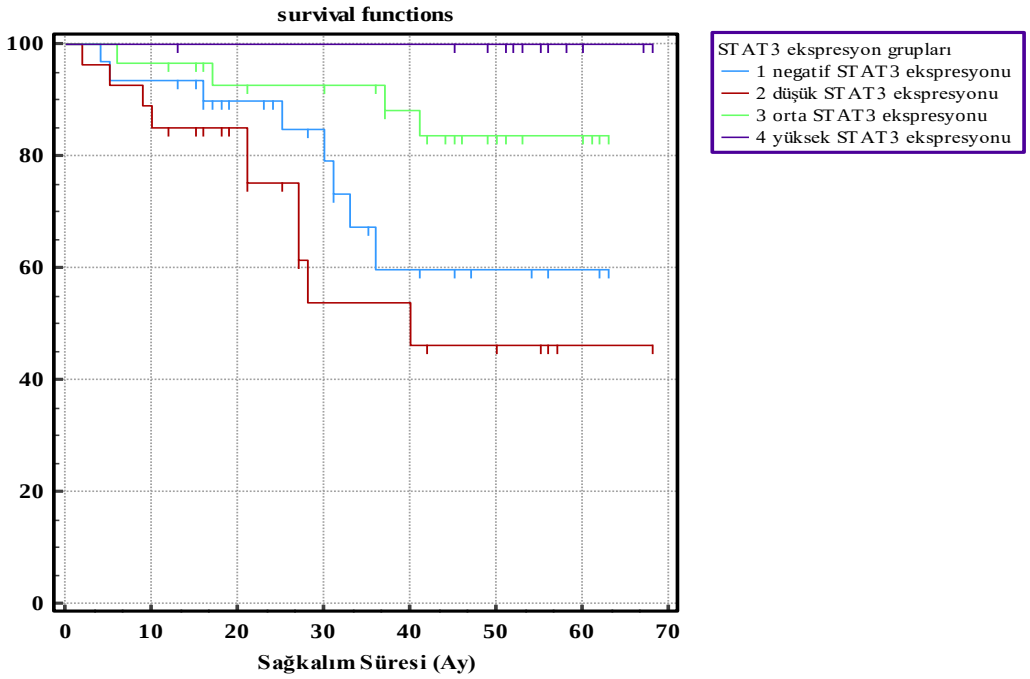
Negatif ekspresyona sahip olguların 8'i (%25,8) ölmüşken, 23'ü (%74,2) yaşıyordu. Negatif ekspresyona sahip olgularda sağkalım oranı %74,2, ortalama sağ kalım süresi 48 ±4,2 ay idi. Düşük ekspresyona sahip olguların 10'u (%37) ölmüşken, 17'si (%63) hayattaydı. Düşük ekspresyona sahip olgularda sağkalım oranı %63, ortalama sağ kalım süresi 43 ± 5,7 ay idi. Orta ekspresyona sahip olguların 4'ü (13,8) ölmüşken, 25'i (%86,2) hayattaydı. Orta ekspresyona sahip olgularda sağkalım oranı %86,2, ortalama sağ kalım süresi 57 ± 2,9 ay idi. Yüksek ekspresyona sahip olguların tümü hayattaydı (Tablo 18).

Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile ölen hastalara ait ortalama sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (**p = 0.0033**). Ortalama sağkalım süresi orta ekspresyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek (57 ± 2,9 ay); düşük ve negatif ekspresyon gruplarında ise belirgin olarak daha düşük tespit edildi (sırasıyla 43 ± 5,7 ay ve 47 ± 4,2 ay) (Şekil 13).

Tablo 18. Olguların STAT3 ekspresyon seviyelerine göre sağkalım oranları

STAT3 ekspresyon seviyeleri	EX.	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
Negatif	8	23	%74,1	48 ±4.2
Düşük	10	17	%63	43 ± 5.7
Orta	4	25	%86,2	57 ± 2.9
Yüksek	0	12	%100	*
				P* = 0.0033

P*, Log Rank (Mantel-Cox), Chi-Square = 13.641



Şekil 13. Olguların STAT3 ekspresyon seviyelerine göre sağkalım oranları

***Negatif vs. düşük p-STAT3 ekspresyonu*:** Negatif p-STAT3 ekspresyonuna sahip bireylerin ortalama sağkalım süresi 48 ± 4,20 ay, düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip bireylerin ise 43 ± 5,7 ay olup, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.288$, $\chi^2 = 1.127$).

***Negatif vs. orta p-STAT3 ekspresyonu*:** Orta p-STAT3 grubunun sağkalım süresi (57 ± 2,9 ay), negatif p-STAT3 grubundan (48 ± 4,2 ay) anlamlı şekilde daha uzundu **($p=0.044$, $\chi^2 = 4.072$).**

***Negatif vs. yüksek p-STAT3 ekspresyonu*:** Yüksek p-STAT3 grubunda hiç ölüm gözlenmedi ve sağkalım oranı %100 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi **($p = 0.0015$, $\chi^2 = 4.072$).**

***Düşük vs. orta p-STAT3 ekspresyonu*:** Orta p-STAT3 ekspresyon grubunun sağkalım süresi (57 ± 2,9 ay) düşük p-STAT3 grubundan (43 ± 5,7 ay) anlamlı şekilde daha uzundu **($p = 0.009$, $\chi^2 = 6.912$).**

***Düşük vs. yüksek p-STAT3 ekspresyonu*:** Yüksek p-STAT3 grubunda hiç ölüm gözlenmedi ve sağkalım oranı %100 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi **($p = 0.005$, $\chi^2 = 7.922$).**

***Orta vs. yüksek p-STAT3 ekspresyonu*:** Yüksek p-STAT3 grubunda hiç ölüm gözlenmedi ve sağkalım oranı %100 idi. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.161$, $\chi^2 = 1.968$).

Bu bulgular, p-STAT3 ekspresyon seviyesinin sağkalım süresi üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. En uzun sağkalım süresine sahip hastaların yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip olduğu, düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip bireylerde ise sağkalım süresinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu tespit edilmiştir (Tablo 19).

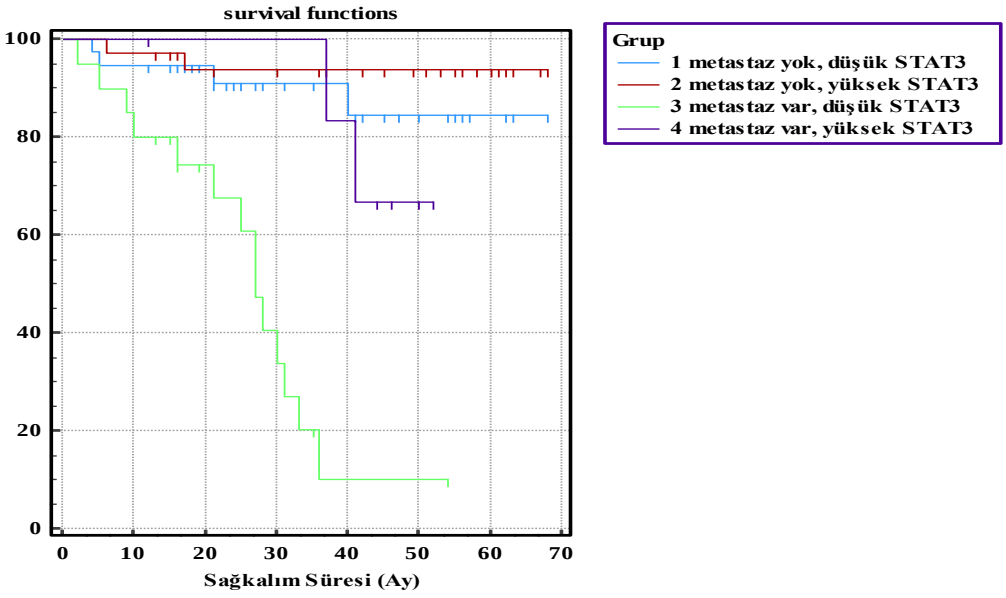
Tablo 19. STAT3 ekspresyonuna ait gruplar arasındaki sağkalım oranları

Gruplar	Ortalama (Ay) ± SE	P	χ^2	95% Güven Aralığı (Alt - Üst)
Negatif vs. Düşük	48.0 ± 4.27 vs. 43.34 ± 5.67	0.288	1.127	39.61-56.39 vs. 32.21-54.47
Düşük vs. Orta	43.34 ± 5.67 vs. 57.08 ± 2.84	0.009	6.912	32.21-54.47 vs. 51.51-62.65
Düşük vs. Yüksek	43.34 ± 5.67 vs.- (100% sağkalım)	0.005	7.922	32.21-54.47 vs.-
Negatif vs. Orta	48.0 ± 4.27 vs. 57.08 ± 2.84	0.044	4.072	39.61-56.39 vs. 51.51-62.65
Orta vs. Yüksek	57.08 ± 2.84 vs.- (100% sağkalım)	0.161	1.968	51.51-62.65 vs.-
Negatif vs. Yüksek	48.0 ± 4.27 vs.- (100% sağkalım)	0.002	4.072	39.61-56.39 vs.-

4.3.1. Olguların STAT3 Ekspresyon/Uzak Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Oranları

P-STAT3 ekspresyonuna göre olgular düşük ekspresyon (daha önce negatif ve düşük ekspresyon olarak tanımlanan gruplar) ve yüksek ekspresyon (daha önce orta ve yüksek ekspresyon olarak tanımlanan gruplar) olarak 2 gruba ayrıldı. Metastaz görülmeyen ve düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip 38 olgunun 4'ü (%10,5) ölmüşken 34'ü (%89,5) hayattaydı. Metastaz görülmeyen ve yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip 34 olgunun 2'si (%5,9) ölmüşken 32'si (%94,1) hayattaydı. Metastaz gelişen ve düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip 20 olgunun 14'ü (%70) ölmüşken 6'sı (%30) hayattaydı. Metastaz gelişen ve yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip 7 olgunun 2'si (%28,6) ölmüşken 5'i (%71,4) hayattaydı.

Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon/uzak metastaz durumuna göre ölen hastalara ait ortalama sağkalım süresi arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (**p<0,0001**). Buna göre metastaz görülen olgularda yüksek p-STAT3 ekspresyonu daha iyi bir sağkalım göstergesiyken, metastaz izlenmeyen olgularda yüksek p-STAT3 ekspresyonu aynı şekilde daha iyi bir sağkalımı öngörmektedir (Şekil 14).

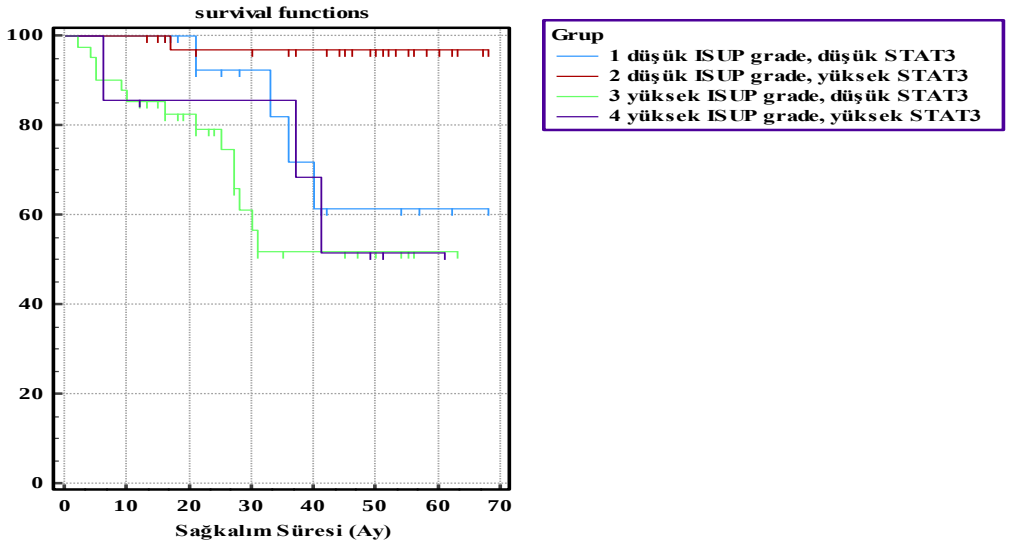


Şekil 14. Olguların STAT3 ekspresyon/uzak metastaz durumuna göre sağkalım oranları

4.3.2. Olguların STAT3 Ekspresyon/ DSÖ/ISUP Derece Durumuna Göre Sağkalım Oranları

P-STAT3 ekspresyonuna göre olgular düşük ekspresyon (daha önce negatif ve düşük ekspresyon olarak tanımlanan gruplar) ve yüksek ekspresyon (daha önce orta ve yüksek ekspresyon olarak tanımlanan gruplar) olarak 2 gruba ayrıldı. DSÖ/ISUP derece'si 1 ve 2 olan olgular düşük derece, 3 ve 4 olan olgular yüksek derece olmak üzere 2 gruba ayrıldı. DSÖ/ISUP derece'si düşük olan ve düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip 17 olgunun 4'ü (%23,5) ölmüşken 13'ü (%76,5) hayattaydı. DSÖ/ISUP derece'si düşük olan ve yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip 34 olgunun 1'i (%3) ölmüşken 33'ü (%97) hayattaydı. DSÖ/ISUP derece'si yüksek olan ve düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip 41 olgunun 14'ü (%34,1) ölmüşken 27'si (%65,9) hayattaydı. DSÖ/ISUP derece'si yüksek olan ve yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip 7 olgunun 3'ü (%42,9) ölmüşken 4'ü (%57,1) hayattaydı.

Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon/ DSÖ/ISUP derece durumuna göre ölen hastalara ait ortalama sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (**p=0,0005**). Özellikle düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip ve yüksek DSÖ/ISUP dereceye sahip hastalarda sağkalım oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 15).

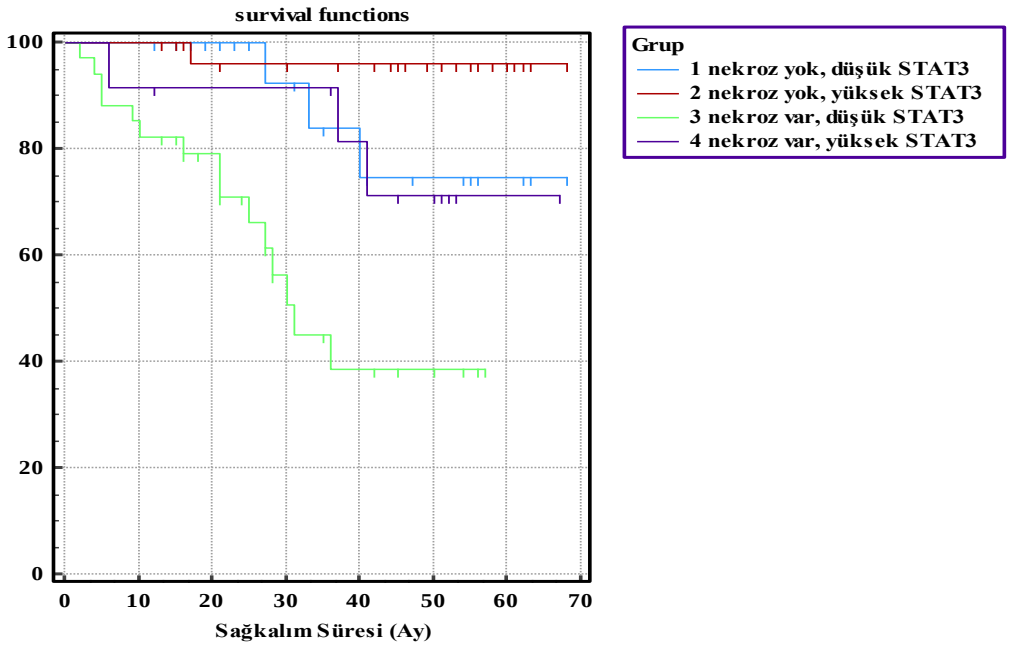


Şekil 15. Olguların STAT3 ekspresyon/ DSÖ/ISUP grade durumuna göre sağkalım oranları

4.3.3. Olguların STAT3 Ekspresyon / Nekroz Durumuna Göre Sağkalım Oranları

P-STAT3 ekspresyonuna göre olgular düşük ekspresyon (daha önce negatif ve düşük ekspresyon olarak tanımlanan gruplar) ve yüksek ekspresyon (daha önce orta ve yüksek ekspresyon olarak tanımlanan gruplar) olarak 2 gruba ayrıldı. Nekroz görülmeyen ve düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip 24 olgunun 3'ü (%12,5) ölmüşken 21'i (%89,5) hayattaydı. Nekroz görülmeyen ve yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip 29 olgunun 1'i (%3,4) ölmüşken 28'i (%96,6) hayattaydı. Nekroz görülen ve düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip 34 olgunun 15'i (%44,1) ölmüşken 19'u (%55,9) hayattaydı. Nekroz görülen ve yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip 12 olgunun 3'ü (%25) ölmüşken 9'u (%75) hayattaydı.

Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon/nekroz durumuna göre ölen hastalara ait ortalama sağkalım süresi arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (**p<0.0001**). Nekroz saptanan tümörlere sahip hastalar özelinde değerlendirme yapıldığında, yüksek p-STAT3 ekspresyonunun daha iyi bir sağkalımla ilişkili olduğu tespit edildi (Şekil 16).



Şekil 16. Olguların STAT3 ekspresyon / nekroz durumuna göre sağkalım oranları

4.4. STAT3 Ekspresyonu ile Ortalama Sağkalım Süresi, Uzak Metastaz, Nüks ve DSÖ/ISUP Derece Arasındaki Korelasyon Analizi

Çalışmamızda, p-STAT3 ekspresyonu ile sağkalım süresi, DSÖ/ISUP derece, uzak metastaz varlığı ve nüks gelişimi arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi (Şekil 17). Analiz sonuçlarına göre;

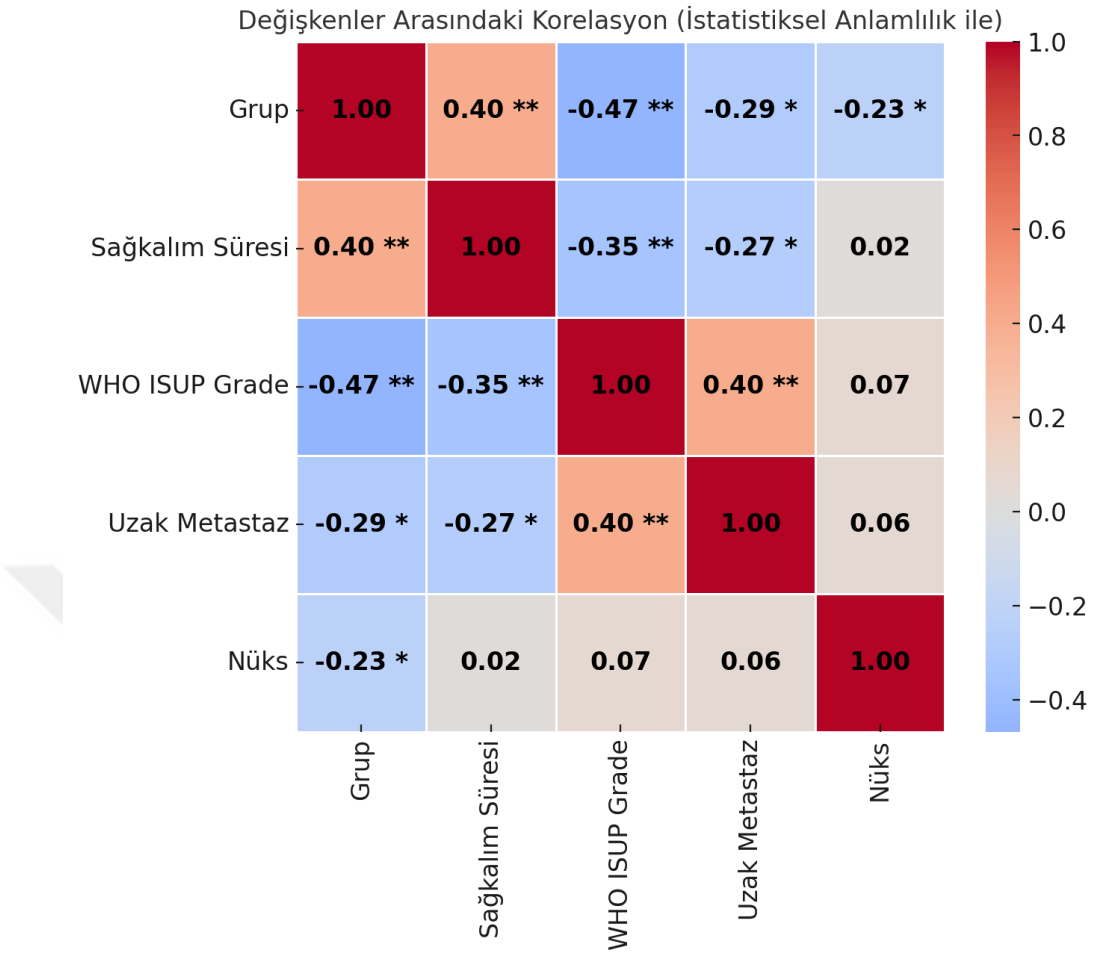
P-STAT3 ekspresyonu ile sağkalım süresi arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı **(r=0.400, p<0.001).** Bu sonuç, p-STAT3 ekspresyon seviyesinin artmasıyla sağkalım süresinin uzadığına işaret etmektedir.

P-STAT3 ekspresyonu ile DSÖ /ISUP derece arasında negatif yönlü ve güçlü bir korelasyon bulundu **(r=-0.468, p<0.001).** Bu bulgu, tümör derecesi arttıkça p-STAT3 ekspresyonunun düştüğünü göstermektedir.

P-STAT3 ekspresyonu ile uzak metastaz varlığı arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlendi (**r =-0.292, p=0.003).** Bu sonuç, yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip bireylerde uzak metastaz gelişme riskinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

P-STAT3 ekspresyonu ile nüks arasındaki ilişki ise negatif yönde olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r =-0.228, p=0.023). Bu bulgu, p-STAT3 ekspresyonu arttıkça nüks olasılığının azaldığını göstermektedir.

Korelasyon analizleri, p-STAT3 ekspresyon seviyesinin ortalama sağkalım süresi ile pozitif, DSÖ/ISUP derece, uzak metastaz ve nüks ile negatif yönde ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip bireylerde sağkalım süresinin daha uzun, tümör derecesinin daha düşük, uzak metastaz ve nüks gelişme riskinin daha az olduğu gözlenmiştir.



Şekil 17. STAT3 Ekspresyonu ile ortalama sağkalım süresi, uzak metastaz, nüks ve DSÖ/ISUP derece arasındaki korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

RHK erişkinlerde izlenen en sık malign böbrek tümörü olmakla birlikte ürolojik maligniteler arasında en ölümcül seyreden tümör grubudur (1,58). Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 3:2 oranında daha sık görülür (22). GLOBOCAN istatistiklerine göre ülkemizde de 2022 yılında 5400 kişi RHK tanısı almış, 1692 kişi RHK nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1). Dünyada RHK insidansı yaşla orantılı olarak artmakla birlikte ortalama görülme yaşı 75'tir (59). RHK alt tipleri içerisinde BHRHK en yaygın görülen ve en agresif seyirli alt tiptir, tüm RHK'ların yaklaşık %75-80'ini oluşturur (22,60). BHRHK'ların %30-50'si metastatik hastalığı mevcutken tanı alır ve metastatik hastalığı olan olguların 5 yıllık sağkalımı oranı (%12), erken evre tümörlere göre (%90) oldukça düşüktür (61). Bu hastalarda cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi direnci nedeniyle tedavi seçenekleri de oldukça sınırlıdır (6). Son dönemlerde bu hastalarda immünoterapotik ajanlar kullanıma girmekle beraber halen bu tedavilerden fayda görmeyen önemli sayıda BHRHK hastası mevcuttur (6,7).Tanımlanan yeni biyobelirteçler, kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesinde, sistematik tedaviye uygun ve uygun olmayan hastaları erkenden tespit etmeye yardımcı olabilir.

JAK/STAT sinyal yolağı üyesi olan STAT3; ekstraselüler uyaranların reseptörlere bağlanması ve hücre içi kinazları aktive etmesiyle üretilen bir transkripsiyon faktörüdür (62,63). STAT3'ün Tyr705 ve Ser727 olmak üzere iki aktivasyon bölgesi vardır (33). Aktif olmayan STAT3 molekülleri sitoplazmada serbest halde bulunur ve Tyr705'in fosforilasyonu sonucu dimerizasyon, translokasyon ve transkripsiyon meydana gelir (36,37). STAT3 Ser727 lokalizasyonundan aktifleştiği taktirde ise daha çok mitokondri ve endoplazmik retikuluma yönelerek mitokondrial apopitoz yollarını inhibe eder. Bu iki fosforilasyon yolağının birlikte hareket ettiği düşünülmektedir. Ser727 fosforilasyonu Tyr705 fosforilasyonunu azaltabilir ve STAT3, Tyr705 yokluğunda Ser727 fosforilasyon yoluyla aktive edilebilir (40). P-STAT3 farklı yolakları aktive ya da inhibe ederek hücre proliferasyonu, invazyon ve metastaz gelişimi, apopitoza direnç ve anjiogenezise yol açar; BHRHK dahil birçok malignitede p-STAT3'ün aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (8,9). STAT3'ün

onkojenik özellikler sergilediğine dair bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, tümör baskılayıcı bir rol oynayabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur. Özellikle, p-STAT3'ün aşırı ekspresyonunun iyi prognoz ve uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren araştırmalar literatürde yer almıştır (10,64). Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Uygulanan tedavilerin özellikle metastatik hastalarda yeterli olamaması ve mevcut prognostik parametrelerin hastaların prognozunu ve sağkalımını ön görmedeki eksikliği nedeniyle BHRHK'larda yeni hedeflerin tanımlanması gerektiğini düşündük. Bu bağlamda erişimi ve uygulanması oldukça kolay immünohistokimyasal çalışma tekniği ile BHRHK'da p-STAT3 ekspresyonunun öncelikle hastaların sağkalımına ve prognozuna etkisi olmak üzere, CAP böbrek rezeksiyonu raporlama formatındaki diğer parametrelerle ilişkisini de araştırdık. Elde edilen bulgular, p-STAT3 ekspresyon seviyelerinin hastaların klinik ve patolojik özellikleriyle ilişkili olduğunu ve sağkalım süresi üzerinde belirleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

P-STAT3'ün temel işlevi hücre proliferasyonudur ancak hücre transformasyonu ve apoptozun düzenlenmesi için de p-STAT3 gereklidir. STAT3'ün disregülasyonu, hücre büyümesinin sürekli olarak uyarılmasına yol açar. Meme karsinomları, multipl miyelom, baş ve boyun tümörleri, over ve prostat karsinomları dahil çok sayıda tümörde STAT3 aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir. Böbrek tümörlerinde IL-6 ve EGFR aracılığıyla tümör hücrelerinin proliferasyonundan sorumlu olduğu belirtilmiştir (65). Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, EGFR sinyal yolağının TKİ ile baskılanmasının, fare böbreklerinde insana ait RHK'un büyümesini engellediği gösterilmiştir (66). Guo ve ark. p-STAT3 ekspresyonunu öncelikle tümöre bitişik neoplastik olmayan böbrek dokusunda ve tümörde değerlendirmişler; tümördeki ekspresyonun normal böbrek dokusuna göre anlamlı derecede fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Daha sonra farklı böbrek tümörlerinde p-STAT3 ekspresyonunu araştırmışlardır. Sonuç olarak, özellikle malign potansiyele sahip BHRHK, PRHK ve ürotelyal karsinomda bu artışın anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (65).

BHRHK tanılı hastaların sağkalımını önceden tahmin etmek, hastaya özel tedavi stratejilerinin belirlenmesini sağlayarak klinik sonuçları iyileştirme ve yaşam kalitesini artırma açısından hayati öneme sahiptir. Çalışmamızda genel sağkalım oranı %77,78 olarak belirlenmiş olup, ortalama takip süresi 55,3±2,3 ay olarak tespit edilmiştir. Yüksek p-STAT3 ekspresyonu gösteren hastaların ortalama sağkalım sürelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, buna karşın düşük ekspresyon seviyelerine sahip hastalarda ortalama sağkalım süresinin belirgin şekilde daha kısa olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular, p-STAT3 ekspresyonunun BHRHK hastalarında prognostik bir belirteç olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonnenblick ve ark. meme karsinomları üzerine gerçekleştirdiği çalışmada, adjuvan tedavi uygulanan hastalarda p-STAT3 ekspresyonu gösterenlerin, ekspresyon göstermeyenlere kıyasla daha iyi bir sağkalım süresine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada tedavi almayan hastalarda p-STAT3 pozitifliği ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (10). Woo ve ark. mide karsinomları üzerine yaptığı çalışmada, Tyr705 yoluyla aktifleşen STAT3'ün nükleer ekspresyonu değerlendirilmiş ve ekspresyon düzeyindeki artışın sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu, yüksek p-STAT3 ekspresyonunun sağkalım üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu vurgulanmıştır (50). Gordziel ve ark. kolorektal karsinomlarda p-STAT3 ekspresyonundaki artışın sağkalımı önemli ölçüde artırdığını ileri sürmüşlerdir (52). Monnien ve ark. da ileri evre rektal karsinomlarda p-STAT3'ü değerlendirmiş ve pozitif ekspresyona sahip hastaların daha iyi bir sağkalım sergilediğini tespit etmişlerdir (53). Bir diğer çalışmada T hücreli lösemi/lenfoma hastalarında STAT3 ve p-STAT3 ekspresyonları ayrı ayrı değerlendirilmiş, aralarında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Ek olarak p-STAT3 ekspresyonundaki artışın daha iyi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (54). Filhart ve ark. lenf nodu metastazı olmayan meme kanserlerinde p-STAT3 ekspresyonunu iyi prognoz ve iyi sağkalımla ilişkilendirmişlerdir (64).

Klasik olarak, STAT3 aktivasyonu Tyr705 fosforilasyonuna dayanır, ancak son yayınlar Ser727'nin fosforilasyonunu, STAT3 aktivasyonunun yeni, kanonik olmayan bir mekanizması olarak tanımlamıştır (67). Cuadros ve ark. 98 adet BHRHK olgusunda p-Tyr705-STAT3'ü ve p-Ser727-STAT3'ü ayrı ayrı değerlendirmiş ve

sağkalım üzerine etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmaya göre nükleer p-Tyr705-STAT3 boyanması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmezken, p-Ser727-STAT3 eksprese eden hastalarda sağkalım ve prognozun daha kötü olduğu savunulmuştur (68). Aynı ekibin başka bir çalışmasında 82 BHRHK hastası incelemeye alınmıştır. Bu çalışmada p-Ser727-STAT3'ün hem nükleer hem sitoplazmik ekspresyonundaki artışın hastaların klinik ve patolojik özelliklerinden bağımsız olarak düşük sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada antianjiogenik tedavi alan ve yüksek nükleer p-STAT3 ekspresyonuna sahip hastaların daha iyi prognozlu olduğunu tespit etmişlerdir (67). Aynı çalışma grubundan Lorente ve ark. 2020 yılında yine BHRHK özelinde yaptıkları çalışmada 166 hastada p-Ser727-STAT3 ekspresyonunu araştırmıştır. Tanı anında metastazı olan veya takip sırasında metastaz tespit edilen hastalarda, düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip hastaların yüksek ekspresyona sahip hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğu görülmüştür (69).

STAT3'ün aktivasyonu, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışında görevli önemli bir kontrol noktası olan PDL1'in ekspresyonunu uyarabilir. Tedavide immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı bazı RHK hastalarında olumlu sonuçlar doğurmuş ve TKİ ile kombinasyonu geç evre RHK'lar için birinci basamak cerrahi olmayan tedavi olarak önerilmiştir. Çeşitli klinik çalışmalar, sunitinib tedavisi alan aynı zamanda p-STAT3 ekspresyonuna sahip RHK hastalarının, aynı tedaviyi alan ve p-STAT3 ekspresyonu içermeyenlere kıyasla daha kötü bir sağkalıma sahip olduğunu ve p-STAT3 ekspresyonu olan hastaların sunitinib tedavisine direnç geliştirebileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, Lai ve arkadaşlarının BHRHK üzerine gerçekleştirdiği çalışmada, yüksek p-STAT3 ekspresyonunun kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu belirlenmiş, p-STAT3'ün immünohistokimyasal değerlendirmesinin, hastalar için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir araç olabileceği ifade edilmiştir (9). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, p-STAT3 ekspresyonunun sağkalım üzerindeki prognostik rolüne ilişkin daha önceki bazı çalışmalarla uyumlu olup (örn. Sonnenblick ve ark., Woo ve ark., Filhart ve ark.), STAT3 aktivasyonunun belirli kanser türlerinde olumlu bir sağkalım göstergesi olabileceğini desteklemektedir (10,50,52–54,64). Ancak, çalışmamızın bazı literatür bulgularıyla tam olarak

örtüşmediği görülmektedir. Literatürdeki bu çelişkili veriler STAT3'ün biyolojik davranışının ve moleküler mekanizmasının halen net aydınlatılamadığını, farklı tümör tiplerinde tümöre özgü farklı davranış sergileyebileceğini ve kullanılan antikorun (p-Tyr705, p-Ser727) farklılığına göre sonuçların etkilenebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, BHRHK özelinde daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması ve ilgili moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı olarak aydınlatılması, p-STAT3'ün sağkalımı öngörmedeki prognostik rolünü daha iyi anlamaya ve klinik uygulamalara önemli katkılar sağlamaya yardımcı olacaktır.

Renal hücreli karsinomda cerrahi primer tedavi seçeneği olmasına rağmen, operasyon sonrası nüks riski önemli bir klinik sorun olup, hastalığın seyrini belirleyen kritik faktörlerden biridir. RHK'larda yapılan çalışmalarda nüks görülme oranı %10,3-%21,3 arasında değişmektedir (70,71). Çalışmamızda olguların %5'inde cerrahi sonrası nüks saptanmıştır. Ayrıca, düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip hastalarda nüks oranlarının, yüksek ekspresyon gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek p-STAT3 ekspresyonu ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ters korelasyon tespit edilmiştir. Ancak, nüks saptanan vaka sayısının sınırlı olması nedeniyle bu sonuç kesin bir yargıya varmak için yeterli olmayabilir. Literatürde, p-STAT3'ün tümörün nüks etme davranışıyla ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu konuda daha geniş hasta serileriyle ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tanı anında, RHK'ların %25-30'unda metastatik lezyonlar mevcuttur. Ayrıca, cerrahi rezeksiyondan sonra, %20-30 hastada nüks ve/veya metastaz gelişir. Metastatik RHK'ların ise 5 yıllık sağkalım oranı %5'ten azdır (9). Doğan ve ark. BHRHK özelinde yaptıkları çalışmada uzak metastaz oranı %20,7 olarak tespit edilmiştir (72). Çalışmamızda bu oran %28 idi. Ayrıca düşük p-STAT3 ekspresyonu gösteren tümörlerde metastaz görülme olasılığı daha yüksek iken, yüksek ekspresyon gösteren tümörlerde daha düşüktü ve p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile uzak metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu bulgu, p-STAT3'ün metastatik süreçleri baskılayıcı bir rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte literatürde p-STAT3'ün metastaz üzerindeki rolü tartışmalıdır. Mide karsinomları özelinde yapılmış bir çalışmada p-STAT3 ekspresyonu arttıkça uzak metastaz

olasılığının azaldığı bildirilmiştir (50). Horiguchi ve ark. 48 RHK olgusunu içeren çalışmasında ise, p-STAT3 ekspresyonunun patolojik ve klinik sonuçlarla ilişkisi incelenmiştir. Çalışma bulgularına göre, metastaz gösteren tümörlerde p-STAT3 ekspresyonu anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (73). Lorente ve ark. BHRHK üzerine gerçekleştirdiği çalışmada, öncelikle p-Ser727-STAT3'ün genel sağkalım açısından prognostik bir faktör olmadığı belirlenmiştir. Ardından, olgular *Interdisciplinary Urology Care Consortium* (IUCC) sınıflamasına göre risk gruplarına ayrılmış ve metastaz varlığına göre değerlendirilmiştir. Sağkalım analizlerinde, metastaz gösteren hastalarda düşük p-STAT3 ekspresyonunun, yüksek ekspresyon düzeyine sahip hastalara kıyasla daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (69). Çalışmamızda, p-STAT3 ekspresyonunun sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini belirledikten sonra, metastaz varlığına göre de sağkalım analizi gerçekleştirdik. Bulgularımız, yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip hastalarda metastaz oranlarının daha düşük olduğunu ve sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, yalnızca metastaz görülen hastalar değerlendirildiğinde, yüksek p-STAT3 ekspresyonu gösteren metastatik hastaların düşük ekspresyon gösteren metastatik hastalara kıyasla daha iyi bir sağkalım gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgularla, literatürdeki p-STAT3'ün metastaz üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar bu konuda farklı görüşlerin bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu farklılıkların altında yatan nedenler arasında hasta popülasyonunun klinik ve patolojik açıdan heterojen nitelikte olması, tümör mikroçevresi, tümörün kendi biyolojisine özgü metastaz kabiliyeti, kullanılan antikorun ve değerlendirilen hedef bölgesinin farklı olması sayılabilir. Sonuç olarak, p-STAT3'ün metastatik süreçlerdeki rolü tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu konuda BHRHK'lardaki çalışmalar kısıtlı olup daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nükleer derece, RHK'ların agresifliğini belirleyen en önemli patolojik parametrelerden biridir. BHRHK'larda Fuhrman derecelendirme sisteminden ziyade DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi önerilmektedir (4).Yapılan çalışmalarda vakaların çoğunluğunu düşük dereceli (derece 1 ve 2) tümörler oluşturmaktadır (60,74,75). Derece 4 tümörler oldukça düşük oranlarda (%10) görülmektedir (60). Bizim

çalışmamızda da derece 1 ve 2 tümörler (%52) vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmakta ve tüm vakaların sadece %13'ü derece 4 tümörlerden oluşmaktadır. Çalışmamızda, p-STAT3'ün ekspresyonu ile nükleer derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. DSÖ/ISUP derecesi düşük olguların daha çok yüksek p-STAT3 ekspresyonu gösterdiği, DSÖ/ISUP derecesi yüksek olguların da daha çok düşük p-STAT3 ekspresyonu sergilediği görülmüştür. Çalışmamızda, p-STAT3 ekspresyonunun sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini belirledikten sonra, tümörlerin DSÖ/ISUP derecesine göre de sağkalım analizi gerçekleştirdik. P-STAT3 ekspresyonu ile DSÖ/ISUP derece durumuna göre ölen hastalara ait ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip ve yüksek DSÖ/ISUP derecesine sahip hastalarda sağkalım oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Özellikle düşük dereceli tümörler arasında yüksek p-STAT3 ekspresyonu düşük ekspresyona göre daha iyi bir sağkalımla ilişkiliydi. Bulgularımız özellikle düşük dereceli tümörlerde p-STAT3'ün potansiyel bir iyi prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Literatür incelendiğinde Guo ve ark. RHK'ların farklı alt tiplerinde gerçekleştirdikleri çalışmada p-STAT3 ekspresyonunun tümör derecesi ile ilişkili olmadığını ancak farklı tümör tipleriyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada BHRHK'larda da nükleer derece ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan ilişki bulunmamıştır (65). Lorente ve ark. p-STAT3 ekspresyonu ile nükleer derece arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görmemişlerdir (69). Horiguchi ve ark. RHK'larda yaptıkları retrospektif çalışmada aynı şekilde derece ve p-STAT3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (73). Qin ve ark. yüksek tümör derecesinin yüksek p-STAT3 ekspresyonuyla ilişkili olduğunu, Arevalo ve ark. hem nükleer hem sitoplazmik yüksek p-Ser727-STAT3 ekspresyonunu yüksek (derece 3 ve 4) derece ile ilişkili olduğunu ve bu hastaların daha düşük sağkalım sergilediklerini savunmuşlardır (67,76). Literatürdeki bu çelişkiler çalışmaya dahil edilen hastaların farklı etnik kökenlere sahip olması, yapılan çalışmada kullanılan metodolojik yöntemler (antikor seçimi, skorlama sistemi vb.) ve Ser727 ve Tyr705 fosforilasyonlarının farklı biyolojik etkileri nedeniyle olabilir. Sonuç olarak, p-STAT3 ekspresyonunun prognostik değeri, tümör derecesi ve sağkalım üzerindeki etkisi konusunda daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tümör nekrozu BHRHK'larda %27 oranında görülmekte olup kötü prognoz ve sağkalımla ilişkilendirilmiştir (77). Yapılan çalışmalarda BHRHK olgularında nekroz görülme oranları %21-%37 arasında değişmekte idi (70,78–81). Bizim çalışmamızda ise nekroz, vakaların %46'sında izlenmişti. Çalışmamızda düşük ve yüksek p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile tümör nekrozu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu, düşük ekspresyon seviyelerine sahip hastalarda nekroz oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca p-STAT3 ekspresyon/ tümör nekrozu durumuna göre ölen hastalara ait ortalama sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Nekroz tespit edilen ve düşük p-STAT3 ekspresyon seviyelerine sahip hastalarda sağkalım süresinin belirgin şekilde daha kısa olduğu bulunmuştur. Sadece nekroz izlenen hastalara baktığımızda yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip hastaların düşük ekspresyona sahip hastalara göre sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu, böylelikle yüksek p-STAT3 ekspresyonunun sağkalım süresini olumlu etkilediği tespit edilmiştir. David ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yumuşak doku tümörlerinde STAT3 ve p-STAT3 ekspresyonunun prognostik önemi araştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, tümör nekrozu ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip tümörlerde nekroz oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ve nekroz içeren tümörlerde p-STAT3 ekspresyonunun, nekroz içermeyenlere kıyasla 4,98 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (82). BHRHK'larda p-STAT3 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasındaki ilişkiyi spesifik olarak değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bulgularımız ve literatür arasındaki bu çelişkinin, farklı tümörlerde p-STAT3'ün moleküler düzenlenmesinin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda p-STAT3'ün hücre ölüm mekanizmalarından apopitotik yolaklarla yakın ilişkili olduğu ve p-STAT3 ekspresyonundaki artışın antiapopitotik etkiyle tümör gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (40). P-STAT3'ün nekroz ile ilgili yolakları nasıl etkilediği bilinmemekle beraber Georgiadis ve ark. yaptıkları çalışmada p-Ser727-STAT3'ün nekropitoziste görev aldığını ve apopitotik yolları baskılamasına rağmen nekropitozu aktive ettiğini vurgulamışlardır (83). Bu nedenle, BHRHK'larda p-STAT3 ekspresyonu ve tümör nekrozu arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için p-STAT3'ün moleküler

düzeyde nekroz yolaklarını nasıl etkileyebileceğine dair araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, p-STAT3 ekspresyon seviyelerinin hastalara ait klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi ayrıca incelenmiştir. Bu parametreler arasında yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi prosedür, tümör lokalizasyonu, multifokalite ve tümör çapı bulunmaktadır. Bulgularımız, p-STAT3 ekspresyonunun yaş ve cerrahi prosedür ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiğini, ancak cinsiyet, tümör lokalizasyonu, multifokalite ve tümör çapı ile belirgin bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

BHRHK'larda hasta yaşının prognostik açıdan önemli olduğunu savunan çalışmalar literatürde mevcuttur. Hatta bir çalışmada genç hastaların yaşlı hastalara göre daha iyi bir sağkalım sergilediği gösterilmiştir (84). Yapılan çalışmalarda ortalama hasta yaşı 56,6 ile 75 yaş arasında değişmektedir (59,69,76,85–87). BHRHK olgularının yaş dağılımı bizim çalışmamızda 34 ile 85 arasında değişmekte idi ve yaş ortalaması 61.3±11.8 idi. Hastalarımızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sonnenblick ve ark. meme karsinomları özelinde yaptıkları çalışmada p-STAT3 ile yaş arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (10). Yamamoto ve ark. RHK larda p-STAT3 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir (88). Qin ve ark. BHRHK'larda yaptıkları çalışmada yaş grubunu 60 yaş üstü ve altı olmak üzere 2 gruba ayırarak p-STAT3 ekspresyonu ile karşılaştırmışlardır. Aynı şekilde p-STAT3 ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (76). Çalışmamızda, p-STAT3 ekspresyonu ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, negatif p-STAT3 ekspresyonu gösteren hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, BHRHK'larda ileri yaşın kötü prognostik bir faktör olabileceği yönündeki literatür verileriyle kısmen uyumludur (84). Ancak, literatürde bahsedilen diğer çalışmalarda p-STAT3 ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlemlenmemiş olması, bu ilişkinin tümör tipine ve çalışma popülasyonuna özgü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde çok sayıda çalışma BHRHK'larda cinsiyet faktörünü araştırmıştır. Yapılan çalışmalarda BHRHK'ların erkeklerde görülme oranı %63,9 - %68,3 arasında

değişmekte olup erkeklerde kadınlara kıyasla insidans oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (69,72,76,87,89). Bizim çalışmamızda da BHRHK erkeklerde (%60), kadınlara (%40) göre daha fazla oranda tespit edilmiştir ve bu bulgumuz literatürü desteklemektedir. Mevcut literatürde p-STAT3 ekspresyonunun cinsiyetle ilişkili olduğu yönünde güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Yamamoto ve ark. RHK'lar üzerine yaptıkları çalışmalarında p-STAT3 ekspresyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir (88). Qin ve ark. ise BHRHK'lar özelinde yaptıkları çalışmada cinsiyet ve p-STAT3 ekspresyonu arasında aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir (76). Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bu bulgumuz literatürde yer alan bulgular ile uyumludur.

BHRHK tanılı 128 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların 69'una radikal, 59'una ise parsiyel nefrektomi uygulanmıştır (90). Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların %70,3'üne radikal nefrektomi, %29,7'sine ise parsiyel nefrektomi yapıldığı bildirilmiştir (72). Benzer şekilde, Arevalo ve arkadaşlarının araştırmasında, hastaların %82,9'una radikal nefrektomi, %17,1'ine ise parsiyel nefrektomi uygulanmıştır (87). Bizim çalışmamızda da literatürle tutarlı olarak, olguların %74'üne radikal nefrektomi, %26'sına ise parsiyel nefrektomi uygulanmış olup, radikal nefrektominin daha sık tercih edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda cerrahi prosedür ve p-STAT3 ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Parsiyel nefrektomi oranlarının, orta düzeyde p-STAT3 ekspresyonuna sahip hastalarda daha yüksek olduğu; buna karşın, negatif ve düşük STAT3 ekspresyon seviyelerine sahip tümörlerde radikal nefrektomi oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Mevcut literatür incelendiğinde, BHRHK'da uygulanan cerrahi prosedürün p-STAT3 ekspresyonu üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

BHRHK tanılı hastalarda tümörün lokalizasyonu (sağ veya sol böbrek), cerrahi planlama açısından potansiyel klinik öneme sahip olabilir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, BHRHK'ların sağ böbrekte görülme oranının hafif bir baskınlık gösterdiği görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda sağ böbrek tutulum oranları %53,1-55 arasında bildirilirken, bizim çalışmamızda tümörlerin %53'ünün sol böbrekte

yerleştiği tespit edilmiştir (69,78,87,90,91). Bu bulgu, genel olarak her iki böbreğin de benzer oranlarda tutulabildiğini desteklemektedir. Çalışmamızda sağ ve sol böbrekte yerleşimli tümörler arasında p-STAT3 ekspresyon seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. P-STAT3 ekspresyonunun lateraliteden bağımsız oluşu anatomik lokalizasyondan ziyade p-STAT3'ün moleküler etkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

BHRHK'lerde multifokalite nadir görülen bir durumdur (4,21). Lorente ve arkadaşlarının çalışmasında, multifokal olguların oranı %8,4 olarak bildirilmiştir (69). Bizim çalışmamızda ise multifokalite yalnızca %3 oranında saptanmış olup, bu bulgu literatürdeki verilerle uyumludur. Çalışmamızda multifokalite ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Multifokal tümörlerin genellikle daha agresif bir biyolojik seyir izlediği bilinmekle birlikte, multifokalite görülen olgu sayımızın azlığı ve literatürde BHRHK'da multifokalitenin p-STAT3 ekspresyonu üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların oldukça sınırlı olduğu dikkate alındığında, bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümör çapı, BHRHK'larda klinik evreyle doğrudan ilişkili bir parametre olup hastaların prognozu üzerinde belirleyici bir faktördür. Literatürdeki çeşitli çalışmalar, BHRHK'larda tümör çapının ortalama 5-7 cm arasında değiştiğini bildirmektedir (74,92). 249 RHK olgusunun değerlendirildiği bir araştırmada, tümör boyutunun ortalama 5,54±3,39 cm olduğu, BHRHK alt grubunda ise bu değerin 5,62±3,30 cm olarak hesaplandığı belirtilmiştir (91). Qin ve ark.'nın çalışmasında ortalama tümör çapı 6,7 cm olarak saptanırken, Lorente ve ark.'nın araştırmasında ise bu değer 5 cm olarak tespit edilmiştir (69,76). Çalışmamızda tümör çapı 7 mm ile 13 cm arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapı 5,81 cm olarak hesaplanmıştır. Elde ettiğimiz veriler literatürde bildirilen bulgularla uyum göstermektedir. Çalışmamızda, tümör çapı ile p-STAT3 ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Mevcut literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sonnenblick ve ark. ile Haura ve ark. yaptıkları çalışmalarda yüksek p-STAT3 ekspresyonunu daha küçük tümör boyutu ile ilişkilendirmişlerdir (10,51). Qin ve arkadaşları yüksek p-STAT3 boyanan tümörlerin daha büyük boyutlu olduğunu tespit

etmişlerdir (76). Bulgularımız ve literatür arasındaki bu farklılık hasta popülasyonu ve örneklem büyüklüğü ile ilgili olabileceği gibi, tümörün moleküler alt tipi, mikroçevresel faktörlerden de kaynaklanıyor olabilir.

BHRHK'larda prognozu belirleyen en önemli faktör tümör evresidir. Literatürde yapılan çalışmalarda, erken evre (T1-T2) BHRHK vakalarının oranı %55,4 ile %82,6 arasında değişirken, ileri evre (T3-T4) vakaların oranı %17,3 ile %44,6 arasında bildirilmiştir (65,70,76,78,87,93). Bizim çalışmamızda da büyük çoğunluk erken evre olup, 1 adet olgu pT4 olarak değerlendirilmiştir ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile patolojik ve klinik evre arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Lorente ve Horiguchi'nin çalışmalarında da bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, Qin ve ark. ileri evre (T3-T4) tümörlerde yüksek p-STAT3 ekspresyonunun daha fazla olduğunu bildirmiştir (69,73,76). Çalışmamızda erken evre tümörlerin ileri evre tümörlere göre daha baskın olması bu sonucu etkileyebilecek önemli bir faktör olabilir. Bu nedenle, p-STAT3 ekspresyonunun evre ile ilişkisini değerlendirmek için ileri evre olguları da içeren daha geniş hasta serilerine ait çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sarkomatoid ve rabdoid değişiklikler, RHK hastalarında kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmekte olup, bu histolojik özelliklere sahip olgularda genel sağkalım ve kansere özgü sağkalımın belirgin şekilde azaldığı retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir (4,29). Literatürde rabdoid değişiklik prevalansı %4,7, sarkomatoid değişiklik ise %5,5 ile %34,9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (72,81,94).Çalışmamızda olguların %7'sinde sarkomatoid değişiklik, %12'sinde de rabdoid değişiklik tespit edilmiştir. Çalışmamızda sarkomatoid (%7) ve rabdoid (%12) değişiklik sıklığı, bu literatür bilgileriyle uyumlu olmakla birlikte, p-STAT3 ekspresyonu ile rabdoid ve sarkomatoid değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bu konuda literatür bilgisi oldukça sınırlıdır ve p-STAT3 ve rabdoid/sarkomatoid değişiklik ilişkisini araştıran daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. P-STAT3'ün EMT regülasyonunda yer aldığı bilinmektedir (95). Sarkomatoid morfolojinin EMT ile ilişkili olabileceği düşünüldüğünde bu çalışmada p-STAT3 ile rabdoid ve sarkomatoid değişiklik arasında anlamlı ilişki gözlenmemesi,

tümör heterojenitesi veya p-STAT3 dışındaki ek sinyal yolaklarının (örn. TGF-β, Wnt) etkisine bağlı olabilir.

Literatürde, BHRHK olgularında LVİ görülme sıklığı farklı çalışmalarla incelenmiştir. Belsante ve ark. metastatik olmayan BHRHK hastaları üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, olguların %14,3'ünde LVİ tespit edilmiştir (96). Daha geniş bir seri olan ve tüm RHK ları içeren 841 vakalık bir çalışmada ise LVİ oranı %10,9 olarak belirlenmiş olup, aynı çalışmada BHRHK'a özgü LVİ oranı %11 olarak bildirilmiştir (97). Çalışmamızda ise LVİ oranı %29 olarak saptanmış olup, literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda p-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Benzer şekilde, Lorente ve ark. gerçekleştirdiği araştırmada da STAT3 ekspresyonunun LVİ ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (69). Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumlu değerlendirilmiştir.

Tümör yayılımına ilişkin değerlendirmede, RKİ ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki konusunda literatür bulguları henüz netlik kazanmamıştır. Ha ve ark. yaptığı çalışmada, RKİ saptanan hastalarda, diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak, nüks gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (98). BHRHK tanılı 299 olgu üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise RKİ oranı %35,5 olarak tespit edilmiştir (99). Çalışmamızda RKİ'u olguların yalnızca %12'sinde tespit edilmiştir.

Jeon ve ark. pT3a evre olguların dahil edildiği çalışmalarında PRYDİ'nun prognostik öneminin tümör boyutuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir (100). Yalnızca pT3 evre olguların dahil edildiği 198 RHK olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada PRYDİ, olguların %58,6'sı gibi yüksek bir oranda görülmüştür. Bu çalışmada RSYDİ da PRYDİ sınıfına dahil edilmiştir (101). RSYDİ riski tümör boyutu artışıyla pozitif korelasyon göstermektedir (102). Yapılan bir çalışmada RSYDİ 22 olgunun 5'inde (%22,7) görülmüştür (103). Çalışmamızda PRYDİ'u olguların %14'ünde, RSYDİ'u ise %29,7'sinde tespit edilmiştir.

Literatürde, PSİ %3,2 oranında bildirilmişken, çalışmamızda bu oran %9,5 olarak tespit edilmiştir (104).

RVİ açısından değerlendirildiğinde, 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada RVİ %23,5 oranında gözlemlenirken, yalnızca pT3 olgularını içeren başka bir çalışmada bu oran %33,3 olarak belirlenmiştir (101,105). Çalışmamızda ise RVİ oranı %5,7 olarak saptanmıştır.

Bazı araştırmalar ipsilateral adrenal bezi doğrudan invaze eden pT3a tümörlerinin, pT4 tümörleriyle karşılaştırılabilir derecede kötü bir prognoza sahip olduğunu öne sürmektedir (100). PT3 olgularını içeren bir başka çalışmada AGİ %7,1 oranında bildirilmişken, GFİ ise hiçbir vakada saptanmamıştır (101). Çalışmamızda AGİ %8,6 oranında izlenirken GFİ sadece 1 olguda izlenmiştir.

Çalışmamızda, PRYDİ, RSYDİ, PSİ, RKİ, GFİ, AGİ ve RVİ ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Lorente ve ark. RSYDİ'nun p-STAT3 aktivasyonu ile korele olduğunu bildirmiştir (69). Literatürde tümör yayılım parametreleri (PRYDİ, PSİ, RKİ, GFİ, RVİ ve AGİ) ile p-STAT3 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi sistematik olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır; bu nedenle çalışmamız, bu parametrelerin p-STAT3 aktivasyonuyla olan potansiyel bağlantısını değerlendiren ilk kapsamlı araştırma olma özelliği taşımaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, BHRHK tanısı alan 100 olguda p-STAT3 ekspresyonu ile sağkalım, metastaz, nüks ve CAP raporlama sisteminde yer alan diğer parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Ortalama sağkalım süresi ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyon gösteren anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p = 0.0033$).
2. Nüks ile p-STAT3 ekspresyon seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.177$).
3. Uzak metastaz ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon gösteren anlamlı ilişki bir ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,038$).
4. Metastaz görülen ve metastaz görülmeyen olgular içerisinde yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip olguların daha iyi bir sağkalımı öngördüğü tespit edildi ($p<0,0001$).
5. Tümör nekrozu ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,010$). Düşük p-STAT3 ekspresyonuna sahip tümörlerde nekroz görülme oranı daha yüksek iken, yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip tümörlerde nekroz görülme oranı daha düşüktü.
6. Tümör nekrozu saptanan olgular içerisinde yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip olguların sağkalım oranlarının daha iyi olduğu tespit edildi **(**$p<0.0001$**)**.
7. DSÖ/ISUP grade ile p-STAT3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak negatif yönlü güçlü korelasyon gösteren anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,001$).
8. Düşük DSÖ/ISUP grade tümörler arasında yüksek p-STAT3 ekspresyonuna sahip olguların ortalama sağkalım süresinin daha fazla olduğu gözlendi ($p=0,0005$).

9. Yaş ve uygulanan cerrahi prosedürün p-STAT3 ile ilişkisi incelendi ve bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (sırasıyla p=0,001 ; p=0,05).
10. P-STAT3 ekspresyonu ile demografik ve klinik bulgulardan, cinsiyet (p=0.586), lokalizasyon (sağ/sol) (p=0.882), fokalite (multifokal/unifokal) (p=0.846), ve tümör çapı (p=0.135) arasındaki istatistiksel analiz sonucu anlamlı olarak tespit edilmedi.
11. Tümöre ait morfolojik bulgulardan, sarkomatoid değişiklik (p=0.374), rabdoid değişiklik (p=0.127) ve LVİ (p=0.463) açısından p-STAT3 ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
12. P-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile RKİ **(**p=0.081), PRYDİ (p=0.822), RSYDİ (p=0.566), PSİ (p=0,100) ve RVİ (p=0.588) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı**.** AGİ 3 olguda , GFİ ise 1 olguda mevcuttu.
13. P-STAT3 ekspresyon seviyeleri ile patolojik evre (p=0.171) ve klinik evre (p=0,715) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Elde edilen veriler doğrultusunda, p-STAT3 ekspresyonunun, BHRHK olgularında klinik açıdan önemli parametrelerle anlamlı şekilde ilişkili olduğu söylenebilir. DSÖ/ISUP nükleer derece ve tümör nekrozu ile p-STAT3 ekspresyonu arasındaki negatif korelasyon p-STAT3'ün tümörün agresif davranışı üzerine etkilerini belirleyen bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle p-STAT3 ekspresyon düzeyi ile ortalama sağkalım süresi arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki bulunması, p-STAT3'ün prognostik açıdan önemini ortaya koymaktadır. Nüks açısından bakıldığında ekspresyon düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte negatif yönlü bir korelasyon varlığı dikkate değerdir ve bu parametre daha geniş hasta serilerinde değerlendirilmelidir. Ayrıca, yüksek p-STAT3 ekspresyonunun gerek metastatik gerekse metastatik olmayan olgularda daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunması aynı şekilde p-STAT3'ün BHRHK'lardaki prognostik önemine katkı sağlamaktadır.

P-STAT3 ekspresyonunun özellikle hastaların sağkalımı, tümörün metastaz ve nüks yapma potansiyeli üzerine etkileri göz önüne alındığında, tanı anında tümörün biyolojik davranışı ile ilgili bir öngörüye sahip olunabilir. Bu nedenle, p-STAT3 düzeyinin rutin histopatolojik değerlendirme süreçlerine entegre edilmesi, risk sınıflandırmasını güçlendirebilir ve hasta yönetimini daha kişiselleştirilmiş hale getirebilir. Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalarda bu ilişkilerin derinlemesine incelenmesi, p-STAT3'ün klinik kullanıma entegrasyonu açısından yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization). Kidney: Globocan 2022 - The Global Cancer Observatory. Globocan 2022.
2. Sun X, Liu Z, Yu Q, Chen Y, Sun Y, Zhu Q, vd. PLAC8 is an innovative biomarker for immunotherapy participating in remodeling the immune microenvironment of renal clear cell carcinoma. Front Oncol. 2023;13:1207551.
3. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, vd. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primer. 09 Mart 2017;3:17009.
4. Amin MB, Berney DM, Comperat EM, Hartmann A, Menon S. WHO Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs. 5. bs. Lyon; 2022.
5. Li T, Xu L, Wei Z, Zhang S, Liu X, Yang Y, vd. ELF5 drives angiogenesis suppression though stabilizing WDTC1 in renal cell carcinoma. Mol Cancer. 18 Kasım 2023;22(1):184.
6. Cheng B, Yang G, Jiang R, Cheng Y, Yang H, Pei L, vd. Cancer stem cell markers predict a poor prognosis in renal cell carcinoma: a meta-analysis. Oncotarget. 04 Ekim 2016;7(40):65862-75.
7. Catalano M, Rebuzzi SE, Maruzzo M, De Giorgi U, Buti S, Galli L, vd. Sodium Levels and Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. JAMA Netw Open. 01 Kasım 2023;6(11):e2345185.
8. Winston LA, Hunter T. JAK2, Ras, and Raf are required for activation of extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase by growth hormone. J Biol Chem. 29 Aralık 1995;270(52):30837-40.
9. Lai C, Gong J, Tang J, Liu Q, Zhang M, Lai M, vd. SCGN and STAT3 expressions are associated with the prognosis of ccRCC. Pathol Res Pract. Aralık 2023;252:154940.
10. Sonnenblick A, Uziely B, Nechushtan H, Kadouri L, Galun E, Axelrod JH, vd. Tumor STAT3 tyrosine phosphorylation status, as a predictor of benefit from adjuvant chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 01 Nisan 2013;138(2):407-13.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10. bs. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 549-582 s.
12. Sadler TW. Langman's Essential Medical Embryology. Langmans Essent Med Embryol. 12. bs. 2012. 384 s.
13. Mills SE. Histology for Pathologists. 5. bs. 2020.
14. Lerman S, McAleer I, Kaplan G. Embryology of the genitourinary tract. Twelfth Ed. The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. 5. bs. Elsevier Inc.; 2006. 231-233 s.
15. Moore KL, Persaud T. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 10. bs. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2016. 243-256 s.
16. Shahrier AM, Bonsib S. Nonneoplastic Diseases of the Kidney. In: Urologic Surgical Pathology. 2020. 1-82 s.
17. Elkoushy M, Andonian S. Surgical, Radiologic, and Endoscopic Anatomy of the Kidney and Ureter. Twelfth Ed. Campbell-Walsh Urology. 12. bs. Elsevier Inc.; 2016.
18. Yörükoğlu K, Tuna B. Üropatoloji. İzmir: Kongre Kitapevi; 2016. 1-167 s.

19. Junqueria L, Carneiro J, Kelley R. Basic Histology. 9. bs. 1998. 384-394 s.
20. Devi VS. Basic Histology: A Color Atlas and Text. 2016.
21. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11. bs. 2018. 1025-1049 s.
22. Rose TL, Kim WY. Renal Cell Carcinoma. JAMA. 24 Eylül 2024;332(12):1001-10.
23. Suárez C, Campayo M, Bastús R, Castillo S, Etxanitz O, Guix M, vd. Prognostic and Predictive Factors for Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. Haziran 2018;13(3):309-31.
24. Ortobagyi G, Connoly J. AJCC cancer staging manual. American College of Surgeons. 8. bs. 2018.
25. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 6. bs. 2016. 1871-2033 s.
26. Satish KT, Ying-Bei C, Debra LZ. Biopsy İnterpretation of the Kidney and Adrenal Gland. 2017. bs. 25-48 s.
27. Mahul BA, Satish KT. Diagnostic pathology Genitourinary. 2. bs. 2016. 23-268 s.
28. Eble J, Grignon D, Young R. Tumors of the Urinary Tract PART A Tumors of the Kidney. In: Diagnostic Histopathology of Tumors. 2021. bs.
29. Adeniran AJ, Shuch B, Humphrey PA. Sarcomatoid and Rhabdoid Renal Cell Carcinoma: Clinical, Pathologic, and Molecular Genetic Features. Am J Surg Pathol. Temmuz 2024;48(7):e65.
30. Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile Teklemariam A, Bogale Kassie A, Chekol Abebe E. Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review. J Inflamm Res. 25 Şubat 2022;15:1349-64.
31. Spitzner M, Ebner R, Wolff HA, Ghadimi BM, Wienands J, Grade M. STAT3: A Novel Molecular Mediator of Resistance to Chemoradiotherapy. Cancers. 29 Eylül 2014;6(4):1986-2011.
32. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. Cells. 15 Ekim 2020;9(10):2297.
33. Hu Y, Dong Z, Liu K. Unraveling the complexity of STAT3 in cancer: molecular understanding and drug discovery. J Exp Clin Cancer Res CR. 20 Ocak 2024;43:23.
34. Shi Y, Zhang Z, Qu X, Zhu X, Zhao L, Wei R, vd. Roles of STAT3 in leukemia (Review). Int J Oncol. 01 Temmuz 2018;53(1):7-20.
35. Al-Hetty HRAK, Abdulameer SJ, Alkubaisy SA, Zaid SA, Jalil AT, Jasim IK. STAT3 signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma: a candidate therapeutic target. Pathol - Res Pract. 01 Mayıs 2023;245:154425.
36. Darnell JE, Kerr lan M, Stark GR. Jak-STAT Pathways and Transcriptional Activation in Response to IFNs and Other Extracellular Signaling Proteins. Science. 03 Haziran 1994;264(5164):1415-21.
37. Mohan CD, Bharathkumar H, Bulusu KC, Pandey V, Rangappa S, Fuchs JE, vd. Development of a Novel Azaspirane That Targets the Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Pathway in Hepatocellular Carcinoma *in Vitro* and *in Vivo**. J Biol Chem. 05 Aralık 2014;289(49):34296-307.
38. V P, A C. STAT3-Mediated Metabolic Reprograming in Cellular Transformation and Implications for Drug Resistance. Front Oncol [Internet]. 06 Ağustos 2015

[a.yer 17 Mart 2025];5. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106584/?dopt=Abstract
39. Dimri S, Sukanya, De A. Approaching non-canonical STAT3 signaling to redefine cancer therapeutic strategy. Integr Mol Med [İnternet]. 2017 [a.yer 25 Nisan 2025];4(1). Erişim adresi: http://oatext.com/Approaching-non-canonical-STAT3-signaling-to-redefine-cancer-therapeutic-strategy.php
40. Stenckova M, Nenutil R, Vojtesek B, Coates PJ. Stat3 Tyrosine 705 and Serine 727 Phosphorylation Associate With Clinicopathological Characteristics and Distinct Tumor Cell Phenotypes in Triple-Negative Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 09 Ağustos 2022;28:1610592.
41. Zhang HF, Lai R. STAT3 in Cancer—Friend or Foe? Cancers. 03 Temmuz 2014;6(3):1408-40.
42. Ma J hui, Qin L, Li X. Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer. Cell Commun Signal CCS. 28 Şubat 2020;18:33.
43. Robinson RL, Sharma A, Bai S, Heneidi S, Lee TJ, Kodeboyina SK, vd. Comparative STAT3-Regulated Gene Expression Profile in Renal Cell Carcinoma Subtypes. Front Oncol. 26 Şubat 2019;9:72.
44. Xiong H, Du W, Wang JL, Wang YC, Tang JT, Hong J, vd. Constitutive activation of STAT3 is predictive of poor prognosis in human gastric cancer. J Mol Med. 01 Eylül 2012;90(9):1037-46.
45. Yu Y, Zhao Q, Wang Z, Liu XY. Activated STAT3 correlates with prognosis of non-small cell lung cancer and indicates new anticancer strategies. Cancer Chemother Pharmacol. 01 Mayıs 2015;75(5):917-22.
46. Lin GS, Yang LJ, Wang XF, Chen YP, Tang WL, Chen L, vd. STAT3 Tyr705 phosphorylation affects clinical outcome in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma. Med Oncol. 2014;31(4).
47. Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, vd. Tumor-Associated Macrophage Promotes Tumor Progression via STAT3 Signaling in Hepatocellular Carcinoma. Pathobiology. 25 Ocak 2013;80(3):146-54.
48. Wu ZS, Cheng XW, Wang XN, Song NJ. Prognostic significance of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 and suppressor of cytokine signaling 3 expression in human cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2011;21(6):483-90.
49. Susman S, Pîrlog R, Leucuța D, Mitre AO, Padurean VA, Melincovici C, vd. The role of p-Stat3 Y705 immunohistochemistry in glioblastoma prognosis. Diagn Pathol. 05 Kasım 2019;14:124.
50. Woo S, Lee BL, Yoon J, Cho SJ, Baik TK, Chang MS, vd. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with better prognosis, cell proliferation and hypoxia-inducible factor-1α in human gastric cancer. Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol. 2011;78(6):295-301.
51. Haura EB, Zheng Z, Song L, Cantor A, Bepler G. Activated epidermal growth factor receptor-stat-3 signaling promotes tumor survival in vivo in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(23):8288-94.
52. Gordziel C, Bratsch J, Moriggl R, Knösel T, Friedrich K. Both STAT1 and STAT3 are favourable prognostic determinants in colorectal carcinoma. Br J Cancer. 09 Temmuz 2013;109(1):138-46.
53. Monnien F, Zaki H, Borg C, Mougin C, Bosset JF, Mercier M, vd. Prognostic value of phosphorylated STAT3 in advanced rectal cancer: a study from 104

French patients included in the EORTC 22921 trial. J Clin Pathol. Ekim 2010;63(10):873-8.
54. Morichika K, Karube K, Kayo H, Uchino S, Nishi Y, Nakachi S, vd. Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Sci. Eylül 2019;110(9):2982-91.
55. Wu LJ, Li HX, Luo XT, Lu RZ, Ma YF, Wang R, vd. STAT3 activation in tumor cell-free lymph nodes predicts a poor prognosis for gastric cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(3):1140-6.
56. Ungarreevittaya P, Nintra O, Sirithanaphol W, Chindaprasirt J, Sangkhamanon S. High XB130 expression in renal cell carcinoma is strongly associated with poor prognosis. Ann Diagn Pathol. Aralık 2023;67:152190.
57. Demirjian NL, Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Aron M, Siddiqui I, vd. CT-based radiomics stratification of tumor grade and TNM stage of clear cell renal cell carcinoma. Eur Radiol. 01 Nisan 2022;32(4):2552-63.
58. Attalla K, Weng S, Voss MH, Hakimi AA. Epidemiology, Risk Assessment, and Biomarkers for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. Urol Clin North Am. Ağustos 2020;47(3):293-303.
59. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, vd. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. Eur Urol. 01 Kasım 2022;82(5):529-42.
60. Harb OA, Elfeky MA, El Shafaay BS, Taha HF, Osman G, Harera IS, vd. SPOP, ZEB-1 and E-cadherin expression in clear cell renal cell carcinoma (cc-RCC): Clinicopathological and prognostic significance. Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol. Aralık 2018;25(4):335-45.
61. Pham DX, Hsu T. Tumor-initiating and metastasis-initiating cells of clear-cell renal cell carcinoma. J Biomed Sci. 08 Şubat 2025;32:17.
62. Zhao J, Qi YF, Yu YR. STAT3: A key regulator in liver fibrosis. Ann Hepatol. 01 Mart 2021;21:100224.
63. Yang X, Xu L, Yang L, Xu S. Research progress of STAT3-based dual inhibitors for cancer therapy. Bioorg Med Chem. 15 Ağustos 2023;91:117382.
64. Dolled-Filhart M, Camp RL, Kowalski DP, Smith BL, Rimm DL. Tissue microarray analysis of signal transducers and activators of transcription 3 (Stat3) and phospho-Stat3 (Tyr705) in node-negative breast cancer shows nuclear localization is associated with a better prognosis. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. Şubat 2003;9(2):594-600.
65. Guo C, Yang G, Khun K, Kong X, Levy D, Lee P, vd. Activation of Stat3 in renal tumors. Am J Transl Res. 28 Şubat 2009;1(3):283-90.
66. Kedar D, Baker CH, Killion JJ, Dinney CPN, Fidler IJ. Blockade of the Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Inhibits Angiogenesis Leading to Regression of Human Renal Cell Carcinoma Growing Orthotopically in Nude Mice1. Clin Cancer Res. 01 Kasım 2002;8(11):3592-600.
67. Arévalo J, Lorente D, Trilla E, Salcedo MT, Morote J, Meseguer A. Nuclear and cytosolic pS727-STAT3 levels correlate with overall survival of patients affected by clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Sci Rep. 26 Mart 2021;11(1):6957.
68. Cuadros T, Trilla E, Sarró E, Vilà MR, Vilardell J, de Torres I, vd. HAVCR/KIM-1 Activates the IL-6/STAT-3 Pathway in Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Determines Tumor Progression and Patient Outcome. Cancer Res. 02 Mart 2014;74(5):1416-28.

69. Lorente D, Arevalo J, Salcedo MT, Trilla E, de Torres I, Meseguer A, vd. Analysis of the nuclear expression of pSer727-STAT3 as a prognostic factor in patients with clear cell renal carcinoma. Actas Urol Esp Engl Ed. 01 Mayıs 2020;44(4):245-50.
70. Arik D, Can C, Dündar E, Kabukçuoğlu S, Paşaoğlu Ö. Prognostic Significance of CD24 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Pathol Oncol Res. Nisan 2017;23(2):409-16.
71. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, vd. A Postoperatıve Prognostıc Nomogram Predıctıng Recurrence For Patıents Wıth Conventıonal Clear Cell Renal Cell Carcınoma. J Urol. 01 Ocak 2005;173(1):48-51.
72. Tatli Dogan H, Kiran M, Bilgin B, Kiliçarslan A, Sendur MAN, Yalçin B, vd. 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. 25 Ağustos 2018;13:60.
73. Horiguchi A, Oya M, Shimada T, Uchida A, Marumo K, Murai M. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 in renal cell carcinoma: a study of incidence and its association with pathological features and clinical outcome. J Urol. Ağustos 2002;168(2):762-5.
74. Andreıana B, Stepan A, Mărgărıtescu C, Tăısescu O, Osman A, Sımıonescu C. Snail and E-Cadherin Immunoexpression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Curr Health Sci J. 2019;45(2):185-9.
75. Song E, Ma X, Li H, Zhang P, Ni D, Chen W, vd. Attenuation of Krüppel-Like Factor 4 Facilitates Carcinogenesis by Inducing G1/S Phase Arrest in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. PLoS ONE. 05 Temmuz 2013;8(7):e67758.
76. Qin J, Yang B, Xu BQ, Smithc A, Xu L, Yuan JL, vd. Concurrent CD44s and STAT3 expression in human clear cell renal cellular carcinoma and its impact on survival. Int J Clin Exp Pathol. 15 Mayıs 2014;7(6):3235-44.
77. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, vd. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. Am J Surg Pathol. Ekim 2013;37(10):1490.
78. Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, Németh I, Varga Z, Bajory Z, vd. Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma Subtypes Diagnosed According to the 2016 WHO Renal Tumor Classification: a Study Involving 928 Patients. Pathol Oncol Res POR. Temmuz 2017;23(3):689-98.
79. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, vd. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. Cancer. 2005;104(3):511-20.
80. Khor LY, Dhakal HP, Jia X, Reynolds JP, McKenney JK, Rini BI, vd. 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. Eylül 2016;40(9):1224.
81. Park JY, Lee JL, Baek S, Eo SH, Go H, Ro JY, vd. Sarcomatoid features, necrosis, and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor–targeted therapy. Hum Pathol. 01 Temmuz 2014;45(7):1437-44.

82. David D, Rajappan LM, Balachandran K, Thulaseedharan JV, Nair AS, Pillai RM. Prognostic significance of STAT3 and phosphorylated STAT3 in human soft tissue tumors - a clinicopathological analysis. J Exp Clin Cancer Res CR. 16 Mayıs 2011;30(1):56.
83. Georgiadis V, Knight RA. Necroptosis. JAK-STAT. 01 Temmuz 2012;1(3):200-2.
84. Jung EJ, Lee HJ, Kwak C, Ku JH, Moon KC. Young Age Is Independent Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival of Low-Stage Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Urology. 01 Ocak 2009;73(1):137-41.
85. Mohtarrudin N, Ghazali R, Roduan MR. Cyclooxygenase-2 expression in clear cell renal cell carcinoma. 2018;
86. Minardi D, Lucarini G, Filosa A, Milanese G, Zizzi A, Di Primio R, vd. Prognostic role of tumor necrosis, microvessel density, vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1alpha in patients with clear cell renal carcinoma after radical nephrectomy in a long term follow-up. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21(2):447-55.
87. Arévalo J, Lorente D, Trilla E, Salcedo MT, Morote J, Meseguer A. Nuclear and cytosolic pS727-STAT3 levels correlate with overall survival of patients affected by clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Sci Rep. 26 Mart 2021;11(1):6957.
88. Yamamoto K, Hara T, Nakagawa T, Hirai M, Miyake H, Fujisawa M, vd. Association of Expression Levels or Activation Status of STAT3 with Treatment Outcomes of Sunitinib in Patients with Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. 01 Haziran 2018;13(3):371-8.
89. Ebru T, Fulya OP, Hakan A, Vuslat YC, Necdet S, Nuray C, vd. Analysis of various potential prognostic markers and survival data in clear cell renal cell carcinoma. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2017;43(3):440-54.
90. Wu S, Jiang F, Wu H, Wang Y, Xu R, Cao J, vd. Prognostic significance of hypoxia inducible factor-1α expression in patients with clear cell renal cell carcinoma. Mol Med Rep. 01 Mart 2018;17(3):4846-52.
91. Chrabańska M, Kiczmer P, Drozdzowska B. Correlation among different pathologic features of renal cell carcinoma: a retrospective analysis of 249 cases. Int J Clin Exp Pathol. 01 Temmuz 2020;13(7):1720-6.
92. Zhang X, Yang M, Shi H, Hu J, Wang Y, Sun Z, vd. Reduced E-cadherin facilitates renal cell carcinoma progression by WNT/β-catenin signaling activation. Oncotarget. 15 Şubat 2017;8(12):19566-76.
93. Sayar E, Yabacı A, Coban G. Can CXCL13 be a prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma? Indian J Pathol Microbiol. Mart 2023;66(1):54.
94. Gökden N, Nappi O, Swanson PE, Pfeifer JD, Vollmer RT, Wick MR, vd. Renal Cell Carcinoma With Rhabdoid Features. Am J Surg Pathol. Ekim 2000;24(10):1329.
95. Meng L, Gao J, Mo W, Wang B, Shen H, Cao W, vd. MIOX inhibits autophagy to regulate the ROS -driven inhibition of STAT3/c-Myc-mediated epithelial-mesenchymal transition in clear cell renal cell carcinoma. Redox Biol. 07 Kasım 2023;68:102956.
96. Belsante M, Darwish O, Youssef R, Bagrodia A, Kapur P, Sagalowsky AI, vd. Lymphovascular invasion in clear cell renal cell carcinoma—Association with disease-free and cancer-specific survival. Urol Oncol Semin Orig Investig. 01 Ocak 2014;32(1):30.e23-30.e28.

97. Katz MD, Serrano MF, Humphrey PA, Grubb RL, Skolarus TA, Gao F, vd. The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection. Urol Oncol Semin Orig Investig. 01 Kasım 2011;29(6):738-44.
98. Ha US, Lee KW, Jung J hyung, Byun SS, Kwak C, Chung J, vd. Renal capsular invasion is a prognostic biomarker in localized clear cell renal cell carcinoma. Sci Rep. 09 Ocak 2018;8(1):202.
99. Cho HJ, Kim SJ, Ha US, Hong SH, Kim JC, Choi YJ, vd. Prognostic Value of Capsular Invasion for Localized Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 01 Aralık 2009;56(6):1006-12.
100. Jeon HG, Jeong IG, Kwak C, Kim HH, Lee SE, Lee E. Reevaluation of Renal Cell Carcinoma and Perirenal Fat Invasion Only. J Urol. 01 Kasım 2009;182(5):2137-43.
101. Jung SJ, Ro JY, Truong LD, Ayala AG, Shen SS. Reappraisal of T3N0/NxM0 renal cell carcinoma: significance of extent of fat invasion, renal vein invasion, and adrenal invasion. Hum Pathol. 01 Kasım 2008;39(11):1689-94.
102. Williamson SR, Taneja K, Cheng L. Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. Histopathology. 2019;74(1):18-30.
103. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal Sinus Involvement in Renal Cell Carcinomas. Am J Surg Pathol. Mart 2000;24(3):451.
104. Yoshida K, Hamaoka M, Kobayashi S, Matsumoto J, Inoue D, Yoneda N, vd. Renal pelvic and ureteral wall thickening in renal cell carcinoma: prevalence, cause, and clinical significance. Jpn J Radiol. 01 Aralık 2019;37(12):832-40.
105. Ljungberg B, Stenling R, Osterdahl B, Farrelly E, Aberg T, Roos G. Vein Invasion in Renal Cell Carcinoma: Impact on Metastatic Behavior and Survival. J Urol [Internet]. Kasım 1995 [a.yer 21 Mart 2025]; Erişim adresi: https://www.auajournals.org/doi/10.1016/S0022-5347%2801%2966749-1