

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KANSERDE  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE KÖTÜ  
PROGNOZUN Visinin like protein-1 İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. HALİL ÇINAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. RAMAZAN YILDIZ**

**ANKARA  
TEMMUZ 2016**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KANSERDE  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE KÖTÜ  
PROGNOZUN Visinin like protein-1 İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. HALİL ÇINAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. RAMAZAN YILDIZ**

**ANKARA  
TEMMUZ 2016**

**KABUL VE ONAY**  
**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ TUTANAĞI**

<b>Adı Soyadı</b>	<b>HALİL ÇINAR</b>
<b>Baba Adı</b>	<b>AYHAN</b>
<b>Doğum Yeri/Tarihi</b>	<b>TOKAT – 01.02.1987</b>
<b>Diploma Tarihi/Diploma No</b>	<b>2011/1113010111</b>
<b>Mezun Olduğu Fakülte</b>	<b>SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ</b>
<b>İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı</b>	<b>İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI</b>
<b>İhtisas Süresi</b>	<b>4 YIL 6 AY</b>
<b>Sınav Yapılmasını İsteyen Makam</b>	<b>GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ</b>

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Renal Hücreli Kanserde Klinikopatolojik Özelliklerin ve Kötü Prognozun Visinin like protein-1 ile ilişkisi

**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 25.07.2016

**JÜRİ KARARI:** İç Hastalıkları Anabilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ:**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. RAMAZAN YILDIZ**

**ÜYE**

**Prof. Dr. Mustafa BENEKLİ**

**ÜYE**

**Prof. Dr. Sercan AKSOY**

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın hazırlanmasındaki her aőamada yardımını olan tez danıőmanım Sayın *Doç. Dr. Ramazan Yıldız'a* ve *Uzm. Dr. Aydın iltaő'* a çalıőma sūrem boyunca her tūrlū desteęi koőulsuz saęlamıő olmaları nedeniyle engin saygı ve teőekkūrlerimi sunarım.

Uzmanlık eęitimim sūresince bilgi, azim, deneyim, meslek sevgisi ile bana örnek olan, bilimsel desteęini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim ūyelerine ve uzmanlarına teőekkūrlerimi sunarım.

Zorlu hayat koőullarına raęmen çalıőma sūresince desteęini esirgemeyen Patolog *Doç. Dr. İpek Iőık Gōnūl'* e ve *Dr. Betūl Őęūt'* e teőekkūrū bir borç bilirim.

Nihayet, her konuda olduęu gibi, İç Hastalıkları ihtisasım sūresince de varlıklarını her zaman yanımda hissettięim ve bugūnlere gelmemde en būyūk katkı sahibi aileme ve sevgili eőime teőekkūr ederim.

Dr. Halil ÇINAR

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	I
TEŞEKKÜR .....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER .....	VIII
TABLolar.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Renal Hücreli Kanserde Epidemiyoloji.....	2
2.2 Renal Hücreli Kanser Risk Faktörleri .....	3
2.2.1. Sigara Kullanımı.....	3
2.2.2. Hipertansiyon .....	3
2.2.3. Obezite.....	4
2.2.4. Diyet ve Fiziksel Aktivite.....	4
2.2.5. Diyabetes Mellitus.....	4
2.2.6. Böbrek Hastalıkları.....	5
2.2.7. Radyasyon ve Toksin Maruziyeti.....	5
2.2.8. Genetik Faktörler.....	5
2.3. Renal Hücreli Kanserlerin Sınıflandırılması .....	7
2.3.1. Renal Hücreli Tümörler.....	8
2.3.2. Nefroblastik Tümörler .....	8
2.3.3. Metanefrik Tümörler .....	9
2.3.4. Erişkinlerde Sık Görülen Mezenkimal Tümörler .....	9
2.3.5. Çocuklarda Sık Görülen Mezenkimal Tümörler .....	10
2.3.6. Mezenkimal ve Epitelyal Doku İçeren Tümörler.....	10

2.3.7.	Nöroendokrin Tümörler.....	10
2.3.8.	Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler.....	11
2.3.9.	Germ Hücreli Tümörler.....	11
2.3.10.	Metastatik Tümörler.....	11
2.4.	Renal Hücreli Kanserler.....	11
2.4.1	Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Kanser (ŞHRHK).....	11
2.4.2.	Papiller Tip Renal Hücreli Kanser.....	12
2.4.3.	Kromofob Tip Renal Hücreli Kanser.....	13
2.4.4.	Multiloküle Kistik Renal Hücreli Karsinom.....	14
2.4.5.	Toplaticı Duktus Karsinomu.....	14
2.4.6.	Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom.....	14
2.4.7.	Medüller Karsinom.....	15
2.4.8.	Translokasyon Karsinomu.....	15
2.4.9.	Sınıflanamayan RHK.....	15
2.4.10.	Sarkomatoid Dönüşüm Gösteren RHK.....	16
2.5.	Renal Hücreli Kanserde Klinik Bulgular.....	16
2.6.	Renal Hücreli Kanserde Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.7.	Renal Kanselerde Evreleme.....	19
2.8.	Renal Kanselerde Patolojik Derecelendirme.....	22
2.9.	Renal Hücreli Kanserde Prognoza Etki Eden Faktörler.....	22
2.9.1.	Tümörle İlişkili Prognostik Faktörler.....	23
2.9.2.	Hasta ile İlişkili Prognostik Faktörler.....	26
2.9.3.	Prognozla İlişkili İmmünohistokimyasal Belirteçler.....	27
2.10.	Visinin like peptit-1.....	30
2.11.	Renal Hücreli Kanserde Tedavi.....	32
2.11.1.	Lokal Hastalıkta Tedavi.....	32
2.11.2.	İleri Hastalıkta Tedavi.....	33
3.	HASTALAR VE YÖNTEM.....	38
3.1.	Hasta Seçimi.....	38
3.2.	İmmünohistokimyasal Yöntem.....	39

3.3.	İstatistiksel Yöntem .....	42
4	BULGULAR .....	42
5.	TARTIŞMA.....	53
6.	SONUÇLAR .....	58
7	KAYNAKÇA .....	60
8.	ÖZET.....	68
9.	SUMMARY .....	69
10.	ÖZGEÇMİŞ.....	72

## KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMPK	Adenozin Monofosfat aktive Protein Kinaz
ASSURE	Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma
BHD	Birt-Hogg-Dube
BT	Bilgisayar Tomografisi
CaIX	Carbonic anhydrase IX
cAMP	siklik Adenozin Monofosfat
DAB	diaminobenzidin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HIF	Hipoksi inducible Factor
IGF-1	Insülin like Growth Factor
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
ISUP	International Society of Urological Pathology
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin
PBS	Phosphate Buffered Saline

PD1	Programmed Death
PDL1	Programmed Death Ligand
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PI3K/AKT	Fosfotidilinositid 3-kinaz/Akt
PRHK	Papiller tip Renal Hücreli Kanser
PTEN	Fosfataz tensin
RECORD	Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes
RHK	Renal Hücreli Karsinom
ŞHRHK	Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Kanser
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz Faktör- $\alpha$
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
UICC	Union for International Cancer Control
USA	United States of America
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasculer Induced Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel Lindau
Vilip-1	Visinin like peptit-1

## ŞEKİLLER

- Şekil 1: Şeffaf hücreli RHK (eozinofilik hücreler, 200'lük büyütme) 12
- Şekil 2: a) Vilip-1 ile boyanma yok (x 100), 41  
b) Kontrole göre az şiddette boyanma, boyanma yaygınlığı %35 (x100)
- Şekil 3: a) Pozitif kontrol, proksimal tübül (x100), b) Kontrolle aynı 41  
şiddette boyanma (x 200), c) Kontrolle aynı şiddette boyanma,  
boyanma yaygınlığı %80 (x 40)
- Şekil 4: Kontrole göre şiddetli boyanma, boyanma yaygınlığı %100 (x 200) 42

## GRAFİKLER

- Grafik 1: Metastaz Yerleri (Metastatik RHK hastalarında) 47
- Grafik 2: Tümör dokusunun vilip-1 boyanma durumu ile genel sağkalım 49  
süresi arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi.
- Grafik 3: Tümör dokusunun vilip-1 boyanma durumu ile progresyonsuz 50  
sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

## TABLÖLAR

Tablo 1: Genetik sendromlara eşlik eden RHK tipleri	6
Tablo 2: TNM evreleme sistemleri	20, 21
Tablo 3: 2010 AJCC evreleme gruplaması	21
Tablo 4: Grupların yaş, cinsiyet dağılı, tanıda ECOG skoru	43
Tablo 5: MSKCC risk skoru ve tedavi bilgileri	44
Tablo 6: Hastaların histopatolojik özellikleri ve tanı evresi	46
Tablo 7: Vilip-1' in yaş ve cinsiyetle olan ilişkisi	50
Tablo 8: Tanıda evre ve histopatolojik özelliklerin vilip-1 ile ilişkisi	52

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinomlar (RHK), çoğu böbrek tübül epitelinden köken alan, farklı histolojik alttiplere sahip malignitelere sahiptir. RHK metastaza ve anjiolenfatik invazyona yatkınlığı nedeniyle vakaların yaklaşık 1/3'ünde tanı anında metastaz saptanmaktadır. Vasküler, lenfatik yapılara invazyon ve erken metastaz kötü prognozu gösteren özelliklerdir ve sonuçta bu özellikler sağkalım üzerine etkilidir.

RHK' de anjiolenfatik invazyon, erken metastaz ve kötü prognozla ilişkili olabilecek birçok belirteç immünohistokimyasal olarak çalışılmıştır. CD105, p53, Ki-67 ve CD34 bunlardan bazılarıdır. Birçok biyolojik süreç ikincil haberci olan kalsiyum iyonu ( $Ca^{+2}$ ) tarafından düzenlenmektedir. Kalsiyum iyonunun, kalsiyum bağlayıcı proteinlere bağlanması sonrasında hücre içi yanıtlar oluşur. Kalsiyum bağlayıcı proteine EF-hand protein ailesi örnek verilebilir. Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin üyeleri; hücre iskeletinin organizasyonu, hücre sinyalizasyonu ve farklılaşması gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenlemektedir [1]. Kanserin de dahil olduğu birçok patolojik durumda kalsiyum iyon dengesinin değiştiği bilinmektedir [2]. Visinin like peptit-1 (vilip-1) nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesidir ve hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasındaki hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [1].

Vilip-1' in insanda ve ratlarda birçok periferik dokuda da sentezlendiği bulunmuştur [3, 4]. Vilip-1, adenilat siklaz ve guanilat siklaz ile etkileşerek hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenler. Siklik nükleotidlerden cAMP ise hücre

proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre göçünde etkilidir [2]. Renal hücreli kanserlerde; çevresel yayılım, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve uzak organ metastazları gibi özelliklerin hastalık prognozu ve sağkalımla ilişkili olduğu bilinmektedir. RHK' in aynı zamanda anjiolenfatik invazyonla ilerleyen bir tümör olması nedeniyle; vilip-1 düzeyleri ile RHK' li hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ilişkisini tanımlayan bir araştırma merak konusu olmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı, RHK' de evre, tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz, anjiolenfatik invazyon, sağkalım süresi, tedaviye direnç gibi klinikopatolojik özelliklerin ve kötü prognozun vilip-1 ile ilişkisini aydınlatmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Renal Hücreli Kanserde Epidemiyoloji**

RHK, böbrek tübül epitelinden köken alan erişkinlerdeki tümörlerin yaklaşık %3' ünü oluşturan bir malignitedir [5]. En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülür. Dünya genelinde hastalık insidansı yaklaşık %2 artmaktadır [6]. RHK en çok altıncı ve yedinci dekatlarda görülmektedir. Erkek kadın oranı yaklaşık 2:1 civarındadır [7]. 2010 yılında ABD' de 58240 yeni RHK vakası saptanmış ve bu hastalık nedeniyle 13040 kişi kaybedilmiştir [5].

Ürogenital kanserler içinde prostat ve mesane kanserinden sonra en sık görülen kanserdir [5, 8]. Afrika ve Asya' da (Japon erkekler dışında) görülme sıklığı düşükken Kuzey Amerika, Avusturalya ve Avrupa' nın birçok ülkesinde insidansı yüksektir [8]. 1950 sonrasında böbrek kanseri insidansı %126 oranında

artmış ve mortalitede yıllık %36,5 oranında artış saptanmıştır [9]. Böbrek kanserinin genel insidansındaki bu artışın nedeni bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) gibi görüntülemelerin daha yaygın kullanılması, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin artması nedeniyle olabilir.

## **2.2 Renal Hücreli Kanser Risk Faktörleri**

RHK gelişiminde genetik etkenlerin de olduğu birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

### **2.2.1. Sigara Kullanımı**

Sigara RHK gelişiminde suçlanan en önemli faktördür ve hem kadınlarda hem de erkeklerde RHK risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. RHK tanısı alan erkeklerin %20 ile 30' u, kadınların %10 ile 20' si sigara içmektedir [10]. 24 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede rölatif risk erkeklerde 1.54 kadınlarda 1.22' dir. Sigaranın oluşturduğu risk içim süresi ve içilen miktar ile ilişkilidir. Sigara içimi sonrasında RHK gelişme riskinin azalması için yaklaşık 20 yıl geçmesi gerekmektedir [9].

### **2.2.2. Hipertansiyon**

RHK riskinde artışa neden olan risk faktörlerinden biridir fakat hangi mekanizmalarla bu risk artışına neden olduğu tam olarak tespit edilememiştir. Karsinom gelişiminde etkili olduğu düşünülen muhtemel faktörler vardır. Hipertansiyon nedeniyle oluşan kronik renal hipoksinin vasküler endotelial growth faktör (VEGF) reseptöründe up regülasyona ve hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) seviyelerinde artışa neden olması ve lipid peroksidasyonu risk

artışına neden olan bu faktörlere örnektir [11, 12]. RHK gelişiminde diüretik ve antihipertansif kullanımı ile ilişkili artmış risk vardır ancak birçok çalışma hipertansiyonun bu ilaçların kullanımından bağımsız olarak risk artışına neden olduğunu göstermektedir.

### **2.2.3. Obezite**

Obez hastalarda RHK gelişimi muhtemel artmış lipid peroksidasyonuna bağlı DNA hasarı ile ilişkilidir [12, 13]. Obezitede insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), steroid ve peptid hormon seviyelerinde artış RHK gelişimine neden olabilir [13]. Obezite ile RHK gelişimi arasındaki ilişki vücut kitle indeksindeki artışla doğru orantılıdır ve bu ilişki kadınlarda daha belirgindir.

### **2.2.4. Diyet ve Fiziksel Aktivite**

Dünya Kanser Araştırma Vakfı' nın yaptığı bir derlemede RHK gelişimi ile diyet arasındaki ilişkinin sınırlamaları olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada içme suyundaki arseniğin riski artırdığı tespit edilmiş fakat vitamin E, vitamin C, çay, kahve, et, süt ve mandıra ürünleri tüketiminin, total yağ, protein alımının RHK gelişimiyle ilişkisiz olduğu belirtilmiştir [14]. Araştırmalarda belirsiz sonuçlar olsa da obeziteye, metabolik sendroma ve diyabetes mellitus (DM) gelişimine engel olması açısından fiziksel aktivite önerilmektedir.

### **2.2.5. Diyabetes Mellitus**

DM' da plazma insülin seviyeleri, IGF-1 seviyelerini artırmaktadır. IGF-1 apoptozisi engeller ve hücre proliferasyonunu artırır [15]. DM meme, pankreas, karaciğer, kolon ve endometriyum kanserine yatkınlık oluşturmaktadır. Aerobik

glikolizin ve metabolik düzenlemedeki bozuklukların RHK gelişiminde etkili yolaklar olduğu tespit edilmiştir [16]. Bazı çalışmalarda RHK ile DM arasında ilişki tespit edilmesine rağmen birçok çalışmada bu duruma zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle bu konuda yeni ve çok yönlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.2.6. Böbrek Hastalıkları**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyalize alınan özellikle erkek hastalarda ve sonrasında kistik böbrek hastalığı gelişenlerde RHK insidansında artış tespit edilmiştir [17]. Üre yüksekliğinin bu mekanizmada etkin olduğu görüşü yaygındır. At nalı böbrek ve polikistik böbrek hastalığı olan böbrek yetmezlikli hastalarda da bu riskte artış söz konusudur [9].

#### **2.2.7. Radyasyon ve Toksin Maruziyeti**

Renal bölgeye radyoterapi alan hastalarda RHK oluşma riskinde artış söz konusudur [18]. Benzen, benzin, herbisitler, vinil klorid gibi organik çözücüler ve petrol ürünleri gibi mesleki toksinlere maruziyet RHK riskinde artışa neden olmaktadır [18].

#### **2.2.8. Genetik Faktörler**

Bilateral ve multipl odakta görülen RHK' ler ailesel sendromlarla görülen malignitelerdir ve aile hikayesi varsa RHK gelişme riski 4 kat artmıştır. Farklı genetik sendromlara eşlik eden ailesel RHK tipleri vardır. Otozomal dominant geçişli birçok herediter renal kanser sendromu vardır. Genetik sendromlarla birlikteliği olan ailesel RHK tipleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Genetik sendromlara eşlik eden RHK tipleri

<b>GENETİK SENDROMLAR</b>	<b>RENAL HÜCRELİ KARSİNOM</b>
Von Hippel Lindau	Şeffaf hücreli Renal Hücreli Karsinom (RHK)
Tuberoskleroz	Anjiomyolipom
Hereditör Papiller RHK Sendromu	Papiller RHK tip 1
Familiyal Onkositom	Onkositom
Familiyal tip Renal Karsinom	Şeffaf hücreli RHK
Birt- Hogg- Dube Sendromu	Kromofob RHK
Hereditör Leiomyoma	Papiller RHK tip 2

Von Hippel Lindau (VHL) hastalığı, 3p25-26 lokalizasyonundaki VHL tümör süpresör geninin mutasyonu sonucunda ortaya çıkan en sık hereditör böbrek kanseri sendromudur. VHL geni sporadik RHK vakalarının %70' inde mutasyona uğramıştır. VHL hastalığının tanısında VHL tümör süpresör gen mutasyonu %100' e yakın oranda saptanabilmektedir [19]. VHL' nin mutasyona uğradığı durumlarda veya hipoksik şartlarda HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$  (hipoksi ile indüklenen faktörler) isimli hipoksi ile uyarılabilen faktörler birikime uğrar. Normal şartlarda VHL geni ürünleri bu faktörlerin birikime engel olmaktadır. HIF adı verilen bu faktörlerin birikimi glukoz transporter-1, platelet derive growth faktör, vasküler endotelial growth faktör, transforming growth faktör ve eritropoetin gen aktivasyonuna neden olarak RHK gelişim aşamasına etki eder [20]. VHL sendromu ile ilişkili esas RHK alt tipi berrak hücreli karsinomdur [9]. Pankreatik nöroendokrin tümörler, santral sinir sistemi ve oküler hemajioblastomları, retinal anjiomalar, feokromasitomalar ve epididimal kistadenomlar bu sendrom ile ilişkili diğer tümörlerdir [9]. VHL sendromunda bilateral berrak hücreli karsinom

ortalama 39 yaş civarında görülür ve en önemli ölüm nedeni metastatik berrak hücreli karsinomdur [20].

Kalıtsal papiller renal kanser sendromunda iyi diferansiyasyona ve prognoza sahip papiller renal tümörler dışında malignite görülmez [21]. Birt-Hogg-Dube (BHD) sendromu şeffaf hücreli, kromofob ve onkositik tümörlerin de görülebildiği ama esas olarak kromofob böbrek kanserleri ile ilişkili nadir görülen bir sendromdur [9]. BHD sendromu otozomal dominant geçişlidir. Bu sendromda mammalian target of rapamycin (mTOR) ve adenozin monofosfat aktive protein kinaz (AMPK) yollarını düzenlemekle görevli folikülin isimli tümör süpresör proteini etkilenmiştir [22]. Kalıtsal leiomyomatozis, uterin ve kutanöz leiomyomlar ile nadiren RHK' in birlikte görüldüğü kalıtsal bir sendromdur [23]. Fumarat hidrataz geni krebs siklusunda fumaratın malata dönüşümünü sağlayan fumarat hidrataz enzimini sentezletirir. Fumarat hidrataz geni mutasyona uğradığında fumarat birikir ve bu durum da HIF-1 $\alpha$  stabilizasyonuna neden olur [24]. Süksinat dehidrogenaz ilişkili herediter paraganglioma/feokromastioma, herediter hiperparatirodizm-çene tümör sendromu, konstitusyonel kromozom 3 translokasyonları, papiller renal displazi ile ilişkili papiller tiroid karsinom, ailesel berrak hücreli karsinom gibi ender olarak tanımlanan herediter renal kanser sendromları vardır.

### **2.3. Renal Hücreli Kanserlerin Sınıflandırılması**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında tanımlanan histopatolojik sınıflandırma sisteminin kullanılması önerilmektedir. Patolojideki gelişmeler ve

genetik değerlendirmeler ışığında yeni histolojik alt tipler bu sınıflamaya dahil edilmektedir. Sınıflandırma řu şekildedir:

### **2.3.1. Renal Hücreli Tümörler**

- Papiller adenoma
- Onkositom
- Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
- Multiloküler şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
- Papiller renal hücreli karsinom (Tip 1 ve Tip 2)
- Kromofob renal hücreli karsinom
- Bellini'nin renal hücreli karsinomu
- Renal medüller karsinom
- Xp11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom ile beraberlik gösteren renal karsinom
- Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom
- Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan

### **2.3.2. Nefroblastik Tümörler**

- Nefrojenik kalıntılar ve nefroblastomatozis
- Nefroblastoma

- Kistik parsiyel diferansiasyon gösteren Nefroblastoma

### **2.3.3. Metanefrik Tümörler**

- Metanefrik adenoma
- Metanefrik adenofibrom
- Metanefrik stromal tümör

### **2.3.4. Erişkinlerde Sık Görülen Mezenkimal Tümörler**

- Leiomyosarkom
- Anjiosarkom
- Rabdomiyosarkom
- Malign fibröz histiositom
- Hemanjioperisitom
- Osteosarkom
- Anjiomyolipom
- Leiomyom
- Hemanjiom
- Lenfanjiom
- Jukstaglomerüler hücreli tümör

- Schwannom
- Soliter fibröz tümör
- Renomedüller interstisyel hücreli tümör

### **2.3.5. Çocuklarda Sık Görülen Mezenkimal Tümörler**

- Konjenital mezoblastik nefrom
- Şeffaf hücreli sarkom
- Rabdoid tümör
- Bebeklik çağında kemikleşme gösteren renal tümör

### **2.3.6. Mezenkimal ve Epitelyal Doku İçeren Tümörler**

- Kistik Nefroma
- Epitelyal ve stromal doku içeren tümör
- Sinoviyal sarkom

### **2.3.7. Nöroendokrin Tümörler**

- Karsinoid Tümör
- Nöroendokrin karsinom
- Primitif nöroektodermal tümör
- Nöroblastom
- Feokromasitom

### **2.3.8. Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler**

- Lenfoma
- Lösemi
- Plazmasitom

### **2.3.9. Germ Hücreli Tümörler**

- Teratom
- Koryokarsinom

### **2.3.10. Metastatik Tümörler**

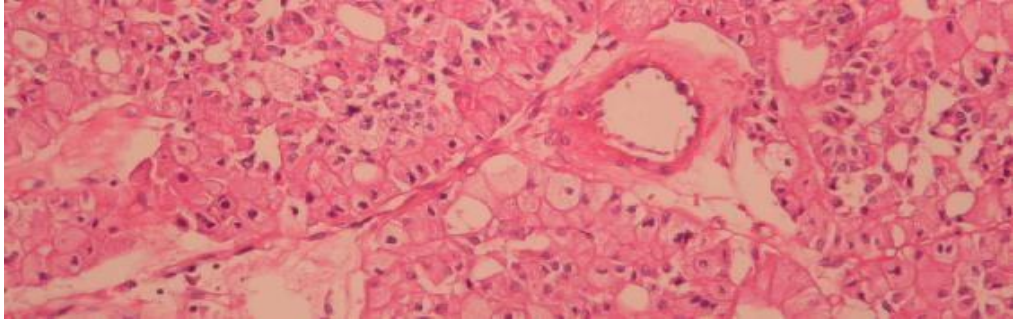
## **2.4. Renal Hücreli Kanserler**

Erişkinlerdeki renal tümörlerin %90' dan fazlasını RHK oluşturmaktadır [25]. Böbrek tübül epitelinden köken alan erişkinlerdeki tümörlerin yaklaşık %3' ünü oluşturan malignitelere [5]. RHK, en çok altıncı ve yedinci dekatlarda görülmektedir ve erkek kadın oranı yaklaşık 2:1-3:1 civarındadır [9]. Ürogenital kanserler içinde prostat ve mesane kanserinden sonra en sık görülen kanserdir [5, 8]. RHK, histolojik alt tipleri şunlardır.

### **2.4.1 Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Kanser (ŞHRHK)**

RHK' in yaklaşık %70' ini tüm tümörlerin yaklaşık %2' sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 61 olan bu histolojik tipde kadın ve erkek vaka oranı 2:1 olarak tespit edilmiştir. Vakaların bir kısmında ağrı, kitle, hematüri semptom ve bulguları vardır. Klinikte en sık rastlanılan bulgu hematüridir. ŞHRHK her iki böbreği etkileme ihtimali eşit olan soliter bir tümör olmakla

birlikte bu tümörler asiner, alveoler ve papiller yapıda da olabilir. Vakaların %5'inde ise sarkomatöz değişim vardır. Multisentrik ve bilateral olabilen vakalar genelde Von Hippel Lindau hastalığının bir komponentidir. VHL hastalarının neredeyse tamamında 3. kromozomun kısa kolunda genetik materyal kaybı ve VHL geninde mutasyonlar vardır. Hücre içinde VHL geni tümör baskılayıcı özelliğe sahiptir. RHK oluşma ihtimali VHL hastalarında yaklaşık olarak %40 olarak tespit edilmiştir. ŞHRHK'ler 15 cm' den daha büyük boyutlara ulaşabilirken tümörde kistik dejenerasyon alanları, nekroz, kalsifikasyon ve kanama alanları makroskopik ve mikroskopik incelemede tespit edilebilir. Histolojik olarak incelendiğinde tümörün yaygın vasküler ağ ile desteklenmiş küboidal görünümlü, şeffaf, eozonofilik hücrelerden oluştuğu görülür (şekil 1).



Şekil 1: Şeffaf hücreli RHK (eozonofilik hücreler, 200' lük büyütme)

#### **2.4.2. Papiller Tip Renal Hücreli Kanser**

RHK vakalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan bu histolojik tip ŞHRHK' den sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Papiller tip renal hücreli kanser (PRHK) vakalarının büyük kısmında tümör korteks dışına yayılım göstermez. Tümör büyük oranda fibröz kapsül ile sınırlıdır ve fibrovasküler çatı etrafında sıralanmış psödostrafiye hücreler tarafından oluşturulmuştur. Tümör içerisinde nekroz,

kanama ve kistik değişim alanları vardır. Tümör içi kanama ve nekroz, vaskülarizasyonun azalması ile ilişkilidir [26]. PRHK' in 2 histolojik alt tipi vardır. Tip 1' de papiller bazal membran etrafında tekli olarak sıralanmış dar sitoplazmalı hücreler görülmektedir. Tip 2' de ise psödostratifiye dizilim gösteren geniş sitoplazmalı, nükleer derecesi yüksek ve eozinofilik özellikteki hücreler vardır. PRHK, ŞHRHK' e göre daha iyi prognoza sahiptir. Tümörde papiller yapılar olmasına rağmen hücrelerin %75' ini şeffaf hücreler oluşturuyorsa bu oluşumu ŞHRHK kabul etmek gerekir [27]. Herediter Papiller RHK' de MET 7q31 onkogen mutasyonu sonucunda bu vakalarda bilateral çok sayıda PRHK görülür.

#### **2.4.3. Kromofob Tip Renal Hücreli Kanser**

RHK olgularının %5' ini oluşturan bu tip diğerlerine göre daha iyi prognoza sahiptir. İyi sınırlı kitlelerdir ve nadiren nekroz, kanama görülmektedir. Mikroskopik incelemede çoğunlukla solid olmakla birlikte bazen glandüler, tübülökistik yapılar görülmektedir. Hyalinize olmuş kalın duvarlı, orta boy damarlar tümörle birliktelik gösterir. Kromofob RHK, hücre membranları belirgin, hafif soluk sitoplazmalı, poligonal büyük hücrelerin arasında yer alan boyutça daha küçük, granüler tarzda eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bu hücre tiplerinin her ikisinde de mitoz aktivitesi düşüktür ve hiperkromatik düzensiz sınırlı ve iki çekirdekli olabilir. Kromofob tip RHK' da HALE' in demir boyası ile sitoplazmik boyanma tanıda önemli bir role sahiptir.

#### **2.4.4. Multiloküle Kistik Renal Hücreli Karsinom**

Çok sayıda kistten oluşan bu histolojik tipin septaları nükleer derecesi 1' i geçmeyen şeffaf hücrelerden oluşabilir. Kitle oluşturmeyen tekli veya birkaç sıra halindeki epitel hücreleri kist komponentinde bulunur. Bu epitel hücrelerinin çekirdekleri mutlaka küçük oval şekilli, sitoplazmaları hafif soluk ve berrak görünümündedir. İyi prognozludur ve kadın erkek oranı 1:3 saptanmıştır. Multiloküler kistik RHK' un ayırıcı tanısında yoğun kistli berrak hücreli RHK, kistik papiller RHK, tübülokistik karsinom ve kistik nefroma düşünülmelidir. Multiloküler kistik RHK vakalarında metastaz ve nüks görülmemiştir.

#### **2.4.5. Toplayıcı Duktus Karsinomu**

Toplayıcı duktusların esas hücrelerinden köken alan bu alt tip tüm malign renal tümörlerin %1' inden azını oluşturmaktadır. Genelde yüksek dereceli bir tümör olan toplayıcı duktus karsinomu vakalarının bir kısmında tanı anında metastaz vardır. Kötü prognozlu bir tiptir. Kemik, en sık görülen metastaz alanıdır. Makroskopik olarak santralde yer alır ve genellikle gri beyaz renge sahiptir. Arada desmoplastik stromanın olduğu tübüler ve tübülopapiller dizilim mikroskopik incelemede görülür.

#### **2.4.6. Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom**

RHK' ların bu alt tipi orta yaş ve kadınlarda daha sık görülen yakın dönemde tanımlanmış nadir tümörlerdendir. Çoğu zaman rastlantısal olarak tespit edilen bu tümör distal nefrondan gelişir ve düşük derecelidir. İyi prognoza sahip bu tümörün mikroskopik incelemesinde müsinöz yapıdaki stroma içerisinde iğsi

hücrelerden oluşan kordonlar veya küboidal şekilli hücrelerden oluşmuş tübüller veya papiller yapılar görülmektedir.

#### **2.4.7. Medüller Karsinom**

Renal medüller karsinom daha çok orak hücreli anemili genç erkeklerde görülmektedir. 1995 yılında ilk olarak Davis ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu tümörde yapılan bir çalışmada ortalama sağkalım cerrahi sonrasında 15 hafta olarak belirlenmiştir [27]. Renal medulladaki toplayıcı kanalların distal kısımlarından gelişir. Diğer renal tümörlerden çok kötü prognozlu olmasıyla ayrılır.

#### **2.4.8. Translokasyon Karsinomu**

Renal translokasyon karsinomu genelde gençlerde görülmektedir. Renal karsinom tanısı alan genç hastalara sitogenetik çalışma yapıldığında bu vakaların bir kısmında Xp11 translokasyonu tespit edilmiştir. Xp11 dışında başka translokasyonlar da vardır fakat vakaların tümünde Xp11.2 translokasyonu mutlaka görülür. Papiller yapılar tümör hücreleri tarafından oluşturulmaktadır ve tümörün nadiren gerçek kapsülü olabilir. t(X;17) (p11.2;q25), t(6;11) (p21; q12) ile ilişkili karsinomlar diğer translokasyon karsinomlarıdır [28-30]. t(6;11) ile ilişkili karsinomların ilerlemesi yavaşken, t(X;17) (p11.2;q25) ile ilişkili karsinomların prognozu kötüdür [28-30].

#### **2.4.9. Sınıflanamayan RHK**

Renal tümörlerin yaklaşık %4 ila %6' sınıflanamayan renal hücreli karsinom kategorisinde değerlendirilmektedir. Yüksek derece ve evreye sahip bu

tümörler kötü prognozludur. Müsinöz tümörler, saf sarkomatöz tümörler, ayrımı yapılamayan hücreleri içeren tümörler bu sınıfta kabul edilirler [31].

#### **2.4.10. Sarkomatoid Dönüşüm Gösteren RHK**

Renal tümörlerde karsinom ve sarkom kaynaklı hücreler bir arada bulunuyorsa bu tümörler sarkomatoid değişim gösteren RHK olarak değerlendirilmektedir. Sarkomatöz değişim gösteren RHK agresif seyirlidir. Ortalama sağkalım bu olgularda 1 yıldan azdır. Uzak metastaz ve lokal invazyon sık görülür.

#### **2.5. Renal Hücreli Kanserde Klinik Bulgular**

RHK çok sayıda semtoma ve paraneoplastik sendroma neden olan kısa sürede metastaz yapabilen bir malignitedir. Fakat bazen herhangi bir semptom ve bulguya neden olmayabilir. RHK vakalarının yaklaşık %10' unda klasik triad olarak adlandırılan hematüri, ele gelen kitle ve yan ağrısı vardır [9]. Hastaların yaklaşık %40' unda tümör tespit edildiğinde genitoüriner şikayetler yoktur [32, 33]. Metastaz veya tümör yayılımı olmadan bir paraneoplastik sendrom hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir. Zayıflama ve/veya yorgunluk, ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, bulantı, nörolojik semptomlar ve kas zayıflığı RHK' lerde görülen semptomlardır. Anemi, kilo kaybı, yorgunluk ve iştahsızlık bu semptomlar içinde en sık görülenlerdir. Ateş, immün cevap sonucu veya tümör hücreleri tarafından direkt salınan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler aracılığı ile olmaktadır [32, 34, 35]. Tümör hücreleri tarafından salınan sitokinler kemik iliği baskılayarak anemiye neden olmaktadır.

Hiperkalsemi diğ er paraneoplastik durumlardan biridir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonuna neden olan parathormon, parathormon benzeri peptit ve IL-6 hastaların yaklaşık %20' sinde hiperkalsemiye neden olabilir [9].

Polisitemiye sekonder eritrositoz neoplastik hücreler tarafından üretilen eritropoetin nedeniyle olabilir [36, 37]. Hipertansiyon tanı öncesinde serum renin seviyelerindeki artış nedeniyle oluşan bir durumdur. RHK' de genelde eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir. Bazı hormonların tümöral hücrelerden salınmasına bağı lı endokrinolojik klinik ortaya çıkabilir. Hastada gonadotropik hormon ve prolaktin üretimine bağı lı jinekomasti, yine prolaktine bağı lı galaktore, adrenokortikotropik hormon üretimine bağı lı Cushing sendromu gelişebilir [38]. Bazı kadın hastalarda FSH, testosteron ve insan koryonik gonadotropik hormon salınımına bağı lı erkek tipi kas artışı görülebilmektedir. Karaciğ ere metastaz olmadığı halde karaciğ er fonksiyon bozukluğ unun görüldüğü Stauffer sendromu nadir örneklerdendir [9]. Karaciğ er fonksiyon bozukluğ u tümör rezeksiyonu sonrasında gerileyebilir. Stauffer sendromunda koagülasyon bozukluğ u, hepatomegali, splenomegali ve transaminaz, alkalen fosfataz, alfa-2 makroglobulin yüksekliğı görülebilir. Amiloidoz RHK' de görülebilen diğ er bir paraneoplastik durumdur. Hafif zincir nefropatisi, hipertrofik pulmoner osteoartropati, lökositoklastik vaskülit, hiperglisemi diğ er nadir görülen klinik bulgulardandır [39]. Hastalarda nadiren amiotrofik lateral skleroz benzeri tablo ile subakut nekrotik myelopati ve miyopati görülebilir [39].

## 2.6. Renal Hücreli Kanserde Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG) RHK tanısında ilk kullanılan en kolay ve ucuz yöntemdir. USG solid veya kistik yapıdaki renal kitlelerin ayırımında önemli bir tetkiktir. USG ile ancak 3-3,5 cm boyutundaki lezyonlar BT ile eşit duyarlılıkta saptanabilir. Hem BT hem de USG solid ve kistik ayırımını eşit oranda yapabilir [40]. USG' de lezyon boyutu küçüldükçe duyarlılık azalmaktadır. Örneğin 1cm altındaki lezyonların ancak %20'si saptanabilirken lezyon 2 cm üzerinde ise bu oran %70' e ulaşır.

RHK' de en iyi tanı yöntemi olan BT' nin daha önce yapılan USG' de şüpheli her kitle lezyonuna yönelik yapılması uygun olacaktır. BT evreleme açısından önemlidir. Tümörün yayılımı, çevre dokulara invazyonu, boyutu, lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verir. Renal tümörlerin görüntülenmesinde en önemli BT fazları kontrast öncesi ve kontrast madde enjeksiyonunun 90. saniyesindeki nefrojenik fazdır. Üç boyutlu BT nefron koruyucu cerrahi, parsiyel nefrektomi planlanan hastalarda kullanılabilir. Bu yöntem bölgesel metastazları saptayarak operasyon öncesinde cerraha yol gösterir. Görüntüleme sırasında iyonize radyasyon alınması ve böbrek fonksiyonları normal veya bozuk olan hastalarda verilen kontrast maddenin renal yetmezliğe neden olabilmesi BT' nin dezavantajlarıdır. Aynı zamanda verilen kontrast madde allerjik reaksiyon oluşturabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) diğer bir tanı yöntemidir. MRG yumuşak doku ayrıntılarını en iyi gösteren tetkik olduğundan özellikle vasküler

yapılara invazyonu göstermede %96 oranında hassasiyete sahiptir. Kontrast madde allerjisinin daha az olması, böbrek fonksiyon bozukluğuna daha az neden olması ve en önemlisi MRG' de iyonize radyasyon alınmaması BT' ye olan üstünlükleridir. MRG küçük olan solid veya kistik lezyonları belirlemede de hassastır.

RHK tanı ve tedavi seyrinde kullanılan bir diğer yöntem de pozitron emisyon tomografisidir (PET). PET metastaz düşünölen hastalarda benign ve malign kitle ayrımı yapılmasında önemli bir role sahiptir. Kemik sintigrafisi kemik metastazlarını saptamada duyarlı bir yöntemdir.

## **2.7. Renal Kanserlerde Evreleme**

RHK' de evreleme prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Renal tümörlerde evreleme ilk kez Flocs ve Kadesky tarafından 1958' de yapılmıştır. 1969'da Robson bu evreleme sistemini yeniden düzenlemiştir. Rabson' un bu yeni evreleme sistemi 1990 yılına kadar kullanılmıştır [41]. Rabson evrelemesinde anatomik sınırlara göre evreleme yapılmıştır. Evre 1' de tümör renal kapsül ile sınırlıdır. Evre 2' de perirenal yağ dokusu ve/veya aynı taraftaki böbrek üstü bezi tutulumu vardır. Renal ven ve/veya vena kava ile bölgesel lenf düğümü yayılımı Robson evre 3 kabul edilirken evre 4' de Gerota fasyası dışı ve komşu organ tutulumu ya da uzak metastaz vardır. Özellikle evre 3 vakaların prognozu izlendiğinde aralarında anlamlı farklılıkların olması nedeniyle farklı bir evreleme sistemine ihtiyaç duyulmuştur. TNM (tümör boyutu, nod, metastaz) evreleme sistemleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

<b>Tablo 2: TNM evreleme sistemleri</b>				
<b>Evreleme</b>	<b>Grup</b>	<b>Sobin ve arkadaşları (1997)</b>	<b>AJCC evrelemesi (2010)</b>	
<b>Lokalize RHK</b>	<b>Tx</b>		primer tümör değerlendirilememektedir	
	<b>T0</b>		primer tümör kanıtı yok	
	<b>T1</b>	Tümör <7 cm böbreğe sınırlı	Tümör böbreğe sınırlı, en geniş çapı <7 cm	
	<b>T1a</b>	Tanımsız	Tümör <4 cm böbreğe sınırlı	
	<b>T1b</b>	Tanımsız	Tümör >4 cm ve <7 cm böbreğe sınırlı	
	<b>T2</b>	Tümör >7 cm böbreğe sınırlı	Tümör >7 cm böbreğe sınırlı	
	<b>T2a</b>		Tümör>7 cm, en büyük çapı 10 cm veya daha azdır	
	<b>T2b</b>		Tümör böbreğe sınırlı, 10 cm' den büyük	
	<b>Lokal ileri evre RHK</b>	<b>T3</b>	Tümör büyük venlere veya adrenele veya perinefrik dokuya uzanır ancak Gerota fasyasını geçmez	Tümör ana damarlara veya segmental dallarına (kas içeren) yayılmıştır ancak ipsilateral adrenal bez ve Gerota fasyasından öteye yayılmamıştır
		<b>T3a</b>	Perinefrik veya adrenal uzanım	Tümör gros olarak renal ven veya segmental dallarına (kas içeren) yayılmıştır veya perirenal ve/veya renal sinüs yağına invaze olmuştur, Gerota fasyasını geçmemiştir
<b>T3b</b>		Renal ven veya diyafram altı vena kava tutulumu	Tümör gross olarak diyafram altında vena kavaya yayılmış	
<b>T3c</b>		Diyafram üstü vena kava tutulumu	Tümör diyafram üstü vena kavaya yayılmış veya vena kava duvarını invaze etmiştir	
<b>T4</b>		Gerota fasyası dışına yayılım	Gerota fasyası dışına yayılım (ipsilateral adrenal bez devam eden yayılım dahil)	
<b>Bölgesel lenf nodları</b>	<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez	
	<b>N0</b>	Bölgesel lenf metastazı yok	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	

	<b>N1</b>	1 adet bölgesel lenf nodu tutulumu var	Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var
	<b>N2</b>	Birden fazla sayıda bölgesel lenf nodu tutulumu var	
<b>Uzak Metastaz</b>	<b>Mx</b>	Uzak metastaz değerlendirilemez	Uzak metastaz değerlendirilemez
	<b>M0</b>	Uzak metastaz yok	Uzak metastaz yok
	<b>M1</b>	Uzak metastaz	Uzak metastaz

(TNM: Tümör Nod Metastaz, RHK: Renal Hücreli Kanser, cm: santimetre)

UICC (Union for International Cancer Control) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı içeren TNM evreleme sistemini oluşturmuştur. Tedavi modalitesi ve prognozu belirlemede bu evreleme sisteminin yeri önemlidir. TNM evreleme sistemi 1987’ den beri birçok kez yeniden düzenlenmiştir. TNM evrelemesi 1997’ de ve 2010’ da tekrar güncellenmiştir (Tablo 2, Tablo 3). Özellikle tümör boyutu hastalığın seyrini değiştiren en önemli faktörlerden biri olduğu düşünüldüğünden evrelemenin güncellemesi tümör boyutu üzerinde olmuştur [41]. 2010’ da güncellenen AJCC evreleme gruplaması Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3: 2010 AJCC Evreleme Gruplaması

<b>EVRE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Evre I</b>	T1	N0	M0
<b>Evre II</b>	T2	N0	M0
<b>Evre III</b>	T1/T2	N1	M0
	T3	N0/N1	M0
<b>Evre IV</b>	T4	N0/N1	M0
	T1/T2/T3/T4	N0/N1	M1

## **2.8. Renal Kanselerde Patolojik Derecelendirme**

RHK' de derecelendirme evreden sonraki en önemli prognostik faktördür. Fuhrman ve arkadaşları 1982' de çekirdek sınırı, boyutu ve nükleol belirginliğini değerlendirerek bir derecelendirme sistemi oluşturmuşlardır. Bu derecelendirme 1 ile 4 arasında değişmektedir ve incelenen tümörlerin büyük çoğunluğunun derecesini 2 ve 3 olarak belirlemişlerdir. Daha az oranda olmak üzere diğer tümörler derece 1 ve 4 olarak belirlenmiştir.

10' luk büyütmede tümör hücrelerinde nükleol olmaması, hücrelerin olgun lenfesitlere benzemesi, nükleusların yoğun ve küçük olması derece 1 kabul edilir. Derece 2' de ince granüler kromatin paterni ve bu büyütmede küçük kromosenter görünümde nükleol vardır. 400' lük büyütmede nükleol görülebilir. Derece 3' deki kadar büyük olmasa da 40' lık büyütmede nükleol görülür. Derece 3' de 20 mikrometre çapında düzensiz sınırlı nükleus ve 100' lük büyütmede rahatlıkla görülebilen nükleol mevcuttur. Tek yada multipl makronükleoller, nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, kromatin kümelenmesi derece 4' de görülebilen mikroskopik bulgulardır.

Fuhrman derecelendirmesi ile şeffaf hücreli RHK' in klinik prognozu arasında yakın bir ilişki vardır. Fakat, kromofob ve papiller RHK ile ilişkisi net değildir.

## **2.9. Renal Hücreli Kanserde Prognoza Etki Eden Faktörler**

RHK' de patolojik derecelendirme, boyut invazyon metastaz gibi tümörle ilgili faktörler ve bazı moleküler belirteçler prognoza etki eden faktörlerden

bazılarıdır. Bu faktörler sadece hastalığın gidişatı üzerinde etkili olmayıp aynı zamanda klinisyenin tedavi kararı, hastanın tedaviye yanıtı ve hastalığın nüks durumuna da etki eder. Metastatik RHK' de tedavide başarı sınırlıdır. İleri evre hastalıkta tedavi sonuçlarının başarı düzeyinin düşük olması nedeniyle erken tanı konması ve tanıdan sonrası tedavinin en uygun ve hızlı bir şekilde başlanması önemlidir. TNM evreleme sistemi prognozu belirleyen faktörlerden biridir ama yeterli değildir. Hastalığın gidişatını ön görmede prognostik öneme sahip olduğu düşünülen faktörler belirlenmiş ve hala bu konuda moleküler düzeyde araştırmalar devam etmektedir.

### **2.9.1. Tümörle İlişkili Prognostik Faktörler**

Evre, hastalığın prognozunda en önemli belirleyicilerdendir. Tümör evresini belirleyen faktörler tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumudur. 4 cm' den küçük tümörlerde (yani T1a) 5 yıllık sağkalım %97 iken, boyutu 4 ile 7 cm arasındaki tümörlerde (T1b) bu oran %87' dir. Primer tümörü 7 cm üzerinde olanlarda (T2) 5 yıllık sağkalım %71-74' dür [42]. Prognoz üzerine etkili diğer faktörlerden bazıları vena kava, renal pelvis, perinefrik yağ dokusu, renal ven ve lenf nodu metastazı olup olmamasıdır. Renal venin tümöral doku tarafından invaze edilmesi üzerine yapılan çalışmalarda bu durumun sağkalımı etkilemediği belirtilmiştir [43, 44]. Tümörün böbrek pelvisini invaze etmesi prognoza etki eden bir faktör olarak kabul edilmemektedir [45]. RHK, vena kava invazyonu yapabilir. Vena kavada trombotik oluşum ve invazyon biyolojik olarak tümörün saldırganlığını gösterir. Nefrektomi sırasında vena kavadaki tümör nedeniyle oluşan trombus çoğu vakada temizlenebilmektedir. Kötü prognostik

faktörlerden biri de renal kapsül ve perinefritik yağ dokusunun tümöral invazyonudur ve bu hastalarda sağkalım daha kısadır [46].

Lenf nodu metastazı da sağkalım oranını azaltan prognostik faktörlerden biridir. Metastaz veya tedavi sonrasında nüks lenf nodu tutulumu olan hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir. 5 yıllık sağkalım oranı lenf nodu metastazı olan hastalarda %11-35 olarak saptanmıştır [47]. Lenf nodu tutulumu çoğunlukla mikroskopiktir ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodlarının patolojik incelemesi sonrasında ortaya çıkmaktadır.

Adrenal tutulum, birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Daha önceki TNM sınıflamasında adrenal tutulum T3a kabul edilmekteyken güncel evrelemede T4 kabul edilmektedir. Adrenal tutulum daha çok renal üst pol tümörlerde görülmektedir. Preoperatif görüntülemelerde adrenal bezde tutulum yoksa rutin adrenal rezeksiyon önerilmemektedir.

Metastatik hastalıkta prognoz tüm RHK tiplerinde kötü seyreder. Mümkünse metastatik lezyonların çıkarılması prognozda iyileşme oluşturabilir. Bölgesel lenfatik tutulum soliter akciğer metastazından daha kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Bu durum da RHK için ayrı bir antitedir. Anemi, trombositoz, serum kalsiyum seviyesi, kilo kaybı, hastanın performans durumu, metastaz bölge ve sayısı metastatik durumda prognozu belirleyen önemli faktörlerdir [48]. Kromofob, şeffaf hücreli ve papiller tip RHK' de metastatik hastalık varsa sağkalım 15 ay civarında bildirilmiştir [49]. Kemik metastazı olan hastalarda klinik prognoz daha kötü olarak bildirilmiştir [50, 51]. Soliter metastazlarda metastazektomi klinik prognozda iyileşme sağlar.

TNM evresinden sonra gelen en önemli prognostik faktör tümörün patolojik evresi yani derecesidir. Patolojik derece sağkalım için diğer faktörlerden bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir [43, 52]. RHK' de tümörün derecesini belirlerken değerlendirmeyi yapan patologlar arasında kişisel farklılıklar olabileceği için TNM evresi daha önde gelen bir prognostik faktör kabul edilir.

Histolojik tip de RHK' de prognoz ve sağkalım açısından önemli bir faktördür. RHK olgularının yaklaşık %70' ini oluşturan şeffaf hücreli RHK' de 5 yıllık sağkalım %55-60 oranında bulunmuştur [53-55]. Şeffaf hücreli RHK' de klinik prognoz en kötü, kromofob tipte ise en iyi olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir [56, 57]. Tümör TNM evresine göre değerlendirildiğinde RHK histolojik alt tiplerinin prognostik bir öneme sahip olmadığı görülmektedir [57]. RHK papiller tip kendi içinde iki alt gruba ayrılmıştır. Tip II RHK yüksek dereceli ve agresif bir tümörken, tip I ise daha düşük patolojik dereceye sahip iyi seyirli bir tümördür. RHK' lerin yaklaşık %20' sini oluşturan papiller ve kromofob tiplerin 5 yıllık sağkalım oranları %90 olarak bildirilmiştir [58, 59]. Multiloküle kistik RHK ise renal tutulum dışında başka organ tutulumu olmayan iyi prognoza sahip bir tümördür [60]. Toplayıcı duktus karsinomu olgularının tama yakını yüksek derecelidir. Kötü klinik prognoza sahip bu tipte sık lenfatik metastaz görülürken tanı anında hastaların yaklaşık yarısı metastatiktir. Medüller RHK tipi de kötü prognoza sahip bir diğer histolojik alt tiptir. Çoğunlukla genç vakalar şeklinde ortaya çıkan bu histolojik tipte hastalar yapılan tüm tedavilere rağmen aylar içerisinde kaybedilmektedir.

Sarkomatoid histoloji ayrı bir RHK alt tipi olmayıp patolojik incelemede kanser hücrelerinin dönüşüm gösterebildiği bir farklılaşma çeşididir. Yüksek dereceli tümör anlamına gelen bu farklılaşma tipini gösteren olgularda prognoz kötüdür. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olguların büyük bir kısmında sağkalım 1 yıl kadardır [61].

RHK' in birçok histolojik tipinde nekroz olması tümörün saldırgan biyolojiye sahip olduğunu gösterir. Papiller ve kromofob tipleri dışındaki diğer histolojik tiplerde nekrozun prognoz ve sağkalım için diğer etkenlerden bağımsız kötü bir faktör olduğu bildirilmiştir [62, 63].

### **2.9.2. Hasta ile İlişkili Prognostik Faktörler**

Anemi, trombositoz, serum kalsiyum seviyesi, kilo kaybı, hastanın performans durumu, metastaz bölge ve sayısı metastatik durumda prognozu belirleyen önemli faktörlerdir [48]. Hastanın genel durumu, performansı hastalıklı geçirilen süreç ve hastanın bu dönemde tedavi alıp alamaması prognoza etki eden faktörlerden bazılarıdır. Performansı iyi olan hastalarda mümkünse metastazektomi yapılmasının prognoz açısından önemi vardır. Primer lezyon ve metastaza yönelik operasyonun aynı zamanda yapıldığı hastalarda, başlangıç tümör ve metastaz ameliyatı farklı zamanlarda yapılan hastalara göre prognoz daha iyi olarak belirlenmiştir. Bu özellikler dışında anemi derecesi, serum alkalin fosfataz düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi bazı hasta ilişkili faktörlerin de sağkalım üzerine etkisi araştırılmaktadır [64, 65].

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) skoru prognoza etkili faktörlerin birleşiminden oluşan bir risk skoru sınıflamasıdır. Bu skora sistemi sadece metastatik olan RHK' de kullanılmaktadır. MSKCC risk skorunu oluşturan parametreler şunlardır; tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin 1 yıldan az olması, hemoglobinin normalin altında olması, düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl üzerinde olması, laktat dehidrogenaz düzeyinde normal üsr sınırın 1,5 katından fazla düzeye ulaşmış olması, Karnofsky performansının %80' nin altında olmasıdır. Bu risk skorlamasından yukarıda bahsedilen her parametre 1 puan olup hastalar aldıkları puana göre hastalar iyi, orta ve kötü riskli şeklinde 3 sınıfta değerlendirilir. Buna göre 0 puan iyi risk, 1-2 puan orta, 3 puan ve üzeri kötü risk grubuna dahil olmaktadır. İyi risk grubunda medyan sağkalım 20 ay, orta risk grubunda 10 ay ve kötü risk grubunda 4 ay olarak belirlenmiştir [42].

### **2.9.3. Prognozla İlişkili İmmünohistokimyasal Belirteçler**

RHK' de hastalık prognozu ve sağkalımı tahmin etmek amacıyla hasta ve tümör ile ilişkili faktörler dışında bazı moleküler belirteçler de çalışılmaktadır. Protein yapıda olan bu moleküllerin hücre proliferasyonu, hücre döngüsü, adezyon, damarlanmada artış gibi birçok basamakta etkisi vardır. RHK patolojik örneklerinde protein belirteçlerin moleküler, genetik yöntemlerle çalışılması ile hastalık prognozuna etkisinin araştırılmasından çıkan sonuçlarla uygun tedavinin seçilebileceği bildirilmiştir [66]. Hipoksiyle indüklenebilir faktör (HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$ ), karbonik anhidraz IX (CaIX), Ki 67, p53, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), E-kadherin araştırılan moleküllere örnek verilebilir.

Hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol alan p53 proteini transkripsiyonun düzenlenmesi için DNA'ya bağlanan bir moleküldür. Hücrede DNA hasarı varsa hücre çoğalma basamaklarını durdurur ve tamiri mümkün olmayan DNA hasarı varlığında hücreyi apoptoza götürür. Mutasyon sonucunda p53 proteininde değişiklik varsa veya bu protein yeterli fonksiyon gösteremezse hücre büyüme ve çoğalma döngüsü bozulur. Kontrolsüz bir çoğalma sonucunda malignite ortaya çıkabilir. Mutasyona uğramış p53 genleri immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilir. RHK bazı histolojik tiplerinde değişen oranlarda mutant p53 gen ekspresyonu tespit edilmiştir [67, 68].

Hücre siklusunda gösterilebilen bir proliferasyon belirteci olan Ki 67 az da olsa hücre büyümesinde de etkilidir. Nükleer derecesi yüksek ve kötü prognozlu RHK'lerin Ki 67'yi yüksek düzeyde eksprese ettiği bildirilmiştir [69].

HIF, oksijen seviyesi ile düzenlenebilen  $\alpha$  alt birimi, değişken olmayan sabit bir  $\beta$  alt biriminden oluşan, hipoksi sonucunda DNA'ya bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleyen bir proteindir [70]. VHL geninin mutasyona uğradığı durumlarda veya hipoksik şartlarda HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$  isimli hipoksi ile uyarılabilen faktörler birikime uğrar. Normal şartlarda VHL geni ürünleri bu faktörlerin birikimine engel olmaktadır. HIF adı verilen bu faktörlerin birikimi glukoz transporter-1, platelet derive büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, transforme eden büyüme faktörü ve eritropoetin gen aktivasyonuna neden olarak RHK gelişim aşamasına etki eder [20].

Vasküler endotel tarafından sentezlenen protein yapıdaki CD34 intratümöral vasküler yoğunluğun belirlenmesinde kullanılır.

İmmünohistokimyasal yöntemle tespit edilen mikrodamar yoğunluğu metastaz riskinde artış ile ilişkilidir. RHK' de mikrodamar yoğunluğunu ve yüksek düzeyde damarsal yapılanmanın gösterilmesinin metastatik süreç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [71].

Bir transmembran protein olan CaIX aynı zamanda HIF-1 $\alpha$ ' yı düzenleyen moleküllerden biridir. CaIX hücre içi ve hücre dışı asiditeyi düzenleyen bir enzimdir. Şeffaf hücreli RHK' de VHL gen mutasyonu ile HIF-1 $\alpha$  sentezinin artması sonucunda CaIX sentezinde artış meydana gelir [72]. CaIX düşük düzeyde boyanmasının; yüksek riske sahip lokalize RHK' de kötü prognostik bir faktör olduğu bildirilirken, metastatik RHK' de sağkalım süresini kötüleştiren bağımsız bir prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir [73]. CaIX' un yüksek düzeyde sentezlenmesi ise metastatik şeffaf hücreli RHK' de sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [73]. Benzer sonuçları bildiren çalışmalar olmakla birlikte CaIX' un prognoz ve sağkalımı öngören diğer faktörlerden bağımsız bir faktör olduğunu desteklemeyen çalışmalar da vardır [74, 75].

RHK' de hipoksik alanın oluşması sonucu meydana gelen HIF- $\alpha$  regülasyon bozukluğu VEGF gen ekspresyonuna neden olur [20]. RHK' de HIF-1 $\alpha$  ve VEGF-A' nın yüksek derecede ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir [76]. RHK' de anti-VEGF ilaçların kullanımının tedavide anlamlı gelişmelere yol açtığı görülmektedir [77]. Klinikte standardizasyonun olmaması ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulması nedeniyle VEGF' ün bir bağımsız prognostik belirteç olarak kullanımını zorlaştırmaktadır.

Survivin, tümörün kemoterapi direncine neden olan bir apoptozis inhibitörüdür. Şeffaf hücreli RHK' de survivinin hastalığa bağlı mortalitede ve hastalığın ilerlemesinde bağımsız prognostik bir faktör olarak rol aldığı bildirilmiştir [78, 79]. Survivin ekspresyonu şeffaf hücreli RHK' de ileri evre ve kötü diferansiyasyon ile ilişkili bulunmuş ve düşük survivin eksprese eden hastalarda yüksek olanlara göre sağkalım oranlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir [80].

Yukarıda bahsedilenler dışında RHK' de tanı ve prognozda etkili olabilecek bazı yeni tümör belirteçleri de çalışılmıştır. Bunlardan bazıları bir metalloproteaz olan ADAM10, lökosit ve T- lenfosit kemotaksisine neden olan CXCL16, ekspresyonu ile antitümör immünite sistemine engel olarak tümöral ilerlemeye neden olabilen immün düzenleyici B7-H1 molekülüdür.

## **2.10. Visinin like peptit-1**

Hücre içinde moleküler düzeyde gelişen olaylar intraselüler bazı haberci molekülün birbirini tetiklemesi sonucunda oluşur. Bu ardışık hızlı gelişen olaylar sonucunda da hücre düzeyde yanıt ortaya çıkar. Biyolojik süreçlerin birçoğu ikincil haberci olan kalsiyum iyonu ( $Ca^{+2}$ ) tarafından düzenlenmektedir. Kalsiyum iyonunun, kalsiyum bağlayıcı proteinlere bağlanması sonrasında hücre içi yanıtlar oluşur. Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin üyeleri; hücre iskeletinin organizasyonu, hücre sinyalizasyonu ve farklılaşması gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenlemektedir [1]. Kanserin de dahil olduğu birçok patolojik durumda hücre içi kalsiyum iyon dengesinin değiştiği bilinmektedir [2]. Vilip-1, 22 kDa ağırlığında 191 aminoasit diziliminden oluşan sitoplazmik proteindir.

Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesi olan vilip-1 hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasındaki hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [1]. Vilip-1, insan ve rat periferik dokularında sentezlenmektedir [1, 3]. İmmünohistokimyasal olarak normal deri ve primer fare deri tümörlerinde epidermis tabakasındaki bazal hücrelerde vilip-1 sentezinin olduğu gösterilmiştir. Beyinde nöronlarda bulunan vilip-1 böbrek, dalak, pankreas, karaciğer, akciğer ve kolon gibi periferik dokularda da bulunmaktadır. Vilip-1, adenilat siklaz ve guanilat siklaz ile etkileşerek hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenler [1, 4]. Siklik nükleotidlerden siklik adenozin monofosfat (cAMP) ise hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında ve hücre göçünde etkilidir. cAMP seviyelerinin vilip-1 aracılığıyla düzenlenmesi daha önce sinir hücrelerinde çalışılmıştır. Vilip-1 in etkisiyle cAMP' nin, hücre gelişimi, farklılaşması ve muhtemelen migrasyonunu sağladığı gösterilmiştir [2].

Yassı hücreli kanserde yüksek vilip-1 seviyeleri daha az invaziv davranışla ilişkili iken, yüksek invazivliğe sahip tümörde vilip-1 ekspresyonunun azaldığı ya da kaybolduğu bildirilmiş ve vilip-1 tümör süpresör gen olarak tanımlanmıştır [81].

Özefagus skuamoz hücreli kanserinde tümör invazyonu ile vilip-1 ekspresyonu anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiş [82]. Vilip-1' in overekspresyonu; hücre içi ve hücre dışı şartlarda sıçan skuamoz kanser hücrelerinde cAMP aracılığı ile tümör büyümesini ve invazivliğini azaltmaktadır [83]. Nöroblastomda ise bir onkogen olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir ve tümörün proliferatif ve invaziv özelliklerini düzenlemede rolü olduğu

bildirilmiştir [84]. Kolorektal kanserli hastalarda vilip-1 düzeyi ile patolojik lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu hastalarda yüksek vilip-1 ekspresyonu evre II kolorektal kanserli hastalarda lenfatik invazyonla ilişkili bulunmuş, evre III hastalarda ise metastatik lenf nodu sayısı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür [85].

## **2.11. Renal Hücreli Kanserde Tedavi**

### **2.11.1. Lokal Hastalıkta Tedavi**

Lokalize hastalık RHK' de evre IA, IB, II ve evre III vakalar için kullanılan bir terimdir. Özellikle lokalize RHK' de tedavinin temelinde cerrahi rezeksiyon vardır. Cerrahi tedavi metastatik olmayan RHK vakalarının çoğunda küratiftir. Seçilmiş uygun hastalarda parsiyel nefrektomi renal parankimi korumak için tercih edilmesine rağmen, bazı vakalarda radikal nefrektomi gerekebilir. Cerrahi tipi, hastalık yayılımına bağlı olduğu kadar yaş ve komorbidite gibi hastaya özel faktörlere de bağlıdır. Primer tümör ile birlikte eş zamanlı tek bir metastazı olan seçilmiş bazı hastalarda radikal nefrektomi ile birlikte metastazektomi yapılması küratif olabilir. Kryoterapi ve radyofrekans ablasyon gibi diğer lokal ablatif tedaviler cerrahiye aday olmayan görece daha küçük renal kitleli hastalarda önemli alternatif tedavilerdir.

Bilateral RHK' ler nadiren sporadik olarak görülebilmesine rağmen, sıklıkla Von Hippel Lindau hastalığı, tüberoskleroz, papiller RHK gibi herediter geçişli hastalıklara sahip hastalarda daha sık görülmektedir. Bu durumlarda cerrahi önerilmektedir. Ciddi komorbiditeleri olan ve daha yaşlı hastalar cerrahiye

aday olmayabilir [86]. 1 cm' den küçük tümörlerin %40 kadarı benign karakterde olabilir [87]. Bu durumda periyodik izlem makul olan seçenektir.

Cerrahi sonrasında herhangi bir sistemik adjuvan tedavi için belirlenmiş bir rol bulunmamaktadır. Bu durumdaki hastalıkta sistemik adjuvan tedavinin uygulanması ile ilgili bilgiler klinik çalışmalarla sınırlıdır. İleri RHK' li bazı vakalarda objektif tümör yanıtını sağlayan immünoterapiler interferon alfa, interlökin 2 ve cerrahiye takiben adjuvan tedavi olarak verilen otolog tümör aşılardır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü yolunu hedefleyen tedaviler metastatik şeffaf hücreli RHK hastalarında genel sağkalımı uzatabilir. Sunitinib ve sorafenib adjuvan tedavileri ASSURE çalışmasında değerlendirilmiştir [88]. Bu çalışmaya tam cerrahi rezeksiyon yapılan orta, yüksek veya çok yüksek riskli 1943 RHK hastası alınmıştır. Sunitinib, sorafenib veya plasebo en fazla bir yıla kadar bir süreyle rastgele bir şekilde bu hastalara verilmiştir [88]. Plasebo ile karşılaştırıldığında sunitinib (medyan süre 5,6'ya 5,7 yıl, hazard oranı 1,00) veya sorafenib (medyan süre 5,6'ya 5,7 yıl, hazard oranı 0,97) ile elde edilen hastalısız sağkalımda ve genel sağkalımda bir fark görülmemiştir.

### **2.11.2. İleri Hastalıkta Tedavi**

İlerlemiş hastalık Gerota fasyasına invazyon yapmış veya aynı taraftaki adrenal dokuya uzanmış (T4) tümörü ve metastatik hastalığı kapsamaktadır. Bu bulguların herbiri evre IV RHK anlamına gelmektedir.

Lokal tedaviler ile kontrol edilemeyen hastalardaki birincil tedavi yüksek doz interlökin 2 (IL-2), nivolumabı içeren immünoterapi ve moleküler hedefsel tedavilerdir. İlk basamak tedavide yüksek doz IL-2, ileri şeffaf hücreli RHK' de ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Yüksek doz IL-2 tedavisi organ fonksiyonlarında sorun olmayan ve iyi Karnofsky performans durumundaki hastalarla sınırlıdır. IL-2 yaklaşık %10 hastada devam eden uzun dönem remisyonu sağlayabilir. Yüksek doz IL-2 için aday olmayan hastalarda anti-anjiyojenik tedaviler, PD1 veya PDL1(Programmed death-ligand 1) yolak inhibitörlerini içeren bir tedavi protokolü ilk seçenek olabilir. İlk tedavi olarak tercih edilen tedaviler pazopanib ve sunitinibi içermektedir.

Başlangıç immünoterapiden sonra ilerleyen hastalıkta vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü ve tirozin kinaz inhibitörü olan aksitinib ikinci basamak tedavide önerilmektedir. Sorafenib de ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Aksitinib veya sorafenibe ulaşamayan durumlarda bevasizumab, pazopanib ve sunitinib kullanılabilir. İlk aşamada verilen immünoterapiyi almamış ve bir VEGF inhibitörü ile tedavi sonrasında ilerlemiş hastalığı olanlarda nivolumab tercih edilir. Nivolumabın ve kabozantinibin, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü olan everolimusa göre üstün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir [89, 90].

IL-2, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri aktive eden bir büyüme faktörüdür. Yüksek doz bolus IL-2 tedavisi az sayıda hastada tümör gerilemesini sağlayacak immün yanıtı aktive edebilir. Ciddi toksisiteye rağmen tedaviye yanıt yıllarca devam edebilir. Bu tedavi toksisiteyi tolere edebilecek hastalar için

önemli bir seçenektir. Randomize bir faz III çalışması yüksek doz IL-2 tedavisinde yanıt oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu fakat tüm düşük doz ve yüksek doz alan hastalar karşılaştırıldığında genel sağkalımda farklılık olmadığını gösterdi [91].

Makrofaj ve lenfositlerce sentezlenen bir molekül olan interferon- $\alpha$ 'nın immünmodülatör etkinliğinin yanında antiproliferatif ve antianjiogenik etkinliği de vardır. İnterferon- $\alpha$  kullanımı büyük ölçüde hedefsel moleküler tedavi, yüksek doz IL-2 veya nivolumab tedavileri ile yer değiştirmiştir. Çeşitli tedavi programları, dozlar ve farklı interferon preparatlarıyla yapılan eski çalışmalarda genel yanıt oranı %15 kaddı fakat yanıtların birçoğu parsiyel olmakla birlikte bir yıldan daha uzun devam ediyordu [92-94]. Metastatik hastalığın tedavisinde interferon artık yer almamaktadır.

Bir anti-PD-1 (Programmed death 1) antikoru olan nivolumab başlangıçta ileri evre melanomlu ve küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalar için geliştirilmiştir. İleri evre şeffaf hücreli RHK'li hastaları içeren çalışmalar hedefsel tedaviler sırasında veya sonrasında progrese olmuş hastalarda nivolumabın anlamlı derecede etkin olduğunu gösterdi. Büyük bir faz 3 çalışmasında, bir VEGF, tirozin kinaz inhibitörü ile yapılan başlangıç tedavisi sonrasında progrese olmuş hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılan nivolumabın everolimus ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı artırdığı tespit edilmiştir [89].

mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri, mTOR, fosfotidilinositid 3-kinaz/Akt (PI3K/AKT) yolağında fonksiyon gösteren bir

protein kinazdır. mTOR hücre büyümesi, metabolizması ve proliferasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. AKT yolu fosfataz tensin (PTEN) tümör baskılayıcı geni tarafından regüle edilir. PI3K/AKT kinaz kaskadının kanser vakalarında işleyişi bozulur. Bu nedenle mTOR molekülü antitümör etkinlik açısından önemli bir hedef haline gelmiştir. mTOR yolunun inhibisyonu birçok basamakta tümör ilerleyişini engelleyici potansiyele sahiptir. mTOR inhibitörlerinin ileri RHK' de sınırlı rolü vardır. PI3K yolunda mutasyona sahip hastalarda yararlı olmakla birlikte başlangıç tedavisi olarak VEGF reseptörü/tirozin kinaz inhibitörleri alan dirençli hastalığa olan vakalarda da yararlıdır. mTOR inhibitörlerinin kullanımı nivolumab ve kabozantinib gibi çok sayıda VEGF yolu inhibitörlerini almaktayken progrese olmuş hastalara indirgenebilir. Everolimus ve temsirolimus kullanılan güncel mTOR inhibitörleridir.

VEGF yolunu inhibe etmede iki yaklaşım vardır. Birinci yaklaşımda sunitinib, pazopanib, kabozantinib, aksitinib, sorafenib gibi küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri kullanılarak VEGF reseptörünün hücre içindeki kısmı inhibe edilebilir. İkinci yaklaşımda ise dolaşımdaki VEGF monoklonal antikor olan bevasizumab ile inhibe edilebilir [95]. Randomize klinik çalışmalar ileri RHK hastalarında interferon- $\alpha$  ile karşılaştırıldığında VEGF inhibitörlerinin genel sağkalımı artırdığını gösterdi. Bir randomize klinik çalışma ise kabozantinibin ikinci basamak tedavide everolimusa üstün olduğunu gösterdi [90]. İnterferon- $\alpha$  ile kombine verilen bevasizumab, tedavi almayan ve sitokin tedavisinin başarısız olduğu hasta gruplarının her ikisinde de anlamlı derecede etkin bulunmuştur.

Sunitinib bu gruptaki en etkin ajanlardan biridir. Sitokin tedavisine yanıtız metastatik Şeffaf hücreli RHK hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ikinci basamak tedavide sunitibin etkin olduğu gösterilmiş ve bu çalışmada medyan sağkalım 23,9 ay olarak bildirilmiştir [96]. RECORD-3 çalışmasında sunitinibin ileri evre RHK hastalarında ilk basamak tedavide everolimusa göre daha üstün olduğu bildirilmiştir [97]. İleri RHK ilk basamak tedavileri ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir derleme ve metaanaliz, hiçbir tedavinin progresyonsuz sağkalımı iyileştirmede sunitinibe üstün olmadığını gösterdi [98].

İleri evre veya metastatik RHK' de kemoterapinin belirli bir rolü yoktur [99]. Bazı çalışmaların derlemesinde florlu pirimidinlerin en etkin ajanlar olduğunu gösterilmesine rağmen bu ajanlarla yanıt oranları %5 ile %10 civarındaydı [100]. Kapesitabin 5-florourasilin bir ön ilaç formu olan tegafur ile yapılan sonraki çalışmalar az da olsa etkinliklerinin olduğunu gösterdi [101]. İmmünoterapi ve moleküler hedefsel tedavilere cevap vermeyen hastalarda kemoterapi yaklaşımının bir rolü olduğunu gösterebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. RHK' in hormona duyarlı bir tümör olmadığı bildirilmiştir [102].

Şeffaf hücre dışı RHK' de sunitinib, sorafenib, temsirolimus gibi moleküler hedefsel ajanların etkinliği henüz faz 3 aşamasındaki çalışmalarda değerlendirilmektedir. Bazı faz 2 aşamasındaki çalışmalar ve retrospektif çalışmaların metaanalizine göre ise bu ajanların Şeffaf hücre dışı RHK' de sınırlı etkinlikleri olduğu bulunmuştur fakat yanıt oranları Şeffaf hücreli RHK' e göre anlamlı derecede düşüktür [103]. Özellikle papiller kanserde MET onkogeninin

inhibitörü ile tedavi etkin olabilir [104]. Sarkomatoid özellikler gösteren papiller RHK' li bir hastanın nivolumaba dramatik bir yanıt verdiğini gösteren bir vaka sunumu bildirilmiştir fakat bu gibi tedavi yaklaşımlarını doğrulayıcı verilere ihtiyaç vardır [105].

Şeffaf hücre dışı RHK nadiren kemoterapiye cevap verir. Toplayıcı kanal tümörlü hastaların platinyumlu ajanlar, taksanlar, gemsitabin ve ifosfamidin çeşitli kombinasyonlarına yanıt verdiği bildirilmiştir [106-108]. Sarkomatoid RHK de bu kombinasyonlara duyarlıdır [109-111].

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Kasım 2001 ile mayıs 2015 tarihleri arasında tanı alan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji kliniğinde takip edilen 76 hastanın tanı anındaki patoloji numunelerine ulaşıldı. Tanıda büyük kısmı ileri evre olan takipte tedavi almış 48 hasta ve opere olduktan sonra takipte olan erken evre 28 hasta seçildi. Hastaların bilgileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu' ndan onay alındı. (evrak tarih ve sayısı: 02/06/2015-66327)

Tanıda veya takipte metastatik olan hastaların tanı anındaki yaşı, tanıdaki evresi, tümörün histolojik türü, grade'i, kapsül invazyonu, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu, metastatik bölge sayısı, MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) risk skoru, uygulanan tedavi, hastalıksız sağkalım süreleri incelendi. Tanıdaki ve sunitinib öncesindeki performans durumları

verilere eklendi. Sunitinib tedavisi alan hastaların tedaviye yanıt durumları belirlendi. Yapılan cerrahi türleri belirlendi. Hastaların tanıdaki hemoglobin, kalsiyum ve laktat dehidrogenaz düzeyleri kaydedildi. Histolojik türün yanısıra tümördeki nekroz durumu, rabdoid veya iğsi hücre içerip içermediği patolog tarafından değerlendirildi.

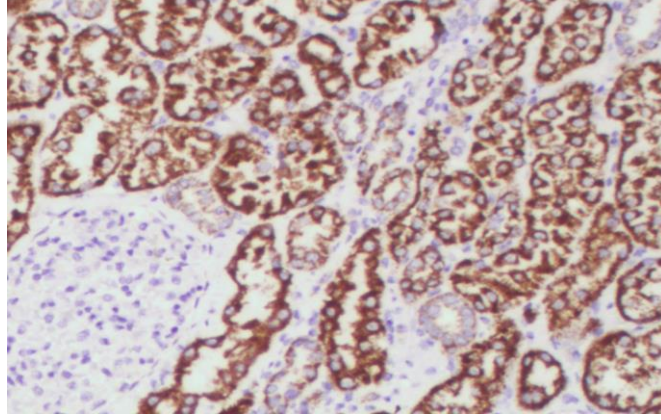
Metastatik hastalığı olan ve büyük kısmı takipte kaybedilen bu hastalarla karşılaştırmak üzere seçilen 28 erken evre hasta lenf nodu tutulumu olmayan ve cerrahi sonrası tedavi almamış takipteki hastalar arasından seçildi. Metastatik grupta olduğu gibi metastatik olmayan gruptaki hastaların da yaş, evre, tümörün histolojik türü, tümör çapı verileri elde edildi. Metastatik olmayan gruptaki hastaların da tümör nekroz durumu, rabdoid veya iğsi hücre içerip içermediği aynı patolog tarafından tespit edilerek diğer verilere eklendi. Her iki gruptaki hastaların tanı anındaki patoloji preparatları immünohistokimyasal yöntem kullanılarak vilip-1 antikoruna ile boyandı. Yukarıda bahsedilen parametrelerin vilip-1 düzeyi ile ilişkisine bakıldı. Metastatik hastalar ile sadece opere edilerek izlenen erken evre hastalar vilip-1 antikor boyanma düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Vilip-1 sentezi ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu gibi parametrelerin ilişkisine bakıldı.

### **3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem**

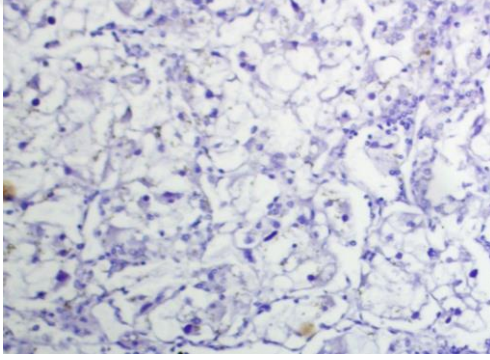
Parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere deparafinizasyon uygulandı. Kesitler distile sudan geçirildi. Antijen retrieval uygulandı. Bu işlem mikrodaga içinde; 85 derecede 20 dakika tris/edta buffer içinde bekletilerek yapıldı. PBS (Phosphate Buffered Saline) ile 3x2 dakika

yıkandı. 5 dakika hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile 3x2 dakika yıkandı. Primer antikorda (monoklonal mouse Visinin like peptide-1 antikor, Thermo Fisher Scientific, USA) +4 derecede bir gece bekletildi. PBS ile 3x2 dakika yıkanır. Biotinlenmiş sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Mouse, Thermo Scientific, Fremont, USA) uygulandı ve 10 dakika bekletildi. PBS ile 3x2 dakika yıkandı. Streptavidin uygulanarak, 10 dakika bekletildi. Takibinde PBS ile 3x2 dakika yıkandı. DAB (diaminobenzidin) kromojen (DAB Quanto chromogen and substrate, Thermo Scientific) uygulanarak 5 dakika bekletildi. Distile su ile iyice yıkandıktan sonra Harris Hematoksilen uygulandı ve 1 Dakika bekletildi. Çeşme suyunda yıkandıktan sonra alkol ve ksilenden geçirilen bloklar entellan ile kapatıldı. Pozitif doku kontrolü olarak renal glomerül kesitleri kullanıldı.

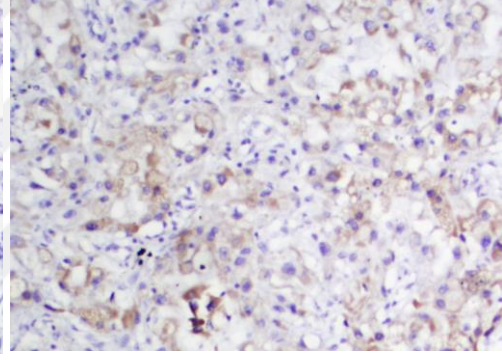
Hazırlanan boyalı preparatlar, iki patolog tarafından değerlendirildi. Her olgunun değerlendirilmesi pozitif kontrole göre yapıldı. Vilip-1 boyanma şiddeti; pozitif kontrole göre az, pozitif kontrolle eşit boyanma olan ve pozitif kontrolden kuvvetli olacak şekilde 3 farklı boyanma derecesinde sınıflandırıldı. Her preparatın boyanma yaygınlığı patologlar tarafından yüzde olarak belirlendi.



**a**

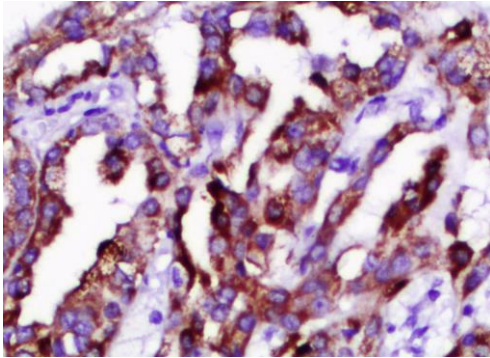


**b**

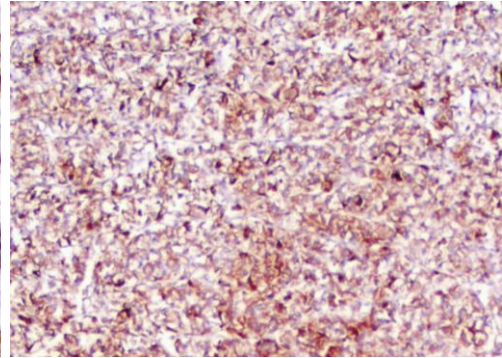


**c**

**Şekil 2: a) Pozitif kontrol, proksimal tübül (x100) b) Vilip-1 ile boyanma yok (x 100), c) Kontrole göre az şiddette boyanma, boyanma yaygınlığı %35 (x100)**

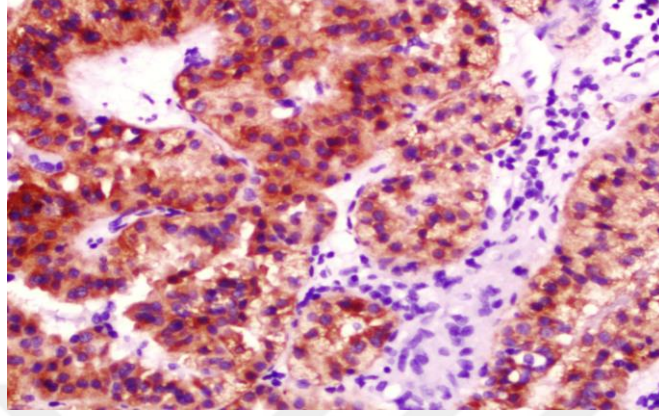


**a**



**b**

**Şekil 3: a) Kontrole aynı şiddette boyanma (x 200), b) Kontrole aynı şiddette boyanma, boyanma yaygınlığı %80 (x 40)**



**Şekil 4:** Kontrole göre şiddetli boyanma, boyanma yaygınlığı %100 (x 200)

### **3.3. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel işlemlerde SPSS for Windows 18.0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenler One-Sample Kolmogorow-Smirnow testi ile normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler, aritmetik ortalama ve standart sapmaları ile, normal dağılıma uygun olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile verildi. Gruplar arası farklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Vlip-1 boyanma durumu ve diğer klinikopatolojik parametrelerin değerlendirilmesinde  $\chi^2$  testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

Çalışmaya tanıda veya takipte metastatik olan 48 hasta ve operasyon sonrası takip edilip tedavisiz izlemde olan erken evre 28 hasta alındı. Tüm hastaların 28' si kadın (%36,8), 48' i erkekti (%63,2). Metastatik RHK

grubunda hastaların 16'sı kadın, 32'si erkek iken, metastatik olmayan kontrol RHK grubu 16 erkekten ve 12 kadından oluşmaktaydı. Her iki gruptaki yaş dağılımı ve medyan yaş benzerdi. Metastatik grubundaki medyan yaş 58 (aralık: 30-80) yıl, metastatik olmayan RHK grubunda medyan yaş 56 (aralık: 40-78) yıl olarak belirlendi. Metastatik RHK grubundaki hastaların tedavi öncesinde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 0 olarak değerlendirilen hasta sayısı 33, 1 olarak değerlendirilen hasta sayısı 10 ve 2 olarak değerlendirilen hasta sayısı 1'di. Grupların yaş, cinsiyet ve tanıda ECOG performans skor dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Grupların yaş, cinsiyet dağılımı, tanıda ECOG skoru

	Metastatik RHK		Metastatik olmayan RHK	
	n=48	(%)	n=28	(%)
Medyan yaş (aralık)	58 (30-80)		56 (40-78)	
Cinsiyet				
Kadın	16	33,3	12	42,9
Erkek	32	66,7	16	57,1
ECOG performansı				
0	33	68,8		
1	10	20,8		
2	1	2,1		

(Yaş için yıl olarak medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.

ECOG performansı: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru, RHK:Renal Hücreli Kanseri)

Metastatik RHK grubundaki hastaların 43'üne radikal nefrektomi, 1 hastaya nefrektomi ile birlikte metastazektomi, 1'ine parsiyel nefrektomi ve 3 hastaya sadece biyopsi yapılmıştı. Metastatik olmayan RHK grubundaki erken evre hastaların hepsine radikal nefrektomi yapılmış ve takibinde hastalar

poliklinik kontrolünde izlenmişti. Metastatik RHK grubundaki hastaların 18' i takipte radyoterapi almıştı. MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) risk durumu iyi olan 3 hasta, orta 28 ve kötü olan 11 hasta metastatik RHK grubunda bulunmaktaydı.

**Tablo 5: MSKCC risk skoru ve tedavi bilgileri**

	Metastatik RHK		Metastatik olmayan RHK	
	n=48	(%)	n=28	(%)
<b>Cerrahi</b>				
Nefrektomi	43	89,6	28	100
Nefrektomi ve Metastazektomi	1	2,1		
Parsiyel nefrektomi	1	2,1		
Biyopsi	3	6,3		
<b>Radyoterapi</b>				
Yok	28	60,9		
Var	18	39,1		
<b>MSKCC Risk Skoru</b>				
İyi	3	7,1		
Orta	28	66,7		
Kötü	11	26,2		
<b>Sunitinib cevabı</b>				
Parsiyel cevap	5	12,8		
Stabil hastalık	18	46,2		
Hastalık progresyonu	16	41		

(RHK: Renal Hücreli Kanser, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

Sunitinib tedavi cevabına bakıldığında metastatik RHK grubundaki hastaların 5 (%12,8)' inde parsiyel cevap, 18 (%46,2)' inde stabil hastalık ve 16 (%41)' sında hastalık progresyonu olduğu görüldü. Hastaların MSKCC risk skoru ve tedavi bilgileri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Metastatik gruptaki 48 hastanın 38' i şeffaf hücreli, 3' ü papiller hücreli, 3' ü sarkomatoid dönüşümlü, 2' si kromofob hücreli histopatolojik alt tipine sahipti. Bu gruptaki hastaların 1' inin histopatolojik alt tipi sınıflandırılmamıştı.

Metastatik olmayan RHK grubundaki hastaların 22' si şeffaf hücreli, 4' ü papiller hücreli, 1' i ise kromofob hücreli patolojik tanısına sahipti. Metastatik gruptaki hastaların 28' i tanı anında evre 4 iken, 11 hasta evre 3, 6' sı evre 2 ve 3' ü evre 1 hastalığa sahipti. Bu gruptaki hastaların hepsi takipte metastatik olmuş ve sunitinib tedavisine verdikleri yanıt Tablo 5' de gösterilmiştir. Metastatik olmayan RHK grubundakilerin hepsi tanıda evre 1 ve 2 hastalığa sahip olup cerrahi sonrası takip edilen hastalardan oluşmaktaydı.

Hastaların histopatolojik tanılarının yanısıra nekroz durumu, rabdoid veya iğsi hücre varlığı, kapsül invazyonu, ISUP (International Society of Urological Pathology) derecesi ve Furhman grade' i patolojik tarafından yeniden değerlendirildi. Metastatik RHK grubundaki hastaların 23' ünde tümör nekrozu olduğu 12 hastada ise nekrozun yaygın olduğu görülürken, metastatik olmayan RHK grubundaki 28 hastanın sadece 8' inde tümör nekrozu vardı. Metastatik RHK grubundaki 4 hastanın patolojik incelemesinde rabdoid hücre tespit edilirken, 5 hastada iğsi hücre tespit edildi. Metastatik olmayan gruptaki 1 hastanın patoloji incelemesi rabdoid hücre içermekteydi.

Kapsül invazyonu açısından her iki grup yakın oranlara sahipti. Metastatik gruptaki hastaların 26 (%56,5)' sında, diğer gruptaki hastaların 12 (%42,9)' sinden kapsül invazyonu vardı. ISUP derecesi metastatik grubun 8' inde 2, 22' sinden 3, 17' sinden 4 olarak belirlendi. Metastatik olmayan RHK grubundakilerin 1' inin

derece 1, 8' inin derece 2, 18' inin derece 3 ve 1' inin derece 4 olduğu belirlendi. Furhman grade' i oranları ISUP derecesine benzer bulundu. Hastaların histopatolojik özellikleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların histopatolojik özellikleri ve tanı evresi

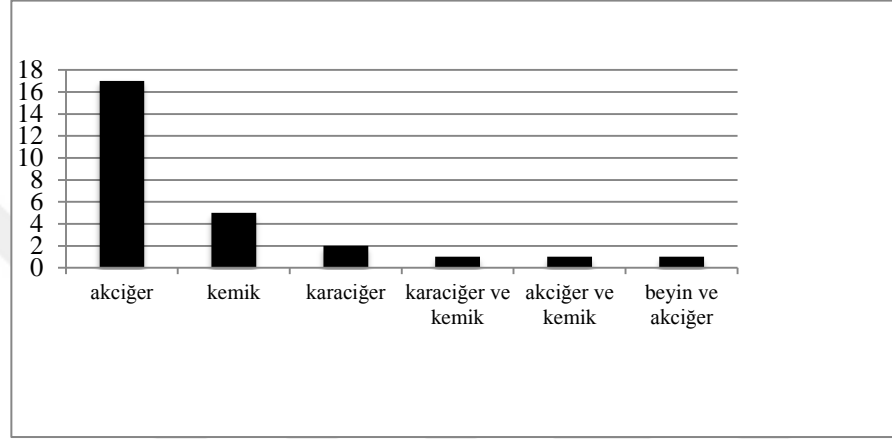
	Metastatik RHK		Metastatik olmayan RHK	
	n=48	(%)	n=28	(%)
<b>Histoloji</b>				
Şeffaf hücreli	38	79,2	22	78,6
Papiller hücreli	3	6,3	4	14,3
Sarkomatoid dönüşümlü	3	6,3		
Kromofob	2	4,2	1	3,6
Sınıflandırılmayan	1	2,1		
Diğer	1	2,1	1	3,6
<b>Tanı Anında Evre</b>				
1	3	6,3	23	82,1
2	6	12,5	5	17,9
3	11	22,9		
4	28	58,3		
<b>Nekroz</b>				
Yok	13	27,1	20	71,4
Var	23	47,9	8	28,6
Yaygın	12	25		
<b>Raboid/iğsi hücre</b>				
Yok	39	81,3	27	96,4
Raboid hücre	4	8,3	1	3,6
iğsi hücre	5	10,4		
Kapsül invazyonu	26	56,5	12	42,9
<b>ISUP derecesi</b>				
1			1	3,6
2	8	17	8	28,6
3	22	46,8	18	64,3
4	17	36,2	1	3,6
<b>Furhman grade</b>				
1			1	3,6
2	8	17	8	28,6
3	25	53,2	18	64,3
4	14	29,8	1	3,6

(RHK: Renal Hücreli Kanser, ISUP: International Society of Urological Pathology)

Metastatik gruptaki hastaların 33' ü tanıdan ortalama 31,8 ay sonra hayatını kaybetmiştir. 35 hastada tanıdan tedaviye kadar geçen süre 1 yıldan az iken 9 hastada bu süre 1 yıl veya üzerinde olarak belirlendi. Bu gruptaki en kısa yaşam süresi 2 ay, en uzun yaşam süresi 117 ay olarak belirlenmiştir. Metastatik gruptaki hastaların tanı anında 17' sinde akciğer, 2' sinde karaciğer, 5' inde kemik

metastazı tespit edildi. Bunun dışında tanı anında 1 hastada karaciğer ve kemik, 1 hastada akciğer ve kemik, 1 hastada ise beyin ve akciğer metastazı vardı. Metastaz yerleri Grafik 1’ de gösterilmiştir.

Grafik 1: Metastaz yerleri



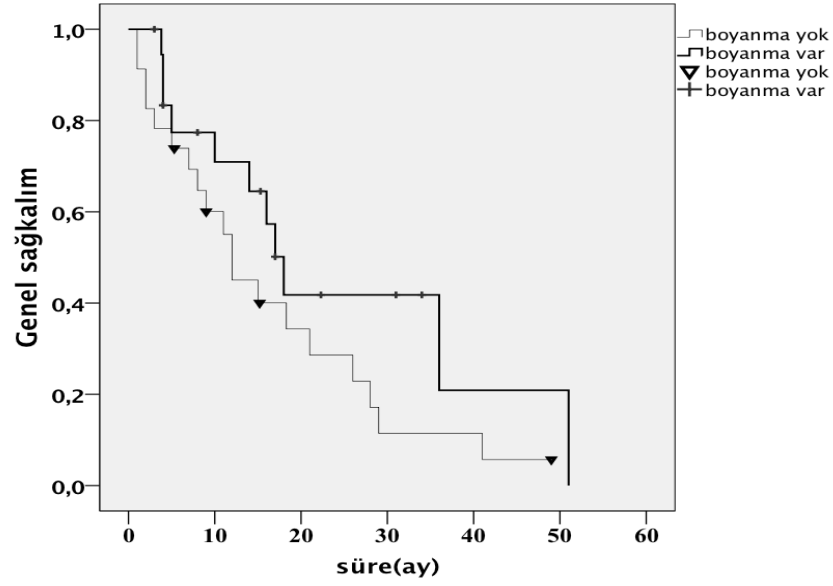
Tüm patoloji preparatlarının 40’ ında vilip-1 antikoru ile boyanma olmadı. 24 blokta kontrole göre düşük şiddette boyanma görüldü. 9 hastanın bloğu kontrole aynı şiddette boyanırken, 3 hastanunki kontrole göre daha şiddetli boyanma gösterdi. Boyanma yaygınlık yüzdesine bakıldığında metastatik RHK grubundaki ortalama %15,33, metastatik olmayan RHK grunda ortalama %10,75 olarak belirlendi.

Boyanma olan ve olmayan hastaların medyan tümör çaplarına bakıldığında benzer değerlere ulaşıldı. Boyanma olmayan 38 hastanın medyan tümör çapı 6,2 cm. iken boyanma olan 34 hastanın medyan tümör çapı 7,7 cm. idi. Vilip-1 boyanma yüzdesi ile tümör çapı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı (p=0,5).

Metastatik RHK grubunda sunitinib tedavisi altındaki 42 hastanın ortalama takip süresi 15,3 (aralık: 1-51, medyan:12) aydı. Vilip-1 ile boyanma

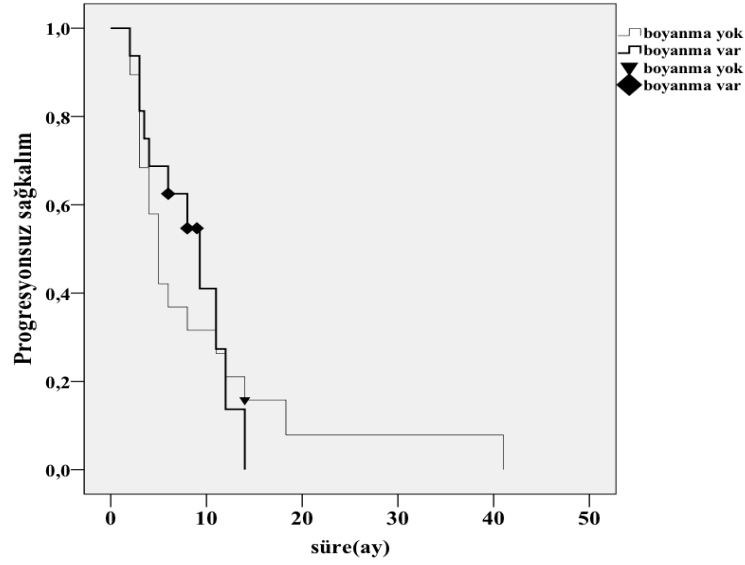
olmayan sunitinib tedavisi alan hastalarda ortanca sağkalım süresi 12 ay, kontrole göre az boyanma gösterenlerde 17 ay, kontrolle aynı ve yüksek derecede boyanma gösterenlerde 36 aydı. Fakat vilip-1 boyanma derecesi ile ortanca sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,338$ ). Hastalar boyanma olan ve boyanma olmayan olacak şekilde 2 grupta değerlendirildiğinde ise boyanma olmayan 23, boyanma olan ise 19 hasta ortanca sağkalım açısından karşılaştırıldı. Bu istatistiksel değerlendirmeye göre boyanma olmayan grupta ortanca sağkalım 12 ay (güvenlik aralığı %95, 6,35-17,64) boyanma olan grupta ise 18 aydı (güvenlik aralığı %95, 14,69-21,31). Vilip-1 ile ortanca sağkalım süresi arasında da anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0,142$ ). Bu istatistiksel ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi Grafik 2'de gösterilmiştir.

Sunitinib tedavisinden klinik fayda sağlanan ve klinik fayda görmeyen hastalar vilip-1 boyanma yüzdeleri açısından değerlendirildi. Tedavi ile klinik fayda sağlanmış 23 hastanın vilip-1 ile ortalama boyanma oranı %21,87 iken, klinik fayda sağlanmış olan 16 hastanın ortalama vilip-1 ile boyanma oranı %17,31 olarak tespit edildi. Vilip-1 boyanma yüzdesi ile sunitinib tedavisiyle klinik fayda görülmesi ya da klinik fayda olmaması arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,228$ ).



**Grafik 2:** Tümör dokusunun vilip-1 boyanma durumu ile sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi. Ortanca sağkalım boyanma olan grupta 18 ay (güvenlik aralığı %95, 14,69-21,31) iken boyanma olmayan grupta 12 aydı (güvenlik aralığı %95, 6,35-17,64) (P=0,142).

Sunitinib tedavisinden fayda durumu ile vilip-1 boyanma olup olmaması arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığı görüldü ( $p=0,262$ ). Sunitinib tedavisi için progresyonsuz sağkalım süreleri değerlendirildi. Vilip-1 ile boyanma olmayan grupta progresyonsuz ortanca sağkalım süresi 5 ay bulundu (güvenlik aralığı %95, 3,59-6,54). Boyanma olan grupta ise progresyonsuz ortanca sağkalım süresi 9,3 ay bulundu (güvenlik aralığı %95, 4,7-13,89). Ancak vilip-1 ile progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ( $p=0,71$ ). Kaplan-Meier eğrisi grafik 3’ de gösterilmiştir.



**Grafik 3:** Tümör dokusunun vilip-1 boyanma durumu ile progresyonsuz sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrisi. Ortanca progresyonsuz sağkalım boyanma olan grupta 9,3 ay (güvenlik aralığı %95, 4,7-13,89) iken boyanma olmayan grupta 5 aydı (güvenlik aralığı %95, 3,59-6,54) (P=0,71).

60 yaşında ve altında olan 46 hasta, 60 yaşın üzerindeki 30 hasta vilip-1 boyanma yüzdeleri açısından değerlendirildi. 60 yaş ve altı grubunda vilip-1 ile ortalama boyanma %12,65 ( $\pm 25,2$ ) iken, 60 yaş üstü grupta ortalama boyanma %15,17 ( $\pm 27,1$ ) bulundu. Her iki yaş grubu ile vilip-1 boyanma yüzdesi arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,549$ ). Her iki yaş grubunun vilip-1 ile boyanma olup olmaması arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu ( $p=0,544$ ).

**Tablo 7: Vilip-1' in yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisi**

Vilip-1 ile boyanma	Var (n=36)	Yok (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)			
≤60	20	26	
>60	16	14	0,544
Cinsiyet			
Kadın	14	14	
Erkek	22	26	0,022

Vilip-1 boyanma durumu ile cinsiyet ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,022$ ). Tüm vakalara bakıldığında 48 erkek ve 28 kadın hastanın olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Vilip-1' in yaş ve cinsiyetle olan ilişkisi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tanı anında evre 1, 2 ve 3 olan 48 hasta ile tanıda evre 4 olan 28 hasta incelendiğinde evre 4 olan grubun vilip-1 ile ortalama boyanma oranı %14,19 ( $\pm 27,9$ ) iken diğer grubun ortalaması %12,71 ( $\pm 22,1$ ) bulundu. Her iki grup ile vilip-1 boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ( $p=0,949$ ). Tanı anındaki evre vilip-1 ile boyanma olup olmaması açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı istatistiksel ilişki olduğu görüldü ( $p=0,004$ ).

Tanı anında T1 olan 30 hastanın 12' sinde vilip-1 ile boyanma varken 18' inde boyanma yok, T2 olan 24 hastanın 15' inde boyanma var 9' unda ise boyanma yoktu. Tanıda T3 olan 18 hastanın 7' sinde vilip-1 ile boyanma görülürken 11' inde boyanma görülmedi. Tanıda T4 olan bir hastada ise boyanma vardı.

Hastalar lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde ise lenf nodu tutulumu olmayan 56 hastanın 26' sinda vilip-1 ile boyanma varken, lenf nodu tutulumu olan 12 hastanın 7' sinde boyanma olduğu görüldü. Fakat boyanma ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,534$ ).

Tüm hastaların histopatolojik özellikleri ile vilip-1 boyanma durumu arasındaki ilişkiye bakıldı. Nekroz durumu ile vilip-1' in istatistiksel açıdan

anlamli şekilde iliskili olduğu belirlendi ( $p=0,005$ ). Vilip-1 ile boyanma durumu hem ISUP derecesi hem de Furhman grade' i ile anlamli iliskiyeye sahipti (her ikisi için  $p<0,01$  bulundu). Histopatolojik tanının vilip-1 boyanma durumu ile anlamli istatistiksel iliski içinde olduğu belirlendi ( $p<0,01$ ). Patolojik incelemede değerlendirilen rabdoid ve iğsi hücre varlığı ile vilip-1 boyanma arasında anlamli iliski olduğu tespit edildi ( $p<0,01$ ). Metastaz durumu ile vilip-1 anlamli derecede iliskili bulundu ( $p<0,01$ ). Tanıda evre ve histopatolojik özelliklerin vilip-1 ile iliskisi Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Tanıda evre ve Histopatolojik Özelliklerin Vilip-1 ile İlişkisi**

Vilip-1 ile boyanma	Yok (n=40)	Var (n=36)	p değer
Tanıda Evre			
1	17	9	
2	3	8	
3	5	6	
4	15	13	0,004
Tanıda Lenf nodu tutulumu			
Yok	30	26	
Var	5	7	0,534
Tanıda Uzak metastaz			
Yok	24	23	
Var	14	13	<0,01
Histopatolojik tanı			
Şeffaf hücreli	33	27	
Şeffaf hücreli dışı	7	9	<0,01
Rabdoid veya iğsi hücre			
Yok	34	32	
Var	6	4	<0,01
Nekroz durumu			
Yok	16	17	
Var	24	19	0,005
ISUP derecesi			
1 – 2	8	9	
3	20	20	
4	11	7	0,544
Furhman grade			
1 – 2	8	9	
3	21	22	
4	10	5	<0,01

(ISUP: International Society of Urological Pathology)

## 5. TARTIŞMA

Renal hücreli karsinomlar büyük oranda böbrek tübül epitelinden köken alan malignitelere dir. RHK' ler ürogenital kanserler içinde prostat ve mesane kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür [5, 8]. RHK vakalarının yaklaşık 1/3' ünde tanı anında metastaz saptanmaktayken bir kısım hasta da izlemde metastatik hale gelmektedir. Bu nedenle tanı anında metastatik hastalığa sahip olan hastalarla erken evrede yakalanan hastalar arasında farklılık oluşturan unsurlar merak konusu olmuştur. Bu amaçla birçok biyolojik belirtecin sağkalım, metastaz ve kötü prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Nöronal kalsiyum sensör protein ailesinin üyeleri; hücre iskeletinin organizasyonu, hücre sinyalizasyonu ve farklılaşması gibi çeşitli hücre sel süreçleri düzenlemekte görevli olduğu kanıtlanmıştır [1]. Kanser dahil birçok patolojik durumda hücre içi kalsiyum iyon dengesinin değiştiği bilinmektedir [2]. Vilip-1 kalsiyum sensör protein ailesinin bir üyesidir ve hücre gelişimi ve diferansiyasyonu sırasındaki hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır [1]. Siklik nükleotidlerden cAMP hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre göçünde etkilidir [2]. Vilip-1' in hücre içi kalsiyum iyonu dengesini değiştirerek hücre içi ikincil habercilerin uyarılması sonucunda hücrenin proliferasyonu, farklılaşması ve metastazında etkili olabileceği düşünülebilir. Biz de çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak yaş, cinsiyet, tanı anında evre, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu, tümör nekrozu, ISUP derecesi gibi bazı klinikopatolojik özelliklerin ve kötü prognozun vilip-1 ile olan ilişkisini aydınlatmaya çalıştık.

Metastatik RHK grubunda tanıdaki medyan yaş 58 ve metastatik olmayan RHK grubunda tanıdaki medyan yaş 56 olup literatürdeki çalışmalarla benzerdi. Yapılan kapsamlı bir çalışmada RHK' de erkek/kadın oranı 2:1 tespit edilmiş [7]. Bizim çalışmamızda da buna yakın bir oran bulundu. Yapılan bir çalışmada tanıda metastaz %20-30 vakada görülürken, bizim çalışmamızda hastaların %36' sının tanıda metastatik olduğu görüldü [112]. Patoloji verileri tam olan hastaların büyük kısmının onkoloji takibindeki metastatik hastalar olması bu oranın yüksek bulunmasına neden olmuştur. Metastaz RHK' de en sık akciğere sonrasında en sık kemiğe olmaktadır. Bizim çalışmamızda en sık olarak 17 hastada akciğere sonrasında 5 hasta ile kemiğe metastaz saptanmıştır.

Metastatik RHK ve metastatik olmayan RHK grupları arasında vilip-1 açısından istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek farklılık tespit edilmedi. Her iki grup arasında hem boyanma durumu hem de boyanma yaygınlığı gösteren yüzde açısından anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi. Bu durum bize vilip-1' in hastalığın gidişatı ve tümörün saldırganlığı üzerinde etkisi olmadığını gösterdi. Tanıdaki evre ve lenf nodu tutulumu ile vilip-1 arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığı görüldü. Bütün hastaların histopatolojik özellikleri ile vilip-1 boyanma durumu arasındaki ilişkiye bakıldı. Nekroz durumu ile vilip-1' in istatistiksel açıdan anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirlendi ( $p=0,005$ ). Vilip-1 ile boyanma durumu; ISUP derecesi, Furhman grade' i ve histopatolojik tanı ile anlamlı ilişkiye sahipti (hepsi için  $p<0,01$  bulundu). Patolojik incelemede değerlendirilen rabdoid ve iğsi hücre varlığı ile vilip-1 boyanma arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ( $p<0,01$ ). Metastaz durumu ile vilip-1 anlamlı derecede ilişkili

bulundu ( $p<0,01$ ). Bu sonuçlar vilip-1' in prognoza ve sağkalıma etkisi olmadığı halde tümörün histopatolojik tanı, nekroz, rabdoid iğsi hücre, tümörün derecesi gibi histopatolojik birçok özellekle ilişkili olabileceğini gösterdi.

Sunitinib tedavisi alan hastaların sağkalımına vilip-1' in etkisinin olup olmadığını belirledik. Sunitinib tedavisi alan hastalarda vilip-1 ile ortanca sağkalım süresi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0,142$ ). Sitokin tedavisine yanıtıız metastatik şeffaf hücreli RHK hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ikinci basamak tedavide sunitinib etkin olduğu gösterilmiş ve bu çalışmada 29,7 aylık medyan takip süresi içerisinde medyan sağkalım 23,9 ay olarak bildirilmiştir [96]. Vilip-1 ile boyanma olmayan sunitinib tedavisi alan hastalarda ortanca sağkalım süresi 12 ay, kontrole göre az boyanma gösterenlerde 17 ay, kontrole aynı ve yüksek derecede boyanma gösterenlerde 36 aydı. Fakat vilip-1 boyanma derecesi ile ortanca sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,338$ ). Medyan sağkalım süresinin yapılan çalışmalara göre çalışmamızda düşük elde edilmesinin nedeni olarak hasta sayısının az olması olabilir. Vilip-1 ile boyanma olmayan grupta ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 5 ay iken boyanma olan grupta ise 9,3 ay bulundu. Vilip-1 ile progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ( $p=0,71$ ). Çalışmamızda ulaştığımız veriler sonucunda vilip-1' in RHK' de prognoza etki eden bir belirteç olmadığı görüldü.

Literatürde vilip-1 ile yapılan klinik çalışma sınırlı sayıdadır. Böbrek kanserleri ile vilip-1 ilişkisi açısından yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Fakat bazı kanser türleri ile yapılan çalışmalar vardır. Bu

çalışmalardan biri de Wickborn ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanmıştır. Özefagus yassı hücreli kanser dokularında vilip-1 ekspresyonuna bakılmış. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da immünohistokimyasal yöntem kullanılmıştır. Ek olarak bu çalışmada immünfloresan yöntem kullanılmıştır. 54 özefagus yassı hücreli kanser ile 24 normal özefagus dokusu karşılaştırılarak boyanma dereceleri belirlenmiş. İmmünfloresan yöntemle değerlendirilen normal özefagus dokularındaki vilip-1 ekspresyonu %100 olarak değerlendirilmiş. Kanserli dokulardaki ekspresyon normal dokuya göre değerlendirilerek boyanma yok (%0), zayıf boyanma (%1-33), orta derecede boyanma (%33-66) ve güçlü boyanma (%66-100) olarak değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda ise pozitif kontrol olarak normal glomerül kesitleri kullanılarak ve benzer derecelendirme yöntemi immünohistokimyasal olarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızda pozitif kontrole göre değerlendirildiğinde boyanma yok, kontrole göre az boyanma, kontrolle eşit şiddette boyanma ve kontrolden şiddetli boyanma olan alt gruplar oluşmuştur. Aynı zamanda boyanma yaygınlık yüzdelerini de çalışmamızda belirttik. Vilip-1 ekspresyonunun lenf nodu tutulumu olan hastalarda tutulum olmayanlara göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilmiş ( $p=0,002$ ). Bizim çalışmamızda ise vilip-1 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p=0,534$ ). Çalışılan dokuların farklı olması bu sonucu değiştirmiş olabilir. Çalışmamızda da olduğu gibi Vilip-1' in yaş ve cinsiyetle ilişkisi bulunamamış ( $p=0,403-0,320$ ). Yine bu çalışmada tümör grade' i ile vilip-1 arasında anlamlı istatistiksel ilişki yokken bizim çalışmamızda ise Furhman grade' i ve ISUP derecesi ile vilip-1 anlamlı ilişkide

olduğu görülmüştür. Fakat yine de üzerinde çalışılan dokuların farklı olduğunu belirtmek daha doğru olacaktır.

Yi Xie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise immünohistokimyasal ve immün floresan yöntemler yerine genetik yöntemler kullanılmış. Bu çalışmada, yüksek düzeyde invazivliğe sahip nöroblastom tümörlerinde vilip-1 mRNA ekspresyonunun düşük invazivliğe sahip tmrlerdekine göre anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiş. Yine bu çalışmada metastazı olmayan hastalara göre uzak organ metastazı olanlara göre vilip-1' in over eksprese olduğu görülmüş.

Tomonori Akagi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolorektal kanserli hastalarda vilip-1 over ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve kötü prognoz için belirleyici bir faktör olup olmadığına bakılmış. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde bu çalışmada da immünohistokimyasal yöntemle vilip-1 boyanma düzeyine göre 143 hasta yüksek eksprese eden ve düşük eksprese eden olmak üzere 2 grupta incelenmiş. Pozitif kontrol olarak normal kolorektal doku kullanılan bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak %50 üzerinde boyanma gösteren bloklar yüksek, %50 altında eksprese eden bloklar ise düşük olarak sınıflandırılmış. Yüksek vilip-1 ekspresyonu olan grupta düşük ekspresyonu olan gruba göre lenfatik damar invazyonu, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı daha fazla saptanmış ( $p < 0,05$ ). Yine evre 2 hastalığı olanlarda vilip-1 ekspresyonu lenfatik invazyonla anlamlı derecede ilişkili bulunmuş ( $p = 0,0061$ ). Fakat evre 2 hastalarda sağkalımla arasında anlamlı ilişki saptanmamış ( $p = 0,308$ ). Evre 3 hastalıkta ise vilip-1 ekspresyonu lenf nodu metastazı ve genel sağkalımla korele bulunmuş ( $p = 0,0461$ ,  $p = 0,045$ ).

Sonuç olarak vilip-1 klinik çalışmalarındaki farklı tümörlerde histopatolojik özellikler ve sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız RHK ile vilip-1 arasındaki ilişkiyi aydınlatan ilk çalışma olması nedeniyle ayrı bir önem arz etmektedir. Çalışmamızda ulaştığımız veriler sonucunda vilip-1' in RHK' de prognoza etki eden bir belirteç olmadığını belirledik. Fakat prognoz ve medyan sağkalım açısından anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen tümörün histopatolojik birçok özelliği ve metastaz durumu ile anlamlı ilişkiye sahip olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalar farklı kanser türlerinde olduğundan aynı parametreler arasında farklı istatistiksel sonuçların çıkmasına sebep olabilir. Çalışmamızda verileri tam olan hasta sayısının az olması da sonuçları etkilemektedir. Bu nedenle vilip-1 ile RHK arasındaki ilişkiyi daha net belirleyebilmek için daha homojen dağılımı olan ve fazla sayıdaki hastayı içeren yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **6. SONUÇLAR**

Yapmış olduğumuz bu çalışma RHK tanılı hastalarda klinikopatolojik özelliklerin ve kötü prognozun vilip-1 ile ilişkisi üzerine yapılan ilk çalışmadır.

Metastatik RHK ve metastatik olmayan RHK grupları arasında hem boyanma durumu hem de boyanma yaygınlığı gösteren yüzde açısından anlamlı istatistiksel farklılık belirlenmemiştir. Vilip-1' in yaş ve cinsiyet ile anlamlı istatistiksel ilişki içinde olduğu görülmüştür. Tanıdaki evre ile vilip-1' in istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu görülmüştür. Lenf nodu tutulumu ile vilip-1 arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığı görülmüştür. Nekroz durumu,

ISUP derecesi, Furhman grade' i, rabdoid ve iğsi h¼cre varlığı, metastaz durumu ile vilip-1' in istatistiksel a¼ıdan anlamlı Şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Sunitinib tedavisi alanlarda vilip-1 ekspresyon durumunun medyan progresyonsuz sağkalım ve medyan genel sağkalım s¼resi üzerine istatistiksel a¼ıdan anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Sonu¼ta vilip-1' in RHK' de prognoza etki eden bir belirte¼ olmadığı tespit edilmiştir. Vilip-1' in RHK ve diğer kanserlerdeki rol¼n¼ daha iyi anlayabilmek i¼in daha fazla hastayı i¼eren kapsamlı ¼alıŐmalara ihtiya¼ vardır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Braunewell, K.H. and E.D. Gundelfinger, *Intracellular neuronal calcium sensor proteins: a family of EF-hand calcium-binding proteins in search of a function*. Cell Tissue Res, 1999. **295**(1): p. 1-12.
2. Braunewell, K.H., *The darker side of Ca<sup>2+</sup> signaling by neuronal Ca<sup>2+</sup>-sensor proteins: from Alzheimer's disease to cancer*. Trends Pharmacol Sci, 2005. **26**(7): p. 345-51.
3. Bernstein, H.G., et al., *Regional and cellular distribution of neural visinin-like protein immunoreactivities (VILIP-1 and VILIP-3) in human brain*. J Neurocytol, 1999. **28**(8): p. 655-62.
4. Gierke, P., et al., *Expression analysis of members of the neuronal calcium sensor protein family: combining bioinformatics and Western blot analysis*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(1): p. 38-43.
5. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. CA Cancer J Clin, 2006. **56**(2): p. 106-30.
6. Hemingway, A.P. and D.J. Allison, *Complications of embolization: analysis of 410 procedures*. Radiology, 1988. **166**(3): p. 669-72.
7. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
8. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
9. Goldman L, S.A., *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. 2015 Philadelphia.
10. McLaughlin, J.K., L. Lipworth, and R.E. Tarone, *Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma*. Semin Oncol, 2006. **33**(5): p. 527-33.
11. Haase, V.H., *The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease*. Kidney Int, 2006. **69**(8): p. 1302-7.
12. Gago-Dominguez, M., et al., *Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States)*. Cancer Causes Control, 2002. **13**(3): p. 287-93.
13. Calle, E.E. and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(8): p. 579-91.
14. Wiseman, M., *The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Proc Nutr Soc, 2008. **67**(3): p. 253-6.
15. Rosen, C.J. and M. Pollak, *Circulating IGF-I: New Perspectives for a New Century*. Trends Endocrinol Metab, 1999. **10**(4): p. 136-141.

16. Yang, Y., et al., *UOK 262 cell line, fumarate hydratase deficient (FH-/FH-) hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma: in vitro and in vivo model of an aberrant energy metabolic pathway in human cancer*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. **196**(1): p. 45-55.
17. Peces, R., et al., *Renal cell carcinoma co-existent with other renal disease: clinico-pathological features in pre-dialysis patients and those receiving dialysis or renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(11): p. 2789-96.
18. Rubagotti A, M.G., Boccardo FM., *Epidemiology of Kidney Cancer*. *European Urology*, 2006: p. 50 (Suppl 5):558-565.
19. Rashidkhani, B., P. Lindblad, and A. Wolk, *Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women*. *Int J Cancer*, 2005. **113**(3): p. 451-5.
20. Kaelin, W.G., *Von Hippel-Lindau disease*. *Annu Rev Pathol*, 2007. **2**: p. 145-73.
21. Schmidt, L.S., et al., *Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene*. *J Urol*, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1256-61.
22. Toro, J.R., et al., *BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports*. *J Med Genet*, 2008. **45**(6): p. 321-31.
23. Alam, N.A., et al., *Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome*. *Arch Dermatol*, 2005. **141**(2): p. 199-206.
24. Isaacs, J.S., et al., *HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability*. *Cancer Cell*, 2005. **8**(2): p. 143-53.
25. Eble, J.N., W.H. Organization, and I.A.f.R.o. Cancer, *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004: IARC Press.
26. Zbar, B., et al., *Hereditary papillary renal cell carcinoma*. *J Urol*, 1994. **151**(3): p. 561-6.
27. Salama, M.E., M.J. Worsham, and M. DePeralta-Venturina, *Malignant papillary renal tumors with extensive clear cell change: a molecular analysis by microsatellite analysis and fluorescence in situ hybridization*. *Arch Pathol Lab Med*, 2003. **127**(9): p. 1176-81.
28. Ramphal, R., et al., *Pediatric renal cell carcinoma: clinical, pathologic, and molecular abnormalities associated with the members of the mit transcription factor family*. *Am J Clin Pathol*, 2006. **126**(3): p. 349-64.

29. Argani, P., et al., *Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents*. Am J Pathol, 2001. **159**(1): p. 179-92.
30. Argani, P., et al., *Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(2): p. 230-40.
31. Kirkali, Z., et al., *What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens?* Eur Urol, 2007. **51**(5): p. 1194-201.
32. Palapattu, G.S., B. Kristo, and J. Rajfer, *Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma*. Rev Urol, 2002. **4**(4): p. 163-70.
33. Gibbons, R.P., et al., *Manifestations of renal cell carcinoma*. Urology, 1976. **8**(3): p. 201-6.
34. Laski, M.E. and D. Vugrin, *Paraneoplastic syndromes in hypernephroma*. Semin Nephrol, 1987. **7**(2): p. 123-30.
35. Tsukamoto, T., et al., *Interleukin-6 in renal cell carcinoma*. J Urol, 1992. **148**(6): p. 1778-81; discussion 1781-2.
36. Sufrin, G., et al., *Hormones in renal cancer*. J Urol, 1977. **117**(4): p. 433-8.
37. Hama, Y., et al., *Erythropoietin-producing renal cell carcinoma arising from autosomal dominant polycystic kidney disease*. Br J Radiol, 2005. **78**(927): p. 269-71.
38. Stanisic, T.H. and J. Donovan, *Prolactin secreting renal cell carcinoma*. J Urol, 1986. **136**(1): p. 85-6.
39. Vanatta, P.R., et al., *Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: demonstration of AA protein and review of the literature*. Hum Pathol, 1983. **14**(3): p. 195-201.
40. Jamis-Dow, C.A., et al., *Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation*. Radiology, 1996. **198**(3): p. 785-8.
41. Ficarra, V., et al., *Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma*. Cancer, 2005. **104**(10): p. 2116-23.
42. Tsui, K.H., et al., *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria*. J Urol, 2000. **163**(4): p. 1090-5; quiz 1295.

43. Skinner, D.G., et al., *Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases.* Cancer, 1971. **28**(5): p. 1165-77.
44. Selli, C., et al., *Stratification of risk factors in renal cell carcinoma.* Cancer, 1983. **52**(5): p. 899-903.
45. McNichols, D.W., J.W. Segura, and J.H. DeWeerd, *Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence.* J Urol, 1981. **126**(1): p. 17-23.
46. Kresowik, T.P., M.T. Johnson, and F.N. Joudi, *Combined renal sinus fat and perinephric fat renal cell carcinoma invasion has a worse prognosis than either alone.* J Urol, 2010. **184**(1): p. 48-52.
47. Shuch, B.M., et al., *Prognostic factors in renal cell carcinoma.* Semin Oncol, 2006. **33**(5): p. 563-75.
48. Downs, T.M., et al., *Renal cell carcinoma: risk assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients.* Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **70**(1): p. 59-70.
49. Lohse, C.M. and J.C. Cheville, *A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma.* Clin Lab Med, 2005. **25**(2): p. 433-64.
50. Mani, S., et al., *Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers.* J Urol, 1995. **154**(1): p. 35-40.
51. Kankuri, M., et al., *Feasibility of prolonged use of interferon-alpha in metastatic kidney carcinoma: a phase II study.* Cancer, 2001. **92**(4): p. 761-7.
52. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.* Am J Surg Pathol, 1982. **6**(7): p. 655-63.
53. Delahunt, B., *Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma.* Semin Diagn Pathol, 1998. **15**(1): p. 68-76.
54. Lanigan, D., *Prognostic factors in renal cell carcinoma.* Br J Urol, 1995. **75**(5): p. 565-71.
55. Gelb, A.B., *Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).* Cancer, 1997. **80**(5): p. 981-6.
56. von Knobloch, R., et al., *Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Is adrenalectomy necessary?* Eur Urol, 1999. **36**(4): p. 303-8.
57. Zisman, A., et al., *Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy.* J Urol, 2003. **169**(3): p. 909-16.

58. Bonsib, S.M., *Risk and prognosis in renal neoplasms. A pathologist's prospective.* Urol Clin North Am, 1999. **26**(3): p. 643-60, viii.
59. Amin, M.B., et al., *Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases.* Am J Surg Pathol, 1997. **21**(6): p. 621-35.
60. Storkel, S., et al., *Prognostic parameters in renal cell carcinoma--a new approach.* Eur Urol, 1989. **16**(6): p. 416-22.
61. Ro, J.Y., et al., *Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases.* Cancer, 1987. **59**(3): p. 516-26.
62. Frank, I., et al., *An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score.* J Urol, 2002. **168**(6): p. 2395-400.
63. Moch, H., et al., *Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors.* Cancer, 2000. **89**(3): p. 604-14.
64. Citterio, G., et al., *Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients.* Eur Urol, 1997. **31**(3): p. 286-91.
65. Van Poppel, H., et al., *Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma.* J Urol, 1997. **158**(1): p. 45-9.
66. McGuire, B.B. and J.M. Fitzpatrick, *Biomarkers in renal cell carcinoma.* Curr Opin Urol, 2009. **19**(5): p. 441-6.
67. Shvarts, O., et al., *p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma.* J Urol, 2005. **173**(3): p. 725-8.
68. Zigeuner, R., et al., *Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue.* Urology, 2004. **63**(4): p. 651-5.
69. Visapaa, H., et al., *Correlation of Ki-67 and gelsolin expression to clinical outcome in renal clear cell carcinoma.* Urology, 2003. **61**(4): p. 845-50.
70. Wang, G.L. and G.L. Semenza, *General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(9): p. 4304-8.
71. Dekel, Y., et al., *Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma.* Pathol Oncol Res, 2002. **8**(2): p. 129-32.
72. Gnarr, J.R., et al., *Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma.* Nat Genet, 1994. **7**(1): p. 85-90.

73. Bui, M.H., et al., *Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(2): p. 802-11.
74. Li, G., et al., *CA9 gene expression in conventional renal cell carcinoma: a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy*. Clin Exp Metastasis, 2007. **24**(3): p. 149-55.
75. Sandlund, J., et al., *Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma*. BJU Int, 2007. **100**(3): p. 556-60.
76. Dorevic, G., et al., *Hypoxia inducible factor-1alpha correlates with vascular endothelial growth factor A and C indicating worse prognosis in clear cell renal cell carcinoma*. J Exp Clin Cancer Res, 2009. **28**: p. 40.
77. Zurita, A.J., et al., *Circulating biomarkers for vascular endothelial growth factor inhibitors in renal cell carcinoma*. Cancer, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2346-54.
78. Parker, A.S., et al., *High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma*. Cancer, 2006. **107**(1): p. 37-45.
79. Byun, S.S., et al., *Expression of survivin in renal cell carcinomas: association with pathologic features and clinical outcome*. Urology, 2007. **69**(1): p. 34-7.
80. Zamparese, R., et al., *Survivin expression in renal cell carcinoma*. Cancer Invest, 2008. **26**(9): p. 929-35.
81. Gonzalez Guerrico, A.M., et al., *Visinin-like protein-1 is a potent inhibitor of cell adhesion and migration in squamous carcinoma cells*. Oncogene, 2005. **24**(14): p. 2307-16.
82. Wickborn, C., et al., *Correlation of visinin-like-protein-1 expression with clinicopathological features in squamous cell carcinoma of the esophagus*. Mol Carcinog, 2006. **45**(8): p. 572-81.
83. Mahloogi, H., et al., *Overexpression of the calcium sensor visinin-like protein-1 leads to a cAMP-mediated decrease of in vivo and in vitro growth and invasiveness of squamous cell carcinoma cells*. Cancer Res, 2003. **63**(16): p. 4997-5004.
84. Xie, Y., et al., *Involvement of visinin-like protein-1 (VSNL-1) in regulating proliferative and invasive properties of neuroblastoma*. Carcinogenesis, 2007. **28**(10): p. 2122-30.
85. Akagi, T., et al., *Visinin-like protein-1 overexpression is an indicator of lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer patients*. Int J Cancer, 2012. **131**(6): p. 1307-17.

86. Santos Arrontes, D., et al., *Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 857-61.
87. Rybicki, F.J., et al., *Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(5): p. 1281-7.
88. Haas, N.B., et al., *Effects of Adjuvant Sorafenib and Sunitinib on Cardiac Function in Renal Cell Carcinoma Patients without Overt Metastases: Results from ASSURE, ECOG 2805*. Clin Cancer Res, 2015. **21**(18): p. 4048-54.
89. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1803-13.
90. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1814-23.
91. Yang, J.C., et al., *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(16): p. 3127-32.
92. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
93. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 289-96.
94. Minasian, L.M., et al., *Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up*. J Clin Oncol, 1993. **11**(7): p. 1368-75.
95. Atkins, M.B., *Management of advanced renal cancer*. Kidney Int, 2005. **67**(5): p. 2069-82.
96. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma*. J Urol, 2007. **178**(5): p. 1883-7.
97. Motzer, R.J., et al., *Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2014. **32**(25): p. 2765-72.
98. Larkin, J., et al., *First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis*. Expert Opin Pharmacother, 2015. **16**(13): p. 1915-27.
99. Vogelzang, N.J., *Another step toward the cure of metastatic renal cell carcinoma?* J Clin Oncol, 2010. **28**(34): p. 5017-9.

100. Yagoda, A., D. Petrylak, and S. Thompson, *Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am, 1993. **20**(2): p. 303-21.
101. Naito, S., et al., *Multicenter phase II trial of S-1 in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2010. **28**(34): p. 5022-9.
102. Kjaer, M., *The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma*. Cancer Treat Rev, 1988. **15**(3): p. 195-209.
103. Vera-Badillo, F.E., et al., *Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 740-9.
104. Choueiri, T.K., et al., *Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2013. **31**(2): p. 181-6.
105. Geynisman, D.M., *Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features*. Eur Urol, 2015. **68**(5): p. 912-4.
106. Milowsky, M.I., et al., *Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature*. Cancer, 2002. **94**(1): p. 111-6.
107. Oudard, S., et al., *Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study*. J Urol, 2007. **177**(5): p. 1698-702.
108. Peyromaure, M., et al., *Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1138-40.
109. Rashid, M.H., et al., *Complete response to adriamycin and ifosfamide in a patient with sarcomatoid renal cell carcinoma*. Am J Clin Oncol, 2005. **28**(1): p. 107-8.
110. Fujiwara, Y., et al., *Remarkable shrinkage of sarcomatoid renal cell carcinoma with single-agent gemcitabine*. Anticancer Drugs, 2008. **19**(4): p. 431-3.
111. Dutcher, J.P. and D. Nanus, *Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy*. Med Oncol, 2011. **28**(4): p. 1530-3.
112. Janzen, N.K., et al., *Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease*. Urol Clin North Am, 2003. **30**(4): p. 843-52.

## 8. ÖZET

**AMAÇ:** Renal hücreli karsinomlar, farklı histolojik alt tipleri olan çoğunlukla tübül epitelinden köken alan, tanı anında metastatik olduklarında kötü prognoza sahip malignitelerdir. Vilip-1, nöronal kalsiyum sensör proteinlerinden biri olup hücre içi ikincil habercilerin düzeylerini etkileyerek hücrenin gelişimi, büyümesi ve farklılaşmasında rol oynamaktadır. Vilip-1 ile kanser ilişkisi üzerine birkaç çalışma olmasına rağmen daha önce RHK üzerine yapılmış çalışması bulunmamaktadır. Çalışmanın amacı RHK' de sağkalımın, klinikopatolojik özelliklerin ve prognoza etkili olan faktörlerin vilip-1 ile ilişkisini aydınlatmaktır.

**HASTALAR ve YÖNTEM:** Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nden 76 hasta alınmıştır. Hastalar metastatik ve opere olmak üzere 2 grupta incelenmiştir. Metastatik grupta 48 hasta, tanıda erken evredeki grupta ise 28 hasta bulunmaktadır. Hastaların tanı anındaki patoloji bloklarında vilip-1 ekspresyonuna immünohistokimyasal yöntemle bakılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

**BULGULAR:** Metastatik ve metastatik olmayan RHK grupların arasında vilip-1 boyanma yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,338$ ). Tanıda evre ile vilip-1 arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki tespit edildi ( $p=0,004$ ). Lenf nodu tutulumu ile vilip-1 arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,534$ ). Nekroz durumu, ISUP derecesi, Furhman grade'i, rabdoid/iğsi hücre varlığı, histolojik alt tip gibi histopatolojik özellikler ile vilip-1 istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiye sahipti ( $p<0,01$ ). Metastaz durumu ile vilip-1 arasında da anlamlı istatistiksel ilişki bulundu ( $p<0,01$ ). Vilip-1 ile progresyonsuz

sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ( $p=0,71$ ). Sunitinib tedavisi alan hastaların ortanca genel sağkalım süresi ile vilip-1 arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0,142$ ).

**SONUÇ:** Yapmış olduğumuz bu çalışma RHK hastalarında klinikopatolojik özelliklerin ve kötü prognozun vilip-1 ile ilişkisi üzerine yapılan ilk çalışmadır. Aynı zamanda RHK' de hedefe yönelik tedavi alan hastalar üzerinde vilip-1 ekspresyonunun değerlendirildiği ilk çalışma olması yönünden ayrı bir öneme sahiptir. Sunitinib tedavisi alanlarda vilip-1 ekspresyon durumunun medyan progresyonsuz sağkalım süresi ve medyan genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Sonuçta vilip-1' in RHK' de prognostik ve prediktif bir belirteç olmadığı tespit edilmiştir. Fakat vilip-1' in tümörün bazı histopatolojik özellikleriyle anlamlı ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Vilip-1' in RHK ve diğer kanserlerdeki rolünü daha iyi anlayabilmek için daha fazla hastayı içeren kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **9. SUMMARY**

**OBJECTİVES:** Renal cell carcinomas are malignites which have different histological subtypes, mostly sourced from tubul epithelial, and have bad prognosis when they are metastatic during diagnosis. Vilip 1 is one of the noronal calcium sensor proteins and plays role in developing, growing and differentiation of cells while affecting inner cell secondary messengers' degrees. Although several studies about cancer and vilip-1 relation, there is not any previous study

about renal cell carcinoma and vilip-1 relation. The purpose of the study is to lighten the relation of vilip-1 with the survival of renal cell carcinoma, features of clinicopathological and the factors of affecting prognosis.

**PATIENTS and METHODS:** 76 patients from Gazi University Medical Faculty were included in this study. The patients were examined in two groups, which are metastatic and non-metastatic. 48 patients are in the metastatic group and 28 patients are in the non metastatic group which is the early stage in diagnosis. During the diagnosis at pathological blocks of patients, the vilip-1 expressions were examined with immunohistochemical methods. The statistical analysis was made by using SPSS 18.0 programme.

**FINDINGS:** There was no meaningful statistical differences between metastatic and non metastatic renal cell carcinoma groups in term of staining percentage ( $P=0,338$ ). A meaningful statistical relation was detected between vilip-1 and diagnosis phase ( $p=0,004$ ). There was no statistical relation between vilip-1 and lymph nodes involvement ( $p=0,534$ ). A statistical meaningful relation was available between vilip-1 and necrosis status, ISUP degree, furhman grade, rabdoid/spindle cell existence histopatological properties like histological subtypes ( $p<0,01$ ). A meaningful statistical relation was also found between metastatis status and vilip-1. There was no a meaningful statistical relation between vilip-1 and the medium progression free survival time of the patients who take sunitinib treatment ( $p=0,71$ ). There was no a meaningful statistical relation between vilip-1 and the medium general survival time of the patients who take sunitinib treatment ( $p=0,142$ ).

**CONCLUSION:** This is the first study about the relation between vilip-1 and clinicopathological properties and bad prognosis on renal cell carcinoma patients. In addition, it has a special importance in terms of being the first study about assessment of vilip-1 expression on the patients who take result oriented treatment on renal cell carcinoma. It' s determined that there is no statistical meaningful effect on the median progression free survival time and median general survival time of vilip-1 expression status on who take sunitinib treatment. As a result, it' s determined that vilip-1 is not a predictive marker and a designator which affects prognosis on renal cell carcinoma. However, it was found that there is a meaningful relation between vilip-1 and several histopatological features of tumour. It is necessary to make comprehensive studies including more patients to understand the role of vilip-1 on renal cell carcinoma and other cancers.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Halil

**Soyadı:** Çınar

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Merkez/Tokat 01/02/1987

**Eğitimi:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Tokat Anadolu Öğretmen Lisesi

Fatih ilköğretim Okulu

**Yabancı Dili:** İngilizce