

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Mehmet ÇELİK

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU İLE RENAL  
HÜCRELİ KARSİNOM BİRLİKTELİĞİ OLAN  
HASTALARDA BRAF MUTASYONU**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Muhammed İkbâl ÇANDIR**

EDİRNE-2023



## TEŐEKKÜR

Tez sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteklerinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Çelik'e, uzmanlık eğitimimde emeği geçen, bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, beni bugünlere getirirken hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen pek kıymetli aileme, İç Hastalıkları Anabilim Dalından başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma ve daima yanımda olan Gamze'ye teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU .....	3
EPİDEMİYOLOJİ .....	3
ETİYOLOJİ .....	3
PATO FİZYOLOJİ .....	4
HİKAYE VE FİZİK MUAYENE .....	6
DEĞERLENDİRME .....	6
TEDAVİ YÖNETİMİ .....	7
EVRELEME .....	8
PROGNOZ .....	9
RENAL HÜCRELİ KARSİNOM .....	9
TANI .....	9
EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ .....	12
LOKAL/LOKOREJYONEL HASTALIĞIN YÖNETİMİ .....	12
METASTATİK HASTALIĞIN YÖNETİMİ .....	13
GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
BULGULAR .....	20
TARTIŞMA .....	27
SONUÇ .....	30
ÖZET .....	31
SUMMARY .....	32
KAYNAKÇA .....	34
EKLER	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>BRAF</b>	: B Tipi Raf Kinaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CcRCC</b>	: Clear Cell RCC
<b>FDG-PET/BT</b>	: Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
<b>MAPK</b>	: Mitogen Activated Protein Kinase
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MTOR</b>	: Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin
<b>PN</b>	: Parsiyel Nefrektomi
<b>PTK</b>	: Papiller Tiroid Karsinomu
<b>RAS</b>	: Rat Sarcoma
<b>RCC</b>	: Renal Cell Carcinoma
<b>RET/PTC</b>	: Rearranged in Transformation/Papillary Thyroid Carcinomas
<b>RN</b>	: Radikal Nefrektomi
<b>TKİ</b>	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
<b>VHL</b>	: Von Hippel-Lindau

## GİRİŞ VE AMAÇ

Papiller tiroid karsinomu (PTK), foliküler hücre farklılaşması ve bir dizi ayırt edici nükleer özellikler gösteren epitelyal bir malignitedir. En sık görülen tiroid neoplazmidir ve genel olarak en iyi prognozu taşır. 1975-2012 aralığında yapılan bir çalışmaya göre insidansı 100.000'de 14.9 olarak saptanmıştır (1-3). Papiller tiroid karsinomu, ağırlıklı olarak orta yaşlı erişkinlerde 3'e 1 kadın-erkek oranıyla görülür ve başvuruda ortalama yaş 50'dir. Çocuklarda nadir olmasına rağmen, PTK hala en yaygın pediatrik tiroid malignitesidir. Beyaz ırkı siyah ırktan daha sık etkiler (4). Etiyolojisinde radyasyon maruziyeti, bazı familyal sendromlar (familyal adenomatöz polipozis, Gardner sendromu, Werner sendromu, Karney kompleksi tip 1 gibi), diyetle yüksek miktarda iyot alımı ve önceden benign tiroid hastalığı öyküsü olması bulunmaktadır (5-7). Tanı aşamasında öncelikle ultrasonografi kullanılmakla birlikte; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pet/ct görüntüleme faydalanılabilmektedir. Tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Ardından risk sınıflamasına göre tiroid hormon supresyonu, radyoaktif iyot tedavisi ve özellikli hastalarda seçilebilecek radyoterapi ve kemoterapi tercih edilmektedir (8-14).

Renal korteksten kaynaklanan renal hücreli karsinomlar (RCC) yetişkin yaş grubunda görülen malignitelerin %2.4'ünü kapsamaktadır. Primer renal neoplazmların yüzde 80 ile 85'ini oluşturur. Renal pelvisin ürotelyal karsinomları böbrek tümörlerinin yaklaşık %8'ini oluştururken onkositomlar, toplayıcı kanal tümörleri ve renal sarkomlar gibi diğer parankimal epitelyal tümörler ise nadirdir. Nefroblastom (Wilms tümörü) çocuklarda yaygındır ve pediatrik malignitelerin %5-6'sını oluşturur (15, 16, 17). RCC, erişkinlerde en sık görülen böbrek kanseri türüdür. En sık 50 ile 70 yaşlarındaki erkeklerde görülür (18). RCC'nin kesin nedeni

bilinmemektedir. Ancak bazı faktörler riski artırır. Bunlar; ileri yaş, obezite, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, diyaliz tedavisi, polikistik böbrek hastalığı, Afro-Amerikan ırkı, orak hücre hastalığı ve böbrek taşlarıdır. Bazı herediter hastalıklar da RCC riskini arttırmaktadır. Bunlar; tuberoskleroz, Von Hippel-Lindau (VHL) sendromu, Birt-Hogg-Dube sendromu, herediter papiller renal karsinom, herediter leiomyomatozdur (19,20). Tedavisinde parsiyel ve radikal nefrektomi, kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, immunoterapi ve seçenekleri kısıtlı da olsa kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilmektedir (21, 22).

B tipi Raf kinaz (BRAF), “Mitogen Activated Protein Kinase” (MAPK) yolunu aktive ederek tümör oluşumunu tetikleyen, Raf kinazın major alt tipi olan sitoplazmik bir protein kinazdır (23). Patojenik PTK mutasyonları, çoğu hastada BRAFV600E mutasyonu, “Rearranged in Transformation/Papillary Thyroid Carcinomas” (RET/PTC) rearanjmanı ve/veya “Ras Sarcoma” (RAS) mutasyonunu olarak kendini gösterir(24). BRAFV600E mutasyonu sıklıkla ve spesifik olarak PTK'lerde %25~82.3 sıklıkta ortaya çıkarken, diğer tiroid tümörlerinde genellikle yoktur (25). Ek olarak, BRAF, mutant hücrelerinin kanser hücrelerine çoğalma yeteneğini artırabilmekte ve BRAFV600E mutasyonları yaygın olarak ilerlemiş PTK'de meydana gelmektedir (26). BRAF mutasyonlarının daha agresif klinikopatolojik özellikler ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olup olmadığı değişken ve tartışmalı olmakta beraber 2007'de PTK'de BRAF V600E'nin klinikopatolojik önemini inceleyen bir meta-analiz yayınlanmıştır (27). Bu çalışmada, BRAF mutasyonunun histolojik alt tip, ekstratiroidal yayılım varlığı ve daha yüksek klinik evre ile ilişkili olduğu saptanmıştır. RCC hastalarında görülen BRAF mutasyonu ise oldukça nadirdir. Ancak nadir de olsa BRAF mutasyonu olan vakalarda hedefe yönelik ajan seçilmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (28).

Literatürde RCC veya PTK hastalarında BRAF geninin araştırıldığı bir çok çalışma bulunmakla birlikte bu iki karsinom türünün birlikte bulunduğu hastalarda BRAF geninin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda RCC ve PTK birlikteliği olan hastalarda BRAF gen analizini değerlendirmeyi amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU**

Papiller tiroid karsinomu, epitelyal bir malignite olup en sık görülen tiroid neoplazmıdır ve en iyi prognozu taşır. Tümör genellikle irregüler solid bir kitle olarak görülür ancak nadir durumlarda kistik özellikler de gösterebilir. Lenfatiklere invaze olabilir. Hastaların yaklaşık %10'u ilk başvuruda metastatik hastalık ile başvurabilir. Prognoz 45 yaşın altındaki hastalar için iyidir (29,30).

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Papiller tiroid karsinomu, tüm tiroid kanseri vakalarının %80-85'ini oluşturan tiroid kanseri tipidir. İnsidansı 100.000'de 14.9'dur (1,2). Ağırlıklı olarak orta yaşlı erişkinlerde 3: 1 kadın-erkek oranı ile ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 50'dir. Çocuklarda nadir de olsa, PTK en sık görülen pediatrik tiroid malignitesidir. Beyazları siyahlardan daha sık etkiler (4).

### **ETİYOLOJİ**

#### **Radyasyona Maruziyet**

İyonize radyasyona maruz kalma öyküsü olan kişilerde papiller tiroid kanseri insidansı daha fazladır. 1940'lardan 1960'lara kadar çocukluk döneminde görülen çeşitli benign hastalıkları tedavi etmek için kullanılan baş ve boyuna eksternal düşük doz radyasyon tedavisinin, PTK'ye yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Radyoterapiden tümörün tanı almasına kadar geçen ortalama süre yaklaşık 10 yıldır ancak 30 yıldan uzun da olabilir(5).

Malign hastalıkların tedavisinde kullanılan yüksek radyasyon dozları (> 2000 cGy) PTK riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. 26 Nisan 1986'da meydana gelen Çernobil nükleer kazası, özellikle küçük çocuklarda, PTK insidansında artışa neden olmuştur (31).

### **Diyet**

Diyetle yüksek iyot alımı olan bölgelerde ve önceden benign tiroid hastalığı olan hastalarda PTK insidansı daha yüksektir (7).

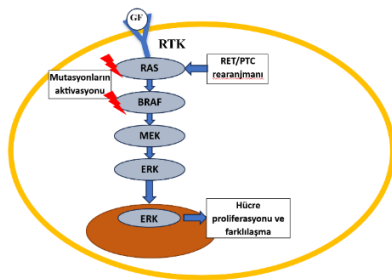
### **Genetik**

Familiyal adenomatöz polipozis, Werner sendromu ve Carney kompleksi tip 1 dahil olmak üzere PTK ile ilişkili birkaç ailesel sendrom vardır. Ailesel PTK vakaları, PTK'li tüm hastaların %5'inde bildirilmiştir ve daha agresif hastalık seyrine işaret edebilir (6).

### **PATOFİZYOLOJİ**

Papiller tiroid karsinomunda RET protoonkogeni, “Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1” (NTRK1) ve “Mesenchymal Epithelial Transition” (MET) geni aşırı ekspresyonu oluşabilir (32). Ayrıca BRAF genindeki mutasyonlar tespit edilmiş ve prognozla ilgili olduğu ortaya koyulmuştur (33, 34). PTK ve radyasyona maruz kalma arasındaki ilişki artık açıkça ortaya konmuştur.

Papiller tiroid karsinomu genellikle RET kromozomal rearanjmanı veya RAS veya BRAF proto-onkogenlerinin nokta mutasyonu ile karakterize edilir ve bunların tümü (MAPK) kaskadı aktivasyonunu tetikleyebilir (35). MAPK kaskadı Şekil 1’de görselleştirilmiştir.



**Şekil 1. MAPK kaskadı**

### **BRAF Onkogeni ve Papiller Tiroid Kanseri**

BRAF, RAS/MAPK yolu olarak bilinen sinyal yolunun bir parçasıdır. RAF serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesidir. BRAF'ın aktivasyonu, RAS'ın hücre zarına bağlanmasıyla sağlanır

(36). Bu kinazlar, yolağın aşağı akışındaki sinyalleri ileten ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozdan sorumlu birkaç genin ekspresyonunu düzenleyen MAPK sinyal kaskadının hücre içi efektörleridir (37).

Tiroid kanserinde nokta mutasyonları, kromozomal rearanjmanlar veya delesyonlar BRAF'ın aktivasyonuna yol açabilir (36). BRAFV600E, PTK'li hastalarda en sık bildirilen mutasyon iken (38), daha nadir görülen K601E mutasyonu, PTK'nın foliküler varyantında ve benign tiroid adenomlarında tespit edilmiştir (39). Daha önceki çalışmalar, BRAFV600E mutasyonunu kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir(27, 38). Bu mutantın yüksek kinaz aktivitesi, “Phosphatidylinositol 3-kinase and Akt Protein Kinase B” (PI3K-AKT) yolunun üyelerinin sekonder genetik değişimini kolaylaştırarak ve daha agresif bir kansere doğru ilerlemesine aracılık ederek PTK'de genetik kararsızlığa neden olabilir (37). O zamandan beri, bu mutasyonun lenf nodu metastazları, ekstratiroidal invazyon, nüks oranı ve ileri klinik evre gibi yüksek riskli klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini kabul eden birkaç meta-analiz de dahil olmak üzere birçok rapor yayınlanmıştır (40, 41, 42). Bununla birlikte, PTK'deki BRAFV600E mutasyonunun prognostik değeri, çok merkezli büyük bir retrospektif çalışmadan elde edilen istatistiksel verilerin, hasta yaşı, tiroid dışı invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi klinik ve klinikopatolojik risk faktörleri için ayarlandıktan sonra önemsiz olduğu gösterildiğinde sorgulanabilir hale gelmiştir (43). Yine de, Xing ve ark. sekiz farklı ülkeden 2000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilen bir sonuç, BRAFV600E mutasyonunun PTK nüksü riskini tahmin etmedeki potansiyel prognostik değerini bir kez daha vurgulamıştır (44).

### **Ras Onkogeni Ve Papiller Tiroid Kanseri**

BRAF'ın üst basamağı olan RAS, MAPK ve PI3K-AKT yollarıyla hücre büyümesini düzenleyen bir GTP bağlayıcı protein ailesidir (37). İnsan tümörlerinin neredeyse üçte biri RAS mutasyonları ile prezente olur. RAS mutasyonları ilk olarak 1988'de tiroid kanserinde rapor edilmiştir (45). Bunlar, foliküler adenomlar, foliküler karsinomlar, az diferansiye karsinomlar, andiferansiye karsinomlar ve papiller karsinomlar dahil olmak üzere çok çeşitli tiroid tümörlerinde bulunur. RAS gen ailesinin üç üyesinin (HRAS, NRAS ve KRAS) tiroid kanserinde mutasyona uğradığı gösterilmiştir. En yaygın RAS mutasyonları sırasıyla NRAS, HRAS VE KRAS genlerinde tespit edilmiştir (46). Bununla birlikte, RAS mutasyonlarının daha sonra PTK'den daha ağırlıklı olarak andiferansiye tiroid karsinomları ve anaplastik tiroid kanserleri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (47, 48). Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip 199

invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı vakalarının yakın tarihli bir raporunda, hastaların yarısından fazlası RAS mutasyonları ile ilişkili saptanmıştır.

## **HİKAYE VE FİZİK MUAYENE**

Papiller tiroid karsinomu genellikle servikal lenfadenopatisi olan veya olmayan asemptomatik ağrısız tiroid kitlesi olarak ortaya çıkar. Ses kısıklığı ve disfaji, vakaların yaklaşık %20'sinde meydana gelir ve vokal kord paralizi veya trakeal bası ile rekürrent laringeal sinir tutulumuna işaret eder. Lateral servikal nodal metastazlar, başvuru sırasında en sık ipsilateral tiroid lobundaki tümörlerden kaynaklanan hastaların %27'sinde rapor edilmiştir (49). Muayenede genellikle 5 cm'den küçük ağrısız sert bir lezyon saptanır. Kitle genellikle sabittir ve düzensiz sınırlara sahiptir.

## **DEĞERLENDİRME**

### **İnce İğne Aspirasyonu**

Genellikle PTK tespitinde kullanılan ilk tanı yöntemidir. PTK'den alınan ince iğne aspirasyon örnekleri genellikle sellülerdir ve arka planda kolloid iplikler nükleer veya kalsifik debrisler, makrofajlar veya stromal fragmanların bulunduğu papiller yapılanmalar gösterebilir. Tümör hücreleri, eozinofilik sitoplazmaya sahip olup büyük, uzunlamasına veya ovaldir. Çekirdekler uzamış, membranı kalınlaşmış, kromatinden temizlenmiş, oluklar ve psödo inklüzyonlar gösterir. Bu tümörler genellikle, ince ve kalın kolloid bir arka planda tek katmanlı tabakalar ve foliküler gruplar halinde düzenlenmiş genişlemiş foliküler hücreler gösterir (50, 51).

### **Laboratuvar Bulguları**

Çoğu hasta normal tiroid fonksiyonuna sahip olduğundan, tiroid fonksiyon testlerinin PTK tanısında sınırlı faydası vardır (52).

### **Radyografik Bulgular**

Ultrason, PTK için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Sonografik özellikler, irregüler sınırlara sahip hipoekoik veya izoekoik solid nodül, mikro kalsifikasyonlar, uzunluğun genişliğe göre fazla olması ve düzensiz iç vaskülariteyi içerir. Ultrason bulguları, anormal nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisine rehberlik etmesi için de çok değerlidir. Mikrokalsifikasyonlar bu kanser için oldukça spesifiktir. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon

Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (FDG-PET/BT) gibi diğer görüntüleme modalitelerine, ekstratiroidal yayılımın değerlendirmek, substernal kitlelerin varlığını değerlendirmek, tekrarlayan tümörleri saptamak ve tanısal doğruluğu artırmak için ihtiyaç duyulabilir (53).

## **TEDAVİ YÖNETİMİ**

### **Cerrahi**

Tedavi kararlarının temeli, klinik, görüntüleme ve sitolojik verileri içeren preoperatif risk değerlendirmesine dayanır. Seçimler, tanımlanabilir hastalığın yeri ve derecesine ayrıca tanımlanamayan hastalık odaklarının mevcut olma riskine bağlıdır (54).

Lobektomi, ekstratiroidal yayılım veya lenf nodu metastazı kanıtı olmayan 4 cm'den küçük unifokal tümörler için bir seçenektir. PTK >4 cm olan, gros ekstratiroidal yayılımı (klinik T4), nodlara (klinik N1), uzak bölgelere (klinik M1) klinik olarak belirgin metastatik hastalığı olan hastalar için, ilk cerrahi prosedür totale yakın veya total tiroidektomi ve bu prosedüre kontrendikasyon olmadıkça tüm primer tümörün büyük ölçüde çıkarılmasıdır. Ekstratiroidal yayılımı olmayan, cN0 ve 1 santimden küçük tiroid kanseri olan hastalarda cerrahi seçilirse, karşı lobun çıkarılması için endikasyonlar yoksa, ilk cerrahi prosedür tiroid lobektomisi olmalıdır. Önceden baş ve boyun radyasyonu, ailesel tiroid kanseri veya klinik olarak saptanabilir servikal nodal metastazların yokluğunda küçük, unifokal, intratiroidal karsinomlar için tiroid lobektomi tek başına yeterli tedavidir (8).

Profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu (ipsilateral veya bilateral), klinik olarak etkilenmemiş santral boyun lenf nodları olan (cN0) ilerlemiş primer tümörlü (T3 veya T4) veya klinik olarak tutulmuş lateral boyun nodları (cN1c) olan PTK hastalarında veya bu bilgiler tedavide daha sonraki adımları planlamak için kullanılacaksa tedavide düşünülmelidir (55).

Total tiroidektomi için NCCN (National Comprehensive Cancer Network) önerileri; bilinen uzak metastazlar, radyoterapi öyküsü, ekstratiroidal yayılım, bilateral nodüller, 4 cm'den büyük tümör, kötü diferansiye lezyon, pozitif servikal lenf düğümünden birisinin olmasıdır.

### **Adjuvan Radyoaktif İyot Tedavisi**

Tiroidektomiden sonra, PTK'lı hastalarda rezidüel normal tiroid dokusunu ablasyon için radyoaktif iyot tercih edilen tedavidir. Radyoaktif iyot tedavisi aşağıdaki durumlarda endikedir (11):

A. Tümörü >2 cm olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden biri olan hastalar:

- 1) Gros ekstrasitroidal yayılım,
- 2) >45 yaş,
- 3) Lenf nodu ve uzak metastazlar

B. Tümörü <2 cm ve uzak metastazı olan hastalar

Ameliyattan 4-6 hafta sonra radyoaktif iyot tedavisi verilir. Tedaviden önce, tiroid hormon replasman tedavisi durdurularak hipotiroidi indüklenir. Tedaviye artık radyoaktif iyot alımı görülmeyene kadar devam edilir. Radyoaktif iyotun potansiyel yan etkileri; siyaloadenit, geçici tirotoksikoz, pulmoner fibröz, kusma, beyin ödemi, infertilite, düşük de olsa lösemi, meme veya mesane kanseri riskidir (56).

### **Tiroid Hormon Tedavisi**

Tiroidektomiden sonra hastalar, genellikle levotiroksin ile monoterapi olarak ömür boyu tiroid hormon tedavisine ihtiyaç duyarlar. Tiroid Stimulan Hormon (TSH), kalan PTK hücrelerinin büyümesini destekleyebildiğinden, Levotiroksinin (LT4) dozajı başlangıçta tirotropinin baskılanmasını sağlayacak kadar yüksek olmalıdır. Tiroid fonksiyonu 6-8 hafta sonra kontrol edilmelidir. Sonuca bağlı olarak dozaj ayarlanmalıdır. TSH baskılayıcı tedavinin kullanımı, artan komplikasyon riski taşıdığı için dikkatli bir şekilde düşünülmelidir (8).

### **EVRELEME**

PTK için çeşitli evreleme sistemleri önerilmiştir ve gelişmeye devam etmektedir. “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) 8. TNM evrelemesine göre (57):

A. 55 yaşından küçük hastalar

- 1) Evre I: herhangi bir T, herhangi bir N ve M0 (tiroide lokalize kanser)
- 2) Evre II: herhangi bir T, herhangi bir N ve M1 (kanser servikal lenflere veya uzak organlara yayılmış)

B. 55 yaşından büyük hastalar

- 1) Evre I: T1 ya da T2, N0 ya da NX ve M0
- 2) Evre II: T1 ya da T2, N1 ve M0, veya T3, herhangi bir N ve M0
- 3) Evre III: T4a, herhangi bir N ve M0
- 4) Evre IVA: T4b, herhangi bir N ve M0
- 5) Evre IVB: herhangi bir T, herhangi bir N ve M1

## **PROGNOZ**

PTK sıklıkla bölgesel lenf nodlarına metastaz yapsa da, yine de genellikle mükemmel prognozu vardır. Bununla birlikte, kötü prognoza yol açabilecek birkaç klinikopatolojik özelliği bulunur (58).

PTK'nın kötü prognostik faktörleri şunlardır; tanıda ileri yaş, büyük tümör boyutu, ekstrasitroidal yayılım, erkek cinsiyet, daha az diferansiye veya solid alanlar, vasküler invazyon ve aneuploid hücre popülasyonu, daha agresif klinik davranışla ilişkili PTK alt tipleri; tall cell varyant, difüz sklerozan varyant, solid varyant oluşudur.

## **POSTOPERATİF TAKİP**

En az 5 yıl boyunca nüksü tespit etmek için her 6-12 ayda bir takip gereklidir. TSH, tiroglobulin ve anti tiroglobulin seviyeleri ölçülmelidir (59).

## **RENAL HÜCRELİ KARSİNOM**

Böbrek kaynaklı kanserler, erkeklerde ve kadınlarda tüm erişkin malignitelerinin sırasıyla %5'ini ve %3'ünü oluşturur, erkeklerde en yaygın 7., kadınlarda en yaygın 10. kanserlerdir (60). Bununla birlikte, mevcut istatistikler sadece renal parankimal tümörleri değil aynı zamanda renal pelvisin ürotelyal kanserini de içerir; renal hücreli karsinom (RCC), tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur.

Sigara içimi, obezite ve hipertansiyon gibi RCC risk faktörlerinin ötesinde, trikloroetilen gibi faktörlerin koruyucu rolü olduğu bilinmektedir (61). Yakın zamanda yayınlanan 699 RCC hastası ve 1001 kişilik kontrol grubunun olduğu çalışmada, kafeinli kahve tüketiminin RCC riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulundu; ilginç bir şekilde, kafeinsiz kahve, agresif "Clear Cell RCC" (ccRCC) için artan riskle ilişkilendirilmişti (62).

Ayrıca RCC, son dönem böbrek yetmezliği veya edinsel böbrek kistik hastalığı olan hastalarda ve diyaliz hastalarında, renal transplant olanlarda veya tüberoskleroz sendromu olanlarda daha yaygın görünmektedir (63, 64).

Tüm RCC'lerin yaklaşık %2-3'ü kalıtsaldır. Her biri farklı genetik temele ve fenotipe sahip birkaç otozomal dominant sendrom tanımlanmıştır, en yaygın olanı VHL hastalığıdır. Multipl ve bilateral lezyonları olan hastalar, tanınmaları önemli olduğundan, bu mutasyonlar için test edilmelidir (65).

## **TANI**

Günümüzde RCC'lerin çoğu insidental saptanmaktadır, bu da klasik RCC triadını (yan ağrısı, gros hematüri ve palpabl abdominal kitle) geçmişe göre daha az sıklıkta saptanabilir hale

getirmektedir. Çoğu RCC vakasından görüntüleme (genellikle ultrason) ile şüphelenilir. Lokal invazivlik, lenf nodu tutulumu veya uzak metastazların değerlendirilmesinde BT kullanılabilir. MRG, tümör trombusunun lokal ilerleyişini ve venöz tutulumunu araştırmak için ek bilgi sağlayabilir (66).

RCC'nin doğru evrelemesi için kontrastlı toraks, abdominal ve pelvik BT zorunludur; klinik veya laboratuvar belirti veya semptomları göstermedikçe, rutin uygulama için kemik taraması veya beyin BT ya da MRG kullanılması önerilmez. BT kontrast maddesine alerji veya böbrek yetmezliği durumunda, evreleme abdominal MRG ile birlikte kontrastsız yüksek çözünürlüklü toraks BT ile yapılır. FDG-PET, RCC'nin tanı ve evrelemesinde standart bir araştırma değildir ve kullanılmamalıdır (67).

Renal tümör kor biyopsisi, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile malignitenin histopatolojik olarak doğrulanmasını sağlar. Özellikle ablatif tedaviler ile tedaviden önce ve metastatik hastalığı olan hastalarda sistemik tedaviye başlamadan önce önerilir. Komplikasyonlar nadirdir ve teşhis doğruluğu yüksektir (68). Nihai histopatolojik tanı, sınıflandırma, evreleme ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, nefrektomi örneğine dayanır.

### **Patoloji Değerlendirmesi**

CcRCC'ler erişkinlerdeki malign renal tümörlerin %80'inini oluşturur, geri kalan %20'si farklı histolojik, moleküler ve sitogenetik profillere sahip birkaç histolojik alt tipe karşılık gelir (69). Papiller ve kromofob RCC'ler, ccRCC olmayanların %80'ini oluşturur.

“International Society of Urological Pathology” (ISUP) konsensüsü ve “World Health Organization” (WHO) 2016 RCC sınıflandırması tarafından rutin uygulamada bildirilmek üzere doğrulanan prognostik faktörler; tümör histolojik alt tipi, sadece ccRCC ve papiller RCC için geçerli olan ISUP nükleolar derecesi (önceki Fuhrman derecesi yerine), 4. derece bir tümörü tanımlayan sarkomatoid ve/veya rabdoid farklılaşma, nekroz varlığı, mikroskopik vasküler invazyonun varlığı, patolojik tümör, lenf nodu ve metastaz (pTNM) evrelemesi ve non-neoplastik böbrek dokusunun tanımlanmasıdır (70).

### **Genetik**

CcRCC'de, VHL tümör baskılayıcı gen en sık mutasyona uğrayan gendir (71, 72) ve bunun genetik ve/veya epigenetik mekanizmalar yoluyla kaybı onkojenik olayın en erken basamağıdır (73, 74). VHL, proteazom aracılı bozunma için “Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha” (HIF-1a) ve HIF-2a'yı ubiquitine eden bir E3 ligaz kompleksinin substrat tanıma bileşenidir (75, 76, 77). Bu nedenle VHL kaybı, yeterince oksijenlenmiş doku mikro ortamına

rağmen HIF proteinlerinin anormal birikimine yol açar. Bu da anjiyogenez, glikoliz ve apoptozu düzenleyen HIF hedef genlerinin kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanır. Buna göre, ccRCC tümörleri lipidler ve glikojenler açısından zengindir ve oldukça vaskülerdir (78, 79). Bu, birincil tedavide “Vascular Endothelial Growth Factor”ü (VEGF) ve reseptörü “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor”ünü (VEGFR) inhibe eden ajanların neden metastatik ccRCC için etkili tedaviler olduğunu gösterir (67, 80, 81). Bununla birlikte, ccRCC gelişimi VHL kaybı tek başına yetersizdir (75). Bu sonuçlar, ccRCC'nin gelişmesi için muhtemelen ek genetik ve/veya epigenetik olayların gerekli olduğunu göstermektedir (82).

Bu olayları tanımlamak için büyük çaplı kanser genomik projeleri yapılmış ve ccRCC'de “Polybromo 1” (PBRM1) (tümör örneklerinin %29-41'i), SETD2 (%8-12), “BRCA1 Associated Protein-1” (BAP1) (%6-10), “Lysine Demethylase 5C” (KDM5C) (%4-7) ve “Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin” (MTOR) (%5-6) dahil olmak üzere birkaç yeni yaygın mutasyon ortaya çıkmıştır (71, 83, 84, 85). İlginç bir şekilde; PBRM1, SETD2 ve BAP1, kromozom 3p21'de bulunur ve tümör baskılayıcı olarak işlev görür (71, 83, 84). VHL geninin de 3p25'te bulunduğundan, 3. kromozomun kısa kolunun tek bir kopya kaybı, bu dört tümör baskılayıcı genin haploimmun yetmezliği ile sonuçlanacak ve 3p kaybının neredeyse evrensel bir olay olduğu gerçeğini doğrulayacaktır (73). Buna karşılık, MTOR mutasyonları “missense” mutasyonlardır ve fonksiyonel olarak aktive edicidir (85, 86). Bu da everolimus ve temsirolimus dahil olmak üzere MTOR yolağı inhibitörlerinin etki mekanizmasını açıklayabilir (87, 88).

Bireysel mutasyonların patogeneze nasıl katkıda bulunduğu ve prognostik veya prediktif biyobelirteçler olarak değerleri büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. VHL'nin inaktivasyonunun, ccRCC'nin başlatıcı olayı olmasına rağmen, mutasyon durumunun klinik üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Oysa PBRM1, SETD2, BAP1 ve KDM5C mutasyonlarının kötü klinik gidişle ilişkili olduğu gösterilmiştir (89, 90, 91).

Literatüre göre, BRAF onkogenindeki mutasyonların renal hücreli karsinom gelişiminde rol oynamadığı gösterilmiştir. “The National Cancer Institute”ün (NCI) kanser genom atlası RCC’de VHL, PBRM1, SETD2, “Phosphatase and tensin homolog” (PTEN), MTOR ve “Tumor Protein 53” (TP53) olmak üzere önemli ölçüde mutasyona uğramış 19 gen tanımlamıştır. BRAF'taki mutasyonlar önemli olarak tanımlanmamıştır (71). Ancak literatürde BRAF mutasyonu olan ve hedefe yönelik ajan ile tedaviye iyi yanıt veren vakalar da bulunmaktadır (28).

## EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

### Evreleme

Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) TNM 8 evrelemesi kullanılmaktadır (92).

### Risk Değerlendirmesi

RCC'nin çeşitli klinik seyrinin olması, hastaların bireysel riskini değerlendirebilmek için farklı prognostik modellerin geliştirilmesini sağlamıştır. Hastalığın yayılımı, histolojisi, evrelemesi ve klinik faktörlerin prognostik değeri olduğu kabul edilmiştir ve lokalize veya metastatik hastalıkta kullanılabilir (93).

**Lokalize hastalık:** RCC'de prognozu değerlendirmek için farklı pre-op ve post-op skorlar geliştirilmiştir ve bunlar riske göre uyarlanmış takip stratejileri için kullanılmaktadır. Entegre prognostik skorların, tümör özelliklerine göre bazı prediktif avantajları vardır ve tercihen kullanılır. Bu modeller histolojik ve klinik faktörlerden oluşmaktadır. "Stage, Size, Grade, and Necrosis" (SSIGN) skorunun (94) ve "University of California Los Angeles Integrated Staging System" (UISS) skorunun (95) en son modifikasyonları sıklıkla kullanılmaktadır (95).

**İlerlemiş hastalık:** "Memorial Sloan Kettering Cancer Center" (MSKCC) sistemi metastatik RCC'de sitokin tedavisi sırasında risk değerlendirmesi için altın standarttır (96). Uyumu arttırmak için "International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium" (IMDC) skoru kullanılmaktadır (97). IMDC skoru 6 parametre içerir. Daha önce tedavi edilmiş metastatik RCC hastalarının 2. Basamak tedavisinin değerlendirilmesinde IMDC skoru önem kazanmıştır (98).

## LOKAL/LOKOREJYONEL HASTALIĞIN YÖNETİMİ

### Cerrahi ve Lokal Tedavinin Rollerini

**T1 Tümörler (<7cm):** Parsiyel nefrektomi (PN), 7 cm'ye kadar olan organa sınırlı tümörlerde tercih edilen seçenektir (99). PN teknik olarak mümkün değilse laparoskopik radikal nefrektomi (RN) önerilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, soliter böbrek veya iki taraflı tümörleri olan hastalarda, tümör boyutu sınırlanması olmaksızın PN standart tercihtir.

Küçük kortikal tümörü ( $\leq 4$  cm) olan, fragil, yüksek cerrahi riski olan ve tek böbreği olan, bozulmuş böbrek fonksiyonu, kalıtsal RCC veya çoklu iki taraflı tümörleri olan hastalarda

“Radiofrequency ablation” (RFA), “Microwave Ablation” (MWA) veya “Cryoablation” (CA) tedavileri uygulanabilir seçeneklerdir (100).

Komorbiditeleri olan veya yaşam beklentisi kısa olan ve <40 mm boyutunda solid renal tümörleri olan yaşlı hastalarda aktif sürveyans bir seçenektir. Renal tümörlerin büyümesi (ortalama 3 mm/yıl) çoğu vakada yavaştır ve %1-2 oranında metastatik hastalığa progresyon rapor edilmiştir (101). Bu durumda malign olmayan tümörlerin insidansı nedeniyle, küçük kitleleri olan hastalara böbrek biyopsisi önerilir.

**T2 Tümörler (>7 cm):** Laparoskopik radikal nefrektomi uygun seçenektir (102).

**T3 ve T4 Tümörler (Lokal ileri RCC):** Bu hasta grubunda açık radikal nefrektomi standart yaklaşımdır. Abdominal BT ile adrenal invazyon veya lenf nodu invazyonu olmadığı sürece adrenalectomi veya lenf nodu diseksiyonu önerilmez (103).

### **Adjuvan Tedavi**

Adjuvan sunitinib, ile ilgili birkaç RKÇ bildirilmiştir(104, 105). Bunlara göre hastalıksız sağkalım için pozitif sonuçlar mevcuttur ancak toplam sağkalıma herhangi bir faydası yoktur. Bu sonuç sunitinibin “U.S. Food and Drug Administration” (FDA) tarafından onaylanmasına yol açmıştır. “The European Medicines Agency” (EMA) ise, risk ve klinik fayda arasındaki dengesizlik nedeniyle tedaviyi onaylamamıştır. Ayrıca S-TRAC, ASSURE ve PROTECT çalışmalarının yeni bir havuzlanmış analizi, lokal veya bölgesel orta/yüksek riskli rezeke edilmiş RCC'li hastalarda adjuvan VEGFR tedavisi ile hastalıksız sağkalım veya toplam sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koyulamamıştır (106).

## **METASTATİK HASTALIĞIN YÖNETİMİ**

### **Cerrahi ve Lokal Tedavinin Yeri**

Performansı iyi olan hastalarda “Cytoreductive Nephrectomy” (CN) önerilmektedir (107). İki randomize çalışma (CARMENA ve SURTIME), VEGFR-hedefli tedavide CN'nin rolünü araştırmıştır (108, 109). SURTIME yetersiz olsa da, CARMENA, medikal tedavi gerektiğinde asemptomatik primer tümörleri olan MSKCC orta ve düşük riskli hastalarda CN'nin artık standart tercih olarak kabul edilmemesi gerektiğini göstermiştir. Açık CN, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ancak primer tümöre bağlı lokal semptomları olan veya sistemik tedaviye neredeyse tam yanıt veren hastalarda sekonder CN bir seçenek olmaya devam etmektedir. CARMENA ve SURTIME sonuçları, başlangıç tedavisi için aday olup, düşük

metastatik yükü olan hastalarda, iyi performansı olan, düşük ve orta riskli hastalarda CN'yi terk etmek için kullanılmamalıdır. Zaten her iki çalışmada da sunitinib tedavisine başlanması gereken metastatik yükü orta-yüksek olan hastalar alınmıştır.

### Sistemik Tedavinin Yeri

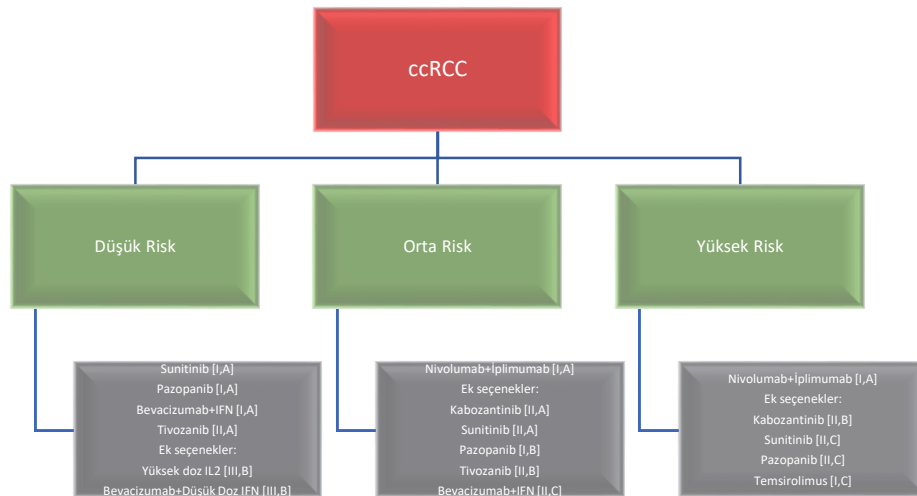
Çalışmaların çoğu berrak hücreli karsinom ile ilgili olduğundan, öneriler de genellikle bununla ilgilidir. Risk sınıflamasına göre tedavi önerileri de değişmektedir (110).

**1. Basamak tedavi:** ccRCC'de birinci basamak sistemik tedavi için algoritma Şekil 2'deki gibidir. VEGF hedefli üç ajan (bevacizumab, sunitinib, pazopanib) çoğunlukla düşük ve orta riskli hastalarda kullanılmaktadır (111, 112, 113). Ek olarak, selektif VEGF inhibitörü olan tivozanibin, özellikle iyi riskli hastalarda sorafenibe kıyasla progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (114).

Temsirolimus, sadece yüksek riskli hastalarda, IFN'ye karşı test edilmiş ve bu hasta popülasyonunda toplam sağkalımda iyileşme olduğuna dair kanıtlar göstermiştir (115).

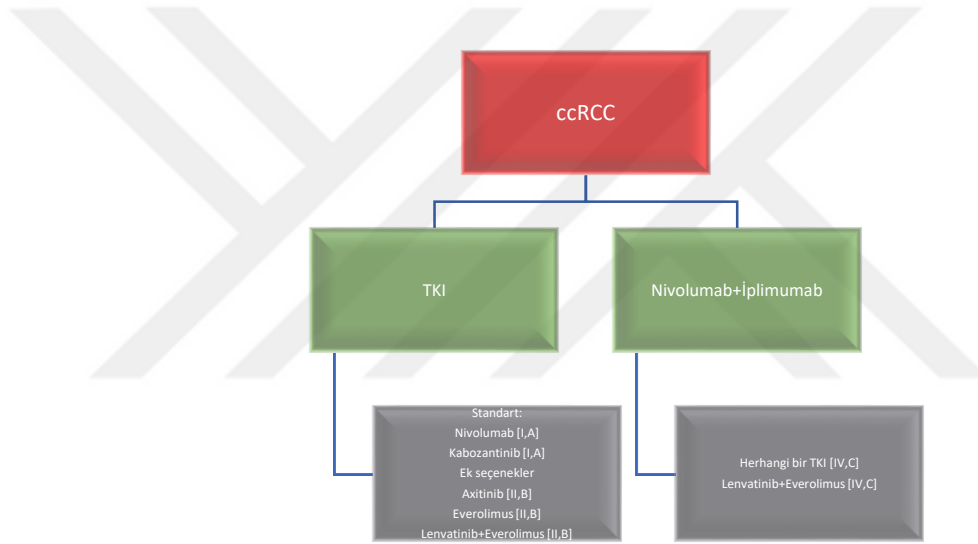
Son zamanlarda, büyük bir faz III çalışması, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun orta ve yüksek riskli hastalarda sunitinib'den üstün olduğunu, ancak düşük riskli hastalarda üstün olmadığını göstermiştir (116). Düşük riskli hastalarda sunitinibe olan yanıt daha yüksek sonuçlanmıştır.

Son olarak, randomize bir faz II çalışmasına bağlı olarak kabozantinib, progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranı açısından sunitinib'ten daha üstün saptanmış ve orta ve yüksek riskli hastalarda 1. basamak tedavi seçeneği olarak EMA tarafından onaylanmıştır (117).



Şekil 2. 1. Basamak tedavi

**2. Basamak tedavi:** ccRCC'de ikinci basamak sistemik tedavi için algoritma Şekil 3'deki gibidir. VEGF hedefli tedavi ile birinci basamak tedaviden sonra hem axitinib hem de everolimus tedavi seçeneğidir (118, 119). Son faz III çalışmalarına göre, sorafenib de bir seçenek olarak kullanılabilir. İkinci basamak tedavi, nivolumab ve kabozantinibin, everolimusa genel sağkalımda olan üstünlüğünü gösteren iki büyük çalışmanın sonucuyla önemli ölçüde değişmiştir (120, 121, 122). Lenvatinib ve everolimus kombinasyonunun, 150 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmaya bağlı olarak, everolimusa göre sağkalıma daha faydalı olduğu görülmüştür (123). Ancak, çalışmanın katılımcı sayısı sebebiyle, öncelikle nivolumab veya cabozantinib verilemediğinde kabul edilebilir bir seçenek olarak düşünülmelidir. Bu ilaçlardan hiçbiri yoksa, everolimus veya axitinib kullanılabilir.

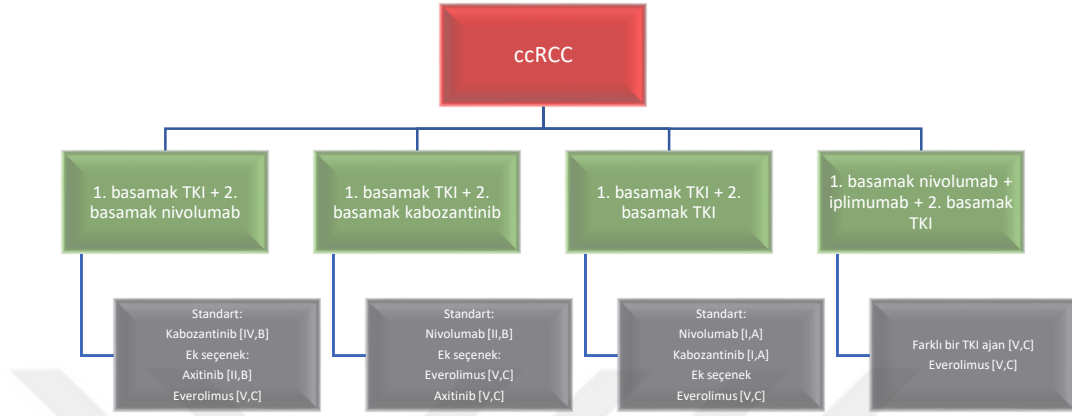


**Şekil 3. 2. Basamak tedavi**

**3. Basamak tedavi:** ccRCC'de üçüncü basamak sistemik tedavi için algoritma Şekil 4'teki gibidir. İkinci basamak tedavinin sonrasında, mümkün olduğunda klinik araştırmalara kayıt yapılması önerilir. Ancak, nivolumab ve kabozantinib ile yapılan son araştırmalara bağlı olarak farklı durumlar tanımlanmalıdır.

Daha önce iki sefer TKİ (tirozin kinaz inhibitörü) ile tedavi edilen hastalarda nivolumab veya cabozantinib önerilir. Bu ilaçlardan hiçbiri mevcut değilse, everolimus kabul edilebilir bir seçenektir. Daha önce birer sefer TKİ ve nivolumab ile tedavi edilen hastalarda, mümkünse kabozantinib önerilir. Kabozantinib yokluğunda, everolimus veya axitinib kullanılabilir. Daha önce birer sefer TKİ ve kabozantinib ile tedavi edilen hastalarda nivolumab önerilir ve everolimus veya aksitinib kabul edilebilir seçeneklerdir (124).

Daha önce VEGF hedefli tedavi ve MTOR inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda sorafenibin faydası gösterilmiştir (125). Ancak bu hastalarda nivolumab veya kabozantinib önerilebilir. Son olarak, başka bir TKİ veya aynı TKİ ile tekrar tedavi verilebilir.

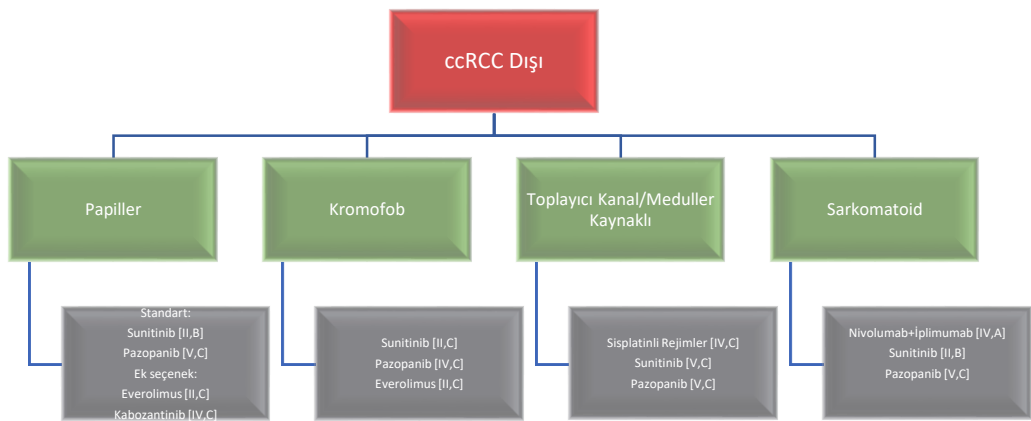


**Şekil 4. 3. Basamak tedavi**

### ccRCC Dışı Hastalarda Medikal Tedavi

Nadir görülen bu histolojik alt tiplerle klinik veriler sınırlıdır. Bu nedenle hastaların klinik araştırmalara katılmaları tavsiye edilir. Klinik çalışmalar genellikle TKİ veya mTOR inhibitörlerine dayanmaktadır (126, 127).

ccRCC dışı hastalarda birinci basamak sistemik tedavi algoritması Şekil 4'te sunulmaktadır:



**Şekil 5. ccRCC dışı tedavi**

Birinci basamak tedaviden sonra, mevcut verilere dayalı olarak herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ccRCC dışı en yaygın tümörler olan papiller tümörler için,

ccRCC algoritmasının kullanımı kabul edilebilir bir seçenektir (128). Bu genel önerilere ek olarak, bazı özel durumlar da dikkate alınmalıdır.

### **Radyoterapinin ve Bifosfonatların Rolü**

RCC'nin radyosensitivitesi mükemmel olmasa da radyorezistan da değildir. RT'nin RCC de semptomatik rahatlama sağladığı ve lokal kontrolde iyi olduğu gösterilmiştir. Yine de RT'nin neoadjuvan veya adjuvan ortamda kullanımına dair güncel bir kanıt yoktur (129).

RCC'nin yaygın kemik metastazında, zoledronik asit ile bisfosfonat tedavisinin hastalarda iskeletle ilişkili olayları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (130). “Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta” (RANKL) inhibitörünün reseptör aktivatörü olan denosumabın, randomize bir çalışmada ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süreyi 4.3 ay uzattığı ve zoledronik asitten daha az potent olmadığı gösterilmiştir (131).

### **TAKİP, UZUN DÖNEM SONUÇLAR VE SAĞKALIM**

Metastatik hastalıkta, gecikmiş tedaviye kıyasla metastazın erken tedavisinin, daha iyi sonuçlara yol açtığına dair bir kanıt yoktur. Herhangi bir takip protokolünün erken RCC'de olduğu kadar ileri RCC'de de sonucu etkilediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yine de mükemmel olmasa da “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST), ilaç etkinliğini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir (132).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız 01.01.2007-01.03.2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı ve Medikal Onkoloji polikliniğinde tanı alan ve takip edilen 10 adet PTK ve RCC tanılı hasta ile gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmamız için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 2023/37 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

### **HASTA SEÇİMİ**

2007- 2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, PTK ve RCC tanısı almış 10 hasta çalışma kapsamına alındı.

Başka herhangi bir malignite ile takip edilmekte olan, 18 yaşın altında olan, verileri tam olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar; cinsiyet, tanı anındaki yaş, PTK ve RCC operasyon öyküsü, operasyon tipi, materyallerinin tümör boyutu, tümör alt tipi, evrelemesi, multifokalitesi, bilateralitesi, ekstratiroidal yayılımı, lenfovasküler invazyonu olup olmaması, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı olup olmaması, RCC nükleer grade durumu, radyoaktif iyot uygulanıp uygulanmaması, BRAF pozitif veya negatif olmasına göre gruplandırılarak incelendi. Vakaların evrelemeleri 8. güncelleme AJCC TNM sınıflamasına göre belirlendi (133, 134).

### **HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden retrospektif olarak tarama yapılarak papiller tiroid karsinomu ve renal hücreli karsinom tanısı almış (hangi sırayla tanı aldığı

önemsenmemiştir) hastaların, takipleri sırasında prognozu ve klinik bulgularını değerlendirmek amacıyla Illumina marka NextSeq500 model cihaz kullanılarak yeni nesil dizileme yöntemiyle yapılan moleküler test sonuçları histopatolojik ve klinikopatolojik özellikleriyle değerlendirilmiştir.

### **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Elde edilen veriler istatistiksel olarak “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA programı yardımıyla değerlendirildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ortanca (medyan) (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-Kare analizi, Fisher’in Kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton Kesin testi ile incelendi. Sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişki Mann Whitney-U testi ile incelendi. Yapılan analizlerde p değeri 0,05’in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

### **ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ**

Çalışmaya dahil edilen toplam 10 hastanın 3'ü (%30,0) kadın; 7'si (%70,0) erkek olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların medyan yaşı 58,5 (48,0-67,0) olup medyan yaş kadınlarda 59,0 (58,0-60,0); erkeklerde 55,0 (48,0-67,0) olarak izlenmiştir.

### **TOTAL TİROİDEKTOMİ PATOLOJİ SONUÇLARININ İNCELENMESİ**

Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın total tiroidektomi patoloji sonucunda yer alan tümör çapı, çapına göre grupları, evreleri, histolojik alt tipleri ve tümör davranış şekilleri ile ilgili veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1. Total tiroidektomi patoloji sonuçlarının dağılımı**

		<b>n (%)</b>
<b>Tümörün çapı (/cm)</b>		0,8 (0,2-3,5)*
<b>Çapına göre tümör grupları</b>	<b>&lt;1 cm</b>	5 (%50,0)
	<b>1-2 cm</b>	2 (%20,0)
	<b>2-3 cm</b>	-
	<b>≥3 cm</b>	3 (%30,0)
<b>TNM evreleme</b>	<b>Evre 1</b>	5 (%50,0)
	<b>Evre 2</b>	3 (%30,0)
	<b>Evre 3</b>	2 (%20,0)
	<b>Evre 4</b>	-
<b>Histolojik alt tip</b>	<b>Klasik tip</b>	5 (%50,0)
	<b>Onkositik tip</b>	1 (%10,0)
	<b>Foliküler tip</b>	4 (%40,0)
<b>Multifokalite varlığı</b>	<b>Var</b>	8 (%80,0)
	<b>Yok</b>	2 (%20,0)
<b>Bilateralite varlığı</b>	<b>Var</b>	5 (%50,0)
	<b>Yok</b>	5 (%50,0)
<b>Ekstratiroidal tutulum</b>	<b>Var</b>	4 (%40,0)
	<b>Yok</b>	6 (%60,0)
<b>Lenf nodu metastazı durumu</b>	<b>N0</b>	5 (%50,0)
	<b>N1a</b>	3 (%30,0)
	<b>N1b</b>	2 (%20,0)
<b>Lenfovasküler invazyon durumu</b>	<b>Var</b>	3 (%30,0)
	<b>Yok</b>	7 (%70,0)
<b>Uzak metastaz varlığı</b>	<b>Var</b>	-
	<b>Yok</b>	10 (%100,0)

\*Medyan (minimum-maksimum)

Total tiroidektomi patoloji sonuçlarına göre 10 hastanın 8'i operasyon sonrası RAİ tedavisi almış olup 2 (%20,0) hastaya postop RAİ uygulanmamıştır.

### **RENAL HÜCRELİ KARSİNOMA YÖNELİK VERİLERİN İNCELENMESİ**

Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın hepsinde RCC tanısı mevcut olup hastaların operasyon durumu, operasyon sonrası alınan patolojik materyalden elde edilen tümör çapı, multifokalite, evreleme, histolojik alt tip, nükleer grade, lenf nodu metastazı durumu gibi verilerin dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2. RCC tanısı ile ilişkili verilerin dağılımı**

		<b>n (%)</b>
<b>Operasyon durumu</b>	<b>Radikal nefrektomi</b>	7 (%70,0)
	<b>Parsiyel nefrektomi</b>	2 (%20,0)
<b>Primer tümör çapı (/cm)*</b>		5, (3,0-12,0)
<b>Çapına göre tümör grupları*</b>	<b>&lt;4cm</b>	1 (%12,5)
	<b>4-7cm</b>	4 (%50,0)
	<b>&gt;7cm</b>	3 (%37,5)
<b>Multifokalite varlığı*</b>	<b>Var</b>	2 (%25,0)
	<b>Yok</b>	6 (%75,0)
<b>Tümör Evresi*</b>	<b>Evre 1</b>	3 (%30)
	<b>Evre 2</b>	1 (%10)
	<b>Evre 3</b>	2 (%20)
	<b>Evre 4</b>	4 (%40)
<b>Histolojik alt tipleri</b>	<b>Berrak hücreli</b>	6 (%60,0)
	<b>Papiller</b>	1 (%10,0)
	<b>Kromofob</b>	3 (%30,0)
<b>Nükleer grade*</b>	<b>Grade 1</b>	1 (%12,5)
	<b>Grade2</b>	6 (%75,0)
	<b>Grade 3</b>	1 (%12,5)
<b>Lenf Nodu metastazı durumu*</b>	<b>N0</b>	8 (%100,0)
	<b>N1</b>	-
	<b>N2</b>	-
<b>Uzak metastaz varlığı*</b>	<b>Var</b>	4 (%40,0)
	<b>Yok</b>	6 (%60,0)

\* 8 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

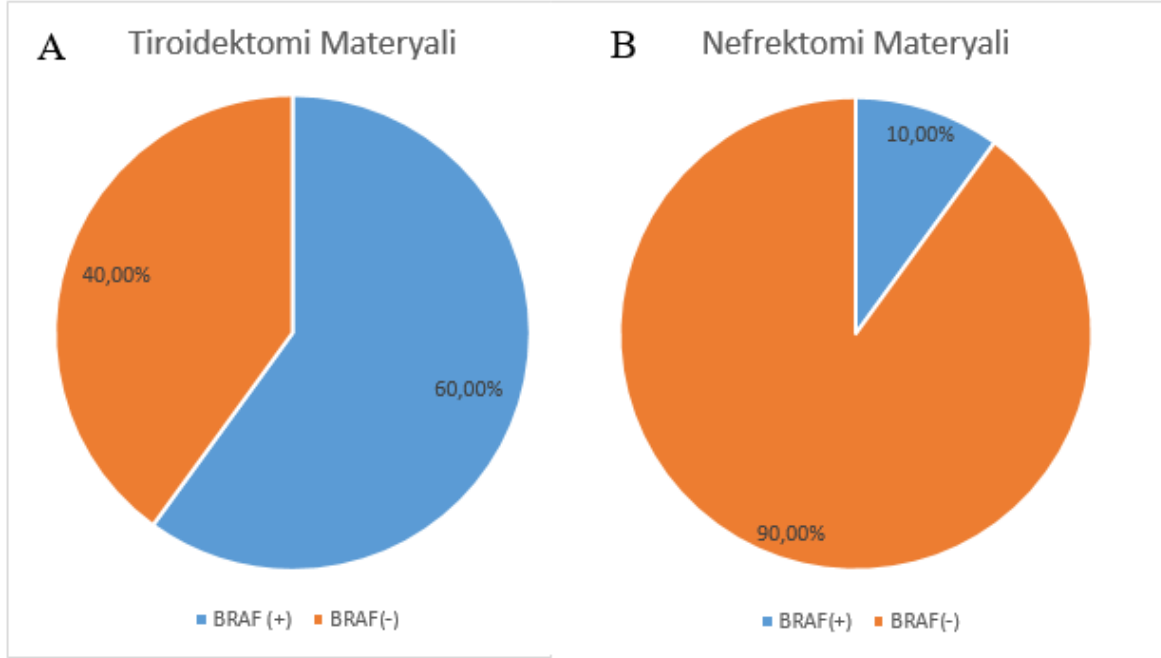
Tüm hastaların hasta bazlı total tiroidektomi ve nefrektomi patolojilerine ait verileri Tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3. Vaka bazlı tüm parametrelerin dağılımı**

Olgu	Tanımlayıcı özellikleri		Total Tiroidektomi Patoloji Sonuçları									Nefrektomi Patoloji Sonuçları						
	Cins	Yaş	TÇ	MV	TNME	BV	ETT	HAT	LN	UM	OD	TÇ	MV	TNME	HAT	NG	LN	UM
1	E	67	3,5	H	3	E	E	Onkositik	Pn1b	H	TT	3,0	E	3	KR	1	N0	H
2	E	48	0,2	H	1	H	H	Klasik	Pn0	H	TT	12,0	H	3	CC	2	N0	H
3	E	65	1,0	H	3	H	E	Klasik	Pn1a	H	TT	10,0	H	2	CC	2	N0	H
4	K	60	1,2	H	2	H	E	Klasik	Pn1b	H	TT	4,5	H	1	KR	2	N0	H
5	E	50	3,5	H	2	H	H	Klasik	Pn1a	H	TT	4,7	E	1	PA	2	N0	H
6	K	58	0,4	H	1	E	E	Foliküler	Pn0	H	TT	5,5	H	4	CC	2	N0	E
7	E	51	3,0	H	2	H	H	Foliküler	Pn1a	H	TT	11,0	H	4	KR	3	N0	E
8	E	55	0,5	E	1	E	E	Foliküler	Pn0	H	TT	-	-	4	CC	3	-	E
9	K	59	0,4	E	1	E	E	Klasik	Pn0	H	TT	4,5	H	1	CC	2	N0	H
10	E	66	0,6	H	1	E	E	Foliküler	Pn0	H	TT	-	-	4	CC	-	-	E

**Cins:** Cinsiyet; **E:** Erkek; **K:** Kadın; **T.Ç.:** Tümör Çapı; **M.V.:** Multifokalite Varlığı; **TNME.:** TNM Evrelemesi; **BV:** Bilateralite Varlığı; **ETT:** Ekstratiroidal Tutulum **HAT:** Histolojik Alt Tip; **C.C.:** Clear Cell; **KR.:** Kromofob; **PA.:** Papiler; **NG:** Nükleer Grade; **LN:** Lenf Nodu Metastazı Durumu; **UM:** Uzak Metastaz Varlığı; **OD:** Operasyon Durumu; **T.T.:** Total Tiroidektomi; **R.N.:** Radikal Nefrektomi; **P.N.:** Parsiyel Nefrektomi

Hastaların total tiroidektomi materyali ile nefrektomi materyallerindeki BRAF sonuçlarının dağılımı Şekil 1’de sunulmuştur.



A- Tiroidektomi materyalinde; B-Nefrektomi Materyalinde

### Şekil 6. Materyallerdeki BRAF sonuçlarının dağılımı

Tiroidektomi materyalinden bakılmış olan BRAF sonuçlarına göre gruplandırılan vakalarda tanımlayıcı özellikler ve patoloji verilerinin karşılaştırmalı analizleri Tablo 4’te sunulmuştur.

Buna göre BRAF (+) olan grupta medyan yaş BRAF (-) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,038$ ). Ekstratiroidal tutulum açısından bakıldığında BRAF (+) olgularda, BRAF (-) olgulara göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı ( $p=0,046$ ). Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde tanımlayıcı özellikler ve tiroidektomi patoloji verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4. Tiroidektomi materyalinde BRAF sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalar**

		BRAF Durumu		p
		BRAF (+)	BRAF (-)	
<b>Yaş (/yıl)</b>		62,5 (51,0-67,0)	52,5 (48,0-58,0)	<b>0,038</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	2 (%33,3)	1 (%25,0)	1,000
	<b>Erkek</b>	4 (%66,7)	3 (%75,0)	
<b>Tümörün çapı (/cm)</b>		1,1 (0,4-3,5)	0,45 (0,2-3,5)	0,352
<b>Çapına göre tümör grupları</b>	<b>&lt;1 cm</b>	2 (%33,3)	3 (%75,0)	0,714
	<b>1-2 cm</b>	2 (%33,3)	-	
	<b>2-3 cm</b>	-	-	
	<b>≥3 cm</b>	2 (%33,3)	1 (%25,0)	
<b>TNM evreleme</b>	<b>Evre 1</b>	2 (%33,3)	3 (%75,0)	0,714
	<b>Evre 2</b>	2 (%33,3)	1 (%25,0)	
	<b>Evre 3</b>	2 (%33,3)	-	
	<b>Evre 4</b>	-	-	
<b>Histolojik alt tip</b>	<b>Klasik tip</b>	3 (%50,0)	2 (%50,0)	1,000
	<b>Onkositik tip</b>	1 (%16,7)	-	
	<b>Foliküler tip</b>	2 (%33,3)	2 (%50,0)	
<b>Multifokalite varlığı</b>	<b>Var</b>	5 (%83,3)	3 (%75,0)	1,000
	<b>Yok</b>	1 (%16,7)	1 (%25,0)	
<b>Bilateralite varlığı</b>	<b>Var</b>	3 (%50,0)	2 (%50,0)	1,000
	<b>Yok</b>	3 (%50,0)	2 (%50,0)	
<b>Ekstratiroidal tutulum</b>	<b>Var</b>	4 (%66,7)	-	<b>0,046</b>
	<b>Yok</b>	2 (%33,3)	4 (%100,0)	
<b>Lenf nodu metastazı durumu</b>	<b>N0</b>	2 (%33,3)	3 (%75,0)	0,714
	<b>N1a</b>	2 (%33,3)	1 (%25,0)	
	<b>N1b</b>	2 (%33,3)	-	
<b>Lenfovasküler invazyon durumu</b>	<b>Var</b>	4 (%66,7)	3 (%75,0)	1,000
	<b>Yok</b>	2 (%33,3)	1 (%25,0)	
<b>Uzak metastaz varlığı</b>	<b>Var</b>	-	-	-
	<b>Yok</b>	6 (%100,0)	4 (%100,0)	

Nefrektomi materyalinden bakılmış olan BRAF sonuçlarına göre gruplandırılan vakalarda tanımlayıcı özellikler ve patoloji verilerinin karşılaştırmalı analizleri Tablo 5'te sunulmuştur. Buna göre BRAF (+) ve BRAF negatif olan gruplar arasında nefrektomi materyalinin patoloji sonuç değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tiroid materyalinden alınan örneklerde BRAF (-) olanların ortalama takip süresi 102.5 ay saptandı (74.0-167.0). BRAF (+) olanların iste ortalama takip süresi 127 ay saptandı (67.0-224.0). Ancak takip süreci devam ederken BRAF (+) olan bir hastamız exitus oldu. Sağkalımı 63 aydı.

Böbrek materyalinden alınan örneklerde BRAF (-) olan hastaların ortalama takip süresi 119 ay saptandı (67-224). BRAF pozitif olan 1 hastamızın ise takip süreci 93 ay olup hala takibi devam etmektedir.

**Tablo 5. Nefrektomi materyalinde BRAF sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalar**

		BRAF Durumu		p
		BRAF (+)	BRAF (-)	
Yaş (/yıl)		50,0	59,0 (48,0-67,0)	0,400
Cinsiyet	Kadın	-	3 (%33,3)	1,000
	Erkek	1 (%100,0)	6 (%66,7)	
Tümörün çapı (/cm)		4,7	5,5 (3,0-12,0)	1,000
Çapına göre tümör grupları	<4 cm		1 (%14,3)	1,000
	4-7 cm	1 (%100,0)	3 (%42,9)	
	>7 cm		3 (%42,9)	
TNM evreleme	Evre 1	1 (%100,0)	2 (%22,2)	0,600
	Evre 2	-	1 (%11,1)	
	Evre 3	-	2 (%22,2)	
	Evre 4	-	4 (%44,4)	
Histolojik alt tip	Berrak hücreli		4 (%57,1)	0,125
	Papiller	1 (%100,0)	-	
	Kromofob		3 (%42,9)	
Multifokalite varlığı	Var	1 (%100,0)	1 (%14,3)	0,250
	Yok	-	6 (%85,7)	
Nükleer grade	Grade 1		1 (%14,3)	1,000
	Grade 2	1 (%100,0)	5 (%71,4)	
	Grade 3		1 (%14,3)	
Lenf nodu metastazı durumu	N0	1 (%100,0)	7 (%100,0)	-
	N1	-	-	
	N2	-	-	
Uzak metastaz varlığı	Var	-	4 (%44,4)	0,389
	Yok	1 (%100,0)	5 (%55,5)	

## TARTIŞMA

Primer invaziv neoplazmları takiben ikinci bir primer tümör riski mevcut olup özellikle tiroid ve böbrek kaynaklı kanserler arasında karşılıklı bir ilişki vardır. Ancak buna rağmen iki kanser tipinin de gelişme ihtimali Van Fossen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre %1 gibi oldukça düşük bir sıklıkta saptanmıştır (135). Bu nedenle, bu neoplazmların takibinde tarama testlerinin gerekli görülmediği düşünülmektedir. Ek risk faktörlerinin varlığında tarama uygun görülürse boyun ve renal ultrason taramaları endike olabilir (136, 137, 138).

Tiroid ve böbrek kanserleri arasındaki çift yönlü ilişki, bilinen etiyolojik faktörler (sigara ve obezite gibi) veya her iki olaya yatkınlık oluşturan nadir genetik sendromlar ve herhangi bir radyasyon tedavisine bağlı olarak olarak açıklanabilir (139).

Malchoff ve arkadaşları, kromozom 1q21'deki bir germ line mutasyonuna bağlı PTK, nodüler tiroid hastalığı ve papiller renal neoplazinin ailesel birlikteliği ile karakterize edilen ayrı bir ailesel tümör sendromu tanımlamıştır (140). PTEN mutasyon ile ortaya çıkan Cowden Sendromunda, foliküler tiroid karsinomu majör tanı kriterlerinden birisidir. RCC ise minör tanı kriteridir (141).

Literatürde RCC veya PTK hastalarında BRAF geninin araştırıldığı birçok çalışma bulunmakla birlikte bu iki karsinom türünün birlikte bulunduğu hastalarda BRAF geninin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamaktadır. Tek başına PTK tanısı olan hastalarda ise BRAF (+)'liği Lupi ve arkadaşlarının (142) 500 hastayla yaptığı bir çalışmada %42.8 bulunmuştur. Edna ve arkadaşlarının (143) 78 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise, BRAF (+)'liği %35.8 bulunmuştur. Tek başına RCC tanısı olan hastalarda ise BRAF (+)'liği son derece nadir olarak saptanmıştır (71). Biz de çalışmamızda RCC ve PTK birlikteliği olan hastalarda BRAF gen analizini değerlendirmek amaçladık. Bu amaçla 2007 ve 2023 yıllarında arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı ve takibi yapılan hem PTK hem RCC tanısı olan toplam 10 hasta araştırıldı.

Vakalarımızın tiroidektomi materyallerinden bakılan BRAF analizine göre BRAF (+) olan hastaların medyan yaşı 62,5 (51,0-67,0) idi. BRAF (-) olanların ise medyan yaşı 52,5 (48,0-58,0) idi. (p=0,038). Nefrektomi materyallerinden bakılan BRAF analizine göre BRAF (+) olan hastamızın yaşı 50,0 olup, BRAF (-) olanların medyan yaşı 59,0 (48,0-67,0) idi. (p=0,400). Nikoforova ve arkadaşlarının (144) yaptığı bir çalışmada, PTK tanısı olan BRAF mutasyonu olan hastalar BRAF negatif olan hastalara göre daha ileri yaşlıydı (49±16,2) ve çoğunlukla yaşamın beşinci dekatında ortaya çıktığı saptandı. Oysa mutasyonu olmayan tümörleri olan hastalar ortalama olarak 14 yıl daha gençti (35.0 ± 17.3) (p <0.0001). BRAF mutasyonu olan ve olmayan hasta popülasyonu arasındaki yaş farkının sebebi hala tam olarak açıklanamamış olsa da, bunun sebebi bizim popülasyonumuzda olduğu gibi altta yatan birden fazla maligniteler, genetik, moleküler ve çevresel etkenler olabilir.

Bellini ve arkadaşlarının (145) 776 hasta ile yaptığı bir derlemeye göre PTK ve RCC birlikteliği olan hastaların 423'ü (%54'ü) erkek saptanmıştır. Lim ve arkadaşlarının (4) yaptığı bir çalışmaya göre papiller tiroid karsinomunun, ağırlıklı olarak orta yaşlı erişkinlerde 3'e 1 kadın-erkek oranıyla görüldüğü saptanmıştır. Haupt ve arkadaşlarının (146) yaptığı başka bir çalışma ise RCC hastalarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada RCC görülme sıklığı Erkek/Kadın cinsiyete göre oranlandığında 2/1 oranı ortaya çıkmıştır. Yaptığımız çalışmada ise tiroid dokusunda BRAF pozitif olan hastaların 4'ü erkek 2'i kadındı. BRAF negatif olanların ise 3'ü erkek, 1'i kadındı. Böbrek dokusundan çalışılan BRAF sonucuna göre ise BRAF pozitif olan 1 hastamız erkek iken BRAF negatif olan hastaların 6'sı erkek 3'ü kadındı.

Takip süreci devam ederken *exitus* olan bir hastamızın tiroid materyali BRAF (+) saptandı. Popülasyon içerisinde takip süreci en kısa süren ve *exitus* olan tek hastaydı. Fraser ve arkadaşlarının (147) yaptığı 496 papiller tiroid kanseri vakasının olduğu bir çalışmada, BRAF (+) olan PTK hastalarının sağkalımı %89,6 iken BRAF (-) olan hastaların %96,3 saptanmıştı. Buradan yola çıkarak BRAF (+)'liği olan hastaların sağkalımının daha kısa olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde RCC hastalarında BRAF mutasyonunu değerlendiren ve buna göre mortalite sıklığını inceleyen bir çalışma bulunmamıştır. Padala ve arkadaşlarının (148) yaptığı bir çalışmaya göre, BRAF değerlendirilmesi yapılmayan RCC hastalarında sağkalım büyük ölçüde tanı anındaki evreye bağlıydı. 5 yıllık sağkalım evre I lokalize hastalık için %93 saptanmıştı. Evre II/III bölgesel hastalık (lokal lenf nodu tutulumu olan) için %72,5 ve evre IV metastatik için sağkalım %12 oranında saptanmıştı.

RCC materyallerinden alınan örneklerden toplam 10 hastamızdan 1'inde BRAF (+)'liği saptandı. Oysa BRAF mutasyonu NCI'nin kanser genom atlasında belirtildiği gibi RCC tanısını

bulunduran hastalarda son derece nadir görünmektedir (71). Bayrak ve arkadaşlarının (149) 48 hasta ile yaptığı bir çalışmada RCC hastalarının hiçbirinde BRAF (+)'liği saptanmamıştır. Yine Gattenlöhner ve arkadaşlarının (150) 121 RCC hastasıyla yaptığı başka bir çalışmada hastaların hiçbirinde BRAF (+)'liği saptanmamıştır. Bu derece nadir görülen bir mutasyonun RCC ile birlikte PTK tanısı olan hasta grubunda görülmesi, bize çoklu primer malignite tanısı olan hastalarda beklenmedik mutasyonların da ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu mutasyonun saptanması klinik olarak da anlamlı olabilmektedir. Banerjee ve arkadaşlarının (28) yaptığı bir çalışmada RCC tanısı olan bir hastanın tümör materyalinden çalışılan NGS sonucunda BRAF (+)'liği saptanmıştır. Eşlik eden başka bir mutasyon olmayan hastaya BRAF inhibitörü olan vemurafenib verilmiştir. Sonrasında yapılan kesitsel görüntülemelerde kitlenin boyutu gerilemiş, sitoredüktif nefrektomi ve lenf nodu diseksiyonu olmuştur. Hastanın postoperatif vemurafenib tedavisi devam edilmiş ve klinik fayda sağlamıştır.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji bölümünde 2007-2023 yılları arasında tanı konularak takibi yapılan 10 PTK ve RCC birlikteliği olan hastanın verileri incelendi. İmmünohistokimyasal olarak BRAF boyaması yapıldı. Hastaların klinik-demografik patolojik bulguları ile BRAF mutasyonu arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. PTK ve RCC birlikteliği olan hastalarda PTK materyalinden BRAF çalışılan hastaların %60'ında BRAF (+)'liği saptandı. Kalan %40'ında ise BRAF (-) saptandı. Bu oran, RCC olmadan sadece PTK tanısı olan hastalarda literatürde saptanan BRAF mutasyon sıklığına göre daha yüksekti. RCC materyalinden BRAF çalışılan hastaların %10'unda BRAF (+)'liği saptandı. Kalan %90'ında ise BRAF (-) saptandı. Literatürlere göre RCC'de nadiren BRAF mutasyonu beklenmektedir.
2. BRAF (+) olan PTK vakaları istatistiksel olarak BRAF (-) olanlara göre daha yaşça daha ileriydi ( $p=0,038$ )
3. PTK olup BRAF (+)'liği olan hastalarda ekstrasitroidal yayılım istatistiksel olarak daha fazla saptandı ( $p=0,046$ ).
4. Popülasyonun içinde PTK olup BRAF (+)'liği olan 1 vaka exitus olup sağkalımı en kısa olan bu vakaydı (63 ay). Diğer vakaların ise takip süreci hala devam etmektedir.

## ÖZET

B tipi Raf kinaz, tümör oluşumunu tetikleyen, sitoplazmik bir protein kinazdır. B-Raf mutasyonu papiller tiroid kanserinde %25~82.3 sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Renal hücreli karsinom hastalarında görülen B-Raf mutasyonu ise oldukça nadirdir. Ancak nadir de olsa mutasyonu olan vakalarda hedefe yönelik ajan seçilmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Literatürde renal hücreli karsinom ve papiller tiroid kanserinin birlikteliği bulunan hastalarda B-Raf geninin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamaktadır. Biz de bu hasta grubunda B-Raf gen analizini değerlendirmeyi amaçladık. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümünde 2007-2023 yılları arasında tanı almış 10 papiller tiroid kanseri renal hücreli karsinom hastası çalışmaya dahil edildi. B-Raf immünohistokimyasal boyama yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmanın sonucunda papiller tiroid kanseri materyalinden B-Raf çalışılan hastaların %60'ında B-Raf pozitifliği saptandı. Kalan %40'ında ise B-Raf negatif saptandı. Renal hücreli karsinom materyalinden B-Raf çalışılan hastaların %10'unda B-Raf pozitifliği saptandı. Kalan %90'ında ise B-Raf negatif saptandı. B-Raf pozitifliği olan papiller tiroid kanseri vakaları negatif olanlara göre yaşça daha ileriydi. Ekstratiroidal yayılım B-Raf pozitifliği olan papiller tiroid kanseri hastalarında istatistiksel olarak daha ileri saptandı. 1 vaka takiplerde exitus oldu. Bu vakanın tiroid materyali B-raf pozitif ve sağkalımı 63 ay ile en kısa olan vakaydı.

Papiller tiroid kanseri ve renal hücreli kanser birlikteliğinde B-Raf mutasyonunun klinikopatolojik etkilerinin olabileceği düşünülmüş olup altta yatan kesin mekanizmayı doğrulamak ve araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Papiller tiroid kanseri, renal hücreli karsinom, BRAF

## **BRAF MUTATION IN PATIENTS WITH COEXISTING RENAL CELL CARCINOMA AND PAPILLARY THYROID CARCINOMA**

### **SUMMARY**

Type B-Raf kinase is a cytoplasmic protein kinase that induces tumorigenesis. B-Raf mutation occurs with a frequency of 25~82.3% in papillary thyroid cancer. B-Raf mutation seen in renal cell carcinoma patients is very rare. However, in rare cases with mutations, it has been shown that choosing a targeted agent increases survival.

No study in the literature investigates the B-Raf gene in patients with concomitant renal cell carcinoma and papillary thyroid cancer. We aimed to evaluate B-Raf gene analysis in this patient group. The study included ten patients with papillary thyroid cancer and renal cell carcinoma diagnosed in Trakya University Faculty of Medicine Department of Endocrinology between 2007-2023. B-Raf was studied with the immunohistochemical staining method.

As a result of the study, B-Raf positivity was detected in 60% of the patients who studied B-Raf from papillary thyroid cancer material. The remaining 40% were found to be B-Raf negative. B-Raf positivity was detected in 10% of the patients whose renal cell carcinoma material B-Raf was studied. The remaining 90% were found to be B-Raf negative. Papillary thyroid cancer cases with B-Raf positivity were more advanced than those with negative B-Raf positivity. The extrathyroidal extension was statistically more advanced in patients with papillary thyroid cancer with B-Raf positivity. 1 case died during follow-up. The thyroid material of this case was B-raf positive and the survival was the shortest with 63 months.

It has been thought that B-Raf mutation may have clinicopathological effects in the coexistence of papillary thyroid cancer and renal cell cancer, and more studies are needed to confirm and investigate the exact underlying mechanism.

**Key Words:** Papillary thyroid cancer, renal cell carcinoma, BRAF



## KAYNAKÇA

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
2. Casella C, Fusco M. Thyroid cancer. *Epidemiol Prev* 2004;28(2):88-91.
3. Kitahara CM, Sosa JA, Shiels MS. Influence of Nomenclature Changes on Trends in Papillary Thyroid Cancer Incidence in the United States, 2000 to 2017. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):e4823-30.
4. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*. 2017;317(13):1338-48.
5. Mao XC, Yu WQ, Shang JB, Wang KJ. Clinical characteristics and treatment of thyroid cancer in children and adolescents: a retrospective analysis of 83 patients. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(5):430-6.
6. Mileva M, Stoilovska B, Jovanovska A, Ugrinska A, Petrushevska G, Kostadinova-Kunovska S, et al. Thyroid cancer detection rate and associated risk factors in patients with thyroid nodules classified as Bethesda category III. *Radiol Oncol*. 2018;52(4):370-6.
7. Kim K, Cho SW, Park YJ, Lee KE, Lee DW, Park SK. Association between Iodine Intake, Thyroid Function, and Papillary Thyroid Cancer: A Case-Control Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(4):790-9.
8. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123(3):372-81.

9. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Chung KW, et al. Active Surveillance for Small Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019;29(10):1399-408.
10. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(7):3112-28.
11. Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Zhang D, Liao X, et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3551-60.
12. Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:180-96.
13. Koehler VF, Berg E, Adam P, Weber GL, Pfestroff A, Luster M, et al. Real-World Efficacy and Safety of Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(10):1531-41.
14. Wagner M, Wuest M, Lopez-Campistrous A, Glubrecht D, Dufour J, Jans HS, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy and metabolic remodelling in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(9):495-507.
15. Kuroda N, Sugawara E, Kusano H, Yuba Y, Yorita K, Takeuchi K. A review of ALK-rearranged renal cell carcinomas with a focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol*. 2018;69(2):109-13.
16. Grünwald V. [Risk-adapted (immuno)therapy for renal cell carcinoma]. *Urologe A*. 2018;57(11):1326-33.
17. Ding M, Lu X, Wang C, Zhao Q, Ge J, Xia Q, et al. The E2F1-miR-520/372/373-SPOP Axis Modulates Progression of Renal Carcinoma. *Cancer Res*. 2018;78(24):6771-84.
18. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-84.
19. van Leeuwen RS, Ahmad S, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
20. Ganguly S, Chandra A, Chatterjee IB. Pathobiology of cigarette smoke-induced invasive cancer of the renal pelvis and its prevention by vitamin C. *Toxicol Rep*. 2018;5:1002-10.

21. Jonasch E. Updates to the Management of Kidney Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5s):639-41.
22. Dabestani S, Marconi L, Kuusk T, Bex A. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018;36(12):1953-9.
23. Li DD, Zhang YF, Xu HX, Zhang XP. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20(7):1068-78.
24. Guerra A, Zeppa P, Bifulco M, Vitale M. Concomitant BRAF(V600E) mutation and RET/PTC rearrangement is a frequent occurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24(2):254-9.
25. Kim MH, Bae JS, Lim DJ, Lee H, Jeon SR, Park GS, et al. Quantification of BRAF V600E alleles predicts papillary thyroid cancer progression. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(6):891-902.
26. Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, Williams MD, Sanders DL, Ilagan JL, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation. *Thyroid*. 2013;23(10):1277-83.
27. Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer*. 2007;110(1):38-46.
28. Banerjee N, Sachdev E, Figlin RA. A Rare Finding of a BRAF Mutation in Renal Cell Carcinoma with Response to BRAF-Directed Targeted Therapy. *Cureus*. 2016;8(1):e449.
29. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
30. Limaiem F, Rehman A, Anastasopoulou C, Mazzoni T. *Papillary Thyroid Carcinoma: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022* 2022.
31. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*. 2021;372(6543).
32. Rogucki M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Med*. 2021;10(20).
33. Jensen K, Thakur S, Patel A, Mendonca-Torres MC, Costello J, Gomes-Lima CJ, et al. Detection of BRAFV600E in Liquid Biopsy from Patients with Papillary Thyroid Cancer Is Associated with Tumor Aggressiveness and Response to Therapy. *J Clin Med*. 2020;9(8).

34. Ge J, Wang J, Wang H, Jiang X, Liao Q, Gong Q, et al. The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer. *J Cancer*. 2020;11(4):932-9.
35. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci*. 2019;16(3):450-60.
36. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res*. 1997;57(9):1690-4.
37. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer-from mass screening to a personalized biosignature. *Cancers (Basel)*. 2010;2(2):885-912.
38. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):245-62.
39. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol*. 2004;202(2):247-51.
40. Ming J, Liu Z, Zeng W, Maimaiti Y, Guo Y, Nie X, et al. Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15155-62.
41. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4559-70.
42. Chakraborty A, Narkar A, Mukhopadhyaya R, Kane S, D'Cruz A, Rajan MG. BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: significant association with node metastases and extra thyroidal invasion. *Endocr Pathol*. 2012;23(2):83-93.
43. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *Jama*. 2013;309(14):1529-30.
44. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):42-50.
45. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Farr CJ, Hughes D, Padua RA, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res*. 1988;48(16):4459-63.
46. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(5):R235-52.

47. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(10):1336-40.
48. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):736-44.
49. Rahmat F, Kumar Marutha Muthu A, N SRG, Jo Han S, Yahaya AS. Papillary Thyroid Carcinoma as a Lateral Neck Cyst: A Cystic Metastatic Node versus an Ectopic Thyroid Tissue. *Case Rep Endocrinol.* 2018;2018:5198297.
50. Nasser SM, Pitman MB, Pilch BZ, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: diagnostic utility of cytokeratin 19 immunostaining. *Cancer.* 2000;90(5):307-11.
51. Nishino M, Krane JF. Updates in Thyroid Cytology. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(3):467-87.
52. Suzuki S, Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Ito M, Iwadata M, et al. Histopathological analysis of papillary thyroid carcinoma detected during ultrasound screening examinations in Fukushima. *Cancer Sci.* 2019;110(2):817-27.
53. King AD. Imaging for staging and management of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8(1):57-69.
54. McLeod DSA, Zhang L, Durante C, Cooper DS. Contemporary Debates in Adult Papillary Thyroid Cancer Management. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1481-99.
55. Shirley LA, Jones NB, Phay JE. The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:122.
56. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine Communications.* 2014;35(8).
57. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017;27(6):751-6.
58. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg.* 2018;42(3):615-22.
59. Yoo JY, Stang MT. Current Guidelines for Postoperative Treatment and Follow-Up of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(1):41-59.

60. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
61. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-57.
62. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, Serie DJ, Custer KM, Arnold ML, et al. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control.* 2017;28(8):857-66.
63. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):895-909.
64. El-Zaatari ZM, Truong LD. Renal Cell Carcinoma in End-Stage Renal Disease: A Review and Update. *Biomedicines.* 2022;10(3).
65. Ashouri K, Mohseni S, Tourtelot J, Sharma P, Spiess PE. Implications of Von Hippel-Lindau Syndrome and Renal Cell Carcinoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2015;2(4):163-73.
66. Garfield K, LaGrange CA. Renal Cell Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

67. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(5):58-68.
68. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660-73.
69. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17009.
70. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490-504.
71. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013;499(7456):43-9.
72. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994;7(1):85-90.
73. Hakimi AA, Pham CG, Hsieh JJ. A clear picture of renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45(8):849-50.

74. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):277-85.
75. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol.* 2007;2:145-73.
76. Masson N, Ratcliffe PJ. Hypoxia signaling pathways in cancer metabolism: the importance of co-selecting interconnected physiological pathways. *Cancer Metab.* 2014;2(1):3.
77. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3664-71.
78. Hakimi AA, Reznik E, Lee CH, Creighton CJ, Brannon AR, Luna A, et al. An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;29(1):104-16.
79. Reuter VE, Tickoo SK. Differential diagnosis of renal tumours with clear cell histology. *Pathology.* 2010;42(4):374-83.
80. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):151-9.
81. Lee CH, Hötker AM, Voss MH, Feldman DR, Woo KM, Patil S, et al. Bevacizumab Monotherapy as Salvage Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma Pretreated With Targeted Drugs. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(1):56-62.
82. Wei EY, Hsieh JJ. A river model to map convergent cancer evolution and guide therapy in RCC. *Nat Rev Urol.* 2015;12(12):706-12.
83. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2012;44(7):751-9.
84. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45(8):860-7.
85. Xu J, Pham CG, Albanese SK, Dong Y, Oyama T, Lee CH, et al. Mechanistically distinct cancer-associated mTOR activation clusters predict sensitivity to rapamycin. *J Clin Invest.* 2016;126(9):3526-40.
86. Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K, Possemato R, Shen K, Sinha S, et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov.* 2014;4(5):554-63.
87. Voss MH, Hakimi AA, Pham CG, Brannon AR, Chen YB, Cunha LF, et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1955-64.

88. Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Fay AP, Rini BI, Thorner AR, de Velasco G, et al. Mutations in TSC1, TSC2, and MTOR Are Associated with Response to Rapalogs in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(10):2445-52.
89. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, Schultz N, Chen YB, Gonen M, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3259-67.
90. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavia-Jiménez A, Rathmell WK, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):159-67.
91. Nam SJ, Lee C, Park JH, Moon KC. Decreased PBRM1 expression predicts unfavorable prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2015;33(8):340.e9-16.
92. Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med.* 2018;7(11):5431-8.
93. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology.* 2016;70(1):93-105.
94. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97(7):1663-71.
95. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3316-22.
96. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2530-40.
97. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):293-300.
98. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-9.

99. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;61(5):972-93.
100. Finelli A, Ismaila N, Bro B, Durack J, Eggener S, Evans A, et al. Management of Small Renal Masses: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):668-80.
101. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011;60(1):39-44.
102. Al-Qudah HS, Rodriguez AR, Sexton WJ. Laparoscopic management of kidney cancer: updated review. *Cancer Control.* 2007;14(3):218-30.
103. Krabbe LM, Bagrodia A, Margulis V, Wood CG. Surgical management of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(1):27-32.
104. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008-16.
105. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-54.
106. Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol.* 2018;74(5):611-20.
107. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171(3):1071-6.
108. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417-27.
109. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):164-70.

110. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1317-24.
111. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11.
112. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
113. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-8.
114. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791-9.
115. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.
116. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
117. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer*. 2018;94:115-25.
118. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
119. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449-56.
120. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.

121. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-23.
122. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):917-27.
123. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1473-82.
124. Wells JC, Stukalin I, Norton C, Srinivas S, Lee JL, Donskov F, et al. Third-line Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology*. 2017;71(2):204-9.
125. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):286-96.
126. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378-88.
127. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016;69(5):866-74.
128. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†† Approved by the ESMO Guidelines Committee: September 2008, last update January 2019. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v58–v68. *Ann Oncol* 2019;30(5):706-20.
129. Khoo V, Pyle L. Radiotherapy and supportive care. *Clinical Progress in Renal Cancer* 2007. p. 191-201.
130. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
131. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in

- patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100(12):2613-21.
132. Coy HJ, Douek ML, Ruchalski K, Kim HJ, Gutierrez A, Patel M, et al. Components of Radiologic Progressive Disease Defined by RECIST 1.1 in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Radiology*. 2019;292(1):103-9.
133. Delahunt B, Eble JN, Samaratunga H, Thunders M, Yaxley JW, Egevad L. Staging of renal cell carcinoma: current progress and potential advances. *Pathology*. 2021;53(1):120-8.
134. Park J, Lee S, Kim K, Park H, Ki CS, Oh YL, et al. TERT Promoter Mutations and the 8th Edition TNM Classification in Predicting the Survival of Thyroid Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4).
135. Van Fossen VL, Wilhelm SM, Eaton JL, McHenry CR. Association of thyroid, breast and renal cell cancer: a population-based study of the prevalence of second malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1341-7.
136. Baldini E, Presutti D, Favoriti P, Santini S, Papoff G, Tuccilli C, et al. In Vitro and In Vivo Effects of the Urokinase Plasminogen Activator Inhibitor WX-340 on Anaplastic Thyroid Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
137. Baldini E, Tuccilli C, Prinzi N, Sorrenti S, Falvo L, De Vito C, et al. Deregulated expression of Aurora kinases is not a prognostic biomarker in papillary thyroid cancer patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121514.
138. Baldini E, Tuccilli C, Prinzi N, Sorrenti S, Antonelli A, Gnessi L, et al. Effects of selective inhibitors of Aurora kinases on anaplastic thyroid carcinoma cell lines. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):797-811.
139. Abdel-Rahman O. Risk of Subsequent Primary Kidney Cancer After Another Malignancy: A Population-based Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(5):e747-e54.
140. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1758-64.
141. Lloyd KM, 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med*. 1963;58:136-42.
142. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4085-90.
143. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the

RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(7):1454-7.

144. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF Mutations in Thyroid Tumors Are Restricted to Papillary Carcinomas and Anaplastic or Poorly Differentiated Carcinomas Arising from Papillary Carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5399-404.
145. Bellini MI, Lori E, Forte F, Lauro A, Tripodi D, Amabile MI, et al. Thyroid and renal cancers: A bidirectional association. *Front Oncol.* 2022;12:951976.
146. Haupt S, Caramia F, Klein SL, Rubin JB, Haupt Y. Sex disparities matter in cancer development and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2021;21(6):393-407.
147. Fraser S, Go C, Aniss A, Sidhu S, Delbridge L, Learoyd D, et al. BRAFV600E Mutation is Associated with Decreased Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery.* 2016;40(7):1618-24.
148. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma* 2020.
149. Bayrak O, Sen H, Bulut E, Cengiz B, Karakok M, Erturhan S, et al. Evaluation of EGFR, KRAS and BRAF gene mutations in renal cell carcinoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2014;1(4):40-5.
150. Gattenlöhner S, Etschmann B, Riedmiller H, Müller-Hermelink HK. Lack of KRAS and BRAF mutation in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55(6):1490-1.

**EKLER**



## Ek 1

### TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

<b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ</b>	PROTOKOL KODU		TÜTF-GOBAEK 2023/37	
	PROTOKOL ADI		Tiroid Papiller Karsinomu ile Renal Hücreli Karsinom Birlikteliği Olan Hastalarda BRAF Mutasyonu	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI		Doç. Dr. Mehmet ÇELİK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ			
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:02/07</b>		<b>Tarih:13.02.2023</b>	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet ÇELİK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Muhammed İkbal ÇANDIR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir			
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>				
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

#### ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Semaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endodonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma