



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE ZEB2 PROTEİN  
EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Yusuf GENÇTEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2015**



**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE ZEB2 PROTEİN  
EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Yusuf GENÇTEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Doğan ATILGAN**

**TOKAT**

**2015**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan ve eğitimimde önemli katkısı olan başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ olmak üzere mesleki ve klinik anlamda gelişmeye destek olan Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Fikret ERDEMİR'e ve Doç. Dr. Nihat ULUOCAK'a,

Kıymetli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik adına daima yol gösterici olan değerli tez hocam Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Doğan ATILGAN'a,

Tez çalışmamı gerçekleştirmemde emeğini benden esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Yrd. Doç. Akgül ARICI'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve çalıştığımız dönemde bana destek olan ve yol gösteren Uzm. Dr. Özgür BOZTEPE'ye, Uzm. Dr. Adem YAŞAR'a ve Uzm. Dr. Fatih FIRAT'a,

Asistanlık dönemimin büyük bir kısmını birlikte geçirdiğim, iyi ve zor günlerde güzel dostluklar paylaştığımız, yardımlarını benden esirgemeyen hekim arkadaşlarım Dr. Şahin KILIÇ'a ve Dr. Engin KÖLÜKÇÜ'ye,

Beraber çalışma mutluluğunu yaşadığım Üroloji kliniğinde görevli hemşire, teknisyen ve diğer personele,

Her zaman sevgi ve destekleri ile arkamda olan aileme; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve asistanlık dönemimin son yılında hayatımıza girerek bizi mutlu eden canım kızımız Ayşe Mira'ya, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf GENÇTEN

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada böbrek hücreli kanserlerinde ZEB2 proteininin immünohistokimyasal boyanma ile tümör boyutu, tümör evresi, nükleer derece gibi prognostik parametrelerin ilişkileri araştırılmış ve ZEB2 protein ekspresyonunun prognozunu belirlemede kullanılıp kullanılmayacağı incelenmiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Kliniğimizde 2009-2014 yılları arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan ve patolojisi böbrek hücreli karsinom (BHK) olan 79 hastanın patoloji materyalleri yeniden gözden geçirildi. Her tümör için seçilen parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde ZEB2 ekspresyonlarını değerlendirmek üzere immünohistokimyasal inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda incelenen 79 olgunun 45'i (%57) erkek, 34'ü (%43) kadın olup, hastaların yaş ortalaması 60,19 idi. Hastaların 57'sine radikal nefrektomi, 22'sine parsiyel nefrektomi yapıldı. Hastaların pT evresine göre dağılımı, pT1, pT2 ve pT3 ve pT4 evresi için sırasıyla 45 (%57), 17 (%21,5), 11 (%13,9), 6 (%7,6) idi. Olguların pT evresine göre ZEB2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma ve ekspresyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Fuhrman grade'i ile ZEB2 ekspresyonu arasındaki ilişki de anlamlı bulundu ( $p = 0,003$ ). Tümör boyutu ile ZEB2 ekspresyonu arasındaki ilişki analizinde ortalama tümör boyutu 5,8 cm'nin üzerinde ve altında olacak şekilde yapılan grupta; tümör boyutu büyük olan grupta daha fazla ZEB2 ekspresyonu izlendi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Çalışmamıza alınan olgular BHK histolojik alt tiplerine göre şeffaf hücreli tip ile diğerleri (Papiller+kromofob+sınıflandırılmayan) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Diğerleri grubunda ekspresyon şiddeti daha yüksek bulundu fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,056$ ). Yaş ve cinsiyet ile ZEB2 ekspresyonu arasındaki analizde ise anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla  $p = 0,392$ ,  $p = 0,14$ ).

**Sonuç:** Böbrek hücreli karsinomda ZEB2 protein ekspresyonu ile tümör boyutu, pT evresi ve Fuhrman nükleer derecesi ile ilişki saptanırken, aynı ilişki histolojik alt tip ile saptanamamıştır. Gelecekte ZEB2 ile immünohistokimyasal boyanma ve sağkalım süreleri arasındaki ilişkiyi gösteren kapsamlı çalışmalarla ZEB2'nin BHK'deki prognostik değeri daha iyi belirlenecektir.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek hücreli karsinom, prognoz, ZEB2 ekspresyonu

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, we have evaluated the relationship between prognostic parameters such as tumor size, tumor stage, nuclear grade with the immunostaining of renal cell cancer by ZEB2 protein and we also investigated the prognostic value of ZEB2 protein expression.

**Patients and method:** We have retrospectively evaluated the medical records of 79 patients who underwent radical or partial nephrectomy between 2009-2014 in own clinic and pathologically diagnosed as renal cell cancer (RCC). We have performed immunohistochemical examination to observe the expressions of ZEB2 in all paraffin blocks which was chosen for all tumors.

**Results:** Of the 79 patients 45 (57%) and 34 (43%) were male and female, respectively. The mean age of the patients was 60,19 (range:14-81). 57 patients underwent radical nephrectomy and partial nephrectomy was performed in 22 patients. The distribution of patients according to pT stage, pT1, pT2, pT3 and pT4 stage was 45 (57% ), 17 (21,5 % ) , 11 (13,9 % ) and 6 (7,6 % ), respectively. According to pT stage of patients, there was statistically significant relationship between ZEB2 antibody immunohistochemical staining and the degree of ZEB2 expression ( $p < 0,001$ ). The association of ZEB2 expression with nuclear grade was statistically significant ( $p = 0.003$ ). We have subgrouped the patients according to tumor size as group 1:  $\leq 5,8$  cm and group 2:  $> 5,8$  cm. The ZEB2 expression was higher in the group with greater tumor size (group 2) and the difference between the two groups was significant ( $p < 0.001$ ). Patients in our study were also divided into 2 groups according to histological subtypes as clear cell RCC and other types (papillary, chromophobe and unclassified). The intensity of expression was higher in the others types group but the difference was not statistically significant ( $p = 0,056$ ). In the analysis between the expression of ZEB2 with age and sex, there was no correlation between them ( $p = 0.392$ ,  $p = 0.14$ , respectively).

**Conclusion:** ZEB2 protein expression demonstrated a significant association with tumor size, pT stage and Fuhrman nuclear grade, but same relationship could not be determined with histological subtypes. In the future, the prognostic value of ZEB2 will be determined with comprehensive studies showing between ZEB2 expression and survival in RCC.

**Key words:** Renal cell carcinoma, prognosis, ZEB2 expression.

## İÇİNDEKİLER

| Sayfa  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR                                     | i    |
| ÖZET   | ii   |
| İNGİLİZCE ÖZET                               | iii  |
| KISALTMALAR                                  | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                              | viii |
| TABLolar DİZİNİ                              | ix   |
| RESİMLER DİZİNİ                              | xi   |
| GRAFİKLER DİZİNİ                             | xii  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                             | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                            | 3    |
| 2.1. EPİDEMİYOLOJİ                           | 3    |
| 2.2. ETYOLOJİ                                | 3    |
| 2.3. TANI                                    | 6    |
| 2.3.1. Semptomlar                            | 6    |
| 2.3.2. Görüntüleme                           | 8    |
| 2.3.3. Böbrek kitlelerinde biyopsi           | 9    |
| 2.3.4 Patoloji                               | 10   |
| 2.3.5. Evrelendirme                          | 14   |
| 2.4. PROGNOSTİK FAKTÖRLER                    | 15   |
| 2.4.1. Anatomik faktörler                    | 16   |
| 2.4.2. Histopatolojik faktörler              | 18   |
| 2.4.3. Klinik faktörler                      | 20   |
| 2.4.4. Moleküler faktörler                   | 21   |
| 2.4.5. Prognostik sistem ve öngörü modelleri | 22   |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 2.5. TEDAVİ                           | 24 |
| 2.5.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi   | 25 |
| 2.5.1.1. Radikal Nefrektomi           | 26 |
| 2.5.1.2. Parsiyel Nefrektomi          | 26 |
| 2.5.1.3. Minimal invaziv tedaviler    | 28 |
| 2.5.2. Metastatik Hastalığın Tedavisi | 29 |
| 2.5.2.1. Cerrahi tedavi               | 30 |
| 2.5.2.2. Sistemik tedavi              | 30 |
| Kemoterapi                            | 30 |
| İmmünoterapi                          | 31 |
| Hedefe yönelik tedavi                 | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER                 | 37 |
| 3.1. Hasta seçimi                     | 37 |
| 3.2. Patolojik değerlendirme          | 37 |
| 3.3. İstatistiksel değerlendirme      | 38 |
| 4. BULGULAR                           | 39 |
| 5. TARTIŞMA                           | 46 |
| 6. SONUÇ                              | 53 |
| 7. KAYNAKLAR                          | 54 |

## KISALTMALAR

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>5-FU</b>      | :5-Flourasil  |
| <b>AJCC</b>      | :Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)  |
| <b>BHK</b>       | :Böbrek hücreli karsinom  |
| <b>BT</b>        | :Bilgisayarlı Tomografi   |
| <b>CA-IX</b>     | :Karbonik anhidraz IX (CA-IX)   |
| <b>CRP</b>       | :C-reaktif protein  |
| <b>DNA</b>       | :Deoksiribonükleik asit   |
| <b>ECOG</b>      | :Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)  |
| <b>EMA</b>       | :Antiendomisyum antikoru  |
| <b>EMT</b>       | :Epitelyal mezenkimal transizyon  |
| <b>EORTC</b>     | :Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) |
| <b>FDA</b>       | :ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)  |
| <b>FDG</b>       | :18F – fluorodeoxyglucose   |
| <b>FGFR1</b>     | :Fibroblast büyüme faktörü reseptör-1 (Fibroblast growth factor receptor 1)                                   |
| <b>FLT-3</b>     | :Fms ilişkili tirozinkinaz-3 (Fms-related tyrosine kinase 3)  |
| <b>hCG</b>       | :İnsan koryonik gonadotropin ( human corionic gonadotropin)   |
| <b>HIF</b>       | :Hipoksi ile indüklenen faktör  |
| <b>HIF1-alfa</b> | :Hipoksi ile ndüklenebilir faktör 1 alfa (HIF1-alfa)  |
| <b>HIFU</b>      | :Yüksek enerjili odaklanmış ultrason (High-intensity focused ultrasound)                                      |
| <b>HPA</b>       | :İnsan Protein atlası (Human Protein Atlas)   |
| <b>IFN-alfa</b>  | :İnterferon alfa  |
| <b>IGF1</b>      | :İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)  |
| <b>IHK</b>       | :İmmünohistokimya   |
| <b>IL-2</b>      | :İnterlökin- 2  |
| <b>IMP3</b>      | :İnsülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein-3 (Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3)        |
| <b>İVP</b>       | :İntravenöz Piyelografi   |



|               |   |
|---------------|---|
| <b>MDRP-1</b> | :Çoklu ilaç direnci proteini (Multi drug resistance proteini)   |
| <b>MMP</b>    | :Matriks metalloproteinaz   |
| <b>MR</b>     | :Manyetik Rezonans  |
| <b>MSKCC</b>  | :Memorial Sloan-Kettering Kanser Enstitüsü (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)                     |
| <b>mTOR</b>   | :Mammalian target of rapamycin  |
| <b>NGAL</b>   | :Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)                     |
| <b>NK</b>     | :Natural Killer hücreleri   |
| <b>NMP-22</b> | :Nükleer matriks protein-22   |
| <b>NSAİİ</b>  | :Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar  |
| <b>PBRM1</b>  | :Polybromo 1 geni   |
| <b>PDGF</b>   | :Trombosit türevli büyüme faktörü (Platelet-derived growth factor)                                      |
| <b>PET</b>    | :Pozitron emisyon tomografisi   |
| <b>pT</b>     | :T evresi   |
| <b>PTEN</b>   | :Fosfataz ve tensin homolog   |
| <b>RFA</b>    | :Radyofrekans ablasyon  |
| <b>SEER</b>   | :Surveillance, Epidemiology and End Results   |
| <b>SIP1</b>   | :Smad Interacting Protein 1   |
| <b>SSIGN</b>  | :Stage, Size, Grade, Necrosis   |
| <b>TFE3</b>   | : Transkripsiyon Faktör E3  |
| <b>TILs</b>   | :Tümöre infiltre lenfositler  |
| <b>TNM</b>    | :Tümör, lenf nodu, metastaz   |
| <b>TREG</b>   | :Düzenleyici T hücreleri (regulatory T cells)   |
| <b>UICC</b>   | :Uluslararası Kanser Birliği (Union for International Cancer Control)                                   |
| <b>UISS</b>   | :California Üniversitesi Entegre Evreleme Sistemi (University of California, Integrated Staging System) |
| <b>USG</b>    | :Ultrasonografi   |
| <b>VEGF</b>   | :Vasküler endotelial büyüme faktörü   |
| <b>VHL</b>    | :Von Hippel-Lindau  |
| <b>WHO</b>    | :Dünya Sağlık Örgütü  |
| <b>ZEB2</b>   | :Zinc finger E-box-binding homeobox 2 geni  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1** :5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığını öngören nefrektomi öncesi modele ait nomogram (Yaycıoğlu Nomogramı)

## TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1** : BHK’de başvuru anındaki semptomlar
- Tablo 2** : BHK’nin histolojik alt sınıflaması
- Tablo 3** : Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi
- Tablo 4** : Böbrek hücreli karsinom’da TNM (2009) evrelendirme sistemi
- Tablo 5** : BHK’de Prognostik Faktörler
- Tablo 6** : BHK için kullanılan moleküler tümör belirteçleri
- Tablo 7** : BHK’da prognostik nomogramlar
- Tablo 8** : Parsiyel Nefrektomi Endikasyonları
- Tablo 9** : R.E.N.A.L. Nefrometri Skolama sistemi
- Tablo 10** : EAU 2014-Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom’da kanıta dayalı sistemik tedavi önerileri
- Tablo 11** : ZEB2 antikorunun özellikleri
- Tablo 12** : ZEB2 antikorunun İHK boyanma ve ekspresyon şiddetinin dağılımı
- Tablo 13** : Olguların TNM evreleme sistemindeki pT evresine göre dağılımı
- Tablo 14** : Olguların Fuhrman nükleer derecesine göre dağılımı
- Tablo 15** : Olguların histolojik alt tipe göre dağılımı
- Tablo 16** : ZEB2 antikoru ile İHK boyanma skorları ve ekspresyon şiddeti
- Tablo 17** : Cinsiyet ile ZEB2 ekspresyonu arasında ilişki
- Tablo 18** : Yaş gruplarıyla ZEB2 ekspresyonu arasında ilişki
- Tablo 19** : Tümör boyutuna göre ZEB2 antikoru ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki
- Tablo 20** : TNM evreleme sistemindeki pT evresine göre ZEB2 antikoru ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki
- Tablo 21** : Fuhrman nükleer derecelerine göre ZEB2 antikoru ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki
- Tablo 22** : Düşük/yüksek Fuhrman nükleer derecesine göre ZEB2 antikoru ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti arasındaki ilişki
- Tablo 23** : Histolojik alt tiplere göre ZEB2 antikoru ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti
- Tablo 24** : Histolojik alt tiplerin gruplandırılmasına göre ZEB2 antikoru ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti

## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1** :Tümör dokusunda ZEB2 ile negatif boyanma (ZEB2x200)
- Resim 2** :ZEB2 ile belirgin derecede (skor 3) sitoplazmik, membranöz boyanma (ZEB2 x 200)

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1** : Cinsiyet dağılımı

**Grafik 2** : Operasyon tekniğinin dağılımı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri erişkin dönemdeki malignitelerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturan ve sık görülmekle birlikte ölüm oranları da yüksek olan ürolojik kanserlerdir. Böbrek hücreli kanserler (BHK) ise böbrek malignitelerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Ultrasonografi (USG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve yaygınlaşma ile birlikte böbrek hücreli kanserlerin insidental tanı konulma oranı giderek artmaktadır. Fakat saptanan bu tümörler genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir. Diğer taraftan insidental tanı konulan olguların oranındaki artış BHK'e bağlı mortaliteyi etkilememiş ve mortalite oranı insidansa paralel seyretmiştir. Böbrek hücreli karsinomda lokalize hastalığın cerrahi olarak çıkartılması dışında etkin bir tedavi şeklinin olmayışı, hastalığın gidişini saptayabilecek faktörlerin ortaya konmasını önemli kılmaktadır. Hastalığın seyrini anlayabilmek, uygun tedavi ve takibini yapabilmek, hastaları daha objektif bilgiler eşliğinde değerlendirmek amacıyla çeşitli prognostik faktörler belirlenmiştir. BHK seyrinin oldukça karışık olması, hastalığın hastaya özgü değişiklikler göstermesi, tanımlanan birçok prognostik faktörün birbirleriyle ilişkili olması nedeniyle prognozun belirlenmesinde güçlük yaşanmaktadır. Bu nedenle tümörün davranışını daha iyi değerlendirmeyi sağlayacak farklı prognostik faktörlerin araştırılması gerekmektedir. Güncel kılavuzlarda BHK için belirlenen prognostik faktörler içinde genetik profile de yer verilmektedir. BHK histolojik alt tiplerinin genetik profilinin tanımlanması ve tanı ile takipte prognostik bir faktör olarak kullanılması hedeflenmiştir. Ek olarak erken evre tümörlerde prognozun öngörülmesi ve ileri evre tümörlerde ise tedavinin bir parçası olan hedefe yönelik tedavi stratejilerinin gelişiminin sağlanabilmesi de amaçlanmaktadır. Bu genetik faktörler arasında ZEB2 (Zinc finger enhance binding) geni tarafından kodlanan ZEB2 proteininin malign tümör patofizyolojisinde rol aldığı son dönem, güncel literatür bilgisi olarak sunulmaktadır. Transkripsiyon faktörü olarak görev yapan ZEB2 proteini embriyonel hayatta doku ve organ gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle nöral yapıların gelişiminde önemli bir yeri olmakla birlikte böbreklerin, iskelet sisteminin ve sindirim sisteminin gelişiminde etkin rolü vardır. Diğer taraftan epitelyal mezenkimal transizyon (EMT) olarak tanımlanan ve embriyonel hayatta hücre gelişim ve doku homeostazının korunmasında etkili olan

genetik programının kontrol edilemeyen aktivasyonu sonucunda epitelyal tümör geliştiği gösterilmiştir. ZEB2 proteininin de önemli bir EMT aktivatörü olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla ZEB2 proteininin insanlarda çeşitli kanserlerin gelişiminde aktif rol aldığı belirtilmektedir. Literatürde çok az sayıda makalede yer almakla birlikte ZEB2 protein ekspresyonunun böbrek hücreli kanser gelişiminde aktivatör rol oynadığı gösterilmiştir. Meme kanserinde, Ovaryan kanserlerde ve mesane kanserinde ZEB2'nin agresif fenotip ve kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir.

Bu çalışmada BHK'in biyolojik davranışını doğru olarak değerlendirmede faydalı ve objektif bir belirteç olması düşünülen ve çeşitli tümörlerde prognostik belirleyici olarak araştırılan ZEB2 proteininin immünohistokimyasal boyama yöntemi ile kliniğimizde yapılmış olan nefrektomi materyallerinde incelenmesi planlanmıştır. Olguların tümör evresi, nükleer grade, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon varlığı gibi prognostik histopatolojik parametreleri nefrektomi materyallerinde incelenmiştir. ZEB2 protein ekspresyonunun belirtilen histopatolojik parametreler ile ilişkileri araştırılıp, prognozun belirlenmesinde bir tümör belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı amaçlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Böbrek hücreli karsinom, tüm erişkin malignitelerinin %2-3'ünü oluşturmakla birlikte kansere bağlı ölüm oranı en yüksek olan ürolojik malignitedir (1). Özellikle gelişmiş, batılı ülkelerde insidansı yüksektir ve son yıllarda tüm dünyada ve Avrupa'da insidansında %2 oranında artış olduğu tespit edilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 62.000 yeni olgu ve 14.000 ölüm bildirilmektedir (3). Son olarak Avrupa'da ise 2012 yılında 84.000 yeni vaka ve 35.000 ölüm rapor edilmiştir (4). BHK erkeklerde daha sık görülmektedir (E/K= 1,5/1). Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre ağırlıklı olarak 6-8. dekadlarda görülen BHK için median yaş 64 civarındadır. 40 yaş altındaki yetişkinlerde ve çocukluk çağında ise BHK nadiren görülmektedir (5).

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verileri incelenerek yapılan değerlendirmede son yıllarda saptanan BHK'li hastalarda tanı anındaki tümör boyutlarında düşüş olduğu görülmüştür (6). BHK görülme insidansında mortalite oranlarına göre üç kat artış olmuştur. Bu sağkalım ve ölüm oranlarındaki düzelleme erken tanıyla tespit edilen kitlelerin boyutlarındaki küçüklükle ilişkili bulunmuştur (7). SEER datalarına göre 2002-2008 yılları arasındaki veriler değerlendirildiğinde BHK tanısı alan hastaların başvuru anında %62'si lokalize, %17'si bölgesel lenf nodu yayılımı, %17'si metastatik hastalığa sahip oldukları tespit edildi. Böbrek kanseri olan hastaların beş yıllık sağkalım oranı 1954 yılında %34 iken 1996 yılında % 62, 2008'de ise %71'e çıktığı görüldü (8).

### **2.2. ETYOLOJİ**

Böbrek hücreli karsinomun, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte uzun süreli obezitesi olan, düşük sosyoekonomik düzeyli, sigara kullanımının yüksek olduğu insanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (9). Sigara tüketimi BHK gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigaraya maruziyet süresiyle BHK gelişimi arasında doğrudan ilişki vardır. Vakaların yaklaşık üçte birinden sorumlu olan ajan sigara olarak gösterilmektedir (10). Aşırı kilo da erkek ve kadınlar için BHK açısından risk faktörüdür. (11). Amerika'da Ulusal Diyet ve Sağlık



Çalışmaları Enstitüsünün 300 binin üzerinde katılımcının yer aldığı bir çalışmasında vücut kitle indeksindeki artışın BHK için rölatif risk oluşturduğu gösterilmiştir (12). Obezitenin böbrek kanseri riskini nasıl artırdığı kesin değildir. Artan östrojen sentezinin böbrek kanserini indüklediğini gösteren hayvan çalışmaları vardır. Obeziteyle birlikte karsinogenezde rol alan insülin benzeri büyüme faktörünün serbest formu da artmaktadır. Kolesterol ve diğer lipidlerdeki artışın immün sistemi baskılayarak tümör gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (11). Hipertansiyon da obeziteden bağımsız olarak BHK gelişimine yatkınlığı artıran nedenler arasında gösterilmektedir. Fakat bu yatkınlık için altta yatan biyolojik açıklamalar tam olarak netlik kazanmamıştır (13).

Polikistik böbrek hastalığına bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda normal popülasyona göre 30 kat daha fazla BHK gelişim riski mevcuttur. Akkiz polikistik böbrek hastalarının %35-50'si kronik diyaliz hastası olmakta ve %6'sında ise BHK gelişmektedir (14). Polikistik böbrek hastalarında ortaya çıkan BHK, genel toplumla aynı sıklıkta görülse de farklı klinik özelliklere sahiptir. Tümörler daha sık bilateral, multifokal ve sarkomatoid diferansiasyon göstermektedir (15).

Mesleki maruziyet nedeniyle kadmiyum, asbest ve petrol gibi zehirli bileşiklerin BHK riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uluslararası çok merkezli 1700 hasta ve 2300 kontrol grubunun yer aldığı bir çalışmada asbest, kadmiyum ve benzine maruz kalan hastalarda BHK riskinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (16). Kadmiyum sanayisinde çalışan ve dumana maruz kalan hastalarda BHK riskinin arttığı gösterilen başka çalışmalar da mevcuttur (17). Artan maruziyetle birlikte von Hippel-Lindau (VHL) geni gibi tümör supresör genlerde çeşitli mutasyonlara yol açarak BHK riskini artırdığı düşünülmektedir. Petrol yan ürünü olan ve metal yağ çözücü olarak kullanılan trichloroethylene ile VHL genindeki mutasyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada toksine maruz kalan 44 BHK'li hasta, 97 kontrol BHK hastası ve 107 sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Toksine maruz kalan hastaların %39'unda VHL geninde mutasyonlar tespit edilirken diğer iki grupta da herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır. Bu veriler karsinogenik maddeye maruziyetin, genetik yapının belirli bölgelerinde oluşan hasarla BHK gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir (18).

Uzun süreli analjezik kullanımının (özellikle fenasetin ve aspirin) kronik böbrek yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir. Bu tür hastalar, böbrek parenkimal ve üroepitelyal tümör gelişimi için risk altındadır. Epidemiyolojik çalışmalar, uzun süreli aspirin, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve asetaminofen kullanımı ile BHK için bir risk artışı göstermiştir. Geniş seriye sahip prospektif bir çalışmada 77.525 kadının 16 yıl boyunca ve 49.043 erkeğin 20 yıl boyunca takip edilerek BHK gelişme riskinin kullanılan analjezik ajana göre farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Düzenli aspirin veya asetaminofen kullanımı ile BHK gelişim arasında ilişki olmadığı, uzun süreli ve sıklıkla aspirin dışı NSAİİ kullanımının BHK için büyük risk oluşturduğu gösterilmiştir (19).

Çocukluk çağında görülen maligniteler, otoimmün hastalıklar veya kemik iliği transplantasyonu esnasında kullanılan sitotoksin kemoterapötik ajanların da BHK kanser gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (20).

Böbrek hücreli kanser tedavisi görmüş hastalarda ikincil, metakron böbrek tümörü görülme riski yüksektir. Özellikle genç yaşta BHK nedeniyle tedavi uygulanmış hastalarda bu riskin daha yüksek olması etyolojide genetik faktörlerin baskın olduğunu düşündürmektedir (21). Böbrek kanserlerinin çoğu sporadik olmakla birlikte ailesel formları, çeşitli sendromlarla birliktelikleri de mevcuttur. Özellikle aile öyküsü olanlarda BHK gelişme riski 4 kat artmaktadır. Bilinen genetik hastalığı olmayan kişilerde gelişen böbrek tümörünün 40 yaşın altında ortaya çıkması, bilateral veya multifokal olması, birinci derece akrabalarda BHK öyküsü olması kalıtsal geçişi düşündüren faktörlerdir. Çalışmalarda genetik hasarların izlendiği VHL ve tuberoskleroz gibi hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (22,23). VHL sendromu böbrek dışında beyin, sürrenal bez, pankreas, göz gibi organlarda çeşitli tümörlerin ortaya çıktığı bir hastalıktır. Bu hastalıkta özellikle genç yaşlarda görülen BHK'da hastaların %40'ında böbreklerde bilateral tümör ya da kist mevcuttur. VHL sendromunda ortaya çıkan genetik bozukluk kromozom 3'ün kısa kolundadır. Tuberoskleroz ise derideki lezyonların, epilepsinin ve mental retardasyonun hakim olduğu özellikle böbrek ve karaciğerde oluşan kistlerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda BHK riski de yüksektir. Renal hücreli karsinomun diğer bir genetik formu herediter papiller renal hücreli kanserdir. Burada kromozom 7'de mutasyonlar söz konusudur. Sporadik papiller BHK tiplerinde de bu genin somatik mutasyonu bildirilmiştir (24). Altmış yedi binin

üzerinde hastanın dahil edildiği bir epidemiyolojik çalışmada kronik hepatit C ile artmış BHK riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Orak hücreli anemisi olan hastalarda da renal medüller kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (25).

Diyabetin BHK gelişimi riskini artırdığını gösteren çalışmalar olsa da diğer birçok çalışmada ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu ilişkinin hipertansiyon riskini artırmasıyla alakalı olabileceği düşünülmektedir (26). Alkol kullanımının BHK için koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olsa da alkolün fayda ve zararları ortaya konarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (27). İdrar yolu infeksiyonu öyküsü olanlarda böbrek kanseri insidansının 1.9 kat arttığı bildirilmektedir. Fiziopatolojisinde bakteriyel infeksiyon neticesinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri ve nitrozaminler DNA hasarı yaparak kanser gelişiminde rol oynamaktadır (28).

## **2.3. TANI**

### **2.3.1. Semptomlar**

Böbrek hücreli karsinomlu hastalar genellikle asemptomatik ya da çeşitli nonspesifik semptomlarla başvururlar. Erken evrede genel olarak asemptomatiktir. Hastaların yaklaşık %25'i lokal ileri ya da metastatik evrede başvururlar ve semptomlar genellikle bu tür hastalarda belirginleşir. Semptomlar tümör boyutundaki artışla ortaya çıkan kitle etkisi, kanama, metastatik lezyonlar ve paraneoplastik sendromlarla ilişkilidir. Klasik triad BHK'de yan ağrısı, hematüri ve palpe edilebilir bir kitledir (29). Bu triad hastaların yaklaşık %10'unda tespit edilir ve lokal ileri hastalığın göstergesidir. Metastatik hastalığa bağlı semptomlar kilo kaybı, gece terlemeleri, öksürük, ateş veya palpabl lenf nodları, baş ağrısı, kemik ağrıları olarak örnek verilebilir. Renal ven tutulumu olan erkek hastalarda varikosel ve her iki cinste de alt ekstremitte ödemleri görülebilir.

Tablo 1: BHK’de başvuru anındaki semptomlar

|   |
|---|
| <b><u>İnsidental</u></b>  |
| <b><u>Lokalize</u></b><br>Hematüri<br>Yan ağrısı<br>Ele gelen kitle<br>Perirenal hematoma   |
| <b><u>Metastatik</u></b><br>Sürekli öksürük<br>Kemik ağrısı<br>Servikal Lenfadenopati<br>Genel semptomlar (ateş, kilo kaybı, halsizlik) |
| <b><u>Vena kava inferior tulumu</u></b><br>Bilateral alt ekstremitelerde ödem<br>Sağ tarafta varikozel                                  |
| <b><u>Paraneoplastik sendromlar</u></b><br>Hiperkalsemi<br>Hipertansiyon<br>Polisitemi<br>Stauffer’s sendromu.                          |

İleri evredeki hastaların birçoğunda paraneoplastik sendromlar ya da sistemik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Eritropoetin, parathormon, D vitamini, insan koryonik gonadotropin (hCG), insülin gibi endokrin salgılar malign hücreler tarafından salgılanabilmektedir. Bunların yanısıra, çeşitli prostaglandinler, sitokinler ve inflamatuvar mediatörler de BHK hücreleri tarafından salgılanıp hastalarda bir takım klinik semptom ve bulgulara yol açmaktadır. Lokal ileri ya da metastatik evredeki hastaların çoğunda anemi ile karşılaşmaktadır. Eritropoetin üretimindeki artışa bağlı olarak paraneoplastik eritrositoz görülebilir (30). Hastaların yaklaşık %15’inde hiperkalsemi görülür. Kemik metastazlarına bağlı olarak gelişen osteolizis, parathormon ilişkili peptit sentezindeki artış ve prostaglandin üretimindeki artış hiperkalsemiye yol açarak klinik anlamda bulantı, halsizlik iştahsızlık benzeri semptomlara sebep olmaktadır (31). Karaciğer metastazı olmadan BHK hastalarında

gelişen karaciğer yetmezliği tablosu "Stauffer sendromu" olarak adlandırılmış ve hastaların yaklaşık yaklaşık %3-20'sinde ortaya çıkmaktadır. Transaminazlarda ve alkalen fosfatazda yükselme, pıhtılaşma faktör bozuklukları, bilirubinlerde artış görülebilmektedir. Trombositoz nadiren görülmekle birlikte kötü prognoza işaret etmektedir. Kronik inflamauar cevap sonucu sekonder amiloidoz görülebilir.

### 2.3.2. Görüntüleme

Son yıllarda farklı nedenlerle yapılan abdominal görüntüleme sıklığındaki artışla birlikte insidental tespit edilen böbrek kitlelerinin oranı da artmıştır. Yapılan ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerle, kitlelerin kistik-solid ve benign-malign ayrımı daha net değerlendirilmekte ve seçilecek tedavi yöntemi veya takip açısından önemli bilgiler elde edilmektedir.

Böbrek tümörlerinin görüntülenmesinde en önemli yöntem bilgisayarlı tomografidir. Ultrasonografik inceleme başlangıçta görünütüleme aracı olarak kullanılırken MR ise özel koşullarda ihtiyaç duyulan alternatif bir görünütüleme aracı olarak değerlendirilmektedir. İntravenöz piyelografinin (IVP) ise böbrek tümörleri görüntülenmesinde belirgin bir yeri yoktur.

Ultrasonografi, non-invaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ilk basamakta en yaygın kullanılan görüntüleme aracıdır. Böbrekteki kitlenin boyutları ile kistik veya solid olması ve venöz trombüs varlığı USG ile tespit edilebilir (32).

Bilgisayarlı tomografi, böbrek hücreli kanserlerin teşhisinde en hassas görüntüleme yöntemidir. Böbrekteki primer tümör boyutunu, yerleşimini ve böbrek dışı yayılımı değerlendirir. Ayrıca venöz tutulum, bölgesel lenf düğümleri, adrenal bezler ve karaciğer ile ilgili bilgi sağlar (33). BT ile böbrekteki kitlenin ayrıncı tanısındaki doğruluk oranı %95'lerde iken kitle-kist ayrımı %100'e varan doğrulukla yapılabilmektedir (34).

Manyetik Rezonans görüntüleme BT'ye göre yan etkisi daha az ve daha gelişmiş görüntüleme yöntemidir. Kitlenin natürünün değerlendirmesinde etkilidir (35). Böbrek yetmezliği veya damar içi kontrast madde alerjisi veya gebelik gibi durumlarda kullanılabilir (36). Tanıda BT ile eşdeğerdedir. Renal ven tutulumu ve vena kava trombüsleri kontrast madde gereksinimi olmadan izlenebilir.

Renal anjiyografi, invaziv bir yöntem olmasının yanında kanama, emboli, anevrizma oluşumu gibi komplikasyon riski nedeniyle ve artık BHK tanısında çoğunlukla BT yeterli olması nedeniyle oldukça az tercih edilen bir tanı yöntemidir (37).

Günümüzde pozitron emisyon tomografisi (PET) malign hücre hareketini değerlendirmede etkin ve özellikle metastazları göstermede çok başarılı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. <sup>18</sup>F – fluorodeoxyglucose (FDG) malign hücreler tarafından yoğun bir şekilde tutulduğundan tümör dokusu ayırt edilebilmektedir fakat FDG'nin böbrekten atılımı nedeniyle böbrek tümörlerindeki etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle primer tümör tanısından çok lokal rekürrens ve metastatik hastalığın tanınmasında daha etkin olduğu gösterilmiş ve hastaların önemli bir kısmında tedaviyi etkilediği belirlenmiştir (38).

### **2.3.3. Böbrek kitlelerinde biyopsi**

Günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılmasıyla birlikte böbrek kitlelerine daha erken dönemde tanı konulur olmuştur. Son yıllarda çok sık karşılaşılan ve üzerinde durulan bir tanımlama olan küçük böbrek kitlelerine yaklaşımda çeşitli protokoller geliştirilmiştir. Kitle boyutu azaldıkça benign karakter özelliği oranının arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 3cm'den küçük lezyonlarda %25, 2cm'den küçük lezyonlarda %30, 1 cm'den küçük lezyonlarda %46 oranında benign histolojiye sahip oldukları tespit edilmiştir (39). Bu nedenle böbrek kitlelerine yaklaşımda önceleri sadece metastatik hastalık şüphesinde, lenfoma ya da inflamatuvar durumlar öngörüldüğünde biyopsi düşünülürken artık günümüzde küçük böbrek kitlelerinde, benign-malign ayrımında ve ablatif tedavi öncesinde biyopsi yaygın kullanılan önemli bir tanı aracı olmuştur (40). Özellikle ablatif tedavi düşünülen küçük böbrek kitleli hastalarda biyopsi önemli bir yer tutmaktadır (41).

Güncel kılavuzlarda böbrek tümör biyopsilerinin kullanımının giderek arttığı belirtilmektedir. Radyolojik açıdan belirsiz kitlelerde histolojik tanı için, takip planlanan küçük böbrek kitlesi olan hastalar için, ablatif tedavilerin öncesinde histolojik veri elde etmek için ve metastatik hastalıkta hedefe yönelik tedavi planlanan hastalarda en uygun farmakolojik ajanı seçmek için biyopsi yapılabileceği

belirtilmektedir (42,43). Literatürde perkütan böbrek biyopsisinin maligniteyi değerlendirmedeki tanı değeri %78-97, özgüllüğü %98-100, duyarlılığı %86-100 olarak tespit edilerek tanı ve tedavide önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (44,45,46).

#### **2.3.4. Patoloji**

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeyle birlikte insidental saptanan tümörler, böbrek tümörlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve saptanan tümörlerin boyutlarının daha küçük olduğu dikkati çekmektedir. Doğal olarak küçük böbrek kitlelerindeki temel tedavi yaklaşımları nefron koruyucu cerrahi yönünde ilerlemektedir. Dolayısıyla özellikle küçük kitlelerin tanısında histopatolojik inceleme önem arz etmektedir.

Önceden böbrek tümörleri hücre tipi ve büyüme paternine göre sınıflandırılırken adenokarsinomların farklı morfolojisi, büyüme paterni, kökeni, histokimyasal, hücresel ve moleküler temeli daha doğru yansıtması amacıyla sınıflandırmada bir takım değişiklikler yapıldı ve böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2). Sınıflamada böbrek hücreli tümörler, metanefrik tümörler, nefroblastik tümörler, mezankimal tümörler, mikst mezankimal ve epitelyal tümörler, nöroendokrin tümörler, hemopoetik ve lenfoid tümörler, germ hücreli tümörler ve metastatik tümörler yer almaktadır (47). Böbrek hücreli karsinomlar da immünohistokimya, sitogenetik ve moleküler, genetik çalışmalar sonucunda yeniden sınıflandırılmıştır.

Tablo 2: BHK'nin histolojik alt sınıflaması

| <b><i>Böbrek Hücreli Karsinom'ların 2004 WHO Histolojik Sınıflaması</i></b> |
|---|
| <i>Papiller adenom</i>  |
| <i>Onkositom</i>  |
| Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom                                       |
| Multiloküler şeffaf hücreli renal hücreli karsinom                          |
| Papiller renal hücreli karsinom   |
| Kromofob renal hücreli karsinom   |
| Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu                                       |
| Renal medüller karsinom   |
| Xp 11 translokasyon karsinomları  |
| Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom                                    |
| Nöroblastom ile beraberlik gösteren renal karsinom                          |
| Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan                                  |

Bütün böbrek hücreli karsinomlar, özellikle adenokanserler, renal tübüler epitelyal hücrelerden köken alır ve malign kabul edilir. Birçok BHK unilateral ve unifokaldır. Bilateral tutulum eş zamanlı ya da farklı zamanlarda olabilir. Multisentrisite ve/veya bilateralite %2-4 vakada görülmekle beraber VHL ve diğer familyal formlarda bilateral tutulum daha sık iken multisentrisite papiller histolojide ve familyal BHK'da daha siktir (48).

Tüm tümörlerin %70-80'ini şeffaf hücreli BHK oluşturur. Çoğu zaman sporadik tümörler olmakla birlikte VHL sendromunda karşılaşılan tümörler de çoğunlukla şeffaf hücreli tiptir. Proksimal tübül hücrelerinden köken alan bu tümörlerin çoğunda kromozom 3'te değişiklikler ve VHL geninde bir takım mutasyonlar izlenmektedir (49).

Genellikle iyi sınırlı, psödokapsül içerebilen tümörlerdir. Makroskopide tipik olarak sarı renkte olan tümörde, nekroz, hemoraji, kalsifikasyon kistik değişiklik ve ossifikasyon bulunabilir. Tümörlerin büyük kısmı şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşurken, eozinofilik, granuler sitoplazmalı hücreler de bulunabilir (50).

Şeffaf hücrelerden oluşan tümör solid, asiner, papiller ve alveolar yapıda olabilirken %5 vakada sarkomatoid diferansiyasyon görülebilir. Şeffaf hücreli tipte



prognoz papiller tip ve kromofob tipe göre daha kötüdür (47). Prognozun kötü olması nükleer derece ve sarkomatoid değişikliklerle ilişkili bulunmuştur.

Şeffaf hücreli BHK immünohistokimyasal incelemede sıklıkla sitokeratin ve vimentin antikoruyla reaksiyon verir. Genellikle EMA pozitifliği, BHK antijeni ve CD-10 antikorları ile reaktivite gözlenir (51).

Şeffaf hücreli BHK'da genetik değişiklikler siktir. Sporadik şeffaf hücreli BHK'daki yaygın genetik değişiklikler kromozom 3p kaybı, 5q kazancı, monozomi ya da 14q parsiyel kaybı, 7q kazancı, 8p delesyonu ve 9p kaybıdır. Diğer taraftan bir takım genler de şeffaf hücreli BHK gelişiminde rol oynamaktadır. VHL geni 3. kromozomun kısa kolunda yer alır ve VHL hastalığında gelişen şeffaf hücreli BHK'den sorumlu tutulmakla birlikte sporadik gelişen hastalığın gelişiminde de önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (52). Son yıllarda PBRM1 geninin şeffaf hücreli karsinom gelişiminde rolü olan ikinci önemli gen olduğundan bahsedilmektedir. Kromozom 3q21'de yer alan ve muhtemelen tümör süpresör gen olarak görev yapan PBRM1 geninde 99/227 (%41) olguda mutasyonlar tespit edilmiştir (53). Bunların dışında hücre siklusunda görevli genler ile ilgili değişiklikler de şeffaf hücreli BHK gelişiminde rol oynamaktadır. Bunlar Ras aile genleri ve p53 tümör baskılayıcı genlerdir. P53 genindeki mutasyonlar BHK'de seyrek tanımlansa da P53 protein over-ekspresyonu tümörlerin yarısına yakınında tespit edilmektedir. P53 over-ekspresyonunun agresif davranış ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (54).

Papiller tip BHK tüm BHK'ların %10-15'ini oluşturmakla beraber şeffaf hücreli tipten sonra ikinci sıklıkta görülür. Proksimal tübül hücrelerinde kaynaklanır ve fibrovasküler kor içeren papiller yapılardan oluşur. Son dönem böbrek yetmezliği ve akkiz renal kistik hastalıkta daha sık karşılaşılr. Bilateralite ve multifokalite daha siktir. Nekroz, hemoraji ve kistik değişim sık görülür (55). Histopatolojik kriterler ve farklı genetik ekspresyonlara dayalı olarak iki tipe ayrılır. Tip 1'de dar sitoplazmalı hücreler papiller bazal membran çevresinde tek sıralıdır. Nükleer derecesi düşük ve prognoz daha iyidir. Tip 2'de ise sitoplazmalar geniş ve eozinofildir, psödostratifiye dizilim görülür ve nükleer derecesi daha yüksek ve prognoz daha kötüdür. Sporadik papiller BHK'da genetik değişiklikler kromozom 7 ve 17'nin trizomisi ve Y kromozomu kaybıdır (56).

Kromofob tip BHK yaklaşık %5'lik kısmı oluşturur ve toplayıcı kanalların kortikal bölümünden köken alan ayrı bir histolojik tiptir. Makroskopik olarak şeffaf hücreli tipe göre daha koyu renklidir. Diğer BHK tiplerinde görülen bol lipid ve glikojen içeriği kromofob tipte daha azdır (57). Tümör hücreleri düzensiz, farklı boyutlarda nukleuslu, geniş, soluk bir retiküler sitoplazma özelliği gösterirler. Bu klasik varyantın dışında kromofobik BHK'un eosinofilik varyantları da tanımlanmıştır ve olguların %30'unda saptanmaktadır (58). Elektron mikroskopunda gözlenen mikroveziküller kromofob BHK'da karakteristiktir. Bu mikroveziküller, diffüz sitoplazmik olarak Hale'in koloidal demir boyanması ile tanımlanır. Genetik bozukluklar çok çeşitlidir ve kromozom 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21'de farklı anomalilerle karşılaşılmaktadır. Kromofob BHK'un progresyon riski düşüktür ve prognozu şeffaf hücreli tipe oranla daha iyidir (59).

Multiloküler kistik BHK, klasik BHK özelliklerini gösteren, daha iyi prognozlu, multiple kistler içeren bir alt tiptir. Erkeklerde daha sık görülür. Septalı kistlerin yer aldığı şeffaf hücreler çoğunluktadır. Nükleer derecesi çoğunlukla düşüktür ve bu durum prognozun iyi olmasındaki en önemli etkidir. Multiloküler kistik BHK ile ilgili yapılmış bir çalışmada kromozom 3p delesyonları saptanmış ve bu tipin şeffaf hücreli BHK'ın alt tipi olabileceği savunulmuştur (60).

Toplayıcı kanal (Bellini) tümörleri oldukça nadir görülmekle birlikte daha genç hastalarda ortaya çıkan ve agresif seyir gösteren özelliğe sahiptir. Toplayıcı kanalların esas hücrelerinden köken alır (61). Hücreler tübülopapiller dizilim gösteren ve aralarda desmoplastik stromaların izlendiği yapıdadır. Mikroskopik incelemede, bu tümörler genellikle Arnavut kaldırımı görünümü oluştururken, kübik hücre tek bir tabaka ile kaplı dilate tübüller ve papiller yapıların karışımı görünümündedir. Böbrek medullasından kaynaklanmasına rağmen agresif seyri nedeniyle korteks infiltrasyonu sıktır. Kromozom 1q ve kromozom 6, 8, 11, 18, 21 ve Y monozomi ilgili delesyonlar bildirilmiştir ancak veri sayısı oldukça azdır (62).

Renal medüller karsinom ise orak hücreli anemisi ile ilişkili ve genç yaşta ortaya çıkan agresif seyirli tümörlerdir. Böbrek papilla kenarındaki kaliks duvarından köken aldığı düşünülür. Santral yerleşimli, retiküler büyüme paterni gösteren tümörlerdir. Çok kötü prognozlu olup nefrektomi sonrası sağkalımın 6 ayın altında olduğu bildirilmektedir (63,64).

Translokasyon karsinomu, kromozom Xp11.2 translokasyonu ve Transkripsiyon faktör E3 (TFE3) gen füzyonuyla ilişkili BHK varyantıdır. Diğer alt tiplere göre daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. İmmünohistokimyasal incelemede nükleer TFE3 proteininin gösterilmesi tanı koydurucudur. 54 hastalık bir seride ortanca yaş 24 olarak tespit edilmiş, erkeklerde daha sık olduğu görülmüş ve kemoterapi, otoimmün hastalık ya da kemik iliği transplantasyonu öyküsü olanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (20).

Böbrek hücreli karsinomda nükleer derece prognozu belirlemede en önemli göstergelerden biridir. Tümör hücrelerindeki nükleer özellikler çeşitlilik göstermesi nedeniyle çekirdek boyutu, şekli, çekirdekçik varlığı gibi özellikleri değerlendirilerek çeşitli nükleer sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. En çok kabul gören ve 1982'den beri kullanılan Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemidir (65).

Tablo3: Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi

| Grade | Çekirdek özellikleri |                       | Çekirdekçik özellikleri            |
|-------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|
|       | Boyut (µm)           | Şekil                 |                                    |
| 1     | 10                   | Yuvarlak, uniform     | Yok ya da siliik                   |
| 2     | 15                   | Hafif düzensiz        | Küçük                              |
| 3     | 20                   | Belirgin düzensiz     | Belirgin                           |
| 4     | >20                  | Düzensiz, multilobüle | Belirgin, yoğun kromatin demetleri |

### 2.3.5. Evrelendirme

Böbrek hücreli karsinomlar için 1990'lı yıllara kadar 1958 yılında Flocks ve Kadesky tarafından tanımlanmış olan ve 1969'da Robson tarafından modifiye edilen evrelendirme sistemi kullanılmaktaydı. Daha sonra ise kanserin boyutu, tedavi şeması ve prognozunu belirlemede kolaylık sağlayan, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından tanımlanıp tüm solid tümörler için adapte edilen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evrelendirme sistemi kullanılmıştır. Bu sistemde hem tümörün boyutu hem de lenf nodu tutulumunun sayısı ve boyutu ile aynı zamanda organ metastazı ve tutulum olan organ değerlendirmeye alınabilmektedir. Mevcut TNM evrelendirme sistemi de tümör biyolojisi ve prognostik özellikleri hakkında edinilen yeni bilgiler ışığında 1992'den sonra birkaç

kez revize edildi ve en son olarak 2009 yılında AJCC tarafından yeniden gözden geçirilerek güncellendi (66).

Tablo 4: Böbrek hücreli karsinom'da TNM (2009) evrelendirme sistemi

| <b>T-Primer tümör;</b>  |
|---|
| Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor   |
| T0 : Primer tümöre ait bulgu yok  |
| T1 : $\leq 7$ cm böbreğe sınırlı<br>-T1a : $< 4$ cm<br>-T1b : 4-7cm   |
| T2: $> 7$ cm böbreğe sınırlı<br>-T2a:7-10cm<br>-T2b: $> 10$ cm  |
| T3: Tümör büyük venler veya perinefrik dokulara uzanıyor<br><br>-T3a : Renal ven veya dallarına, perinefrik yağlı dokuya ya da renal sinüsteki yağ dokusuna uzanıyor, ancak gerotada sınırlı<br>-T3b : Tümör subdiafragmatik vena kavaya tümör trombüsü uzanıyor<br>-T3c : Supradiafragmatik vena kavaya tümör trombüs uzanımı veya vena kava duvar invazyonu |
| T4 : Tümör Gerota fasyasını aşmış (ipsilateral adrenal bez tutulumu dahil)  |

| <b>N-Bölgesel lenf nodları;</b>                 |
|---|
| Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor   |
| N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok            |
| N1: Tek bir bölgesel lenf nodu (+), $\leq 2$ cm |
| N2: Birden çok lenf nodunda metastaz            |

| <b>M-Uzak metastaz;</b> |
|-------------------------|
| M0: Uzak metastaz yok   |
| M1: Uzak metastaz var   |

#### 2.4. Prognostik faktörler

Böbrek korteksi içinden köken alan BHK, primer böbrek tümörlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Lokalize BHK öntanısıyla opere edilen hastalar için cerrahi rezeksiyon küratif olabilir. Lokal ileri veya metastatik hastalarda uzun süreli hastaliksız sağkalım için prognoz genellikle kötüdür. Böbrek hücreli karsinom hastalarının %20-30'u metastatik hastalık evresinde tanı alırlar. Geri kalan hastaların ise %20-40'ında takiplerinde metastaz gelişir (67). Dolayısıyla hastaların prognozlarının öngörülmesi ve tedavi protokollerinin gecikmeden uygulanabilmesi önem taşımaktadır. TNM evrelemesinin tek başına prognostik değeri sınırlı

olmasından dolayı araştırmacılar tarafından farklı prognostik faktör ortaya konularak evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Güncel kılavuzlarda yer alan sınıflamaya göre prognostik faktörler anatomik, histopatolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak gruplandırılmaktadır (68).

Tablo 5: BHK’de Prognostik Faktörler

| <b>Prognostik Faktörler</b>   |
|---|
| <b><u>Anatomik faktörler:</u></b> Tümör boyutu, pT evresi, venöz invazyon, böbrek kapsül invazyonu, adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı                              |
| <b><u>Histopatolojik faktörler:</u></b> Fuhrman nükleer derecesi, BHK alt tipi, sarkomatoid varyasyon olması, mikrovasküler invazyon varlığı, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu     |
| <b><u>Klinik faktörler:</u></b> Hastanın performans durumu, lokalize semptomların ve /veya paraneoplastik sendromların (anemi, hiperkalsemi, trombositoz) varlığı                             |
| <b><u>Moleküler faktörler:</u></b> Karbonik anhidraz IX ( CA-IX ) , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile ndüklenebilir faktör 1 alfa (HIF1-alfa ), Ki 67 (proliferasyon)... |

#### **2.4.1. Anatomik faktörler**

Anatomik faktörler tümör boyutu, venöz invazyon, böbrek kapsül invazyonu, adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı olarak yaygın olarak kullanılan evrensel TNM sınıflandırma sisteminde toplanmıştır. Hastalığın anatomik ölçütleri BHK’da prognozu öngörmede en tutarlı bilgiler sunmaktadır (69).

#### **Tümör boyutu ve pT evresi**

Tümör boyutuyla ilgili çeşitli düzenlemeler yapılmış ve TNM evreleme sisteminde son olarak T1 tümörler için eşik değer 7 cm olarak belirlenmiştir. Fakat kimi yayınlarda bu değer 5, 5,5, 8 ve 10 cm olarak bildirilmektedir. Geniş serili çalışmalarda 5 yıllık sağkalım evre 1 tümörler için %90’ın üzerindedir. Tümör boyutu arttıka, yani evre 2 tümörlerde 5 yıllık sağkalımın biraz daha düşerek %75-95 arasında olduğu bildirilmektedir (70). Hafez ve arkadaşları 1999’da yayınlanan bir çalışmada 485 böbrek tümörü olgusunda 10 yıllık kansere özge sağkalım

oranlarını 4 cm'den küçük tümörler için %90, 4,1-7 cm arasındaki tümörler için %71 ve 7 cm'den büyük tümörler için %62 olarak saptamışlardır (71).

### **Venöz invazyon**

Diğer malignitelerde seyrek görülen venöz tutulum BHK'de %4-9 oranında görülmektedir. Venöz invazyon saptanan hastalar evre 3 BHK grubuna dahil edilmiştir. Dolayısıyla renal vena ya da vena kavada trombus ya da tümör invazyonu prognozu olumsuz etkilemektedir. Bazı çalışmalar venöz trombusün nefrektomi esnasında çıkarılmasıyla prognozun trombus olmayan hastalar ile eşdeğer olduğunu gösterse de birçok çalışmada prognozun daha kötü olduğu öne sürülmektedir (72). TNM evresinde venöz tutulum derecesine göre T3a tümörler renal vena ya da segmental dallarına uzanım gösterirken T3b tümörlerde diyaframın altındaki vena kava inferiora uzanan ve T3c tümörler ise inferior vena kavanın duvarına infiltre olan ya da diyafram üstü vena kavaya uzanan tümörler olarak belirtilmiştir. T3a, T3b ve T3c tümörler için kansere özgü 3 yıllık sağkalım sırasıyla %76, %63 ve %23 olduğu belirtilmektedir (73).

### **Adrenal tutulum**

2002 TNM evrelendirmesinde adrenal tutulum T3a olarak değerlendirilirken güncel TNM evresine göre adrenal tutulum T4 evresinde görülmektedir. Bu evrede median sağkalım süreleri 16-20 ay arasında gösterilirken 5 yıllık sağkalım oranlarının %10'un altında olduğu saptanmıştır (74). Bir çalışmada adrenal bez tutulumu ile perirenal yağ tutulumu olan olgular incelenmiş ve adrenal tutulumunun daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir. Adrenal tutulum olan olgularda median sağkalım 12,5 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım %0 iken, perirenal yağ tutulumu olan olgularda median sağkalım 36 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım %36 olarak saptanmıştır (75).

### **Lenf nodu tutulumu**

Böbrek hücreli karsinom olgularında lokalize, erken evredeki olgularda lenf nodu tutulumu %10'un altında iken renal ven invazyonu olan yada büyük boyutlu

tümörlerde oran %50 civarındadır (76). Lenf nodu tutulumu olan olgularda lokal nüks ve uzak metastaz oranları da yüksektir. Lenf nodu diseksiyonunun prognoza belirgin katkısı olmadığı düşünülmektedir fakat evreleme açısından faydalıdır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) araştırmasında yalnızca radikal nefrektomi ve nefrektomi ile beraber lenf nodu diseksiyonu gruplarında prognoz açısından anlamlı fark izlenmemiştir (77). Lenf nodu tutulumunun ileri evre hastalıkta uygulanacak immünoterapiye yanıtı da azalttığı gösterilmiştir (78).

### **Uzak metastaz varlığı**

Metastaz varlığı hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Fakat BHK için çıkarılabilir soliter organ metastazının olması daha iyi seyir gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur. Metastazı olan hastalarda prognozu etkileyen faktörler, performans durumu (Karnofsky skalası ya da ECOG skalası), metastazların yeri ve sayısı, metastaz oluşumuna kadar geçen süre, kilo kaybı, birinci basamak kemoterapi, anemi, hiperkalsemi ve trombositoz sıralanabilir (79). Evre IV hastalığı olan hastalar için medyan sağkalım güncel raporlarda 16-20 ay ve beş yıllık sağkalım oranı uzak metastaz olan hastalarda %10'dan daha az bildirilmiştir (80).

### **2.4.2. Histopatolojik faktörler**

Histolojik faktörler olarak Fuhrman derecesi, BHK alt tipi, sarkomatoid varyasyon olması, mikrovasküler invazyon varlığı, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu gösterilebilir.

### **Fuhrman derecesi**

BHK'nin nükleer özellikleri oldukça değişkendir. Çok sayıda nükleer derecelendirme sistemi mevcuttur. Çekirdeğin büyüklüğüne, pleomorfizmine ve nükleolus belirginliğine bakılarak oluşturulan Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi BHK için bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (81). Bir çalışmada 1, 2-3 ve 4. derece tümörler için beş yıllık kansere özgü sağkalım süreleri sırasıyla %89, %65, %46 olarak raporlanmıştır. pT1 tümörlerde ise beş yıllık

sağkalım Fuhrman derece 1-4 için sırasıyla %91, %83, %60, %0 olarak saptanmıştır (82).

### **Histolojik alt tip**

Tümör alt tipleriyle ilgili çalışmalarda hastalık evresi ve derecesiyle standarde edildiğinde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Berrak hücreli karsinom, %70-80 oranında en sık gözlenen BHK alt tipi olduğu bilinmektedir. Güncel raporlarda, Mayo Clinic ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Enstitüsü'nde (MSKCC) yapılan, sırasıyla 3062 ve 1668 hastayı içeren, multi varyant analizler sonucunda şeffaf hücreli BHK histolojisine sahip hastalarda prognozun anlamlı derecede daha kötü olduğu tespit edildi (83,84).

Papiller tip histolojik karakteristiklerine göre Tip I ve Tip II olarak ayrılır. Tip I nükleer özelliklerine göre bazofilik, tip II ise eozinofilik olarak nitelendirilir (85). Prognozu açısından tip I daha az malignite potansiyeline sahipken tip II daha agresif tümör olarak kabul edilir ve varlığı bağımsız kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (86). Kromofob tip BHK'ların %5'lik kısmını oluşturmaktadır ve nispeten prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir (87).

Toplayıcı kanal karsinomu, translokasyon karsinomu ve böbrek medüller karsinom dahil olmak üzere bazı az görülen varyantlar, daha agresif olarak kabul edilir ve kansere özgü sağkalım oranları oldukça düşüktür (88).

### **Sarkomatoid varyasyon**

Sarkomatoid varyasyon böbrek hücreli karsinomun histolojik olarak tüm alt tiplerde görülebilir. Olguların %5'inde gözlenen ve yüksek derece yanında "spindle cell" varlığı ile karakterize bir gruptur. BHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (89). Yapılan bir çalışmada sarkomatoid elemanlı BHK'da 5 ve 10 yıllık yaşam süresi %22 ve %13 olarak saptanmıştır (90).



## **Mikrovasküler invazyon**

Klinik metastatik olmayan BHK'lerde mikroskopik mikrovasküler invazyon bulunan hastalarda %29 oranında progresyon beklenirken invazyon bulunmayanlarda bu oran %6.2-17'dir (91,92). Yapılan çalışmalarda tümör nekrozu bulunan olgularda böbrek hücreli tümöre bağlı ölümlerin 3 kat fazla olduğu ve lokalize hastalıkta bağımsız kötü prognostik kriteri olduğu ancak metastatik hastalıkta önemi olmadığı belirtilmiştir (93,94).

## **Toplayıcı sistem invazyonu**

Uzzo ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada toplayıcı sistem invazyon oranı %14 olarak belirtilmiştir. Böbrek hücreli tümörlerde toplayıcı sistem invazyonunun özellikle T1 ve T2 evre tümörler için kötü prognostik faktör olduğu fakat T3 ve üzeri tümörlerde prognostik öneminin olmadığı belirtilmektedir (95).

### **2.4.3. Klinik faktörler**

Böbrek hücreli karsinom olgularında hastalığın anatomik histolojik değerleri dışında klinik özellikleri de hastanın yaşam kalitesini ve sağkalımını etkilemektedir. Hastanın kötü performans durumu, lokalize semptomların ve /veya paraneoplastik sendromların (anemi, hiperkalsemi, trombositoz vb.) varlığı, kilo kaybı olması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Kaşeksi varlığı metastatik hastalıkta olduğu gibi lokalize hastalık evresinde de kötü prognozu göstermektedir. Lokalize hastalıkta kaşeksi yokken 2 yıllık sağkalım %95 iken kaşeksi varlığında %79 olarak belirtilmiştir (96). Performans durumu iyi olan genç hasta grubunda (20-40 yaş arası) BHK daha semptomatik olsa da lenf nodu tutulumunun az olması nedeniyle prognoz daha iyidir (97). Trombositoz ile ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada BHK'da trombosit sayısının tümör boyutu, T evresi ve Fuhrman derecesi ile korelasyon gösterdiği ve metastatik hastalıkta kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Beş yıllık yaşam süresi trombosit sayısı 450000'den az olanlarda %70 iken, 450000 ve üzerinde trombosit sayısı olan olgularda %38 bulunmuştur (98).

#### 2.4.4. Moleküler faktörler

Son yıllarda geliştirilen doku mikrodizin teknikleriyle kullanılan kullanılan bir çok tümör belirteçleri aynı anda bir çok tümörün histolojik ve immünohistokimyasal yapılarını değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Bu teknolojinin, böbrek hücreli karsinomun hızlı moleküler profilini elde etmede ve prognozu belirlemede kolaylık sağladığı bildirilmektedir (99). Fakat bu teknikle kullanılan belirteçlerin hiçbiri mevcut prognostik faktörlerin öngörü hassasiyetini tam olarak geliştirmemiştir. Bu nedenle bu belirteçlerin rutin, pratikte kullanımı önerilmemektedir fakat gen ekspresyonlarıyla ilgili çalışmaların umut verici yöntemler olduğu görünmektedir (100).

Bu tümör belirleyiciler tümör dokusundan, kandaki tümör hücrelerinden, lenf nodlarından, kemik iliğinden ve idrar vb. diğer vücut sıvılarından elde edilebilir. Karbonik anhidraz IX (CA-IX) , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF1-alfa) , Ki 67 (proliferasyon), p53, PTEN fosfataz ve tensin homolog (PTEN) (hücre döngüsü), E-kadherin, C-reaktif protein (CRP), osteopontin ve CD44 (hücre adezyonu) başta olmak üzere çok sayıda moleküler belirteç incelenmiştir.

Böbrek hücreli kanserde görülen tümör belirteçleri literatürde çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Aşağıdaki tabloda elde edildikleri yere göre gruplandırıldığı tablo yer almaktadır (101).

Tablo 6: BHK için kullanılan moleküler tümör belirteçleri

|   |  |
|---|--|
| <b>Doku temelli tümör belirteçleri</b>      | Von Hippel Lindau geni (VHL)<br>Karbonik anhidraz IX ( CAIX )<br>Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)<br>hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF )<br>Mammalian target of rapamycin (mTOR)<br>Ribozomal protein S6<br>Protein kinaz B<br>Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN)<br>Survivin<br>P53<br>Matriks metalloproteinaz (MMP)<br>İnsülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı<br>protein-3 (IMP3)<br>Ki-67<br>Kaveolin-1<br>Kanser nekrozu<br>Vimentin<br>Fascin |
| <b>Kanda çalışılan tümör belirteçleri</b>   | Ferritin<br>Eritrosit sedimentasyon hızı<br>Trombositoz<br>CRP<br>Nötrofili<br>VEGF<br>Amiloid A<br>Karbonik Anhidraz-9<br>Nötrofil Jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)<br>İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)  |
| <b>İdrarda çalışılan tümör belirteçleri</b> | Nükleer matriks protein-22 (NMP-22)  |
| <b>İmmünolojik tümör belirteçleri</b>       | Tümöre infiltre lenfosit (TILS)<br>Natural Killer hücreleri (NK)<br>Düzenleyici T hücreleri (TREG)<br>B7-H1  |

#### 2.4.5. Prognostik öngörü modelleri (nomogramlar)

Böbrek hücreli karsinom için uygulanan radikal/parsiyel nefrektomi sonrası prognozu öngörebilmek için bir takım nomogram modelleri geliştirilmiştir (102). Tanımlanan bu nomogramlarda temel alınan parametreler hastaya ait klinik özellikler ve tümöre ait patolojik veriler olup kansere özgü sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hedeflenen sağkalım gibi sonuçlar elde edilmektedir (103,104). Kılavuzlarda bu nomogramların ilerleyen dönemlerde TNM evresi ya da Fuhrmann derecesine göre prognozu öngörmede doğruluk payının daha iyi olabileceği düşünülmektedir (105).

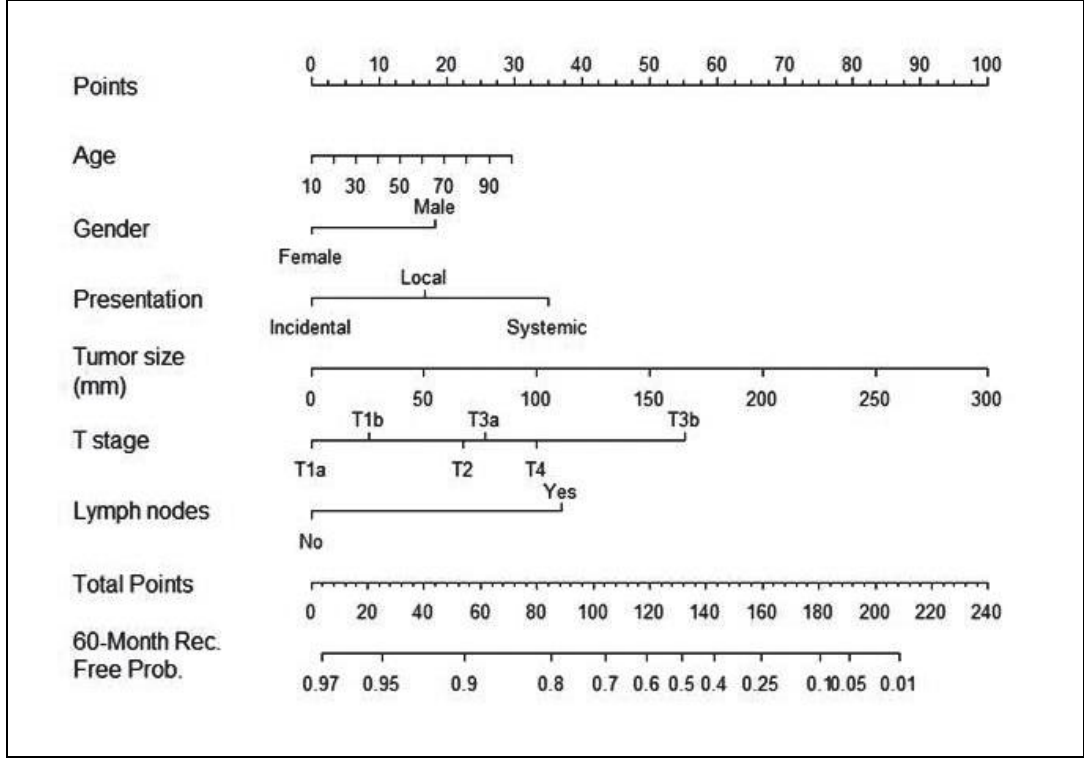
MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) nomogramları, UISS (University of California, Los Angeles Integrated Staging System) nomogramları, SSIGN( stage, size, grade, necrosis) Mayo Klinik modeli bilinen önemli prognostik öngörü modelleridir.

Tablo 7: BHK’da prognostik nomogramlar (102)

| Prognostik Modeller |             | Değişken parametreler |                       |                 |                   |               |              |
|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|---------------|--------------|
|                     |             | TNM evresi            | ECOG performans skoru | Semptom varlığı | Fuhrmann derecesi | Tümör nekrozu | Tümör boyutu |
| Lokalize BHK        | UISS        | X                     | X                     |                 | X                 |               |              |
|                     | SSIGN       | X                     |                       |                 | X                 | X             | X            |
|                     | Karakiewich | X                     |                       | X               | X                 |               | X            |

| Prognostik Modeller |               | Değişken parametreler      |                             |     |          |            |          |          |
|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|-----|----------|------------|----------|----------|
|                     |               | Karnofsky performans skoru | Tanı-tedavi arasındaki süre | LDH | Kalsiyum | Hemoglobin | Nötrofil | Plakette |
| Metastatik BHK      | MSKCC         | X                          | X                           | X   | X        | X          |          |          |
|                     | Heng’s modeli | X                          | X                           |     | X        | X          | X        | X        |

Yaycıoğlu nomogramı ise preoperatif değerlendirmeyle öngörü sağlayan ilk modeldir. Böbrek hücreli karsinom hastalarında tümör boyutu ve başvurudaki klinik ile sağkalımın öngörülebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Yaycıoğlu modeliyle de klinik veriler ışığında prognozun tahmin edilebileceği gösterilmiştir. BHK hastalarını nüks açısından yüksek ve düşük risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. (106).



Şekil 1: 5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığını öngören nefrektomi öncesi modele ait nomogram (Yaycıoğlu nomogramı) (107).

## 2.5. TEDAVİ

Böbrek korteksinden köken alan BHK, primer böbrek tümörlerinin % 80-85'ini oluşturmaktadır. Böbrek pelvisinin ürotelyal tümörleri tüm böbrek tümörlerinin %8'ini oluştururken onkositom, toplayıcı kanal tümörleri, sarkomlar gibi diğer parankimal tümörler ise oldukça nadir görülmektedir. Böbrek hücreli karsinomun tedavisi hastalığın başvuru anındaki klinik lokalize ya da ilerlemiş olmasına bağlı olarak değişmektedir. Lokalize hastalık evresinde cerrahi rezeksiyon küratif olabilirken kimi zaman başvuru anında lokal ileri ya da metastatik halde saptanan BHK olgularında cerrahi rezeksiyon yeterli olmamakta, ekstra tedavilere ihtiyaç olmaktadır. Bu hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası nüks riski de yüksek olup prognoz kötüdür.

### **2.5.1.Lokalize Hastalığın Tedavisi**

Cerrahi müdahale, lokalize BHK olgularının çoğunda küratif olabilen ve altın standart kabul edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavi radikal nefrektomi veya hastalığın evresine bağlı olarak seçilmiş olgularda nefron koruyucu yaklaşımları (parsiyel nefrektomi veya ablasyon teknikleri) içermektedir. Cerrahi işlem geleneksel olarak açık yaklaşımlarla olabileceği gibi laparoskopi vb. minimal invaziv yöntemlerle de yapılmaktadır. Çok yaşlı hastalar veya önemli komorbiditeleri olan hastalar için cerrahi rezeksiyon için uygun olmayabilir (108). Lokalize hastalık evresindeki bu grup hastalar için farklı metotlar uygulanabilir. Kriyoablasyon ya da radyofrekans ablasyon (RFA) gibi ablatif yöntemlerin yanında tümör boyutunun küçük olması ve kanser seyrinin yavaş olması nedeniyle periyodik olarak takip prosedürleri de uygun olabilir (109,110).

#### **2.5.1.1. Radikal Nefrektomi**

Lokalize böbrek hücreli karsinom olgularında radikal nefrektomi sonrası 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı %90 civarındadır (111). Diğer taraftan radikal nefrektomi uygulanan hastalar için en önemli komplikasyonlardan birisi uzun dönem takipler sonrasında ortaya çıkan % 30 oranında karşılaşılan böbrek fonksiyon kaybıdır (112). Radikal nefrektomi ilk tanımlandığında renal arter ve ven ile birlikte böbreğin gerota fasyasıyla çıkarılması ve ipsilateral adrenal bez ligasyonundan oluşmasına rağmen adrenal tutulum insidansının %10'un altında olması nedeniyle günümüzde seçilmiş olgular dışında rutin olarak adrenelektomi yapılmamaktadır (113). Radikal nefrektomi açık cerrahi prosedür veya laparoskopik olarak yapılabilir. Her iki yaklaşım da gerek hastanın özelliklerine göre gerekse cerrahın tecrübesine bağlı olarak uygulanabilir. Artık günümüzde birçok merkezde 10 cm altındaki tümörler için laparoskopik nefrektomi açık radikal nefrektominin yerini almıştır (114). Her iki prosedür için de geçerli olan en önemli yaklaşım kitlenin sağlam bir şekilde çıkarılmasıdır. Laparoskopik radikal nefrektomi, başlangıçta teknik açıdan zor olmasına rağmen onkolojik sonuçlar açısından açık laparotomiyle eşdeğer gibi görünmektedir. Açık ve laparoskopik yaklaşımın karşılaştırıldığı bir çalışmada 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %93 ve %91 olarak bulunmuştur. Her

iki grupta da rekürrensiz yaşam oranları ve takiplerde gelişen böbrek yetmezliği oranları da eşdeğer saptanmıştır (111). Hatta günümüzde birçok merkezin laparoskopik radikal nefrektominin açık radikal nefrektomiye göre çeşitli yönlerden üstün olduğunu belirten yayınları vardır. Kan kaybının az olması, tedaviye ihtiyaç duyulan ağrının az olması, hastanede kalış süresinin kısa olması, barsak hareketlerinin daha hızlı geriye dönmesi, yara yeri infeksiyonlarındaki azalma ve kozmetik açıdan daha iyi görünüm laparoskopinin belirgin avantajları olarak bildirilmiştir (115,116). Başka bir çalışmada transperitoneal laparoskopik radikal nefrektomi ve açık radikal nefrektominin 10 yıllık sonuçlarının benzer olduğu tespit edilmiştir. 10 yıllık hastaliksiz ve kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %94, %97, %76 ve %87 olarak saptanmıştır (117).

### **2.5.1.2. Parsiyel Nefrektomi**

Günümüzde BHK tedavisindeki en önemli cerrahi gelişimlerden birisi nefron koruyucu yaklaşımlar olmuştur. Özellikle insidental olarak saptanan tümörlerdeki artış ve buna bağlı olarak tümör boyutlarındaki azalmayla birlikte radikal nefrektomiye alternatif olarak parsiyel nefrektomi teknikleri geliştirilmiştir. Artık 7 cm altındaki tümörlerde, teknik olarak mümkün olduğu takdirde böbrek fonksiyon kaybı göz önünde bulundurularak parsiyel nefrektomi önerilmektedir. Parsiyel nefrektomi için kesin endikasyonlar ise soliter böbrekli hastalar ve bilateral tümörü olan hastalar gösterilebilir (Tablo 8). Evre 1 tümörlerde teknik açıdan uygunsa onkolojik sonuçlar açısından parsiyel nefrektomi ile radikal nefrektomi arasında anlamlı fark saptanmayıp kronik dönemde böbrek fonksiyonlarının korunmasında da parsiyel nefrektominin radikal nefrektomiye göre avantajlı olduğu vurgulanmaktadır (118). Parsiyel nefrektomide dikkat edilmesi gereken konu operasyon esnasında kanama kontrolünü sağlamak için uygulanan sıcak iskemi ve cerrahi sınır kontrolüdür. Sıcak iskemi süresinin 20 dk'nın altında olmasına ve cerrahi sınır pozitifliğinin peroperatif patolojik inceleme ile ekarte edilmesine özen gösterilmelidir.

Tablo 8: Parsiyel Nefrektomi Endikasyonları

|   |
|---|
| <b><u>Kesin endikasyonlar</u></b><br>-Anatomik veya fonksiyonel soliter böbrek olguları.  |
| <b><u>Göreceli endikasyonlar</u></b><br>-Normal işlev gören karşı böbreği ileri dönemde olumsuz etkileyebilecek durumlar<br><i>Taş hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, herediter böbrek tümörü varlığı, geçirilmiş cerrahi</i> |
| <b><u>Elektif endikasyonlar</u></b><br>Karşı böbreği normal olan böbrek hücreli kanser olguları   |

Diğer taraftan BHK’de nefron koruyucu cerrahiye karar vermede kolaylık sağlaması açısından tümörün anatomik özellikleri göz önünde bulundurularak geliştirilen bir takım skorlama sistemleri tanımlanmıştır. Tümör boyutu, parankimal yerleşimi, hiler bölgeye uzaklığı gibi özellikleri değerlendirilerek parsiyel nefrektomi açısından uygunluğu hakkında bilgi alınabilmektedir. R.E.N.A.L nefrometri skorlaması, PADUA indeksi, Centrality indeksi bu amaçlı geliştirilen ve klinik kullanımı olan başlıca skorlama metotlarıdır (119,120,121). En yaygın kullanılan skorlama sistemi olan R.E.N.A.L nefrometri skorlaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: R.E.N.A.L. Nefrometri Skorlama sistemi

|  |  |
|--|--|
| <b>(R)</b> Tümör çapı                    | 1 - $\leq 4$ cm<br>2 - $>4$ ve $<7$ cm<br>3 - $\geq 7$ cm  |
| <b>(E)</b> Egzofitik / Endofitik         | 1 - $\geq 50\%$ egzofitik<br>2 - $<50\%$ egzofitik<br>3 - tamamen endofitik  |
| <b>(N)</b> Toplayıcı sistemine yakınlığı | 1 - $\geq 7$ mm<br>2 - $>4$ ve $<7$ mm<br>3 - $\leq 4$ mm  |
| <b>(A)</b> Anterior / Posterior          | a - anterior<br>p - posterior<br>x - anterior veya posterior değerlendirme uygun değil   |
| <b>(L)</b> Polar Hatlarla İlişkisi       | 1 - polar hatların dışında<br>2 - polar hatlardan birini aşan<br>3 - $>50\%$ polar hatlar arasında veya orta hattı aşan veya tamamen polar aralıkta. |
| <b>Nefrometri skoru</b>                  | 4-6 düşük risk<br>7-9 orta risk<br>10-12 yüksek risk   |



Parsiyel nefrektomi de radikal nefrektomi gibi hem açık hem laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Fakat laparoskopik yaklaşım teknik olarak zordur ve tecrübe gerektirmektedir. Seçilmiş vakalarda (soliter böbrek vb.) sıcak iskemi süresinin minimumda tutulması gerektiği ve dolayısıyla böbrek fonksiyon kaybının en aza indirilmesi için açık parsiyel nefrektominin laparoskopik yaklaşıma tercih edilebileceği önerilmektedir (122). Açık parsiyel nefrektomi ile laparoskopik parsiyel nefrektominin karşılaştırıldığı 1800 olguluk bir seride laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda iskemi süresinin daha uzun ve komplikasyon oranları daha yüksek iken ameliyat süresinin daha kısa, kan kaybının daha az ve hastanede kalış süresinin de daha kısa olduğu belirtilmiştir. Böbrek fonksiyonları ve onkolojik sonuçlar açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır (123). Güncel yayınlarda lokalize böbrek kitlelerine yaklaşımda laparoskopi ile açık parsiyel nefrektominin onkolojik sonuçlar açısından genel sağkalım (%11 ve %11), kansere özgü sağkalım (%3 ve %3) ve hastalısız sağkalım (%3 vs %6) oranları benzer bulunmuştur (124). Parsiyel nefrektomideki iskemi süresi dikkate alındığında 1800 olguluk seride laparoskopik parsiyel nefrektomide sıcak iskemi süresi 30,7 dk iken açık parsiyel nefrektomide 20,1 dk olarak bildirilmiştir. Günümüzde laparoskopik parsiyel nefrektomi esnasında geliştirilen tekniklerle klemp kullanım süresinde azalma, sütür tekniklerindeki gelişmelerle daha kısa iskemi sürelerine ulaşılmaktadır (119). Diğer taraftan klemp kullanılmadan uygulanan açık parsiyel nefrektomi serileri bildiren ve postoperatif uzun dönem böbrek fonksiyonlarının daha iyi olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (125).

### **2.5.1.3. Minimal invaziv tedaviler (Ablasyon tedavileri)**

Günümüzde USG ve BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanıma girmesi ve yaygınlaşmasıyla birlikte insidental saptanan böbrek tümör oranlarında artış olmuştur. Saptanan bu tümörlerin çoğunda boyutların küçük olduğu dikkat çekmektedir. Standart tedavi yönteminin parsiyel nefrektomi olduğu küçük böbrek kitleleri için hastanın yaşı ve genel durumu göz önünde bulundurulduğunda operasyon açısından uygun olmayan hasta gruplarıyla karşılaşılmaktadır. Bu grup hastalar için perkütan radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon ve yüksek enerjili odaklanmış ultrason (HIFU) gibi görüntüleme eşliğinde perkütan ve minimal invaziv teknikler tanımlanmıştır.

Kriyoablasyon böbrek tümörü ablasyon tedavileri içinde en yaygın kullanılanıdır. Kriyoablasyon tekniğinde doku sıcaklığı hızlıca -20°C'nin altına getirilip donma işlemine maruz bırakılmakta ve sonrasında tekrar çözülerek tümörün yıkılmasına neden olmaktadır (126). Kriyoablasyon açık, perkütan veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Vaka serileri az olmakla birlikte kısa ve orta dönem sonuçlarının iyi olduğunu belirten yayınlar vardır. Tümör boyutunun ortalama 2,5 cm civarında, nüks oranları % 0'a yakın, sağkalım oranları %95-100 komplikasyon oranlarının düşük olduğunu belirten yayınlar vardır (127,128,129).

Radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemi ise önce benign prostat hipertrofisinde ve prostat kanserinde tedavi amacıyla kullanıma girmiş sonrasında küçük böbrek tümörlerinin tedavisinde minimal invaziv ablatif teknikler arasına girmiştir. Bu teknikte dokuya verilen ısı ile birlikte oluşturulan koagulasyon nekrozuyla tümör hücre yıkımı sağlanmaktadır (130).

Ablatif tedaviler arasında en az invaziv olanı ise yüksek enerjili odaklanmış ultrasondur. Cilde konulan prob ile kullanılan bir takım mercekler aracılığıyla hedeflenen dokuya (1cm'den küçük bir alanda) ultrasonik enerji aktarımı sağlanmakta ve dokuda oluşturulan termal hasar koagulasyon nekrozuna yol açmaktadır (131).

Tüm bu minimal invaziv ablatif tedavi yöntemlerinin sonuçları değerlendirildiğinde çalışmaların kısıtlılığı ve küçük böbreklerinin doğal seyri göz önünde bulundurulduğunda kanıtlanmış yeterli veriler elde edilememektedir. Onkolojik etkinliklerini değerlendirebilmek için, takip süreleri uzun olan başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.5.2. Metastatik Hastalığın Tedavisi**

Böbrek hücreli karsinom hastalarının ilk başvuruda %30'a yakını metastatik hastalık evresinde tespit edilmektedir. Bununla birlikte takipteki hastalarda da tümör biyolojisine bağlı olarak vasküler yapının yaygınlığı, bölgesel lenf yayılımı ve hematojen yayılım sıklığı nedeniyle metastazlar sık görülebilmektedir (132). İleri evre böbrek tümöründe temel tedavi yaklaşımları halen tartışmalıdır. Kemoterapi, radyoterapi yada immünoterapinin etkinliği çok düşük olduğu için mevcut hastaların büyük bir kısmına sitoredüktif nefrektomi işlemi uygulanmaktadır.

### **2.5.2.1. Cerrahi tedavi**

Metastatik BHK'da tümör nefrektomisiyle metastazlarda regresyon olduğunun belirtilmesi sitoredüktif nefrektomi kavramının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Fakat bu regresyonun %1 civarında olduğunu belirtmek gerekir (133). Bununla birlikte verilecek sistemik tedaviye ek olarak yapılan nefrektominin tedavi etkinliğini artırdığı belirtilmektedir. Tek metastazı olan BHK hastalar için de ayrı bir yaklaşım vardır. Bu grup hastalarda nefrektomi ile birlikte tek metastatik odağın çıkarılmasıyla aynı evredeki fakat metastazı olmayan hastalar ile eşdeğer sağkalım olduğu belirtilmektedir. Bu grup hastalara da metastazektomi sonrası adjuvan tedavi verildiğinde sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Sitoredüktif nefrektomiye ek olarak interferon- $\alpha$  verilmesinin sağkalımı sadece interferon verilen gruba göre 6 ay artırdığı gösterilmiştir. Günümüzde metastaz yapmış BHK olgularında 5 yıllık sağkalım %10'un altında olsa da bu evredeki hastalarda etkinliği kanıtlanmış hedefe yönelik tedavilere ek olarak yapılan sitoredüktif nefrektomi yaklaşımı en uygun tedavi gibi görünmektedir (134).

### **2.5.2.2. Sistemik Tedavi**

#### **Kemoterapi**

Böbrek hücreli karsinomda diğer birçok malignitenin aksine kemoterapinin etkin bir rolü yoktur. Bu durumdan böbrek tübül hücrelerinde çoklu ilaç direnci proteini (Multi drug resistance protein: MDRP-1) ve birçok ajanın hücre dışına transportundan sorumlu p-glikoproteininin ekspresyonundaki artış sorumlu tutulmaktadır. Eski çalışmalarda en çok kullanılan ajanlar floksuridin ve 5-Flourasil (5-FU) olmuştur fakat sağkalıma katkıları %5-10 civarında bulunmuştur (135). Sonradan gemitabin kullanımıyla ilgili yapılan bildirimlerde kısmen daha iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır. Gemitabin uygulamasına ek olarak verilen 5-FU ile birlikte sağkalıma yaklaşık 6 ay katkı sağladığı gösterilmiştir. Gemitabine ek olarak kapesitabin eklenerek yapılan çalışmalarda %8-24 oranında yanıt alındığı tespit edilmiştir (136,137). Bir çalışmada ise bu kombinasyona sorefenib eklenmesinin etkinliği artırdığı gösterilmiştir (138).

## **İmmünoterapi**

Böbrek hücreli karsinom tedavisinde uygulanan immünoteröpatik sitokinlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hücre içi ve hücreler arası sinyal mekanizmasını başlatarak kanser hücrelerine etki ettikleri düşünülmektedir. Verilen ajanlarla vücutta greft versus tümör yanıtı ya da non spesifik olarak bağışıklık sisteminin uyarılması sağlanmaktadır. Klinik açıdan fayda sağlanan anti-tümör aktivite gösteren sitokinler interlökin- 2 (IL-2) ve interferon alfa (IFN-alfa) olmuştur. Hedefe yönelik tedavi modaliteleri geliştirilmeden önce bu iki ajan organ fonksiyonu iyi olan ileri evre BHK için primer tedavi seçeneği olmuştur.

## **İnterferon alfa**

Metastatik BHK tedavisinde interferon alfa ile yapılmış pek çok klinik değerlendirme vardır. Vücuttaki yabancı antijenlere karşı lenfosit ve makrofajlar tarafından salıverilen interferon alfa, anti-proliferatif ve anti-anjiyogenik etkinliğiyle malign hücreler üzerinde etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda farklı dozlar ve uygulama prosedürlerine rağmen ilaca yanıt oranı %15 civarında, median yanıt süresi 4 ay olmakla birlikte nadiren bir yıla kadar yanıtın devam ettiği gösterilmiştir. Yapılan bir meta analizde 644 metastatik BHK hastasına İnterferon alfa tedavisi verilerek yapılan değerlendirmede ilaca yanıtın %12,5 olduğu ve genel sağkalıma katkısının 4ay olduğu gösterilmiştir (139). İnterferon alfa'ya bağlı en sık karşılaşılan yan etkiler ise yüksek ateş, halsizlik, miyalji, iştahsızlık olduğu görülmüştür. Güncel yayımlarla birlikte interferon alfa tedavisi eski etkinliğini kaybetmiş ve yerini hedefe yönelik tedavilere bırakmıştır.

## **İnterlökin-2**

İnterlökin-2 T lenfositlerinin ve naturel killer hücrelerinin aktivitesini artırarak etki gösteren bir sitokindir. Yüksek doz interlökin-2 verilerek oluşturulan immünoterapiyle metastatik BHK hastalarının az bir kısmında yeterli immün yanıt sağlandığı gösterilmiştir. İnterlökin-2 ile yapılan bir meta analizde 255 hastanın %15'inde yanıt alınmış, ortalama yanıt süresinin 54 ay olduğu, genel sağkalım 16 ay olarak bildirilmiştir (140). Yüksek doz IL-2 ile IFN-alfa karşılaştırıldığı bir çalışmada tedaviye yanıt oranları IL-2 grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen

hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında anlamlı fark gösterilmemiştir (141). Doz ilişkisini değerlendiren bir çalışmada yüksek doz IL-2'ye yanıtın ve yan etki oranının daha yüksek olduğu fakat genel sağkalımın değişmediği saptanmıştır (142). Yüksek doz IL-2, hastaların yaklaşık %10'unda uzun süreli remisyon sağlayabilmesi, tolere edilebilir toksisitesi nedeniyle seçilmiş hastalar için önemli bir seçenek durmaktadır.

### **Hedefe Yönelik Tedavi**

Cerrahi rezeksiyon lokalize BHK hastalarının bir çoğunda küratif olurken bazı hastalarda takiplerde rekürrensle karşılaşılmaktadır. Ek olarak pek çok BHK hastası metasatik hale gelene kadar klinik açıdan semptomatik olmamaktadır ve ileri evre BHK için prognoz genellikle kötüdür. Radyoterapi ve kemoterapi etkinliğinin çok kısıtlı olduğu ileri evre BHK hastalığı için çeşitli immünoteröpatik stratejiler kullanılmaktadır. Yüksek doz interlökin-2, hastaların %10'unda tam remisyon sağlarken ciddi toksisite ve tedavi sırasında özel takip, bakım gerektirmektedir. Bu nedenle son dönemlerde böbrek hücreli karsinomun moleküler mekanizmasının anlaşılmasıyla birlikte immünoterapiye alternatif olarak hedefe yönelik tedavi modaliteleri tanımlanmış ve kanıtlanmış klinik etkinlik ortaya konmuştur. Böbrek hücreli karsinom tipleri içinde en sık görülen ve histolojisi ve moleküler yapısı en çok aydınlatılan şeffaf hücreli tiptir ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde sıklıkla şeffaf hücreli BHK olguları kullanılmıştır. Bu moleküler mekanizmaların anlaşılmasındaki en önemli basamak von Hippel Lindau geninin tanımlanması olmuştur. Sporadik şeffaf hücreli BHK olgularının %75'inde VHL geniyle ilgili mutasyonlar dikkat çekmektedir (143,144). VHL genindeki bozukluklar hipoksiye karşı hücre sel cevabı kontrol eden hipoksi ile indüklenen faktörde (HIF) ve VEGF başta olmak üzere birçok büyüme faktöründe ekspresyon artışına yol açarak anjiyogenezde artışa ve tipik hipervasküler şeffaf hücreli BHK histopatolojisinin gelişmesine neden olmaktadır (145,146).

VEGF tümör anjiyogenezindeki en önemli büyüme faktörüdür ve BHK başta olmak üzere insanlardaki birçok malignitede tümörün büyümesi ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Ek olarak hipoksi ile indüklenen faktörü regüle eden bir başka yolak ise fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) tümör

baskılayıcı geni tarafından regüle edilen mTOR (mammalian target of rapamycin) yoludur. Bu yolun inhibisyonu, hem anjiogenez ve tümör hücre proliferasyonunda inhibisyona hem de protein ekspresyonunda azalmaya yol açar. Moleküler düzeyde BHK patogenezindeki bu yolların anlaşılmasıyla terapötik müdahale için hedef olarak VEGF yolu ve mTOR yolu belirlenmiştir (146).

### **Vasküler endotelial büyüme faktörü ( VEGF) yolu inhibitörleri**

VEGF yolunu bloke eden klinik aktiviteye sahip iki farklı yaklaşım vardır. Birincisi VEGF reseptörünün hücre içi etki alanını bloke eden tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, aksitinib, pazopanib) diğeri ise dolaşımdaki VEGF ile bağlanıp reseptör aktivasyonunu önleyen monoklonal antikordur (bevacizumab) (147). Randomize klinik çalışmalar ileri evre BHK tedavisinde ilk basamak olarak ya da immünoterapi sonrası progresyonda öncelikle tirozinkinaz inhibitörlerinin kullanılmasını önermektedir. Alternatif yaklaşım olarak ise hem tedavi edilmemiş hastalarda hem de immünoterapi başarısızlığında VEGF monoklonal antikoru bevacizumabın kullanılabileceği belirtilmektedir.

Sunitinib, VEGF reseptörü yanında trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) reseptörü ve c- kit onkojenisiyle ilişkili tirozinkinaz enzimlerini inhibe etmektedir. Sunitinibin daha önce sistemik tedavi almamış, iyi veya orta prognozlu metastatik şeffaf hücreli BHK olan 750 hastada yapılan faz 3 çalışmasıyla faydalı olduğu gösterilmiştir. İnterferon tedavisiyle yapılan karşılaştırmada tedaviye yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine anlamlı derecede katkı sağladığı gösterilmiştir (148). Hastalısız sağkalım sunitinib alanlarda 11 ay iken interferon grubunda 5 ay olduğu tespit edilmiştir. Tedavi ile ilişkili sık görülen yan etkiler diyare, halsizlik ve bulantı olmuştur ve bu yan etkilerin sunitinib kullananlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Sorafenib ise bir diğerküçük moleküllü multikinaz inhibitörüdür. VEGF reseptörleri, PDGF ile birlikte RAF-1, FMS ilişkili tirozin kinaz-3 (Flt-3), fibroblast büyüme faktörü reseptör-1 (FGFR1) ve c-KIT inhibisyonu yapmaktadır (148). Sorafenibin daha önce tedavi edilmemiş hastalara yaklaşımda etkinliğini gösteren faz 3 çalışma henüz yoktur. İnterferon alfa ile karşılaştırılan bir faz-2 çalışmasında daha

önce tedavi almamış, performans durumu iyi olan hastalarda ilk tedavi aşamasında immünoterapiye göre yaşam kalitesinde ve tümör regresyonunda daha iyi yanıt alınmış olsa da hastaliksız sağkalım üzerine etkileri benzer (5,7 ay/ 5,6 ay) bulunmuştur (149).

Pazopanib VEGF, PDGF ve c-KIT inhibisyonu yapan bir tirozinkinaz inhibitörüdür. 2009 yılında, daha önce metastatik BHK için tedavi almamış ya da immünoterapi almış olan hastalar için ABD Gıda ve İlaç İdaresi ( FDA) tarafından onay almıştır. Orta veya iyi performans durumuna sahip 400'ün üzerinde metastatik BHK hastasının dahil edildiği bir faz-3 çalışmasında pazopanib grubunda yanıt %30 iken plaseboda yanıt %3 bulunmuştur. Hastaliksız sağkalım ise sırasıyla 9,2 ay ile 4,2 ay olarak tespit edilmiştir (150). Sunitinib ile karşılaştırmalı yapılan başka bir çalışmada hastaliksız sağkalım oranları ve ilaca bağlı yan etkiler benzer oranlarda bulunmuştur (151).

Aksitinib ise ileri evre BHK hastalarında kullanılabilen 2012 yılında FDA tarafından onay almış VEGF reseptör inhibitörüdür. Aksitinibin birinci basamak tedavideki rolü daha önce tedavi almamış 288 metastatik BHK hastasının dahil edildiği randomize çok merkezli bir çalışmayla gösterilmiştir. Sorafenib ile yapılan karşılaştırmada, aksitinib hastaliksız sağkalım üzerine daha etkin (10 ay/6,5 ay), ilaca yanıt oranı daha yüksek (%32/ %15) bulunurken tedaviye bağlı yan etki oranları da aksitinib grubunda daha fazla tespit edilmiştir. Diyare, hipertansiyon, kilo kaybı ve bulantı en belirgin yan etkiler olarak gösterilmiştir (152). Daha önce immünoterapi ya da tirozinkinaz inhibitörü almış olan ileri evre BHK olgularında aksitinibin seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Metastatik BHK nedeniyle daha önce tedavi almış 700'ü aşkın hastanın dahil edildiği bir faz-3 çalışmasında sorafenib ile karşılaştırılan aksitinib grubunda hastaliksız sağkalım 8 ay iken sorafenib grubunda 6 ay, ilaca yanıt sırasıyla %23, %12 bulunmuş fakat genel sağkalım üzerinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Araştırmacılar bu grup hastalarda ikinci basamak tedavide aksitinibe alternatif olarak sorafenibin de makul bir seçenek olduğunu belirtmektedir (153,154).

Bevacizumab VEGF'yi hedef alan monoklonal antikordur. Bir faz 2 çalışmasında düşük doz ve yüksek doz bevacizumab verilen hastalarda yüksek doz

verilen grupta hastaliksız sağkalım süresi plaseboya göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (155). Bevacizumabın immünoterapi ile karşılaştırıldığı geniş serili 2 tane faz-3 çalışması vardır. İlk çalışmada IFN-alfa ile kombinasyonunun sadece IFN-alfa alan gruba göre hastaliksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (10,2 ay/5,4 ay) (156). Diğer çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve sağkalım süreleri kombine grupta 8,4 ay iken sadece IFN-alfa grubunda 4,9 ay olarak belirtilmiştir (157).

### **mTOR inhibitörleri**

mTOR yolu PTEN tümör baskılayıcı geni tarafından düzenlenir ve mTOR inhibisyonu ile birden fazla seviyede tümör progresyonunun önlenmesi sağlanmaktadır.

Temsirolimusun ileri evre BHK hastalarında başlangıç tedavisi olarak kullanıldığında kötü prognozlu hastalarda sağkalımı anlamlı derecede artırdığı kanıtlanmıştır. Özellikle kötü prognozlu grupta birinci basamak tedavide VEGF inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilir. Bir faz-3 çalışmasında tedavi almamış metastatik veya rekürrens gösteren kötü prognozlu 626 BHK hastası dahil edilmiş ve sadece temsirolimus alan grupta genel sağkalımın anlamlı olarak daha uzun olduğu (10,9 ay/7,3 ay), hastaliksız sağkalımın da sırasıyla 4 ay ve 2 ay olarak temsirolimus grubunda daha uzun olduğu ortaya konmuştur (158). VEGF tirozinkinaz inhibitörü kullanmış hastalarda ikinci basamak tedavi olarak temsirolimus etkinliğiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Sunitinib tedavisi altındayken hastalığı progrese olan 500 BHK olgusunun dahil edildiği bir faz-3 çalışmasında hastalara temsirolimus veya sorafenib verilmiştir. Temsirolimus grubunda genel sağkalım oranı daha düşük (12,3 ay/16,6 ay) bulunurken hastaliksız sağkalım oranları arasında fark saptanmamıştır (4,3 ay/3,9 ay) (159). Yan etki oranları diğer ilaçlarda olduğu gibi diyare, bulantı ve kusma olmuştur ve oranlar benzerdir.

Everolimus, bir diğer mTOR inhibitörü olup, tirozinkinaz inhibitörü tedavisi sonrası progrese olan BHK olgularında plasebo ile karşılaştırıldığında, progresyonsuz sağkalıma önemli ölçüde katkı sağladığı kanıtlanmıştır (160). Sunitinib, sorafenib veya her ikisini birden kullanmış olan metastatik BHK'li



hastalarda everolimus plasebo ile karşılaştırıldığında (n= 416) hastaliksız sağkalım everolimus kolunda 4,9 ay, plasebo kolunda 1,9 aydır.

Tablo 10: EAU 2014-metastatik böbrek hücreli karsinom’da kanıta dayalı sistemik tedavi önerileri

| BHK alt tipi       | MSKCC risk grubu        | İlk basamak tedavi  | İkinci basamak tedavi   | Üçüncü basamak tedavi   | Son tedavi                       |
|--------------------|-------------------------|---|---|---|----------------------------------|
| Şeffaf hücreli tip | Düşük<br>Orta<br>Yüksek | Sunitinib<br>Pazopanib<br>Bevacizumab+<br>İnterferon alfa | Tirozinkinaz inhibitörü sonrası<br>aksitinib/sorafenib/<br>Everolimus<br><br>İmmünoterapi sonrası<br>sorafenib/pazopanib<br>aksitinib | VEGFR sonrası<br>Everolimus<br><br>mTOR inhibitörü sonrası<br>sorafenib | Herhangi bir hedefe yönelik ajan |
|                    | Yüksek*                 | Tesirolimus   | Herhangi bir hedefe yönelik ajan  |   |                                  |
| <b>Diğerleri</b>   | Herhangi biri           | Sunitinib/<br>Everolimus/<br>Temsirolimus                 | Herhangi bir hedefe yönelik ajan  |   |                                  |

\*MSKCC kötü risk gruplarına ek olarak multiple uzak metastaz varlığı

### **3. GEREÇ YÖNTEM**

Çalışmamızla ilgili tüm işlemler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Toplantı no:2015/03, Proje No: 15-KAEK-022)

#### **3.1. Hasta seçimi**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2009-2014 yılları arasında böbrek tümörü nedeniyle opere edilen ve patolojik incelemesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmış olan radikal veya parsiyel nefrektomi materyalleri yeniden gözden geçirildi. Bunlardan böbrek hücreli karsinom tipinde tümör tespit edilen ve klinik takibi bulunan 79 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi hasta bilgi-yönetim sistemi üzerindeki hasta dosyaları yeniden gözden geçirilerek veri çalışma tablosu oluşturulmuştur. Tümör boyutu ve lokalizasyonu ile ilgili bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Tümör boyutu belirlenirken; 3 boyutlu değerlendirmedeki en yüksek değer alındı. Histolojik derecelendirme Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi'ne (65), patolojik evreleme ise TNM 2009 Evreleme Sistemi'ne (66) göre yapıldı.

#### **3.2. Patolojik değerlendirme (İmmünohistokimyasal değerlendirme)**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan böbrek hücreli karsinom tanısı olan materyallerden elde edilen preparatların içerisinde tümör dokusunun histolojik özelliklerini gösterecek uygun parafin bloklar immünohistokimyasal (İHK) analiz için seçildi. Çalışmada analiz edilecek patolojik parametreler; böbrek hücreli karsinom histolojik alt tipi, nükleer derecesi, tümör boyutu ve TNM evrelendirmesi için gerekli olan venöz invazyon varlığı, varsa lenf nodu tutulumu ve adrenal bez tutulumu olarak belirlendi. Her tümör için seçilen parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde, ZEB2 ekspresyonlarını değerlendirmek üzere immünohistokimyasal inceleme yapıldı. İHK analiz için LEICA marka BOND model (Leica, Bond-max, M212098, Melbourne, Australia) immünohistokimya aygıtı kullanıldı. Bu aygıtta, parafin bloklardan alınan kesitler üzerinde mikropolimer

bazlı sistem kullanılarak İHK analiz gerçekleştirildi. Kullanılan ZEB2 antikoruyla ilgili özellikler tablo10'da gösterilmiştir.

Tablo 11: ZEB2 antikorunun özellikleri

|                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| <b>Antikor</b>              | <b>ZEB2</b>         |
| <b>Kaynak</b>               | <b>Tavşan</b>       |
| <b>Klon özelliği</b>        | <b>Poliklonal</b>   |
| <b>Dilüsyon</b>             | <b>1/100</b>        |
| <b>Antijen geri kazanma</b> | <b>Sitrat</b>       |
| <b>Ticari kaynak</b>        | <b>GeneTex, USA</b> |
| <b>Katalog no</b>           | <b>GTX87688</b>     |

ZEB2 antikoru ile boyanma yüzdeleri hesaplandı ve literatürdeki örneğine uygun olarak İHK analiz esnasındaki boyanma yüzdelerine göre skorlar belirlendi. Boyanma şiddetleri % 1-5 oranında ise skor 0, %6-33 oranında ise skor 1, %34-66 oranında ise skor 2 ve %67-100 oranında ise skor 3 olarak belirlendi. Bu skorlamada yer alan 0,1 skorları düşük ekspresyonu; 2 ve 3 skorları ise yüksek ekspresyonu temsil etti (161).

Tablo 12: ZEB2 antikorunun İHK değerlendirme şeması

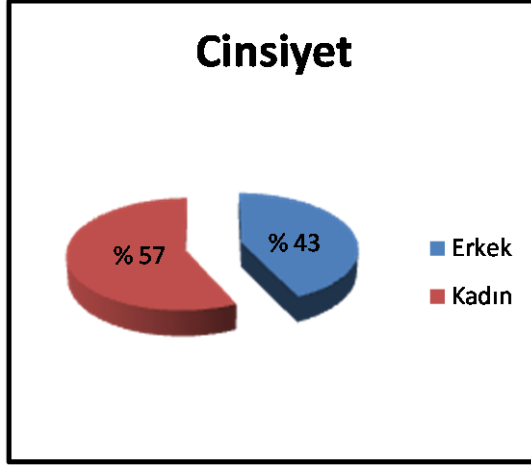
| <b>Boyanma yüzdesi</b> | <b>Skoru</b> | <b>Ekspresyon derecesi</b> |
|------------------------|--------------|----------------------------|
| % 0-5                  | 0            | <b>Düşük Ekspresyon</b>    |
| % 6-33                 | 1            |                            |
| % 34-66                | 2            | <b>Yüksek Ekspresyon</b>   |
| % 67-100               | 3            |                            |

### 3.3. İstatistiksel değerlendirme

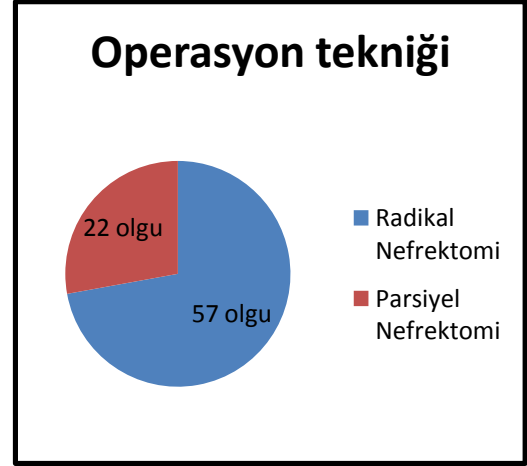
Çalışmada elde edilen verilerin analiz edilmesinde SPSS hazır istatistik yazılım paketi kullanıldı (IBM SPSS Statistic, Version 21.0, SPSS inc., IBM Corp., Armonk, NY). Elde edilen parametrelerin değerlendirilmesinde frekans dağılımları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik veriler için Pearson ki-kare testi ile değişkenler arasında ilişki olup olmadığı belirlendi. Oranlar arasındaki farkların test edilmesinde kullanılan p değeri 0,05'ten küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 79 olgunun 34'ü (%43) erkek, 45'ü (%57) kadın olup tüm hastaların yaş ortalaması  $60,19 \pm 12,26$  idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 47'sinde tümörün sol tarafta, 32'sinde ise sağ tarafta olduğu görüldü. Hastaların 57'sine radikal nefrektomi, 22'sine parsiyel nefrektomi yapıldı.



Grafik 1: Cinsiyet dağılımı



Grafik 2: Operasyon tekniğinin dağılımı

Patoloji spesmenlerinin incelenmesiyle elde edilen tümör boyutlarında tümörlerin en uzun çapları ortalama  $5,83 \pm 3,5$  cm olup en büyük tümör çapı 16 cm, en küçüğü ise 1 cm olarak tespit edildi. Olguların TNM evreleme sistemindeki pT evresine göre dağılımına bakıldığında, 45'i pT1'de, 17'si pT2'de, 11'i pT3'te ve 6'sı da pT4 evresindeydi.

Tablo 13: Olguların TNM evreleme sistemindeki pT evresine göre dağılımı

| TNM Evresi (pT) | Hasta sayısı |
|-----------------|--------------|
| pT 1            | 45 (%57)     |
| pT 2            | 17 (%21,5)   |
| pT 3            | 11 (%13,9)   |
| pT 4            | 6 (%7,6)     |

Olgular Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre 4 dereceye ayrıldığında hastalardaki tümör derecelerinin 22'sinin (%27,8) Fuhrman grade 1, 42'sinin (%53,2) Fuhrman grade 2, 11'inin (%13,9) Fuhrman grade 3 ve 4'ünün (%5,1) ise Fuhrman grade 4 olduğu tespit edildi.

Tablo 14: Olguların Fuhrman nükleer derecesine göre dağılımı

| <b>Fuhrman Grade</b> | <b>Hasta sayısı</b> |
|----------------------|---------------------|
| <b>Grade 1</b>       | 22 (%27,87)         |
| <b>Grade 2</b>       | 42 (%53,2)          |
| <b>Grade 3</b>       | 11 (%13,9)          |
| <b>Grade 4</b>       | 4 (%5,1)            |

Tüm böbrek spesmenleri histopatolojik olarak UICC ve AJCC sınıflandırma sistemi ile incelendiğinde böbrek hücreli karsinomların 67'si (%84,8) konvansiyonel şeffaf hücreli karsinom, 6'sı (%7,6) papiller, 3'ü (%3,8) kromofob hücreli ve 3'ü (%3,8) de sınıflandırılmayan tip olarak gruplandırıldı.

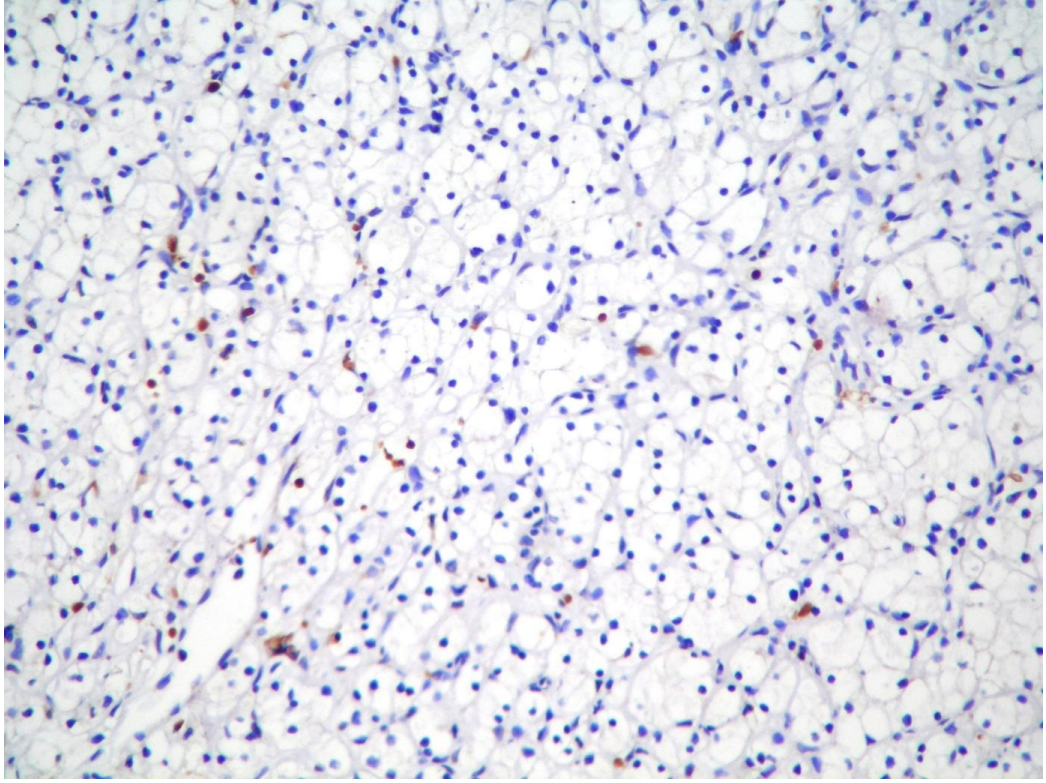
Tablo 15: Olguların histolojik alt tipe göre dağılımı

| <b>BHK-histolojik alt tip</b> | <b>Olgu sayısı</b> | <b>yüzdesi</b> |
|-------------------------------|--------------------|----------------|
| <b>Şeffaf hücreli</b>         | 67                 | % 84,8         |
| <b>Papiller</b>               | 6                  | % 7,6          |
| <b>Kromofob</b>               | 3                  | % 3,8          |
| <b>Sınıflandırılmayan</b>     | 3                  | % 3,8          |

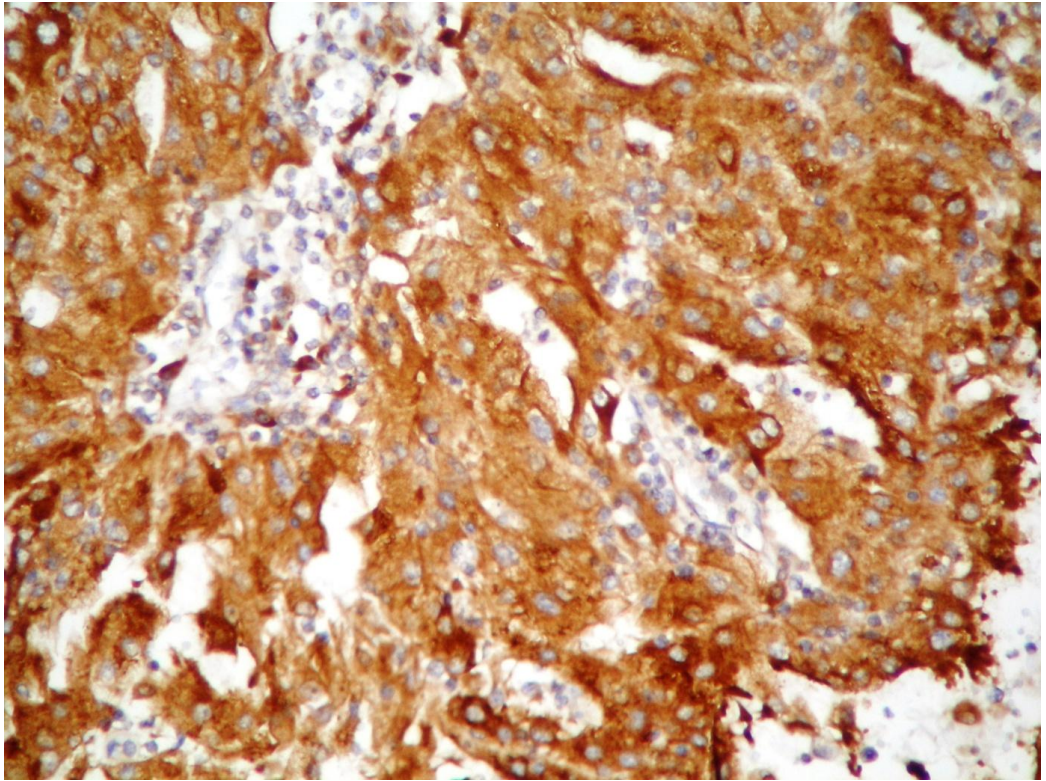
Hastaların tamamının ZEB2 antikoruyla pozitif boyanma gösterdiği izlendi. Hastaların 7'sinde % 1-5 oranında, 26'sında %6-33 oranında, 28'inde %34-66 oranında ve 18'inde ise %67-100 oranında pozitif boyanma izlendi. Mevcut boyanmalara karşılık gelen skorlar ve ekspresyon şiddetleri belirlendi.

Tablo 16: ZEB2 antikoruna ile İHK boyanma skorları ve ekspresyon şiddeti

| <b>Hasta sayısı</b> | <b>Boyanma yüzdesi</b> | <b>Skoru</b> | <b>Ekspresyon derecesi</b> |
|---------------------|------------------------|--------------|----------------------------|
| <b>7</b>            | % 1-5                  | <b>0</b>     | <b>Düşük Ekspresyon</b>    |
| <b>26</b>           | % 6-33                 | <b>1</b>     |                            |
| <b>28</b>           | % 34-66                | <b>2</b>     | <b>Yüksek Ekspresyon</b>   |
| <b>18</b>           | % 67-100               | <b>3</b>     |                            |



**Resim 1.** Tümörde ZEB2 ile negatif boyanma (ZEB2 x 200)



**Resim 2.** ZEB2 ile belirgin derecede (skor 3) sitoplazmik, membranöz boyanma (ZEB2 x 200)



Çalışmaya dahil edilen hastaların %43'ü erkek, %57'si kadın idi. Kadınların %32,3'ünde boyanma skorları 0 veya 1 iken %67,7'sinde boyanma skorları 2 veya 3 idi. Erkeklerin de %48,8'inde boyanma skorları 0 veya 1 iken %51,2'sinde boyanma skorları 2 veya 3 idi. Hastaların cinsiyetiyle ZEB2 antikoruna ile immunohistokimyasal boyanma düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.14).

Tablo 17: Cinsiyet ile ZEB2 ekspresyonu arasında ilişki

| Cinsiyet          | n  | %            | Boyanma skoru   | Ekspresyon şiddeti | P değeri |
|-------------------|----|--------------|-----------------|--------------------|----------|
| <b>Kadın (34)</b> | 11 | %32,3        | 0 veya 1        | Düşük              | p=0,14   |
|                   | 23 | <b>%67,7</b> | <b>2 veya 3</b> | <b>Yüksek</b>      |          |
| <b>Erkek (45)</b> | 22 | %48,8        | 0 veya 1        | Düşük              |          |
|                   | 23 | <b>%51,2</b> | <b>2 veya 3</b> | <b>Yüksek</b>      |          |

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 60,19±12,26 idi. Hastalar yaş ortalamasının altında ve üstünde olacak şekilde iki gruba ayrıldığında iki grup arasında ZEB2 antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla p=0,392, p=0,612 ).

Tablo 18: Yaş gruplarıyla ZEB2 ekspresyonu arasında ilişki

| Yaş         | toplam hasta sayısı | yüksek ekspresyon saptanan hastalar | P değeri |
|-------------|---------------------|-------------------------------------|----------|
| <b>60,1</b> | <b>41</b>           | <b>22 (%53,6)</b>                   | p=0,392  |
| <b>60,1</b> | <b>38</b>           | <b>24 (%63,1)</b>                   |          |

Hastalar en uzun tümör çapına göre değerlendirildiğinde ortalama tümör boyutunun 5,8 cm olduğu gözlemlendi. 1-5,8 cm arasında (hastaların %58,2'si) ve 5,8 cm'nin üzerinde (hastaların %41,8'i) olacak şekilde gruplandırıldığında yapılan analizde ilk gruptaki 46 hastanın 29'unda boyanma skoru 0 veya 1; 17 hastada ise skor 2 veya 3 olarak tespit edildi. İkinci grupta ise 33 hastanın 4'ünde skor 0 veya 1 (düşük ekspresyon) iken 29 hastada skor 2 veya 3 (yüksek ekspresyon) olarak tespit

edildi. Sonuçta tümör boyutu düşük olan grup ile yüksek olan grup arasındaki değerlendirilmede ZEB2 antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).

Tablo 19: Tümör boyutuna göre ZEB2 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti

| Tümör boyutu | Hasta sayısı | Yüksek ekspresyon oranı | P değeri          |
|--------------|--------------|-------------------------|-------------------|
| 1-5,8 cm*    | 45           | 17/45 (%37,7)           | <b>p&lt;0,001</b> |
| >5,8 cm      | 34           | <b>28/34 (%82,3)</b>    |                   |

\*ortalama tümör boyutu

ZEB2 antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri ile TNM evresi arasındaki ilişki analizinde, olgular TNM evresine göre pT1, pT2, pT3 ve pT4 olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında ZEB2 antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Evreye göre pozitif boyanma yüzdeleri ve ekspresyon dereceleri ile ilgili sonuçlar **tablo 10**'de verilmiştir.

Tablo 20: TNM evreleme sistemindeki pT evresine göre ZEB2 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma ve ekspresyon derecesi

| pT Evresi | Hasta sayısı | Yüksek ekspresyon oranı | P değeri          |
|-----------|--------------|-------------------------|-------------------|
| pT1       | 45           | 16/45 (%35,5)           | <b>p&lt;0,001</b> |
| pT2       | 17           | 13/17 (%76,4)           |                   |
| pT3       | 11           | <b>11/11 (%100)</b>     |                   |
| pT4       | 6            | <b>6/6 (%100)</b>       |                   |

Olguların Fuhrman nükleer derecesine göre ZEB2 antikoruyla pozitif boyanmasını incelediğimizde nükleer derecesi 1 olan hastaların %59,1' inde skor 0 veya 1 ile düşük ekspresyon, %40,9' unda ise skor 2 veya 3 ile yüksek ekspresyon; derecesi 2 olan hastaların %47,6' sında skor 0 veya 1 ile düşük ekspresyon, %52,4' ünde ise skor 2 veya 3 ile yüksek ekspresyon; derecesi 3 olan hastaların %100' ünde skor 2 veya 3 ile yüksek ekspresyon, derecesi 4 olan hastaların da yine %100' ünde ZEB2 antikoruyla pozitif boyanma ile skor 2 veya 3 ile yüksek ekspresyon tespit edildi. Sonuçta nükleer derecelerine ayrılan gruplar arasında ZEB2 antikoruyla



immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003).

Tablo 21: Fuhrman nükleer derecelerine göre ZEB2 antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti

| <b>Fuhrman derecesi</b> | <b>Hasta sayısı</b> | <b>Yüksek ekspresyon oranı</b> | <b>P değeri</b> |
|-------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>Grade 1</b>          | 22                  | 9/22 (%40,9)                   | <b>p: 0,003</b> |
| <b>Grade 2</b>          | 42                  | 22/42 (%52,4)                  |                 |
| <b>Grade 3</b>          | 11                  | <b>11/11 (%100)</b>            |                 |
| <b>Grade 4</b>          | 4                   | <b>4/4 (%100)</b>              |                 |

Olgular Fuhrman derecesine göre düşük (grade 1 ve grade 2) ve yüksek (grade 3 ve grade 4) olarak 2 gruba ayrılarak yapılan istatistiksel analizde de ZEB2 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Tablo 22: Düşük veya yüksek Fuhrman nükleer derecesine göre ZEB2 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti

| <b>Fuhrmann derecesi</b>                | <b>Hasta sayısı</b> | <b>Yüksek ekspresyon oranı</b> | <b>P değeri</b>   |
|---|---------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>Düşük dereceli (grade 1+grade 2)</b> | 64                  | 31/64 (%48,4)                  | <b>p&lt;0,001</b> |
| <b>Yüksek dereceli (grade3+grade4)</b>  | 15                  | <b>15/15 (%100)</b>            |                   |

ZEB2 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma düzeyleri ile tümörün histolojik alt tipi arasındaki ilişki incelendiğinde, şeffaf hücreli tip grubundaki olguların %46,2' sinde boyanma skoru 0 veya 1 ile düşük ekspresyon, %53,8' inde ise skor 2 veya 3 ile yüksek ekspresyon izlendi. Kromofob tipe sahip olguların %100'ünde boyanma skoru 2 veya 3 ile yüksek ekspresyon; papiller tipe sahip olguların %16,6' sinda skor 0 veya 1 ile düşük ekspresyon, %83,4'ünde ise yüksek ekspresyon, sınıflandırılmayan grupta ise %33,3 oranında düşük ekspresyon %66,6' sinda ise yüksek ekspresyon tespit edildi. Sonuçta tümörün histolojik alt tipiyle ZEB2 ile immünohistokimyasal boyanma arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamadı (p=0,226).

Tablo 23: Histolojik alt tiplere göre ZEB2 antikoruna ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti

| Histolojik alt tip | Hasta sayısı | Yüksek ekspresyon oranı | P değeri |
|--------------------|--------------|-------------------------|----------|
| Şeffaf hücreli     | 67           | 36/67 (%53,7)           | p=0,226  |
| Papiller           | 6            | 5/6 (%83,3)             |          |
| Kromofob           | 3            | 3/3 (%100)              |          |
| Sınıflandırılmayan | 3            | 2/3 (%66,6)             |          |

Olgular histolojik alt tipleri şeffaf hücreli ve diğerleri şeklinde gruplandırıldığında yapılan istatistiksel analizde de bu iki grup arasında ZEB2 antikoruna ile immunohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,056).

Tablo 24: Histolojik alt tiplerin gruplandırılmasına göre ZEB2 antikoruna ile immunohistokimyasal boyanma ve ekspresyon şiddeti

| Histolojik alt tip | Hasta sayısı | Yüksek ekspresyon oranı | P değeri |
|--------------------|--------------|-------------------------|----------|
| Şeffaf hücreli     | 67           | 36/67 (%53,7)           | p=0,056  |
| Diğerleri          | 12           | 10/12 (%83,3)           |          |

## 5. TARTIŞMA

Böbrek tümörleri erişkinlerde görülen tüm solid tümörlerin %2-3'ünü oluşturur. Böbrek hücreli karsinom ise böbrek tümörlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölüm riski en yüksek olan üriner malignite olan BHK'da bu oran %40'ın üzerinde iken daha sık görülen prostat ve mesane kanserindeki kansere bağlı ölüm oranı ise %20 civarındadır (162). BHK erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 1,5/1' dir. En yüksek görülme insidansı yaşamın 6. ve 7. dekatlarındadır (163). Çalışmamızdaki 79 olgunun 34'ü kadın (%43), 45'i erkek (%57) iken hastaların yaş ortalaması 60,19 olup 14 ile 81 yaşları arasında değişmektedir. Literatürle uyumlu şekilde olguların büyük çoğunluğu 6. dekatta en yüksek oranda görülmektedir.

Böbrek hücreli karsinomların % 80-90'ını şeffaf hücreli BHK oluşturmaktadır. Tümör yerleşimi açısından her iki böbrek eşit sıklıkta etkilenir. Bizim çalışmamızda da histolojik alt tip olarak en sık şeffaf hücreli BHK olgusu (%84,8) mevcuttur ve tutulum açısından her iki böbrek de benzer oranlardadır. Histolojik türlerin prognostik farklılığı gösterilmiştir. En kötü prognozlu olan şeffaf hücreli BHK sonra sırasıyla papiller BHK ve kromofob BHK gelmektedir (47).

Geçmiş yıllarda hastalar daha çok semptomatik halde saptanırken artık günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle tümörün insidental saptanma oranında artış olmuştur. Dolayısıyla ele gelen kitle, hematüri ve flank ağrısı vb. semptomlar, tanı anındaki tümör boyutunun küçük olması nedeniyle daha az görülmektedir. Semptomatik hastalar daha çok ileri evrede ve kötü prognozlu iken daha küçük boyutta tespit edilen tümörler ise çoğunlukla daha düşük evrede olduğu için prognoz daha iyidir. Çalışmamızda da ortalama tümör boyutu 5,8 cm bulunmuştur.

Böbrek hücreli karsinom hastalarında tanı anında prognozların öngörülmesiyle özellikle ileri evre hastalığın tedavisinin gecikmemesi önemlidir. Metastatik hastalığa yönelik uygulanabilecek tedavi rejimlerinin sınırlı olması ve yeterli etkinlikte olmaması nedeniyle prognozun öngörülmesi büyük önem taşımaktadır. Tüm solid tümörler için de uyarlanan TNM evrelendirmesi BHK için en önemli prognostik belirteçtir fakat mevcut evrelemenin tek başına tümörün klinik davranışını tahmin etmede yeterli prediksyon sağladığı düşünülmemektedir. Bu

nedenle farklı merkezler tarafından uygulanan çeşitli prognostik evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Kılavuzlarda yer alan anatomik prognostik faktörler tümör çapı, venöz invazyon, kapsül invazyonu, adrenal tutulumu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığıdır. Histopatolojik diğer prognostik parametreler; histolojik alt grup, nükleer derece, sarkomatoid diferansiasyon, tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon ve toplayıcı sistem invazyonudur. Bunlar arasında en önemli prognostik faktör TNM evrelendirmesi ve Fuhrman nükleer derecelendirmesidir. Klinik faktörler ise hastanın performans durumu, lokalize semptom varlığı, kaşeksi, anemi ve trombositozdur. Ek olarak son dönemlerde bir takım moleküler belirleyiciler önemli prognostik faktörler olarak dikkat çekmektedir. Bunlar karbonik anhidraz 9, hipoksi indükleyici faktör-1 alfa (HIF-1alfa), VHL tümör baskılayıcı proteini, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), apoptozis düzenleyicileri (p53, bcl-2, Smac/DİABLO), hücre siklus düzenleyicileri (p27 ve Fosfataz-tensin homolog (PTEN) ), hücre adezyon molekülleri (CD44, EpCam, Eph A2), E-cadherin, CRP ve osteopontin başlıcalarıdır (102).

Bu çalışmada böbrek hücreli karsinom hastalarındaki en önemli prognostik faktörler ile ZEB2 proteininin ilişkisi immünohistokimyasal yöntemle incelenerek ZEB2'nin yüksek ekspresyonun BHK için kötü prognozu öngörme değeri irdelenmiştir.

Yapılan birçok çalışmada tümörün patolojik evresinin en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Tümör boyutu da evrelemedeki kritik belirleyicilerden birisidir. Çalışmamızdaki ortalama tümör boyutu 5,8 cm olarak tespit edilmiştir. TNM evrelendirme sistemine göre patolojik tümör evresi değerlendirildiğinde 79 olgunun 45 (%57)'inin pT1, 17 (%21,5)'sinin pT2, 11 (%13,9)'unun pT3, 6 (%7,6)'sının pT4 olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarını 4 cm'den küçük tümörler için %90, 4,1-7 cm arasındaki tümörler için %71 ve 7 cm'den büyük tümörler için %62 olarak saptamışlardır (71). Çalışmamızda hastaların ortalama takip süreleri 5 yılın altında olduğu için sağkalım hesaplaması yapılmamıştır.

Böbrek hücreli karsinomda önemli prognostik belirteçlerden bir diğeri de Fuhrman nükleer derecedir (164). Tsui K. ve arkadaşları 5 yıllık yaşam oranlarını grade 1 için %89, grade 2 için %65 ve grade 3-4 için %46 olarak saptamıştır (82). Başka bir çalışmada ise grade 1'deki hastaların oranı %25, grade 2'deki %35, grade

3'teki %33 ve grade 4'tekilerin ise %7 olarak saptanmıştır. Bu hastalardaki 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırası ile %94, %86, %59, %31'dir (165). Çalışmamızdaki olgular Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre 4 gruba ayrıldığında hastalardaki tümör derecelerinin 22'sinin (%27,8) Fuhrman grade 1, 42'sinin (%53,2) Fuhrman grade 2, 11'inin (%13,9) Fuhrman grade 3 ve 4'ünün (%5,1) ise Fuhrman grade 4 olduğu tespit edildi.

Böbrek hücreli karsinomda tümör davranış özellikleri incelendiğinde histolojik türlerin prognostik farklılığı gösterilmiştir (55). En kötü prognozlu olan şeffaf BHK sonra sırasıyla papiller BHK ve kromofob BHK gelmektedir (166). Kötü prognozlu olmasının yanında % 80-90 oranıyla en sık görülen tipi şeffaf hücreli BHK oluşturmaktadır. Papiller BHK ise %10-15 oranında görülmekte olup 2. sıklıkta izlenmektedir. Kromofob BHK da böbrek neoplazilerin %4-5'ini oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki tüm böbrek spesmenleri histopatolojik olarak UICC ve AJCC sınıflandırma sistemi ile incelendiğinde 79 böbrek hücreli karsinom olgusunun 67'si (%84,8) şeffaf hücreli karsinom, 6'sı (%7,6) papiller, 3'u (%3,8) kromofob tip olarak belirlendi. Üç (%3,8) olgudaki histopatoloji ise de sınıflandırılmayan tip olarak değerlendirildi.

Böbrek hücreli karsinomun gelişiminde tüm malignitelerin temelini olduğu gibi genetik faktörlerin rolü vardır. Gerek tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kayıpları gerekse protoonkogenlerdeki kontrolsüz aktivasyon böbrek hücrelerinde malignleşme potansiyelini artırdığı bilinmektedir (167,168,169). Diğer taraftan böbrek hücreli karsinom gelişiminde hücrenin enerji metabolizmasıyla oksijen konsantrasyonundaki bozulmaların da etkili olduğu gösterilmektedir. HIF-1 (Hipoksi indükleyici faktör ), VHL (von Hippel Lindau), MET, fumarat hidrataz vb. genlerin aktivitesindeki bozulmalar BHK gelişiminde rol oynamaktadır (170,171). Bilinen bu genetik ve moleküler değişikliklerden yola çıkarak son yıllarda BHK'deki tümörün biyolojik davranışını dolayısıyla klinik anlamda prognozu gösteren bir takım yeni belirteçler araştırılmaktadır. Genetik değişikliklerle ortaya çıkan normal hücre homeostazının bozulması sonucunda gelişen hücre proliferasyonu kanser olduğu düşünülerek bu proliferasyonlarla ilgili antijenlere karşı olan antikolar immünohistokimyasal boyama yöntemleriyle tespit edilip değerlendirilerek tümörün biyolojik davranışı ve klinik prognozu tahmin etme son dönemlerde yaygınlaşmıştır.

En önemli prognostik belirteç olarak görülen tümör evresi ve histopatolojik derecesi aynı olan tümörlerin biyolojik davranışının ve hastalara ait sağkalımdaki farklılıklar göze çarpmaktadır. Dolayısıyla konvansiyonel belirteçlerle prognozun öngörülmesindeki bu yetersizlikler, diğer taraftan hücresel proliferasyon, apoptozis, angiogenesis gibi parametrelerin BHK'da prognozla ilişkisi incelenirken klinik sonuçlardaki farklılıklar nedeniyle daha iyi prognostik belirteçlerin analizi önem kazanmıştır.

ZEB2 (Zinc finger E-box binding homeobox 2) ZEB transkripsiyon ailesinin bir üyesi olan proteindir. Smad Interacting *Protein* 1 (SIP1) olarak da tanımlanmaktadır. ZEB2 geni tarafından kodlanan ZEB2 proteininin malign tümör patofizyolojisinde rol aldığı son dönem, güncel literatür bilgisi olarak sunulmaktadır. Transkripsiyon faktörü olan görev yapan ZEB2 proteini embriyonel hayatta doku ve organ gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle nöral yapıların gelişiminde önemli bir yeri olmakla birlikte böbreklerin, iskelet sisteminin ve sindirim sisteminin gelişiminde etkin rolü vardır (172,173). Diğer taraftan epitelyal mezenkimal transizyon (EMT) olarak tanımlanan ve embriyonel hayatta hücre gelişim ve doku homeostazının korunmasında etkili olan genetik programının kontrol edilemeyen aktivasyonu sonucunda epitelyal tümör geliştiği gösterilmiştir. ZEB2 proteininin de önemli bir EMT aktivatörü olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla ZEB2 proteininin insanlarda çeşitli kanserlerin gelişiminde aktif rol aldığı belirtilmektedir. Ek olarak ZEB2 protein ekspresyonuyla kanser olgularındaki histolojik tip, diferansiasyon derecesi, genel sağkalım gibi farklı klinik ve histopatolojik verilerin ilişkili olduğu gösterilmiştir (174,175,176). Literatürde çok az sayıda makalede yer almakla birlikte ZEB2 protein ekspresyonunun böbrek hücreli kanser gelişiminde de aktivatör rol oynadığı gösterilmiştir (177).

Güncel bir çalışmayla ZEB2 proteininin BHK hücrelerinde İHK yöntemle nükleer ve sitoplazmik boyanma paternleri gösterdiği tespit edildi. Çalışmada BHK olgularındaki yüksek ekspresyon oranı %32,8 idi. Benzer sonuçlar mide, kolon, özefagus ve over tümörlerinde de bulundu (177). Ayrıca İnsan Protein atlası (Human Protein Atlas-HPA) programında da yer alan ZEB2 proteiniyle ilgili olarak BHK örneklerinde %36,4 oranında pozitif ekspresyon tespit edildiği bildirildi. Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada sporadik BHK ZEB2 transkriptörünün ekspresyonunun arttığı gözlemlendi (178). Bizim çalışmamızda da BHK olgularının

tamamında ZEB2 antikoruyla pozitif boyanma tespit edilirken olguların %58,2'sinde yüksek ekspresyon, %41,8'inde düşük ekspresyon tespit edildi.

Harada ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada BHK ile ZEB2 ekspresyon artışı arasında ilişki gösterilirken bu ekspresyon artışının histolojik alt tiplerle ilişkili olduğu fakat tümör rekürrensiyle ilişkili olmadığı belirtildi (179). Fang ve arkadaşlarının çalışmasında ise yüksek ZEB2 ekspresyonunun TNM evresi ve Fuhrman derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (177).

Fang ve arkadaşlarının 116 BHK olgusunun dahil edildiği çalışmasında korelasyon analizleri sonucunda hastaların cinsiyet, yaş, tümör boyutu, klinik evre, fuhrman derecesi ve histolojik alt tip ile ZEB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Daha sonra yapılan Cox regresyon analizleriyle ve validasyon çalışmasıyla TNM evresinin, Fuhrman derecesinin ve tümör boyutunun ZEB2 ekspresyonuyla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (177). Çalışmamızda da olguların yaşı ve cinsiyetiyle ZEB2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Tümör boyutunun BHK için önemli bir prognostik belirteç olduğu literatürde ve kılavuzlarda belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada ortalama tümör boyutu 6,7 cm'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplama yapıldığında 6,7 cm'nin üstünde tümör boyutuna sahip olgulardaki ZEB2 yüksek ekspresyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (177). Çalışmamızda da 5,8 cm olan ortalama tümör boyutuna göre yapılan değerlendirmede büyük boyutlu tümörlerdeki yüksek ekspresyon oranı %82,3 iken küçük boyutlu tümörlerdeki yüksek ekspresyon oranı %37,2 tespit edilirken iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ).

Yapılan çok sayıda çalışmada tümörün patolojik evresinin en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. TNM evresiyle ZEB2 ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 122 olgunun dahil edildiği bir çalışmada pT1 (64), pT2 (10), pT3 (48) evresindeki yüksek ekspresyon oranları pT1/pT2 grubu için %34 pT3 grubu için %19 oranında bulundu fakat gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (179). Fang ve ark. çalışmasında ise TNM evreleri 1/2 olan grupta 79 olgu, evre 3/4 olan grupta ise 37 olgu yer alırken gruplar arasındaki ZEB2 yüksek ekspresyon oranının tek değişkenli analizler sonucunda ileri evre grubunda anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ( $p = 0,0004$ ). Ek olarak bu

durumun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile de korelasyon gösterdiği belirtildi (178). Yetmiş altı mide kanserli olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada, TNM evre 1+2 (n:36) ve TNM evre 3+4 (n:40) şeklinde iki gruba ayrılarak yapılan istatistiksel değerlendirmede düşük evredeki 15 olguda, ileri evredeki ise 30 olguda yüksek ekspresyon saptandı. İki grup arasındaki bu farkın anlamlı olduğu belirtildi ( $p=0,003$ ) (180). Çalışmamızda da hastaların lenf nodu ve uzak organ metastazı ile ilgili optimum veriler elde edilemediği için sadece pT evresine göre yapılan analizde pT1, pT2, pT3 ve pT4 evresindeki yüksek ekspresyon oranları sırasıyla %35,5, %76,4, %100, %100 olarak bulundu. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Harada ve ark.'nın çalışmasında ZEB2 ekspresyonuyla BHK Fuhrman derecesi arasında bir ilişki saptanmazken Fang ve ark.'nın çalışmasında ise Fuhrman derecesinin artmasıyla ZEB2 ekspresyonu arasında ilişki olduğu rapor edildi. Ek olarak Fuhrman derecesine göre yapılan sağkalım analizlerinde ZEB2 ekspresyonun sağkalımla dolaylı olarak bağlantılı olduğu belirtildi (177). Bizim çalışmamızda da Fuhrman nükleer derecesi yüksek olanlarda ZEB2 ekspresyonunun daha fazla olduğu tespit edildi. Fuhrman grade 1, grade 2, grade 3 ve grade 4 grubundaki olgularda saptanan yüksek ekspresyon oranları sırasıyla %40,9, %52,4, %100 ve %100 olarak tespit edildi. Bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

BHK histolojik alt tiplendirmeye ZEB2 ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında Harada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şeffaf hücreli tipler diğer histolojik alt tipler arasındaki değerlendirilmede şeffaf hücreli BHK olgularında anlamlı olarak daha fazla yüksek bulunduğu bildirildi ( $p=0.031$ ) (181). Diğer taraftan Fang ve arkadaşlarının çalışmasında ise şeffaf hücreli BHK ile diğerleri şeklinde yapılan gruplamada iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.969$ ) (179). Bizim çalışmamızda ise şeffaf hücreli BHK ile diğerleri arasında yapılan değerlendirmede şeffaf hücreli gruptaki yüksek ekspresyon oranı %53 diğerlerindeki yüksek ekspresyon oranı ise %87 olarak tespit edildi. Her ne kadar ikinci grupta oran oldukça yüksek bulunsada iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.056$ ). Bu sonucun papiller, kromofob ve sınıflandırılabilen BHK alt tiplerindeki olgu sayısının az olması nedeniyle kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.



Literatürde böbrek hücreli karsinom ile ZEB2 protein ekspresyonunun ayrıntılı değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Fang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ZEB2 protein ekspresyonunun BHK'deki prognostik değerini gösteren en önemli çalışma niteliğindedir. ZEB2 proteinindeki yüksek ekspresyon, tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ışığında, BHK olgularında azalmış genel sağkalım süresi üzerinde güçlü ve bağımsız bir belirleyici faktör olarak nitelendirilmiştir. BHK'nin klinik evre ve histolojik nükleer derecesine bağlı yapılan sağkalım analizlerinde ZEB2 protein ekspresyonunun BHK hastalarının sağkalımlarında dolaylı olarak etkin olduğu vurgulanmaktadır. BHK'de tümörün biyolojik davranışı ele alındığında ZEB2 ekspresyonunun malign özellikleri artırdığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmüştür (177). Ek olarak meme, over, oral mukoza kanserinde de ZEB2 protein ekspresyonuyla benzer sonuçlar elde edildiği literatürde belirtilmektedir (181,182). Mesane kanserinde DNA hasarı ile uyarılan apoptoza karşı direnç yolu açtığı ve kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir (183). Diğer taraftan kolorektal kanserlerde ZEB2 ekspresyonu tümör invazyonu ve göçüyle korele olduğu saptanarak primer kolorektal kanserlerde prognozla ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (184).

## 6. SONUÇ

Literatürdeki ZEB2 proteininin hem BHK hem de diğer organ tümörleri ile ilgili çalışmaların sayısı oldukça az olmakla birlikte elde edilen sonuçlar dikkat çekicidir. Özellikle immünohistokimyasal analizlerle ZEB2 ekspresyonlarının belirlenmesi BHK olgularında kanser progresyonu belirlemede ek bir araç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Ek olarak BHK olgularında özellikle ZEB2 ekspresyon artışı olan tümörlerde daha agresif yaklaşımlar gösterilmesi gibi tedavi rejimlerinin belirlenmesinde de faydalı olabilir.

Sonuç olarak ZEB2 ekspresyonunun BHK için bağımsız prognostik faktör olabileceği ve sağkalımı öngörmeye yardımcı olabilecek bir parametre olarak değerlendirilebileceği düşünülebilir. Mevcut çalışmalar olgu sayısının ve takip süresinin daha fazla olduğu randomize klinik çalışmalarla desteklendiği takdirde ZEB2 ekspresyonunun BHK ile ilişkisi daha net olarak ortaya konacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3,730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
2. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93(2): 88-96.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J ve ark. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403.
5. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A ve ark. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol* 2008; 180: 1262-1266.
6. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J ve ark. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008; 113: 78.
7. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S ve ark. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-1334.
8. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
9. Muscat TE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma: A second look. *Cancer* 1995; 75: 2552-2557.
10. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP ve ark. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114: 101-108.
11. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H ve ark. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118:728-738.
12. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D ve ark. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168:268-277.
13. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int* 2005; 67: 647-652.

14. Truong LD, Krishnan B, Cao JT ve ark. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 1-12.
15. Keith DS, Torres VE, King BF ve ark. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1661-1669.
16. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B ve ark. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61: 601-605.
17. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976; 37: 1782-1787.
18. Brauch H, Weirich G, Hornauer MA ve ark. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 854-861.
19. Cho E, Curhan G, Hankinson SE ve ark. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1487-1493.
20. Argani P, Laé M, Ballard ET ve ark. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1529-1534.
21. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK ve ark. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3737-3741.
22. Kirkali Z, Obek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EUA Update Series*. 2003; 1: 189-196.
23. Gnarr JR, Glenn GM, Latif F ve ark. Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 207-216.
24. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ ve ark. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: Towards unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246-1258.
25. Gordon SC, Moonka D, Brown KA ve ark. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1066-1073.
26. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A ve ark. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 596-600.

27. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D ve ark. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 801-810.
28. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF ve ark. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 42-48.
29. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994; 51: 203-205.
30. Hoeking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 229-260.
31. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 216-222.
32. Caskey CI: Ultrasound techniques for evaluating renal masses, renal obstruction, and other upper urinary tract pathology. *Ultrasound* 2000; 16: 23-39.
33. Miles KA, London NJ, Lavelle JM ve ark. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37-42.
34. Polat Ö: Ürogenital sistem tümörleri. *Eser Ofset*, 1999; 94-98.
35. Yuh WT, Barloon TJ, Sickels WJ, et al.: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 1989; 14: 602-605.
36. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991; 32(2): 69-118.
37. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji. *Güneş Kitabevi*, 2011; 145-152.
38. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU ve ark. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166(3): 825-30.
39. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ ve ark. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006; 240(1): 6-22.
40. Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A ve ark. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol* 2005; 174(2): 451-455.

41. Tuncali K, van Sonnenberg E, Shankar S ve ark. Evaluation of patients referred for percutaneous ablation of renal tumors: importance of a preprocedural diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(3): 575-582.
42. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M ve ark. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4,0 cm) renal masses. *J Urol* 2004; 171(5): 1802-1805.
43. Abel EJ, Culp SH, Matin SF ve ark. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol* 2010; 184(5): 1877-1881.
44. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR ve ark. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011; 60(3): 578-584.
45. Li G, Cuilleron M, Zhao A ve ark. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer Res* 2012; 32(8): 3463-6346.
46. Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ ve ark. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(6): 827-835.
47. Eble JN, Sauter G, Epstein JI ve ark. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Pres; Lyons, 2004.
48. Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed): *Urological Pathology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p. 464-470.
49. Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q ve ark. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res* 1991; 51: 1544-1552.
50. Delahoot B, Eble JN; Board of Education of the Royal College of Pathologists of Australasia. Renal cell neoplasia. *Pathology* 2002; 34(1): 13-20.

51. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22(1): 51-68.
52. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y ve ark. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4726-4734.
53. Varela I, Tarpey P, Raine K ve ark. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011; 469: 539-542.
54. Oda H, Nakatsuru Y, Ishikawa T. Mutations of the p53 gene and p53 protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55: 658-662.
55. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10(6): 537-544.
56. Yang XJ, Tan MH, Kim HL ve ark. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 5628-5637.
57. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ ve ark. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol* 1988; 155: 277-287.
58. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R ve ark. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006; 49(5): 798-805.
59. Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T ve ark. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 847-852.
60. Halat S, Eble JN, Grignon DJ ve ark. Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2010; 23(7): 931-936.
61. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* 2009; 182: 2595-2599.
62. Fuzesi L, Cober LM, Mittermayer CH. Collecting duct carcinoma: Cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992; 21: 155-160.

63. Yan BC, Mackinnon AC, Al-Ahmadie HA. Recent developments in the pathology of renal tumors: morphology and molecular characteristics of select entities. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(7): 1026-1032.
64. Davis P, Barton JH, Sesterhenn IA ve ark. Metanephric adenoma: Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1101-1114.
65. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa ve ark. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80(5): 990-991.
66. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 479–89.
67. Horner MJ. SEER, Kidney Cancers. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2006*, NCI, Bethesda, MD.
68. Lane BR, Kattan MW. Predicting outcomes in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 289-297.
69. Kidney. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer, New York, 7th edition. 2009. p.479.
70. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K ve ark. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 854-859.
71. Fiearra V, Prayer-Galetti T, Novella G ve ark. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 43(6): 663-669.
72. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC ve ark. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005; 174 (4 Pt 1): 1218-1221.
73. Kim HL, Zisman A, Han KR ve ark. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004; 171: 588-591.
74. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J ve ark. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-2540.



75. Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ ve ark. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003; 169: 899-903.
76. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F ve ark. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003; 97(12): 2995-3002.
77. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM ve ark. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genito urinary Group. *Eur Urol* 1999; 36: 570-575.
78. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F ve ark. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003; 169(6): 2076-2083.
79. Downs TM, Schultzel M, Shi H ve ark. Renal cell carcinoma: risk assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70(1): 59-79.
80. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G ve ark. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832-841.
81. Novara G, Martignoni G, Artibani W ve ark. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 430-436.
82. Tsui KH, Shyarts O, Smith RB ve ark. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090-1095.
83. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL ve ark. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183: 1309-1315.
84. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK ve ark. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 2132-2136.

85. Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE ve ark. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 161: 997-1005.
86. Lam JS, Shyarts O, Leppert JT ve ark. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy *J Urol* 2005; 173: 1853-1862.
87. Moch M, Gasser T, Amin MB ve ark. 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: 604-614.
88. Golshayan AR, George S, Heng DY ve ark. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 235-241.
89. Cangiano T, Liao J, Naitoh J ve ark. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 523-528.
90. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M ve ark. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-284.
91. Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K ve ark. Prognostic significance of microvasculer invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 38: 728-733.
92. Lang H, Lindler V, Saussine C ve ark. Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 38: 600-605.
93. Amin MB, Tamboli P, Javidan J ve ark. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(3): 281-291.
94. Lam JS, Shvarts O, Said JW ve ark. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103(12): 2517-2525.
95. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles I ve ark. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002; 167: 2392-2396.

96. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas IG ve ark. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170: 1742-1746.
97. Siemer S, Hack M, Lehmann J ve ark. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol* 2006; 175: 1240-1243.
98. Bensalah K, Leray E, Fergelot P ve ark. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 859–863.
99. Kosari F, Parker AS, Kube DM ve ark. Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5128-5139.
100. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K ve ark. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006; 3(1): e13.
101. Çetin Dinçel. Üroonkoloji, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2013 ISBN: 978-605-64010-0-8.
102. B. Ljungberg (chair), K. Bensalah, A. Bex (vice-chair) ve ark. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*, 2014.
103. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME ve ark. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173(1): 48-51.
104. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK ve ark. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1316-1322.
105. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009; 19(3): 247-257.
106. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T ve ark. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58(2): 141-145.
107. Yaycioglu O, Eskicorapci S, Karabulut E ve ark. A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(1): 63-68.

108. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JI ve ark. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol* 2008; 179: 857-861.
109. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P ve ark. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004; 64: 909-913.
110. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES ve ark. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1281-1287.
111. Colombo JR, Haber GP, Jelovsek JE ve ark. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2008; 71: 1149-1154.
112. Huang WC, Levey AS, Serio AM ve ark. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735-740.
113. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA ve ark. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009; 181: 2009-2017.
114. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009; 182: 2172-2176.
115. McDougall E, Clayman RV, Elashry OM. Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: the Washington University experience. *J Urol* 1996; 155(4): 1180-1185.
116. Allan JD, Tolley DA, Kaouk JH ve ark. Laparoscopic radical nephrectomy. *Eur Urol* 2001; 40(1): 17-23.
117. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE ve ark. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1): 1222-1225.
118. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC ve ark. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 62: 1097-1117.

119. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009; 182: 844-853.
120. Ficarra V, Novara G, Secco S ve ark. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumors in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009; 56: 786-793.
121. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK ve ark. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010; 183: 1708-1713.
122. Lane BR, Novick AC, Babineau ve ark. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008; 179: 847-852.
123. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR ve ark. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178(1): 41-46.
124. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009; 73(5): 1077-1082.
125. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi K ve ark. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy-a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology* 2012; 80: 865-870.
126. Chosy SG, Nakada SY, Lee FT ve ark. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol* 1998; 159(4): 1370-1374.
127. Lehman DS, Hruby GW, Phillips CK ve ark. Laparoscopic renal cryoablation: Efficacy and complications for larger renal masses. *J Endourol* 2008; 22(6): 1123-1127.
128. Aron M, Kazumi K, Haber G. Laparoscopic renal cryoablation: Long-term oncologic outcomes with minimum 5-year follow-up. *J Urol* 2008; 179: 209-210.
129. Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC ve ark. Percutaneous renal cryoablation: Experience treating 115 tumors. *J Urol* 2008; 179(6): 2136-2140.

130. Nath S, DiMarco JP, Haines DE. Basic aspects of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5(10): 863-876.
131. Kohrmann KU, Michel MS, Gaa J ve ark. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: Case study and review of the literature. *J Urol* 2002; 167(6): 2397-2403.
132. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA ve ark. Advanced stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJUI* 2008; 103(2): 160-164.
133. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118(4): 538-542.
134. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R ve ark. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171(3): 1071-1076.
135. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 303-321.
136. Chung EK, Posadas EM, Kasza K ve ark. A phase II trial of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab in metastatic renal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 150-154.
137. Van Veldhuizen PJ, Hussey M, Lara PN Jr ve ark. A phase ii study of gemcitabine and capecitabine in patients with advanced renal cell cancer: Southwest Oncology Group Study S0312. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 453-459.
138. Bellmunt J, Trigo JM, Calvo E ve ark. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06). *Lancet Oncol* 2010; 11: 350-357.
139. Coppin C, Porzsolt F, Awa A ve ark. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD001425.
140. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA ve ark. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 688-696.
141. McDermott DF, Regan MM, Clark JI ve ark. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and

- interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 133-141.
142. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM ve ark. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3127-3132.
143. Furge KA, Lucas KA, Takahashi M ve ark. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. *Cancer Res* 2004; 64: 4117-4121.
144. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 170: 2163-2172.
145. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS ve ark. Targeting von Hippel Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7215-7220.
146. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49(4): 633-643.
147. Atkins MB. Management of advanced renal cancer. *Kidney Int* 2005; 67: 2069-2082.
148. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P ve ark. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
149. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE ve ark. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280-1289.
150. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J ve ark. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-1068.
151. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D ve ark. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722-731.
152. Hutson TE, Gallardo J, Lesovoy V ve ark. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1287-1294.

153. Rini BI, Escudier B, Tomczak P ve ark. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939.
154. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P ve ark. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 552-562.
155. Yang JC, Haworth L, Sherry RM ve ark. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 427-434.
156. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S ve ark. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2144-2150.
157. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE ve ark. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2137-2143.
158. Hudes G, Carducci M, Tomczak P ve ark. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
159. Hutson TE, Escudier B, Esteban E ve ark. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 760-767.
160. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S ve ark. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265.
161. Ambrogio Fassina, Rocco Cappellesso, Vincenza Guzzardo ve ark. Epithelial–mesenchymal transition in malignant mesothelioma. *Modern Pathology* 2012; 25: 86–99.
162. Steven C. Campbell, Brian R. Lane. Malignant Renal Tumors. In: *Campbell Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, Chapter 49; 2012. s.1413-1474.



163. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166(5): 1611-1623.
164. Lohse CM, Blute ML, Zincke H ve ark. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2042 patients. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 887-886.
165. Ficarra V, Righetti R, Piloni S ve ark. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002; 41 (2): 190-198.
166. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H ve ark. Comparison of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(5): 612-624.
167. Batchelor E, Loewer A, Lahav G. The ups and downs of p53: understanding protein Dynamics in single cells. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(5): 371-377.
168. Cully M, You H, Levine AJ ve ark. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3): 184-92.
169. Karnoub AE, Weinberg RA. Weinberg. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Cancer* 2008; 9(7): 517-531.
170. Nicholas C, Denko. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(9): 705-713.
171. Alam NA, Olpin S, Leigh IM. Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol* 2005; 153(1): 11-17.
172. Remacle JE, Kraft H, Lerchner W ve ark. New mode of DNA binding of multi-zinc finger transcription factors: deltaEF1 family members bind with two hands to two target sites. *EMBO J* 1999; 18: 5073-5084.
173. Verschueren K, Remacle JE, Collart C ve ark. SIP1, a novel zinc finger/homeodomain repressor, interacts with Smad proteins and binds to 5'-CACCT sequences in candidate target genes. *J Biol Chem* 1999; 274: 20489-20498.

174. Elloul S, Elstrand MB, Nesland JM ve ark. Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1631–1643.
175. Sakamoto K, Imanishi Y, Tomita T ve ark. Overexpression of SIP1 and downregulation of E-cadherin predict delayed neck metastasis in stage I/II oral tongue squamous cell carcinoma after partial glossectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 612–619.
176. Comijn J, Berx G, Vermassen P, Verschueren K ve ark. The two-handed E box binding zinc finger protein SIP1 downregulates Ecadherin and induces invasion. *Mol Cell* 2001; 7: 1267–1278.
177. Yong Fang, Jinhuan Wei, Jiazheng Cao ve ark. Protein Expression of ZEB2 in Renal Cell Carcinoma and Its Prognostic Significance in Patient Survival. *PLoS One* 2013; 8(5): e62558.
178. Krishnamachary B, Zagzag D, Nagasawa H ve ark. Hypoxia-inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by TCF3, ZFHX1A, and ZFHX1B. *Cancer Res* 2006; 66: 2725–2731.
179. Harada KI, Miyake H, Kusuda Y ve ark. Expression of epithelialmesenchymal transition markers in renal cell carcinoma: impact on prognostic outcomes in patients undergoing radical nephrectomy. *BJU Int* 2012; 110:E1131–1137.
180. Ying-Huan Dai, Ya-Ping Tang, Hong-Yi Zhu ve ark. ZEB2 promotes the metastasis of gastric cancer and modulates epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1253–1260.
181. Elloul S, Elstrand MB, Nesland JM ve ark. Snail,Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1631–1643.
182. Maeda G, Chiba T, Okazaki M ve ark. Expression of SIP1 in oral squamous cell carcinomas: implications for E-cadherin expression and tumor progression. *Int J Oncol* 2005; 27: 1535–1541.
183. Sayan AE, Griffiths TR, Pal R ve ark. SIP1 protein protects cells from DNA damage-induced apoptosis and has independent prognostic value in bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 14884–14889.

184. Kahlert C, Lahes S, Radhakrishnan P ve ark. Overexpression of ZEB2 at the Invasion Front of Colorectal Cancer Is an Independent Prognostic Marker and Regulates Tumor Invasion In Vitro. Clin Cancer Res 2011; 17(24): 7654-7663.