

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİT AİLESİ TRANSLOKASYON TİPİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARIN  
MORFOLOJİK, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER  
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Orkun AKMAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2018**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİT AİLESİ TRANSLOKASYON TİPİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARIN  
MORFOLOJİK, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER  
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Orkun AKMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Dilek ERTÖY BAYDAR**

**ANKARA**

**2018**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın fikrini oluşturan, her aşamasında destek olan, en yoğun vaktinde bile bana zaman ayıran, engin bilgisi sayesinde çalışmada yaşadığım tüm zorlukları kolaylıkla aşmamı sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Ertoy Baydar'a,

Bizimle olgularını paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Diclehan Orhan'a,

Tezimin istatistiksel analizini ve gözden geçirmesini gecesini gündüzüne katarak, yorulmak bilmeden yapan Burcu Özcan'a,

Bu çalışmanın teknik açıdan kusursuz olarak yürümesi için arka planda mücadele eden, Lokman Kale, Ziya Birinci, Özlem Kalaycı ve Rahime Çiçek başta olmak üzere tüm Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı teknik ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerimi ve tecrübelerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Zor bir uzmanlık eğitimini beraber atlattığımız eskisiyle yenisiyle tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak da, hayatım boyunca bana maddi-manevi destek olan, asistanlığımı başarıyla tamamlamamı tümüyle onlara borçlu olduğum canım aileme

tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

## ÖZET

**Akman O., MiT ailesi translokasyon tipi renal hücreli karsinomların morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler açısından değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi, Ankara, 2018.**

Translokasyon tipi renal hücreli karsinomlar (t-RCC'ler) henüz yeni tanımlanan böbrek tübül epitel tümörleridir. Patogenezlerinde, mikroftalmi-assosiyе transkripsiyon faktör (MiTF) ailesinin iki üyesi olan TFE3 ve TFEB genlerinin translokasyonları ve farklı partner genlerle füzyonları sonucu onkogenik aktivasyonları rol oynamaktadır. Az bilinmeleri nedeni ile çok kez atlanan bu tümörlerin klinik ve patolojik spektrumları henüz tam anlamı ile ortaya konabilmiş değildir.

Bu çalışmada 2000-2018 döneminde HÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış tüm renal hücreli karsinomlar arasında t-RCC olabilme potansiyelin sahip 89 vaka tespit edilmiştir. Uygulanan flöresan in-situ hibridizasyon çalışması ile bunların 32'sinin TFE3 ve 3'ünün TFEB t-RCC olduğu tespit edilmiştir. Otuz beş olgu analiz edilmiş, klinik, histomorfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ortaya konmuştur. Tümörlerin klinik seyirleri dökümanate edilmiş, prognozları ile morfolojik özellikleri arasındaki ilişki tespit edilmeye çalışılmıştır. Nitekim histolojik bulgulardan bir kaç genel ve hastalısız sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı korrelasyon göstermektedir. Prognostik öneme sahip farklı morfolojik özelliklerin farklı füzyon gen partner'ları ile bağlantılı olması muhtemeldir. Bunu aydınlatmayı hedefleyerek, çalışmamızda tümörlerin genetik değişikliklerinin daha detaylı analizine gidilmiş ve ileri moleküler metotlara başvurulmuştur. Ancak kullanılan RT-PCR yöntemi formalin fikse parafine gömülü tümör örneklerinde sonuç vermemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek, renal hücreli karsinom, RCC, translokasyon, TFE3, TFEB, MiTF

## ABSTRACT

**Akman O., Evaluation of morphological, immunohistochemical and molecular features of MiT family translocation type renal cell carcinomas. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis of Pathology, Ankara, 2018.**

Translocation type renal cell carcinomas (t-RCCs) are newly defined renal tubular epithelial tumors. The oncogenic activations of TFE3 and TFEB genes, which are two members of the microphthalmia-associated transcription factor (MiTF) family, due to translocations and fusions with different partner genes plays a role in their pathogenesis. The clinical and pathological spectrum of these tumors, which are many times misdiagnosed because of the lack of knowledge regarding them, have not yet been fully demonstrated.

In this study, 89 cases with the potential for t-RCC were identified among all renal cell carcinomas diagnosed in the Hacettepe University Medical School Department of Pathology between 2000 and 2018. In the fluorescence in-situ hybridization study, 32 were diagnosed as TFE3 and 3 were diagnosed as TFEB t-RCC. These thirty-five cases were analyzed and clinical, histomorphological and immunohistochemical features were determined. The clinical course of these tumors were documented and the relationship between their prognosis and morphological features was attempted to be determined. Thus, some of the histological findings show statistically significant correlation with general and disease-free survival. The different morphological features that are of prognostic significance are likely to be associated with different fusion gene partners. In our study, we aimed to analyze the genetic changes of tumors in a more detailed way and to use advanced molecular methods. However, the RT-PCR method used did not yield a result in formalin-fixed paraffin-embedded tumor samples.

**Keywords:** Kidney, renal cell carcinoma, RCC, translocation, TFE3, TFEB, MiTF

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER .....	vii
RESİMLER .....	viii
TABLolar .....	ix
GRAFİKLER .....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Etyoloji .....	3
2.3. Epidemiyoloji .....	5
2.4. Histopatolojik Özellikler .....	5
2.5. İmmünohistokimyasal Profil .....	6
2.6. Prognoz.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
3.1. Olguların seçimi .....	8
3.2. Doku Mikrodizilerinin Oluşturulması .....	8
3.3. Floresan In-situ Hibridizasyon (FISH).....	8
3.4. Histopatolojik Kriterlerin Tanımlanması .....	10
3.5. İmmünohistokimyasal Çalışma ve Değerlendirme .....	14
3.5.1. TFE-3.....	15
3.5.2. TFE-B .....	16
3.5.3. Pan-Keratin.....	16
3.5.4. Keratin 7 .....	16
3.5.5. EMA .....	17
3.5.6. CD10.....	17
3.5.7. AMACR.....	18
3.5.8. PAX8 .....	18

3.5.9. CA9.....	19
3.5.10. Vimentin .....	19
3.5.11. Melan-A.....	20
3.5.12. HMB-45.....	20
3.6. Moleküler Çalışmalar .....	21
3.7. Klinik Veriler.....	21
3.8. İstatistik .....	21
4. BULGULAR .....	23
4.1. FISH ile yapılan ön eleme .....	23
4.2. Genel Bulgular.....	23
4.3. Histomorfolojik Bulgular .....	25
4.3.1. TFE3 t-RCC'lerde histomorfoloji .....	25
4.3.2. TFEB t-RCC'lerde histomorfoloji.....	26
4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular .....	28
4.4.1. TFE3 t-RCC'lerde immünohistokimyasal profil .....	28
4.4.2. TFEB t-RCC'lerde immünohistokimyasal profil .....	28
4.5. İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	29
4.5.1. Yaşam Analizi Sonuçları .....	30
4.5.2. Tek değişkenli risk analizi.....	38
4.5.3. Çoklu değişken Cox regresyon analizi .....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER .....	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AMACR	: Alfa-metil açıl koenzim-A racemase
CA9	: Karbonik anhidraz 9
CK 7	: Keratin 7
DFS	: Hastalıksız sağ kalım
EMA	: Epitelyal membran antijen
FİSH	: Floresan In-situ Hibridizasyon
GTP	: Guanozin trifosfat
HMB-45	: Human Melanoma Black-45
MiTF	: Mikrooftali ilişkili transkripsiyon faktörü (ailesi)
mTOR	: Memelide Rapamisin Hedefi
OS	: Genel sağ kalım
Pan-CK	: Pan-Keratin
RCC	: Renal hücreli karsinom
RT-PCR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
t-RCC	: Translokasyon tipi renal hücreli karsinom



## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b>	TFE3 geninin X kromozomundaki yerleşimi .....	3
<b>Şekil 2.2.</b>	TFEB geninin 6. kromozomdaki yerleşimi .....	3

## RESİMLER

<b>Resim 3.1.</b> TFE3 translokasyonu gösteren hücreler (3.1.a ve 3.1.b: kırılma, 3.1.c: her iki alelde kırılma gösteren hücreler, 3.1.d: kırılma + atipik kromozomal boyanma) .....	9
<b>Resim 3.2.</b> TFE3 translokasyonu gösteren hücreler .....	9
<b>Resim 3.3.</b> Geniş hacimli sitoplazma .....	11
<b>Resim 3.4.</b> İntrasitoplazmik bazofilik cisimcik.....	11
<b>Resim 3.5.</b> Psammomatöz kalsifikasyon.....	11
<b>Resim 3.6.</b> Papillalarda hyalen korlar .....	12
<b>Resim 3.7.</b> Küçük hücreler ve bifazik morfoloji.....	12
<b>Resim 3.8.</b> Tümör içinde hapsolmuş non-neoplastik renal tübüller.....	12
<b>Resim 3.9.</b> Hyalinize stroma .....	13
<b>Resim 3.10.</b> Ödemli stroma.....	13
<b>Resim 3.11.</b> Leiomyomatöz stroma .....	13
<b>Resim 3.12.</b> Fiksasyon ile bağlantılı olarak doku içerisindeki ekspresyonu değişkenlik sergileyen TFE3 pozitif bir olgu.....	15
<b>Resim 3.13.</b> Nükleer TFE3 pozitifliği .....	16
<b>Resim 3.14.</b> Pan-CK negatif bir vakada entrape tübüllerde pozitiflik .....	16
<b>Resim 3.15.</b> Farklı yaygınlıkta CK7 eksprese eden 2 ayrı olgu.....	16
<b>Resim 3.16.</b> EMA ile apikal (a) ve membranöz + sitoplazmik (b) pozitivite .....	17
<b>Resim 3.17.</b> Biri apikal (a), diğeri membranöz ve sitoplazmik(b) CD10 eksprese eden iki ayrı t-RCC .....	17
<b>Resim 3.18.</b> Biri fokal ve zayıf (a), diğeri yaygın ve kuvvetli (b) AMACR eksprese eden iki ayrı t-RCC .....	18
<b>Resim 3.19.</b> PAX8 pozitif t-RCC.....	18
<b>Resim 3.20.</b> Fokal (a) ve yaygın (b) CA9 ekspresyonu sergileyen 2 farklı olgu...	19
<b>Resim 3.21.</b> Biri negatif, diğeri yaygın vimentin ekspresyonu sergileyen 2 farklı olgu.....	19
<b>Resim 3.22.</b> Fokal (a) ve yaygın (b) Melan-A ekspresyonu sergileyen 2 ayrı t-RCC.....	20
<b>Resim 3.23.</b> Fokal (a) ve yaygın (b) HMB-45 ekspresyonu sergileyen 2 farklı olgu .....	20

## TABLOLAR

<b>Tablo 3.1.</b> İmmünohistokimyasal analizde kullanılan antikorların özellikleri .....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların cinsiyet-yaş dağılımı .....	23
<b>Tablo 4.2.</b> Patolojik evre.....	24
<b>Tablo 4.3.</b> Histomorfolojik bulgular .....	27
<b>Tablo 4.4.</b> Değişken gruplarının Kaplan-Meier genel sağ kalım oranları ve p değerleri.....	30
<b>Tablo 4.5.</b> Değişken gruplarının Kaplan Meier hastalıksız sağ kalım süreleri ve p değerleri .....	32
<b>Tablo 4.6.</b> Geriye doğru eleme sonrası genel sağ kalım değerlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi .....	41
<b>Tablo 4.7.</b> Geriye doğru eleme sonrası hastalıksız sağ kalım değerlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi .....	42
<b>Tablo E.1.</b> Genel sağ kalım değerlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi ....	65
<b>Tablo E.2.</b> Hastalıksız sağ kalım değerlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi .....	66

## GRAFİKLER

<b>Grafik E.1.</b>	TFE3 T-RCC'lerde 40 yaş faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi.....	54
<b>Grafik E.2.</b>	TFE3 T-RCC'lerde cerrahi tipi faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi.....	54
<b>Grafik E.3.</b>	TFE3 T-RCC'lerde çap(7 cm) faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri.....	55
<b>Grafik E.4.</b>	TFE3 T-RCC'lerde çap(10 cm) faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi.....	55
<b>Grafik E.5.</b>	TFE3 T-RCC'lerde çap(4, 7 ve 10 cm) faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	56
<b>Grafik E.6.</b>	TFE3 T-RCC'lerde T evre faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	56
<b>Grafik E.7.</b>	TFE3 T-RCC'lerde perirenal invazyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	57
<b>Grafik E.8.</b>	TFE3 T-RCC'lerde pelvikalisiyel tutulum faktörüne göre Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi.....	57
<b>Grafik E.9.</b>	TFE3 T-RCC'lerde renal sinüs invazyonu faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	58
<b>Grafik E.10.</b>	TFE3 T-RCC'lerde renal ven invazyonu faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	58
<b>Grafik E.11.</b>	TFE3 T-RCC'lerde adrenal invazyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	59
<b>Grafik E.12.</b>	TFE3 T-RCC'lerde cerrahi sınır pozitifliği faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	59
<b>Grafik E.13.</b>	TFE3 T-RCC'lerde lenfovasküler invazyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel sağkalım eğrileri.....	60
<b>Grafik E.14.</b>	TFE3 T-RCC'lerde nekroz varlığı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri.....	60
<b>Grafik E.15.</b>	TFE3 T-RCC'lerde büyüme paterni faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi .....	61
<b>Grafik E.16.</b>	TFE3 T-RCC'lerde yapı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri .....	61
<b>Grafik E.17.</b>	TFE3 T-RCC'lerde intratümöral inflamatuvar reaksiyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi .....	62
<b>Grafik E.18.</b>	TFE3 T-RCC'lerde eozinofilik sitoplazma oranı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi.....	62

- Grafik E.19.** TFE3 T-RCC'lerde psammomatöz kalsifikasyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri ..... 63
- Grafik E.20.** TFE3 T-RCC'lerde hyalen kor sıklığı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri ..... 63

## 1. GİRİŞ

Renal hücreli karsinomlar (RCC), dünya genelinde erişkin malignitelerinin %2-3'ünü(1), pediatrik malignitelerin ise <%1'ini oluşturmaktadır(1, 2). Geniş bir histolojik alttip spektrumuna sahip olan RCC'lerde, moleküler teknikler ve tümör gelişimi ile ilgili genetik algının artmasıyla son dönemlerde yeni alttipler tanımlanmıştır(3). Bunlardan birisi de translokasyon tipi renal hücreli karsinomlardır(4).

Translokasyon tipi renal hücreli karsinomlar (t-RCC), diğer adıyla MiTF (mikrooftalmi assosiye transkripsiyon faktörü) ailesi translokasyon RCC'leri, erişkin RCC'lerin %1,6-4'ünü, pediatrik RCC'lerin %40'ını oluşturmaktadır(5, 6). Patogenezinde MiTF ailesinin üyeleri olan TFE3 geninin PSF (SFPQ1), PRCC, ASPSCR1 (ASPL), NonO, CLTC, DVL2, RBM10 gibi farklı partner genlerle, TFEB geninin ise MALAT1 geni ile füzyonu sonucu onkogenik aktivasyonu rol oynamaktadır(7). Bu karsinomlar, şeffaf hücreli ve papiller RCC gibi diğer RCC alttiplerine histopatolojik benzerlikler göstermektedir. Bununla birlikte kendilerine özgü morfolojik bulgular da tanımlanmıştır. TFE3 translokasyonu ilişkili tümörlerde bir kısmı eozinofilik ve bir kısmı şeffaf geniş sitoplazma, yüksek dereceli nükleuslar, solid, papiller ve trabeküler alanlara sahip heterojen görünüm karakteristik özelliklerdir. TFEB translokasyonu ilişkili tümörlerde ise, neoplastik yuvaların merkezinde bazal membran benzeri materyalden oluşan globüller çevresinde rozetiform dizelenen dar sitoplazmalı hücreler ile yuvaların periferinde daha geniş sitoplazmalı neoplastik hücrelerle karakterize bifazik pattern beklenen morfolojidir. Ancak istisnalar nadir değildir, bir çok translokasyon tipi RCC diğer alt tipler ile çok benzer morfolojide olabilmektedir. Bir bölümü ise birkaç subtiple örtüşen, arada ya da tanımlanmamış özellikler sergilemekte, patoloğlar tarafından "sınıflandırılmayan" RCC kategorisine yerleştirilebilmektedir. t-RCC'lerde immünohistokimya çok kez yol göstericidir. Bu tümörlerde epitelyal belirteçlerde ekspresyon kaybı, buna karşın Melan-A, HMB-45, Katepsin K için reaktivite sıktır (4, 8, 9). TFE3 ve TFEB overekspresyonunu immünohistokimya ile gösterebilmek mümkündür. Ancak bu belirteçler ile boyama son derece fiksasyon duyarlıdır, suboptimal fikse olmuş spesmenlerde yalancı negatiflik veya çok zayıf reaksiyon görülmektedir. Uygulamada kesin tanı için flöresan in-situ hibridizasyon (FISH)

yöntemi ile TFE3 ve TFEB genlerinin translokasyonunun gösterilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir. Partner genin tespit edilmesi için ise genetik materyal sekans analizleri gerekmektedir. Farklı gen partnerlerinin farklı tümör morfolojisine ve kliniğine yol açabildiği son senelerde anlaşılmaya başlanmıştır (10, 11)

t-RCC'ler, henüz yeni tanımlanmış olmaları ve az bilinmeleri, yanısıra gösterdikleri çok çeşitli morfoloji, immünohistokimyasal belirteçlerin kısıtlı duyarlılığı nedeniyle birçok kez yanlış tanı almaktadır. Çalışmamızda oluşturduğumuz nispeten geniş t-RCC serisinde, bu tümörlerin histolojik özelliklerini detaylı incelemeyi, immünohistokimyasal profillerini ayrıntılandırmayı planladık. Bu şekilde ek bulguların ortaya konmasının benzer vakaların gelecekte doğru tanı almasını sağlamak için önemli olduğunu düşünüyoruz. t-RCC'de gen füzyon tipinin karakteristik patolojik ve klinik özellikler sergileyebileceğinin ipuçları literatürde mevcuttur. Bu nedenle olgularımızda moleküler yöntemlerle translokasyon gen birlikteliklerini de analiz etmeyi ve bunları klinikopatolojik verilerle karşılaştırmayı da amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

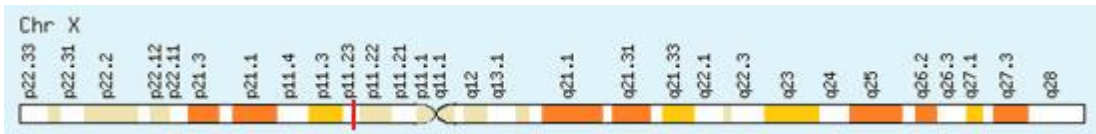
### 2.1. Tarihçe

İlk kez 1988’de Jong ve ark(12). 2 yaşında bir çocuk hastanın renal kanserine uyguladıkları genetik incelemede tüm tümör hücrelerinde 46,XY,t(X;1)(p11;q21) tespit etmişlerdir. Bu özellikler renal karsinomlar, öncelikle papiller tip renal hücreli karsinom grubu altında değerlendirilmiştir. Bu tümörlerin bir bölümü Xp11 translokasyon karsinomları kategorisi altında 2004 senesinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak kabul görmüştür (13) (syf. 37).

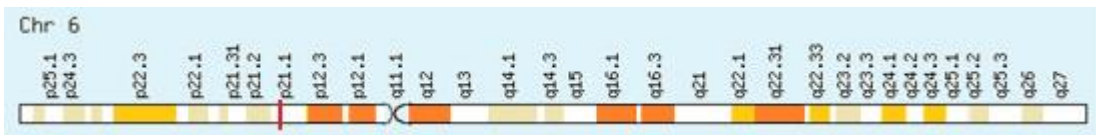
TFEB translokasyon karsinomları ise ilk olarak 2001 yılında Argani ve arkadaşlarınca tarif edilmiştir(14). “MiT ailesi translokasyon renal hücreli karsinomları” grubu altında 2016 senesinde Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına dahil edilmiştir (15).

### 2.2. Etyoloji

t-RCC’lerde izlenen gen füzyonları TFE3 veya TFEB genlerini ilgilendirir. TFE3 ve TFEB helix-loop-helix lösün fermuar (İng. basic-**helix-loop-helix leucine zipper**) transkripsiyon faktörleri MiTF/TFE ailesinin elemanlarıdır. TFE3 geni X kromozomu kısakolunda (Xp11.23), TFEB geni 6. kromozomun kısa kolunda(6p21.1) yer almaktadır.Bu aile içerisinde bulunan diğer üyeler TFEC ve MiTF’dir; henüz bu iki gen ile ilişkili bir RCC alt tipi bildirilmemiştir.



Şekil 2.1. TFE3 geninin X kromozomundaki yerleşimi(16)



Şekil 2.2. TFEB geninin 6. kromozomdaki yerleşimi(17)

TFE3 ve TFEB enerjiye doymuş hücrelerde aktive Rag GTPazlarla etkileşime geçer ve lizozimlere dahil edilir. Lizozomal yüzeyde mTORC1 kompleksi, TFE3 ve



TFEB'yi fosforile ederek 14-3-3 proteiniyle etkileşimini ve böylece sitozolde tutulmalarını sağlar. Hücrel açlık durumunda mTORC1'in inaktivasyonu TFE3'ün serbestleşerek nükleusa geçişine ve birçok genin TFE3 transkripsiyon faktörü aracılı ekspresyonuna izin verir(18).

TFE3 ilk olarak immünglobulin ağır-zinciri içindeki ME3 motifine bağlanan bir protein olarak bulunmuş ve TFEB ile birlikte humoral bağışıklıkta etkili olduğu düşünülmüştür (19). Bu aile elemanlarının mast hücresi, osteoklast, melanositler gibi spesifik hücre tiplerinin gelişim ve çoğalmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yakın zamanda MiTF/TFE ailesi elemanlarının organel biyogenezi, besin tanınması ve enerji metabolizmasında kritik bir role sahip olduğunu düşündüren bulgular tespit edilmiştir (20). TFE3 ve TFEB otofajinin önemli bir transkripsiyonel düzenleyicisi olarak fonksiyon göstermektedir (21). TFEB plasental vaskülarizasyon için gereklidir (22).

MiTF ailesindeki genlerle ilişkili mutasyonlar RCC dışı tümörlerde de gösterilmektedir. PEComaların (23) ve epitelioid hemanjiyoendotelyomaların (24) bir bölümünde, alveoler soft part sarkomda(25) TFE3 translokasyonunun varlığı bir süredir bilinmektedir. t-RCC'lerde TFE3 geninin çok sayıda füzyon partneri tespit edilmiştir. Bu partner genler başlıca PRCC, ASPSCR1 (ASPL), NonO, CLTC, DVL2, RBM10, PSF (SFPQ1), PARP14, LUC7L3, KHSRP, KHDRBS2, MED15 ve GRIPAP1 olarak tespit edilmiştir(7, 26, 27). Farklı bölgelerden gerçekleşen kırılmalar farklı TFE3 izoformları oluşturmaktadır (28).

TFEB translokasyonunun ise RCC haricinde bir neoplazm patogenezinde rolü gösterilebilmiş değildir. Bu gen, 11.kromozom uzun kolunda 11q13'de yerleşim gösteren MALAT1 geni ile füzyon oluşturmaktadır (28).

TFE3 füzyonu ilişkili renal onkogenin moleküler mekanizmaları net olarak anlaşılamamıştır. Üzerinde durulan 3 mekanizma modeli mevcuttur:

- 1- Kayıp aktivite modeli: Gen füzyonu sonrasında tümör baskılayıcı gen fonksiyonunun kaybı
- 2- Yeni çıkan aktivite modeli: Füzyon proteininde değişmiş protein şekli nedeni ile farklı bir aktivitenin ortaya çıkması

3- Değişmiş aktivite modeli: TFE gen füzyonlarında en çok kabul gören hipotezdir. Bu modelde füzyon sonucu, daha gevşek kontrol edilen veya daha aktif çalışan bir promotörün devreye girmesiyle “wild” TFE3 proteini ve bunda bulunan onkogenik aktivite upregüle olur. Nitekim, TFE3 füzyon partnerleri yapısal olarak aktif promotörlere sahip olup TFE3 füzyon proteinleri “wild” TFE3’e göre belirgin artmış seviyelerde izlenmektedir. MALAT1-TFEB füzyonunda ise kimerik bir protein oluşumu yerine “wild” TFEB proteininin overekspresyonu patogeneizde rol oynamaktadır. Bu mekanizmada öngörü, doğal TFE3 ve TFEB genlerinin en azından kısmi olarak onkogenik aktivite gösterdiğiidir.

Bu hipotezler yanısıra TFE3 füzyon ortağı fonksiyonlarında belirgin öneme sahip olması muhtemeldir. TFE3 füzyon partnerlerinin büyük bir kısmı mRNA “splicing” ve mitozda düzenleyici rol oynamaktadır. Örnek olarak NONO ve SFPQ pre-mRNA “splicing” faktörüdür; PRCC’nin “splicing” faktörü içeren komplekslerde ve mitozda rol oynadığı gösterilmiştir (28).

### 2.3. Epidemiyoloji

MiTF translokasyon karsinomları ilk olarak pediatrik hastalarda tanımlanmıştır. Xp11 t-RCC’ler, çocukluk çağı renal hücreli karsinomlarının %20-40’sını, erişkin RCC’lerin %1-4’ünü oluşturmaktadır. Bu oran farklılığına karşın erişkin hasta sayısının, çocuk hastalara göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (29). t(6;11) RCC’ler ender olup ortalama görülme yaşı 30’dur.

Erişkin yaş grubunda kadınlardaki sıklık erkeklerden fazladır (7).

### 2.4. Histopatolojik Özellik

Xp11 translokasyon karsinomlarında en belirgin histopatolojik görünüm epitelioid şeffaf hücreler içeren papiller bir mimarıdır. Neoplastik hücrelerde geniş sitoplazma, belirgin sitoplazmik membran, iri nükleol ve yaygın psammomatöz kalsifikasyonlar sık görülen özelliklerdir (29). Bununla birlikte şeffaf hücreli RCC’yi taklit eden solid ve yuva paterni gösteren şeffaf/granüler sitoplazma, anaplastik / pleomorfik dev hücreler, sarkomatoid değişiklikler, müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom benzeri fokal mikzoid stroma içinde iğsi hücrelerden oluşan fasiküller,

toplayıcı dukt karsinomu benzeri tübüler gelişim, epitelyoid anjiyomyolipom benzeri onkositik içsi morfoloji, karsinoid benzeri trabeküler patern, ürotelyal karsinom benzeri renal pelvik kolonizasyon görülebilmektedir(30, 31).

t(6,11) translokasyon karsinomlarının en karakteristik mikroskopik görünümü, periferde geniş epitelioid hücreler, santralde ise bazal membran benzeri hyalinize materyal çevresinde dizilim gösteren küçük hücrelerden oluşan yuvalardır. Tümör periferinde hapsolmuş renal tübüllerin görülmesi olağandır. Fakat bunun dışında başka morfolojiler de, örn.belirgin hyalinizasyon, papiller RCC benzeri papiller mimari, küçük hücrelerin yokluğunda konvansiyonel RCC benzeri şeffaf hücreli morfoloji, hapsolmuş tübüllerin kistik dilatasyonu nedeniyle kistik morfoloji, tübülökistik karsinom benzeri morfoloji ve az diferansiye sınıflandırılmayan RCC görünümünde yüksek dereceli yuva mimarisi izlenebilmektedir(32-34)

Her iki translokasyon karsinomunda görülen farklı histolojiler, H-E kesit bazlı tanı koymayı zorlaştırmakta ve MiTF translokasyon karsinomlarının atlanmasına ve yanlış tanı almasına neden olmaktadır. Bu nedenle sıra dışı mikroskopik özelliklere sahip vakalarda immünohistokimyasal ve/veya FISH başta olmak üzere yardımcı yöntemlere başvurulması gerekmektedir.

## 2.5. İmmünohistokimyasal Profil

TFE3 transloke karsinomların immünohistokimyasal profiline bakıldığında ilk olarak bu karsinomların sitokeratin ve EMA gibi epitelyal markerları, diğer renal hücreli karsinomların aksine daha düşük oranda eksprese ettiği dikkati çekmektedir (35). Bu bulgu ayırıcı tanıda en sık olarak yer alan şeffaf hücreli RCC, papiller RCC ve kromofob hücreli RCC gibi antitelerden ayırım sağlamaktadır (36).

PAX2 ve PAX8 ile vakaların yarısından fazlasında diffüz kuvvetli pozitiflik görülmektedir. CA9 ile negatif veya fokal/yamasal boyanma izlenmektedir.(37) CD10 ve AMACR ekspresyonunu değerlendiren çalışmalarda vakaların tümünde boyanma izlenmiştir (35). Nadir olarak melanositik markerlar olan Melan-A ve HMB-45 ile boyanma bildirilmiştir (29).

Katepsin K TFE3 translokasyon karsinomlarında spesifik bir marker olup vakaların yaklaşık %50sinde pozitiflik göstermektedir (30). Bununla birlikte farklı

füzyon partnerlerinin varlığında farklı ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir, özellikle PRCC gen partnerine sahip translokasyon karsinomlarında yaygın ekspresyon izlenmekte iken ASPSCR1 gen partnerine sahip translokasyon karsinomlarında ekspresyon izlenmemiştir (38).

TFE3 translokasyon karsinomlarında en sensitif ve spesifik marker, TFE3 transkripsiyon faktörünün C-terminal ucuna bağlanma gösteren TFE3 immünohistokimyasal antikorudur. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda antikorun sensitivitesinin %97,5, spesifitesinin %99,6 olduğu bildirilmiştir (39). Ancak ileriki dönemlerde yapılan çalışmalarda bu antikorun fiksasyon açısından oldukça hassas olduğu ve nativ TFE3 ekspresyonu nedeniyle oluşan zemin boyanmasının teknik olarak boyamanın yorumlanmasını zorlaştırdığı tespit edilmiştir (29). Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda boyanma oranının daha düşük (%68-82) olabileceği görülmüştür (35, 40).

TFEB translokasyon karsinomlarında, TFE3 translokasyon karsinomlarına benzer olarak, sitokeratin ve EMA gibi epitelyal markerları düşük oranda eksprese etmektedir. PAX8 ve CD10 ile vakaların yarısından fazlasında boyanma izlenmiştir. Kathepsin K, Melan-A ve HMB-45 ile yaygın, kuvvetli boyanma izlenmesi bu karsinomların belirleyici özelliklerindedir (41). Ayrıca TFEB translokasyon karsinomlarında füzyon nedeniyle artmış nükleer TFEB proteinini tespit eden TFEB antikorunun spesifik olduğu bildirilmiştir (42).

## 2.6. Prognoz

Xp11 t-RCC'ler ilk tanımlandıklarında daha iyi prognoza sahip oldukları düşünüldü. Ancak sık lenf nodu metastazı ile papiller RCC'lerden daha kötü, şeffaf RCC'lere ise benzer prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. TFE3'ün farklı füzyon partnerlerinin prognozda etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin ASPSCR1-TFE3 translokasyonu gösteren RCC'ler tanı alındığında daha sık ileri evrede karşımıza çıkmaktadır. t(6,11) RCC'ler genel olarak daha iyi prognozludur ancak lenf nodu ve uzak metastaz gösteren hastalar da rapor edilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (karar no:GO 17/587-04) Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2017-15982 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

2000 ve 2018 yılları arasında bölümümüzde renal hücreli karsinom tanısı almış 50 yaş altı tüm hastaların patoloji raporları gözden geçirilmiş, t-RCC tanısı alanlar belirlenmiş ve ayrılmıştır. Yanısıra, tüm 18 yaş altı olgular ve erişkin grupta sınıflandırılmayan kategoride ya da olağan dışı morfolojiye sahip tüm RCC'ler belirlenmiş, bunların kesitleri arşivden çıkarılmış ve yeniden mikroskopik olarak değerlendirilmiştir Yapılan inceleme sonucunda morfolojisi t-RCC ile uyumlu veya şüpheli, ya da bilinen RCC alt tiplerine sokulamayan olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen 89 vaka ön çalışma grubuna dahil edilmiştir.

#### 3.2. Doku Mikrodizilerinin Oluşturulması

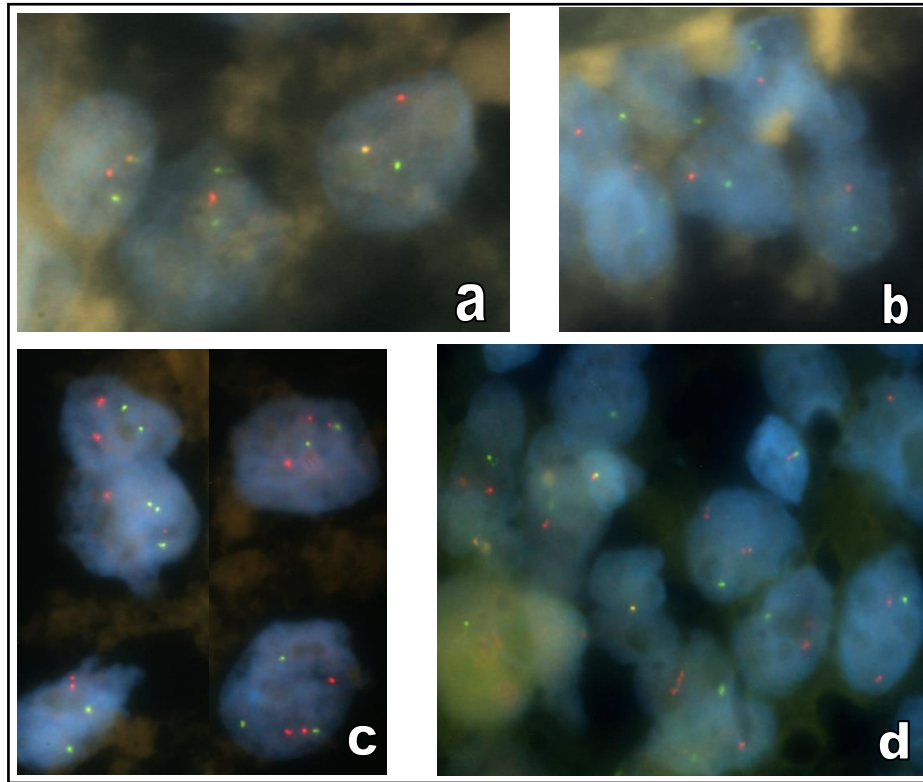
Seksen sekiz olgudan tümörü temsil eden parafin bloklar seçilmiş ve kesitleriyle karşılaştırıldıktan sonra bunlar üzerinde uygun alanlar işaretlenmiştir. İşaretli olan alanlardan 4 mm'lik deri punch biyopsi setleri kullanılarak tümör örnekleri elde edilmiş ve bunlarla manuel olarak doku mikrodizi ("tissue microarray", TMA) blokları hazırlanmıştır.

#### 3.3. Floresan In-situ Hibridizasyon (FISH)

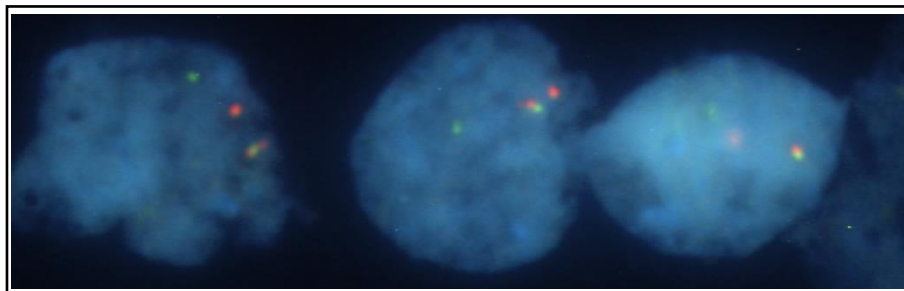
FISH analizi için yukarıda tariflendiği gibi oluşturulan TMA bloklarından elde edilen 4 mm kalınlıkta kesitler kullanılmıştır. Kesitler etüvde 75° C'de 2 saat bekletildikten sonra deparafinizasyon için ksilolde 2x5dk, alkolde 2x5 dk tutulmuştur. Preparat çeşme suyunda yıkandıktan sonra %10'luk Sitrat tampon solüsyonunda 3 dakika yüksek basınçta kaynatılmıştır. Tekrar çeşme suyunda yıkanan preparat 20 dakika süreyle 37° C'de pepsin solüsyonunda tutulmuş, takiben 2x5 dk süreyle PBS (fosfat tampon solüsyonu) ile yıkanıp havada kurutulmuştur. Tamponlu formalinde 10 dakika fikse edildikten sonra tekrar 2x5 dk süreyle PBS (fosfat tampon solüsyonu) ile yıkanıp havada kurutulmuştur. Sonra uygun prob damlatılarak üzeri lamel ve "rubber cement" isimli yapıştırıcıyla kapatılmıştır. Bu

aşamada ZytoLight ® SPEC TFE3 Dual Color Break Apart Probe ve Empire Genomics TFEB Orange / Green format problemleri uygulanmıştır. Preparat Thermo Brite cihazında 80°C'de 5 dk, ardından 38°C'de 18 saat süreli programda bekletilmiş, program sonunda rubber cement ve lamel kaldırılmış, preparat 72°C'deki 2 dakika süreyle SSC(Saline Sodium Chloride)+%0,3 NP40 (Non-idet P40) solüsyonunda yıkanmıştır. Preparat kurduktan sonra DAPI (diamidino-2-fenilindol) damlatılmış, lamelle kapatıldıktan sonra değerlendirmeye kadar geçen sürede +4°C'de karanlık ortamda saklanmıştır.

FISH analizi neticesinde TFE3 geninde kırılma tespit edilen 32, TFEB geninde kırılma tespit edilen 3 olgu bulunmuştur (Resim 1 ve 2).



**Resim 3.1.**TFE3 translokasyonu gösteren hücreler (3.1.a ve 3.1.b: kırılma, 3.1.c: her iki alelede kırılma gösteren hücreler, 3.1.d: kırılma + atipik kromozomal boyanma)

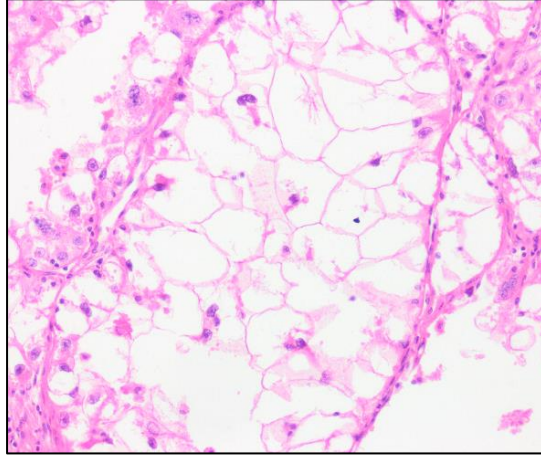


**Resim 3.2.** TFEB translokasyonu gösteren hücreler

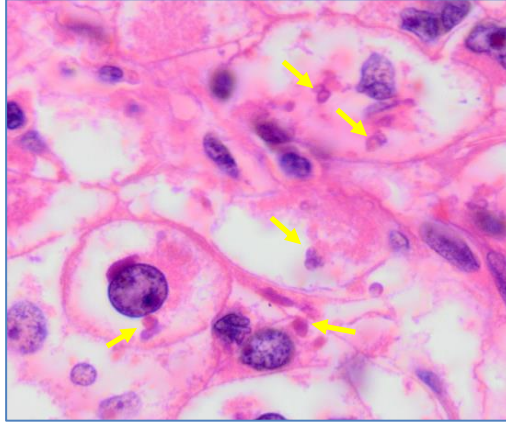
### 3.4. Histopatolojik Kriterlerin Tanımlanması

Otuz beş olgunun patoloji raporlarının ve mikroskopik olarak kesitlerinin yeniden gözden geçirilmesinde alttaki özellikler araştırılmış ve kaydedilmiştir:

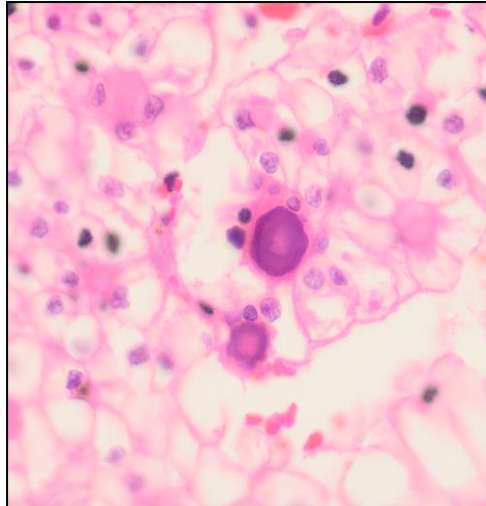
Tümör çapı	
Makroskopik yapı	: Solid / fokal kistik/ multiloküler kistik
Büyüme paterni	: Nodüler -ekspansif / infiltratif
Tübülopapiller mimari	: Tümörün <%20'si, %20-49'u, ≥%50'si
Eozinofilik granüler sitoplazma	: Neoplastik hücrelerin <%20'si, %20-49'u, ≥%50'si
İleri derecede geniş hacimli sitoplazma (Resim 3.3):	Var /yok
İntrasitoplazmik bazofilik cisimcikler (Resim 3.4)	: Var /yok
İntratümöral inflamasyon	: Lenfositik/Nötrofilik ve intense
Distrofik kalsifikasyon	: Var /yok
Psammomatöz kalsifikasyon (Resim 3.5)	: Yaygın-sık/yer yer-seyrek/yok
Papillalarda hyalen korlar (Resim 3.6)	: Yaygın-sık/yer yer-seyrek/yok
Papillalarda ödemli korlar	: Var /yok
Küçük hücre komponenti (bifazik görünüm) (Resim 3.7):	Var /yok
Elek benzeri sitoplazmik vakuolizasyon	: Var /yok
Köpüksü histiyositler	: Var /yok
Hemosiderin yüklü makrofajlar	: Var /yok
Serbest hemosiderin	: Var /yok
Melanin	: Var /yok
Tümör içi hapsolmuş renal tübüller (Resim 3.8)	: Var /yok
Stromal hyalinozis (Resim 3.9)	: Var /yok
Ödematöz stroma (Resim 3.10)	: Var /yok
Leiomyomatöz stroma (Resim 3.11)	: Var /yok
Lenfovasküler invazyon	: Var /yok
Nekroz	: Var /yok
Belirgin hemoraji	: Var /yok
Rabdoid Hücre	: Var /yok
Sarkomatoid pattern	: Var /yok
Renal ven / ven dalcık tutulumu	: Var /yok
Toplayıcı sistem tutulumu	: Var /yok



**Resim 3.3.** Geniş hacimli sitoplazma

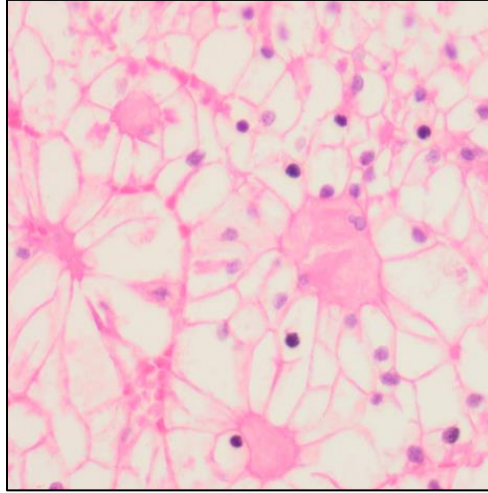


**Resim 3.4.** İntrasitoplazmik bazofilik cisimcik

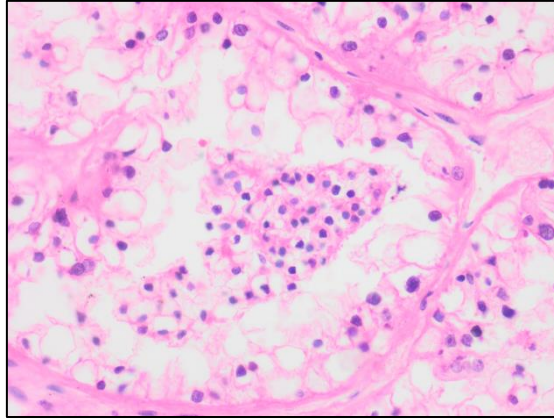


**Resim 3.5.** Psammomatöz kalsifikasyon

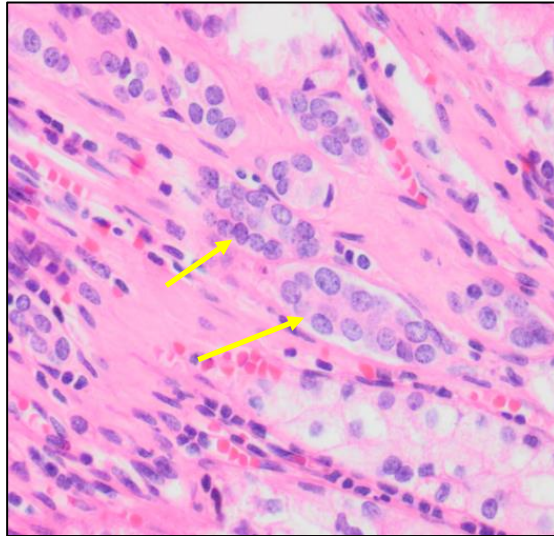




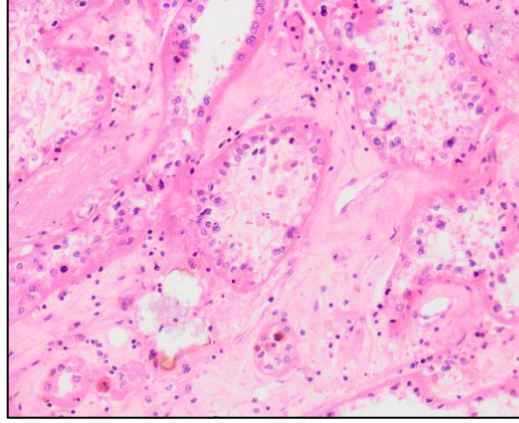
**Resim 3.6.** Papillalarda hyalen korlar



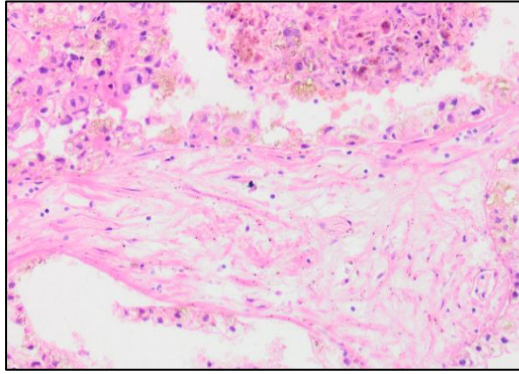
**Resim 3.7.** Küçük hücreler ve bifazik morfoloji



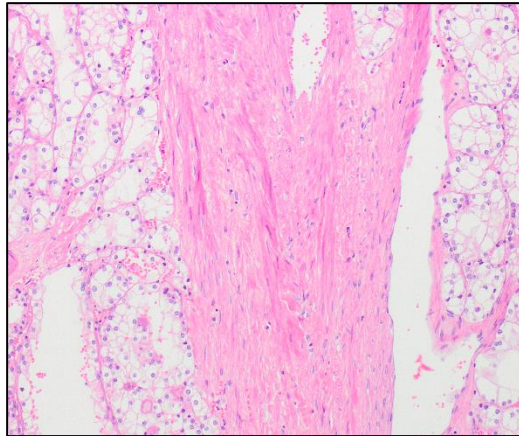
**Resim 3.8.** Tümör içinde hapsolmuş non-neoplastik renal tübüller



**Resim 3.9.** Hyalinize stroma



**Resim 3.10.** Ödemli stroma



**Resim 3.11.** Leiomyomatöz stroma

### 3.5. İmmünohistokimyasal Çalışma ve Değerlendirme

TMA bloklarından hazırlanan kesitlere Leica BOND-Max otomatik boyama (Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya) platformunda pan-keratin, keratin 7, EMA, CD10, PAX8, AMACR, TFE3, TFEB, vimentin, CA9, HMB-45 ve Melan-A için immünohistokimyasal boyamalar gerçekleştirilmiştir (Antikorların özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir). Kısaca;

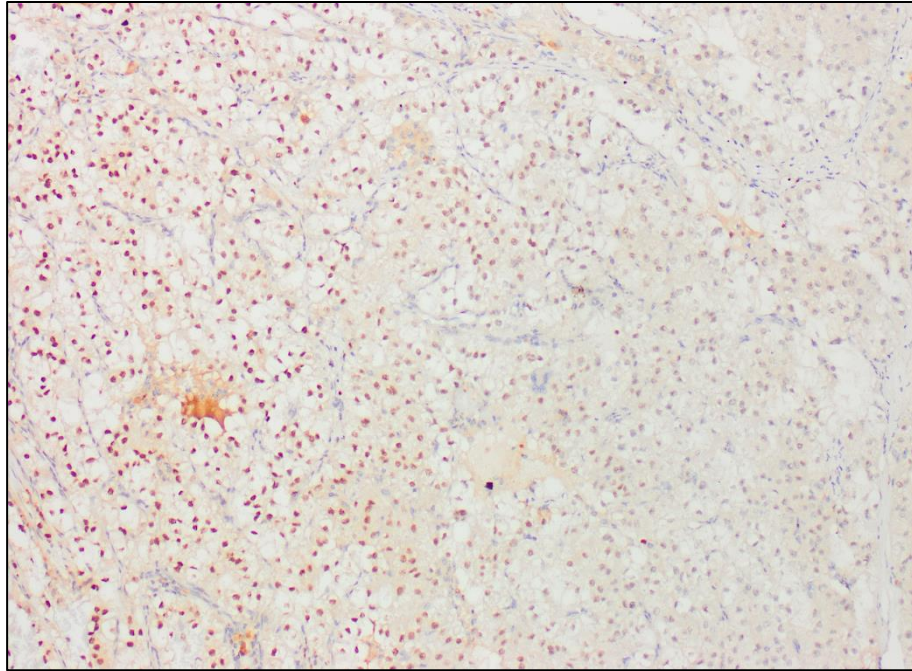
TMA bloklardan pozitif yüklü lamlara 4 µm kalınlıkta alınan doku kesitleri, 75° C’de Bond Dewax çözültisi (Leica Microsystems, kat. no: AR9222) ile deparafinize edilmiştir. % 96’lık alkol serisi ile muamelenin ardından EDTA (Leica Biosystems, Newcastle Ltd., Newcastle Upon Tyne, İngiltere; kat. no: AR9640) içinde 100°C’de 10 dakika süreyle antijen açığa çıkarma işlemi gerçekleştirilmiştir. Akabinde doku kesitleri oda sıcaklığında primer antikorlarla inkübe edilmiştir. Adımlar arasında yıkama için Tris tamponlu salin (Leica Biosystems, kat. No: AR9590) kullanılmıştır. Ardından proteinlerin gösterilmesi için “Bond Polymer Refine Detection” kiti (Leica Biosystems, Newcastle Ltd., Newcastle Upon Tyne, İngiltere; kat. No: DS9800) uygulanmıştır. Kit, sırasıyla endojen peroksidaz aktivitesini blokaj için %3-4’lük hidrojen peroksid (oda sıcaklığında 13 dak.), kullanıma hazır sekonder antikor (oda sıcaklığında 9 dak.), horse radish peroksidaz-IgG polimeri (oda sıcaklığında 9 dak.), 3'-3-diaminobenzidin tetrahidroklorür (DAB) kromojen (oda sıcaklığında 7 dak.) ve karşıt boyama için hematoksilin (oda sıcaklığında 3 dak.) içermektedir.

**Tablo 3.1.** İmmünohistokimyasal analizde kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Dilüsyon	Marka	Klon	Kullanılan Kontroller
Pan-Keratin	1/200	Leica	DE-SQ	Pankreas, karaciğer, tonsil, appendiks
Keratin 7	1/200	Leica	RN7	Pankreas, karaciğer, tonsil, appendiks
EMA	1/250	Neomarkers	GP1.4	Pankreas, karaciğer, tonsil, appendiks
CD10	1/100	Leica	56C6	Pankreas, karaciğer, tonsil, appendiks
PAX8	1/150	Biocare	Bc12	Over kanseri, tiroid
AMACR	1/175	Leica	EPMU1	Prostat adenokarsinomu
TFE3	1/250	Genetex	Polyclonal	PEComa
TFEB	1/400	Genetex	Polyclonal	TFEB t-RCC
Vimentin	1/400	Thermo	V9	Pankreas, karaciğer, tonsil, appendiks
CA9	1/100	Novacastra	TH22	Kolon
HMB45	1/100	Leica	HMB45	Deri, kas, beyin
MelanA	1/400	Leica	A103	Deri, kas, beyin

### 3.5.1. TFE-3

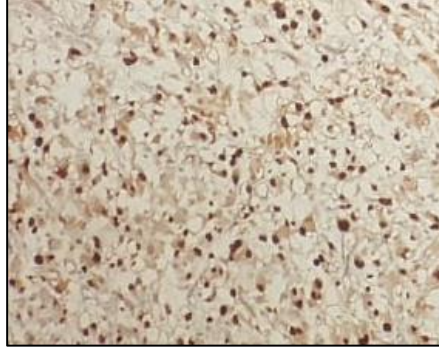
Bu çalışmada  $\geq$ %50 neoplastik hücrede güçlü veya orta şiddette nükleerTFE-3 boyanması pozitiflik olarak değerlendirilmiştir (Resim 3.12).



**Resim 3.12.** Fiksasyon ile bağlantılı olarak doku içerisindeki ekspresyonu değişkenlik sergileyen TFE3 pozitif bir olgu.

### 3.5.2. TFE-B

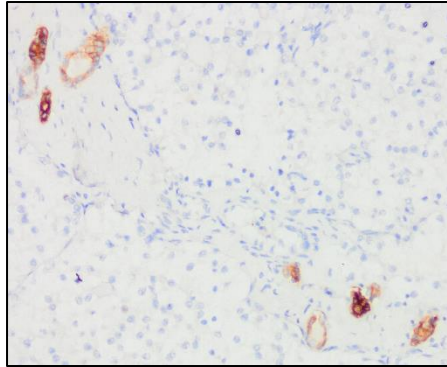
Bu çalışmada  $\geq$ %50 neoplastik hücrede güçlü veya orta şiddette nükleerTFEB boyanması pozitiflik olarak değerlendirilmiştir (Resim 3.13).



**Resim 3.13.** Nükleer TFEB pozitifliği

### 3.5.3. Pan-Keratin

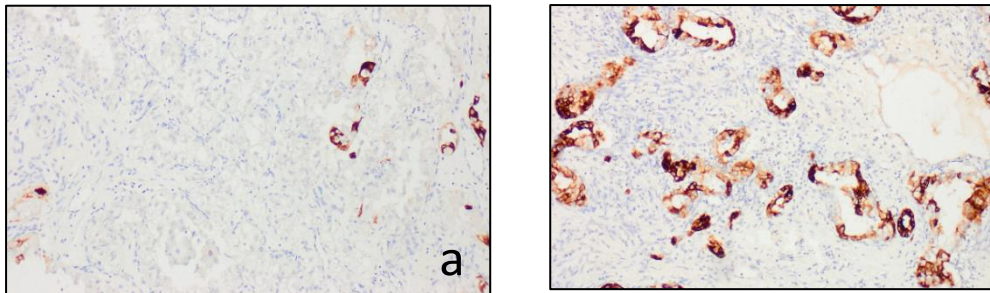
Tümörde Pan-keratin ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlık (% olarak) ve şiddeti (zayıf / kuvvetli) kaydedilmiştir.



**Resim 3.14.** Pan-CK negatif bir vakada entrape tübüllerde pozitiflik

### 3.5.4. Keratin 7

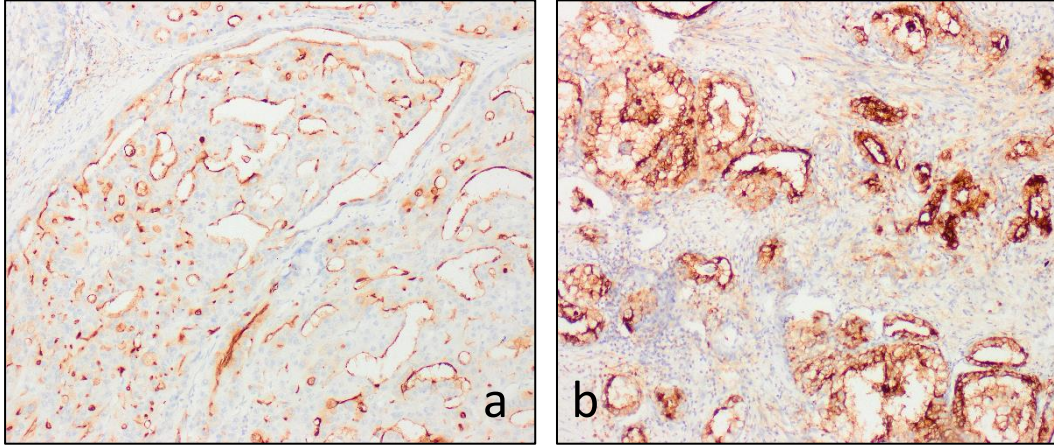
Tümörde keratin 7 ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlık (% olarak) ve şiddeti (zayıf / kuvvetli) kaydedilmiştir (Resim 3.15a ve b).



**Resim 3.15.a ve b.** Farklı yaygınlıkta CK7 eksprese eden 2 ayrı olgu.

### 3.5.5. EMA

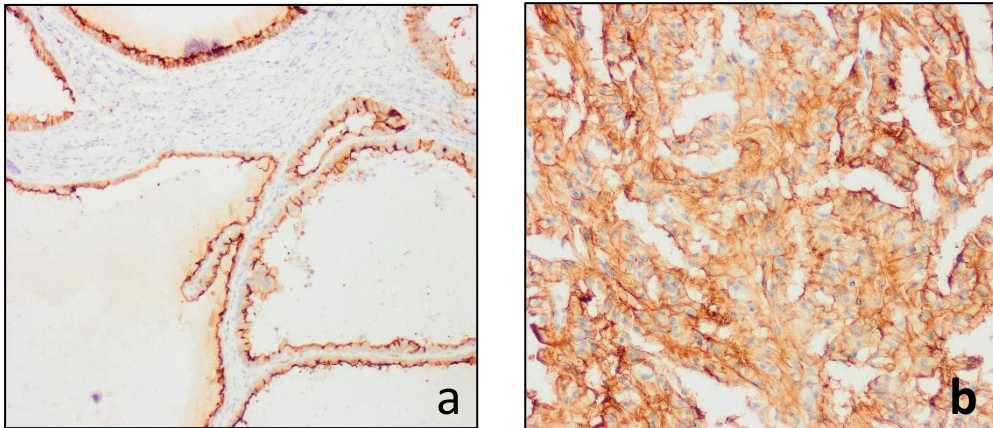
Tümörde EMA ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlık (% olarak) ve hücresel lokalizasyonu kaydedilmiştir (Resim 3.16).



**Resim 3.16.** EMA ile apikal (a) ve membranöz + sitoplazmik (b) pozitivite.

### 3.5.6. CD10

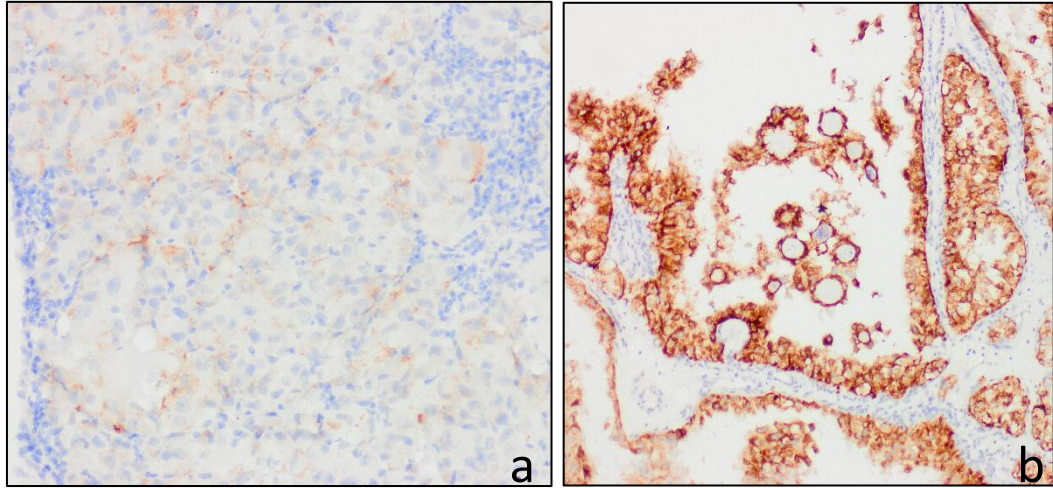
Tümörde CD10 ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlık (% olarak) ve hücresel lokalizasyonu (apikal, membranöz ve/veya sitoplazmik) kaydedilmiştir (Resim 3.17).



**Resim 3.17.** Biri apikal (a), diğeri membranöz ve sitoplazmik (b) CD10 ekspresyonu eden iki ayrı t-RCC.

### 3.5.7. AMACR

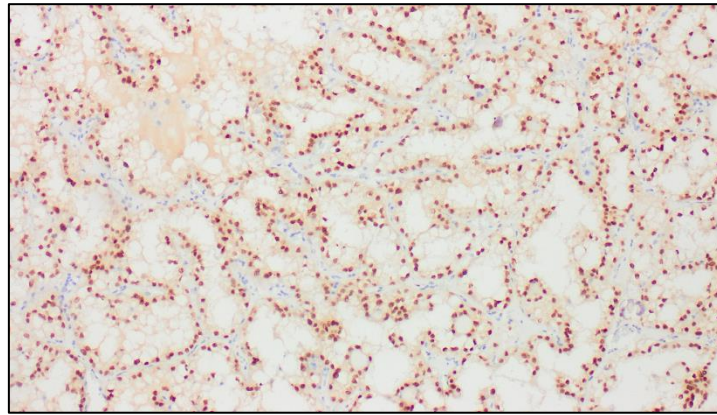
Tümörde Pan-keratin ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlık (%) olarak ve şiddeti (zayıf / kuvvetli) kaydedilmiştir (Resim 3.18).



**Resim 3.18.** Biri fokal ve zayıf (a), diğeri yaygın ve kuvvetli (b) AMACR eksprese eden iki ayrı t-RCC.

### 3.5.8. PAX8

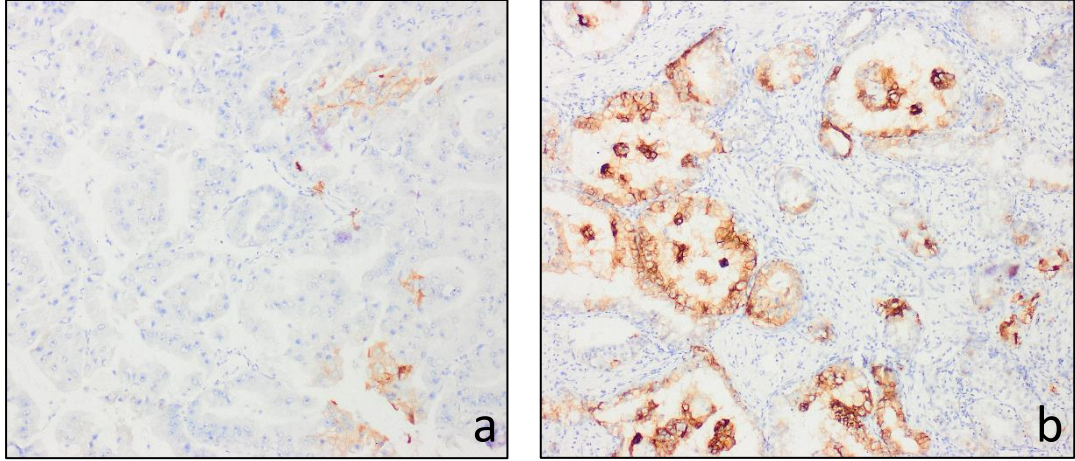
Bu çalışmada PAX8 boyanmasına göre tümörler PAX8 pozitif veya negatif olarak ayrılmıştır (Resim 3.19).



**Resim 3.19.** PAX8 pozitif t-RCC

### 3.5.9. CA9

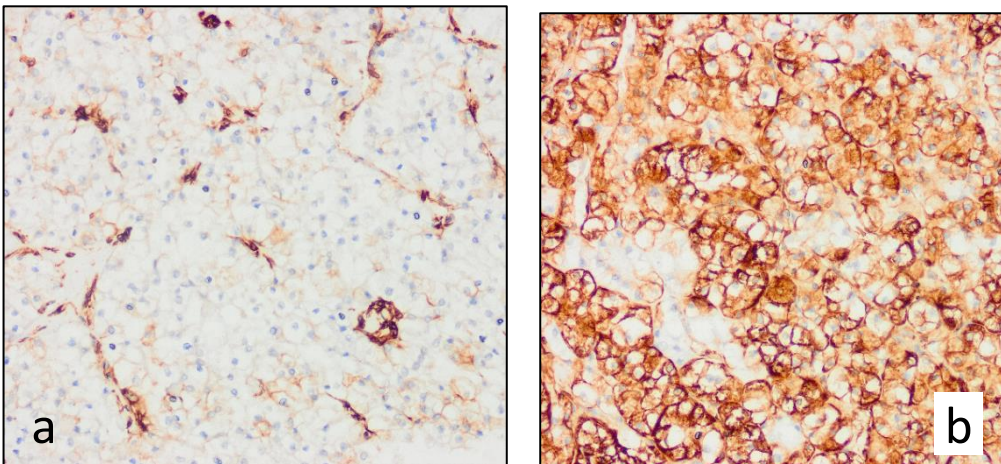
Tümörde CA9 ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlığı (% olarak) kaydedilmiştir (Resim 3.20).



**Resim 3.20.** Fokal (a) ve yaygın (b) CA9 ekspresyonu sergileyen 2 farklı olgu.

### 3.5.10. Vimentin

Tümörde vimentin ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlığı (% olarak) kaydedilmiştir (Resim 3.21).

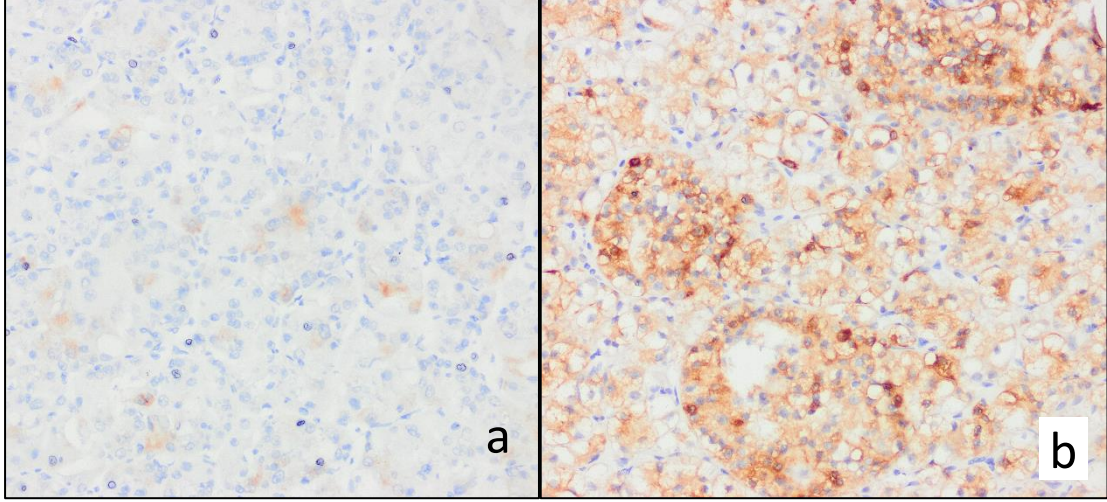


**Resim 3.21.** Biri negatif, diğeri yaygın vimentin ekspresyonu sergileyen 2 farklı olgu.



### 3.5.11. Melan-A

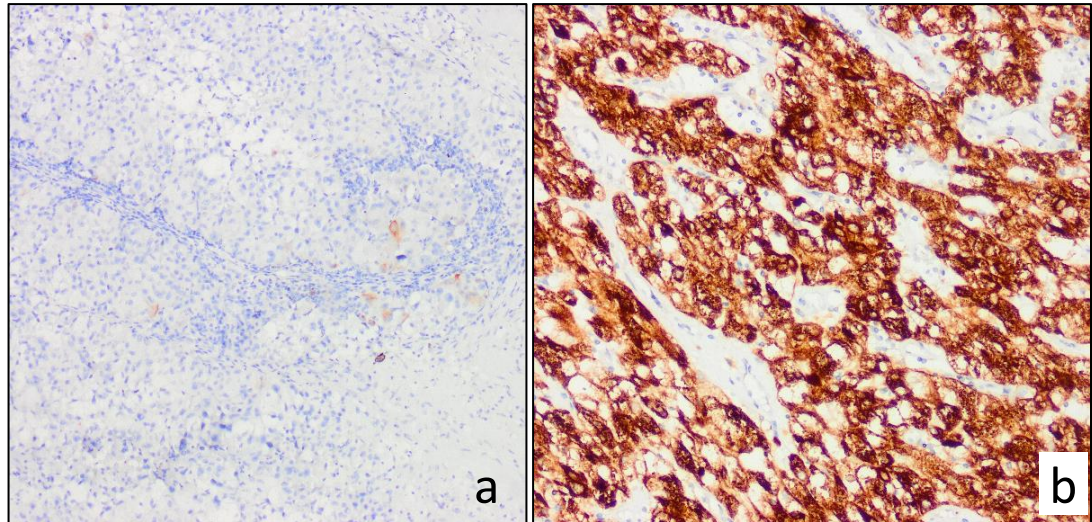
Tümörde Melan-A ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlığı (% olarak) kaydedilmiştir (Resim 3.22).



**Resim 3.22.** Fokal (a) ve yaygın (b) Melan-A ekspresyonu sergileyen 2 ayrı t-RCC.

### 3.5.12. HMB-45

Tümörde HMB-45 ekspresyonu varlığında boyanmanın yaygınlığı (% olarak) kaydedilmiştir (Resim 3.23).



**Resim 3.23.** Fokal (a) ve yaygın (b) HMB-45 ekspresyonu sergileyen 2 farklı olgu.

### 3.6. Moleküler Çalışmalar

Çalışmaya dahil edilen olguların parafin bloklarından 20 µm'lik 4'er kesit alınmış ve RNA izolasyonu için kullanılmıştır. İzolasyon Recover All Kit (Thermo) ile gerçekleştirilmiştir. İşlem sonrasında spektrofotometrik (NanoDrop cihazı kullanılarak) analizler ile elde edilen RNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlenmiştir. 260/280 ve 260/230 oranları 1.50'in altında olan örnekler sodyum asetat/etanol karışımı kullanılarak manuel olarak saflaştırılmıştır. Örneklerden 100'er nano gram alınarak cDNA sentezi yapılmıştır. cDNA sentezi için New England Biolabs First Strand cDNA sentez kit kullanılmıştır.

Bilinen füzyonların saptanması için kantitatif Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analizine başvurulmuştur. İlk olarak literatür bilgisi göz önüne alınarak olası füzyon bölgelerine yönelik primer tasarlanmıştır. Hedef ampliconun 200 baz çiftinden kısa olması ve primerlerin etkinliklerinin hesaplanması bu aşamada kritik öneme sahiptir. RT-PCR işlemi için Qiagen Rotor Gene cihazı kullanılmıştır. Reaksiyon hacmi 20 ul olacak şekilde her bir kuyucukta gerçekleşen reaksiyon, SYBR green Master mix; forward primer, reverse primer ve saf su içermektedir. Cihazın Termal cycling koşulları şu şekilde ayarlanmıştır. Pre-run: 50°C'de 2 dakika, 95°C'de 10 dakika'dan oluşur. Bir döngü 95°C'de 15 saniye ve 60°C'de 60 saniye'den oluşmak üzere 40 döngü yapılmıştır. Delta delta Ct (ddCt) yöntemini kullanarak analiz edilmiştir.

### 3.7. Klinik Veriler

Hastalara ait demografik ve klinik bilgilere Hacettepe Üniversitesi dijital hasta bilgi sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik evre, operasyon tarihleri, takip süreleri, varsa rekürrens, metastaz ve ölüm durumları ve tarihleri kaydedilmiştir.

### 3.8. İstatistik

Olgulara ait veriler "IBM-SPSS Statistics 23" medikal istatistik paket programına aktarılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri, sayısal değişkenler için ortanca, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Sağ kalım sürelerinin hesaplanmasında

Kaplan Meier analizi ile sağ kalım eğrileri çizilmiş, log-rank testi ile sağ kalımlar ve çeşitli diğer değişkenler arasındaki ilişkiler tek değişkenli olarak incelenmiştir. Çok değişkenli sağ kalım analizi için geriye doğru değişken eleme tekniği ile Cox orantısal hazard regresyon analizi kullanılmıştır. Bütün kullanılan istatistiksel testler için, yanılma düzeyi ( $\alpha$ ) 0,05 olarak seçilmiş ve 0,05'den küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

DFS (“disease-free survival” –hastalıksız sağ kalım) tanıdan progresyon veya rekürrense kadar geçen süre, OS (“overall survival” - genel sağ kalım) ise tanıdan lme kadar geçen süreyi ifade etmektedir.

## 4. BULGULAR

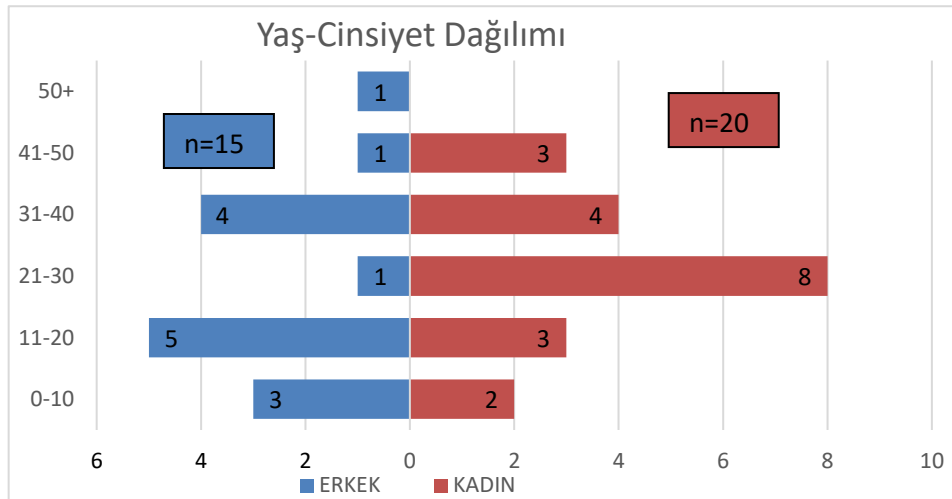
### 4.1. FISH ile yapılan ön eleme

Yapılan FISH çalışmasında 89 vakadan 32'sinde TFE3, 3'ünde TFEB gen kırılması tespit edilmiştir. Bu olgular t-RCC olarak kabul edilmiş ve temel çalışma grubumuzu oluşturmuştur.

### 4.2.Genel Bulgular

Tanı anındaki ortalama yaş 26,2, yaş aralığı 3-52'dir. Olguların 20'si (%57,1) kadın, 15'i (%42,9) erkektir (Tablo 2).

**Tablo 4.1.** Hastaların cinsiyet-yaş dağılımı



Olgularımızdan 4'ünün klinik takibine ulaşamamıştır. Klinik takibi olan 31 hastanın 25'i (%80,7) hayattadır, 6'sı (%19,3) hastalığa bağlı olarak yaşamını kaybetmiştir.

Uygulanan cerrahi 11 hastada parsiyel nefrektomi, 18'inde radikal nefrektomi, 4 kişide radikal nefrektomi+adrenalektomidir. İki olguda ameliyat şekline ait bilgiye ulaşamamıştır.

Tümör lokalizasyonu kaydedilmiş 33 vakadan 20'si sağ böbrek, 13'ü sol böbrek yerleşimlidir. Sağ böbrekte lokalize vakaların 4'ü üst polde, 3'ü üst pol-orta kesim birleşiminde, 4'ü orta kesimde, 2'si alt pol-orta kesim birleşiminde, 1'i alt

polde lokalize olup, 2'si neredeyse tüm böbreği işgal etmiştir (4 vakada böbrek içi yerleşim bölgesi bilinmemektedir). Sol böbrekte lokalize vakaların 6'sı üst polde, 3'ü alt pol-orta kesim birleşiminde, 2'si alt polde lokalize olup, 1'i hemen tüm böbreği işgal etmiştir (1 olgunun böbrek içindeki lokalizasyonu belirsizdir).

TFE3 translokasyon RCC'lerin 15 (%51,7)'i pT1, 3 (%10,3)'ü pT2, 7 (%24,1)'si pT3, 4 (%13,8)'ü pT4'dür; bir olguda pT evresi belirlenememiştir (Tablo 3) . En geniş tümör çapı 2 cm ve 20 cm arasında değişim göstermektedir (ortalama 8,4 cm). 7 (%24,1; n=29) tümörde perirenal yağ dokusu, 11 (%37,9; n=29)'inde renal sinüs, 9 (%32,1; n=28)'unda renal ven dalcık invazyonu, 5 (%17,2; n=29)'inde pelvikalisiyel tutulum, 9 (%32,1; n=28)'unda bölgesel lenf nodu, 2 (%6,8; n=29)'sinde adrenal metastaz mevcuttur.

TFEB translokasyon RCC'lerde tümörde en geniş çap 4,5 - 6 cm arasındadır (ortalama 5,5 cm). Bu tümörlerin tümü pT1'dir. Perirenal yağ dokusu, renal sinüs ve renal ven invazyonu, pelvikalisiyel tutulum, lenf nodu ve adrenal metastaz izlenmemiştir.

**Tablo 4.2.** Patolojik evre

	TFE3 t-RCC	TFEB t-RCC
pT evresi	(n=29) pT1= 15 (%51,7) pT2= 3 (%10,3) pT3= 7 (%24,1) pT4= 4 (%13,8)	(n=3) pT1=3 (%100) pT2= 0 pT3= 0 pT4= 0
Çap	Ortalama 8,2 cm (2-20cm)	Ortalama 5,5 cm (4,5-6 cm)
Perirenal yağ doku invazyonu	(n=29) 7 (%24,1)	-
Renal sinüs invazyonu	(n=29) 11 (%37,9)	-
Renal ven invazyonu	(n=28) 9 (%32,1)	-
Pelvikalisiyel tutulum	(n=29) 2 (%6,8)	-
Gerota fasya tutulumu	(n=29) 4 (%13,7)	-
Bölgesel lenf nodu metastazı	(n=28) 9 (%32,1)	-

#### 4.3. Histomorfolojik Bulgular (Tablo 4)

##### 4.3.1. TFE3 t-RCC'lerde Histomorfoloji

22 (%75,9; n=29) olgu nodüler/iyi sınırlıdır, 7 (%24,1; n=29)'si infiltratif gelişim paterni sergilemektedir; 15 (%53,6; n=28)'i solid, 9 (%32,1; n=28)'u yer yer kistik, 4 (%14,3; n=28)'ü multiloküler kistik yapıya sahiptir. 14 olguda (%43,8; n=32) tümör içine hapsolmuş non-neoplastik renal tübüller dikkati çekmiştir.

Köpüksü histiyosit 8 (%25; n=32) tümörde gözlenmiştir. 12 olguda lenfosit (%30 hafif şiddette, %3,3 orta şiddette ve %6,7 ağır şiddette) ve 1 (%3,3) tümörde polimorfonükleer lökositlerden zengin inflamatuvar reaksiyon saptanmıştır. Hemosiderin yüklü makrofajlar 21 (%65,6; n=32), serbest hemosiderin 18 (%56,25; n=32)'inde, geniş hemorajik alanlar 8 (%25) tümörde mevcuttur.

Tümör içi nekroz 13 olguda (%43,3; n=30) vardır. Lenfovasküler permeasyon 16 (%53; n=30) vakada gözlenmiştir.

İleri derecede geniş hacimli sitoplazma 5 (%15,6; n=32) tümörde mevcuttur. Bir olguda (%3,1; n=32) neoplastik sitoplazmalarda elek benzeri görünüme yol açan vakuolizasyon dikkati çekmiştir. Neoplastik hücrelerin 12 tümörde (%37,5; n=32) <%20'si, 5 olguda (%15,6; n=32) %20-49'u ve 15 tümörde (%46,9; n=32) ≥%50'si eozinofilik granüler boyanma özelliğindedir. Tümörlerin 8'inde (%25; n=32) intrasitoplazmik iri granüller şeklinde bazofilik cisimcikler dikkati çekmiştir. Bir tümörde (%3,1; n=32) melanin pigmenti saptanmıştır. İki olgu (%6,3; n=32) TFE3 t-RCC benzeri küçük hücre komponenti ile bifazik görünüme sahiptir.

13 RCC'de (%40,6; n=32) kitlenin <%20'si, 7 olguda (%21,9; n=32) %20-49'u ve 12 RCC'de (%37,5; n=32) ≥%50'si tübülopapiller pattern sergilemektedir. Hyalen korlar 20 tümörde gözlenmiştir; bunların 10'unda (%37,5; n=32) sık, diğer 10'unda (%31,3; n=32) yer yer ve seyrek.

Stroma 8 tümörde (%25; n=32) leiomyomatöz, 1 tümörde (%3,1; n=32) hyalinize ve 1 (%3,1; n=32) diğerinde ödematöz niteliktedir. 12 (%37,5; n=32)'si psammomatöz kalsifikasyon içermemekte, 5 (%15,6; n=32)'i yer yer ve seyrek sıklıkta, 15 (%46,9; n=32)'i yaygın ve sık olarak psammomatöz kalsifikasyon içermektedir.

1 (%3,1; n=32) olguda sarkomatoid morfoloji, 1 (%3,1; n=32) başka olguda rabdoid hücreler saptanmıştır

#### 4.3.2. TFEB t-RCC'lerde Histomorfoloji

Tümünde nodüler gelişim izlenmiştir; 1 (%33,3)'i solid, 1 (%33,3)'i yer yer kistik, 1 (%33,3)'i multiloküler kistik yapıdadır. Tümünde (n=3) tümör içine hapsolmuş non-neoplastik renal tübüller dikkati çekmiştir.

2 olgu (%6,7) hafif şiddette lenfositik hücre infiltrasyonu içermektedir. Hemosiderin yüklü makrofajlar 2 (%66,7), serbest hemosiderin 1 (%33,3)'inde, geniş hemorajik alanlar 1 (%33,3) tümörde mevcuttur.

Tümör içi nekroz veya lenfovasküler permeasyon saptanmamıştır.

İleri derecede geniş hacimli sitoplazma 1 (%33,3) tümörde mevcuttur. Bir olguda (%33,3) neoplastik sitoplazmalarda elek benzeri görünüme yol açan vakuolizasyon dikkati çekmiştir. Bir (%33,3) tümörde neoplastik hücrelerin %20-49'u ve 2 (%66,7) tümörde  $\geq$ %50'si eozinofilik granüler boyanma özelliğindedir. Tümörlerin 1'inde (%33,3) intrasitoplazmik iri granüller şeklinde bazofilik cisimcikler dikkati çekmiştir. İki olguda (%66,7) küçük hücre komponenti ve bifazik görünüme vardır.

Bir olguda kitlenin <%20'si, ikincisinde %20-49'u ve kalan 1 olguda  $\geq$ %50'si tübülopapiller pattern sergilemektedir. Hyalen korlar yaygın ve sık olarak 2 tümörde, seyrek olarak 1 tümörde gözlenmiştir.

Bir tümör leiomyomatöz stromaya sahiptir. İki olgu seyrek psammomatöz kalsifikasyon içermektedir.

**Tablo 4.3.** Histomorfolojik bulgular

<b>Histomorfolojik bulgular</b>	<b>TFE3</b>	<b>TFEB</b>
Lenfovasküler invazyon	16 (%53,3)	0/3
Nekroz	13 (%43,3)	0/3
İntratümöral inflamasyon	-Lenfositik 9/30 Hafif 1/30 Orta 2/30 Yoğun -Polimorfonükleer 1/30 Yoğun	-Lenfositik 1/3 Hafif
Gelişim paterni	22/29 Nodüler 7/29 İnfiltratif	3/3 Nodüler
Yapı	15/28 Solid 9/28 Yer yer kistik 4/28 Multiloküler	1/3 Solid 1/3 Yer yer kistik 1/3 Multiloküler
Eozinofilik sitoplazma	12/32: <%20 5/32: %20-49 15/32: ≥%50	1/3: %20-49 2/3: ≥%50
Tübülopapiller mimari	13/32: <%20 7/32: %20-49 12/32: ≥%50	1/3: <%20 1/3: %20-49 1/3: ≥%50
Psammomatöz kalsifikasyon	12/32 yok 5/32 yer yer/seyrek 15/32 yaygın/sık	1/3 yok 2/3 yer yer/seyrek
Distrofik kalsifikasyon	15/32	0/3
Hyalen korlar	12/32 yok 10/32 yer yer/seyrek 10/32 yaygın/sık	2/3
Küçük hücre(bifazik) komponenti	2/32	2/3
Köpüksü histiyositler	8/32	0/3
Hemosiderin yüklü makrofajlar	21/32	2/3
Serbest hemosiderin	18/32	1/3
Melanin	1/32	0/3
Elek benzeri görünüm(vakuolizasyon)	1/32	1/32
Ödemli korlar	1/32	0/3
Hapsolmuş renal tübül	14/32	3/3
Geniş hacimli sitoplazma	5/32	1/3
Rabdoid Hücre	1/32	0/3
Sarkomatoid pattern	1/32	0/3
Leiomyomatöz stroma	8/32	1/3
Hyalen stroma	1/32	0/3
Ödemli stroma	2/32	0/3
Sitoplazmik cisimcik	8/32	1/3
Belirgin Hemoraji	8/32	1/3



#### 4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

İn situ hibridizasyon yöntemi ile MiTF translokasyon RCC tanısı almış olan olgulara immünohistokimyasal özelliklerinin tespit edilmesi amacıyla TFE3, TFEB, pan-keratin, keratin 7, EMA, CD10, PAX8, AMACR, CA9, vimentin, HMB-45 ve Melan-A immünohistokimyasal çalışmaları uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir.

##### 4.4.1. TFE3 t-RCC'lerde immünohistokimyasal profil

a) TFE3:21 (%65,6)'i pozitif, 2'si şüpheli pozitifdir.

b) TFEB: Olgularda boyanma izlenmemiştir.

c) Pan-Keratin (AE1/3): 21 (%65,6)'i negatif olup, 4 (%12,5)'ü %1 oranında, 1 (%3,1)'i %10 oranında zayıf şiddette, 1 (%3,1)'i %20 oranında zayıf şiddette, 1 (%3,1)'i %30 oranında kuvvetli, 1 (%3,1)'i %40 oranında zayıf şiddette, 1 (%3,1)'i %80 oranında, 1 (%3,1)'i de diffüz olarak boyanma göstermektedir.

d) Keratin 7: 27 (%84,4)'si negatif olup, 1 (%3,1)'i %3, 2 (%6,2)'si %5, 1 (%3,1)'i %10 oranında ve 1 (%3,1)'i %80 oranında pozitif boyanma göstermektedir.

e) EMA: 6 (%18,8)'sı negatif olup, 14 (%43,8)'ü %1-5 arasında, 2 (%6,3)'si %6-10 arasında, 4 (%12,5)'ü %20, 1 (%3,1)'i %25, 2 (%6,3)'ü %30, 1 (%3,1)'i %40, 1 (%3,1)'i %75, 1 (%3,1)'i %90 oranında pozitif boyanma göstermektedir.

f) CD10: 2 (%6,3)'si negatif olup, 2 (%6,3)'si %1-5 arasında, 1 (%3,1)'i %10, 1 (%3,1)'i %30, 2 (%6,3)'si %40, 1 (%3,1)'i %60, 2 (%6,3)'si %70, 3 (%9,3)'ü %80, 1 (%3,1)'i %90, 17 (%53,1)'si %100 (diffüz) boyanma göstermiştir. Boyanmalar 20'sinde apikal, 15'inde membranöz, 10'unda sitoplazmik niteliktedir.

g) AMACR: 22 (%68,8)'si negatif olup, 4 (%12,5)'ü %1-5 arasında, 1 (%3,1)'i %40, 2 (%6,3)'si %40, 1 (%3,1)'i %60, 1 (%3,1)'i %70, 1 (%3,1)'i %100 oranında boyanma göstermektedir. %60, %70 ve %100 oranında ekspresyon gösteren 3 vaka kuvvetli, diğer 5 vaka zayıf boyanma şiddetine sahiptir.

h) PAX8: 7 (%21,9)'si negatif olup 24 (%75)'ü pozitif ekspresyon göstermektedir. 1 vakada (%3,1) şüpheli boyanma görülmüştür.

i) CA9: 21 (%65,6)'si negatif olup, 5 (%15,6)'i %1-5 arasında, 1 (%3,1)'i %10, 1 (%3,1)'i %20, 1 (%3,1)'i %25, 2 (%6,3)'si %30, 1 (%3,1)'i %60 oranında boyanma göstermektedir.

j) Vimentin: 13 (%40,6)'ü negatif olup 2 (%6,3)'si %1-5 arasında, 4 (%12,5)'ü %10, 1 (%3,1)'i %20, 2 (%6,3)'si %30, 1 (%3,1)'i %50, 1 (%3,1)'i %70, 1 (%3,1)'i %80, 7 (%21,9)'si %100 civarında boyanma göstermektedir.

k) Melan-A: 24 (%75)'ü negatif olup 1 (%3,1)'i %50, 1 (%3,1)'i %70, 6 (%18,8)'i %100 hücrede boyanma göstermektedir.

l) HMB45: 23 (%71,9)'ü negatif olup 6 (%18,8)'i %50, 2 (%6,3)'i %50, 1 (%3,1)'i %100 alanda boyanma göstermektedir.

#### 4.4.2. TFEB t-RCC'lerde immünohistokimyasal profil

a) TFE3: 2'si pozitif, 1'i şüpheli pozitifdir.

b) TFEB: Vakalardan 1'i pozitif boyanma göstermiştir.

c) Pan-keratin (AE1/3): 2 (%66)'si negatif olup 1 (%33)'i 40 oranında boyanma göstermiştir.

d) Keratin 7: Vakalarda boyanma saptanmamıştır.

e) EMA: 1 (%33,3)'si %5, 2 (%66,7)'si %20 hücrede boyanma göstermiştir.

f) CD10: 1 (%33,3)'i negatif olup, 1 (%33,3)'i %5, 1 (%33,3)'i %80 yaygınlıkta boyanma göstermektedir. Boyanmalar membranöz + sitoplazmik niteliktedir.

g) AMACR: 2 (%66,7)'si negatif olup, 1 (%33,3)'i %100 (diffüz) yaygınlıkla kuvvetli boyanma göstermektedir.

h) PAX8: 2 (%66,7)'si negatif olup 1 (%33,3)'i pozitif ekspresyon göstermektedir.

i) Vimentin: 1 (%33,3)'i %70, 2 (%66,7)'si %100 (diffüz) boyanma göstermektedir.

j) Melan-A: 1 (%33,3)'i %30, 2 (%66,7)'si %100 (diffüz) hücrede boyanma göstermektedir.

k) HMB45: 2 (%66,7)'si %5, 1 (%33,3)'i %20 hücrede boyanma göstermektedir.

#### 4.5. İstatistiksel Analiz Sonuçları

##### 4.5.1. Yaşam Analizi Sonuçları

Takip sonuçlarına ulaşılabilen hastalarda genel sağ kalım (OS) ve hastalıksız sağ kalım (DFS) analizleri yapılmıştır. TFEB t-RCC olguların tümü (n=3) hayatta olduğundan dolayı OS ve DFS analizi yapmak söz konusu olmamıştır. TFE3 t-RCC hastalarının 28'inde OS, 26'sında DFS verilerine ulaşılmıştır.

Tüm değişkenlerin alt gruplarının OS ve DFS açısından farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Kaplan Meier sağ kalım analizi ile değerlendirilmiş olup Log-Rank test sonuçları Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Değişken gruplarının Kaplan-Meier genel sağ kalım oranları ve p değerleri

Değişkenler	Genel Sağkalım %	p değeri (OS)
Yaş 18		
<18	83,3	
18≤	77,3	0,84
Yaş 40		
<40	78,3	0,967
40≤	80,0	
Cinsiyet		
Erkek	63,6	0,127
Kadın	88,2	
Cerrahi tipi		
Parsiyel Nefrektomi	100	
Radikal Nefrektomi	68,4	0,064
Çap_4		
≤4	100	
4<	76,9	0,435
Çap_7		
≤7	93,8	
7<	58,3	0,018
Çap_10		
≤10	85,7	
10<	57,1	0,069
Çap_4,7,10		0,068
≤4	100	
4<x≤7	92,3	
7<x≤10	66,7	
10<	50	
T evresi		0,049
T1	93,3	
T2	66,7	
T3	71,4	
T4	33,3	

**Tablo 4.4 (Devam).** Değişken gruplarının Kaplan-Meier genel sağ kalım süreleri ve p değerleri

Perirenal yağ doku invazyonu		
Yok	86,4	
Var	50	0,045
Pelvikalisiyel tutulum		
Yok	83,3	
Var	50	0,012
Renal sinüs invazyonu		
Yok	88,9	
Var	60	0,033
Renal ven invazyonu		
Yok	89,5	
Var	50	0,009
Lenf nodu metastazı		
Yok	94,1	
Var	66,7	0,067
Adrenal tutulum		
Yok	81,5	
Var	0	0,006
Cerrahi sınır pozitifliği		
Negatif	84,6	
Pozitif	0	<0,001
Lenfovasküler invazyon		
Yok	100	
Var	57,1	0,006
Nekroz		
Yok	93,8	
Var	50	0,003
Büyüme paterni		
Nodüler	85	
İnfiltratif	66,7	0,154
Yapı		
Solid	61,5	0,061
Fokal kistik	100	
Multiloküler kistik	100	
İnflamatuar reaksiyon		0,126
Yok	86,7	
Hafif	75	
Şiddetli	33,3	
Eozinofilik sitoplazma		0,03
<%20	91,7	
%20-%50	87,5	
%50<	50	
Tübülopapiller mimari		0,527
<%20	66,7	
%20-%50	85,7	
%50<	88,9	

**Tablo 4.4 (Devam).** Değişken gruplarının Kaplan Meier genel sağ kalım süreleri p değerleri

Psammom cisimciği		0,016
Yok	50	
Seyrek / yer yer	85,7	
Yaygın	100	
Hyalen kor		0,002
Yok	45,5	
Seyrek / yer yer	100	
Yaygın	100	
Bifazik morfoloji		
Yok	76,9	0,394
Var	100	
Leimyomatöz stroma		
Yok	81	
Var	71,4	0,437
Sitoplazmik cisimcik		
Yok	76,2	0,704
Var	85,7	
Hapsolmuş renal tübül		
Yok	71,4	0,393
Var	85,7	

**Tablo 4.5.** Değişken gruplarının Kaplan Meier hastalıksız sağ kalım süreleri ve p değerleri

Değişkenler	Hastalıksız Sağkalım %	p değeri (DFS)
Yaş_18		
<18	66,7	
18≤	60	0,816
Yaş_40		
<40	68,2	
40≤	25	0,033
Cinsiyet		
Erkek	45,5	0,117
Kadın	73,3	
Cerrahi tipi		
Parsiyel Nefrektomi	100	
Radikal Nefrektomi	44,4	0,01
Çap_4		
≤4	100	
4<	58,3	0,254
Çap_7		
≤7	80	
7<	36,4	0,01
Çap_10		
≤10	73,7	
10<	28,6	0,021

**Tablo 4.5 (Devam).** Değişken gruplarının Kaplan Meier hastaliksız sağ kalım süreleri ve p değerleri

Çap_4,7,10		0,049
≤4	100	
4<x≤7	75	
7<x≤10	40	
10<	33,3	
T evresi		0,045
T1	78,6	
T2	50	
T3	57,1	
T4	0	
Perirenal yağ doku invazyonu		
Yok	75	
Var	16,7	0,001
Pelvikalisiyel tutulum		0,272
Yok	63,6	
Var	50	
Renal sinüs invazyonu		
Yok	75	
Var	40	0,003
Renal ven invazyonu		
Yok	76,5	
Var	37,5	0,031
Lenf nodu metastazı		
Yok	80	
Var	44,4	0,09
Adrenal tutulum		
Yok	64	
Var	0	0,019
Cerrahi sınır pozitifliği		
Negatif	66,7	
Pozitif	0	0,001
Lenfovasküler invazyon		
Yok	100	
Var	28,6	<0,001
Nekroz		
Yok	92,9	
Var	30	<0,001
Büyüme paterni		
Nodüler	77,8	
İnfiltratif	33,3	0,028
Yapı		0,006
Solid	41,7	
Fokal kistik	100	
Multiloküler kistik	100	
İnflamatuvar reaksiyon		0,03
Yok	78,6	
Hafif	71,4	
Şiddetli	0	

**Tablo 4.5 (Devam).** Değişken gruplarının Kaplan Meier hastalıksız sağ kalım süreleri ve p değerleri

Eozinofilik sitoplazma		0,002
<%20	90	
%20-%50	62,5	
%50<	25	
Tübülopapiller mimari		0,166
<%20	40	
%20-%50	85,7	
%50<	66,7	
Psammom cisimciği		0,006
Yok	30	
Seyrek / yer yer	83,3	
Yaygın	80	
Hyalen kor		0,001
Yok	27,3	
Seyrek / yer yer	100	
Yaygın	75	
Bifazik morfoloji		
Yok	52,4	0,072
Var	100	
Leimyomatöz stroma		
Yok	57,9	0,678
Var	71,4	
Sitoplazmik cisimcik		
Yok	57,9	0,799
Var	71,4	
Hapsolmuş renal tübül		
Yok	50	0,217
Var	75	

Genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan faktörlerin detaylı incelemesi aşağıda yapılmıştır. Takip süresi boyunca %50'den fazla hastanın yaşadığı ve/veya remisyon göstermediği grupların medyan genel ve hastalıksız sağkalım süresi hesaplanamamıştır.

#### 4.5.1.1. Yaş

$\geq 40$  yaş grubundaki hastaların medyan hastalıksız sağ kalım süresi 20 aydır. Gruplar arasında DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. ( $p=0,033$ ) (bkz Grafik E.1)

#### 4.5.1.2. Cerrahi işlem tipi

Radikal nefrektomi ile tedavi edilen gruptaki hastaların medyan hastalıksız sağ kalım değeri süresi yaklaşık 24 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,010$ ) (bkz Grafik E.2).

#### 4.5.1.3. Tümör çapı

$\geq 7$  cm çapa sahip olguların genel sağ kalım medyan süresi 48 ay, hastalıksız sağ kalım medyan süresi 21 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (OS için  $p=0,018$ , DFS için  $p=0,010$ ) (bkz Grafik E.3).

$>10$  cm grubundaki hastaların hastalıksız sağ kalım medyan süresi 21 ay olarak hesaplanmıştır.  $\leq 10$  cm grubundaki hastalar daha olumlu DFS süresine sahiptir. Gruplar arasında DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,021$ ) (bkz Grafik E.4).

#### 4.5.1.4. pT evresi

pT1 ile pT4 tümörler arasında OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,003$ , DFS için  $p=0,006$ ).

pT3 hastaların medyan OS süresi 48 ay, pT4 grubundakilerin 6 ay olarak hesaplanmıştır. pT3 grubu hastaların medyan DFS süresi 21 ay, pT4 hastaların 0 ay olarak saptanmıştır. Tümör pT evre gruplarının OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (OS için  $p=0,049$ , DFS için  $p=0,045$ ) (bkz Grafik E.6)

#### 4.5.1.5. Perirenal yağ invazyonu

Perirenal invazyon gösteren gruptaki hastaların medyan OS süresi 48 ay, medyan DFS süresi 6 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,045$ , DFS için  $p=0,001$ ) (bkz Grafik E.7)



#### 4.5.1.6. Pelvikalisiyel tutulum

Tutulum gösteren gruptaki hastaların medyan OS süresi 6 ay, medyan DFS süresi 0 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,012$ ) (bkz Grafik E.8).

#### 4.5.1.7. Renal sinüs invazyonu

İnvazyon gösteren gruptaki hastaların medyan OS süresi 48 ay, medyan DFS süresi 6 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,033$ , DFS için  $p=0,003$ ) (bkz Grafik E.9).

#### 4.5.1.8. Renal ven invazyonu

İnvazyon gösteren gruptaki hastaların medyan genel sağ kalım süresi 48 ay, medyan hastalıksız sağ kalım süresi 6 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,009$ , DFS için  $p=0,031$ ) (bkz Grafik E.10)

#### 4.5.1.9. Adrenal invazyon

Adrenal tutulum gösteren hastaların medyan genel sağ kalım süresi 48 ay, medyan hastalıksız sağ kalım süresi 6 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,006$ , DFS için  $p=0,019$ ) (bkz Grafik E.11).

#### 4.5.1.10. Cerrahi sınır pozitifliği

Cerrahi sınırdaki tümör izlenen gruptaki hastaların ( $n=2$ ) medyan OS süresi 4 ay, medyan DFS süresi 0 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p<0,001$ , DFS için  $p=0,001$ ) (bkz Grafik E.12)

#### 4.5.1.11. Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon gösteren gruptaki hastaların medyan hastalıksız sağ kalım değeri yaklaşık 17-20 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,006$ , DFS için  $p<0,001$ ) (bkz Grafik E.13).

#### 4.5.1.12. Tümör nekrozu

Nekroz sergileyen gruptaki hastaların (n=10) genel sağ kalım medyan süresi 48 ay, hastaliksız sağ kalım medyan süresi 10 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,003$ , DFS için  $p<0,001$ ) (bkz Grafik E.14)

#### 4.5.1.13. Gelişim patterni

İnfiltratif gelişim paternine sahip gruptaki hastaların medyan DFS süresi 21 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,028$ ) (bkz Grafik E.15).

#### 4.5.1.14. Solid versus kistik yapı

Solid tümörlerde hastaların medyan DFS süresi yaklaşık olarak 21 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (DFS için  $p=0,006$ ) (bkz Grafik E.16).

#### 4.5.1.15. İntratümöral inflamatuvar infiltrasyon

Şiddetli intratümöral inflamatuvar reaksiyona sahip gruptaki hastaların medyan genel sağ kalım süresi 13 ay, medyan hastaliksız sağ kalım süresi 0 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,03$ ) (bkz Grafik E.17).

Hangi grubun farklılık yarattığını saptayabilmek amaçlı yapılan ikili istatistiklerde p değeri:

- “yok” ile “şiddetli” arasında (OS,  $p=0.037$ ) OS süreleri açısından;
- “yok” ile “şiddetli” arasında (DFS,  $p=0,002$ )
- “hafif” ile “şiddetli” arasında (DFS,  $p=0,046$ )

#### 4.5.1.16. Eozinofilik sitoplazma oranı

Eozinofilik sitoplazmalı neoplastik hücre oranı  $\geq 50$  olan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 34 ay, hastaliksız sağ kalım süresi 10 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için  $p=0,03$ , DFS için  $p=0,002$ ) (bkz Grafik E.18).

Hangi grubun farklılık yarattığını saptayabilmek amaçlı yapılan ikili istatistiklerde p değerleri:

- <%20 versus  $\geq$ %50 oranları arasında (OS, p=0,017)
- <%20 versus  $\geq$ %50 oranları arasında (DFS, p=0.002)
- %20-49 versus  $\geq$ %50 oranları arasında(DFS, p=0.014)

#### 4.5.1.17. Psammomatöz kalsifikasyon varlığı/sıklığı

Psammomkor izlenmeyen grupta medyan genel sağ kalım süresi 10 ay, hastaliksız sağ kalım değeri 10 ay olarak hesaplanmıştır. Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için p=0,016 , DFS için p=0,006) (bkz Grafik E.19)

Hangi grubun farklılık yarattığını saptayabilmek amaçlı yapılan ikili istatistiklerde p değerleri:

- “yok” ile “yaygın” arasında (OS, p=0,008)
- “yok” ile “seyrek/yer yer” arasında (DFS, p=0,034)
- “yok” ile “yaygın” arasında (DFS, p=0,005)

#### 4.5.1.18. Hyalen kor varlığı/sıklığı

Hyalen kor izlenmeyen grupta medyan genel sağ kalım süresi 48 ay, hastaliksız sağ kalım değeri 9 ay olarak hesaplanmıştır. İzlenen grupta Grupların OS ve DFS süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OS için p=0,002 , DFS için p=0,001) (bkz Grafik E.20)

Hangi grubun farklılık yarattığını saptayabilmek amaçlı yapılan ikili istatistiklerde p değerleri:

- “yok” ile “seyrek/yer yer” arasında (OS, p=0,033; DFS, p=0,002)
- “yok” ile “yaygın” arasında (OS, p=0,004; DFS, p=0,006)

#### 4.5.2. Tek değişkenli risk analizi

TFE3 t-RCC'lerde, parametrelerin genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım üzerindeki etkisini hesaplamak amacıyla tek değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır.

Tek değişkenli analizde, genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler çap, pelvikalisiel invazyon, renal ven invazyonu, adrenal tutulum, nekroz ve psammom cisimcik varlığıdır (Bkz Tablo E.1).

Genel sağ kalım açısından,

- Çap değişkenine ilişkin, risk artış katsayısı 1.232 olarak belirlenmiştir.
- Pelvikalisiel tutulum gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 8.713 kat daha fazladır.
- Renal ven invazyonu gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 7.126 kat daha fazladır.
- Adrenal tutulum gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 13.155 kat daha fazladır.
- Tümörde nekroz varlığı gösteren olguların, göstermeyenlere göre riski 12.281 kat daha fazladır.
- Tümörde psammom varlığı gösteren olgular, göstermeyenlere göre riski 11.347 kat daha fazladır.

Tek değişkenli analizler sonucunda, hastalısız sağ kalım açısından çap, perirenal yağ doku, renal ven ve renal sinüs invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, nekroz, büyüme paterni, inflamatuvar reaksiyon (şiddetli), eozinofilik sitoplazma ( $\geq 50$ ) ve psammom cisim varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler olarak belirlenmiştir (Bkz Tablo E.2).

Hastalısız sağ kalım açısından,

- Çap değişkenine ilişkin, risk artış katsayısı 1.155 olarak belirlenmiştir.
- $\geq 7$  cm tümörlerde  $< 7$  cm çaplı tümörlere göre risk 4.962 kat daha fazladır.
- $\geq 10$  cm tümörlerde  $< 10$  cm çaplı olgulara göre risk 3.820 kat daha fazladır.
- Perirenal yağ doku invazyonu gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 5.256 kat daha fazladır.
- Renal sinus invazyonu gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 3.769 kat daha fazladır.
- Renal ven invazyonu gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 4.211 kat daha fazladır.

- Adrenal tutulum gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 8.344 kat daha fazladır.
- Cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği olan hastaların, cerrahi sınır negatif olanlara göre riski 12 kat daha fazladır.
- Tümör nekrozu olan olguların, olmayanlara göre riski 20.069 kat daha fazladır.
- İnfiltratif gelişim paternine sahip tümörlerin, nodüler/ekspansif gelişim gösteren tümörlere göre riski 4.162 kat daha fazladır.
- Şiddetli tümör içi lenfositik inflamatuvar reaksiyona sahip olguların, tümör içi lenfositik inflamatuvar reaksiyon göstermeyen olgulara göre riski 8.062 kat daha fazladır.
- %50'den fazla eozinofilik sitoplazmaya sahip olgularda, %20'den az eozinofilik sitoplazmaya sahip olgulara göre riski 16.173 kat daha fazladır.
- Tümörde psammom olan olgularda, olmayanlara göre riski 7.177 kat daha fazladır.

#### 4.5.3. Çoklu değişken Cox regresyon analizi

OS ve DFS için tek değişkenli Cox analizinde anlamlı çıkan faktörlerle çoklu değişken analizi yapılmıştır.

Genel sağ kalım değerleri açısından anlamlı bulunan faktörler olan renal ven invazyonu, pelvikalisiel tutulum, adrenal tutulum, psammom ve nekroz değişkenleri ile çoklu değişken Cox modeli oluşturulmuştur (EK Tablo 4. ). Değişkenlerin bireysel önemliliğine bakıldığında hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak değişken seçimine başvurulmuştur.

Geriye doğru eleme yöntemi uygulamasında ulaşılan sonuçlara göre pelvikalisiel tutulum ve psammom varlığı, indirgenmiş modelin en iyi değişkenleri olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.6.** Geriye doğru eleme sonrası genel sağ kalım değerlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	B	Standart Hata	P değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı
Pelvikalisiel_inv	3.381	1.351	.012	29.395	2.083-414.891
Psammom	3.136	1.266	.013	23.000	1.925-274.875

Geriye doğru elemeli çoklu regresyon analizinde, genel sağ kalım açısından:

- Pelvikalisiel tutulum gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 29.395 kat daha fazladır.
- Tümörde psammom varlığı gösteren olgular, göstermeyenlere göre riski 23 kat daha fazladır.

Hastalısız sağ kalım değerleri açısından anlamlı bulunan faktörler olan çap  $\geq 7$ cm, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, nekroz, büyüme paterni, intratümöral inflamatuvar reaksiyon şiddeti, eozinofilik sitoplazma oranı, psammom varlığı, hyalen kor varlığı değişkenleri ile çoklu değişken Cox modeli oluşturulmuştur (Tablo 31). Değişkenlerin bireysel önemliliğine bakıldığında hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak değişken seçimine geçilmiştir.

Geriye doğru eleme yöntemi uygulamasında ulaşılan sonuçlara göre perirenal yağ doku invazyonu ve psammom varlığı parametreleri indirgenmiş modelin en iyi değişkenleridir.

**Tablo 4.7.** Geriye doğru eleme sonrası hastaliksız sağ kalım değerlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	B	Standart Hata	P değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı
Perirenal yağ invazyonu	1.427	.671	.033	4.164	1.118-15.509
Psammom	1.820	.741	.014	6.174	1.444-26.400

Geriyeye doğru elemeli çoklu regresyon analizinde, hastaliksız sağ kalım açısından,

- Perirenal yağ doku invazyonu gösteren hastaların, göstermeyenlere göre riski 4.164 kat daha fazladır.
- Psammom içeren tümörlerde, içermeyenlere göre risk 6.174 kat daha fazladır.

## 5. TARTIŞMA

MiTF ailesi üyeleri olan TFE3 ve TFEB genleri ile ilişkili translokasyonların etyopatogeneze rol oynadığı renal hücreli karsinomlar, henüz nispeten yeni tanımlanmış ve Dünya sağlık Örgütü'nün renal tümörler sınıflamasında yerini almıştır(13, 15).

TFE3 ilişkili t-RCC, çocuk hastalardaki RCC'lerin %20-75'ini (5, 43), erişkindekilerin yaklaşık %1-4'ünü (6, 44, 45) oluşturmaktadır. Sayı olarak bakıldığında ise RCC tepe insidansının ileri yaş grubunda olması nedeni, t-RCC olgu toplamı erişkin yaş grubunda çocuklardan daha yüksektir (29). TFEB translokasyon karsinomları öncelikle çocuk hastalarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinlerde de görülmektedir (42). Tanımlanmış yaş aralığı 3-68 yaş olup ortalama yaş 30'dur. Bizim çalışmamızda 32 TFE3 t-RCC'nin 8'i (%25), 3 TFEB t-RCC'nin 1'i (%33,3) pediatrik vaka grubundadır.

Argani ve ark, TFE3 t-RCC'lerde 22:6 oranında kadın predominansı bildirmişlerdir (46). Bizim çalışmamızda 20 hasta (%62,5) kadın, 12 hasta (%37,5) erkektir. Üç TFEB t-RCC olgumuzun tümü erkektir.

TFE3 immünohistokimyasal testi ilk geliştirildiğinde oldukça duyarlı ve spesifik kabul edilmiştir (39). Ancak sonraki çalışmalarda TFE3 sensitivitesi ilk belirlemelerden daha düşük (%68-82) bulunmuştur (35, 40). Klatte ve ark.nın 2012 yılındaki çalışmasında TFE3 immünohistokimyasının pozitif prediktif değeri %12'dir (47). Hem nativ TFE3 varlığı, hem fiksasyon sorunları (29), hem de translokasyon dışı yollarla TFE3 amplifikasyonunun görülebilmesi (48) immünohistokimya ile TFE3-translokasyon tespitinin güvenilirliğini düşürmektedir. Bizim serimizde t-TFEB karsinomlarının 22'si pozitif boyanma göstermiştir. İlginç olarak t-TFEB translokasyon karsinomlarımızın da tümünde TFE3 boyanması tespit ettik. Bu bulgular TFE3 immünohistokimyasal çalışmasının duyarlılık ve özgüllük değeri istenilen seviyeden düşük olduğunu ortaya koymaktadır.

TFEB immünohistokimyası TFEB t-RCC'lerin tanınmasında oldukça sensitif ve spesifik olarak bildirilmiştir (42). Ancak bu test bizim çalışmamızda düşük duyarlılık arzemiştir; FISH metodu ile TFEB translokasyonu gösterilen 3 vakadan sadece 1'i boyanmıştır.



Translokasyon tipi RCC'lerin histolojik tanısında en değerli yöntemlerden birinin FISH metodu olduğu bilinmektedir (30). Ancak seyrek görülse de özellikle X kromozomu üzerinde yerleşim gösteren (GRIPAP1, NONO, RBM10 gibi) füzyon partnerleri varlığında break-apart FISH yöntemi ile negatif sonuçlar alınabildiği bilinmektedir. Bu nedenle morfoloji/immünohistokimya ile FISH sonuçlarının uyumsuzluğu durumunda RT-PCR gibi moleküler çalışmaların kullanılması gerektiği bildirilmiştir (49). Lee ve ark., FISH negatif 31 vakanın 10'unda RT-PCR ile pozitiflik saptamışlardır (50). Ancak formalin fikse-parafine gömülmüş dokulardan RT-PCR çalışması gerçekleştirmek yetersiz RNA kalitesi nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır. Çalışmamızda parafin blokların içindeki tümör örneklerinden RNA elde edilmiş ve kontrol olarak belirlenmiş "housekeeping" genleri ile dokuların yeterli olduğu teyit edilmiştir. Ancak RT-PCR çalışması tüm olgularda başarısız olmuş, füzyon gen partnerleri ile ilgili bulgu elde edilememiştir. İlerleyen süreçte füzyon gen partnerlerinin tespiti için çalışmaların yapılması planlanmıştır.

Bu nedenle translokasyon karsinomlarının kesin tanısında yöntem standardizasyonu sağlanmış değildir. Ayrıca henüz TFE3 gen füzyonuna ek olarak görülebilecek polizomi, her iki allelde kırılma, diğer X kromozomunda kayıp gibi durumların nasıl yorumlanacağı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

TFE3 translokasyon karsinomları morfolojik olarak heterojendir (29-31). Olgularımızda sitoplazmik boyanma, histolojik patern, psammomatöz kalsifikasyon ve hyalen kor gibi özellikler tümörden tümöre değişkenlik göstermektedir. Morfolojik çeşitliğin yeni yapılan araştırmalarda farklı füzyon partner genleri ile ilişkili olabileceği gösterilmeye başlanmıştır(11). Neoplastik hücrelerde eozinofilik sitoplazma yaygınlığını, psammomatöz kalsifikasyon ve hyalen kor varlığını, genel ve hastalıksız sağkalım süreleri için anlamlı bulmamız, morfolojik değişkenliğin genetik bir zemini olabileceğine dair öngörü sağlamaktadır.

TFE3 translokasyon karsinomlarının, epitelyal belirteçleri (Pan-CK, CK7 ve EMA) diğer RCC tiplerine göre daha düşük oranda eksprese ettiği bilinmektedir (29). Camparo ve ark., 29 TFE3 t-RCC'den sadece 2'sinde Pan-CK, 3'ünde CK7, 5'inde ise EMA ekspresyonu bildirmiştir (35). Bizim çalışmamızda ise fokal (<%50

neoplastik hücre) reaktiviteler göz önüne alınırsa epitelyal belirteçlerle boyanma sıklığı yüksektir; olguların tümü en az bir epitelyal belirteç ile işaretlenmektedir. 30/32 vakada pan-CK ve EMA, 31/32 olguda CK7 immünohistokimyasal boyanması fokal olarak izlenmiştir. İki olguda ise yaygın pan-CK ve EMA, bunların birinde ek olarak diffüz CK7 ekspresyonu mevcuttur. İlginç olarak FISH analizinde, bu iki vakanın birinde X kromozom monozomisi, diğerinde “double-break” izlenmiştir. Bu bulgular epitelyal marker ekspresyonunun mekanizmasını genetik değişikliklerle ilişkilendirerek sorgulamayı gerekli kılmaktadır.

TFEB translokasyon karsinomlarında da beklenen pan-CK ve EMA ile negatif veya fokal boyanmadır (41), diffüz immünoreaktivite enderdir (51). Bizim çalışmamızda üç olgudan birinde pan-CK, tümünde EMA boyanması izlenmiştir, boyanmalar fokaldır (<%50 neoplastik hücre).

Olgularımızın PAX8, CD10 ve CA9 belirteçleri ile boyanma sıklıkları literatürle benzer niteliktedir (sırasıyla %75, %93,7 ve fokal olarak %57). CA9 bir tümörde yaygın pozitifdir; bu epitelyal belirteçlerle diffüz işaretlenen olgulardan biridir. Literatürde raporlanan t-RCC serilerinden farklı olarak olgularımızın %68,8'i AMACR negatiftir, sadece 4 (%12,5) tümörde seyrek (%1-5) hücrede boyanma izlenmiştir. Diğer yayınlar t-RCC'lerde AMACR ekspresyonunu %100'e varan oranlarda bildirmektedir.

Melanositik belirteçler olan HMB45 ve Melan-A ekspresyonu, t-RCC'lerde izlenebilen kayda değer bir özelliktir. Camparo ve ark.nın çalışmasında 26 TFE3 t-RCC'nin 23'ü Melan-A, 11'i HMB-45 pozitifdir. Aynı çalışmada 2 TFEB t-RCC'nin her ikisi de Melan-A ve HMB-ekspresyonu göstermiştir. Bizim çalışmamızda TFE3 translokasyon karsinomlarında 8(%25)'inde , TFEB karsinomlarının ise tümünde Melan-A ve/veya HMB-45 ile boyanma mevcuttur. TFE3 ve TFEB genlerinin melanositik diferansiasyonda rol aldığı bilinmektedir. (20) Melanositik belirteçler ile izlenen pozitifliğin MiTF gen ailesinin bu özelliğiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Melan-A/HMB-45 boyanması t-RCC'lerin, melanositik belirteçleri eksprese eden diğer bir tümör grubu olan epitelyoid anjiyomyolipomlar ile ayırıcı tanısında güçlüğüne sebep olabilmektedir. Renal tübül

epitel kökenini gösteren markerlar (PAX8, CD10) bu ayırıcı tanıda önemli rol oynamaktadır.

TFE3 translokasyon karsinomları, şeffaf hücreli RCC ile benzer, papiller RCC'ye göre daha kötü prognoza sahiptir(44). Çoğu çalışma tanı anında %48-66 olguda ileri evre hastalık rapor etmektedir. Bir çalışmada 26 ileri evre olgunun 15'i (%57,7) lenf nodu metastazı göstermiştir. Buna karşın 15 hastanın 14'ü (%93,3) takipte hastaliksız olarak izlenmiştir. Bizim serimizde ise hastaların 11'i (%34,4) ileri ( $\geq T3$ ) evreye sahiptir. 11'in 5'inde (%45,5) lenf nodu metastazı mevcuttur. Beş hastanın tümünde tümör nüksü ve 4'ünde (%80) hastalığa bağlı ölüm görülmüştür. Ellis ve ark.nın çok değişkenli analizinde prognoz üzerinde sadece ileri evre (özellikle uzak metastaz varlığı) ve ileri yaş etkin bulunmuştur(52). Çocuk hastalarda lenf nodu metastazının sağ kalıma net olarak olumsuz etkisi gösterilememektedir (53). Erişkin hastaların ise daha kötü prognoza sahip olduğu dikkati çekmektedir(54). Hastaliksız sağ kalım analizlerini karmaşıklaştıran bir faktör geç rekürrenslerdir, hastaliksız olarak takip edilen hastalarda 30 sene sonrasına kadar nüksler bildirilmiştir (55, 56).

Çalışmamızda genel sağ kalım analizinde evre (pT), tümör çapı, perirenal yağ invazyonu, renal sinüs invazyonu, pelvikaliseal tutulum, adrenal tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, nekroz, yüksek oranda eozinofilik tümör hücresi varlığı, psammom ve hyalen kor yokluğu; hastaliksız sağ kalım analizinde ise ileri yaş (>40), cerrahi tedavinin tipi, pT evresi, çap, perirenal yağ invazyonu, renal sinüs invazyonu, adrenal tutulum, renal ven invazyonu, nekroz varlığı, lenfovasküler permeasyon, yaygın eozinofilik sitoplazma, psammom ve hyalen kor izlenmemesinin daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Tek değişkenli regresyon analizlerinde ise genel sağkalım açısından renal ven invazyonu, pelvikalisiel tutulum, adrenal tutulum, psammom izlenmemesi ve nekroz varlığı, hastaliksız sağkalım açısından çap>7cm, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, yüksek nükleer derece, nekroz varlığı, infiltratif büyüme paterni, intratümöral şiddetli lenfositik inflamasyon, yüksek eozinofilik sitoplazma oranı, psammom ve hyalen kor izlenmemesi risk faktörleridir. Kaplan-Meier analizinde istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin, tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı çıkmasını beklerdik. Fakat, çalışmamızda, yeterli olgu

sayısı ( $N < 30$ ) bulunmaması ve bazı gruplarda takip süresi boyunca grubun tüm üyelerinin sağ ve hastalısız izlenmesi, Wald test istatistiklerinin hesaplanmasında algoritmik problemlere neden olmuştur, bu yüzden de çalışmadaki bazı faktörler için Kaplan-Meier ve Cox regresyon sonuçları farklı çıkmıştır. Benzer şekilde hasta sayısı ve değişken sayısı, çoklu analizde anlamlı model kurulamamasına sebep olmuştur. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde yüksek risk açısından anlamlı sonuç elde edilen değişkenler arasından geriye eleme yöntemiyle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde, genel sağkalım açısından psammom yokluğu ve pelvikalisijel invazyon, hastalısız sağkalım açısından psammom yokluğu ve perirenal yağ doku invazyonu yüksek risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizde tümör evresini ve metastaz potansiyelini yansıtan klasik faktörlerin yanısıra psammom, hyalen kor yokluğu, sitoplazmik özellikler gibi mikroskopik değişkenlerin de sağkalımda anlamlı bulunması TFE3 t-RCC'lerde morfolojik heterojenitenin klinik öneme sahip olabileceğinin bir göstergesidir.

TFEB t-RCC prognozu hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır, genellikle düşük evrede tanı alarak iyi prognoz sergilemekle birlikte multipl metastaz gösteren kötü prognozlu agresif olgular da bildirilmiştir(9, 35, 57). Bizim çalışmamızda TFEB translokasyon karsinomlarının 3/3'ü de düşük (pT1) evrelidir ve iyi klinik gidiş takip etmiştir.

Translokasyon karsinomlarında şu anda standardize bir tedavi yöntemi tespit edilmemiştir. TFE3 ve TFEB gen ürünlerinin çalışma mekanizmasına bakılarak TFE3/IRS-1/PI3K/mTOR yolağı ve mTOR inhibitörlerinin tedavide faydalı olabileceği düşünülmüştür (58).Farklı hastalar, everolimus, sunitinib ve sorafenib gibi mTOR yolağını hedefleyen ajanlarla tedavi edilmiş ve değişken seviyelerde pozitif sonuçlar elde edilmiştir(59-63).Bu yönde yapılacak araştırmalar MiTF translokasyon tipi renal hücreli karsinomların tedavi yönünü belirlemede önemli rol oynayacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- MiTF translokasyon tipi renal hücreli karsinomlar tek bir homojen antite olmayıp, bir çok farklı gen füzyonları ile ortaya çıkabilen çok üyeli bir hastalık grubunu temsil etmektedir.
- TFE3 t-RCC, moleküler, histomorfolojik, immünohistokimyasal ve prognostik olarak heterojen bir hastalıktır.
- MiTF translokasyon karsinomlarının bir bölümünde literatürde tarif edilen karakteristik bulgular izlenebilmekle birlikte, histolojik tanı sırasında sadece bu bulguların temel alınması, bu tümörlerin atlanmasına sebep olabilir.
- TFE3 ve TFEB translokasyon karsinomu kesin tanısında immünohistokimyasal yöntemler bir çok kez yeterli olmayıp moleküler yöntemler gereklidir ve FISH metodu altın standart olarak durmaktadır.
- TFE3 translokasyon karsinomlarının prognostik faktörleri arasında tümör evresi ve yayılımı ile ilişkili değişkenler (pT evresi, çap, perirenal yağ ve renal sinüs invazyonu, pelvikalisijel tutulum, adrenal invazyon, renal ven invazyonu) yanısıra, histomorfolojik bulguların da bir kısmı (nekroz, eozinofilik sitoplazma, psammomatöz kalsifikasyon, hyalen kor) yer almaktadır. Bu bulgu, farklı morfolojik özelliklerin farklı genetik alt tipleri yansıttığını düşündürmektedir.
- Günümüz itibariyle standardize bir tedavi modeli geliştirilmemiş olmakla birlikte mTOR yolağını direkt veya indirekt olarak hedefleyen tedaviler fayda sağlayabilir, bu yönde daha geniş çaplı çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet*. 373(9669):1119-32.
2. Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, Perez EA, Koniaris LG, Sola JE. Pediatric non-Wilms renal tumors: subtypes, survival, and prognostic indicators. *J Surg Res*. 2010;163(2):257-63.
3. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16(5):432-43.
4. Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Pathology*. 2010;42(4):369-73.
5. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1117-32.
6. Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1170-6.
7. Classe M, Malouf GG, Su X, Yao H, Thompson EJ, Doss DJ, et al. Incidence, clinicopathological features and fusion transcript landscape of translocation renal cell carcinomas. *Histopathology*. 2017;70(7):1089-97.
8. Martignoni G, Pea M, Gobbo S, Brunelli M, Bonetti F, Segala D, et al. Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MiTF/TFE family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(8):1016-22.
9. Argani P, Ladanyi M. Translocation Carcinomas of the Kidney. *Clinics in Laboratory Medicine*. 25(2):363-78.
10. Just PA, Letourneur F, Pouliquen C, Dome F, Audebourg A, Biquet P, et al. Identification by FFPE RNA-Seq of a new recurrent inversion leading to RBM10-TFE3 fusion in renal cell carcinoma with subtle TFE3 break-apart FISH pattern. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(6):541-8.
11. Argani P, Zhong M, Reuter VE, Fallon JT, Epstein JI, Netto GJ, et al. TFE3-Fusion Variant Analysis Defines Specific Clinicopathologic Associations Among Xp11 Translocation Cancers. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(6):723-37.
12. de Jong B, Molenaar IM, Leeuw JA, Idenberg VJ, Oosterhuis JW. Cytogenetics of a renal adenocarcinoma in a 2-year-old child. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;21(2):165-9.
13. Eble JL, Sauter G, Epstein JI. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs WHO Classification of Tumours, Volume 7: World Health Organization; 2004.
14. Argani P, Hawkins A, Griffin CA, Goldstein JD, Haas M, Beckwith JB, et al. A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol*. 2001;158(6):2089-96.

15. Moch H, International Agency for Research on C, Organización Mundial de la S. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
16. Database G-HG. TFE3 Gene - Genecards [Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TFE3>.
17. Database G-HG. TFEB Gene - Genecards [Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TFEB>.
18. Martina JA, Diab HI, Lishu L, Jeong AL, Patange S, Raben N, et al. The nutrient-responsive transcription factor TFE3 promotes autophagy, lysosomal biogenesis, and clearance of cellular debris. *Sci Signal*. 2014;7(309):ra9.
19. Huan C, Kelly ML, Steele R, Shapira I, Gottesman SR, Roman CA. Transcription factors TFE3 and TFEB are critical for CD40 ligand expression and thymus-dependent humoral immunity. *Nat Immunol*. 2006;7(10):1082-91.
20. Martina JA, Diab HI, Li H, Puertollano R. Novel roles for the MiTF/TFE family of transcription factors in organelle biogenesis, nutrient sensing, and energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(13):2483-97.
21. Settembre C, Di Malta C, Polito VA, Garcia Arencibia M, Vetrini F, Erdin S, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science*. 2011;332(6036):1429-33.
22. Steingrimsson E, Tessarollo L, Reid SW, Jenkins NA, Copeland NG. The bHLH-Zip transcription factor Tfeb is essential for placental vascularization. *Development*. 1998;125(23):4607-16.
23. Argani P, Aulmann S, Illei PB, Netto GJ, Ro J, Cho HY, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1395-406.
24. Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM, Sboner A, Zhang L, Chen CL, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(8):775-84.
25. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. *J Clin Pathol*. 2006;59(11):1127-32.
26. Huang W, Goldfischer M, Babayeva S, Mao Y, Volyanskyy K, Dimitrova N, et al. Identification of a novel PARP14-TFE3 gene fusion from 10-year-old FFPE tissue by RNA-seq. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015;54(8):500-5.
27. Malouf GG, Su X, Yao H, Gao J, Xiong L, He Q, et al. Next-generation sequencing of translocation renal cell carcinoma reveals novel RNA splicing partners and frequent mutations of chromatin-remodeling genes. *Clin Cancer Res*. 2014;20(15):4129-40.
28. Kauffman EC, Ricketts CJ, Rais-Bahrami S, Yang Y, Merino MJ, Bottaro DP, et al. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. *Nat Rev Urol*. 2014;11(8):465-75.
29. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32(2):103-13.
30. Rao Q, Williamson SR, Zhang S, Eble JN, Grignon DJ, Wang M, et al. TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):804-15.

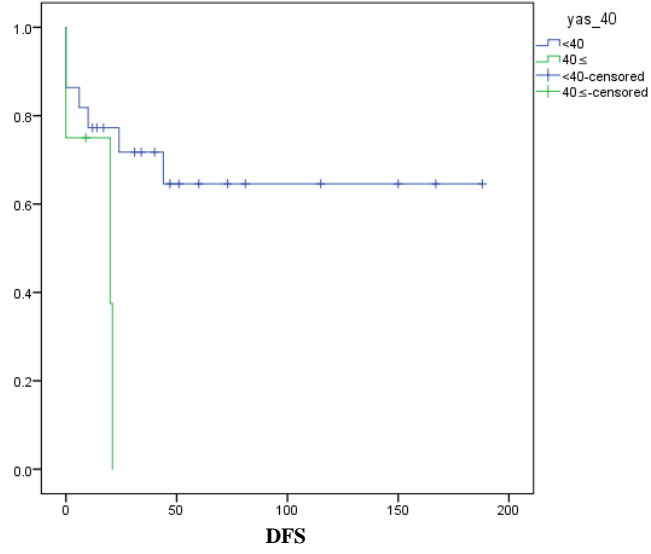
31. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Epstein JI, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(8):1150-63.
32. Rao Q, Liu B, Cheng L, Zhu Y, Shi QL, Wu B, et al. Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12): A clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFEB gene fusion point, immunobiomarkers, and ultrastructural features, as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1327-38.
33. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Smith N, et al. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1516-26.
34. Rao Q, Zhang XM, Tu P, Xia QY, Shen Q, Zhou XJ, et al. Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12) presenting with tubulocystic renal cell carcinoma-like features. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(7):1452-7.
35. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(5):656-70.
36. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, Albadine R, Illei PB, Ladanyi M, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(9):1295-303.
37. Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, Fu Y, Wang Y, Argani P, et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(6):873-9.
38. Martignoni G, Gobbo S, Camparo P, Brunelli M, Munari E, Segala D, et al. Differential expression of cathepsin K in neoplasms harboring TFE3 gene fusions. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24(10):1313-9.
39. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(6):750-61.
40. Jeong CW, Cho JS, Lee M, Choi M, Song C, Lee S, et al. Comprehensive genetic characterization of TFE3-positive renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(6\_suppl):635-.
41. Smith NE, Illei PB, Allaf M, Gonzalez N, Morris K, Hicks J, et al. t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(5):604-14.
42. Argani P, Lae M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, et al. Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):230-40.



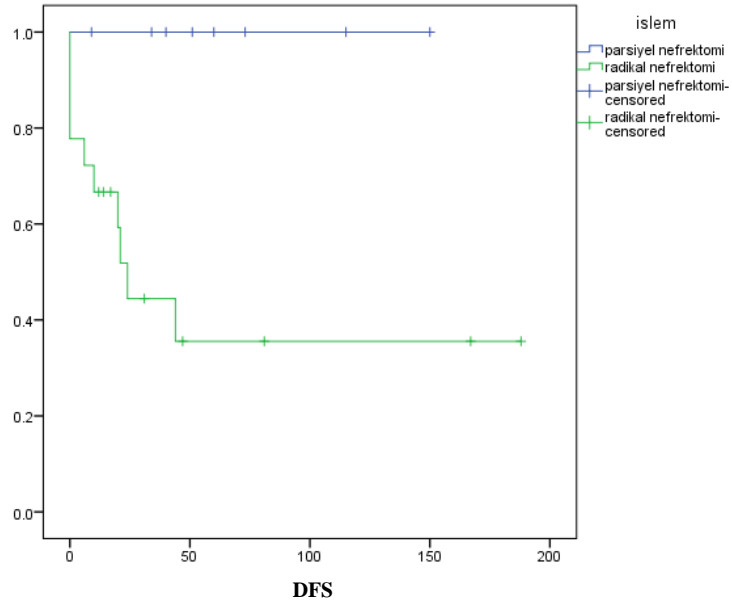
43. Altinok G, Kattar MM, Mohamed A, Poulik J, Grignon D, Rabah R. Pediatric renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions and clinicopathologic associations. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8(2):168-80.
44. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Pearce KE, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(5):663-70.
45. Zhong M, De Angelo P, Osborne L, Paniz-Mondolfi AE, Geller M, Yang Y, et al. Translocation renal cell carcinomas in adults: a single-institution experience. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(5):654-62.
46. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1149-60.
47. Klatter T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):761-8.
48. Luo X, Luo B, Testa J, Patchefsky A, Dulaimi E. Conflicting Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization Results on Transcription Factor E3 Translocation Status in Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018;150(suppl\_1):S34-S5.
49. Classe M, Gregoire V, Malouf GG, Leroy X. Reply to 'Incidence, clinicopathological features and fusion transcript landscape of translocation renal cell carcinomas'. *Histopathology*. 2017;71(5):836-7.
50. Lee HJ, Shin DH, Noh GY, Kim YK, Kim A, Shin N, et al. Combination of immunohistochemistry, FISH and RT-PCR shows high incidence of Xp11 translocation RCC: comparison of three different diagnostic methods. *Oncotarget*. 2017;8(19):30756-65.
51. Inamura K, Fujiwara M, Togashi Y, Nomura K, Mukai H, Fujii Y, et al. Diverse fusion patterns and heterogeneous clinicopathologic features of renal cell carcinoma with t(6;11) translocation. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(1):35-42.
52. Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP, Martignoni G, Zhong M, Ladanyi M, et al. Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age, and stage. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014;27(6):875-86.
53. Geller JI, Argani P, Adeniran A, Hampton E, De Marzo A, Hicks J, et al. Translocation renal cell carcinoma: lack of negative impact due to lymph node spread. *Cancer*. 2008;112(7):1607-16.
54. Meyer PN, Clark JI, Flanigan RC, Picken MM. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(1):70-9.
55. Rais-Bahrami S, Drabick JJ, De Marzo AM, Hicks J, Ho C, Caroe AE, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma: delayed but massive and lethal metastases of a chemotherapy-associated secondary malignancy. *Urology*. 2007;70(1):178 e3-6.
56. Dal Cin P, Stas M, Sciot R, De Wever I, Van Damme B, Van den Berghe H. Translocation (X;1) reveals metastasis 31 years after renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;101(1):58-61.

57. Peckova K, Vanecek T, Martinek P, Spagnolo D, Kuroda N, Brunelli M, et al. Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(6):351-7.
58. Damayanti NP, Budka JA, Khella HWZ, Ferris MW, Ku SY, Kauffman E, et al. Therapeutic Targeting of TFE3/IRS-1/PI3K/mTOR Axis in Translocation Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018.
59. Hou MM, Hsieh JJ, Chang NJ, Huang HY, Wang HM, Chuang CK, et al. Response to sorafenib in a patient with metastatic xp11 translocation renal cell carcinoma. *Clin Drug Investig*. 2010;30(11):799-804.
60. Pwint TP, Macaulay V, Roberts IS, Sullivan M, Protheroe A. An adult Xp11.2 translocation renal carcinoma showing response to treatment with sunitinib. *Urol Oncol*. 2011;29(6):821-4.
61. Numakura K, Tsuchiya N, Yuasa T, Saito M, Obara T, Tsuruta H, et al. A case study of metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma effectively treated with sunitinib. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(5):577-80.
62. Malouf GG, Camparo P, Oudard S, Schleiermacher G, Theodore C, Rustine A, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1834-8.
63. Rua Fernandez OR, Escala Cornejo R, Navarro Martin M, Garcia Munoz M, Antunez Plaza P, Garcia Dominguez AR, et al. Renal Cell Carcinoma Associated With Xp11.2 Translocation/TFE3 Gene-fusion: A Long Response to mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitors. *Urology*. 2018;117:41-3.

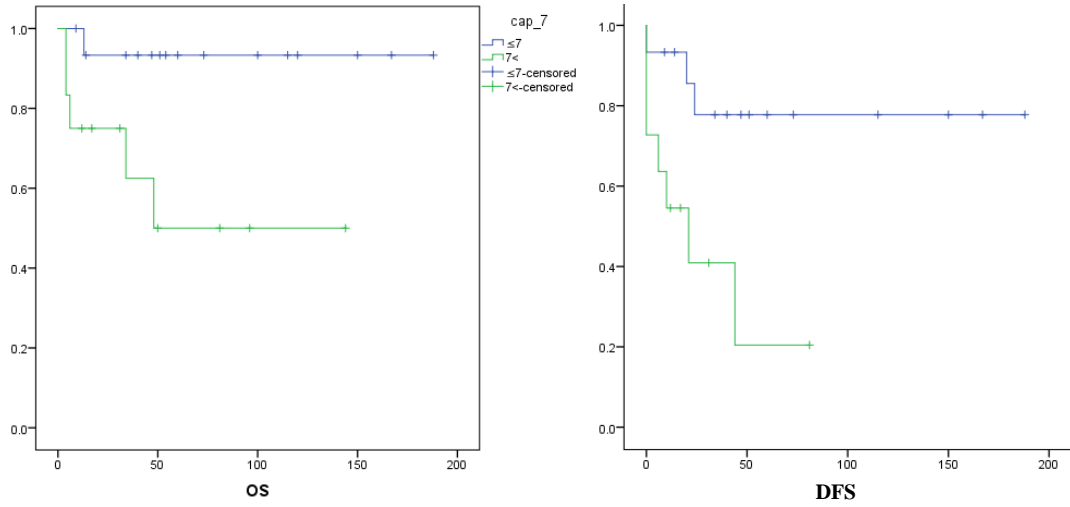
## EKLER



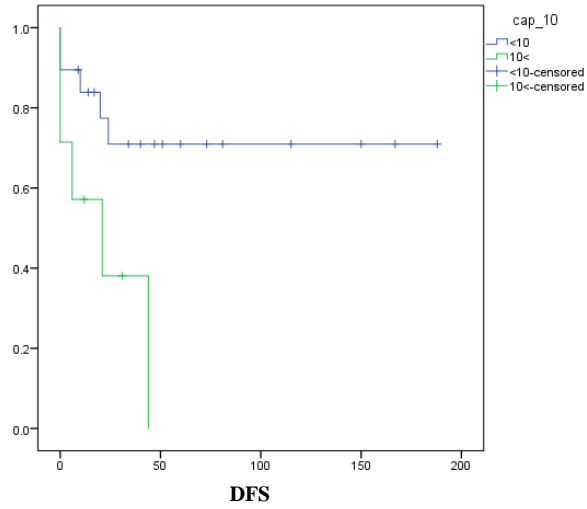
**Grafik E.1.** TFE3 T-RCC'lerde 40 yaş faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi



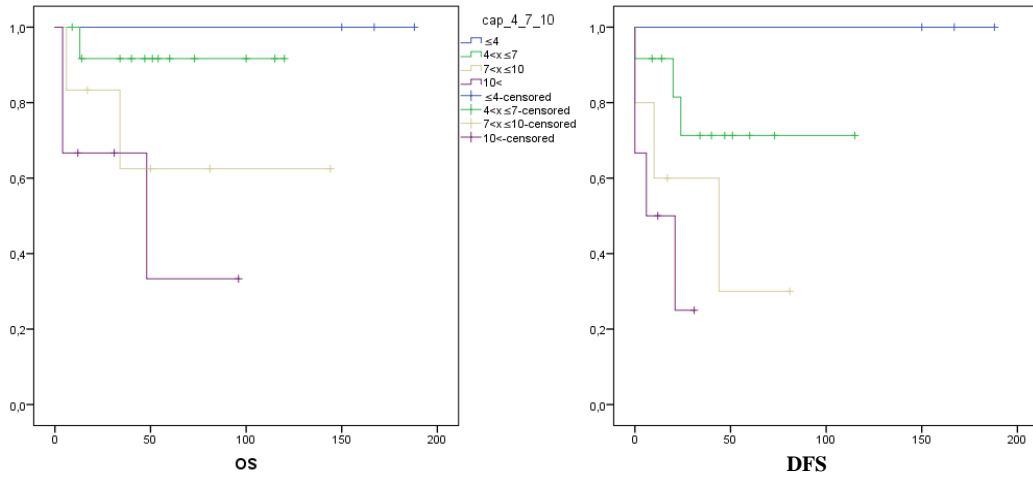
**Grafik E.2.** TFE3 T-RCC'lerde cerrahi tipi faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi



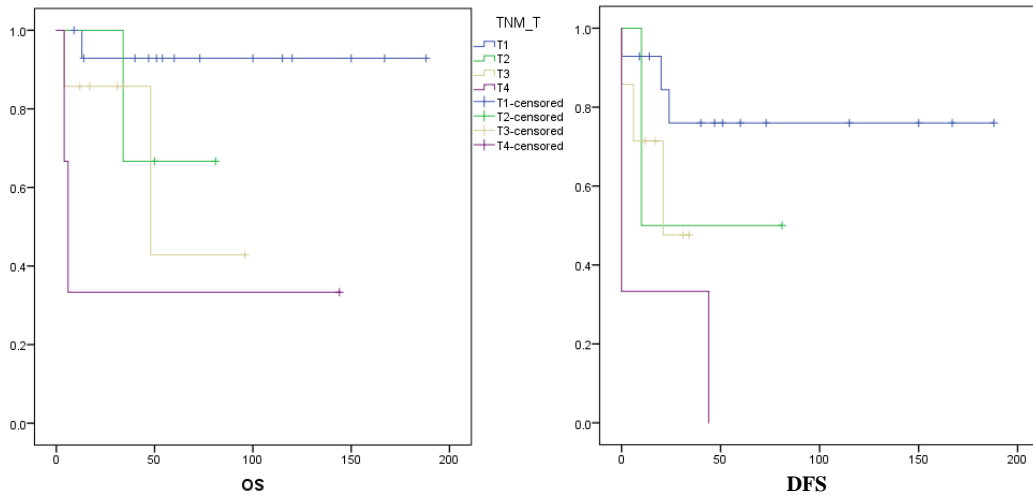
**Grafik E.3.** TFE3 T-RCC'lerde  $\text{çap}(7 \text{ cm})$  faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri



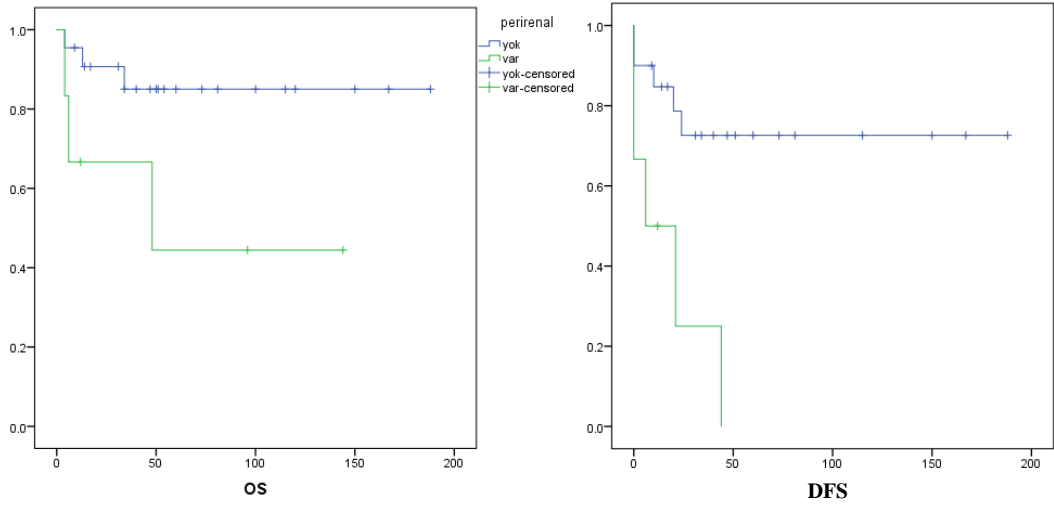
**Grafik E.4.** TFE3 T-RCC'lerde  $\text{çap}(10 \text{ cm})$  faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi



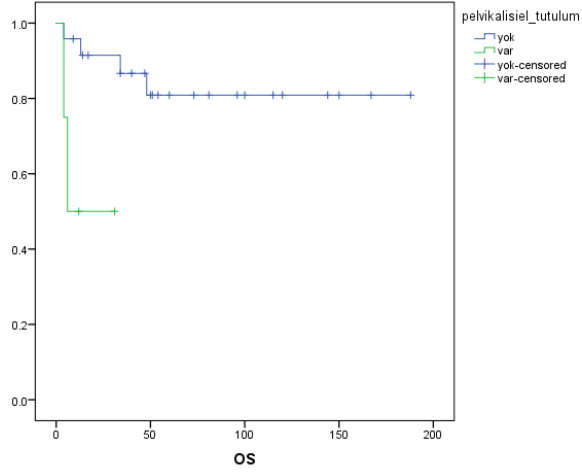
**Grafik E.5.** TFE3 T-RCC'lerde  $\text{çap}(4, 7 \text{ ve } 10 \text{ cm})$  faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



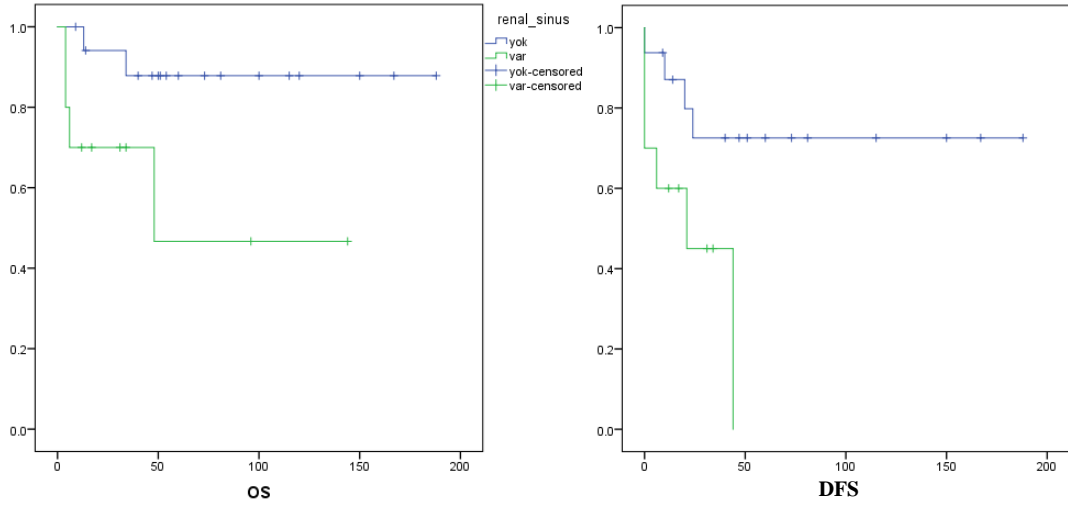
**Grafik E.6.** TFE3 T-RCC'lerde T evre faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



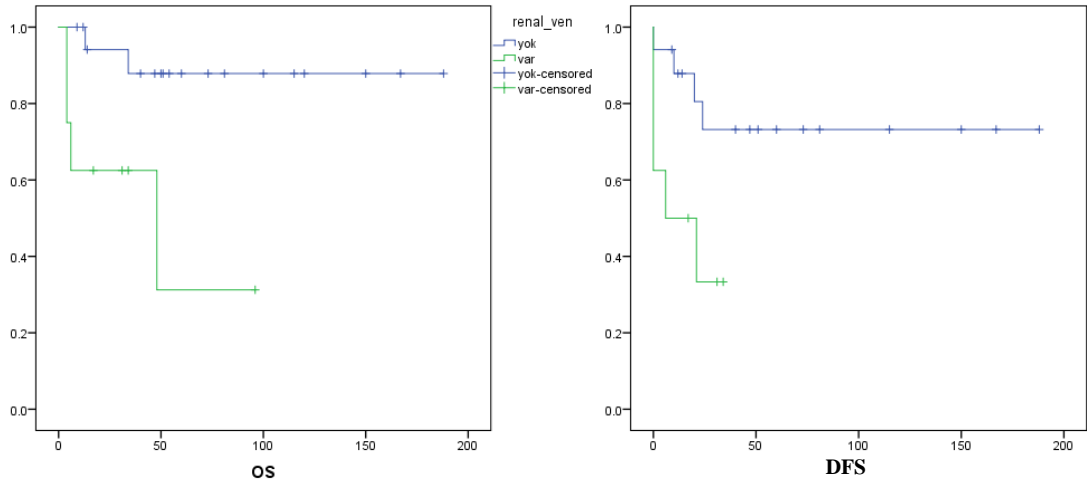
**Grafik E.7.** TFE3 T-RCC'lerde perirenal invazyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



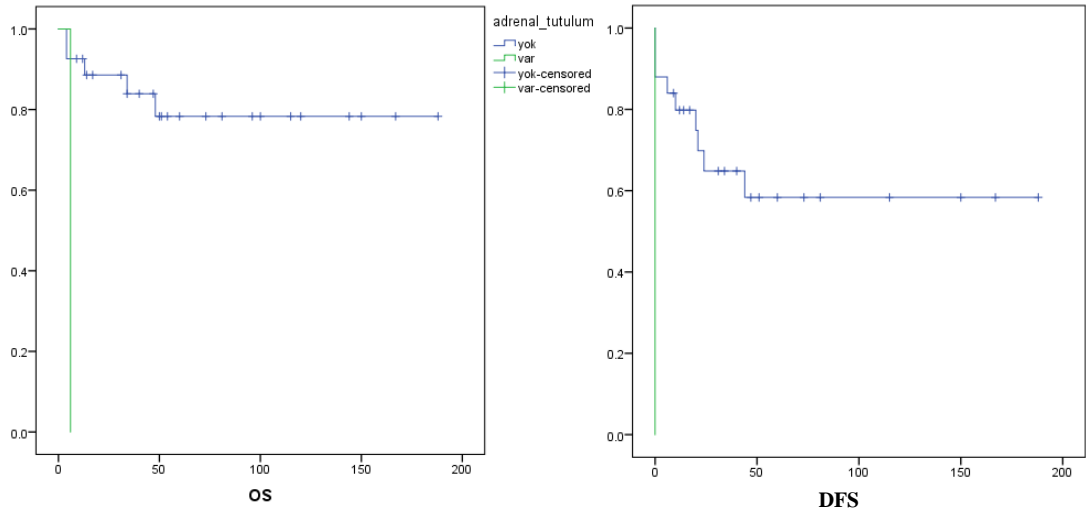
**Grafik E.8.** TFE3 T-RCC'lerde pelvikalisiel tutulum faktörüne göre Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi



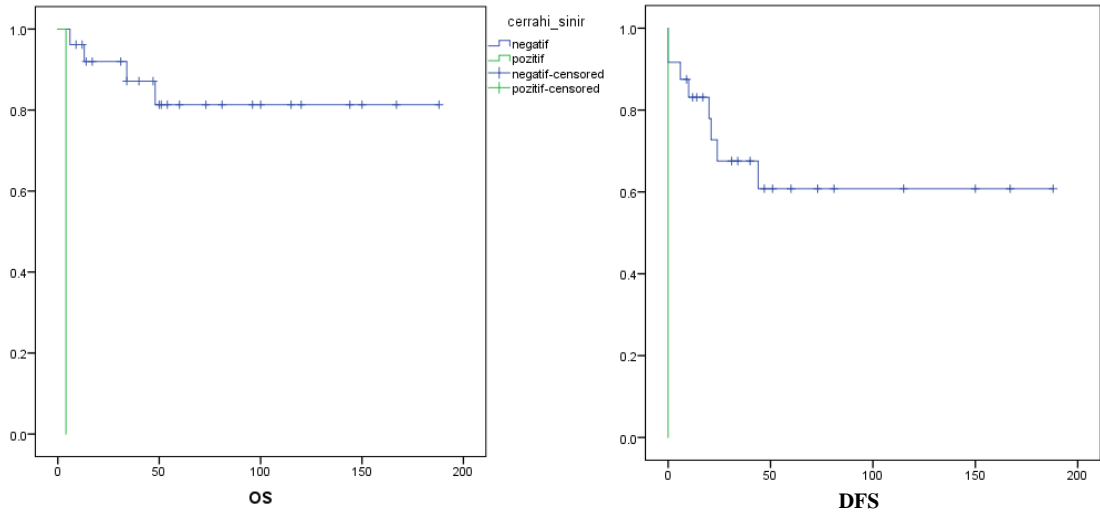
**Grafik E.9.** TFE3 T-RCC'lerde renal sinüs invazyonu faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



**Grafik E.10.** TFE3 T-RCC'lerde renal ven invazyonu faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

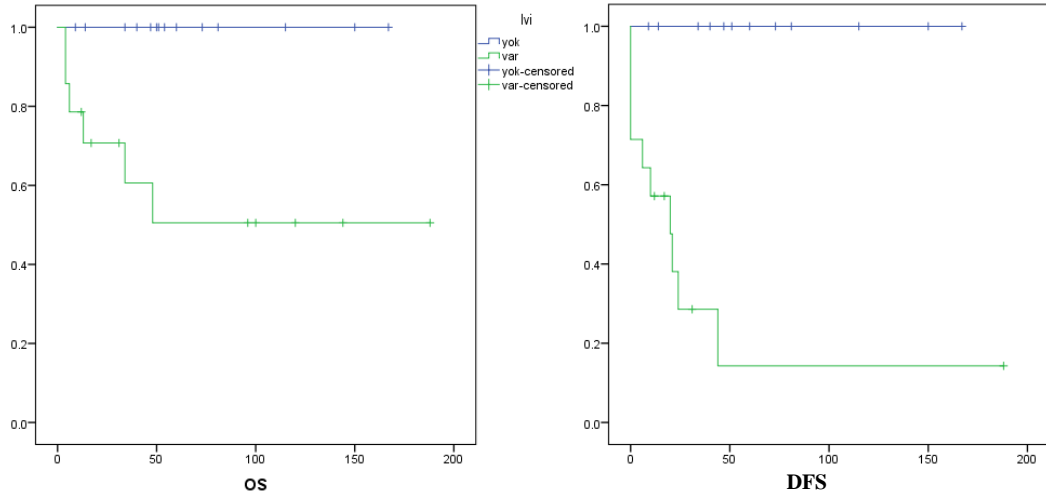


**Grafik E.11.** TFE3 T-RCC'lerde adrenal invazyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

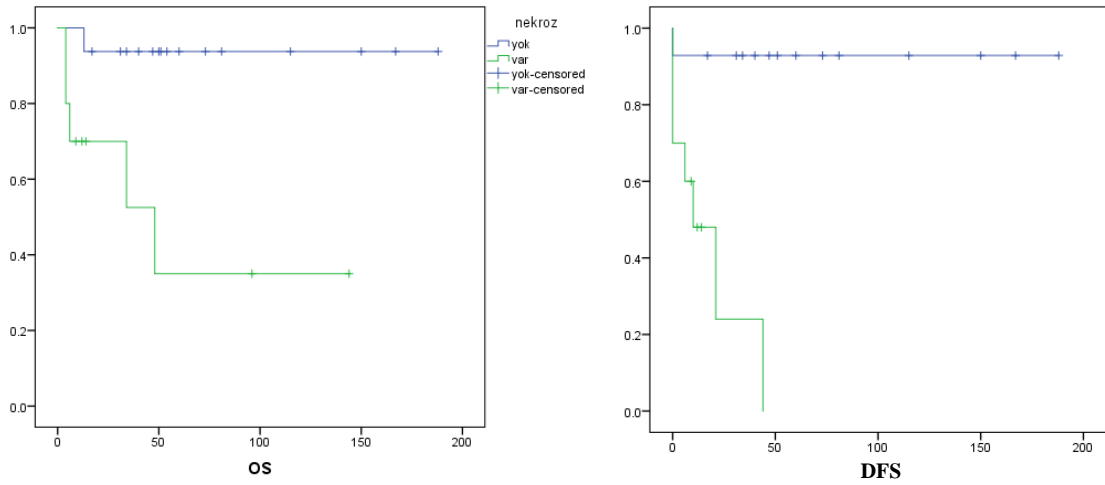


**Grafik E.12.** TFE3 T-RCC'lerde cerrahi sınır pozitifliği faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

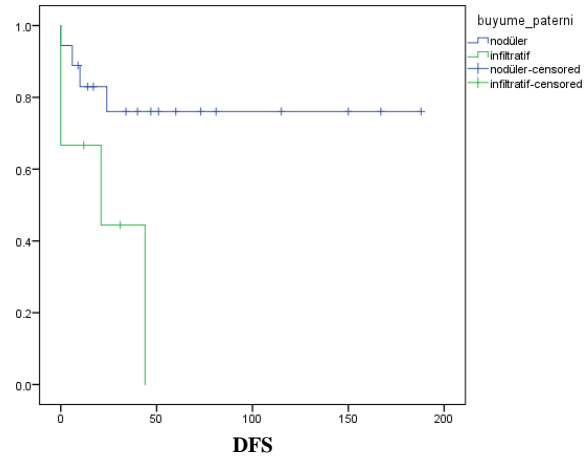




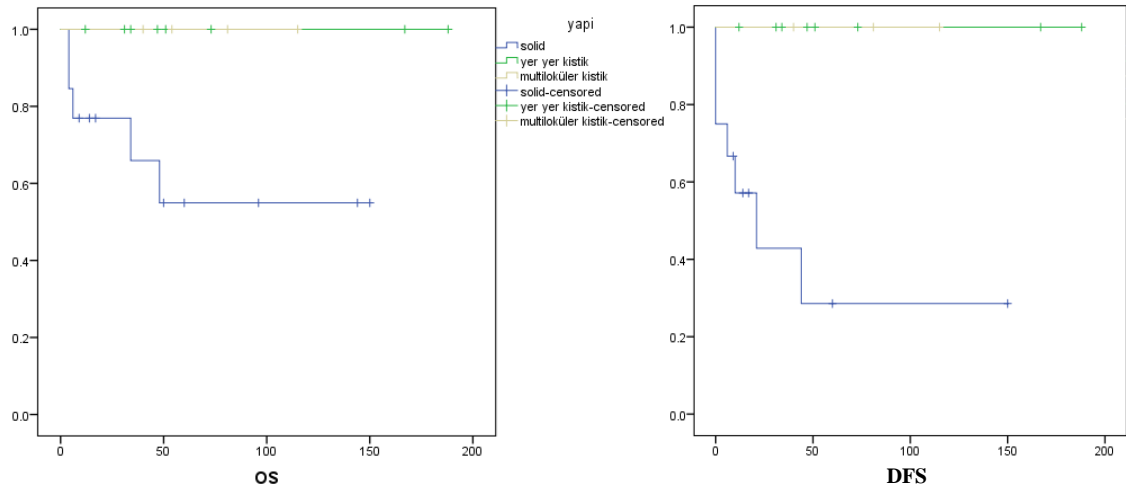
**Grafik E.13.** TFE3 T-RCC'lerde lenfovasküler invazyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel sağkalım eğrileri



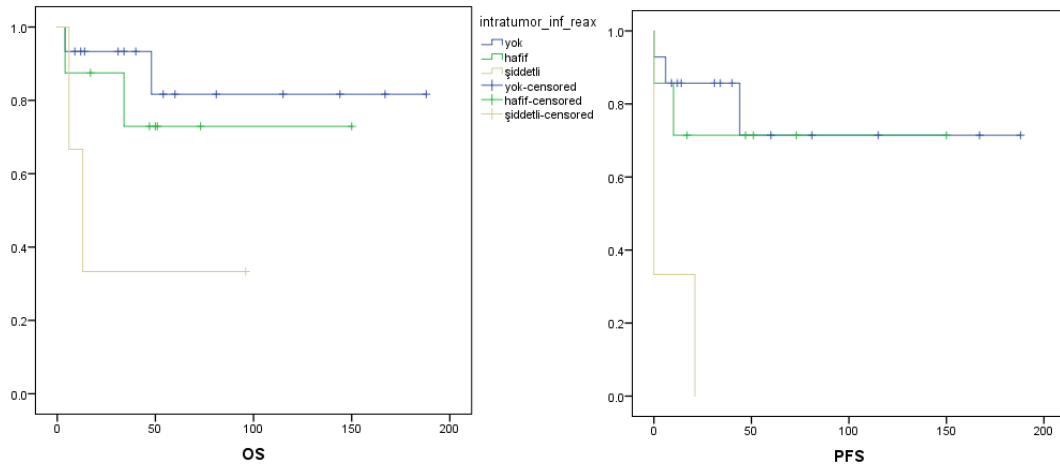
**Grafik E.14.** TFE3 T-RCC'lerde nekroz varlığı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



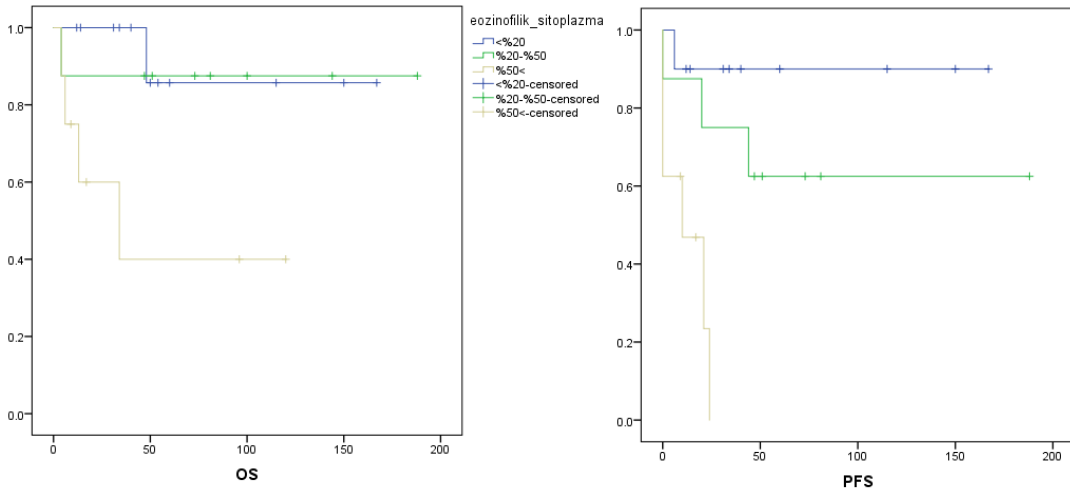
**Grafik E.15.** TFE3 T-RCC’lerde büyüme paterni faktörüne göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi



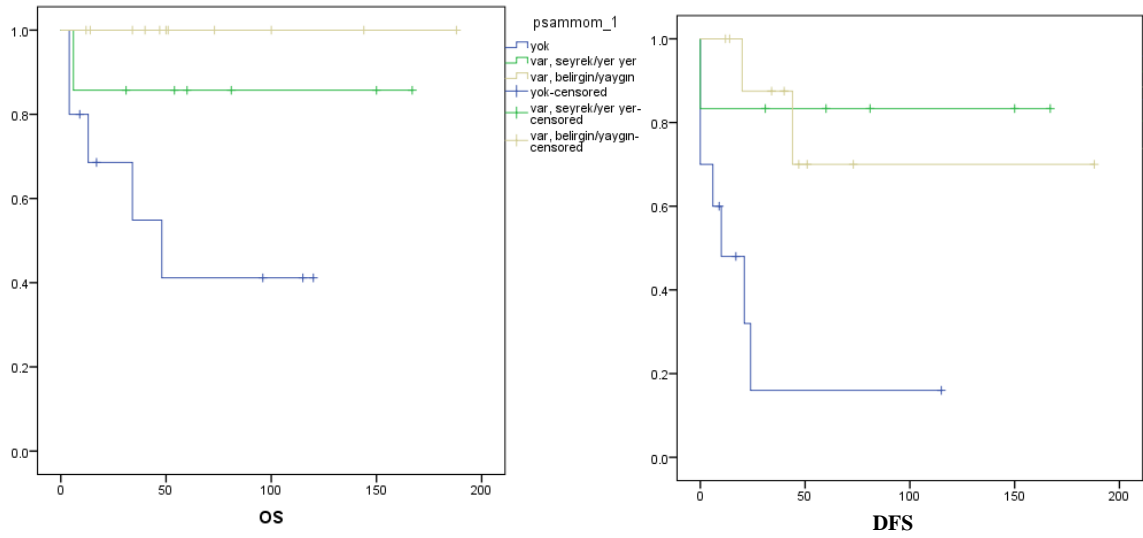
**Grafik E.16.** TFE3 T-RCC’lerde yapı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri



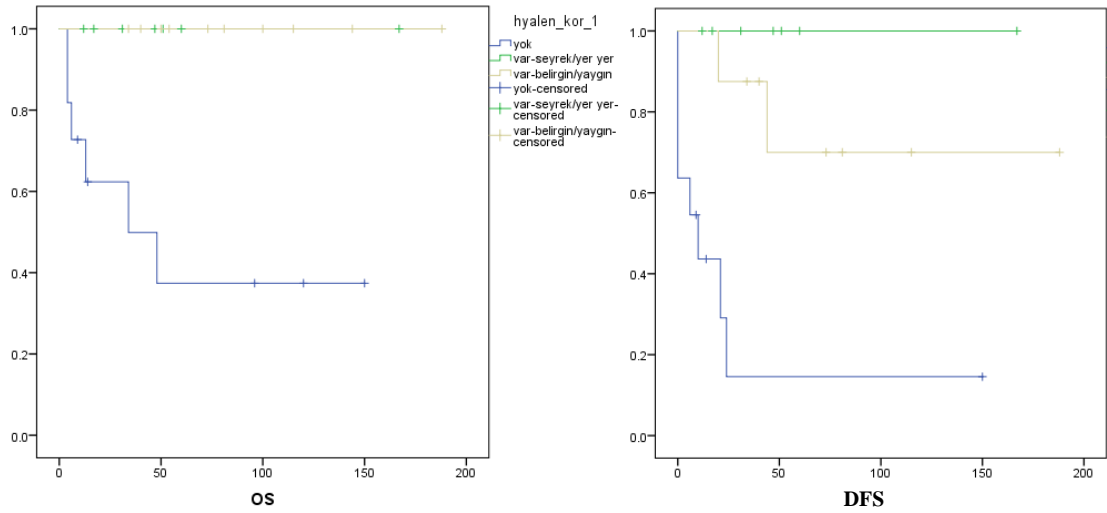
**Grafik E.17.** TFE3 T-RCC'lerde intratümöral inflamatuvar reaksiyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi



**Grafik E.18.** TFE3 T-RCC'lerde eozinofilik sitoplazma oranı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi.



**Grafik E.19.** TFE3 T-RCC’lerde psammomatöz kalsifikasyon faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



**Grafik E.20.** TFE3 T-RCC’lerde hyalen kor sıklığı faktörüne göre Kaplan-Meier genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

**Tablo E.1.** Genel sağ kalım değerlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi

Genel sağ kalım analizi						
Değişkenler	Altgrup	B	Standart Hata	P değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı
Yaş 18		,220	1,097	,841	1,246	0,145-10,689
Yaş 40		,045	1,097	,967	1,046	0,122-8,987
Cinsiyet		1,238	,868	,154	3,448	0,629- 18,892
Cerrahi tipi		3,731	3,551	,293	41,738	0,040-43930,753
Çap_cm		,209	,081	,010	1,232	1,052-1443
Çap_4		3,155	6,260	,614	23,451	0,000-4998700,703
Çap_7		2,145	1,098	,051	8,540	0,993-73,485
Çap_10		1,375	,821	,094	3,956	0,791-19,783
Çap_4,7,10	<4 cm			,279		
	4-6,9 cm	8,767	150,500	,954	6419,231	0-8,191E+131
	7-9,9 cm	10,294	150,498	,945	29550,206	0-3,759E+132
	≥10 cm	11,033	150,498	,942	61908,139	0,0-7,867E+132
Perirenal inv		1,498	,821	,068	4,472	0,894-22,366
Pelvikalisiyel inv		2,165	1,034	,036	8,713	1,148-66,124
Renal sinüs inv		1,666	,876	,057	5,291	0,950-29,459
Renal ven inv		1,964	,878	,025	7,126	1,275-39,834
Lenf nodu met		1,852	1,158	,110	6,371	,659-61,635
Adrenal tutulum		2,577	1,225	,035	13,155	1,192-145,130
Cerrahi sınır (+)		14	215,070	,948	1202604,3	0,000-1,406E+189
Lenfovasküler inv		4,453	3,396	,190	85,921	,110-66858,445
Nekroz		2,508	1,103	,023	12,281	1,413-106,721
Büyüme paterni		1,103	,926	,233	3,014	,491-18,500
Yapı				,508		
		4,296	6,048	,478	73,391	0,001-10318062
		,015	7,580	,998	1,015	0,00-2875956,3
İnflamatuar infiltrasyon	Yok			,190		
	Hafif	,612	1,000	,541	1,844	0,260-13,102
	Şiddetli	1,805	1,006	,073	6,082	0,847-43,682
Eozinofilik sito,	<%20			,078		
	%20-49	,339	1,415	,811	1,403	0,088-22,488
	≥%50	2,145	1,126	,057	8,544	0,940-77,692

**Tablo E.1. (Devam).** Genel sağ kalım değerlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi

Tübülopapiller	<%20			,555		
	%20-49	,962	1,125	,392	2,617	,289-23,725
	≥%50	,037	1,418	,979	1,038	,064-16,709
Psammom cismi		2,429	1,098	,027	11,347	1,32-97,567
Hyalen kor	Yok	,047	8,001	,995	1,048	0-6781704,468
	Nadir			,400		
	Sık	5,245	4,812	,276	189,604	0,01- 2363781,1
Bifazik morfoloji	Yok			,708		
	Var	3,419	5,249	,515	30,538	,001-897285,862
Leimyomatöz stroma		,663	,874	,448	1,940	,350-10,754
İntrasitoplazmik bazofilik cisimcik		,412	1,099	,708	1,510	,175-13,014
Hapsolmuş renal tübüller		,719	,867	,406	2,053	,376-11,221

**Tablo E.2.** Hastaliksız sağ kalım değerlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi

Hastaliksız sağ kalım analizi						
Değişkenler	Altgrup	B	Standart Hata	P değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı
Yaş_18		,180	,792	,820	1,197	,253-5,656
Yaş_40		1,405	,738	,057	4,077	,961-17,307
Cinsiyet		,956	,650	,141	2,601	,728-9,294
Cerrahi tipi		3,847	2,718	,157	46,862	,227-9653,564
Çap_cm		,144	,059	,015	1,155	1,029-1,297
Çap_4 cm		3,203	4,450	,472	24,615	,004-151063,5
Çap_7 cm		1,602	,703	,023	4,962	1,251-19,684
Çap_10 cm		1,340	,643	,037	3,820	1,083-13,480
Çap	<4 cm			,259		
	4-6,9 cm	9,953	140,927	,944	21006,050	0,0-1,905E+124
	7-9,9 cm	11,027	140,927	,938	61530,259	0,0-5,579E+124
	≥10 cm	11,524	140,927	,935	101135,034	0,0-9,171E+124
Perirenal_inv		1,659	,648	,011	5,256	1,474-18,733
Pelvikalisiyel_inv		,837	,813	,303	2,309	,469-11,359
Renal sinüsinv		1,327	,666	,046	3,769	1,021-13,910
Renal ven inv		1,438	,662	,030	4,211	1,151-15,408
Lenf nodu met		1,156	,732	,114	3,176	,757-13,323
Adrenal tutulum		2,122	1,154	,066	8,344	,869-80,158
Cerrahi sınır (+)		2,485	1,000	,013	12,000	1,690-85,189

**Tablo E.2 (Devam).** Hastaliksız sağ kalım değerlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi

Lenfovasküler inv		4,708	2,682	,079	110,872	,578-21278,1
Nekroz		2,999	1,108	,007	20,069	2,285-176,229
Büyüme paterni		1,426	,718	,047	4,162	1,018-17,016
Yapı	Solid			,350		
	Fokal kistik	4,639	6,010	,440	103,488	,001-13516884
	Multiloküler kistik	,014	7,063	,998	1,014	0-1042321,144
İnflamatuvar infiltrasyon	Yok			,037		
	Hafif	,243	,915	,791	1,275	,212-7,658
	Şiddetli	2,087	,856	,015	8,062	1,505-43,173
Nükleer derece		2,603	1,060	,014	13,501	1,690-107,869
Eozinofilik sito,	<%20			,019		
	%20-49	1,150	1,161	,322	3,157	,324
	≥%50	2,783	1,118	,013	16,173	1,808
Tübülopapiller	<%20			,241		
	%20-49	,574	,710	,418	1,776	,442-7,137
	≥%50	-1,182	1,159	,308	,307	,032-2,976
Psammom cismi		1,971	,718	,006	7,177	1,757-29,306
Hyalen kor	Yok	11,990	122,583	,922	161120,521	0,000-3,551E+109
	Hafif			,063		
	Yoğun	10,058	122,585	,935	23352,423	0,0-5,161E+108
Bifazik morfoloji	Yok			,561		
	Var	-,022	6,369	,997	,978	,00-257872,758
Leimyomatöz stroma		,319	,792	,687	1,375	,291-6,488
Sitoplazmik cisim		,197	,794	,804	1,218	,257-5,777
Hapsolmuş tübül		,812	,692	,240	2,252	,581-8,738

No	Dosya Numarası	Biyopsi Numarası
1	4732-03	1803464
2	6280-03	2963464
3	12337-04	3126281
4	13482-06	1262571
5	9999-07	3278427
6	7794-08	3347863
7	9821-09	3430336
8	522-10	3470053
9	2405-11	3543793
10	3575-12	3581917
11	5150-12	3724333
12	10601-12	3743981
13	20709-12	-308189
14	24060-13	3539812
15	15840-14	4005284
16	20244-14	2284473
17	21263-14	4040424
18	21479-14	4046189
19	14728-15	10018436
20	17793-15	4155404
21	24599-15	4175647
22	5231-16	4213453
23	11978-16	4233853
24	26162-16	4241782
25	18666-17	10205629
26	21448-17	10215155
27	26696-17	10233109
28	5784-18	3374173
29	PB-719-90	2065805
30	PB-1467-98	1826538
31	PB-76-04	2631580
32	PB-185-07	2823450
33	10134-12	558499
34	13897-18	10268442
35	PB-2233-08	3022810





**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1046

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 12 TEMMUZ 2017 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2017/17  
**Proje No** : GO 17/587 (Değerlendirme Tarihi: 04.07.2017)  
**Karar No** : GO 17/587- 04

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Dilek Ertoay BAYDAR' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Diclehan ORHAN, Yrd. Doç. Dr. Ekim TAŞKIRAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Orkun AKMAN' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/587 kayıt numaralı, **“MIT Ailesi Translokasyon Tipi Renal Hücreli Karsinomların Morfolojik, İmmünohistokimyasal ve Moleküler Özellikler Açısından Değerlendirilmesi”** başlıklı proje önerisi araştırmamın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)     | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA (Üye)     | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye)        | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)           |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖZ (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)      | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)    | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |