

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

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMA DOKULARINDA
BETATROPHİN VE ENDOTROPHİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Gamze AYAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilge AYGEN**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bilge AYGEN _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim süresince büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Bilge AYGEN, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ulvi DEMİREL, anabilim dalına uzun yıllar başkanlık yapan ve emek veren hocam Prof. Dr. Emir DÖNDER olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezimin verilerinde emeği olan Prof. Dr. Süleyman AYDIN ve Prof. Dr. A. Ferda DAĞLI hocalarımıza da teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal araştırma görevlilerine, yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımda her zaman bana destek olan saygı ve sevgisini asla esirgemeyen hayat arkadaşım eşim Miraç AYAZ'a ve gün ışığım kızıma, benim eğitimimde sürekli destek olan sevgili annem, babam ve eşimin ailesine en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

Renal hücreli karsinomlar (RHK) böbrek tümörleri arasında en sık görülen kanser türü olup hastaların sayısı dünya çapında artmaktadır. RHK hastalarının yaklaşık % 20'si tanı anında ileri evre hastalık ile başvurur. Bu çalışmada RHK doku kesitlerinde betatrophin ve endotrophin düzeyleri araştırılmıştır.

Ocak 2010 – Nisan 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış RHK hastaları nefrektomi materyallerinden 125 adet tümör doku kesiti ve nefrektomi yapılan materyalin sağlam bölgesinden de kontrol grubu karşılaştırması için 30 adet sağlam doku preparatı elde edildi. İmmünohistokimyasal metodla endotrophin ve betatrophin ekspresyonu boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından değerlendirildi. RHK ait böbrek doku supernatantlarında betatrophin ve endotrophin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Belirlenen ekspresyon düzeyleri ve biyokimyasal ölçümler histolojik alt tip, yaş, tümör çapı, nekroz, vasküler invazyon, perinöral ve perirenal yağ doku invazyonları açısından belirlenen gruplar arasında karşılaştırıldı. Ekspresyon dereceleri ve doku düzeyi biyokimyasal değerleri ile olguların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak, %95 güven aralığında, $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık içerisinde değerlendirildi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kromofob ve papiller RHK'da doku betatrophin ve endotrophin düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Berrak hücreli RHK'da doku betatrophin ve endotrophin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Berrak hücreli RHK grubunda Fuhrman grade ilerledikçe betatrophin endotel hücre ekspresyon düzeylerinde artış gözlemlendi. Berrak hücreli RHK grubuna ait dokularda diğer histolojik tiplere göre daha yoğun endotrophin ekspresyonu tespit edilirken berrak hücreli RHK dokularında Fuhrman grade derecesi arttıkça endotrophin ekspresyonun da arttığı tespit edildi.

Endotrophin, berrak hücreli RHK'da prognostik marker ve tedavide hedef molekül olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli karsinom, endotrophin, betatrophin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF BETATROPHIN AND ENDOTROPHIN LEVELS IN RENAL CELL CARCINOMA TISSUES

Renal cell carcinomas (RCC) are a type of cancer originating from kidney cells with a wide variety of morphological structures, which are observed in 2-3% frequency. It is the most common type of cancer among kidney tumors and the number of patients is increasing worldwide. Approximately 20% of patients with RCC present with advanced disease at the time of diagnosis. In this study, to investigate the determination of betatrophin and endotrophin levels in RCC tissue sections.

Between January 2010 and April 2019, 125 tumor tissue sections from the nephrectomy materials and 30 solid tissue preparations were obtained from the nephrectomy materials and control group from the solid region of the nephrectomy material. Expression of endotrophin and betatrophin by immunohistochemical method were evaluated in terms of prevalence and severity of staining. Betatrophin and endotrophin levels in renal tissue supernatants of RCC were studied by ELISA method. The determined expression levels and biochemical measurements were compared between the groups determined in terms of histological subtype, age, tumor diameter, necrosis, vascular invasion, perineural and perirenal adipose tissue invasions. Relationships between the degree of expression and biochemical tissue level values and the clinicopathological features of the cases were evaluated statistically in 95% confidence interval and $p < 0.05$ statistical significance.

Compared to the control group, despite the higher levels of tissue betatrophin and endotrophin in chromophobe and papillary RCC, there was no statistically significant difference. Tissue betatrophin and endotrophin levels were significantly higher in clear cell RCC. As Fuhrman grade progressed in the clear cell RHC group, an increase in betatrophin endothelial cell expression levels was observed. While intense endotrophin expression was detected in the tissues belonging to the clear cell RCC group compared to other histological types, endotrophin expression increased as the Fuhrman grade increased in clear cell RCC tissues.

Endotrophin can be used as a prognostic marker in clear cell RHC and as a target molecule in therapy.

Key words: Renal cell carcinom, endotrophin, betatrophin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Etiyoloji	3
1.1.2.1. Obezite	3
1.1.2.2. Hipertansiyon	4
1.1.2.3. Diabetes Mellitus	4
1.1.2.4. Sigara	5
1.1.2.5. İlaçlar	5
1.1.2.6. Mesleki Maruziyet	5
1.1.2.7. Genetik Yatkınlık	6
1.1.2.7.1. Von Hippel Lindau (VHL) Sendromu	6
1.1.2.7.2. Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinom Sendromu (HLRHK)	6
1.1.2.7.3. Herediter Papiller Karsinom (HPK)	7
1.1.2.7.4. Birt-Hogg-Dube Sendromu (BHD)	7
1.1.2.7.5. Tuberosklerozis Kompleksi (TSK)	7
1.1.2.7. BAP-1 ile ilişkili tümör predispozon sendromu	8
1.1.3. Patogenez	8
1.1.3.1. Renal Hücreli Karsinomada Genetik Değişimlerin Rolü	8
1.1.3.1.1. Von Hippel Lindau Geni	8
1.1.3.1.2. BRCA-1 ile ilişkili protein-1 (BAP-1)	10

1.1.3.1.3. Polybromo-1 Geni	10
1.1.3.1.4. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) Yolağı	10
1.1.3.2. Renal Hücreli Karsinomada İmmun Sistemin Rolü	11
1.1.3.2.1. Programlanmış Ölüm-1 Yolağı	12
1.1.3.3. Renal Hücreli Karsinomada Metabolik Yolakların Rolü	12
1.1.3.3.1. Glutaminaz Yolağı	12
1.1.3.3.2. Diğer Metabolik Yolaklar ve Hedefler	12
1.1.4. Tanı ve Evreleme	13
1.1.4.1. Semptomlar	13
1.1.4.1.1. Hiperkalsemi	14
1.1.4.1.2. Hipertansiyon	15
1.1.4.1.3. Polisitemi	15
1.1.4.1.4. Metastatik Olmayan Karaciğer Fonksiyon Bozuklukları	16
1.1.4.1.5. Endokrin Bozuklukları	16
1.1.4.1.6. Nöromiyopati	17
1.1.4.2. Görüntüleme	17
1.1.4.3. Histoloji	17
1.1.4.3.1. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	18
1.1.4.3.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom	20
1.1.4.3.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom	21
1.1.4.3.4. Toplayıcı Duktus Karsinomu	21
1.1.4.3.5. Renal Medüller Karsinom	22
1.1.4.3.6. Xp11 Translokasyon Karsinomları	22
1.1.4.3.7. Nöroblastom Sonrası Gelişen Karsinom	23
1.1.4.3.8. Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	23
1.1.4.3.9. Sınıflandıramayan Böbrek Hücreli Karsinom	23
1.1.4.4. Prognostik Faktörler	24
1.1.4.4.1. Histolojik Prognostik Faktörler	24
1.1.4.4.2. Anatomik Prognostik Faktörler	25
1.1.4.4.3. Moleküler Prognostik Faktörler	25
1.1.4.4. Evreleme	25
1.1.5. Tedavi	26

1.1.5.1. Organa Sınırlı Hastalıkta Tedavi	26
1.1.5.1.1. Cerrahi	26
1.1.5.1.2. Embolizasyon	27
1.1.5.1.3. Laparoskopik Nefrektomi	27
1.1.5.1.4. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi	27
1.1.5.1. Organı Aşan Hastalıkta Tedavi	28
1.1.5.2.1. Metastatik Renal Hücreli Karsinomada Cerrahinin Yeri	28
1.1.5.2.2. Metastatik Renal Hücreli Karsinomada Radyoterapinin Yeri	28
1.1.5.2.3. Metastatik Renal Hücreli Karsinomada İmmunoterapinin Yeri	28
1.1.6. Betatrophin	31
1.1.7. Endotrophin	33
2. GEREÇ ve YÖNTEM	37
2.1. Materyal	37
2.2. Metod	37
2.2.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	37
2.2.2. Biyokimyasal Değerlendirme	38
2.2.3. İstatistiksel Analiz	39
3. BULGULAR	40
4. TARTIŞMA	57
5. KAYNAKLAR	66
6. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hereditör Renal Kansere Sendromları	8
Tablo 2.	Renal Hücreli Karsinomda Paraneoplastik Sendromlar	13
Tablo 3.	Böbrek Tümörlerinin 2016 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	18
Tablo 4.	Renal Hücreli Karsinoma Histolojik Tiplerin Epitelial Orijinleri	18
Tablo 5.	2017 Tnm Evreleme Sınıflandırma Sistemi	26
Tablo 6.	Renal Hücreli Karsinoma Alt Histolojik Tiplerin Nekroz, Perirenal Yağ Doku İnvasyonu, Kapsül İnvasyonu, Lenfovasküler İnvasyon Ve Perinöral İnvasyon Özelliklerin Kıyaslanması	42
Tablo 7.	Dokuların Homojenizasyonu Sonrası Elisa Kitleri İle Değerlendirilerek Elde Edilen Verilerin İstatistikleri	43
Tablo 8.	Endotrophin Ve Betatrophinin Biyokimyasal Sonuçların İstatistiksel Analizi	43
Tablo 9.	Renal Hücreli Karsinoma Dokularının Endotrophin Ve Betatrophin Ekspresyon Medyan Değerleri	51
Tablo 10.	Endotrophin Ve Betatrophin Ekspresyon Değerlendirilmesi Histo Score Hesaplanması	52
Tablo 11.	Endotrophin İntratümöral Fibrozis Yaygınlık Analizi	52
Tablo 12.	Endotrophin İntratümöral Fibrozis Şiddet Analizi	52
Tablo 13.	Betatrophinin Tümör Dokusundaki Yaygınlık Ve Şiddet Ekspresyonlarının Histolojik Alt Tipleri Arasında İstatistiksel Analizi	53
Tablo 14.	Betatrophinin Endotel Hücrelerindeki Şiddet Ekspresyonun İstatistiksel Analizi	54
Tablo 15.	Betatrophinin Endotel Hücrelerindeki Yaygınlık Ekspresyonun İstatistiksel Analizi	54
Tablo 16.	Betatrophin İle Endotrophinin Ekspresyon Yaygınlık Ve Şiddetinin Tümör Çapı Ve Yaş İle De Korelasyon Analizi	55
Tablo 17.	Renal Hücreli Karsinoma Histolojik Altıtip Grupları Arasındaki Yaş İle Cinsiyet Ve Tümör Çapı İle Cinsiyet Arasındaki İstatistiksel Analizi	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	RHK'un İnsidans Ve Mortalite Oranları (1/100.000 Per)	2
Şekil 2.	VHL/HIF Şematizasyonu	9
Şekil 3.	Mtor –PI3K Yolağı	11
Şekil 4.	Renal Hücreli Karsinomalarda VHL Gen Yolundaki Hedef Tedavi	29
Şekil 5.	Tümör Stromasında Endotrophin Aracılı Değişiklikler	34
Şekil 6.	Beyaz Yağ Dokuda Farklı Hücre Grupları İçin Endotrophinin Fonksiyonları Temelli Çalışma Modeli	34
Şekil 7.	Endotrophinin Nötralizasyonun Tümörlü Doku Üzerindeki Etkisi	35
Şekil 8.	RHK Grupların Betatrophin Düzey Grafiği	44
Şekil 9.	RHK Grupların Endotrophin Düzey Grafiği	44
Şekil 10.	Sağlam Böbrek Dokusu (H&E, X200)	45
Şekil 11.	Sağlam Böbrek Dokusu Endotrophinin Negatif Ekspresyonu Ve Betatrophinin Endotel Hücre Ve tübüllerdeki Pozitif Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X200)	45
Şekil 12.	BHRHK Fuhrman Grade-1 (H&E, X200)	45
Şekil 13.	BHRHK Fuhrman Grade-1 Endotrophin Tümör Stromasının Fibroz Alanlarındaki Ekspresyonu Ve Betatrophinin Tümör Ve Endotel Hücrelerindeki Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X400)	46
Şekil 14.	BHRHK Fuhrman Grade-2 (H&E, X200)	46
Şekil 15.	BHRHK Fuhrman Grade-2 Endotrophin Tümör Stromasının Fibroz Alanlarındaki Ekspresyonu Ve Betatrophinin Tümör Ve Endotel Hücrelerindeki Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X400)	47
Şekil 16.	BHRHK Fuhrman Grade-3 (H&E, X200)	47
Şekil 17.	BHRHK Fuhrman Grade-3 Endotrophin Tümör Stromasının Fibroz Alanlarındaki Ekspresyonu Ve Betatrophinin Tümör Ve Endotel Hücrelerindeki Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X400)	48
Şekil 18.	BHRHK Fuhrman Grade-4 (H&E, X200)	48
Şekil 19.	BHRHK Fuhrman Grade-4 Endotrophin Tümör Stromasının Fibroz Alanlarındaki Ekspresyonu Ve Betatrophinin Tümör Ve Endotel Hücrelerindeki Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X400)	49
Şekil 20.	Kromofob RHK (H&E, X200)	49

Şekil 21.	Kromofob RHK Endotrophin Tümör Stromasının Fibroz Alanlarındaki Ekspresyonu Ve Betatrophinin Tümör Ve Endotel Hücrelerindeki Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X400)	50
Şekil 22.	Papiller RHK (H&E, X200)	50
Şekil 23.	Papiller RHK Endotrophin Tümör Stromasının Fibroz Alanlarındaki Ekspresyonu Ve Betatrophinin Tümör Ve Endotel Hücrelerindeki Ekspresyonu (Col6a3, X200; Anglt-8, X400)	51



KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
ALT	: Alanin Transaminaz
AMACR	: Alpha-metil CoA racemase
ANGLT	: Angiopoietin-like
ANGLT8	: Betatrophin
AST	: Aspartat transaminaz
BAP1	: BRCA1 associated protein 1
β-HCG	: Beta-Human koryonik gonodotropin
BHD	: Birt-Hogg-Dube Disease
BHRHK	: Berrak hücreli renal hücreli karsinom
BMI	: Vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDKN	: Cyclin-dependent kinase inhibitor
COL	: Kollajen
COL6A3	: Endotrophin
DM	: Diabetes mellitus
EGFR	: Epitelyal growth faktörü reseptörü
EMA	: Epitelyal membran antijen
EMT	: Epitelyal mezenkimal geçiş
EPO	: Eritropoetin
ETP	: Endotrophin
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FG	: Fuhrman grade
FH	: Fumarat hidrataz
FLCN	: Folliculin
GFR	: Glomerul filtrasyon hızı
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
GLUT	: Glukoz transporter
H&E	: Hematoksilen-eozin

HCC	: Hepatoceluler cancer
HCF	: Konakçı hücre faktörü
HIF	: Hipoksi ile indüklenen faktör
HIFA	: Hipoksi ile indüklenen faktör alfa
HLRHK	: Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom
IFN	: İnterferon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
mTOR	: Mammalian/mechanistic target of rapamycin
MUC-1	: Müsin eksprese eden gen bölgesi
NCCN	: National comprehensive cancer network
OD	: Otozomal dominant
PBRM	: Polybromo
PD	: Programlanmış ölüm
PDGF	: Platelet-derived büyüme faktörü
PI3K	: Fosfotidilinositol 3-kinaz
PRHK	: Papiller renal hücreli karsinom
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Parathormon ilişkili peptit
pVHL	: Von hippel lindau proteini
RHK	: Renal hücreli karsinom
SETD-2	: SET domain containing 2
TGF-α	: Transforming Growth Factor, alfa
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSK	: Tuberosklerozis kompleksi
TZD	: Thiozolidinedionlar
VBC	: Von-hippel binding complex
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktörü
VHL	: Von hippel lindau

1. GİRİŞ

Günümüzde artan kanser sıklığı ile beraber kanser tarama yöntemlerinin gelişmesi ve ulaşılabilirliğinin artması nedeniyle tüm kanser vakalarının sayısında artış gözlenmiştir. Vaka sayılarında artış saptanan renal hücreli karsinom (RHK) hastalarında cerrahi tedaviye ek medikal tedavi seçeneklerin kısıtlı olması bilim insanlarını ek tedavi yöntem araştırılmasına sevk etmiştir (1).

Betatrophin ve endotrophin peptitleri ilk araştırılmaya başlanıldığı zaman karsinomlu dokularda tespit edilmiş ve ileri düzeydeki araştırmalarda bu proteinlerin malignite ile ilişkileri ortaya konulmuş olup yapılan literatür taramaların renal hücreli karinsomlu bireylerin böbrek dokularında endotrophin ve betatrophin düzeylerinin araştırılmadığı gözlenmiştir.

Betatrophinin obezite, diabetes ve dislipidemik hastalarda negatif korelasyon olması ve renal hücreli karsinomunda en temel etyolojik faktörlerinden birinin obezite olması da bizi bu araştırmaya yönlendirmiştir (2).

Endotrophin ise fibrözis ve inflamasyondan sorumlu protein yapılarından birisi olduğu tespit edilmiş olup yapılan araştırmalarda tümör dokularının oluşması ve ilerlemesinde rol aldığı gözlemlenmiştir. Özellikle meme kanserinde detaylı araştırmalar neticesinde endotrophin ile yüksek ilişkisi tespit edilmiştir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış serum endotrophin düzeyi bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir (3). Bir diğer çalışmada, endotrophin ve beraberinde kollajen 6'nın renal fibroziste in situ olarak arttığı ve endotrophin/kreatinin oranının son dönem böbrek hastalarında 1 yıllık hastalık progresyonun bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (4).

Obezite ile birlikte tümör mikroçevresine endotrophin salınımı artar, bu da anjiyogeneze, inflamasyona ve fibrozise yol açıp. TGF- β 'ye bağlı epitelyal mezenkimal geçişi artırır. Endotrophin tarafından yapılan bu aktiviteler tümör büyümesini artırır ve metastaz gelişimine yol açabilir. Endotrophin nötralize edici monoklonal antikolar tümör büyümesinin baskıladığı ve metastatik büyümeyi azalttığı izlenmiştir (5).

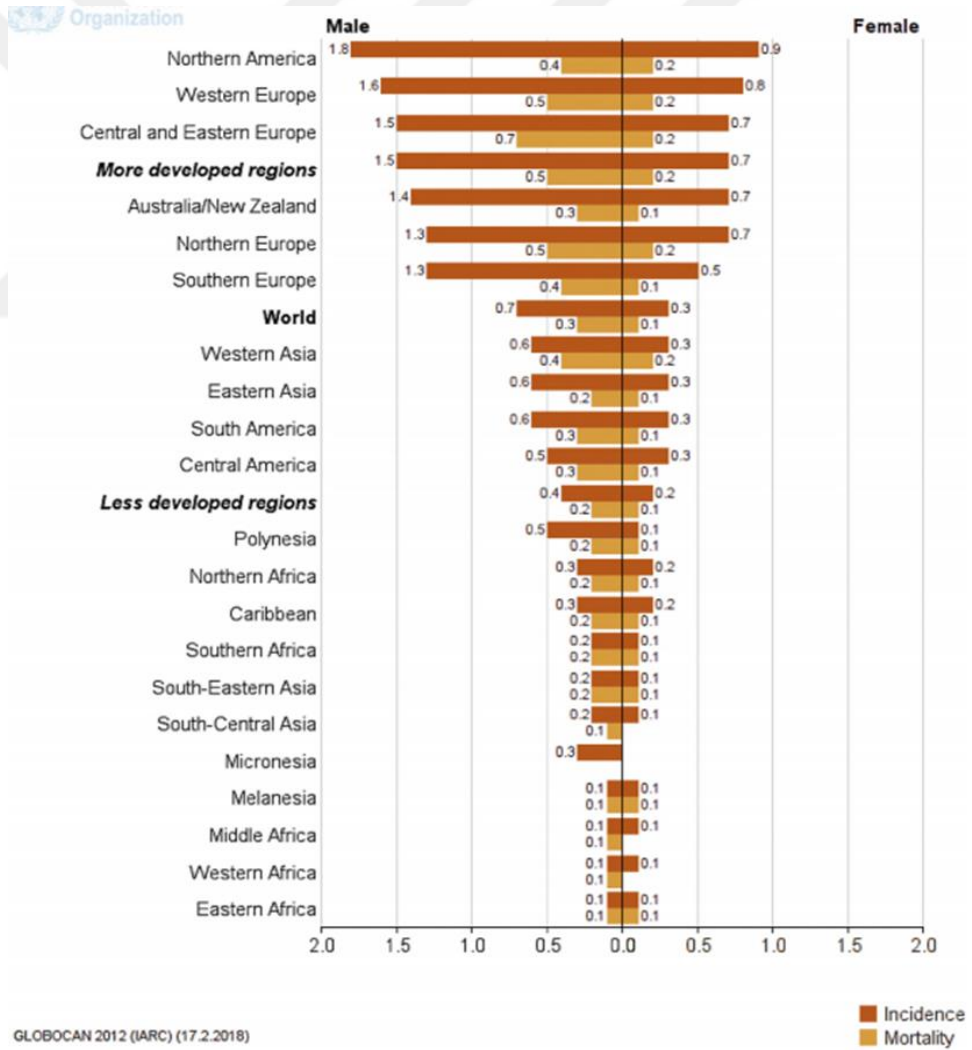
Mevcut araştırmalar ışında çalışmamızda RHK dokularında endotrophin ve betatrophin düzeylerinin araştırılıp iki parametre arasındaki ilişkinin irdelenmesi ve

patolojik evrelemesinde endotrophin ve betatrophin peptitlerin bir öngör olabilmemesi amacıyla karsinom gelişimi üzerindeki muhtemel rolünü saptanması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır olup erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmektedir (6). Batı toplumunda dünya ortalamasının üzerinde bir sıklıkla saptandığı bilinmektedir. Hem dünyada hem de Avrupa, Danimarka ve İsveç'te sıklığı azalmasına rağmen halen %2 sıklıkta gözlenmektedir (7). 2012 yılında Avrupa'da 84.400 yeni RHK vakası tespit edilmiş olup 34.700 hasta böbrek ilişkili kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir (8).



Şekil 1. RHK'un insidans ve mortalite oranları (1/100.000 per)

2017 yılında yapılan RHK insidans ve mortalite sıklığı analizinde dünyada erkeklerde %0,7 ve kadınlarda %0,3 sıklıkta izlenmiş olup erkeklerde mortalitesi % 0,3 iken kadınlarda %0,1 oranında saptanmıştır.

Türkiye’de 2013 yılında yapılan bir çalışmada böbrek kanserinin ülke genelindeki insidansının kadınlarda yaklaşık yüz binde 3,4, erkeklerde ise yüz binde 7 olduğu bildirilmiş olup bu da erkeklerde renal hücreli karsinom sıklığının kadınlardan iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir. RHK her yaşta görülebildiği gibi, 6. ve 7. dekatta en sık gözlenen dönem olarak saptanmıştır. Sıklığı son iki dekatta artması uzun yaşam ömrü ile ilişkili olduğunu da düşündürmektedir (9).

Renal hücreli karsinom tüm böbrek malignitelerin %90 oluşturmakta olup en sık gözlenen böbrek malignitesidir (10).

Tıbbi görüntülemelerin yaygınlaşması ve kullanılabilirliğin artmasıyla böbrek kanserlerin tespit oranı artmış olup ancak bu durum artış oranını net olarak açıklayamamaktadır (3).

1.1.2. Etyoloji

Renal hücreli karsinom (RHK) için en büyük risk faktörü yaşam tarzıyla ile ilişkilendirilip, sigara, obezite ve hipertansiyonun malignite zeminin gelişmesindeki rolü büyüktür (11).

1.1.2.1. Obezite

Literatürü tarayan kantitatif bir derlemenin sonuçlarına göre vücut kitle indeksindeki 1 ünitelik artış 1,07’lik rölatif risk oluşturduğu tespit edilmiş olup bunun neticesinde böbrek tümörlerinin %50’si aşırı kilolu olma ile bağlantı kurulmuştur. Kilo vermenin riski azalttığı tespit edilmiştir (12). Bu bağlantı, obezitenin malignensilerden kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarına kadar çeşitli mortal hastalıklarda başlıca risk faktörü olduğunu göstermektedir. Obezitenin peptid, steroid hormon ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerinde artış gibi hormonal değişikliklere yol açması da RHK gelişimine yol açtığı düşünülebilir (13).

Normal koşullar altında, yağ dokusu düşük yoğunluklu ve yüksek elastisiteli bir bağ dokusu olarak kabul edilir. Bununla birlikte bireyler obez bir duruma ilerlerken yağ dokusunun bağ lif içeriğinin ve birkaç kollajenin özellikle kollajen

6'nın artışı nedeniyle yağ dokusunun genel sertliği artar ve muhtemelen mekanik mukavemetinde dramatik bir artışa katkıda bulunur.

Yağ dokusunda, mevcut adipositlerde lipit damlacık boyutunun genişlemesi yoluyla yağ dokularında oluşan hipertrofiye ilk yanıt olarak fibrozis geliştiği görünmektedir. Bu hücresel genişleme ilk tepki olarak hücre dışı matris bileşenlerinin artışının tetiklenme cevabını oluşturur. Obez yağ dokusunun önemli bir özelliği adiposit hücre ölüm sıklığında artış gözlenmesidir. Makrofajların bu ölü adipositlerin etrafında toplandığı ve potansiyel olarak sitotoksik lipit damlacıklarını temizleme girişimlerinde giderek daha aktif hale geldiği gösterilmektedir (14). Bu yağ dokusu makrofajları, çok çekirdekli hücreler oluşturmak üzere birleşir ve her ölü adipositi taç benzeri bir yapıda sarar. Kollajen 6, obezitenin fibrotik yağ doku bileşeninde önemli bir role sahiptir ve adipositlerin genişleme yeteneğini doğrudan etkiler. Adipositler majör fibrotik kollajenlerin hücresel kökenini oluşturur iken makrofajlar fibrozisin ana düzenleyicisi olarak hizmet ederler.

1.1.2.2. Hipertansiyon

Renal hücreli karsinom gelişimine sebep olduğu konusunda üzerinde hemfikir sağlanabilmiş az sayıdaki risk faktöründen biridir. Hipertansiyonun hangi mekanizmalarla RHK oluşumuna yol açtığı net değildir. Hipertansiyon hastalarında artmış lipid peroksidasyonu, hipertansiyonun yol açtığı kronik renal hipoksinin HIF seviyelerinde ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktör) reseptöründe artış yapması karsinogenez oluşumundan suçlanan faktörlerdendir (15, 16).

1.1.2.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus ve RHK ilişkisi günümüzde tartışmalıdır. DM hastalığı görülme sıklığının sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve azalmış egzersiz gibi nedenlere bağlı olarak son dekadlar da giderek artmaktadır. Günümüze kadar DM'nin pankreas, meme, karaciğer, endometrial ve kolorektal kanser gibi diğer solid organ tümörlerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. RHK patogenezinde metabolik disregulasyon ve aerobik glikolizin rolü olduğu tespit edilmiştir (17). Bu gibi mekanizmaların ileride RHK medikal tedavisinin hedefinde olacağı düşünülmektedir. 48 çalışmayı baz alan bir derlemede RHK hastalarında DM varlığı

uzun dönem tüm nedenlere bağılı ölümlerde %41'lik bir risk artışı olduğı izlenmiştir (18).

1.1.2.4. Sigara

Tütün kullanımı hipoksik durumlar oluşturarak RHK oluşmasına neden olan hücresel yolakların tetiklenmesine neden olmaktadır. Ayrıca tütün içerisinde bulunan bir çok karsinojenik (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, heterosiklik aminler, N-nitrosamin) maddenin tümör gelişimini hem başlatabildiğı hem de ilerlemesine neden olabildiğı bilinmektedir. Beşı kohort çalışma, on dokuzu olgu kontrol çalışmasından oluşan toplam yirmi dört çalışmanın değerlendirildiğı bir meta-analizde her iki cinste sigara kullanımı incelenmiş ve sigara kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak sigara kullanımı RHK görülme riski ile doğru orantılı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada erkeklerde %54, kadınlarda %22 artmış risk rapor edilmiştir (19). Bir başka çalışmada tütün kullanan kişilerde kontrol grubuna göre RHK riski 1,6 ile 2,5 kat arttırmıştır (20). Ek olarak N-nitrozamine maruz kalan RHK vakaların kontrol grubuna göre periferik kan analizlerinde lenfositlerde artmış DNA hasarı tespit edilmiştir (21). Risk artışında her türlü sigara kullanımı suçlanmaktadır. Ayrıca risk kümülatif doz ile paralel artış göstermektedir.

1.1.2.5. İlaçlar

Bazı analjeziklerin kullanımının etkisi tartışılmış ancak etkisi kanıtlanamamıştır. Tarihsel olarak fenasetin kullanımının böbrek toplayıcı sisteminde değışici epitel hücreli karsinom gelişimini arttırdığı gösterilmiş ancak RHK gelişimine etkisi ortaya konulamamıştır.

1.1.2.6. Mesleki Maruziyet

Meslekle ilgili maruziyetlerin RHK ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi asbest maruziyeti olup bu hasta grubunda RHK gelişme riskinin 1,4 kat arttığını bildirilmektedir. Bu risk kadmiyum maruziyetinde 2 kat, kuru temizlemede kullanılan çözeltilere maruziyette 1,4 kat, benzin ve diğerk petrol ürünlerine maruziyette 1,6 kat artmaktadır (22). Daha sonra yapılan bir meta-analizde asbestin RHK gelişimindeki rolünün daha az önemli olabileceğini, bir başka

meta-analizde de anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (23). Trikloretilen endüstriyel bir çözelti olup metal üzerindeki yağların temizlenmesinde kullanılır. Endüstride yaygın maruziyet söz konusu olup bu kişilerde böbrek kanseri sıklığının 8 kat arttığı bildirilmiştir (24).

1.1.2.7. Genetik Yatkınlık

Diabetes mellitus riski genetik olarak mutasyon gözlenen hastalık gruplarıyla yakından ilişkili olup soygeçmişinde RHK öyküsü olan hastalarda da sıklık artmıştır. RHK ile ilişkisi olduğu bilinen genlerin başında VHL, PBRM1, BAP1 ve SETD2 gelmektedir (25).

1.1.2.7.1. Von Hippel Lindau (VHL) Sendromu

Otozomal dominant (OD) olarak geçiş göstermekte olup 1/36,000 sıklıkta izlenmektedir (26). Bu hasta grubunun yarısı veya yarısından fazlasında RHK gelişmektedir. Oluşan RHK'lar fazla sayıda oluşma ve kistlerle birliktelik göstermeye eğilimli olup daha erken yaşlarda iki taraflı, berrak hücreli ve multipl olma özelliğindedir (27). Genetik çalışmalar ile VHL geninin 3. kromozomun kısa kolunda olduğu (3p26-25) bulunmuştur. VHL hastaları 11 yaşından itibaren yıllık abdominal ultrasonografi (USG), 20 yaşından sonra da 1-2 yılda bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile takip edilmelilerdir. Lezyonlar 3 cm'e kadar ulaşınca dek takip edilirler. Daha büyük tümörler nefron koruyucu cerrahi prensipleri dahilinde opere edilirler ve operasyon esnasında gözle görülen tüm lezyonlar eksize edilir. Çünkü basit kist görünümünde ya da küçük olan lezyonlar, ikinci bir operasyon açısından morbidite riski taşırlar (28).

1.1.2.7.2. Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinom Sendromu (HLRHK)

Herediter leiomyomatozis ve RHK, krebs siklusu enzimlerinden fumarat hidrataz (FH) enzimini de kodlayan ve 1. kromozomda bulunan genin (1q42.3-43) mutasyonu sonucu ortaya çıkar (29). RHK'lar genellikle soliter ve unilateral olup, histolojik paterni papiller RHK ile uyumludur. OD kalıtım paterni gösteren bu sendromun etkilenen bireylerinde %2-35 oranında RHK'lara rastlanır. Cilt ve endometriumda leiomyomla birlikteliği sıktır. Renal tümörler, normalden daha

agresif bir seyir gösterir ve primer tümör küçük boyutlardayken bile metastatik hastalık için artmış risk söz konusudur. Tümörlerin radyolojik tespiti zor olabilir ve genelde kistik paterndedir. Bu özelliklerinden dolayı tümörlerin tespitinden sonra, boyutu dikkate alınmaksızın cerrahi eksizyon önerilmektedir (30,31).

1.1.2.7.3. Herediter Papiller Karsinom (HPK)

Otozomal dominant genetik geçişli olup 7p31 kromozomdaki tümör baskılayıcı gen olan c-Met gen lokusunda mutasyon sporadik ve herediter tip-1 papiller renal kanser oluşumunu indükler. c-Met mutasyonu tirozin kinaz aktivasyonuna bu da hepatosit büyüme faktörü üzerinden tümör formasyonuna yol açmaktadır (32). HPK hastalarında genelde multifokal ve bilateral olan papiller renal tümörler saptanır. Ortalama yaşam süreleri 52 yıl olan hastalar, büyük oranda rastlantısal olarak ya da tarama programları ile tanı almaktadır.

1.1.2.7.4. Birt-Hogg-Dube Sendromu (BHD)

Otozomal dominant seyreden deri, akciğer ve renal tutulumları gözlenen bir sendromdur. 17. kromozomda bulunan (17p12q11) FLCN genin mutasyonu, mammalian target of rapamycin (mTOR) ve adenosin monofosfat aktive protein kinaz (AMPK) yollarını düzenleyen folikülin adlı tümör supresor proteini etkilemektedir (33). Bu hastalardaki böbrek tümörlerinin %34'ü kromofob böbrek tümörü, %50'si hibrid tümör (kromofob böbrek tümörü + onkositom), %9'u şeffaf hücreli böbrek tümörü ve %5'i onkositom olarak tespit edilmiştir. 3 cm'den küçük tümörlerin takibi önerilmektedir. BHD sendromundaki tümörler genellikle yavaş büyüyen tümörler olarak bilinir (34).

1.1.2.7.5. Tuberosklerozis Kompleksi (TSK)

Hamartini kodlayan 9q34 kromozomundaki TSK-1 geni veya tuberini kodlayan 16p13 kromozomundaki TSK-2 genindeki germline mutasyonları mevcuttur. TSK-1/TSK-2, mTOR aksını negatif olarak regüle eden protein kompleksini oluşturur. Bu genlerdeki mutasyon kompleksin işlevini ortadan kaldırır (35). Bilateral, multifokal renal lezyonların görüldüğü TSK'de renal lezyonların çoğunluğunu renal anjiomyolipomlar oluştururken, hastaların %1-3'ünde RHK'lara da rastlanmaktadır. Anjiomyolipomlar spontan kanama riski taşımakta olup izlem,

cerrahi eksizyon ya da embolizasyon, tümör çapı ve lokalizasyonuna göre uygulanılabilen tedavi seçenekleridir (36).

1.1.2.7. BRCA-1 ilişki protein-1 ile ilişkili tümör predispozon sendromu

Hücre döngü ve ilerlemesinde BAP-1 baskılayıcı rol almaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RHK berrak hücreli alt tiplerinde %14'ünde BAP-1 mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyon kötü prognoz ve agresif gidişat ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Erken başlangıçlı, ailede RHK öyküsü olan veya kalıtsal RHK ilişkisi olan genetik hastalıklarla uyum gösterilemeyen hasta gruplarında BAP-1 ile ilişkili maligniteler göz önünde bulundurulmalıdır (37).

Tablo 1. Herediter renal kanser sendromları

Sendrom	Gen lokusu	Gen adlandırılması	Renal tümör histolojisi
Von Hippel-Lindau sendromu	3p25	VHL	Berrak hücreli
Herediter papiller renal karsinoma	7q31	MET	Papiller tip 1
Birt-Hogg-Dubé sendromu	17p11.2	FLCN	Kromofob, onkositik, berrak hücreli
Hereditary leiomyomatosis ve RHK	1q42-43	FH	Papiller tip 2
Tuberosklerozis kompleksi	9q34 16p13.3	TSK1 TSK2	Anjiomiyolipom
BAP1 tümör predispozon sendromu	3p21.2	BAP1	Berrak hücreli

1.1.3. Patogenezi

Renal hücreli karsinom patogenezinin açıklanmasında VHL, PBRM-1, BRCA-1 ilişki protein (BAP-1), mTOR yolağı gibi çeşitli genetik değişimler söz konusudur.

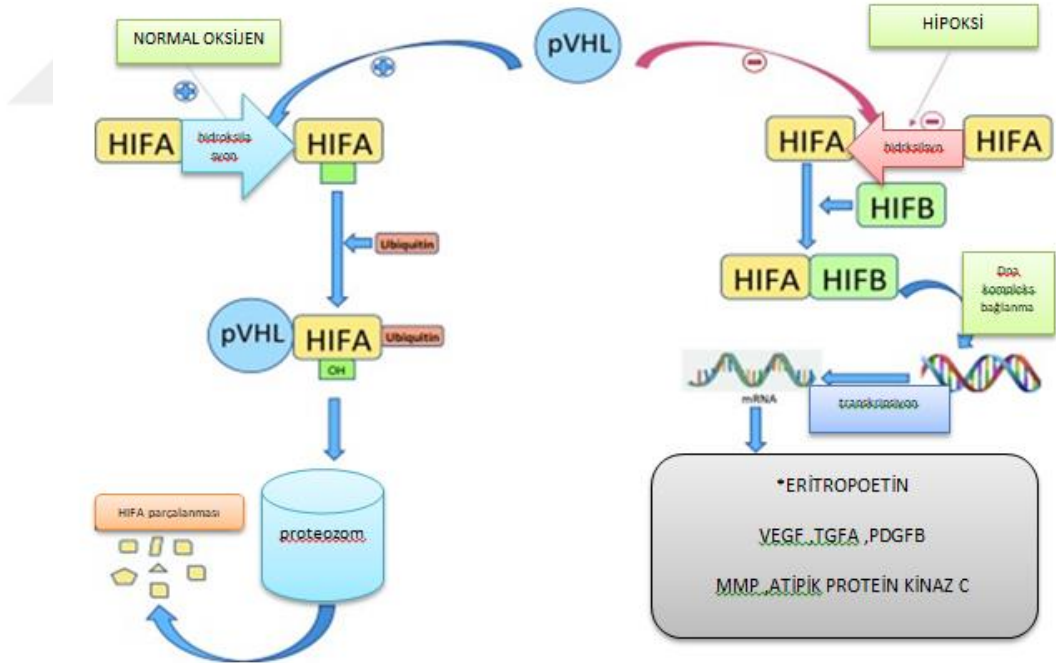
1.1.3.1. Renal Hücreli Karsinomada Genetik Değişimlerin Rolü

1.1.3.1.1. Von Hippel Lindau (VHL) Geni

Von hippel lindau geni berrak hücreli RHK'un gelişiminde rol oynayan çok önemli tümör baskılayıcı bir gendir. Bu gelişim 3. kromozun kısa kolunun kaybı ile oluşmaktadır. Bu değişim %95 oranında gözlenmektedir. VHL geni pVHL olarak adlandırılan proteinin üretiminde görev alır. pVHL diğer proteinlerle (elongin B, elongin C ve cellulin 2) kompleks oluşturur. Bu komplekse VBC adı verilmiş olup birkaç hücre içi proteinin proteozomal parçalanmasında görev alır. pVHL önemli görevlerinden biri HIF (Hipoksi ile indüklenen faktör) 1A-2A dahil olmak üzere

çeşitli hücre içi proteinlerin düzeylerin regülasyonundan sorumludur (28, 38). Bu hücre içi proteinler birbirine bağlandığında VEGF, TGF- α ve PDGF- β içeren birkaç büyüme faktörlerini kodlayan mRNA'nın düzenlenmesinde rol alan DNA bölgesine bağlanarak transkripsiyon faktörü olarak işlev görürler. Normoksemi durumunda HIF-1A VE HIF-2A prolin kalıntıları hidroksile edilip pVHL ye bağlanır ve hedef olan proteozomal bozulma için HIF-1A'nın ubiquitinizasyonu ile sonuçlanır (39).

Von hippel lindau geninde (3p25-26) mutasyon oluşmasını takiben veya hipoksemi durumlarında HIF 1A-2A'nın hidroksilasyonu gelişmez ve HIF-1A hücre içinde birikir ve HIF beta ile dimerize olur. HIF alfa ve beta molekülleri kompleks oluşturarak nükleusa geç ederek VEGF, PDGF- β , TGF- α , eritropoetin ve hücre dışı proteinleri kodlayan mRNA seviyelerinin artışına yol açan transkripsiyon faktörü gibi rol alır (28, 38, 40). VEGF ise anjiyogenezis, tümör hücre göç, çoğalma ve permeabilitede rol oynayan genomdur. HIF birikimi ayrıca mTOR ve fosfoinositidin 3-kinaz aktivasyonuna neden olabilmektedir (41, 42). HIF 2A berrak hücreli RHK'da ana onkojenik sürücüdür (43, 44).



Şekil 2. VHL/HIF şematizasyonu

1.1.3.1.2. BRCA-1 ile ilişkili protein (BAP-1) Geni

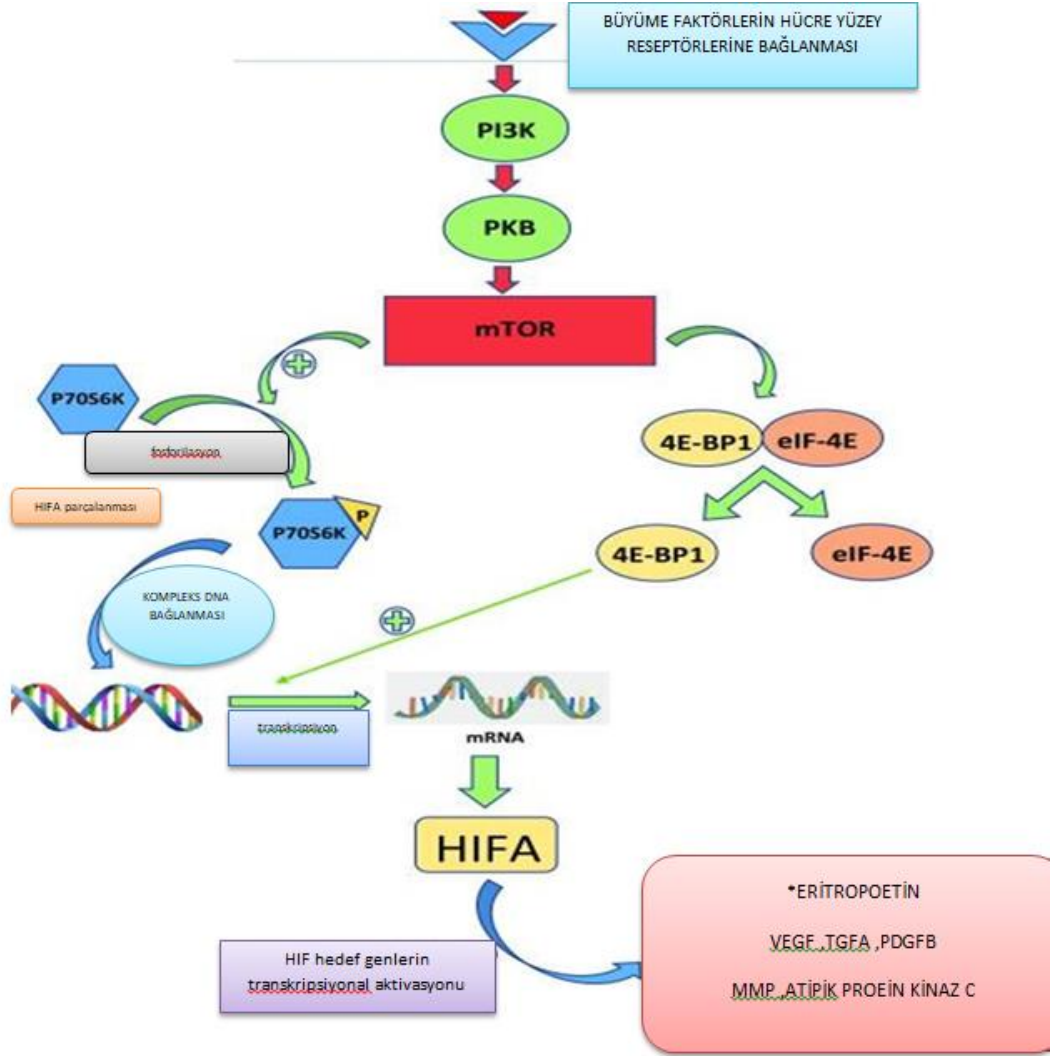
BRCA ile ilişkili protein-1 geni, 3. kromozom kısa kolunda bulunan tümör baskılayıcı bir gendir. Berrak hücreli RHK vakaların %15 inde mutasyona uğradığı tespit edilmiş olup bu mutasyon agresif seyir ve kötü prognoz ile ilişkisidir. BAP-1'in tümör baskılayıcı etkisi konakçı hücre faktörü (HCF-1) üzerinden olur. BAP-1, HCF-1 ne bağlanarak HCF-1'in hücre çoğalma inhibisyonunu başlattırır. Mutasyona uğrayan BAP-1, HCF-1 ile etkileşime giremez ve HCF-1'in hücre çoğalma üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kalkınca tümörögenesis yolu açılmış olur (45).

1.1.3.1.3. Polybromo-1 Geni

Polybromo-1 geni berrak hücreli RHK gelişmesinde önemli rol alan tümör baskılayıcı bir gen lokusudur. Nükleozom remodeling kompleksinin bir alt birimi olan BAF180 adlı proteini kodlar. Bu kompleks genlerin okunmasını kontrol eden karmaşık bir protein grubudur. Mutasyona uğramış PBRM-1 geni kontrolsüz hücre büyümesi ve tümörögenesis ile sonuçlanacak olan hatalı BAF180 proteini üretimine neden olacaktır (46).

1.1.3.1.4. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) Yolağı

Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR), mTOR geni tarafınca kodlanan bir protein kinazdır. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli rol oynar. mTOR aktivasyonu PI3K in etkinleşmesiyle başlar. mTOR kompleksleri P70S6K ve 4E-BP1/eIF4E fosforilasyonuna yol açar. Fosforile edilmiş P70S6K çekirdeğe göç eder ve VEBF, PDGF ve TGF- α gibi anjiogenik proteinlerin üretimini artırabilen HIFA'nın proteinini, kodlayan mRNA' nın transkripsiyonunu başlatır (47).



Şekil 3. mTOR –PI3K yolağı

1.1.3.2. Renal Hücreli Karsinomada İmmun Sistemin Rolü

İmmun sistem kanser gelişimini durdurmakta en önemli koruyucu mekanizmamızdır. Belki de bağışıklık sistemimiz sayesinde hayatımız boyunca defalarca kanseri yeniyoruz. Ancak doğuştan gelen bu sistemimiz her zaman yeterli olamayabilir. Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmak için hücre yüzey proteinlerini geliştirirse de bunlar sitotoksik T hücreleri tarafından tanınır ve programlanmış ölüm-1 (PD-1) yolu ile T-hücreler savaşılabilmektedir. İnterferon, IL-2 ve TNF'ün salınımı sitotoksik T hücrelerin aktivasyonuna neden olmaktadır (48).

1.1.3.2.1. Programlanmış Ölüm-1 Yolağı

Programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörü sitotoksik T hücrelerin (CD8 T hücre) yüzeylerin yüzeyinde bulunan bir proteindir. PD-1 reseptörleri PD-L1 ve PD-L2 adlı hücre yüzey proteinlerine bağlanır. PD-L proteini malign hücrelerin ve antigen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur. PD-L1'in PD-1'e bağlanmasıyla PD-1'in aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan PD-1'in ana işlevi sitotoksik T hücrelerin apoptozisine neden olmaktır. Bu da kontrolsüz otoimmün reaksiyonu önleyerek bağışıklık sistemini baskılayan ve sitotoksik T hücrelerini azaltan bir anti-immün proteindir. Bu keşif ile PD-1 ile PD-L1 bağlantısını bozarak immün yanıtın artmasına neden olacak tedaviler ile kanserle olan immün cevabın artışı hedeflenmiştir (49).

1.1.3.3. Renal Hücreli Karsinomada Metabolik Yolakların Rolü

Kanser hücrelerinde değişmiş metabolik yolaklar hayatta kalmalarında önemli bir rol oynar. Bu yolaklar kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi ve tedavilerden kaçmalarına yardımcı olur. RHK'un tedavisinde de bu metabolik yolaklar onkolojik tedavi hedefleri içerisinde olup bununla ilgili birçok çalışma mevcuttur.

1.1.3.3.1. Glutaminaz Yolağı

Glutamin DNA sentezi için gerekli olan bir aminoasit olup dolaylı olarak kanser hücrelerin çoğalması içinde önemli bir proteindir. Kanser hücreleri glutamini metabolize edilmesi biraz farklı olup glutaminaz enzimi kullanır. Bu enzimde glutamini glutamata dönüştürür. Glutamat krebs siklusuna girerek aspartat oluşumuna neden olur. Aspartatta pirimidin sentezinde rol alıp hücrelerin maturasyonu için gereklidir. Bu yolun inhibisyonu hem hücre döngüsünün durmasına hem de hücrelerin oksidatif stresle mücadele edememesine neden olur. Bu yolak inhibisyonu kanser hücrelerin tedavisinde yeni bir çalışma alanı olup glutaminaz inhibisyonu üzerinde yapılan araştırmalar mevcuttur (49, 50).

1.1.3.3.2. Diğer Metabolik Yolaklar ve Hedefler

Kanser hücrelerindeki glukoz metabolizmasında kanser tedavi çalışmalarında yerini almıştır. GLUT-1, RHK hücrelerin glukoz alımından sorumlu taşıyıcıdır. Bu

taşıyıcıyı bloke eden bazı ilaçların RHK aktif olduğu gösterilmiştir. Kansere hücrelerinde glukozun ana kaynağı oksijen varlığında bile glikoliz yolu ile elde edilir. Bu keşif glikolitik enzim inhibitörlerin araştırılmasına yön vermiştir (51,52).

1.1.4. Tanı ve Evreleme

1.1.4.1. Semptomlar

Böbrek kitleleri genellikle semptom vermeden ilerler çünkü karın boşluğunda büyük boyutlara ulaşabilecek alana sahiptirler. Klasik triadı olan yan ağrısı, hematüri, karında ele gelen kitle semptomları hastaların yaklaşık %15'inden daha azında gözlenir (53).

Günümüzde RHK'ların çoğunun tanısı çeşitli nonspesifik semptomların noninvazif görüntüleme yöntemleri kullanılarak araştırılması sırasında konulmaktadır (54).

Paraneoplastik sendromlar semptomatik RHK'lu bireylerin yaklaşık %30'unda gelişmektedir. En sık gözlenen bulgular ise hipertansiyon, kilo kaybı, ateş, nöromiyopati, amiloidoz, sedimentasyon yüksekliği, anemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi, polisitemi gibi hastada şikayet oluşturacak durumlardır (54).

Tablo 2. Renal hücreli karsinomda paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Endokrin dışı
Hiperkalsemi	Amiloidozis
Hipertansiyon	Anemi
Polisitemi	Nöromiyopati
Metastazik olmayan karaciğer bozukluğu	Vaskülopati
Galaktore	Nöropati
Cushing sendromu	Koagülopati
Glukoz metabolizma değişimi	Prostaglandin artışı

Vakaların 3'te 1'inde ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar bulunmaktadır (55). Bu şekildeki yapısal semptomların sitokinler aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda RHK'lu hastalarda TNF alfa düzeyindeki artışın yanı sıra pirojenik etkili olan IL-6 düzeylerinde de yükseliş gözlenmiştir. IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilen vakaların %78'inde de ateş semptomu eşlik ettiği tespit edilmiştir (56).

Aynı zamanda tanı esnasında hastaların %30'unda metastaz, %25'inde lokal ileri hastalık bulunmaktadır (57). Metastaz gelişmiş RHK hastaların %75'inde akciğer, %36'sında yumuşak dokulara, %20'sinde kemiklere, %18'inde karaciğere, %8'inde cilde, %8'inde santral sinir sistemine metastaz gelişmektedir (58).

1.1.4.1.1. Hiperkalsemi

Maligniteli hastaların %20'sinde hiperkalsemi görülmektedir. RHK hastalar içinde en sık gözlenen paraneoplastik sendrom türü olup %13 ila %20 sıklıklarında izlenebilir (59-61). Hiperkalsemisi olan RHK hastaların %50'sinde kemik metastazı bulunmaktadır (62).

Kemik metastazlı RHK hastalarında osteoklast aktivasyonu neticesinde kalsiyumun kemikten salınımı gerçekleşir. Metastatik lezyonların bulunduğu yerlerde lokal olarak salınan prostaglandinler serum kalsiyum seviyesinin artışına katkıda bulunur (63). İntravenöz hidrasyon, diüretikler ve bifosfanatlar ile yapılan medikal tedavi, bu durumlarda görülen hiperkalsemi ile ilişkili sistemik bozuklukları yönetmede de faydalı olabilir.

Kemiğe metastaz yapmayan RHK hastalarında da hiperkalsemi tanımlanmıştır. Bu durumu açıklamak için incelenen RHK dokularında parathormon (PTH) benzeri peptitler olduğu saptanmıştır (64). İleri yapılan araştırmalarda bu peptit yapısının parathormon ilişkili peptit (PTHrP) olduğu anlaşılmıştır. Bu zamana kadar yapılan deneylerde RHK hücrelerin hem PTH hem de PTHrP salgıladığı saptanmıştır. Ancak PTHrP tümör hücrelerine özgü bir peptit olarak atfedilmez. Çünkü bu peptit salınımı maligniteye bağlı gelişen mutasyona uğrayan gen ekspresyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (65).

Parathormon ilişkili peptit, hem kemik hem de böbrek dokusunda PTH reseptörüne bağlanır. Bu bağlanmada kemik yıkımının artmasına ve kalsiyumun renal klirensinin azalmasının yanı sıra artmış fosfor atılımına da yol açar. Bu duruma ilaveten 1,25-hidroksilazın (OH) renal inhibisyonunun gerçekleşmesiyle de düşük 1,25-(OH)₂-D₃ seviyeleri görülür (66). Hiperkalsemi gelişen hastalarda letarji, bulantı, yorgunluk, kabızlık gibi şikayetler gözlenebilir. Fizik muayenede azalmış derin tendon refleksleri ve bozulmuş bilinç durumu saptanabilmektedir.

Elektrokardiyogram bulgularında artmış PR ve QT mesafeleri izlenmiş olup bradiaritmi ve asistoliye kadar gelişen kardiyak bulgular tespit edilebilir (67).

1.1.4.1.2. Hipertansiyon

Renal hücreli karsinomlu hastalarda diğer bir yaygın gözlenen paraneoplastik sendrom türü hipertansiyondur. Yapılan çalışmalarda kendi yaş gruplarına göre sağlıklı ve RHK'lu bireyler karşılaştırılmış ve RHK'lu bireylerde hipertansiyon 2 kat daha sıklıkla gözlenmiştir (68). Hipertansiyon düşük dereceli berrak hücreli karsinom histolojisi ile ilişkisi tipiktir. Ancak bazı çalışmalarda RHK hastaların prognoz ile hipertansiyon arasındaki ilişki açık değildir (69-71).

Bu hastalar da potansiyel hipertansiyon mekanizmaları içerisinde artmış renin düzeyi, üreteral ve parankime olan baskı, arteriovenöz fistül varlığı ve polisitemi bulunmaktadır (69, 72).

Her ne kadar hipertansiyon prognostik bir gösterge olmasa da, reninin RHK'lu hastalardaki hipertansiyon derecesiyle ilişkilendirilmemiş olmasına rağmen nefrektomi sonrası bu seviyelerin ve hipertansiyonun önemli derecede gerilediği saptanmıştır (73).

1.1.4.1.3. Polisitemi

Renal hücreli karsinomlu bireylerde %1 -%8 sıklıkla polisitemi izlenmektedir. Bu vakalarda artmış eritrosit konsantrasyonlarına, kemik iliğinden eritrosit koloni oluşturucu birimlerin farklılaşmasına neden olan bir glikoprotein yapı olan eritropoetinin (EPO) neden olduğu inanılmaktadır (74). Fizyolojik koşullarda EPO lokal doku hipoksisine cevap olarak peritübüler interstisyel hücreleri tarafınca salgınır. Bununla beraber RHK'da tümör hücrelerinin kendisi de EPO üretir hale gelmektedir. Bu durumda RHK vakalarında ektopik EPO üretim oluşumuna neden olmaktadır (75). Oluşan malignitenin çevresel dokuları basısı neticesinde gelişen doku hipoksisi de artan EPO düzeyine katkıda bulunmaktadır (75, 76).

Yapılan çalışmalarda da yüksek EPO düzeyinin prognostik bir öneme sahip olmadığı anlaşılmış olup vakalarda nefrektomi sonra EPO düzeylerinin gerilediği ancak metastatik hastalarda EPO düzeyinde gerileme gözlenmemiştir. Benzer şekilde EPO düzeyleri tümör nükslerin de artış saptanması terapötik yanıt değerlendirilmesinde bir belirteç olma rolü de vardır (77).

1.1.4.1.4. Metastatik Olmayan Karaciğer Fonksiyon Bozuklukları

Yüzde 3 ila 20 sıklıkla görülen bu paraneoplastik sendrom mevcut durumun mucidi olan Stauffer adıyla anılıp Stauffer sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu vakalarda karaciğerde metastaz olmadan hepatik fonksiyon bozukluğu gözlenmiş olup nefrektomi ile sendrom gerilerken hastalık nüksü ile bu paraneoplastik durumda tekrar geri dönmektedir (78). Stauffer sendromu vakaların %66'sında AST, ALT, ALP düzeylerinde artma ve protrombin zamanında uzama saptanmış olup %54'ünde GGT ve %27'sinde bilirubin düzeylerinde artış gözlenmiştir (79, 80).

Stauffer sendromunun nedeni tam olarak anlaşılmamış olup tümörün kendisinin hepatik katepsinleri veya fosfatazları uyaran hepatotoksinleri veya lizozomal enzimleri salgıladığına inanılır. Bu da hepatosit hasarına yol açmaktadır. İkinci bir teori ise tümörce salgılanan hepatotoksinlerin, T hücrelerinin alınması ve karaciğer antijenlerine karşı antikorların üretilmesi yoluyla immün sistemin aktive edilerek hepatosit hasarına yol açtığını göstermektedir (81).

Ayrıca hepatik protein üretiminin artışına neden olan IL-6'da RHK hücreleri tarafınca da üretilmektedir (56). Bu disfonksiyone durumda nefrektomi sonrası vakaların %66'sında gerilemektedir (82). Nefrektomi sonrası karaciğer enzimleri normalleşmeyen hastaların %90'ında metastaz geliştiği de görülmüştür (83).

1.1.4.1.5. Endokrin Bozuklukları

Renal hücreli karsinomlu vakalarda çeşitli endokrin anormallikleri eşlik ettiği saptanmıştır. Bir kısmında insan koryonik gonotropin (HCG) ya da ACTH düzeylerinde artış saptanırken öte yandan galaktore, Cushing sendromu, hipoparatiroidizm ve hiperglisemiler şeklinde de kendini gösterebilir.

Renal hücreli karsinomlu hastaların %6 kadarında β -HCG'nin yüksekliği tespit edilmiştir (84). Diğer birçok paraneoplastik sendromda olduğu gibi nefrektomi sonrası β -HCG düzeylerinin gerilediği saptanmıştır. Ancak β -HCG düzeyi ile RHK'lu hastaların evre ve/veya prognozu hakkında ilişki kurulamamıştır (85, 86).

Renal hücreli karsinomlu vakalara da glukoz metabolizma bozuklukları da tespit edilmiş olup bu hastalardaki glukoz denge bozukluklarının nefrektomi sonrası düzeldiği saptanmıştır. Bu bulgular ışığında yapılan incelemelerde RHK dokularında insülin ve glukagon gibi hormonların sekrete edildiği tespit edilmiştir (87).

1.1.4.1.6. Nöromiyopati

Metastatik olmayan RHK hastalarında değişik derecelerde miyopatiler saptanmıştır (88). Hatta yapılan bir yayında nefrektomi sonrası düzelen ALS olgusu bile saptandığı belirtilmiştir (89). Ancak nöromiyopatik gelişiminin mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır.

1.1.4.2. Görüntüleme

Hastalığın mevcut tanısında fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. İleri derecede büyük olmayan tümörlerde ele gelen kitle olmaması veya bası söz konusu olmadığında görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısında daha ön plana çıkmaktadır. Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğun tanısı rastlantısal olarak çekilen ultrasonografi veya BT ile konulmaktadır. Batın BT primer tümör boyutu ve böbrek dışı yayılımı araştırmak ayrıca venöz tutulum, bölgesel lenf düğümleri, adrenal bezler ve karaciğer ile ilgili bilgi vermekte kalmayıp metastaz durumu hakkında da öngörü sağlar. MRG öncelikle lokal ileri kanser, venöz invazyon şüphesi, böbrek yetmezliği veya damar içi kontrast madde alerjisi gibi özellikli durumlarda kullanılabilir. Göğüs bölgesinin evrelemesinde en kesin yöntem toraks BT olup tomografinin çekilememesi durumlarında akciğer grafisi de öngörü sağlamaktadır (90, 91). Kemik ve beyin metastazlarının çoğunlukla tanı esnasında semptomatik olmasından ötürü tüm hastalarda kemik sintigrafisi ve beyin BT incelemesine gerek olmadığı konusunda görüş birliği sağlanmıştır (92). Hastalığın teşhisinde altın standart halen biyopsi veya nefrektomi neticesinde elde edilen histopatolojik değerlendirmedir.

1.1.4.3. Histoloji

Renal hücreli karsinom hastaların geleneksel olarak histomorfolojisi berrak hücreli tip, papiller tip, kromofob tip olarak 3 ana gruba ayrılır. Ancak son zamanlardaki genomik profilendirilmedeki gelişmeler tümör tiplerinin daha da farklılaşmasını sağlayarak histolojilerini daha iyi anlamaya ve tedavi hedeflerinin daha net olmasına olanak sağlamıştır (93). Renal hücreli karsinomların histopatolojik alt tipleri mevcut gelişmeler ile sınıflandırılması yeniden yapılmıştır (94).

Tablo 3. Böbrek tümörlerinin 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Renal Hücre Tümörleri	
•	Berrak hücreli renal hücreli karsinom
•	Düşük malignite potansiyeli olan multiloküler kistik renal neoplazm
•	Papiller renal hücreli karsinom
•	Kalıtsal leiomyomatoz ve renal hücreli karsinom ile ilişkili renal hücreli karsinom
•	Kromofob renal hücreli karsinom
•	Toplayıcı kanal karsinomu
•	Renal medüller karsinom
•	MİT ailesi translokasyonu renal hücreli karsinomlar
•	Süksinat dehidrojenaz eksikliği renal hücreli karsinom
•	Müsin tübüler ve iç hücreli karsinom
•	Tüberkistik renal hücreli karsinom
•	Edinilmiş kistik hastalık ile ilişkili renal hücreli karsinom
•	Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom
•	Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmamış
•	Papiller adenom
•	Onkositom

Tablo 4. Renal Hücreli Karsinoma histolojik tiplerin epitelyal orijinleri

RHK Tipi	Berrak Hücreli	Papiller	Kromofob	Toplayıcı Duktus
Köken hücre	Proksimal tübül	Proksimal tübül	interkalat	Toplayıcı duktus
RHK içerisindeki prevalans	%80-90	%10-15	%4-5	%1
10 yıllık survey	%71	%91	%88	%34
Metastaz sıklığı	%15	%3	%4	%32

1.1.4.3.1. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinomda en sık gözlenen histopatolojik tip olup proksimal tübüler hücrelerden kaynaklanır. RHK'un en yaygın görülen histolojik tipi olup her iki böbrekte de eşit oran gözlenir. Bilateral olma olasılığı tüm vakaların %5'inden daha az sıklıktadır. Genç yaşta gözlenen berrak hücreli RHK'lar genel de genetik mutasyon kökenlidir (94). Genetik sapmaları açısından etkileyen genleri ise von Hippel-Lindau (VHL) geni, epigenetik regülatörleri / kromatin remodeling genlerini ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K)/Akt ve mTOR içerir (95). Ancak vakaların çoğu sporodiktir ve VHL geni olan 3p25 kromozomdaki mutasyona sahip vaka oranı %2-3 civarındadır (96). VHL proteinin bilinen en iyi işlevi HIF-1 ve 2 dahil olmak üzere birçok proteinin normal doku oksijenizasyon bozulmasının sinyalizasyonundan

sorumludur (97). Hipoksik koşullar altında hipoksi indüklenici genin aktivasyonu ile harekete geçen HIF proteinleri EPO, VEGF, PDGF-beta, TGF-alfa ve birçok glikolitik enzimlerin artışına neden olur (39, 98, 99).

Bu defektin sonucunda EPO bağımlı eritrositoz belirgin angiogenez ve TGF-alfa ve VEGF eşlik ettiği hücre çoğalmasının ve artan triptofan katabolizmasında etkisiyle immusupresyonda gelişmektedir (39, 100).

Hipoksi ile indüklenen faktör ve hücrel metabolizma arasındaki etkileşimi glukoneojenik enzim fruktoz-1,6-bifosfatazın HIF fonksiyonu üzerindeki inhibe etkileri gösterildiği gibi büyük olasılıkla çift yönlüdür (101). Bunların dışında 9p ve 14q kromozomunda delesyonlar da bulunabilir. Kromozom 9p kaybının kötü prognoz, 14q kaybının hem kötü prognoz, hem de ileri evre ve derece ile ilişkili olduğu saptanmıştır (102, 103). Xp11.2 translokasyon/TFE3 gen füzyonlu berrak hücreli RHK, genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde saptanabilir.

Berrak hücreli karsinom tipleri en malign seyirli olan grup kabul edilir. Berrak hücreli RHK'lar tipik olarak altın sarısı olup bu özelliği zengin lipit içeriğinden (kolesterol, nötr lipit ve fosfolipitler) kaynaklanmaktadır (94).

Berrak hücreli karsinomların evrelemeden sonraki en önemli prognostik özellikleri nükleer sınıflamadır. Genellikle nükleer sınıflandırma 4 grupta incelenmektedir (104). Gudbjartsson ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada böbrek hücreli karsinom tanısı almış 629 olguda histolojik tip ve çekirdek derecendirmesi ile hasta sağkalım ilişkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmada, derece 1 - 4 tümörler için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %87,3, %70,5, %45,9 ve %14,9 bulunmuştur. Bu çalışmada, tümör derecesi arttıkça 5 yıllık sağkalım olasılıkları giderek azalmaktadır.

Berrak hücreli karsinomlar çeşitli mimarilere sahip olsa da genellikle asiner ve alveoler paternler hakimdir. İnce duvarlı kan damarlarıyla ayrılmış yapılar görülebilir bu da tümörün patognomanik bir özelliği olarak kabul edilir. Alveolar paterne sahip tümörler lümen içermemektedir. Ancak asiner paternde yuvarlak luminal boşluklarda asidofilik seröz sıvı ile dolduğu izlenmektedir (94). Alveoler ve asiner yapılar mikrokistik ve makrokistik yapılar üretimiyle genişleyebilirler.

Berrak hücreli RHK histokimyasal olarak vimentin, epitelyal membran antijen (EMA), böbrek hücreli karsinom belirleyici (RCCMa) ve CD10 ile pozitif

reaksiyon vermektedir. Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMWK) 8, 18 ve 9 ve AE1/AE3 keratinler ve cam 5,2 ile boyanma özellikleri değişkenlik göstermekte olup çoğu vakada sitokeratin 7, sitokeratin 20, MUC-1, parvalbumin, AMACR, E-Cadherin ve CD117 ile reaksiyon vermemektedir (103-107).

1.1.4.3.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom

Papiller tip RHK'un histolojik alt tiplerinden en sık 2. gözlenen grup olup böbrek epitel kökenli neoplazilerin %10-%15'ini oluşturmaktadır (108). Diğer RHK alt tiplerine göre daha sık bilateral ve çok odaklı olduğu izlenmiştir. Vakalar sporodik ve ailesel olarak oluşabilir (109).

Papiller renal hücreli karsinom (PRHK) tipindeki yaygın görülen karyotip değişiklikler trizomi veya tetrazomi 7, trizomi 17 ve y kromozom kaybı mevcuttur. PRHK'da 12, 16 ve 20 trizomileri de tümörün progresyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (110).

Papiller RHK, papilla ve tübül epitel hücrelerin farklı oranlarda epitel hücrelerin oluşturmasıyla karakterizedir. Papiller tümörlerde fibrovasküler çekirdek, köpüklü makrofaj agregatları ve kolesterol kristallerin varlığı saptanmıştır (111, 112). Nekrozikanam ve kistik dejenerasyon sık gözlenmekte olup tümör tamamen nekroza uğrayıp, canlı tümör hücresi saptamak çok güç olabilir. Morfolojik olarak 2 tip papiller RHK tanımlanmıştır:

Tip 1 papiller; RHK'da tümör hücreleri papillanın bazal membranına yerleşmiş olup papilla çevresinde tek sıralı, dar sitoplazmalı ve hiperkromatik nükleuslu hücrelerden meydana gelir. Sıklıkla EGFR ve MET gen mutasyonlarıyla ilişkilidir.

Tip 2 papiller; RHK geniş eozinofilik sitoplazmaları hücrelerde yoğun nekroz içeren ileri nükleer derecelere sahip tümör hücreleri gözlenmektedir (113). Agresif seyirli olan tip 2 PRHK dokularında SETD2, CDKN2A mutasyonları veya TFE3 füzyonları genellikle tespit edilmektedir (114).

Papiller tip RHK berrak hücreli RHK tipine göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tip 1 PRHK tipik olarak tip 2 PRHK'dan daha erken evre ve düşük derece tespit edilmesinden ötürü tip 1 PRHK'lar daha iyi prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Genellikle tip 2 PRHK tanı esnasında ganglion metastazı veya

venöz invazyonu olduğu gözlenmiş olsa da PRHK'lar solid, iyi tanımlanmış, yavaş seyirli lezyonlar grubundadır (115).

1.1.4.3.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Kromofob RHK tüm renal hücreli karsinom tiplerinin içinde %5 oranında gözlenip daha sıklıkla 6. dekatta karşımıza çıkmaktadır. Berrak hücreli karsinom tiplerine göre daha selim seyirli olup tüm RHK tipleri arasında en iyi prognoza sahip olan tiptir (116, 117). Vakaların sadece %7'sinde metastaz gözlenmiştir.

Toplayıcı sistemin interkalar hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Kromofob böbrek hücreli karsinomlar genellikle sporadik olarak görülmekle beraber az bir bölümü birt-hogg-dube sendromu olan hastalarda herediter geçişli olabilir (111).

Kromofob RHK dokular solid iyi sınırlı ve homojen görünümlü olup nekroz, hemoraji ve santral skar gibi agresif histolojik özellikler genelde gözlenmez iken, taze dokularda kesit yüzü açık kahverengi görülürken fiksasyon sonrası açık griye dönüşür (94).

Kromofob RHK dokuların mikroskopik incelemesinde solid adalar, glandüler yapılar, fokal kalsifikasyon alanları, belirgin fibrotik septa yapısı bulundurmaktadır. Bazı hücreler geniş poligonal transparan sitoplazmalı belirgin hücre membranı taşıyan yapılar mevcut iken, diğerleri ise daha çok damar yapılarının bitişiğinde geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Perinükleer halolar içeren hücreler sıktır. Sarkomaid transformasyon içeren karsinomlar daha agresif ve kötü prognozludur (116, 118).

1.1.4.3.4. Toplayıcı Duktus Karsinomu (Bellini Toplayıcı Kanal Karsinomu)

Renal malignitelerin hepsinin içinde %1'den azını kapsamaktadır. Bellini'nin toplayıcı kanalının esas hücrelerinden gelişen malign epitelyal tümörlerdir. Sitogenetik olarak oldukça değişken bir morfolojiye sahiptir. Ancak prognozu agresif olan bu tipin ileri derecede kötü seyrettiğini bilmek önemlidir. Bu grup hastaların %30'u tanı anında metastazı gelişmekte olup bu histolojik tipe sahip hastaların %60-70'i 2 yıl içinde mortalitesi gerçekleştiği saptanmıştır (116, 119, 120). Toplayıcı duktus karsinomlarında sıklıkla renal ve perirenal yağ dokusuna infiltrasyonları

izlenir. Bölgesel lenf bezlerine, akciğer, karaciğer, kemik ve adrenal bezlere metastaz oldukça yaygındır (94).

Makroskobisinde çoğunlukla santral yerleşimli olmakla beraber medüller kısımda da izlenebilir. Tümör boyutu 1 ila 16 cm arasında değişkenlik gösterip kirli beyaz renkte solid sert kıvamlı düzensiz sınırları olan kitlelerdir. Nekroze bölgeler ve satellit nodüller izlenebilir. Tubul yapıları düzensiz anguler görünümde olup renal parankimi infiltre etmiş şekilde izlenir (121, 122). Dokulardaki yapılar genellikle yüksek dereceli nükleer özellikler taşımaktadır (Fuhrman derece 3 ve 4).

Toplayıcı duktus karinomlarında sitoplazma eozinofilik olup glikojen göze çarpmaz. Hem intraluminal hem de intrasitoplazmik müsin birikimi gözlenebilir. Sıklıkla papiller büyüme paterni hakim olup ancak birtakım farklılıklar göze çarpmaktadır. Toplayıcı duktus karsinomların inflame fibröz stroması, desmoplazi, yüksek nükleer grade olması ve tipik tübüler patern hakimiyeti ile papiller tipten kendini ayırır (119).

1.1.4.3.5. Renal Medüller Karsinom

Nadir gözlenen bu varyant 1995 yılında ilk olarak Davis tarafınca tanımlanmıştır. Sıklığı az olmasının yanında oldukça agresif seyirlidir. Terminal toplayıcı duktus ve bitişindeki papiller epitelden kaynaklandığına inanılmaktadır (123). Bu histolijik alt tipin dikkat çekici bir özelliği ise orak hücreli anemi ve orak hücreler ile ilişkisidir. Defektif eritrositler nedeniyle kronik iskemik hasara maruz kalan epitelde rejeneratif değişiklikler ve bu değişiklikler neticesinde tümörün meydana geldiği ön görülmektedir (124, 125).

Medüller yerleşimli olan bu tümörler solid sert kıvamlı, düzensiz sınırlı, yer yer nekroze ve hemorajiler gözlenebilir. Tümör hücreleri pleomorfik görünüşlü, geniş çekirdekli, belirgin nükleollü ve farklı derecelerde eozinofilik sitoplazmalıdır. Genellikle nötrofillerden baskın inflamatuvar yanıt eşlik etmektedir. Bu alt tipde müsin üretimi de gözlenmektedir (123).

1.1.4.3.6. Xp11 Translokasyon Karsinomları

Yakın zamanda tanımlanan bu alt tip oldukça nadir görülüp genellikle çocuk ve erişkinlerde izlenmektedir (94). Xp11, 2 kromozomunda çok sayıda translokasyonla karakterize olup TFE-3 geninde füzyonun sonucunda oluşmaktadır.

Patolojik açıdan makroskopik olarak berrak hücreli RHK ile benzer özellikte olup düzenli sınırlı bir kitledir. Ancak histolojik yapı olarak papiller RHK paternine has bulgular içerir. İncelenen bu alt tipler de hipervaskülarite ve heterojen lezyonlar izlense de karakteristik özellikler saptanamamıştır (126).

ASPL-TFE3 geni taşıyan renal hücreli karsinomlarda geniş berrak, eozinofilik sitoplazmalı, belirgin hücre membranına sahip, belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu tümör hücreleri saptanırken psammom cisimciklerinin de bunlarda eşlik etmesi sık gözlenen bulgudur (127). PRCC-TFE3 geni taşıyan renal hücreli karsinomlarda ise geniş sitoplazmalı, az sayıda psammoma ve az sayıda hyalen nodül taşıyan daha fazla küme yapılarından meydana gelmektedir (128).

1.1.4.3.7. Nöroblastom Sonrası Gelişen Karsinom

Oldukça nadir gözlenen bu alt tip nöroblastom tedavisi sonrası gelişen renal hücreli karsinomları tanımlamakta olup bunun gözleendiği vaka sayısı oldukça azdır (129). Gözlenen vakalarında 5'inde metastaz gözlenmiştir (130-132). Ortalama görülme yaşı 13 olup çocukluk çağında izlenmektedir. Karakteristik histolojik özellikleri bulunmamakta olup prognozları çekirdek sınıflamasına göre değişkenlik göstermektedir (94).

1.1.4.3.8. Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom

Son dönemlerde tanımlanan oldukça nadir görülen bir alt tip olup kadınlar da 4 kat daha sık gözlenmektedir. Bu alt tip hayatın 4. ve 5. dekadlarında görülme sıklığı artmıştır (117). Az sayıda vaka gözlenen bu tip oldukça iyi prognoza sahip olup birkaç vakası dışında progresyon gözlenmemiştir. Histolojide bu tümör berrak müsinöz stroma ve iyi tanımlanmış bir iğ hücresi bileşeni ile içiçe yoğun kümelenmiş hücrelerden oluşur (3).

1.1.4.3.9. Sınıflandırılmayan Böbrek Hücreli Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında geliştirilen sınıflamaya göre bile vakaların %4 ila %6'sı herhangi bir alt tipe uygun olmadığı saptanmış olup genelde ileri nükleer grade sahip tümörler olup heterojen histolojik yapıya sahiptir. Bu tümörler genellikle epitelyal elemanlarını olmayan sarkomatoid görünüme sahip

tanımlanamamış hücre yapısı olan ve müsin üretimi ile dikkat çeken ileri derece nükleer dereceli tümörlerdir. Belirgin malign morfoloji tipiktir (133).

1.1.4.4. Prognostik Faktörler

1.1.4.4.1. Histolojik Prognostik Faktörler

1.1.4.4.1.1. Nükleer Morfometri

Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi 1982 yılında tümör hücrelerinin çekirdek çapı, çekirdek morfolojisi ve çekirdekçik belirginliği üzerine sistematize edilmiş sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada evre ilerledikçe kötü prognoz ile ilişkisi arttığı tespit edilmiş olup prognostik faktör olarak ele alınmaktadır (94).

Grade 1: Çekirdek çapı 10 mikron olup düzgün, küçük ve yuvarlak çekirdekleri mevcuttur. Çekirdekçikler göze çarpmamaktadır. Tüm berrak hücreli karsinomlar arasında %5 sıklıkla bulunur.

Grade 2: Çekirdek çapı 15 mikron olup, hafif düzensiz çekirdekleri mevcuttur. Çekirdekçikleri küçüktür ancak fark edilebilir. Tüm berrak hücreli karsinomlar arasında %40 sıklıkla bulunur.

Grade 3: Çekirdek çapı 20 mikron olup, çok düzensiz çekirdekleri mevcuttur. Çekirdekçikleri belirgindir. Tüm berrak hücreli karsinomlar arasında %40 sıklıkla bulunur.

Grade 4: Çekirdek çapı 20 mikron üzerinde olup, tuhaf, pleomorfik çekirdekleri mevcuttur. Çekirdekçikleri çok belirgin olup yoğun kromatinler içerir. Tüm berrak hücreli karsinomlar arasında %15 sıklıkla bulunur (26).

1.1.4.4.1.2. Mikrovasküler İnvazyon

Mikrovasküler invazyonun RHK'da prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiş olup tümörün çapı, derece ve evre ile bağlantılı olduğu ve erken evre tümörlerde ise mikrovasküler invazyon izlenmediği saptanmıştır (134).

1.1.4.4.1.3. DNA Ploidisi

Kanser dokusunda normal diploid paternin değişmesi genomik instabilite göstergesidir. Tümör hücrelerinin daha uzun süre yaşamaları ise metastaz kapasitesine erişmeleri anlamına gelebilir. Parafin bloklardan akım sitometrisi veya

spektrofotometri ile DNA miktarı ölçülebilir. Birçok çalışmada DNA ploidi ile derece, evre ve yaşam surveyi arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur (135-138).

1.1.4.4.1.4. Proliferatif İndeks

Mitotik indeks tümörün çoğalma hızı hakkında fikir verebilir. RHK'lar da mitoz hızı yavaştır ancak yapılan çalışmalarda mitotik indeks özellikle berrak hücreli türde prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. BHRHK fuhrman grade 1 tümörlerinde mitoz gözlenmezken, agresif türlerde ve yüksek gradeli tümörlerde oldukça sık izlenmektedir (139).

1.1.4.4.2. Anatomik Prognostik Faktörler

Tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumu klasik anatomik prognostik faktörlerin başında gelen yıllarca kullanılmış bir sistemdir (140). TNM sınıflaması hastanın evreleme sisteminin temelini oluşturmakta olup evre ile prognoz doğrudan korele olduğu tespit edilmiştir. Metastatik RHK'lu hastalar içerisinde de uzak organ tutulumu olması veya multipl metastatik tutulum gözlenmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (141, 142).

1.1.4.4.3. Moleküler Prognostik Faktörler

Ki-67, p53 ve PTEN gibi protein bazlı proliferasyon belirteçlerin yanı sıra son zamanlarda karbonik anhidraz 9 ve VEGF ailesi gibi hipoksi ile indüklenebilir faktör yolakları geniş bir biçimde incelenmiştir (140). Ayrıca somatik mutasyonlar, gen ekspresyon verileri, gen metilasyonları, germline varyasyonları, CD8 ve PD-L1 gibi immun biyobelirteçlerle prognoz ilişkilendirildiği veriler ortaya çıkmıştır. Ancak bu prognostik metotların hiçbirisi kendini henüz kanıtlamamış olup klinik kullanımı rutin olarak önerilmemektedir (40, 143).

1.1.4.4. Evreleme

Klinik ve bilimsel amaçlı kullanım için genel olarak 2002 TNM evre sınıflandırmasının kullanılması tavsiye edilmektedir.

T: tümör çapı ve lokalizasyonu, N: lenf nodu tutulumu ve M: metastaz durumunu bize bildirmektedir (144, 145).

Tablo 5. 2017 TNM evreleme sınıflandırma sistemi

PRİMER TÜMÖR			
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi		
T0	Primer tümör tespit edilemedi		
T1a	≤ 4 cm ve böbrek ile sınırlı		
T1b	> 4 cm ile ≤ 7 cm ve böbrek ile sınırlıdır		
T2a	> 7 cm ile ≤ 10 cm ve böbrek ile sınırlıdır		
T2b	> 10 cm ve böbrek ile sınırlıdır		
T3a	Renal ven, perirenal yağ dokusu, renal sinüs yağ doku ve pelvikaliksiyel sistem		
T3b	Diafram altındaki vena cavaya uzanır		
T3c	Diafram altındaki vena cavaya uzanır veya vena cava duvarını invaze eder		
T4	Gerota fasyasını aşmış adrenal beze ipsilateral invazyon varlığı		
REGİONAL LENF NODU (Regional lenf nodu=hiler, pericaval, periaortik)			
NX	Değerlendirilemedi		
N0	Regional lenf nodu tutulum yok		
N1	Regional lenf nodu tutulum var		
METASTAZ			
M0	Metastaz yok		
M1	Metastaz var		
TNM tvre gruptandırması			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3 T1,T2,T3	N0, N1	M0
Evre IV	T4 Herhangi bir T Herhangi bir T	N0, N1 N2 Herhangi bir N	M0 M0, M1

1.1.5. Tedavi

1.1.5.1. Organa Sınırlı Hastalıkta Tedavi

1.1.5.1.1. Cerrahi

Tümör taşıyan böbreğin radikal nefrektomi ile çıkarılması, lokalize RHK hastalarının sağaltım amaçlı tedavisinde altın standart yöntemdir. Bu tedavi yöntemi makul oranlarda sağaltım şansı sağlar. Operasyonlarda rutin adrenalectomi önerilmemekte olup ancak 7 cm'den büyük kitlelerde adrenal beze invazyon olabilme ihtimali nedeniyle gerekli görüntülemelerde şüphe varlığından adrenalectomi yapılabilme görüşü vardır.

Renal hücreli karsinomda nefron koruyucu cerrahi en büyük çapı 4 cm'den küçük tek bir tümörü olan hastalarda uygulanabilir olup elde edilen nüksüz sağkalım ve uzun dönem sağkalım oranları radikal cerrahi girişimler yapılan

vakalarla benzer oranlara sahiptir. Tümörün tamamen rezeke edilmesi durumunda cerrahi sınırın kalınlığının lokal nüks olasılığına etkisi yoktur (52, 146, 147).

1.1.5.1.2. Embolizasyon

Cerrahi girişim için uygun olmayan ancak makroskopik hematürisi olan hastalarda ve büyük paravertebral metastazların cerrahi rezeksiyonu öncesinde tümör embolizasyonu endikasyonu vardır. Rutin radikal nefrektomi öncesi tümör embolizasyonunun yararı olmadığı gösterilmiştir (148).

1.1.5.1.3. Laparoskopik Nefrektomi

Renal hücreli karsinomda laparoskopik nefrektomi tüm dünyada uygulanan bir yöntem olarak tedavi seçeneklerinde yerini almıştır. Retroperitoneal veya transperitoneal laparoskopik nefrektomi, açık cerrahide uygulanan kabul edilmiş onkolojik prensipleri aynı şekilde sağlamalıdır. Bu prensipler tümör manipülasyonu öncesi böbrek damarlarının erken kontrolü, Gerato fasyası dışından geniş mobilizasyon, spesimenin travmatize edilmeden ve bütünlüğü bozulmadan tek parça halinde çıkarılmasından oluşur. Deneyimli laparoskopik ürolojik cerrahlarca açık nefrektominin yukarıda sıralanan prensiplerine uygun olarak uygulanan laparoskopik nefrektomi günümüzde T1-2 RHK hastalarının tedavisinde standart tedavi olarak gösterilebilir (146, 149).

1.1.5.1.4. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Laparoskopik parsiyel nefrektomi iyi seçilmiş hastalarda açık nefron koruyucu cerrahiye alternatif olabilir. Laparoskopik nefron koruyucu cerrahi için en uygun endikasyon nispeten küçük ve periferik yerleşimli kitlelerdir (150, 151). Laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası onkolojik sonuçların açık nefron koruyucu cerrahiye eşdeğer olduğu gösterilmiş olsa da henüz uzun dönem verileri net değildir. Laparoskopik yaklaşımın açık cerrahiye oranla dezavantajları sıcak iskemik süresinin daha uzun olması, intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranlarının daha yüksek olmasıdır (152).

1.1.5.1. Organı Aşan Hastalıkta Tedavi

1.1.5.2.1. Metastatik Renal Hücreli Karsinomada Cerrahinin Yeri

Metastatik hastalığı olanların büyük çoğunluğunda tümör nefrektomisi palyatif amaçlıdır ve diğer sistemik tedaviler ile destek gereklidir. Nefrektominin immünoterapi ile beraber uygulanmasına karşılık tek başına immünoterapi uygulamasının karşılaştırıldığı iki randomize çalışmanın meta-analizinde tümör nefrektomisi uygulanan olgularda daha iyi uzun dönem sağkalım bulunmuştur (153). Metastatik RHK’da iyi performans statüsü olan hastalarda nefrektominin interferon-alfa ile kombine kullanılması sağkalımı artırmaktadır.

Metastatik lezyonların tamamen çıkarılması klinik prognozun iyileştirilmesine katkı sağlar. Metastatik lezyonların tamamen rezeke edilmesi durumunda veya izole lokal nükslerde immünoterapi klinik prognozun iyileştirilmesine katkı sağlamaz (154).

1.1.5.2.2. Metastatik Renal Hücreli Karsinomada Radyoterapinin Yeri

Radyoterapi diğer konservatif tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen, rezeksiyonu mümkün olmayan beyin veya kemik metastazı durumunda semptomları olan sınırlı sayıda hastada kullanılabilir. RHK’da metastazların radyoterapisi tek bir kemik metastazı gibi durumlarda ağrılarının giderilmesinde fayda sağlar (154).

1.1.5.2.3. Metastatik Renal Hücreli Karsinomada İmmünoterapinin Yeri

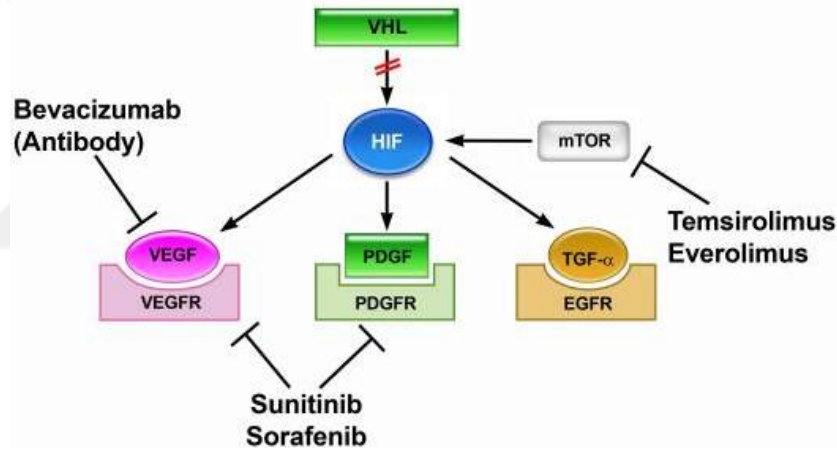
Renal karsinomanın değişken doğal seyri, spontan regresyonu, metastatik lezyonların gecikmeli olarak ortaya çıkabilmesi, hastadan hastaya değişebilen tümör ikilenme zamanı hastanın immunolojik sisteminin tümör üzerinde etkilerinin olduğunu düşündürmekte ve araştırmacıları bu yöne sevk etmektedir. Özellikle metastatik renal kanser tedavisinde standart bir tedavi rejimi hala yoktur. Fakat yine de metastatik renal kanserli hasta klinik çalışmalar dışında interferon ya da interlökin-2 tedavisi almaktadır. Bu sitokinler bazı hastalarda tümör küçülmesini sağladığı gösterilen yegane ilaçlardır. Ancak, hangi hastaların bu tedavilerden yarar göreceğini ya da hangi sitokin rejiminin daha etkin olduğunu gösteren hiçbir kesinleşmiş veri yayınlanmış durumda değildir. Klinik olarak belirgin tümör regresyonu çok düşük bir hasta gurubunda gösterilmiş olup, interferon veya

interlökin-2 monoterapileri çok düşük yanıt oranlarına sahiptir (%7,5 ve %6,5 10 haftada). İnterferon+interlökin kombinasyonu %18,6 cevap oranını sağlamış ise de toplam sağkalımda monoterapiye istatistiksel bir üstünlük oluşturmamıştır (155).

Metastatik RHK’da kullanılan sistemik tedavi ajanları:

1. İmmünoterapi: Yüksek doz IL-2, immün kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab), IFN- α
2. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) yolak inhibitörleri: Tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksitinib, kabozantinib, lenvatinib, tivozanib), VEGF monoklonal antikoru (bevacizumab)
3. Rapamisinin memeli hedefi (mTOR) yolak inhibitörleri: Temsirolimus, everolimus

Targeting VHL/HIF in Clear Cell RCC



Şekil 4. Renal hücreli karsinomalarda VHL gen yolundaki hedef tedavi (156)

1.1.5.2.3.1. Yüksek doz İnterlökin-2:

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)] rehberlerinde ilk tedavi yöntemi olarak önerilmekte iken NCCN 2018 kılavuzunda yüksek toksisitesi nedeni ile kullanımı sınırlandırılmaktadır. Dolayısıyla yüksek doz IL-2 tedavisi Karnofsky Performans durumu $\geq$ %80 ve organ fonksiyonları normal olan, nüks ya da ileri evre berrak hücreli böbrek kanserleri ile sınırlandırılmıştır (153).

1.1.5.2.3.2. İnterferon alfa

Moleküler hedefli tedavilerin geliştirilmesiyle pek çok ülkede IFN- α kullanımı geri planda kalmıştır. Ülkemizde ise IFN- α , Sosyal Güvenlik Kurumu'nun yayımladığı Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre birinci sırada ödemesi yapılan ajandır. Metastatik RHK'de IFN monoterapisinin etkinliğini araştıran geniş çalışmalar yayımlanmıştır. 644 hastadan oluşan bir meta-analizde, günde 5-10 milyon ünite IFN- α tedavisinin kontrol grubuna üstünlüğü gösterilmiş ancak genel sağkalımda 3,8 ay iyileşme gösterilebilmiştir (157). IFN- α 'nın diğer ajanlarla kombinasyonun (IL2, bevacizumab) klinik olarak belirgin fark yaratmadığı gösterilmiştir. Bu yaklaşımların tek başına IFN tedavisine göre genel sağkalımda üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir (158).

1.1.5.2.3.3. İmmun Kontrol Nokta İnhibitörleri (PD-1 Antikoru)

Nivolumab, aktif T-hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-1 reseptörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Nivolumab ile metastatik RHK hastalarında yapılan ilk çalışmalar, sağkalımda umut verici sonuçlar ve tolere edilebilen yan etkiler ile sonuçlanmıştır. Kasım 2015 tarihinde, nivolumabın RHK tedavisinde kullanılmasına FDA tarafından onay verilmiştir. FDA iki haftada bir 240 mg IV (3 mg/kg) nivolumab önermektedir (159).

1.1.5.2.3.4. Anjiyogenez İnhibisyonu

Yüksek doz IL-2 tedavisine uygun olmayan metastatik RHK hastaları için, anjiyogenez inhibisyonu yapan ajanlar ilk basamak tedavide yer almaktadır. Ülkemizde ise IFN- α 'dan sonra ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar. VEGF yolağı iki şekilde inhibe edilebilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, pazopanib, kabozantinib, aksitinib, sorafenib) VEGF reseptörünün hücre içindeki kısmının aktivitesini engellemektedir. Bu ajanlar, tirozin kinaz enzimini kullanarak trombosit türevi büyüme faktörü ve KIT reseptörlerinin de aktivitesini inhibe etmektedirler. Monoklonal antikor olan bevacizumab ise dolaşımdaki VEGF'e bağlanarak, reseptör aktivasyonunu engellemektedir.

1.1.5.2.3.5. mTOR Yolak İnhibisyonu

Bu ajanlar PTEN tümör baskılayıcı gen tarafından aktivitesi düzenlenen fosfoinozitol 3 kinaz (PI3K) ve AKT yolağı üzerinden sinyal oluşturan mTOR yolağını inhibe etmektedirler (160).

Temsirolimus: Temsirolimus mTOR'yi inhibe eden bir rapamisin analogudur. Randomize çalışmalarla, temsirolimusun ileri evre/metastatik RHK'de faydalı bir ajan olduğu gösterilmiştir. Temsirolimusun kötü prognozlu ileri evre RHK hastalarında ilk basamak tedavide kullanımı Mayıs 2007'de FDA tarafından onaylanmıştır.

Everolimus: Oral mTOR inhibitörüdür. Everolimusun, sorafenib veya sunitinib tedavisine dirençli ileri evre RHK hastalarında kullanımına, Mart 2009 tarihinde FDA tarafından onay verilmiştir.

1.1.6. Betatrophin

Betatrophin proteini ilk olarak 2004 yılında hasta serumunda tümörle ilişkili bir antijen olarak tespit edilmiş olup bu yeni proteinin tanımlanmasından sonra çok az sayıda çalışma ile proteinin yapısal özelliklerine odaklanılmıştır (161). 2012'de betatrophinin ilk defa faredeki lipaz aktivitesini düzenlediği ve serum trigliserit (TG) seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (162).

Betatrophin geni, serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri ile ilişkili bir lokus olan 19p13.2 kromozomunda bulunur. Betatrophin 198 aminoasitlik bir proteini kodlayan 4 ekzon içerir. ANGLT ailesinde betatrophine en fazla %22 protein kimlik paylaşımı ile ANGLT-3 ile benzerlik gösterir (163). Ancak bu yakın benzerlik gösteren ANGLT-3 geni kromozom 1'de sitokines-7'nin karşısındaki iplikçik üzerine gömülüdür (164).

Hücre içi betatrophin, lipid damlacıkları ile ilişkili olup betatrophinin bir lipoprotein olarak işlev görebileceğini ve lipid ile ilişkili bir lokusa gizlenebileceğini işaret edebilir. Salgılanan betatrophin proteini, dolaşım aracılığıyla çoğu dokuya dağıtılır. Bununla birlikte artan kanıtlar ışığında, betatrophin mRNA'nın başlangıçta karaciğerde, beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda üretildiğini göstermektedir (162). Betatrophinin biyolojik rolleri tam olarak araştırılmaya devam etse de, bugüne kadar belirlenen ekspresyonu ve fizyolojik profilleri, proteinin

özellikle lipit metabolizması için hücre içi enerji transferi ile ilişkili olduğunu saptanmıştır. Betatrophin mRNA, fare karaciğeri ve kahverengi yağda yüksek seviyelerde ve orta derecede subkutan yağ doku, perigonadal yağ doku, böbrek, ince barsak ve kalpte ekprese edildiği gösterilmiştir (165).

Serum betatrophin düzeyi tip 1 diyabet hastalarında artmış düzeyde saptanırken kolesterol ile korelasyonu saptanmamıştır (166). Yine başka yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet ve obez hastalarda, sağlıklı ve diyabetik olmayan gruplara kıyasla betatrophin düzeyinde artış gözlenmiştir (167). Öte yandan Gomez ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada betatrophin düzeylerinin obez ve tip 2 diyabetli vakalarda azalmış olarak saptarken BMI değerleri ile betatrophin negatif korelasyon gösterdiği, insülin duyarlılığı ve HDL kolesterol düzeyi ile pozitif korelasyonda olduğu gösterilmiştir (168).

Betatrophin ayrıca Ki-67 pozitif sinyal ve proliferasyon aktivatörleri siklin A1, siklin F ve E2F2 artışları teşvik ederken pankreas adacık hücrelerinde cdkn-1a ve cdkn-2a antagonistleri inhibe eder (163).

Yi ve ark. (169) fareler üzerinde insülin reseptör antagonisti ile yapılan çalışmada betatrophinin fare karaciğer ve beyaz yağ dokusunda indükleyici özellikte olduğu ayrıca Hepa 1-6 kültürü süpernatanı ve plazmasında karaciğer hücrelerinde ektopik betatrophin ekspresyonu gözlemlenmiştir. Karaciğerde betatrophinin aşırı ekspresyonu pankreas β -hücreleri çoğalmasında ve insülin üretimini indüklediği saptanmıştır.

Almanların yaptığı bir çalışmada diyabetik bireylerde hemodiyaliz tedavisi gören bireylerin betatrophin düzeyleri GFR ile korele olduğu gözlemlenmiştir (170). Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada ise tip 2 diyabetli hastalarında idrar albümin atılımı ve diğer diyabetik nefropati belirteçleri ile betatrophin düzeylerinin korelasyonu incelenmiştir. Araştırmanın neticesinde makroalbuminüri olan hastalar da serum betatrophin düzeyi normoalbuminüri ile mukayese edildiğinde daha yüksek olduğunu ve betatrophinin diyabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan yeni bir endokrin regülatörü olduğunu öne sürmüşlerdir (171).

Mevcut çalışmalar ışığında betatrophinin hücre çoğalma sikluslarını etkilediği obezite, diyabet veya hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar ile maligniteler arasındaki ilişkiye ışık tutabilecek protein olduğu düşünülmüştür. Ek olarak böbrek

yetmezlik durumlarında da betatrophin düzeyinde bir belirteç olabileceğini gösteren araştırmaların desteği ile de renal hücreli karsinom dokularında ki betatrophin düzeylerini sınıflandırıp sağlam dokular ile kıyaslamasıyla elde edilecek olan veriler neticesinde RHK'nin etyolojik faktörleri ve ileri hedef doku tedavileri için katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

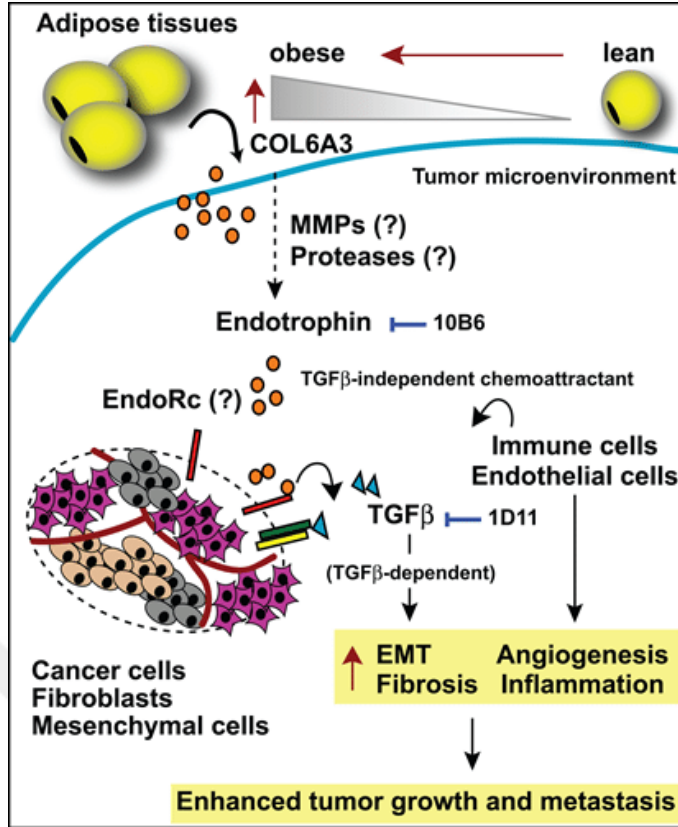
1.1.7. Endotrophin

Kollajen 6 (COL6) intertisyel matriks ve glomerüler bazal membran arasındaki arayüzeyde konumlanan önemli bir yapısal kollajendir. Matriks organizasyonu ve hücre oryantasyonunu kontrol eden yapı ve fonksiyonun korunmasında fizyolojik bir rol oynayan karmaşık mikrofament ağı oluşturur (172). KBY hastalarında ve böbrek hastalığı olan hayvan modellerinde COL6 birikimde artış saptanmıştır (3). COL6'nın mekanik rolüne ek olarak apoptoz ve oksidatif hasarın inhibisyonu, hücre farklılaşması ve otofajinin düzenlenmesi gibi hücre koruyucu fonksiyonlara sahiptir (173).

Kollajen 6 salgılanmasının ardından $\alpha 3$ zincirinin C-ucu ayrılarak bölünmüş parçaya endotrophin adı verilir. COL6'nın pro-peptidi olması nedeniyle endotrophin COL 6 oluşumu için potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Endotrophin ayrıca makrofajlar üzerinde TGF β sinyalini ve epitelyal mezenşimal geçişi (EMT) artırarak kemoaktif bir madde olarak hareket eder (174).

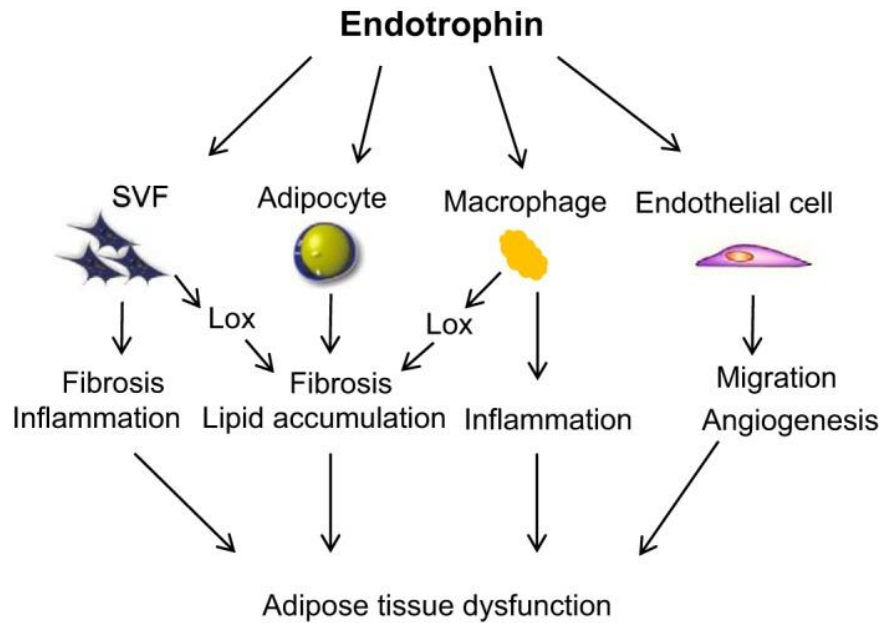
Tümör oluşumu alanında COL6 adipositlerden salınan ve tümörü destekleyen bir faktör olarak tanımlanmıştır. Özellikle COL6A3 karboksil terminal alanı zincirin geri kalan kısmına kıyasla insan malign tümörlerinde daha fazla bulunduğu saptandı. Tümör stromasında aşırı eksprese olan endotrophin aynı zamanda fibrozis, anjiogenez ve inflamasyon uyarılmasında rol almaktadır

Endotrophin yağ dokusunda bolca eksprese edilir. Makrofajlar için bir kemoçekici, endotel hücreleri üzerinde ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) yoluyla tümör hücrelerinin ilerlemesini artırır.



Obezite durumlarında yağ dokudan salınımı artan COL6A3 tümör mikroçevresinde COL6A3 ana zincirinden ayrılır. Endotrophin TGFβ bağımlı epitelyal mezenşimal geçişi ve fibrozisi artırır. Endotel hücreleri ve makrofajları toplayarak kemoçekici özellik gösterir. Buda anjiogenez ve kronik inflamasyona yol açar. Endotrophin ile indüklenen bu aktiviteler tümör büyümesine ve metastaza yol açar.

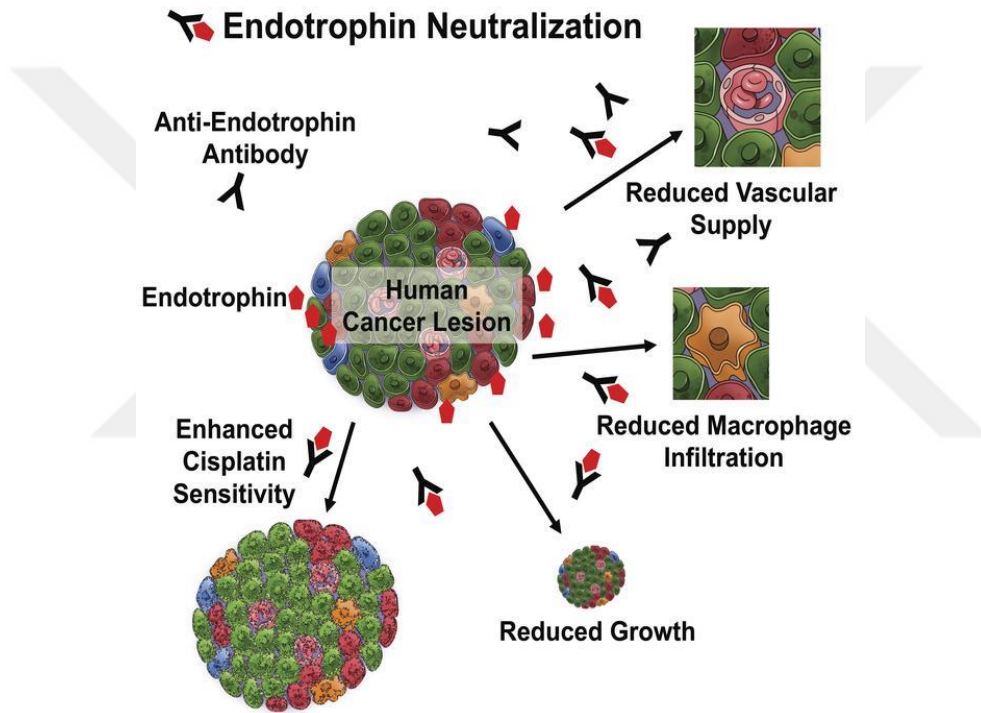
Şekil 5. Tümör stromasında endotrophin aracılı değişiklikler



Şekil 6. Beyaz yağ dokuda farklı hücre grupları için endotrophinin fonksiyonları temelli çalışma modeli

Fareler üzerinde yapılan çalışmada endotrophin nötralize edici monoklonal antikörlerin tümör büyümesini baskıladığı ve metastatik büyümeyi azalttığı gözlemlenmiştir.

Tümörlerin EMT sayesinde metastaz ve çoklu ilaç direnç özelliklerini kanser hücrelerine aktarırlar. Endotrophin EMT i güçlü bir uyarıcısı olduğu için endotrophin nötralizasyonu kanser hücrelerini güçsüz hale getireceği düşünülmektedir. Endotrophin nötralizasyon monoklonal antikörleri geleneksel terapötik rejimlerle kombinasyon halinde kullanılarak kemo-duyarlılığı artırabileceği tahmin edilmektedir (175).



Şekil 7. Endotrophinin nötralizasyonun tümörlü doku üzerindeki etkisi (174)

Fenton ve ark. (176) yaptığı çalışmayla kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum endotrophin düzeyleri incelenmiş ve endotrophin düzeyi ile eGFR nin ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca yüksek riskli KBY hastalarında serum endotrophin düzeyi ile mortalite arasında bağımsız ilişki bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar sonucunda endotrophinin lipit temelli dokularda eksprese edilmesi ve tümör hücrelerin fibrozis gelişiminden sorumlu olunmasıyla ilişkilendirilmiştir. Böbrek dokularında eksprese edildiği ve kronik böbrek yetmezliği

gibi fibrozis zeminli patolojide artış gösterdiği saptanmıştır. Özellikle berrak hücreli RHK dokuları gibi lipitten zengin tümör hücreleri arasında da pozitif korelasyon olabileceği ön görülerek renal hücreli karsinoma dokularında düzeylerine bakılarak RHK takip ve tedavisinde yol gösterici olacağı tahmin edilmektedir.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Materyal

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 2010-2019 tarihleri arasında böbrek tümörü nedeniyle Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde nefrektomi ameliyatı yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş olup, patoloji sonucu renal hücreli karsinom olarak raporlanan 125 hastanın parafin blokları incelenmiştir.

Nefrektomi yapılan hastaların materyalin sağlam bölgesinden de sağlam doku karşılaştırması için 30 adet sağlam doku preparatları elde edilmiştir. Berrak hücreli renal karsinom dokuların fuhrman gradelemesine göre grade 1 grubunda 12 doku, grade 2 grubunda 30 doku, grade 3 grubunda 30, grade 4 grubunda 6 doku arşivden temin edilmiştir. Papiller tip RHK grubundan 18 doku temin edilmiştir. Kromofob RHK grubundan 29 doku çalışmaya dahil edilmiş olup sağlam dokularda çalışmaya eklenerek toplam 155 böbrek dokusu incelemeye tabi tutulmuştur.

Bu olgulara ait tüm H&E boyalı preparatlar, 2016 DSÖ sınıflaması esas alınarak tekrar değerlendirildi. Olgular; yaş, cinsiyet, operasyon şekli, histolojik alt tipi ve derecesi, patolojik tümör evresi, kapsül, perirenal yağ doku ve renal ven invazyonu ile lenfovasküler invazyon açısından geriye yönelik incelendi. Hastalara ait yeterli tümöral doku içeren ve doku takip artefaktı olmayan uygun parafin bloklar, immunohistokimyasal incelemede kullanılmak maksadıyla kesit almak için ayrıldı.

2.2. Metod

2.2.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Olguların tümünde doku boyutu, yeterliliği, tespit ve takip kalitesi göz önünde bulundurularak tümörün en yoğun olduğu, immünohistokimyasal inceleme için uyumlu doku blokları seçildi. İmmünohistokimyasal inceleme için seçilen parafin bloklardan 3-5 mikron kalınlığında kesitler poly-l lisine kaplı lamlara alındı. Sonrasında ilk deparafinizasyon işlemi için 30-45 dakika etüvde 72 °C sıcaklıkta bekletildi. Daha sonra kesitler antijen retrieval işlemi de dahil olmak üzere tüm boyama aşamalarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik

immünohistokimya cihazında (VENTANA, Benchmark Ultra SN:314415) boyandı. Her bir olguya ait kesitlere primer antikör olarak endotrophin fare monoklonal antikörü (Dilüsyon: 1/100, Klon: COL6A3, Katolog No: sc-515335, Santa Cruz Biotechnology, USA), betatrophin (ANGPTL-8) fare monoklonal antikörü (Dilüsyon: 1/100, Katolog No: MAW803Hu21 Cloud Clone Product, USA) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Boyanan tüm kesitler Olympus BX53 ışık mikroskobu altında, boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından patolog tarafından değerlendirildi.

Endotrophin ve betatrophin ekspresyonu tümör hücrelerinde değerlendirildi. Endotrophin ve betatrophin antikörleri için boyanma değerlendirilirken her olguda seçilen örneklerle ait kesitin tamamı incelenerek, ekspresyon gösteren tümör hücrelerinin tüm kesitteki tümör hücrelerine oranı ve ekspresyon yoğunluğu aşağıdaki gibi skorlandı:

- Ekspresyon oranı; 0: %0, 1: %1-25, 2: %26-50, 3: >%50
- Ekspresyon yoğunluğu; 0: negatif, 1: (zayıf), 2: (orta), 3: (güçlü)

2.2.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Bütün gruplara ait her doku bloğundan 100 mg böbrek dokusu elde edildi ve daha önce numaralandırılan eppendorf tüplerin içerisine konuldu. Her bir eppendorf içerisine 100 µl 0.5 mm çaplı zirkonyum oksit boncuk (beads)'larından konuldu. Bütün örneklerle 1mL'ye tamamlanacak şekilde 0,1 Molar fosfat tamponu (pH 7.4) ilave edildi. Hazırlanan bu örnekler Bullet Blender homojenizatör (BBY24M-CE Next Advance, ABD) cihazının içerisine yerleştirildi. Homojenizatör cihazının hızı 10, süresi 5 dakika olarak ayarlanıp çalıştırıldı. Elde edilen homojenat +4°C'de 10000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen supernatant başka eppendorf tüplere aktarıldı. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) çalışmalarında kullanılmak üzere analiz yapılana kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Böbrek doku supernatantlarında betatrophin düzeyleri, Human Betatrophin ELISA kiti (AndyGene Biotechnology Co. Ltd, katalog no; AD9870Hu, ABD), endotrophin düzeyleri, Human Endotrophin ELISA kiti (AndyGene Biotechnology Co. Ltd, katalog no; AD8598Hu, ABD) kullanılarak, üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Absorbanslar ChroMate, Microplate

Reader P4300 (Awareness Technology Instruments, ABD) ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar verilirken, sulandırma oranı göz önüne alınarak ve dilüsyon faktörü ile çarpılarak hesaplandı ve ng/mg protein olarak belirtildi. Betatrophin için kitin ölçüm aralığı 150 - 3000 ng/L, minimum ölçülebilir düzeyi 20 ng/L idi. Endotrophin için kit ölçüm aralığı 50 - 1500 ng/L, minimum ölçülebilir düzeyi 10 ng/L idi. Kitlerin Intra assay CV değeri <%8 iken, inter assay CV değeri <%10 idi. Doku supernatantlarında ELISA kitlerinin bu molekülleri doğru ölçüp ölçmediğini anlamak için deney geçerlilik testi Aydın tarafından tarif edildiği şekilde yapıldı. Doku supernatantlarında, betatrophin ve endotrophin seviyesinin aynı duyarlılıkla ölçüldüğü tespit edildi.

2.2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda çalışmanın sonuç değerleri normal dağılımdan anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle verilerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Değişkenler arası nonparametrik Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi, Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Elde edilen p değerleri için; $p > 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlılık yok, $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlılık var, $p < 0,01$ ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılık var, $p < 0,001$ ise istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlılık var şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

3. BULGULAR

Toplam 155 dokunun alt tiplere göre dağılımı; 78 tane berrak hücreli RHK, 18 tane papiller RHK, 29 tane kromofob RHK ve 30 tane sağlam doku bulunmaktadır. Berrak hücreli RHK olguların 12 tanesi Fuhrman grade 1, 30 tanesi Fuhrman grade 2 ve 30 tanesi de Fuhrman grade 3, 6 tanesi Fuhrman grade 4 idi.

Berrak hücreli RHK Fuhrman grade 1 olguların 5 tanesi erkek, 7 tanesi kadındı. E/K: 0,71 idi. Bu gruptaki hastaların genel yaş ortalaması 52,7 yıl olup erkek hastaların yaş ortalaması 54 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 51,7 yıl idi. Hastaların 5 tanesi T1a, 3 tanesi T1b, 2 tanesi T2, 2 tanesi T3 evresinde idi. Tümörlü dokuların böbrek dokusundaki yerleşim yerleri tespit edildi. 6 tanesi sağ böbrek, 6 tanesi sol böbrek yerleşimli olup 3 tanesi üst pol, 4 tanesi alt pol ve 5 tanesi orta polde bulunduğu belirlendi. Hastaların 2 tanesinde kapsül invazyonu, 1 tanesinde renal ven invazyonu, 1 tanesinde nekroz, 1 tanesinde perirenal yağ invazyonu izlenmiş olup perinöral ve lenfovasküler invazyon bu gruptaki dokularda izlenmemiştir.

Berrak hücreli RHK Fuhrman grade 2 olguların 16 tanesi erkek, 14 tanesi kadındı. E/K: 1,1 idi. Bu gruptaki hastaların genel yaş ortalaması 60,2 yıl olup erkek hastaların yaş ortalaması 57,1 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 63,8 yıl idi. Hastaların 12 tanesi T1a, 8 tanesi T1b, 3 tanesi T2, 7 tanesi T3 evresinde idi. Tümörlü dokuların böbrek dokusundaki yerleşim yerlerine göre 12 tanesi sol böbrek, 18 tanesi sağ böbrek yerleşimli olup 8 tanesi üst pol, 2 tanesi üst-orta polde, 9 tanesi alt pol, 3 tanesi alt-orta polde 8 tanesi orta polde bulunduğu belirlendi. Hastaların 6 tanesinde kapsül invazyonu, 1 tanesinde renal ven invazyonu, 2 tanesinde nekroz, 6 tanesinde perirenal yağ invazyonu, 4 tanesinde lenfovasküler invazyon ve 2 tane vakada perinöral invazyonu izlenmiştir.

Berrak hücreli RHK Fuhrman grade 3 olguların 18 tanesi erkek, 12 tanesi kadındı. E/K: 1,5 idi. Bu gruptaki hastaların genel yaş ortalaması 59,4 yıl olup erkek hastaların yaş ortalaması 61,1 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 56,9 yıl idi. Hastaların 5 tanesi T1a, 11 tanesi T1b, 6 tanesi T2, 6 tanesi T3 evresinde ve 2 tanesi T4 evresinde idi. Tümörlü dokuların böbrek dokusundaki yerleşim yerlerine göre 12 tanesi sol böbrek, 18 tanesi sağ böbrek yerleşimli olup 10 tanesi üst pol, 2 tanesi üst-orta polde, 8 tanesi alt pol, 1 tanesi alt-orta polde, 7 tanesi orta polde bulunduğu

ve 2 tanesinde ise tüm böbreği kapladığı belirlendi. Hastaların 5 tanesinde kapsül invazyonu, 3 tanesinde renal ven invazyonu, 13 tanesinde nekroz, 5 tanesinde perirenal yağ invazyonu, 4 tanesinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup perinöral invazyon bu dokularda izlenmemiştir.

Berrak hücreli RHK Fuhrman grade 4 olguların 3 tanesi erkek, 3 tanesi kadındı. E/K: 1 idi. Bu gruptaki hastaların genel yaş ortalaması 58,8 yıl olup erkek hastaların yaş ortalaması 63,6 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 54 yıl idi. Hastaların arasında T1a evresinde hasta bulunamadı. 1 tanesi T1b, 3 tanesi T2, 2 tanesi T3 evresinde idi. Tümörlü dokuların böbrek dokusundaki yerleşim yerlerine göre 3 tanesi sol böbrek, 3 tanesi sağ böbrek yerleşimli olup olup 2 tanesi üst pol, 1 tanesi üst-orta polde, 1 tanesi alt pol, 1 tanesi alt-orta polde, 1 tanesi orta polde bulunduğu belirlendi. Hastaların 2 tanesinde kapsül invazyonu, 2 tanesinde renal ven invazyonu, 5 tanesinde nekroz, 1 tanesinde perirenal yağ invazyonu, 3 tanesinde lenfovasküler invazyon, 1 tanesinde perinöral invazyon izlenmiştir.

Kromofob tip RHK vakaların 29 tane olgunun 13 tanesi erkek, 16 tanesi kadın idi. E/K oranı 0,8 idi. Bu gruptaki hastaların genel yaş ortalaması 58,4 yıl olup erkek hastaların yaş ortalaması 61,3 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 56 yıl idi. Hastaların arasında 8 tanesi T1a evresinde, 10 tanesi T1b, 9 tanesi T2, 1 tanesi T3 evresinde, 1 tanesi T4 evresinde idi. Tümörlü dokuların böbrek dokusundaki yerleşim yerlerine göre 10 tanesi sol böbrek, 19 tanesi sağ böbrek yerleşimli olup olup 6 tanesi üst pol, 4 tanesi üst-orta pol, 7 tanesi alt pol, 5 tanesi alt-orta polde, 6 tanesi orta polde bulunduğu ve 1 tane vakada tümörün tüm böbreği kapladığı belirlendi. Hastaların 4 tanesinde kapsül invazyonu, 1 tanesinde renal ven invazyonu, 3 tanesinde nekroz, 3 tanesinde perirenal yağ invazyonu, 6 tanesinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup bu grup dokularda perinöral invazyon izlenmemiştir.

Papiller tip RHK vakaların 18 tane olgunun 15 tanesi erkek, 3 tanesi kadın idi. E/K oranı 5 idi. Bu gruptaki hastaların genel yaş ortalaması 63,5 yıl olup erkek hastaların yaş ortalaması 63,8 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 62,3 yıl idi. Hastaların arasında 3 tanesi T1a evresinde, 10 tanesi T1b, 4 tanesi T2, 1 tanesi T3 evresinde idi. Tümörlü dokuların böbrek dokusundaki yerleşim yerlerine göre 11 tanesi sol böbrek, 7 tanesi sağ böbrek yerleşimli olup olup 6 tanesi üst pol, 8 tanesi alt pol, 1 tanesi alt-orta polde, 3 tanesi orta polde bulunduğu belirlendi. Hastaların 9

tanesinde kapsül invazyonu, 1 tanesinde renal ven invazyonu, 8 tanesinde nekroz, 1 tanesinde perirenal yağ invazyonu, 1 tanesinde lenfovasküler invazyon, 1 tanesinde perinöral invazyon izlenmiştir.

Tablo 6. Renal Hücreli Karsinoma alt histolojik tiplerin nekroz, perirenal yağ doku invazyonu, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon özelliklerin kıyaslanması

Grup	Tümör yerleşimi		Nekroz		Perirenal yağ doku inv.		Kapsül invazyonu		Lenfovasküler İnvazyon		Perinöral invazyon	
	Sağ	Sol	Var	Yok	Var	Yok	Va	Yok	Var	Yok	Va	Yok
p=	0,152		0,000		0,000		0,000		0,000		0,000	
BHRHK-FG 1	6	6	1	11	1	11	2	10	0	12	0	12
BHRHK-FG 2	18	12	2	28	6	24	6	24	4	26	2	28
BHRHK-FG 3	18	12	13	17	5	25	5	25	4	26	0	30
BHRHK-FG 4	3	3	5	1	1	5	2	4	3	3	1	5
Kromofob RHK	19	10	3	26	3	26	4	25	6	23	0	29
Papiller RHK	7	11	8	10	1	17	9	9	1	17	1	17

- Renal hücreli karsinomun alt grupları arasında nekroz, perirenal yağ doku invazyonu, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyonu için yapılan istatistikte anlamlı farklılık bulunmuştur.

Dokuların homojenizasyonu sonrası ELİSA kitleri ile dokuların endotrophin ve betatrophin düzeyleri değerlendirilmiş olup elde edilen verilen istatistikleri tablolatırılmıştır.

Tablo 7. Dokuların homojenizasyonu sonrası ELİSA kitleri ile değerlendirilerek elde edilen verilerin istatistikleri

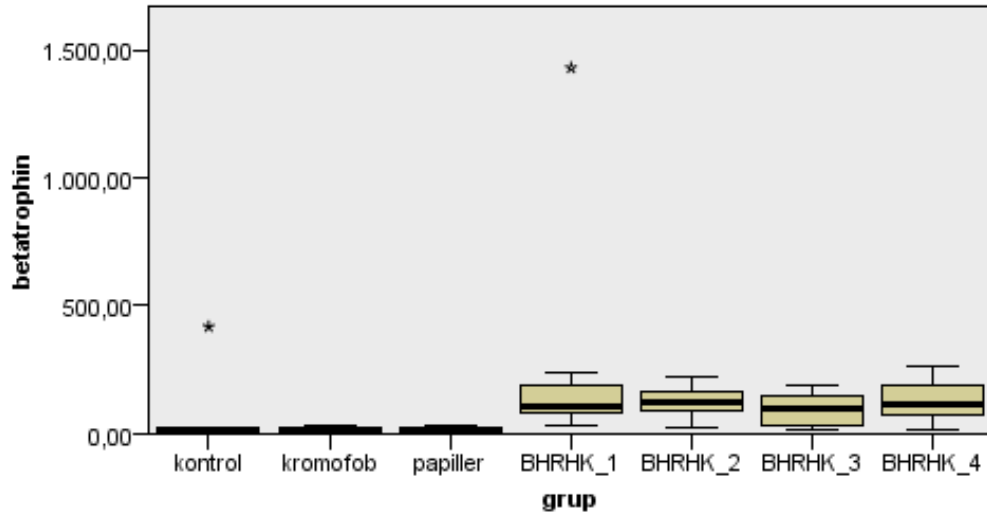
GRUP	BETATROPHİN (ng/mg-doku)	ENDOTROPHİN (ng/mg-doku)
KONTROL (n=30)	11,027 ± 4,983	7,718 ± 4,260
BHRHK– FG 1 (n=12)	123,84 ± 6,628	16,95 ± 1,096
BHRHK– FG 2 (n=30)	123,73 ± 5,452	37,81 ± 2,414
BHRHK– FG 3 (n=30)	89,82 ± 5,956	41,78 ± 2,07
BHRHK– FG 4 (n=6)	122,52 ± 6,845	57,58 ± 4,567
KROMOFOB RHK (n=29)	16,473 ± 8,821	11,0 ± 0,30
PAPİLLER RHK (n=18)	16,417 ± 7,031	9,77 ± 0,33

Tablo 8. Endotrophin ve betatrophinin biyokimyasal sonuçların istatistiksel analizi

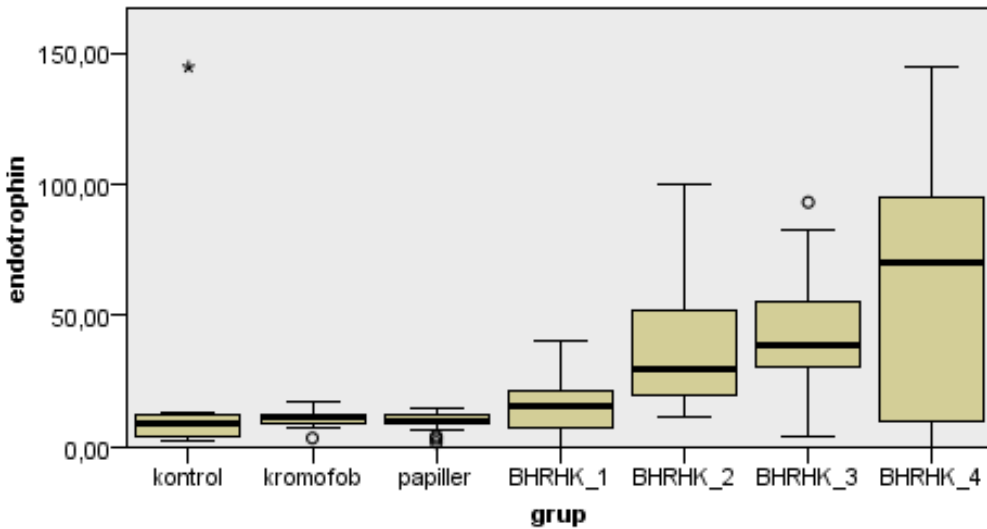
	BETATROPHİN	ENDOTROPHİN
Kontrol-BHRHK-FG 1	0,000	
Kontrol-BHRHK-FG 2	0,000	0,000
Kontrol-BHRHK -FG 3	0,000	0,000
Kontrol-BHRHK -FG 4	0,000	0,000
Kromofob-BHRHK-FG 1	0,000	
Kromofob-BHRHK-FG 2	0,000	0,000
Kromofob-BHRHK-FG 3	0,001	0,000
Kromofob-BHRHK-FG 4	0,000	0,000
Papiller-BHRHK-FG 1	0,000	
Papiller-BHRHK-FG 2	0,000	0,000
Papiller-BHRHK-FG 3	0,001	0,000
Papiller-BHRHK-FG 4	0,000	0,004
BHRHK-FG 1-BHRHK-FG 2		0,057
BHRHK-FG 1-BHRHK-FG 3		0,041

- Kontrol ile papiller RHK ve kromofob RHK dokuları kıyaslandığında endotrophin ve betatrophin düzeylerinde anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.
- Kontrol ile berrak hücreli RHK (FG-1, FG-2, FG-3 ve FG-4) dokuları ile kıyaslandığında betatrophin ($p < 0,01$) düzeylerinde anlamlı fark olduğu bulunmuştur.
- Kontrol ile berrak hücreli (FG-1) RHK dokuları kıyaslandığında endotrophin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.
- Kontrol ile berrak hücreli RHK dokuların (FG-2, FG-3 ve FG-4) endotrophin ($p < 0,01$) düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu olduğu tespit edilmiştir.

- Kromofob RHK ile berrak hücreli RHK dokuların (FG-2, FG-3 ve FG-4) endotrophin ($p < 0,01$) düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu olduğu tespit edilmiştir.
- Papiller RHK ile berrak hücreli RHK dokuların (FG-2, FG-3 ve FG-4) endotrophin ($p < 0,01$) düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu olduğu tespit edilmiştir.
- Berrak Hücreli (FG-1) ile berrak hücreli (FG-3) RHK dokuları kıyaslandığında endotrophin ($p < 0,05$) düzeyinde anlamlı fark olduğu bulunmuştur.

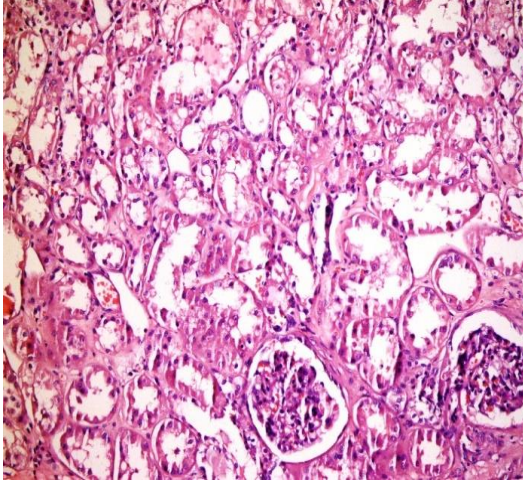


Şekil 8. RHK grupların betatrophin düzey grafiği

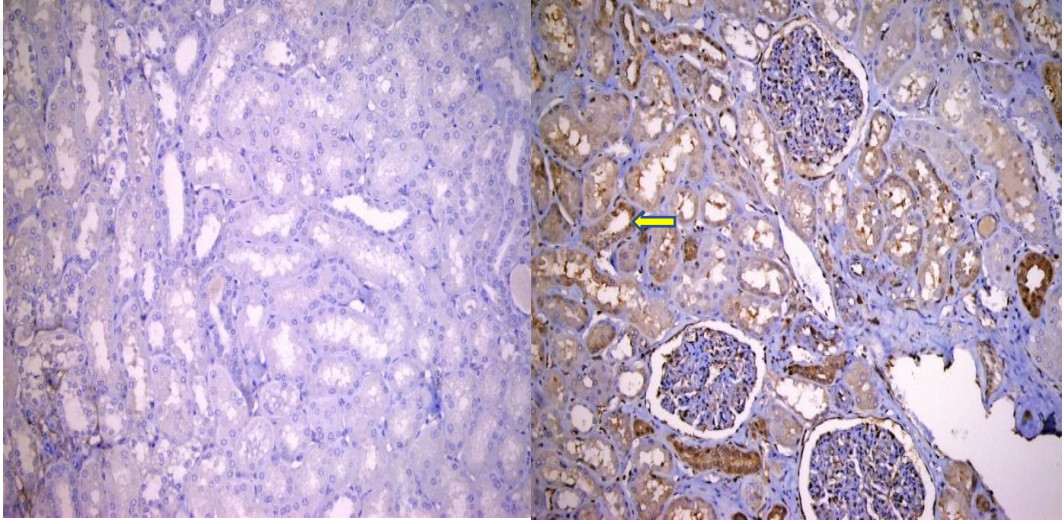


Şekil 9. RHK grupların endotrophin düzey grafiği

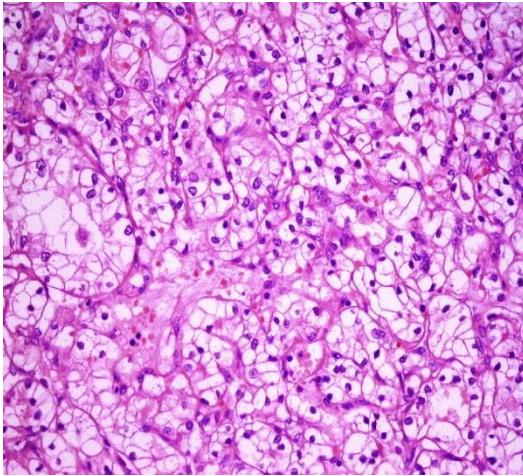
Yapılan immunohistokimyasal boyamada elde edilen histopatolojik görünümle aşağıdaki resimlerle gösterilmiştir.



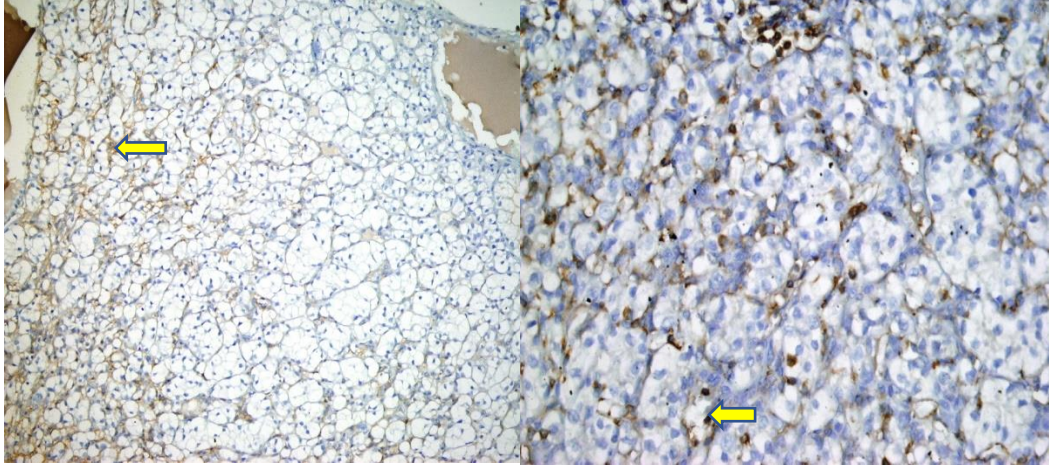
Şekil 10. Sağlam böbrek dokusu (H&E, x200)



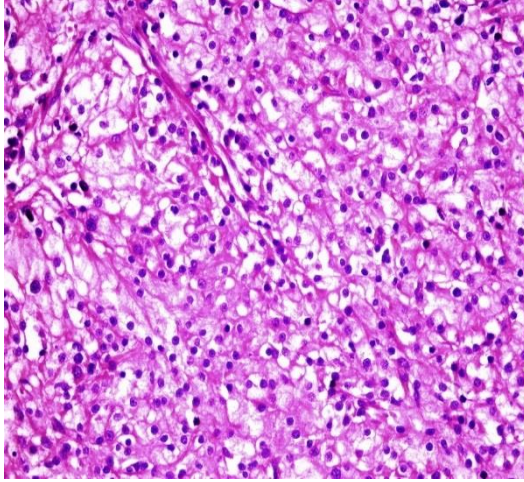
Şekil 11. Sağlam böbrek dokusu endotrophinin negatif ekspresyonu ve betatrophinin endotel hücre ve tübüllerdeki pozitif ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x200)



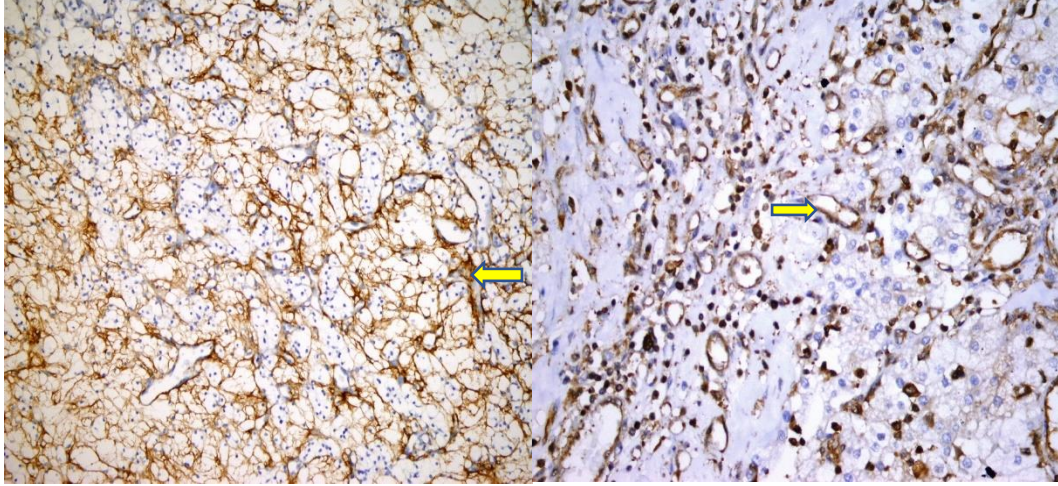
Şekil 12. BHRHK Fuhrman grade-1 (H&E, x200)



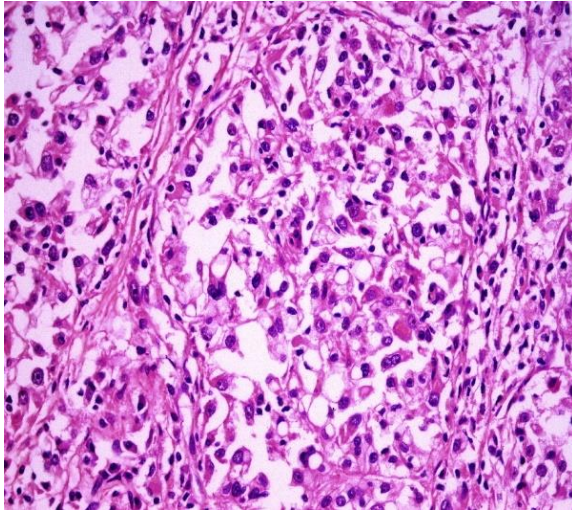
Şekil 13. BHRHK Fuhrman grade-1 endotrophin tümör stromasının fibroz alanlarındaki ekspresyonu ve betatrophinin tümör ve endotel hücrelerindeki ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x400)



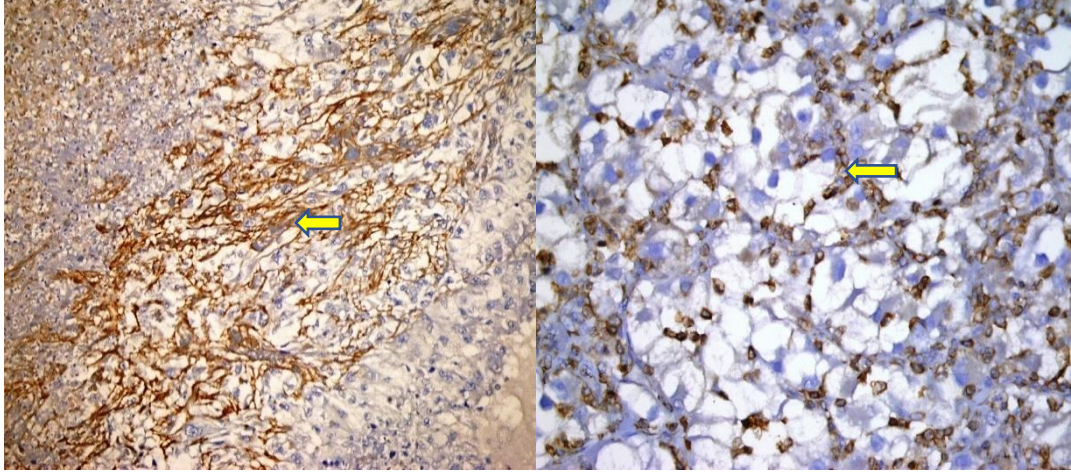
Şekil 14. BHRHK Fuhrman grade-2 (H&E, x200)



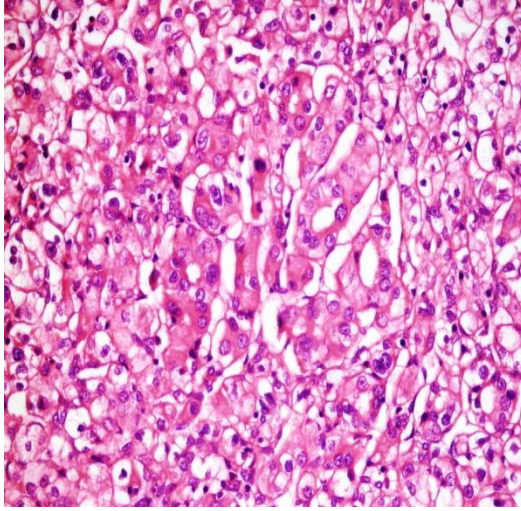
Şekil 15. BHRHK Fuhrman grade-2 endotrophin tümör stromasının fibroz alanlarındaki ekspresyonu ve betatrophinin tümör ve endotel hücrelerindeki ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x400)



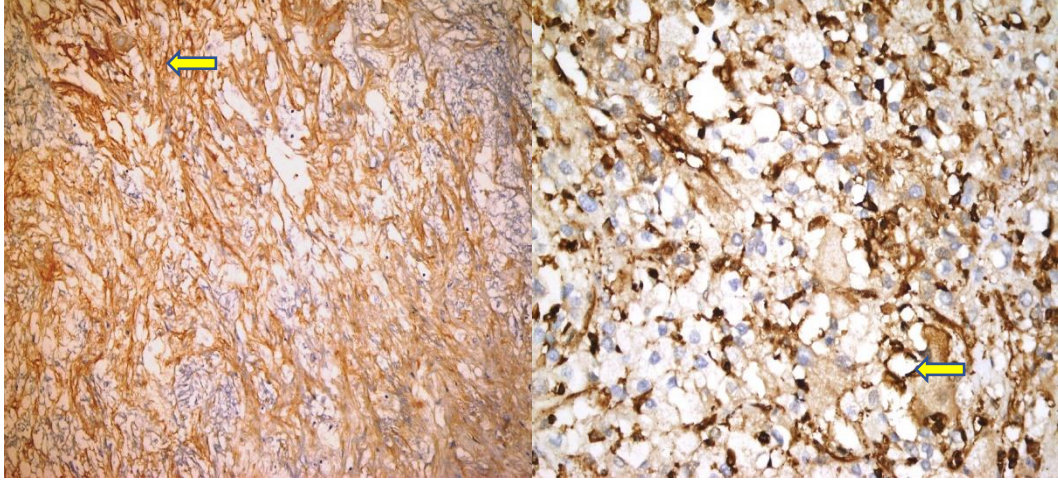
Şekil 16. BHRHK Fuhrman grade-3 (H&E, x200)



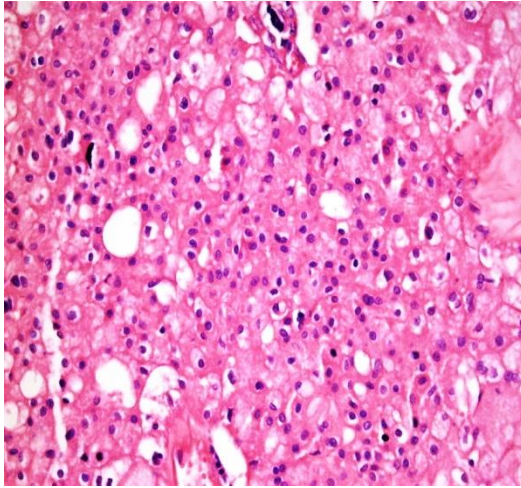
Şekil 17. BHRHK Fuhrman grade-3 endotrophin tümör stromasının fibroz alanlarındaki ekspresyonu ve betatrophinin tümör ve endotel hücrelerindeki ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x400)



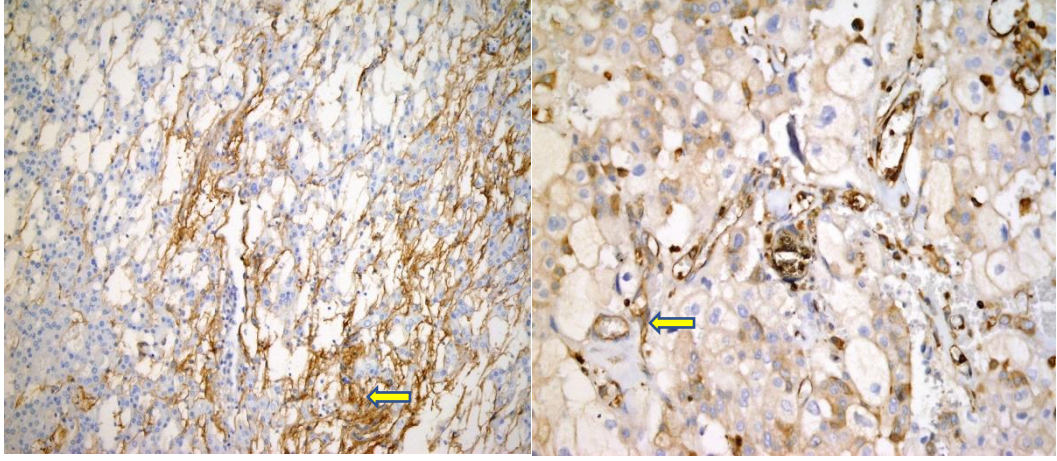
Şekil 18. BHRHK Fuhrman grade-4 (H&E, x200)



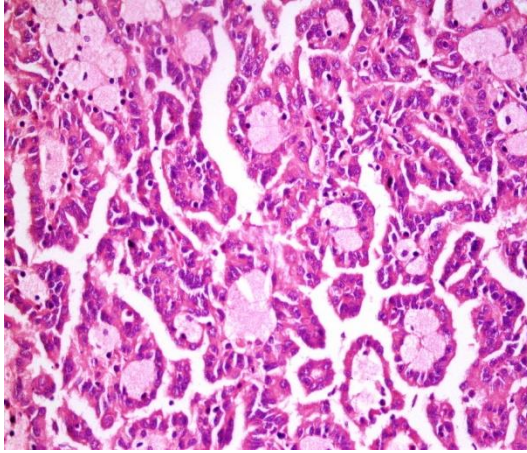
Şekil 19. BHRHK Fuhrman grade-4 endotrophin tümör stromasının fibroz alanlarındaki ekspresyonu ve betatrophinin tümör ve endotel hücrelerindeki ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x400)



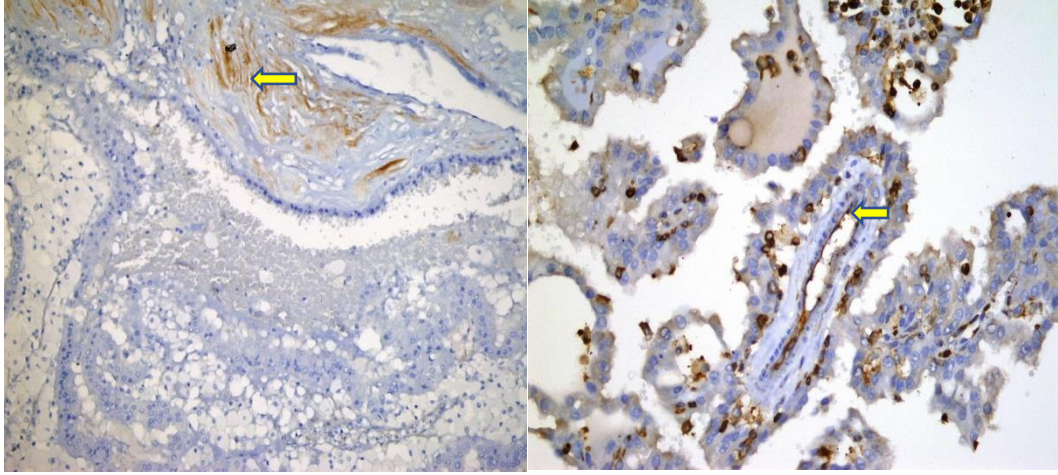
Şekil 20. Kromofob RHK (H&E, x200)



Şekil 21. Kromofob RHK endotrophin tümör stromasının fibroz alanlarındaki ekspresyonu ve betatrophinin tümör ve endotel hücrelerindeki ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x400)



Şekil 22. Papiller RHK (H&E, x200)



Şekil 23. Papiller RHK endotrophin tümör stromasının fibroz alanlarındaki ekspresyonu ve betatrophinin tümör ve endotel hücrelerindeki ekspresyonu (COL6A3, x200; ANGLT-8, x400)

Renal hücreli karsinom dokuları hitolojik olarak alt tiplerine uygun gruplandırılmış olup sağlam böbrek dokularıyla beraber immunohisyo kimyasal değerlendirme sonucunda elde edilen medyan değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 9. Renal Hücreli Karsinoma dokularının endotrophin ve betatrophin ekspresyon medyan değerleri

	ENDOTROPHİN				BETATROPHİN			
	Yaygınlık	Şiddet	İntratümöral Fibrozis		Yaygınlık	Şiddet	Endotel Hücreleri	
			Yaygınlık	Şiddet			Yaygınlık	Şiddet
Kontrol	0	0	0	0	2,4	2,26	2,63	2,66
BHRHK-FG 1	0	0	1,3	1,75	0	0	1,42	2
BHRHK-FG 2	0,1	0,1	2,13	2,1	0,23	0,2	2,73	2,73
BHRHK-FG 3	0	0	1,93	2,4	0,06	0,06	2,06	2,76
BHRHK-FG 4	0	0	2,33	2,66	0,8	0,6	2,16	3
Kromofob RHK	0,3	0,2	1,55	1,72	1,55	1,58	1,1	1,06
Papiller RHK	0,16	0,11	0,66	0,55	1,38	1,22	1,72	1,38

Mevcut dokular endotrophin ve betatrophin antikorları ile immunohisyo kimyaal boyaması yapıp değerlendirilmesinden sonra elde edilen verilerin Histo skoru hesaplanmıştır.

Tablo 10. Endotrophin ve betatrophin ekspresyon değeriendirilmesi histo score hesaplanması

	ENDOTROPHİN				BETATROPHİN			
	Yaygınlık	Şiddet	İntratümöral fibrozis		Yaygınlık	Şiddet	Endotel hücreleri	
			Yaygınlık	Şiddet			Yaygınlık	Şiddet
Kontrol	0	0	0	0	239,8	226,6	263,3	267
BHRHK-FG 1	0	0	133,2	174,9	0	0	141,6	200
BHRHK-FG 2	16,5	13,2	213,3	209,9	23,3	20	273,3	273,2
BHRHK-FG 3	0	0	193,3	240	13,2	13,2	206,6	276,6
BHRHK-FG 4	0	0	233,2	266,6	83,3	66,6	216,6	300
Kromofob RHK	31	20,6	155,1	162	172,1	158,6	117,1	106,8
Papiller RHK	16,6	11,1	66,6	55,5	138,8	122,2	172,2	138,8

Histo score değeriendirilmesinin kontrol grubu ile mukayese edildiğinde endotrophin ekspresyonunun tümörlü dokularda artış gösterdiği ve bu artış seyirinin de berrak hücreli RHK dokularında fuhrman derecesi ilerledikçe ekspresyonun arttığı ve berrak hücreli gruba kıyasen daha iyi prognoza sahip olan kromofob ve papiller tipin ise daha az ekspresyon gösterdiği gözlenmiştir.

Histo score değeriendirilmesinin kontrol grubu ile mukayese edildiğinde betatrophin ekspresyonunun kontrol grubunda yani sağlam dokuda betatrophin ekspresyonun yüksek düzeyde korunduğunu ancak tümörgenezisin başlamasıyla ekspresyonda azalma tespit edilmiştir. Berrak hücreli RHK grubunda fuhrman grade ilerledikçe tümörün beslenmesi için angionezisinin arttığı ön görülmüş ve betatrophin endotel hücre ekspresyon düzeylerinde artış gözlenmiştir.

Tablo 11. Endotrophin intratümöral fibrozis yaygınlık analizi

	BHRHK-FG 1	BHRHK-FG 2	BHRHK-FG 3	BHRHK-FG 4	Kromofob RHK
Kontrol	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000
Papiller RHK		0,000	0,003	0,03	

Tablo 12. Endotrophin intratümöral fibrozis şiddet analizi

	BHRHK-FG 1	BHRHK-FG 2	BHRHK-FG 3	BHRHK-FG 4	Kromofob RHK
Kontrol	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Papiller RHK		0,001	0,000	0,003	0,016

Renal hücreli karsinom dokuların alt gruplarında endotrophin ve betatrophin ekspresyonlarının tümör çapı, tümör yerleşimi, hastanın yaşı, cinsiyet, kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, nekroz ve lenfovasküler varlığına göre istatistiksel analizi incelendi.

Renal hücreli karsinom dokuların alt gruplarında endotrophinin ekspresyonunun şiddet ve yaygınlığında gruplar arası analizinde p:0,3 olarak tespit edilmiş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Renal hücreli karsinom dokuların alt gruplarında endotrophinin intratümöral fibrozi ekspresyonunun yaygınlık ve şiddetinin gruplar arası analizinde;

- Kontrol grubu ile berrak hücreli RHK dokuların 4 farklı grade grupları ve kromofob RHK dokuları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.
- Kontrol grubu ile papiller RHK grubu arasında anlamlı fark olmayıp benzer dağılım göstermişlerdir.

Tablo 13. Betatrophinin tümör dokusundaki yaygınlık ve şiddet ekspresyonlarının histolojik alt tipleri arasında istatistiksel analizi

	Betatrophin yaygınlık (p)	Betatrophin şiddet (p)
BHRHK (1)-Kontrol	0,000	0,000
BHRHK (1)-Kromofob RHK	0,007	0,003
BHRHK (2)- Kontrol	0,000	0,000
BHRHK (2)- Kromofob RHK	0,001	0,000
BHRHK (2)- Papiller RHK	0,041	
BHRHK (3)- Kontrol	0,000	0,000
BHRHK (3)- Kromofob RHK	0,000	0,000
BHRHK (3)- Papiller RHK	0,009	0,027

Renal hücreli karsinom dokuların alt gruplarında betatrophinin yaygınlık ve şiddet ekspresyonunda gruplar arası analizinde;

- Kontrol grubuyla berrak hücreli RHK dokuların fuhrman grade 1, 2 ve 3 ile anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.
- Kontrol grubuyla kromofob ve papiller RHK grupları arasında anlamlı fark olmayıp benzer dağılım göstermişlerdir.

Renal hücreli karsinom dokuların alt gruplarında betatrophinin endotel hücrelerde yaygınlık ve şiddet ekspresyonunda gruplar arası analizinde bazı mukayeselerde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

Tablo 14. Betatrophinin endotel hücrelerindeki şiddet ekspresyonun istatistiksel analizi

Betatrophinin endotel hücrelerdeki şiddeti (p)	
Kontrol-Kromofob RHK	0,000
Kontrol-Papiller RHK	0,003
BHRHK(2)- Kromofob RHK	0,000
BHRHK(2)- Papiller RHK	0,000
BHRHK(3)- Kromofob RHK	0,000
BHRHK(3)-Papiller RHK	0,000
BHRHK(4)- Kromofob RHK	0,001
BHRHK(4)-Papiller RHK	0,009

Renal hücreli karsinoma dokuların alt gruplarında betatrophinin endotel hücrelerde şiddet ekspresyonunda gruplar arası analizinde farklı olarak;

- Kontrol grubu ile kromfob ve papiller RHK grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.
- Kontrol grubu ile berrak hücreli RHK grupları arasında anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 15. Betatrophinin endotel hücrelerindeki yaygınlık ekspresyonun istatistiksel analizi

Betatrophinin endotel hücrelerdeki yaygınlığı (p)	
BHRHK(1) - Kontrol	0,003
BHRHK(1) - BHRHK(2)	0,000
Kromofob RHK - Kontrol	0,000
Kromofob RHK - BHRHK(2)	0,000

Tablo 16. Betatrophin ile endotrophinin ekspresyon yaygınlık ve şiddetinin tümör çapı ve yaş ile de korelasyon analizi

		Endotrophin İntratümöral Fibrozis yaygınlığı	Endotrophin İntratümöral Fibrozis şiddeti	Endotrophin yaygınlığı	Endotrophin şiddeti	Betatrophin Endotel hücre yaygınlığı	Betatrophin Endotel hücre şiddeti	Betatrophin yaygınlığı	Betatrophin şiddeti	Yaş	Tm çapı
Endotrophin İntratümöral Fibrozis yaygınlığı	r=		0,856**	0,178*	0,180*	-0,030	0,200*	-0,462**	-0,445**	0,038	-,040
	p=		0,000	0,027	0,025	0,712	0,013	,000	0,000	0,673	,659
Endotrophin İntratümöral Fibrozis şiddeti	r=	0,856**		0,108	0,110	-0,125	0,160*	-,479**	-,465**	-0,058	,047
	p=	0,000		0,180	0,174	0,122	0,047	,000	,000	,520	,603
Endotrophin yaygınlığı	r=	,178*	,108		1,000**	-,087	-,099	-,056	-,049	-,145	,125
	p=	,027	,180		,000	,282	,218	,491	,545	,106	,165
Endotrophin şiddeti	r=	,180*	,110	1,000**		-,085	-,098	-,054	-,047	-,144	,128
	p=	,025	,174	,000		,292	,227	,502	,557	,108	,155
Betatrophin Endotel hücre yaygınlığı	r=	-,030	-,125	-,087	-,085		,673**	,170*	,143	,062	-,039
	p=	,712	,122	,282	,292		,000	,035	,076	,495	,669
Betatrophin Endotel hücre şiddeti	r=	,200*	,160*	-,099	-,098	,673**		,022	,003	,104	-,039
	p=	,013	,047	,218	,227	,000		,785	,974	,250	,670
Betatrophin yaygınlığı	r=	-,462**	-,479**	-,056	-,054	,170*	,022		,977**	,139	-,067
	p=	,000	,000	,491	,502	,035	,785		,000	,121	,457
Betatrophin şiddeti	r=	-,445**	-,465**	-,049	-,047	,143	,003	,977**		,142	-,054
	p=	,000	,000	,545	,557	,076	,974	,000		,114	,553
Yaş	r=	,038	-,058	-,145	-,144	,062	,104	,139	,142		-,021
	p=	,673	,520	,106	,108	,495	,250	,121	,114		,813
Tm çapı	r=	-,040	,047	,125	,128	-,039	-,039	-,067	-,054	-,021	
	p=	,659	,603	,165	,155	,669	,670	,457	,553	,813	

- Ekspresyon özellikleri ile tümör çapı ve yaş arasında korelasyon tespit edilememiştir.
- Endotrophin intratümöral fibrosis yaygınlığı ile endotrophinin yaygınlık ve şiddeti arasında zayıf korelasyon tespit edilmiştir.
- Endotrophin intratümöral fibrosis yaygınlığı ile betatrophin endotel hücre şiddet ekspresyonu arasında zayıf korelasyon tespit edilmiştir.
- Endotrophin intratümöral fibrosis yaygınlığı ve şiddeti ile betatrophin şiddet ve yaygınlık ekspresyonu arasında ters yönde orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. ($r = -0,445$, $r = -0,462$)

Yaptığımız korelasyon analizinde endotrophinin betatrophin ile ters korelasyon olduğu yani karsinoma hücrelerinin fibrozisindeki endotrophinin ekspresyonu artarken betatrophinin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır.

Tablo 17. RHK histolojik alttip grupları arasındaki yaş ile cinsiyet ve tümör çapı ile cinsiyet arasındaki istatistiksel analizi

Gruplar	Cinsiyet –Yaş (p)	Cinsiyet -Tümör çapı (p)
BHRHK-FG 1	0,546	0,364
BHRHK- FG 2	0,482	0,334
BHRHK- FG 3	0,480	0,418
BHRHK- FG 4	0,306	0,306
Kromofob	0,257	0,305
Papiller	0,82	0,158

- Gruplar arası yapılan yaş ile cinsiyet ve tümör çapı ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Çalışmamızın yapılan istatistiksel analizlerinde endotrophin ile betatrophin arasında ters ilişki tespit edilmiştir. Ancak RHK dokularının cinsiyet, yaş, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, perirenal yağ doku invazyonu, vasküler invazyon ve nekroz özellikleriyle endotrophin ve betatrophin ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

4. TARTIŞMA

Renal hücreli karsinomlar böbrek tümörleri arasında en sık tespiti yapılan kanser türü olup tüm kanser türleri arasında %2-3 sıklıkla gözlenir. Son dönemlerde BT görüntülemelerinin yaygınlaşması hastalığın erken dönem teşhisinde faydalı olup asemptomatik dönemde yakalanan vaka sayısı da artmıştır (177).

Renal hücreli karsinom, çok sayıda patolojik alt tiplerle (berrak hücreli, papiller, kromofob ve diğer nadir tipler) karakterize heterojen bir hastalıktır. Yaklaşık %75-80'ini berrak hücreli karsinom oluşturmaktadır (178).

Metastazı olmayan lokalize hastalıklarda nefrektomi sıklıkla küratiftir. Ayrıca, eksize edilebilecek primer tümörle birlikte tek metastazı olan hastalarda radikal nefrektomiyle beraber metastazektomi yapılması uygun seçilmiş hastalarda küratif seçenek olabilir. Lokalize hastalık için cerrahi küratif olmasına rağmen lokal ileri RHK'lu hastaların %25'inden fazlasında uzak metastaz gelişir (179). Çoğu RHK vakasının düzensiz olarak ortaya çıkması, lokalize RHK'lı hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası hastalık nüksü görülmesi ayrıca RHK'de uygulanan tedaviye direnç gibi çeşitli nedenlerle RHK gelişiminde altta yatan mekanizmaları araştırmak, yeni teşhis ve prognoz belirteçleri ile tedavi modalitelerini belirlemeye odaklanılmıştır (180).

Renal hücreli karsinom insidansı için başlıca risk faktörleri yaşam tarzıyla ilişkilendirilmiş olup sigara, obezite ve hipertansiyonun malignite gelişmesindeki rolü büyüktür (10). Yaşam tarzı ile ilişkili olarak gelecekte özellikle obesite ilişkili kanser türleri insidansında bir artış olacağı tahmin edilmektedir. Vücut kitle indeksindeki 1 birimlik artış 1,07'lik rölatif risk oluşturduğu tespit edilmiş olup böbrek tümörlerinin aşırı kilolu olma ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (3). Obezitenin peptid, steroid hormon ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerinde artış gibi hormonal değişikliklere yol açması da RHK gelişimine katkıda bulunmaktadır (11).

Çalışmamızda RHK doku kesitlerinde immunohistokimyasal olarak betatrophin ve endotrophin ekspresyonu ayrıca ELISA yöntemi ile renal doku betatrophin ve endotrophin düzeylerinin araştırılması amaçlandı. Ek olarak RHK'da Fuhrman derecesi, histolojik alt tipi, lenfovasküler invazyon, perirenal yağ

invazyonu, perinöral invazyon varlığı gibi tümöre ait prognostik faktör ile doku betatrophin ve endotrophin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Betatrophin esas olarak karaciğer ve adipoz dokuda üretilen 22 kDa'lık bir hormondur. İlk olarak 2004 yılında hasta serumunda tümörle ilişkili bir antijen olarak tespit edilen betatrophin, angiopoietin-like protein 8 (Angptl-8), TD26, RIFL (refeeding induced in fat and liver), C19orf80 ve lipasin olarak da adlandırılmaktadır (181). Serum betatrophin düzeyi gıda alımı ile artmakta ve açlıkta düzeyi azalmaktadır (182).

Yi ve meslektaşları (169) farelerde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransını indükleyen insülin reseptör antagonisti S961 üzerinde yaptıkları çalışmada yapılan analizlerde betatrophinin fare karaciğeri ve beyaz adipositlerde S961 tarafından indüklendiğini gösterilmiştir. Ayrıca ektopik ekspresyondan gözlemlendiği gibi sırasıyla Hep1-6 ve karaciğer hücrelerinin kültür süpernatantında ve plazmasında betatrophin formunu saptadı. Daha da önemlisi, fare karaciğerinde betatrophinin aşırı ekspresyonu, pankreatik cell hücre çoğalmasını, kütle genişlemesini ve insülin üretimini önemli ölçüde indüklemiştir. Bölünen hücrelerin yüzdeleri pankreatik hücrelerde betatrophin ile belirgin şekilde artarken, karaciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokularında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Betatrophin, metabolik sendrom ve diyabet tedavisinde umut vaat eden bir seçenek olarak araştırılmaktadır. Bununla birlikte beta hücrelerinin çoğalması üzerine etkisi ve diyabet hastalarında serum betatrophin düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Serum betatrophin düzeyi tip 1 diyabet hastalarında artmış düzeyde saptanırken kolesterol düzeyi ile korelasyon saptanmamıştır (146). Yine başka yapılan başka bir çalışmada tip 2 diyabet ve obez hastalarda zayıf sağlam ve diyabetik olmayan gruplara kıyasla betatrophin düzeyinde artış gözlenmiştir (158). Hemodiyaliz tedavisi gören diyabetik bireylerin betatrophin düzeylerinin GFR ile korele olduğu gözlemlenmiştir (151). Başka bir çalışmada ise normoalbuminürik hastalar ile mukayese edildiğinde makroalbuminüri olan tip 2 diyabetli hastalarda serum betatrophin düzeyi daha yüksek saptanmış ve betatrophinin diabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan yeni bir endokrin regülatörü olduğu öne sürülmüştür. (152).

Maurer ve ark. (183) 2017 yılında yaptığı renal fonksiyon ile hastaların serum betatrophin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışma verilerinde özellikle, çok değişkenli lineer regresyon modelinde yaş, bel çevresi, cinsiyet, HbA1c ve lipid parametreleri ayarlandıktan sonra eGFR, betatrophin ile yüksek oranda ilişkili olarak tespit edilmiştir.

Chen ve ark. (171) yaptığı çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda diabetik nefropati gelişimi gözlenenler ile diabetik nefropati gelişmemiş hasta grupları ile sağlıklı kişiler arasında betatrophin düzeyi açısından karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan çalışma da tip 2 DM hastaları normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olmak üzere 3 grubu ayrılmış ve bu gruplar ile kontrol grubunun serum betatrophin düzeyleri kıyaslanmıştır. Normoalbuminürik olan hastalar ile makroalbuminüri olan hastalar kıyaslandığında aralarında betatrophin düzeylerinin eGFR'den bağımsız ters ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda sağlıklı kişilere kıyasla diabetik nefropati hastalarında betatrophin düzeyi anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışma aynı zamanda hastaların eGFR düzeyi ile betatrophinin ters orantılı olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlarla betatrophinin diabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan yeni bir regülatör olabileceğine dair görüşler bildirilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir Alman çalışmasında hemodiyaliz tedavisi alan diabetik hastalarla renal fonksiyon bozukluğu olan diabetik hastaların betatrophin düzeyleri karşılaştırılmış olup betatrophin ile eGFR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (184). Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında eGFR>50 olan hasta grubuna göre betatrophin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Obezite veya diyabetli hastalarda betatrophin ekspresyonu ile serum lipid profilleri arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Betatrophin lipid metabolizmasında ve metabolik olayların homeostazında rol oynamaktadır. Hücre içi betatrophin, lipid damlacıkları ile ilişkili olup betatrophinin bir lipoprotein olarak işlev görebileceği ileri sürülmüş ve lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmaktadır (185).

Gómez-Ambrosi ve ark. (186) obez katılımcılarda ve tip II diyabetik hastalarda serum betatrophin düzeylerinin düştüğünü ve serum betatrophin düzeylerinin BMI değerleri ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon

gösterdiğini göstermişlerdir. Betatrophinin hepatik trigliserid seviyelerini baskıladığı bildirilmiştir. Murin modellerinde, serum trigliserid seviyeleri ve pankreatik hücre proliferasyonu betatrophin ile kuvvetli bir şekilde arttırılır. Bununla birlikte, betatrophin'in fizyolojik fonksiyonları ve moleküler hedefleri tam olarak bilinmemektedir. Betatrophin fonksiyonuna karmaşık düzenleyici süreçlerin aracılık ettiğini düşündüren çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir. Serum betatrophin düzeylerinin BMI değerleri ve lipid profilleri ile ilişkisi de tartışmalıdır(163). Yapılan bir çalışmada betatrophin aşırı ekspresyonu kan trigliserid artışına yol açmış fakat β -hücre gelişmesini indüklememiştir (187).

Fu ve arkadaşları (188) serum betatrophin düzeylerinin diyabetik olmayan ve zayıf kontrol deneklerine kıyasla tip II diyabet ve aşırı kilolu / obez gruplarda arttığını göstermişlerdir.

Betatrophin mRNA, fare karaciğeri ve kahverengi yağ dokuda yüksek seviyelerde ve deri altı yağ, perigonadal yağ, böbrek, ince bağırsak ve kalpte orta düzeyde eksprese edilmektedir. İnsanlarda betatrophin mRNA, karaciğer, yağ, beyin, rektum ve kalpte sınırlı ekspre edilmektedir (163). Aulanni'am ve ark. (189) yaptığı çalışmada betatrophinin HCC gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Günümüz literatürde metabolik sendromun HCC gelişimine zemin hazırladığı tespit edilse de mekanizması net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada metabolik sendrom oluşturulan farelerin karaciğer dokularındaki betatrophin ekspresyonun kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. HCC durumunda, betatrophin'in mRNA ekspresyon profili, HCC ile ilişkili bir gen olan a-fetoprotein geni ve bu kanserin tanı ve prognostik biyobelirteçiyle çeşitli karaciğer kanseri hücre dizilerinde uyumlu bulunmuştur. Mevcut verilerle artan betatrophin düzeyinin HCC gelişiminin habercisi olabileceği kanısına varılsada daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. HCC etyolojisinde obezite önemli bir yer almaktadır. RHK etyolojisinde kanıtlanmış faktörlerden biri olan obezite betatrophin ekspresyonu kontrol grubuyla negatif korelasyon gözlenmiştir. Ancak kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar elde edilmiştir.

Susanto ve ark. (190) pankreas kanserli vakalarda CA 19-9 ve betatrophin düzeylerinin ELISA yöntemiyle düzeyi tespit edilmiş olup yapılan istatistiksel analizlerde sağlam gruba mukayesede anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. DM

ile ilişkili pankreas kanserli vakaların tümörlü dokuların IHC ile boyanmasıyla betatrophinin anlamlı eksprese edildiği gözlenmiştir. Betatrophin kombine CA19-9, diyabet ile ilişkili pankreas kanser vakaları için potansiyel bir biyobelirteç görevi görebileceği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda sağlam böbrek dokularında yüksek düzeyde betatrophin ekspresyonu tespit edilmiş olup berrak hücreli RHK dokularında çekirdek morfolojisinin değişimi ve çekirdekçik belirginleşmesiyle betatrophin ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Ancak diğer yapılan çalışmalar gibi betatrophin bir biyobelirteç özelliği göstermemektedir.

Betatrophin'in, Wnt/ β -katenin yoluyla HCC gelişiminde önemli bir düzenleyici olarak işlev görebildiği öne sürülmüştür. Betatrophin'in muhtemelen Wnt sinyal modülatörlerini etkileyerek HCC hücre proliferasyonuna karşı orta derecede bir baskılayıcı olarak hareket edebileceği düşünülmüştür. Wnt sinyal yolu elemanlarının RHK ile ilgili olduğu bilinmektedir. Wnt sinyal yolunun DNA metilasyonu veya mutasyon ile böbrek malignitesine bağlı Wnt sinyal moleküllerinin ekspresyonunda değişikliklere neden olabilir. RHK'un daha iyi tedavi edilmesi ve yeni tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştırabilecek olası bir ilaç hedefi olarak Wnt sinyalleşmesinin önemi bilinmektedir (191). Çalışmamızda özellikle berrak hücreli RHK dokularında çekirdek morfolojisinin değişimi ve çekirdekçik belirginleşmesiyle betatrophin ekspresyonunun arttığı gözlemlendiği için RHK'lu hastalarda özellikle bu grup hastalarda betatrophin- Wnt sinyal molekülleri bağlantısına yönelik ilaç hedefleri ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Renal hücreli karsinomda endotrophin'in hastalığın başlaması ve ilerlemesi ile ilgili potansiyel rolü bilinmemektedir. Çalışmamızda normal böbrek doku kesitleriyle karşılaştırıldığında papiller RHK ve kromofob RHK dokuları endotrophin düzeylerinde anlamlı fark izlenmedi. Buna karşılık berrak hücreli RHK'da tümör evresi ilerleyişine paralel olarak daha yüksek doku endotrophin düzeyleri saptandı. Endotrophin ekspresyonu değerlendirilmesi histo score sonuçlarına göre berrak hücreli RHK'da tümörde Fuhrman derecesi arttıkça tümör stromasının fibroz alanlarındaki intratümöral fibrozisin yaygınlık ve şiddeti artmaktaydı. Bu grupta Fuhrman derecelendirme sistemine göre daha kötü dereceli (Fuhrman 2, Fuhrman 3 ve Fuhrman 4) olan grupta anlamlı olarak daha yüksek doku

endotrophin düzeyleri saptandı. Berrak hücreli RHK'da metastaz görülme oranı Fuhrman derecesi ile korele olarak derece arttıkça daha fazlaydı. Berrak hücreli RHK dokularında Fuhrman derecesi ilerledikçe ekspresyonun artmasına rağmen berrak hücreli gruba kıyasen daha iyi prognoza sahip olan kromofob ve papiller tipin daha az endotrophin ekspresyonu gösterdiği izlendi.

Endotrophin, hücre dışı matris proteini olan COL6 salgılanmasının ardından $\alpha 3$ zincirinin C-ucu ayrılmasıyla oluşan moleküldür. Endotrophin'in bazı dokularda pro-fibrotik ve pro-enflamatuar bir rol oynadığı özellikle yağ dokusu ve karaciğer, böbrek gibi fibrozise yatkın dokularda patolojik koşullar altında kronik inflamasyonla ilgili olabileceği ifade edilmiştir. Lokal olarak eksprese edilen endotrophinin makrofaj birikimini indüklediği ve proinflamasyon duruma yönelim geliştirmesi aracılığıyla inflamasyonu tetiklediği saptanmıştır (192). Col6'nın hücre inflamasyonu ve tümör ilerlemesini düzenleyen sinyal yollarını tetiklediği iddia edilmiştir. Endotrophin, tümör mikro-ortamı içindeki COL6A3 ana zincirinden ayrılır. Endotrophin, TGF- β 'ya bağımlı EMT ve fibrozisi kuvvetlendirir. Endotrophinin, TGF- β sinyalleri dışında muhtemelen integrinlerin ve Wnt sinyallerinin aktivasyonu gibi EMT için mevcut yolların önemli bir belirleyicisi olarak işlev görebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle endotrophin aktivitesinin inhibisyonunun antifibrotik tedavideki hedeflerle ilişkili olması muhtemeldir (171).

Endotrophin ile indüklenen bu aktivitelerin tümü sinerjistik olarak artmış tümör büyümesine ve metastazına yol açar. Meme, kolon ve pankreas olmak üzere çeşitli kanser türlerinde endotrophin düzeyinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Günümüzde kanser tedavisinde endotrophin antikollarının kullanılmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (193).

Meme kanseri hastalarında endotrophin daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Tümör dokusunun büyümesi ve metastaz gelişiminin önlenmesi ile ilgili olarak meme kanseri tedavisinde endotrophin monoklonal antikolları ile yapılan çalışmalar mevcuttur. İnsan endotrophinine karşı nötralize edici monoklonal antikollar geliştirilerek tümör büyüme hızını azaltmak ve insan tümör hücrelerinde kemosenstiviteyi artırıcı etkinliğine sahip olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. (194).

Dawei ve ark (194) yaptığı diğer bir çalışmada da meme karsinomlu hastalarda endotrophin ekspresyonun kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilerek meme karsinomlu farelere haftada iki kez endotrophin antikor enjeksiyonu sonrası yapılan tümör büyüme takiplerinde anlamlı olarak büyümenin azaldığını saptamışlardır

Rasmussen ve ark. (195) 2017 yılında yaptığı bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarının idrarında endotrophin düzeyi bakılmış ve aralarındaki korelasyon incelenmiştir. KBY'nin temel patogeneğinde renal fibrozis olması ve fibrozisin oluşumdan başlıca sorumlusu olarak COL6'nın rol alması nedeniyle araştırmanın neticesinde KBY hastaların progresyonunda endotrophin düzeyleri ile ilişkili bulunmuş ve bir öngörü belirteci olabileceği düşünülmüştür. Çalışmanın verileri ışığında endotrophin/kreatinin oranının son dönem böbrek hastalarında 1 yıllık hastalık progresyonunun bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde, Fenton ve ark. (196) serum endotrophindeki bir artışın kronik böbrek hastalığında artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Park ve Scherer'nin (197) 2012 yılında yaptığı çalışmada tümör hücrelerinde fibrozis temelini oluşturan COL6'nın deriveri olan COL6A3'un aşırı ekspresyonu üzerinde inceleme yapılmıştır. Çalışmadaki bulgular karaciğer (198), kıkırdak (199), akciğer(200) ve kalp (201) gibi ilişkili patolojik fibrotik bileşeni olan çeşitli dokular da COL6 ekspresyonu belgelenmiştir. Bu nedenle endotrophin, diğer birçok tümör ortamında ilgili bir oyuncu olabilir ve hem parakrin hem de otokrin sinyali yoluyla kanser hücresi davranışında önemli bir rol oynayabilir. Endotrophin işlemede yer alan kritik proteazın tanımlanması, bu adımı farmakolojik olarak engelleyerek büyümeyi durdurmak için yeni bir yaklaşım sunabileceğini çalışmalarında vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda da endotrophin ekspresyonu ileri grade gruplarda yüksek bulunmasına karşın sağlam böbrek dokularında IHC boyama ile endotrophin tespit edilememiştir. Bu sonuçlarla yeni gelişebilecek endotrophin antikor tedavilerinde yanıt alınabileceğini ön görmekteyiz. Özellikle ileri evre ve mevcut tedavilere yanıtı olmayan progrese vakalarda umut verici olabileceğini düşünmekteyiz.

PPAR gama agonistleri olan tiazolidindionlar (TZD) ile tedavi genel anti-fibrotik özelliklerinin bir parçası olarak kolajen 6A3 transkripsiyonunu etkili bir

şekilde baskılar. Daha önce, bir meme tümör modeli bağlamında TZD'lerle tedavinin, meme tümörlerinin sisplatin duyarlılığını daha da arttırdığını rapor edilen sonuçları en azından kısmen nötrleştirici antikora çoğalttığını gösterilmiştir. Bu, nötralize edici antikorun TZD'lerle birlikte uygulanmasının tümör hücrelerinin cisplatine duyarlılığını daha da artırabileceğini düşündürmektedir (202).

Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, fare endotrophine nötralize edici bir antikora tedavinin, yağ dokusunda fibrozisi azalttığını ve insülin duyarlılığında hassasiyet artışına yol açtığını gösterilmiştir (203). Bu haliyle, bu nötralize edici antikolar, fibrotik hastalıkların yanı sıra, genel olarak kollajen 6 ve spesifik olarak endotrophinin artışı ile ilişkili bir dizi ilave tümör ortamı bağlamında önemli kullanım alanı olabilir (194).

Yaptığımız retrospektif çalışmamızda sağlam böbrek dokularında yüksek düzeyde betatrophin ekspresyonu tespit edilmiş olup berrak hücreli renal karsinom dokularında çekirdek morfolojisinin değişimi ve çekirdekçik belirginleşmesiyle betatrophin ekspresyonu arttığı gözlenmiştir. Ancak diğer yapılan çalışmalar gibi bir biyobelirteç özelliği göstermemektedir.

Önceki bulgularla birlikte ele alındığında endotrophin ve betatrophin moleküllerin anormal hücre proliferasyonu indüklemeye aşamısında adipoz doku ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mevcut bulgular ışığında endotrophinin adipoz doku üzerinde gerçekleştirdiği anormal hücre sinyalizasyonu sonucu oluşan tümörojenik hücrelerin oluştuğu ve bu patofizyolojinin de obezite ile malignite arasında bir köprü kolu olduğu düşüncesine varılmıştır. Yine betatrophininde adipoz dokularda eksprese edilmesi aynı zamanda yapılan birçok çalışmada metabolik sendrom ve lipid metabolizma bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Betatrophinin, lizozom aracılı otofajik bir süreç ile lipid metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Betatrophinin metabolik sendrom için terapötik bir ajan olarak uygulanmasından önce etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği bilim adamlarınca düşünülmektedir. Biz de bu çalışmalara ek olarak karsinoma gelişimdeki etkisini kendi araştırmamızda inceledik ve sağlam dokularda yüksek ekspresyon tespit edildiği daha iyi seyirli olan karsinoma tiplerinde de yüksek düzeylerde tespit edilirken histolojik alt tip agresifleştikçe ekspresyon oranında azalmaya doğru yönelim gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında betatrophinin metabolik

sendrom veya dislipidemi tedavisinde kullanılmasında bazı tümörögenezis yollarını tehdit edebileceğide olasılık dahilinde olduğu düşünölmelidir.

Çalışmamızın avantajları RHK dokuların hem immunohistokimyasal hemde biyokimyasal olarak analiz edilmiş olup endotrophin ve betatrophin düzeylerinin kıyaslanması yapılmıştır. Çoğu yapılan renal hücreli karsinom çalışmalarında berrak hücreli karsinom dokuları fuhrman gradelemesi yapılmadığı için bizim çalışmamızda ayrı gruplandırılarak diğer renal hücreli karinomun alt histolojik gruplarıyla mukayesesi yapılmıştır.

Çalışmamızın dezavantajları ise retrospektif bir analiz olduğu için vakaların evrelemesi veri yetersizliğinden yapılamamış olup hastaların evresi ile elde edilen ekspresyon sonuçlarının korelasyonu incelenememiştir.

Sonuç olarak; araştırmalarımızın neticesinde endotrophin ve betatrophin peptitlerinin anormal lipit metabolizmasıyla ilişkili olması neticesinde günümüzde gelişen metabolik sendrom ve obezite sıklığının artışıyla ilişkili olduğu düşünölen kanser insidansındaki artışın bağlantısını gözler önüne sermektedir. Çalışmamızda özellikle RHK'un etyolojisinde obezitenin kanıtlanmış risk faktörü olmasından dolayı bu hasta popölasyonu seçilmiştir. Sonucunda özellikle berrak hücreli RHK hasta grubunda ekspresyonun yoğunluğu arttığı saptanmıştır. Belkide bu popölasyondaki ekspresyonlar kanser gelişimi önceside bize erken dönemde yol gösterici olabilir. Ancak bu değerlendirmeler için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma Urol Clin North Am 2008; 35(4): 581-592.
2. Maciulewski R, Zielińska-Maciulewska A, Siewko K, Kozłowska G, Lipińska D, Milewska AJ, et al. Elevated levels of betatrophin in patients with newly diagnosed diabetes. Clinical Diabetology 2019; 8(2): 110-115.
3. Fenton A, Jesky MD, Ferro CJ, Sørensen J, Karsdal MA, Cockwell P, Genovese F. Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease. PLoS One 2017; 12(4): e0175200.
4. Park J, Morley TS, Scherer PE. Inhibition of endotrophin, a cleavage product of collagen VI, confers cisplatin sensitivity to tumours. EMBO Mol Med 2013; 5: 935-948.
5. Sun K, Park J, Gupta OT, Holland WL, Auerbach P, Zhang N, et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction. Nat Commun 2014; 5: 3485-3496.
6. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary, Lyon, 2017.
7. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004; 93(2): 88-96.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49(6): 1374-1403.
9. Tickoo SK, Reuter VE. Adult renal tumors: sternberg's diagnostic surgical pathology. 6th ed. Wolters Kluwer, 2015: 1981-2032.
10. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997; 183(2): 131-133.
11. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176(6): 2353-2358.
12. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review Br J Cancer 2001; 85(7): 984-990.

13. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8): 579-591.
14. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, et al. Metabolic Dysregulation and Adipose Tissue Fibrosis: Role of Collagen VI *Mol Cell Biol* 2009; 29(6): 1575–1591.
15. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes & Control* 2002; 13: 287-293.
16. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1302–1327.
17. Yang Y, Valera VA, Padilla-Nash HM, Sourbier C, Vocke CD, Vira MA, et al. UOK 262 cell line, fumarate hydratase deficient (FH-/FH-) hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma: in vitro and in vivo model of an aberrant energy metabolic pathway in human cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 196(1): 45-55.
18. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr R, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2754-2764.
19. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114: 101-108.
20. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Cancer* 1997; 79: 2171-2177.
21. Clague J, Shao L. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30: 706–710.
22. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61: 601-605.
23. Goodman M, Morgan RW, Ray R. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 453-465.

24. Henschler D, Vamvakas S, Lammert M. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch Toxicol* 1995; 69: 291-299.
25. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1968–1976.
26. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumor. Kavoussu LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 1413-1475.
27. Ong KR, Woodward ER, Killick P. Genotypephenotype correlations in Von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2007; 28: 143-149.
28. Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(9): 673–682.
29. Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol* 2007; 177: 2074-2080.
30. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1578-1585.
31. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma. *Nature Reviews* 2004; 4: 381–393.
32. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol* 2004; 172: 1256–1261.
33. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-HoggDube´ syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008; 45: 321–331.
34. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1542-1552.

35. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Eng J Med* 2006; 355: 1345–1356.
36. Lane BR, Aydin H, Danforth TL. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classical, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol* 2008; 180: 836-843.
37. Pena-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A. BAP-1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 751–759.
38. Barry RE, Krek W. The von Hippel-Lindau tumour suppressor: a multi-faceted inhibitor of tumorigenesis. *Trends Mol Med* 2004; 10(9): 466–472.
39. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4991–5004.
40. de Martino M, Haitel A, Schatzl G, Klatte T. The protease activated receptor 1 gene variation IVSn-14 A >T is associated with distant metastasis and cancer specific survival in renal cell carcinoma. *J Urol* 2013; 190: 1392–1397.
41. Cowey CL, Rathmell WK. VHL gene mutations in renal cell carcinoma: Role as a biomarker of disease outcome and drug efficacy. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 94–101.
42. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 5593–5600.
43. Courtney KD, Infante JR, Lam ET, Figlin RA, Rini BI, Brugarolas J, et al. Phase I Dose-Escalation trial of PT2385, a first-in-class hypoxia-inducible factor-2a antagonist in patients with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 36: 867–873.
44. Chen W, Hill H, Christie A, Kim MS, Holloman E, Pavia-Jimenez A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 2016; 539: 112–117.
45. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44(7): 751–759.
46. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. *Cancer J* 2013; 19(4): 324–332.

47. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012; 149(2): 274–293.
48. Klapper JA, Downey SG, Smith FO. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008; 113(2): 293–301.
49. Şenbabaoğlu Y, Gejman RS, Winer AG. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. *Genome Biol* 2016; 17(1): 231.
50. Abu Aboud O, Habib SL, Trott J. Glutamine addiction in kidney cancer suppresses Oxidative Stress and Can Be Exploited for Real-Time Imaging. *Cancer Res* 2017; 77(23): 6746–6758.
51. Chan DA, Sutphin PD, Nguyen P. Targeting GLUT1 and the warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality. *Sci Transl Med* 2011; 3: 94-170.
52. Liu Y, Cao Y, Zhang W, Bergmeier S, Qian Y, Akbar H, et al. A small-molecule inhibitor of glucose transporter 1 downregulates glycolysis, induces cell-cycle arrest, and inhibits cancer cell growth in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(8): 1672–1682.
53. Palpattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002; 4: 163-170.
54. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, (eds). *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 2672-2731.
55. McDougal WS, Garnick MB, et al. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT, (eds). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 154–159.
56. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Yanase M, et al. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 1778–1782.
57. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27 (4): 291-301.

58. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136 (2): 376-379.
59. Muggia FM. Overview of cancer-related hypercalcemia: Epidemiology and etiology. *Semin Oncol* 1990; 17: 3-9.
60. Warren WD, Utz DC, Kelalis PP. Concurrence of hypernephroma and hypercalcemia. *Ann Surg* 1971; 174: 863-865.
61. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM. The hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1984; 310: 1718-1727.
62. Chasan SA, Pothel RL, Huben RP. Management and prognostic significance of hypercalcemia in renal cell carcinoma. *Urology* 1989; 33: 167-171.
63. Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; 17: 10-15.
64. Goldberg MF, Tashjian AH, Order SE. Renal adenocarcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia. *Am J Med* 1964; 36: 805-814.
65. Mangin M, Webb AC, Dreyer BE. Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 597-601.
66. Fukumoto S, Matsumoto T, Yamoto H. Suppression of serum 1,25-dihydroxy vitamin D in humoral hypercalcemia of malignancy caused by elaboration of a factor that inhibits renal 1,25-dihydroxy vitamin D-3 production. *Endocrinology* 1989; 124: 2057-2062.
67. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002; 4(4): 163-170.
68. Kirchner FK, Braren V, Smith C. Renal cell carcinoma discovered incidentally by arteriography during evaluation for hypertension. *J Urol* 1976; 115: 643-645.
69. Ram MD, Chisolm GD. Hypertension due to hypernephroma. *Br Med J* 1969; 4: 87.
70. Dahl T, Eide I, Fryjordet A. Hypernephroma and hypertension. *Acta Med Scand* 1987; 209: 121-124.

71. Howlett SA, Caranasos GJ. Metastatic renal cell carcinoma producing arteriovenous shunt. *Arch Intern Med* 1970; 125: 493-495.
72. Fichman M, Bethune J. Paraneoplastic syndrome: effects of neoplasm on renal electrolyte function. *Ann NY Acad Sci* 1974; 230: 448.
73. Odell WD. Paraendocrine syndromes of cancer. *Adv Intern Med* 1989; 34: 325-352.
74. Erslev A. Erythropoietin coming of age. *N Eng J Med* 1987; 316: 101-103.
75. Sufrin G, Mirand EA, Moore RH. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977; 117: 433-438.
76. Nielsen OJ, Jespersen FF, Hilden M. Erythropoietin-induced secondary polycythemia in a patient with a renal cell carcinoma. *APMIS* 1988; 96: 688-694.
77. Murphy GP, Kenny GM, Mirand EA. Erythropoietin levels in patients with renal tumors or cysts. *Cancer* 1970; 26: 191-194.
78. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961; 40: 694.
79. Boxer RJ, Weisman J, Leiber MM. Nonmetastatic hepatic dysfunction syndrome associated with renal cell carcinoma. *J Urol* 1978; 119: 468-471.
80. Hanash KA. The nonmetastatic hepatic dysfunction syndrome associated with renal cell carcinoma (hypernephroma): Stauffer's syndrome. Kuss R, Khoury S, Murphy GP, (eds). *Renal Tumors: Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumors*. New York. Liss 1982: 301-316.
81. Eddleston ALWF. Immunology and the liver. In: Parker CW (ed). *Clinical Immunology*. Philadelphia, PA: Saunders, 1980: 1009.
82. Walsh PN, Kissane JM. Non-metastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122: 214-222.
83. Strum WB. Remote recurrence of renal cell carcinoma. *Br Med J* 1969; 4: 87-88.
84. Kuida C, Braunstein GD, Shintaku P. Human chorionic gonadotropin expression in lung, breast and renal carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 282-285.
85. Holland JM. Cancer of the kidney-natural history and staging. *Arch Int Med* 1935; 55: 895-901.

86. McCloskey BG, O'Connor FA. Gonadotropin secreting carcinoma of the kidney. *Int J Med Sci* 1982; 151: 283–284.
87. Pavelic K, Popovic M. Insulin and glucagon secretion by renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48: 98-100.
88. Thomas NE, Passamonte PM, Sunderrajan EV. Bilateral diaphragmatic paralysis as a possible paraneoplastic syndrome from renal cell carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 507–509.
89. Evans BK, Fagan C, Arnold T. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990; 40: 960–962.
90. Tammela TL, Leinonen AS, Konturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 283-286.
91. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; 22: 307-315.
92. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990; 36: 300-302.
93. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183: 1309–1316.
94. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.
95. Shingarev R, Jaimes EA. Renal cell carcinoma: New insights and challenges for a clinician scientist. *Am J Renal Physiol* 2017; 313(2): 145-154.
96. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-2067.

97. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 199; 399: 271-275.
98. Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors, and renal cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 646–657.
99. Lum JJ, Bui T, Gruber M, Gordan JD, DeBerardinis RJ, Covello KL, et al. The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev* 2007; 21: 1037–1049.
100. Sufan RI, Jewett MA, Ohh M. The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: 1–6.
101. Li B, Qiu B, Lee DS, Walton ZE, Ochocki JD, Mathew LK, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature* 2014; 513: 251–255.
102. Moch H, Presti JC, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 27-30.
103. Schullerus D, Herbers J, Chudek J, Kanamaru H, Kovacs G. Loss of heterozygosity at chromosomes 8p, 9p, and 14q is associated with stage and grade of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol* 1997; 183: 151-155.
104. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samarasinghe H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology* 2019; 74(1): 4-17.
105. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: A retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* 2005; 48: 593-600.
103. Tretiakova MS, Sahoo S, Takahashi M, Turkyilmaz M, Vogelzang NJ, Lin F, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 69-76.
104. Zhan M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med* 2005; 25: 247-257.

105. McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, Krishnan B, et al. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'Renal Cell Carcinoma Marker'. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1485-1492.
106. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 203-210.
107. Langner C, Ratshek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Expression of MUC1(EMA) and e-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Mod Pathol* 2004; 17: 180-188.
108. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Eur Urol* 2013; 63: 400-401.
109. Yoshimitsu K, Kakihara D, Irie H. Papillary renal carcinoma: diagnostic approach by chemical shift gradient-echo and echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 339-344.
110. Dijkhuizen T, van den Berg E, van den Berg A, Storkel S, de Jong B, Seitz G, Henn W, et al. Chromosomal findings and p53- mutation analysis in chromophilic renal-cell carcinomas. *Int J Cancer* 1996; 68: 47-50.
111. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537-544
112. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976; 38: 2469-2480.
113. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS, et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 621-635.
114. Linehan WM, Spellman PT. Cancer Genome Atlas Research Network; Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinomas. *N Engl J Med* 2016; 374: 135–145.

115. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol* 1999; 155: 517–526.
116. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of renal tumours of the adults. *Eur Urol* 2006; 49: 798–805.
117. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R, et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol* 2009; 16: 432–443.
118. Liu L, Qian J, Singh H. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1290–1297.
119. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 54–67.
120. Outwater EK, Bhatia M, Siegelman ES, Burke MA, Mitchell DG. Lipid in renal clear cell carcinoma: detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology* 1997; 205: 103–107.
121. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 393–400.
122. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol* 2002; 167: 71–74
123. Khan A, Thomas N, Costello B. Renal medullary carcinoma: sonographic, computed tomography, magnetic resonance and angiographic findings. *Eur J Radiol* 2000; 35: 1–7.
124. Yang XJ, Sugimura J, Tretiakova MS, Furge K, Zagaja G, Sokoloff M, et al. Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance. *Cancer* 2004; 100: 976–985.
125. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic

analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1265-1278.

126. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22(2): 2–23.
127. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec-Rychter M, et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1) (p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1553-1566.
128. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001; 159: 179-192.
129. Fleitz JM, Wootton-Gorges SL, Wyatt-Ashmead J. Renal cell carcinoma in long-term survivors of advanced stage neuroblastoma in early childhood. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 540–545.
130. Krigman HR, Bentley RC, Strickland DK, Miller CR, Dehner LP, Washington K, et al. Anaplastic renal cell carcinoma following neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 52-59.
131. Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR, Kovacs G, Beckwith JB. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 772-780.
132. Vogelzang NJ, Yang X, Goldman S, Vijayakumar S, Steinberg G. Radiation induced renal cell cancer: a report of 4 cases and review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 1987-1990.
133. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612–624.
134. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical

- nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 45-49.
135. deKernion JB, Mukamel E, Ritchie AW, Blyth B, Hannah J, Bohman R, et al. Prognostic significance of the DNA content of renal carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1669-1673.
 136. Jochum W, Schroder S, al-Taha R, August C, Gross AJ, Berger J, Padberg BC, et al. Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. A clinicopathologic study of 58 patients using mitotic count, MIB-1 staining, and DNA cytophotometry. *Cancer* 1996; 77: 514-521.
 137. Ljungberg B, Forsslund G, Stenling R, Zetterberg A. Prognostic significance of the DNA content in renal cell carcinoma. *J Urol* 1986; 135: 422-426.
 138. Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L, Seccareccia F, Sciarra A, et al. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 835-843.
 139. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JL. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: Comparison with tumor grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol* 1993; 170: 471-477.
 140. Sun M, Shariat SF, Cheng C. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 2011; 60: 644–661
 141. Manola J, Royston P, Elson P. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5443–5450.
 142. Klatte T, Fife K, Welsh SJ. Prognostic effect of cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: a comparative study using inverse probability of treatment weighting. *World J Urol* 2018; 36: 417–425.
 143. George DJ, Martini J-F, Staehler M. Immune biomarkers predictive for disease-free survival with adjuvant sunitinib in high-risk locoregional renal cell carcinoma: from

randomized phase III S-TRAC study. Clin Cancer Res Of J Am Assoc Cancer Res 2018; 24(7): 1554-1567.

144. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version. 3 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018; 15(6): 804-834.
145. AJCC 7th edition staging was sunset on December 31, 2017; as of January 1, 2018. (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantstagingrenalpelvis>) Erişim Tarihi : 02.03.2020
146. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. Urology 2002; 60: 998-1002.
147. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000; 163: 730-736.
148. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. J Vasc Interv Radiol 1993; 4: 727-731.
149. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2005; 173: 38-41.
150. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. J Urol 2005; 173: 1690-1694.
151. Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. Clin Cancer Res 2004; 10: 6322-6327.
152. Porpiglia F, Fiori C, Terrone C. Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative study: laparoscopic vs open surgery. J Urol 2005; 173: 1098-1101.
153. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. Scand J Urol Nephrol 2000; 34: 246-251.

154. Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992; 49: 45-48.
155. Negrier S, Escudier B, Lasset C. Recombinant interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(18):1272-1278.
156. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro D, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Ann Rev Med* 2010; 61: 329–343.
157. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25(1): CD001425.
158. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma: an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375(9715): 641-648.
159. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1430-1437.
160. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 3: 49-56.
161. Dong XY, Pang XW, Yu ST, Su YR, Wang HC, Yin YH, et al. Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method. *Int J Cancer* 2004; 112: 239–248.
162. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: 334–351.
163. Seng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 23640–23657.
164. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, Zhang R. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiotensin-like protein family. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430: 1126–1131.

165. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 786–792.
166. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 50–53.
167. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep* 2014; 4: 5013.
168. Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 2004-2009.
169. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β -cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747–758.
170. Ebert T, Kralisch S, Hoffmann A, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, et al. Circulating angiopoietin-like protein 8 is independently associated with fasting plasma glucose and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 2510-2517.
171. Chen CC, Susanto H, Chuang WH, Liu TY, Wang CH. Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 3-5.
172. Cescon M, Gattazzo F, Chen P, Bonaldo P. Collagen VI at a glance. *J Cell Sci* 2015; 128: 3525–3531.
173. Merlini H, Nishino I. Autophagy in muscular dystrophies – Translational approach. *Neuromuscular Disorders* 2014; 24(6): 546-561.
174. Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *J Clin Invest* 2012; 122:4243–4256.
175. Di Zhang, Yan-Juan Yu, Jing Dong, Recombinant betatrophin (Angptl-8/lipasin) ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia and β -cell destruction in neonatal rats. *Molecular Medicine Reports* 2019; 20(5): 4523-4532.)

176. Fenton A, Jesky MD, Ferro CJ, Sorensen J, Karsdal MA, Cockwell P, et al. Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175200.
177. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5-29.
178. Ebele JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organisation classification of tumours. International Agency for Research on Cancer. France: Lyon, 2004.
179. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843-852.
180. Capitanio U, Montorsi F, Renal cancer. *Lancet* 2016; 387(10021): 894-906.
181. Di Zhang, Yan-Juan Yu, Jing Dong, Recombinant betatrophin (Angptl-8/lipasin) ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia and β -cell destruction in neonatal rats. *Molecular Medicine Reports* 2019; 20(5): 4523-4532.
182. Guo C, Zhao Z, Deng X, Chen Z, Tu Z, Yuan G, Regulation of angiopoietin-like protein 8 expression under different nutritional and metabolic status. *Endocrine Journal* 2019; 66 (12): 1039-1046.
183. Maurer L, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, Schlueter N, Brachs S, Möhlig M, et al. Renal function is independently associated with circulating betatrophin. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173197.
184. Zhang R, Samra AB, A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 133.
185. Ebert T, Kralisch S, Hoffmann A, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, et al. Circulating angiopoietin-like protein 8 is independently associated with fasting plasma glucose and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 2510–2517.
186. Gomez-Ambrosi J., Pascual E., Catalan V., Rodriguez A., Ramirez B., Silva C., Gil M.J., Salvador J., Fruhbeck G. Circulating betatrophin concentrations are decreased in

- human obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014doi:org/10.1210/jc.2014-1568.
187. Cox AR, Lam CJ, Bonnyman CW, Chavez J, Rios JS, Kushner JA et al. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8)/betatrophin overexpression does not increase beta cell proliferation in mice. *Diabetologia* 2015; 58: 1523-1531.
 188. Fu Z., Abou-Samra A.B., Zhang R. An explanation for recent discrepancies in levels of human circulating betatrophin. *Diabetologia.* 2014;57:2232–2234.
 189. Susanto H, Aulanni'am A, Wang CH, Wuragil DK, Handaya AY, Pertiwi MP, et al. The potential role of betatrophin in hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome *Journal of Physics: Confence Series* 2019; 1146: 012003.
 190. Susanto H, Liu TY, Chen CC, Purnomo JD, Chen S-F, Wang CH et al. Increased serum levels of betatrophin in pancreatic cancer-associated diabetes. *Oncotarget* 2016; 7(27): 42330-42339.
 191. Monzavi N, Zargar SJ, Rahmani B, Angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) may inhibit hepatocellular carcinoma through suppressing of the Wnt signaling pathway *Iran J Basic Medical Sciences* 2019; 22(10): 1166-1171.
 192. Zhao Y, Gu X, Zhang N, Kolonin MG, An Z, Sun K, et al. Divergent functions of endotrophin on different cell populations in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311: 952–963.
 193. Park J, Scherer PE. Endotrophin in the tumor stroma: a new therapeutic target for breast cancer?. *Expert Rev Anticancer Therapy* 2013; 13(2): 111–113.
 194. Dawei B, Clair C, Christine MK, Ruth G, Alexandra LG, Min K, et al. Human endotrophin as a driver of malignant tumor growth. *JCI Insight* 2019; 4(9): e125094.
 195. Rasmussen DGK, Fenton A, Jesky M, Ferro C, Boor P, Tepel M, et al. Urinary endotrophin predicts disease progression in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep* 2017; 7(1): 17328.
 196. Fenton A, Jesky MD, Ferro CJ, Sørensen J, Karsdal MA, Cockwell P. Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease. *Genovese F PLoS One* 2017; 12(4): e0175200.

197. Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *J Clin Invest* 2012; 144: 1-5.
198. Gerling B, Becker M, Staab D, Schuppan D. Prediction of liver fibrosis according to serum collagen VI level in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997; 336(22): 1611-1612.
199. Zeichen J, van Griensven M, Albers I, Lobenhoffer P, Bosch U. Immunohistochemical localization of collagen VI in arthrofibrosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1999; 119(5-6): 315-318.
200. Specks U, Nerlich A, Colby TV, Wiest I, Timpl R. Increased expression of type VI collagen in lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(6): 1956-1964.
201. Mollnau H, Munkel B, Schaper J Herz. Collagen VI in the extracellular matrix of normal and failing human myocardium. 1995; 20(2): 89-94.
202. Park J, Morley TS, Scherer PE. Inhibition of endotrophin, a cleavage product of collagen VI, confers cisplatin sensitivity to tumours. *EMBO Mol Med* 2013; 5(6): 935–948.
203. Sun K, Park J, Gupta OT, Holland WL, Auerbach P, Zhamg N, et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction. *Nat Commun*. 2014; 5: 3485-3496.

6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Adana’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Nigahi Soykan İ.Ö.O.’da tamamladım. Lise eğitimi Seyhan Ç.E.A.Ş. Anadolu Lisesinde tamamladım. 2007 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesini kazandım ve 2013 yılında tıp eğitimim tamamladım. 2013-2015 yıllarında Elazığ Maden TSM’de mecburi hizmetimi tamamlayıp 2015 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları bölümünde ihtisas eğitimime başlayıp halen burada araştırma görevlisi olarak bulunmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

