



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GANKYRİN VE PKM2'NİN PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇ OLARAK
RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDAKİ YERİ VE İLİŞKİSİ

DR. ALİ KEMAL USLUBAŞ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GANKYRİN VE PKM2'NİN PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇ OLARAK
RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDAKİ YERİ VE İLİŞKİSİ

DR. ALİ KEMAL USLUBAŞ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÖZDAL DİLLİOĞLUGİL

ETİK KURUL PROJE NO: KÜ GOKAEK 2018/36

2020

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	1
KISALTMALAR DİZELGESİ	2
ÇİZELGELER DİZELGESİ	3
ÇİZİMLER DİZELGESİ	4
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ VE YÖNTEM	36
BULGULAR	39
TARTIŞMA	48
SONUÇ VE ÖNERİLER	53
TÜRKÇE ÖZET	54
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	56
KAYNAKÇA	58

TEŞEKKÜR

Tezimin proje aşamasında bana yol gösteren, tecrübesini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Özdal Dillioğlugil başta olmak üzere; ihtisasım boyunca iyi bir hekim olmam için emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, mesleki ve sosyal ufkumun gelişmesinde büyük payları olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Gökalp, Prof. Dr. Nazım Mutlu, Prof. Dr. Mustafa Melih Çulha, Prof. Dr. Cüneyd Özkürkçügil, Doç. Dr. Levend Özkan, Doç. Dr. Önder Kara, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Kerem Teke'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın oluşumundaki katkı ve yardımları için Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi hocalarım, Prof. Dr. Murat Kasap ve Doç. Dr. Gürler Akpınar'a ve Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca birlikte çalıştığım tüm hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca emeğini ve desteğini esirgemeyen başta annem Nilgün Uslubaş, babam Muharrem Uslubaş ve abim Reha Melih Uslubaş olmak üzere tüm aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Son olarak ihtisas sürecimin en yakın şahidi, her zaman yanımda olan, en büyük destekçim yol arkadaşım, sevgili eşim Işıl Uslubaş'a teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABD= Amerika Birleşik Devletleri

ALP= Alkalin fosfataz

BT= Bilgisayarlı tomografi

CA-IX= Karbonik anhidraz 9

DSÖ= Dünya Sağlık Örgütü

ECOG PS= *Eastern Cooperative Oncology Group* Performans Skoru

ELISA= İmmüno-enzimatik yöntem

ERK1 / 2= Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2

GFH= Glomerüler filtrasyon hızı

GLUT1= Glikoz taşıyıcı 1

HIF 1 α = Hipoksi ile indüklenbilir faktör 1 α

HRP= Yaban turpu peroksidaz

HSK= Hepatoselüler karsinom

HÜ= *Hounsfield* ünitesi

IMDC= Metastatik renal hücreli karsinom konsorsiyumu

İHK= İmmünohistokimyasal boyama

LDH/A= Laktat dehidrogenaz/ Laktat dehidrogenaz A

MRG= Manyetik rezonans görüntüleme

NADPH= Nitrat redüktaz

PK= Pürivat kinaz

PKM2= Pürivat Kinaz M2

PCR= Polimeraz zincir reaksiyon

RHK= Renal hücreli karsinom

SEER= Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, sürveyans, epidemiyoloji ve sonuçlar programı

USG= Ultrasonografi

VEGF= Vasküler endotelial büyüme faktörü

ÇİZELGELER DİZELGESİ (TABLOLAR LİSTESİ)

	Sayfa
Tablo 1. GLOBOCAN 2018'e göre Türkiye'deki böbrek kanseri verileri.	7
Tablo 2. Renal hücreli karsinom için risk faktörleri.	10
Tablo 3. Ailesel RHK sendromları.	13
Tablo 4. Renal hücreli karsinom 2016 DSÖ sınıflaması	14
Tablo 5. RHK'de çekirdek derecesi için <i>Fuhrman</i> sınıflandırma sistemi.	15
Tablo 6. En sık görülen RHK tiplerinin özellikleri.	16
Tablo 7. RHK'in klinik olarak ortaya çıkış şekilleri.	17
Tablo 8. RHK ilişkili paraneoplastik sendromlar ve görülme sıklıkları.	18
Tablo 9. RHK için 2017 TNM sınıflaması ve evreleme sistemi.	20
Tablo 10. PADUA nefrometri skorlaması.	21
Tablo 11. RHK prognostik faktörler.	23
Tablo 12. RHK tiplerinin karakteristikleri.	23
Tablo 13. Cerrahi olarak tedavi edilen RHK tiplerinde kansere özgü sağkalım verileri.	24
Tablo 14. RHK'de kullanılan prognostik nomogramlar.	25
Tablo 15. Berrak hücreli RHK için SSIGN skorlama sistemi.	26
Tablo 16. Modifiye Glasgow prognostik skorlama sistemi.	26
Tablo 17. Güncel radikal nefrektomi endikasyonları.	28
Tablo 18. IMDC risk modellemesinde kullanılan parametreler.	31
Tablo 19. Metastatik RHK'de IMDC risk sınıflamasına göre önerilen sistemik tedavi önerileri.	32
Tablo 20. Hastaların demografik ve patolojik bilgileri.	39
Tablo 21. Hastaların takip verileri.	40
Tablo 22. Tümörlü dokularda ölçülen gankyrin ve PKM2 seviyelerinin klinik parametrelere göre analizi.	42
Tablo 23. Tümörlü dokularda ölçülen gankyrin ve PKM2 seviyelerinin takip bulgularına göre analizi.	44
Tablo 24. Hasta klinik verilerinin progresyonsuz sağkalıma etkisine göre tek değişkenli analizi.	46
Tablo 25. Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanan parametrelerin çok değişkenli analiz sonuçları.	47

ÇİZİMLER DİZELGESİ (ŞEKİLLER LİSTESİ)

	Sayfa
Şekil 1. Renal hücreli karsinom insidansının dünya genelindeki yayılımı. (GLOBOCAN 2012 verileri)	7
Şekil 2. Renal hücreli karsinoma bağlı ölüm vakalarının dünya genelindeki yayılımı. (GLOBOCAN 2012 verileri)	8
Şekil 3. SEER verilerinde yıllara göre böbrek insidansı, ölüm oranları ve 5 yıllık sağkalım oranları.	9
Şekil 4. SEER veritabanındaki RHK tanısı alan hastalarının tümör yayılımına göre dağılımları ve 5 yıllık sağkalım oranları.	22
Şekil 5. Hepatoselüler kanserde gankyrin, PKM2 ve glikoliz ilişkisi.	35
Şekil 6. Deney sonucunda tümörlü ve normal dokuda ölçülen protein seviyelerinin grafiği.	41
Şekil 7. Gankyrin ve PKM2 düzeylerinin, Kaplan-Meier analizinde genel ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.	45

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), tüm erişkin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmakta ve insidansı artış göstermektedir. Ürolojik kanserler arasında prostat ve mesane kanserlerinden sonra, sıklık olarak üçüncü sırada gelmekle birlikte bu iki kanser tipinden daha yüksek oranda ölüme yol açmaktadır. Ancak genel olarak bakıldığında en ölümcül ürolojik kanserlerden biri olsa da kendi içinde prognozu oldukça heterojendir. Bu nedenle RHK vakalarında hangi hastanın konservatif takip edilebileceği ya da definitif tedavi sonrası tedavi planlaması gibi konularda hastaları doğru şekilde risk gruplarına ayırabilmek önem arz etmektedir. Bu amaçla RHK'de prognozu daha doğru şekilde öngörebilecek parametreler üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Günümüzde prognozu belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri, klinik ve patolojik verilerden yararlanılmaktadır. Moleküler düzeyde ise yapılan çalışmalarda pek çok biyobelirteç öne sürülmüşse de rehberler tarafından klinik kullanım için henüz hiçbiri kabul görmemiştir.

RHK metabolizmasında *Warburg* etkisinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Literatürde *Warburg* etkisi ile RHK hücrelerinde etkinliğinde artış olduğu gösterilen aerobik glikoliz yolağında görev alan proteinlerden biri de pürivat kinaz M2 (PKM2)'dir. PKM2 ayrıca pek çok kanser türünde tümörlü hücrelerde arttığı ve prognoza etki ettiği öne sürülen bir biyobelirteçtir.

Gankyrin, esas olarak tekrarlayan ankyrin birimlerinden oluşan ve Japonca kanser anlamına gelen "gann" kelimesi ile ankyrinin birleştirilmesi ile isimlendirilmiş bir onkojen proteindir. Son yıllarda gankyrinin pek çok kanser türüyle ilişkilendirildiği ve prognoz için yol gösterici olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır. Gankyrinin bu etkisini hangi yolak üzerinden oluşturduğu ise henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızda, Gankyrin ve PKM2 proteinlerinin RHK'deki öneminin ve prognostik değerinin ortaya konulmasının yanı sıra bu iki proteinin birbiri ile etkileşiminin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

RHK, tüm erişkin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmakta ve Batılı ülkelerde daha sık görülmektedir. RHK insidansı, son 20 yılda hem Dünya'da hem de Avrupa'da yaklaşık %2'lik artış göstermiştir.¹ Görülme sıklığına göre ürolojik kanserler arasında, prostat ve mesane kanserlerinden sonra, üçüncü sırada olan RHK, kansere bağlı ölüm oranlarına bakıldığında ise en ölümcül ürolojik kanser tipidir. 5 yıllık genel sağkalım oranları prostat kanseri için %99, mesane kanseri için %78 iken böbrek kanseri için %71'dir.^{2,3}

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından yürütülen *GLOBOCAN* çalışmasının 2018 verilerine göre, 2018 yılında Dünya'da görülen 18 milyon yeni kanser vakasının yaklaşık 400.000'i (%2,2), kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık 175.000'i (%1,8) böbrek kaynaklıdır.⁴ Böbrek kanserinin Dünya genelindeki yayılımına bakıldığında, Kuzey Amerika en sık görülen bölge olmakla beraber onu Avrupa ve Avustralya/Yeni Zelanda takip etmektedir. Afrika, Asya (Japonya hariç) ve Pasifik bölgelerinde ise böbrek kanseri daha az sıklıkta görülmektedir.^{5,6}

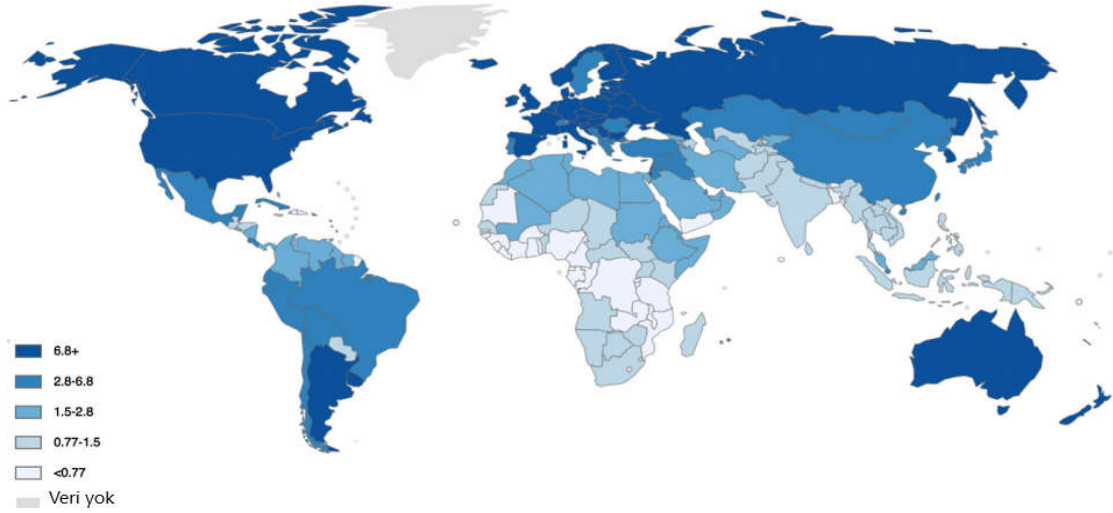
Avrupa'da 2012 yılında yaklaşık 84.400 yeni böbrek kanseri olgusu ve 34.700 böbrek kanseriyle ilişkili ölüm görülmüştür.⁷ Avrupa'da RHK nedeniyle genel ölüm oranı 1990'lı yılların başına kadar artma eğilimindeyken, sonraki yıllarda daha durağan ya da azalan bir seyir izlemiştir. Böbrek kanserine bağlı ölüm oranları İskandinav ülkelerinde 1980'li yıllardan itibaren Fransa, Almanya, Avusturya, Hollanda ve İtalya'da ise 1990'lı yıllardan itibaren azalmaktayken; özellikle Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda, Slovakya gibi Doğu Avrupa ülkelerinde hâlen artma eğilimindedir.⁸

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerinde ise böbrek kanseri insidansı 1970'lerden itibaren yıllık %1'lik hafif artışlar gösterirken, böbrek kanserine bağlı ölüm oranlarında ise aksine hafif azalma görülmektedir. 2016'da 500.000'in üzerinde böbrek ve renal pelvis kanseri hastasının bulunduğu ABD'de, 2019 yılı için beklenen yeni böbrek ve renal pelvis kanseri olgu sayısı yaklaşık 74.000, böbrek ve renal pelvis kanserine bağlı ölüm sayısı 15.000'dir. 2012-2016 yılları arasındaki verilere göre yıllık olarak her 100.000 kişide 16,1 yeni olgu, 3,8 böbrek ve renal pelvis kanserine bağlı ölüm görülmektedir (Şekil 1-2).⁶

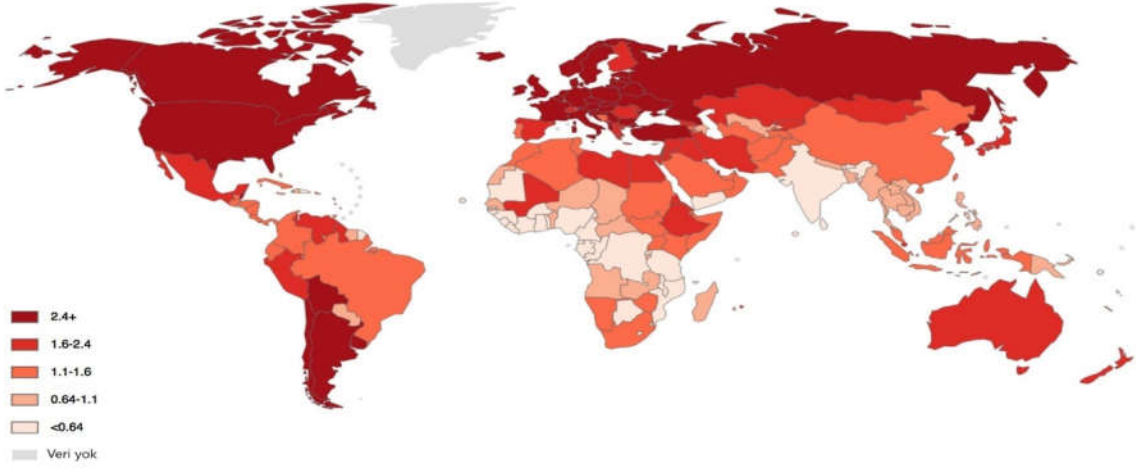
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı verilere göre, ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş hızları incelendiğinde prostat kanseri 2., mesane kanseri 4. ve böbrek kanseri 7. sırada yer almaktadır.⁹ Kadınlarda ise ilk 10 sırada üriner sistem kanserleri yer almamaktadır. GLOBOCAN'ın 2018 yılı verilerinde Türkiye'de 4.728 yeni böbrek kanseri vakası ve 2.478 böbrek kanserine bağlı ölüm kayıtlara geçmiştir (Tablo 1).¹⁰

Tablo 1. GLOBOCAN 2018'e göre Türkiye'deki böbrek kanseri verileri.¹⁰

Yeni böbrek tümörü olgu sayısı	Tüm kanserler içinde sıralaması	Tüm yeni kanser vakaları içindeki yüzdesi	Böbrek tümörüne bağlı ölüm sayısı	Tüm kansere bağlı ölümler içindeki sıralaması	Tüm kansere bağlı ölümler içindeki yüzdesi	Böbrek kanserinin 5 yıllık prevelansı (100.000'de)
4.728	14	2,42	2.484	12	2,29	14,21

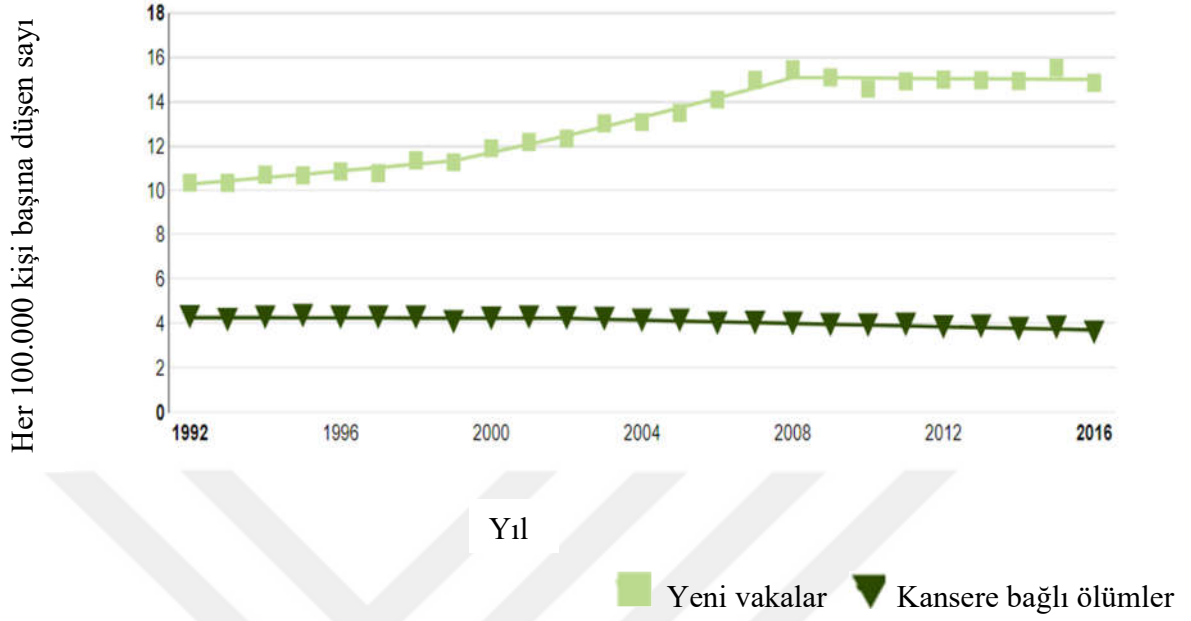


Şekil 1. Renal hücreli karsinom insidansının dünya genelindeki dağılımı. (GLOBOCAN 2012 verileri)¹¹



Şekil 2. Renal hücreli karsinoma bağlı ölüm vakalarının dünya genelindeki dağılımı. (GLOBOCAN 2012 verileri)¹¹

Böbrek kanseri insidansının, özellikle son 50 yılda, artış göstermesinin asıl nedeni ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıdır. Günümüzde böbrek tümörlerinin %50'den fazlası diğer tıbbi nedenlerle yapılan abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile insidental olarak saptanmaktadır. İnsidental olarak saptanan kitlelerin büyük kısmı, çapı 4 cm'den daha küçük olan kontrast tutan renal kitlelerdir. Bu nedenle böbrek kanseri insidansında görülen artış, böbrek kanserine bağlı ölüm oranlarına yansımamaktadır (Şekil 3).¹



Şekil 3. SEER verilerinde yıllara göre renal hücreli karsinom insidansı, ölüm oranları ve 5 yıllık sağkalım oranları.⁶

Renal hücreli karsinomlar, böbreğin en sık görülen solid tümörüdür ve tüm böbrek kanserlerinin %90'ını oluşturur. Erkek kadın oranı 3/2'dir, pik insidans 6. ve 7. dekadlarda görülür.¹² Çocuklar ve 40 yaş altı yetişkinlerde nadiren de olsa RHK görülebilmektedir. SEER verilerine göre böbrek kanseri hastalarının tanı alma yaşı ortalama 64, ölüm yaşı ise ortalama 71'dir.⁶

2.2. ETİYOLOJİ

Pek çok kanser türünde olduğu gibi böbrek kanserinin nedeni de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbrek kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda kanser riskini artıran çok sayıda risk faktörü öne sürülmüştür (Tablo 2). Avrupa Üroloji Derneği'nin böbrek kanseri 2019 kılavuzu, toplumda renal hücreli karsinom riskinin azaltılabilmesi için fiziksel

aktivitenin artırılmasını, tütün kullanımının önlenmesini ve obez hastaların kilo vermesini önermektedir.¹

Tablo 2. Renal hücreli karsinom için risk faktörleri.

Kanıtlanmış
Tütün maruziyeti
Obezite
Hipertansiyon
Olası Faktörler
Kurşun bileşikleri
Çeşitli kimyasallar (Aromatik hidrokarbonlar gibi)
Mesleki maruziyet (Metal, kimya, kauçuk ve baskı sanayi)
Asbest ve kadmiyum maruziyeti
Radyoterapi
Diyet (Yüksek yağlı ve proteinli, sebze ve meyveden fakir diyet)
Sedanter yaşam
Kronik böbrek yetmezliği
Üriner sistem enfeksiyonu
Aile öyküsü

RHK ile en sık ilişkisi olduğu bilinen çevresel faktör tütün kullanımınıdır. RHK tanısı alanların %20'den fazlasında sigara kullanma öyküsü bulunmaktadır.¹³ Sigara içilen ortamda bulunmanın, yani pasif içiciliğin de riski arttırdığı bilinmektedir. Sigara dumanı, RHK etiolojisinde rol alan pek çok karsinojeni barındırmaktadır. Günde içilen sigara miktarı ve sigara kullanma süresi ile kanser riski doğrudan ilişkilidir.⁵ Sigaranın böbrek ve mesane kanseri ile ilişkisini ve sigarayı bırakmanın riski azaltıcı etkisini inceleyen, 2015 yılında yayınlanmış, 24 çalışmadan oluşan bir meta-analizde ise, tütün kullanımının RHK gelişiminde ve ilerlemesinde rolü olduğu, sigarayı bırakmanın RHK gelişmesi riskini ve ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir. RHK insidansındaki görece risk herhangi bir zamanda sigara içmiş veya içmekte olanlarda 1,27, aktif içicilerde 1,29 ve bırakmış olanlarda 1,14 kat, hastalıktan ölme riski ise sırayla 1,20, 1,32 ve 1,01 kat olarak belirlenmiştir. Sigara bırakıldığında böbrek kanseri olma riski ancak 10 yılın üzerindeki sürelerde zamana bağlı olarak azalma gösterir.¹⁴

Obezitenin pek çok kanser türü ile olduğu gibi RHK ile de ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Vücut kitle indeksindeki her bir birimlik artış, böbrek kanseri için

göreceli riski 1,07 kat artırmaktadır. ABD'deki böbrek kanseri vakalarının %40'ından fazlasının obezite ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Vücut ağırlığındaki 5 kg'lık artışın böbrek kanseri riskini erkeklerde %25, kadınlarda %35 artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumun arkasında yatan sebep tam olarak bilinmese de insülin benzeri büyüme hormonları, adipokinler, seks steroidleri ve kronik inflamasyon suçlanmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ Ayrıca bu hasta grubunda yüksek böbrek kanseri riskine rağmen daha düşük evre tümörler görüldüğünü "obezite paradoksu" olarak tanımlayan çalışmalar da mevcuttur.^{18,19}

Hipertansiyon da böbrek kanserinde bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiş bir diğer etiyolojik faktördür.¹⁶ Hipertansiyona bağlı meydana gelen böbrek hasarının ve inflamasyonun ya da tübüllerde meydana gelen metabolik veya fonksiyonel değişikliklerin RHK riskini artırdığı düşünülmektedir. Bunun yanında literatürde hipertansif hastalardaki kronik renal hipoksinin, hücre proliferasyonu ve anjiogenezde artışı indüklediği hipotezini savunan çalışmalar mevcuttur.²⁰⁻²² Hipertansiyon öyküsü RHK riskini %67, kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artış ise %10-22 artmaktadır.²⁰

Fiziksel aktivite ve RHK ilişkisi üzerine yapılan bir meta analizde, fiziksel aktivitenin RHK görülme rölaf riskini 0.78'e indirdiği öne sürülmüştür. Fiziksel aktivitenin bu etkisi, obeziteyi engellemesi, kan basıncını düşürmesi, insülin direncini azaltması ve lipit peroksidasyonunu engellemesine bağlanmıştır.²³

Böbrek taşları ve RHK kanser ilişkisi üzerine yapılan yakın tarihli bir meta analiz sonucunda, taş öyküsünün sadece erkeklerde kanser riskini artırdığı öne sürülmüştür.²⁴

Mesleki faktörler ve RHK ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelik, petrol, kadmiyum, kurşun endüstrisi ve asbestoz ilişkili sanayi kurumlarında çalışanlarda RHK riskinin arttığı gösterilmiştir. Kadınlardaki rolü net olarak bilinmezken, erkeklerde mesleki nedenlerle asbest, polisiklik hidrokarbonlar (asfalt ve yangın söndürücü sektöründe çalışma), organik çözücüler (benzidin, benzen, herbisitler ve vinil klorid) ve petrol ürünlerine maruziyetin böbrek kanseri risk artışı ile ilişkisi gösterilmiştir.²⁵ RHK ile trikloretilene maruziyeti arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda, 2-6 kat risk artışı öne süren çalışmalar olsa da yapılan meta analizler neden sonuç ilişkisinin zayıf olduğu eleştirisini getirmektedir.²⁶

Çocukluk çağı kanserleri nedeniyle yapılan kemoterapi ve radyoterapinin, sonraki yıllarda ikincil kanser gelişimi açısından oluşturduğu riski belirleyebilmek için Fransa ve İngiltere’de yapılan bir araştırmada, 4350 hastanın ortalama 27 yıllık takip sonrası böbrek kanseri insidansının %0,62 olduğu ve bu oranın normal popülasyona göre 13,3 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. İkincil kanser gelişimi ile radyasyon dozu arasındaki ilişkiye bakıldığında böbreğe verilen doz 10-19 Gy arasında ise riskin 6,3 kat arttığı, daha yüksek dozlarda ise 14,5 kat arttığı belirlenmiştir. Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ikincil kanser olarak böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Kemoterapinin de riski 5,5 kat arttırdığı gösterilmiş ancak hangi ilaçla ilişkili olduğu belirlenmemiştir.^{25,27}

Kistik dejeneratif değişiklikler ve artmış RHK riski, kronik böbrek yetmezliğinin tipik özelliklerindedir. Bu hasta grubunda RHK riskinin 10 kata kadar arttığı gösterilmiştir.²⁸ Özellikle böbrek nakli yapılanlarda, muhtemelen kullanılan immün baskılayıcı tedavilerle de ilişkili olarak böbrek kanserine yakalanma riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle böbrek nakli yapılan hastalara mutlaka yakın izlem önerilmektedir. Böbrek transplantasyonu sonrası kullanılan sirolimus ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen, 39.000 hastanın verisi ile yapılan meta analizde ise sirolimus kullanımının böbrek kanserine yakalanma riskini azalttığı (görece risk 0,40) gösterilmiştir.²⁹

Dünyada en sık kullanılan ilaç grubu olan analjezikler ile RHK ilişkisini inceleyen çalışmalarda, nonsteroid antiinflamatuvarların RHK riskini 1,5 kat artırdığı öne sürülmüştür. Yaygın kullanılan analjeziklerden asetaminofen ve asetilsalisilik asit ile RHK arasında ilişki bulunamamıştır.³⁰

RHK, şehirlerde yaşayanlar ve sosyoekonomik seviyesi düşük olanlarda sık görülmektedir. Batı tarzı diyet ile RHK’nin daha sık görüldüğünü savunan çalışmalarda, süt ürünleri, çay ve kahvenin RHK riskini artırdığı; sebze ve meyve tüketiminin, makul seviyede alkol kullanımının ise RHK riskini azalttığını öne sürülse de yapılan meta analizlerde anlamlı ilişki saptanamamıştır.^{1,16,31}

Genetik faktörlere bakıldığında, RHK vakalarının %5-8'inde aile öyküsü bulunmaktadır. Spesifik mutasyonlarla ilişkilendirilebilmiş bilinen 10 adet ailesel RHK ile ilişkili sendrom mevcuttur (Tablo 3). Ailede RHK öyküsü bulunanlarda kanser riski 4 kata kadar artmaktadır. Aile öyküsü ilişkili RHK'lerin ortalama görülme yaşı 37'dir. Ailesel RHK şüphesi olan olgular ve yakın akrabalarının genetik danışmanlık için yönlendirilmesi önerilmektedir.³²

Tablo 3. Ailesel RHK sendromları.³³

Sendrom	Gen (Kromozom)	İlişkili olduğu RHK
Von Hippel-Lindau	VHL geni (3p25-26)	Berrak hücreli RHK
Hereditör Papiller RHK	c-MET (7q31)	Tip 1 papiller RHK
Familyal Leiomyomatozis ve RHK	Fumarat hidrataz (1q42-43)	Tip 2 papiller RHK
Birt-Hogg-Dube	Folliculin (17p11)	Kromofob, papiller, berrak hücreli RHK
Tüberoskleroz	TSC1 (9q34) /TSC2 (16p13)	Berrak hücreli RHK
Süksinat Dehidrogenaz RHK	SDHB (1p36.1-35) / SDHD (11q23)	Kromofob, tip 2 papiller, berrak hücreli RHK
Cowden Sendromu	PTEN (10q23)	Papiller RHK

2.3.PATOLOJİ

Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 4). Sınıflamada renal hücreli karsinomlar, metanefrik tümörler, çocukluk çağı nefroblastik ve kistik tümörleri, mezankimal tümörler, çocukluk çağı mezankimal tümörleri, erişkin mezankimal tümörleri, nöroendokrin tümörler, mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi, renal hematopoetik neoplazmlar, germ hücreli tümörler ve metastatik tümörler yer almaktadır. Renal hücreli karsinomlar da immünohistokimya, sitogenetik ve moleküler, genetik çalışmalar sonucunda yeniden sınıflandırılmıştır.³⁴

Tablo 4. Böbrek tümörlerinin 2016 DSÖ sınıflaması.³⁴

Berrak hücreli RHK
Papiller RHK
Kromofob RHK
Multiloküler berrak hücreli RHK
Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
Renal medüller karsinom
Xp11 translokasyon karsinomu
Nöroblastom ilişkili karsinom
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Sınıflandırılmayan RHK
Papiller adenom
Onkositom

Tüm RHK'lar tanım olarak, böbrek tübüler epitelyal hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır.³⁵ Özellikle berrak ve papiller hücreli tip nefronun proksimal kısmından gelişmekte, daha agresif RHK formları olan renal medüller karsinom ve toplayıcı kanal karsinomu gibi diğer histolojik varyantlar ise nefronun daha distal kısmından köken almaktadır.^{36,37} RHK'lar genellikle yuvarlak ya da oval şekillidir ve etrafını psödokapsül çevreler.³⁸ Çekirdekleri oldukça değişkenlik gösterebilir. Çekirdek boyutu, şekli ve çekirdekçik görünümüne göre yapılan *Fuhrman* sınıflandırması bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (Tablo 5).^{35,39} RHK sınıflaması pek çok kez değiştirilmiş olsa da günümüzdeki son kabul gören yaklaşım önce primer histolojik tipin belirlenip, sonra sarkomatoid diferansiyasyonun yorumlanması şeklindedir (Tablo 6). Sarkomatoid farklılaşma RHK'lerin %1-5'inde görülür, RHK alt grupların kötü diferansiyasyonda bulunan tiplerinde bulunduğu kabul edilir. Genellikle berrak hücreli ve kromofob RHK'de görülür. Kötü prognoz, infiltratif büyüme özelliği ve metastatik davranış ile ilişkilidir.³⁶

Tablo 5. RHK’de çekirdek derecesi için *Fuhrman* sınıflandırma sistemi.³⁹

Derece	Çekirdek boyutu	Çekirdek şekli	Çekirdekçik
1	10 mm	Yuvarlak, tek tip	Yok ya da fark edilemeyecek kadar küçük
2	15 mm	Düzensiz	Küçük (x400’lük büyütmede görülebilir.)
3	20 mm	Düzensiz	Belirgin
4	20 mm ≤	Garip, çoğunlukla multiloküler	Belirgin, yoğun kromatin kümeleri

Böbrek tümörlerinin yaklaşık %85-90’ını DSÖ’nün sınıflamasındaki berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK alt tipleri oluşturur.

2.3.1 Berrak hücreli RHK

Tüm RHK’ların %70-80’ini oluşturur, tipik makroskopik görüntüsü sarı ve vaskülaritesi artmış kitledir. Mikroskopik olarak da berrak hücre, granüler hücre veya mikst tip hücre içerebilirler.³⁸ Prognozu diğer sık görülen alt tipler olan papiller ve kromofob hücreli RHK’a göre daha kötüdür. Vakaların %90’ından fazlasında, 3. kromozom kısa kolunda genetik materyal kaybı ve VHL geninde (3p25) mutasyon gibi karakteristik sitogenetik anomaliler vardır.

2.3.2 Papiller RHK

İkinci sıklıkta görülen RHK tipidir ve tüm RHK vakalarının %10-15’ini oluşturur. Daha çok son dönem böbrek yetmezliğinde ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı olanlarda izlenir.³⁶ Berrak hücreli RHK’a göre daha sık organa sınırlı tümör olarak görülür ve daha iyi prognozludur. Klasik olarak iki tipe ayrılır. Tip 1 daha sık görülür ve Tip 2’den daha iyi prognozludur.⁴⁰

2.3.3 Kromofob RHK

RHK vakalarının %5'lik kısmını oluşturur. Homojen, solid, soluk, parankim ile sınırları belirgin kitlelerdir. Mikroskopide tipik görüntü soluk veya eozinofilik sitoplazma ile birlikte mikroveziküllerdir.³⁶ Nükleer atipisi nedeniyle *Fuhrman* sınıflaması yapılamaz.³⁴

Tablo 6. En sık görülen RHK tiplerinin özellikleri.^{13,41,42}

Histoloji	Ailesel Formu ve Genetik Faktörler	Başlıca Özellikler	Mikroskopik Patolojik Özellikler	Diğer Özellikler
Berrak hücreli RHK (%70-80)	Von Hippel Lindau hastalığı VHL gen mutasyonu veya Hipermetilasyonu Kromozom 3p25 delesyonları, 8p, 9p, 14q kromozomlarının kaybı; 5g kromozomunun kazanılması	Düzensiz sınırlı, lobüle, altın sarısı kanser Nekroz ve hemoraji sık Venöz tutulum sık Kistik dejenerasyon	Hipervasküler kanser Hassas damarsal ağ içeren berrak hücreli kanser yuvaları İmmünohistokimya: Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin'ler, vimentin, CA-IX,EMA	Proksimal tübülden köken alır Agresif davranışı daha sık Hedefe yönelik tedavi ile kanser küçülmesi sık İmmünoterapiye yanıt verebilir
Papiller RHK (%10-15)	Kalıtımsal papiller RHK'de c-MET onkogen mutasyonu, Kromozom 7 ve 17 trizomileri; y kromozom kaybı	Fibröz pseudokapsüle sahip tombul kanser Nekroz ve hemoraji sık	Hipovasküler kanser Fibrovasküler çekirdeklerin etrafındaki tek tabakalı papiller yapılar Tip1: Düşük dereceli çekirdekler içeren bazofilik hücreler Tip2: Yüksek dereceli çekirdekler içeren eozinofilik hücreler	Proksimal tübülden köken alır Çoğunlukla çok merkezli Tip1: İyi prognoz Tip2: Daha kötü prognoz
Kromofob RHK (%3-5)	Birt-Hogg-Dube sendromu Fumarat hidrataz gen (1q42-43) mutasyonu Birçok kromozomda Kayıplar (1,2,6,10,13,17,21)	Düzensiz sınırlı, homojen Bronz ya açık kahverengi kesit yüzey	Soluk sitoplazmalı, belirgin hücre sınırları	Toplayıcı kanalın interkalat hücrelerinden gelişir Genellikle iyi prognoz

2.4 KLİNİK ve TANI

2.4.1 Semptomlar ve Fizik Muayene

Böbreklerin retroperitondaki yerleşimi nedeniyle böbrek kanseri ilerleyene kadar genellikle asemptomatik seyreder ve muayenede ele gelmez. Günümüzde böbrek kitlelerinin %50'den fazlası rastlantısal olarak saptanır. Klasik triadı olan hematüri, batında ele gelen kitle ve yan ağrısı hastaların sadece %6-10'unda görülmektedir ve ileri evre hastalık belirtisidir.

Paraneoplastik semptomlar ise hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Fizik muayenede ayrıca servikal lenf nodlarına ve varikosele dikkat edilmelidir (Tablo 7-8).

Tablo 7. RHK'in klinik olarak ortaya çıkış şekilleri.¹³

İnsidental	Vena cava inferior obstrüksiyonu	
Lokal kanser büyümesi	Bilateral alt ekstremitte ödemi	
Hematüri	Sağ varikozel	
Yan ağrısı	Paraneoplastik sendromlar	
Karın içi kitle	Hiperkalsemi	Hipoalbüminemi
Perirenal hematoma	Hipertansiyon	Hipoglisemi
Metastazlar	Polisitemi	Galaktore
Dirençli öksürük	Stauffer sendromu	
Kemik ağrısı	Protein enteropatisi	
Servikal lenfadenopati	Cushing sendromu	
Kilo kaybı/ateş/kırgınlık	GnRH hipersekresyonu	

Tablo 8. RHK ilişkili paraneoplastik sendromlar ve görülme sıklıkları.⁴³

Sendrom (görülme yüzdesi)	
Eritrosit sedimantasyon hızında artış (%55,6)	Anormal karaciğer fonksiyonları (%14,4)
Hipertansiyon (%37,5)	Hiperkalsemi (%4,9)
Anemi (%36,3)	Polisitemi (%3,5)
Kaşeksi, kilo kaybı (%34,5)	Nöromyopati (%3,2)
Ateş (%17,2)	Amiloidoz (%2,0)

2.4.2 Laboratuvar

Yaygın olarak değerlendirilen laboratuvar tetkikleri serum kreatinini, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), tam kan sayımı, sedimantasyon, karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfataz (ALP) düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, düzeltilmiş kalsiyum seviyesi, koagülasyon parametreleri ve idrar analizidir.⁴⁴ Böbreğin merkezinde yer alan, toplayıcı sisteme invaze ya da bitişik tümörlerde ürotelyal karsinom tanısını dışlamak için sitolojik çalışma ya da mümkünse endoskopik inceleme yapılmalıdır.¹

Sintigrafi ile separe böbrek fonksiyonları, artmış serum kreatinin düzeyi ya da azalmış GFH varlığında, multiple veya bilateral tümör olgularında ve böbreği tehlikeye atan komorbiditelerin mevcut olduğu durumlarda değerlendirilmelidir.⁴⁵

2.4.3 Görüntüleme Yöntemleri

Böbrekteki kitleler çoğunlukla başka bir hastalık ya da semptomaya yönelik olarak yapılan abdominal ultrasonografi (USG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda rastlantısal olarak tespit edilmektedir.

Tespit edilen kitleleri karakterize edebilmek için ise genellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da BT kullanılır. Bu görüntülemelerde saptanan solid kitlelerdeki en önemli malignite bulgusu, artmış kontrast tutulumudur. BT'de artmış kontrast tutulumu

“Hounsfield Skalası” ile ölçülür ve kontrast uygulaması sonrası 10-15 Hounsfield ünitelik (HÜ) artış anlamlı kabul edilir.⁴⁶ Buna rağmen BT ile onkositom ve yağdan fakir anjiomyolipomlar RHK’den ayırt edilemeyebilir. BT ile yapılan görüntüleme elde edilebilecek bilgiler:

- Karşı böbreğin morfolojik ve fonksiyonel durumu,
- Primer tümörün lokal yayılımı,
- Venöz yapıların tutulumu ve lenf nodlarındaki boyut artışları,
- Adrenal bezler ve diğer solid organların anatomik durumu olarak özetlenebilir.^{47,48}

MRG ile vena kava inferiora uzanan trombüsler, böbrek kistlerinin karakteristikleri daha iyi belirlenebilir. RHK’de diğer MRG endikasyonları; BT’de verilen kontrast madde alerjisi, gebelik ve radyasyona sekonder malignitelerden çekinen genç hastalar olarak belirtilebilir.^{1,49}

Bunların dışında RHK tanısında özel durumlarda kullanılacak renal arteriografi, böbrek biyopsisi gibi pek çok yöntem bulunmaktadır.

2.5. EVRELEME

Tarihsel olarak pek çok evreleme sistemi kullanılsa da günümüzde genel olarak kabul gören sınıflama sistemi, Uluslararası Kanser Savaş Örgütü’nin hazırladığı son güncellemesi 2017 yılında yapılan TNM sınıflamasıdır (Tablo 9-10).

RHK için önerilen TNM evreleme sistemi genel olarak kabul görse de bazı noktalarda yeterliliği sorgulanmaktadır. Bu konular Avrupa Üroloji Derneği’nin 2019 yılı RHK rehberinde birkaç başlıkta maddeler halinde özetlenmiştir. Buna göre;

- 1- Lokalize kanserde T1 tümörlerin 4 cm'lik bir eşik değer kullanılarak sınıflanması nefron koruyucu cerrahi kararında optimal olmayabilir.¹
- 2- T2 tümörleri alt gruplara ayıran eşik değerlerin prognoz ile korelasyonu şüphelidir.⁵⁰
- 3- Renal sinüs yağ invazyonu, perinefrik yağ invazyonundan daha kötü prognoz gösterebilir, ancak yine de aynı pT3a grubuna dahil edilmiştir.⁵¹
- 4- T alt grupları (pT2b, pT3a, pT3c ve pT4) çakışabilir.⁵²
- 5- Yeterli M evrelemesi için, ameliyat öncesi kesitsel görüntüleme (göğüs ve abdominal BT) yapılmalıdır.⁵³

Tablo 9. RHK için 2017 TNM sınıflaması ve evreleme sistemi.⁵⁴

T- Primer Tümör			
Tx	Primer tümörün varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir.		
T0	Primer tümör saptanamamıştır.		
T1	Tümör böbreğe sınırlı, en geniş çapı 7 cm ve altındadır.		
T1a	Tümör 4 cm ve altındadır.		
T1b	Tümör 4 cm'nin üstünde, en geniş çapı 7 cm ve altındadır.		
T2	Tümör böbreğe sınırlıdır ve en geniş çapı 7 cm'nin üstündedir.		
T2a	Tümör 7 cm üstünde, en geniş çapı 10 cm ve altındadır.		
T2b	Tümör 10 cm'den büyüktür ve böbreğe sınırlıdır.		
T3	Tümör majör venlere ya da perinefritik dokulara uzanır ancak ipsilateral sürrenal dokuya ulaşmamıştır, <i>Gerota</i> fasyasını geçmemiştir.		
T3a	Tümör renal ven veya dallarına (kas tabakası içeren dalları) uzanmıştır ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağlı dokuya invaze ancak <i>Gerota</i> fasyasını geçmemiştir.		
T3b	Tümör diyafram altı vena kavaya ulaşmıştır.		
T3c	Tümör diyafram üstü vena kavaya ulaşmıştır ya da vena kava duvarını invaze etmiştir.		
T4	Tümör <i>Gerota</i> fasyasını geçmiştir. (İpsilateral sürrenal dokuya bitişik uzanım dahil)		
N – Rejyonel Lenf Nodu			
Nx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemedi		
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok.		
N1	Rejyonel lenf nodlarına metastaz var.		
M – Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz yok.		
M1	Uzak metastaz var.		
TNM klasifikasyonuna göre RHK evrelendirilmesi.			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre 4	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5.1. Anatomik Klasifikasyon Sistemleri

Renal tümörlerin objektif anatomik değerlendirilmesi amacı ile PADUA nefrometri skorlama sistemi (Tablo 10), R.E.N.A.L. nefrometri skorlama sistemi, *C-index*, ABC (*Arterial Based Complexity*) skorlama sistemi ve Zonal NePhRO skorlama sistemi kullanılmaktadır.¹ Bu sistemler tümöral kitleyi büyüklüğü, endofitik/egzofitik olması, toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlığı ve anterior/posterior veya üst/alt pol yerleşimine göre skorlamaktadır. Bu sistemlerin kullanılması, nefron koruyucu cerrahi veya tümör ablasyon tekniklerinin öncesinde morbiditenin öngörülebilmesinin yanı sıra tedavi planlaması, hasta bilgilendirmesi ve çalışmalarda objektif değerlendirmeye yardımcı olmaktadır.

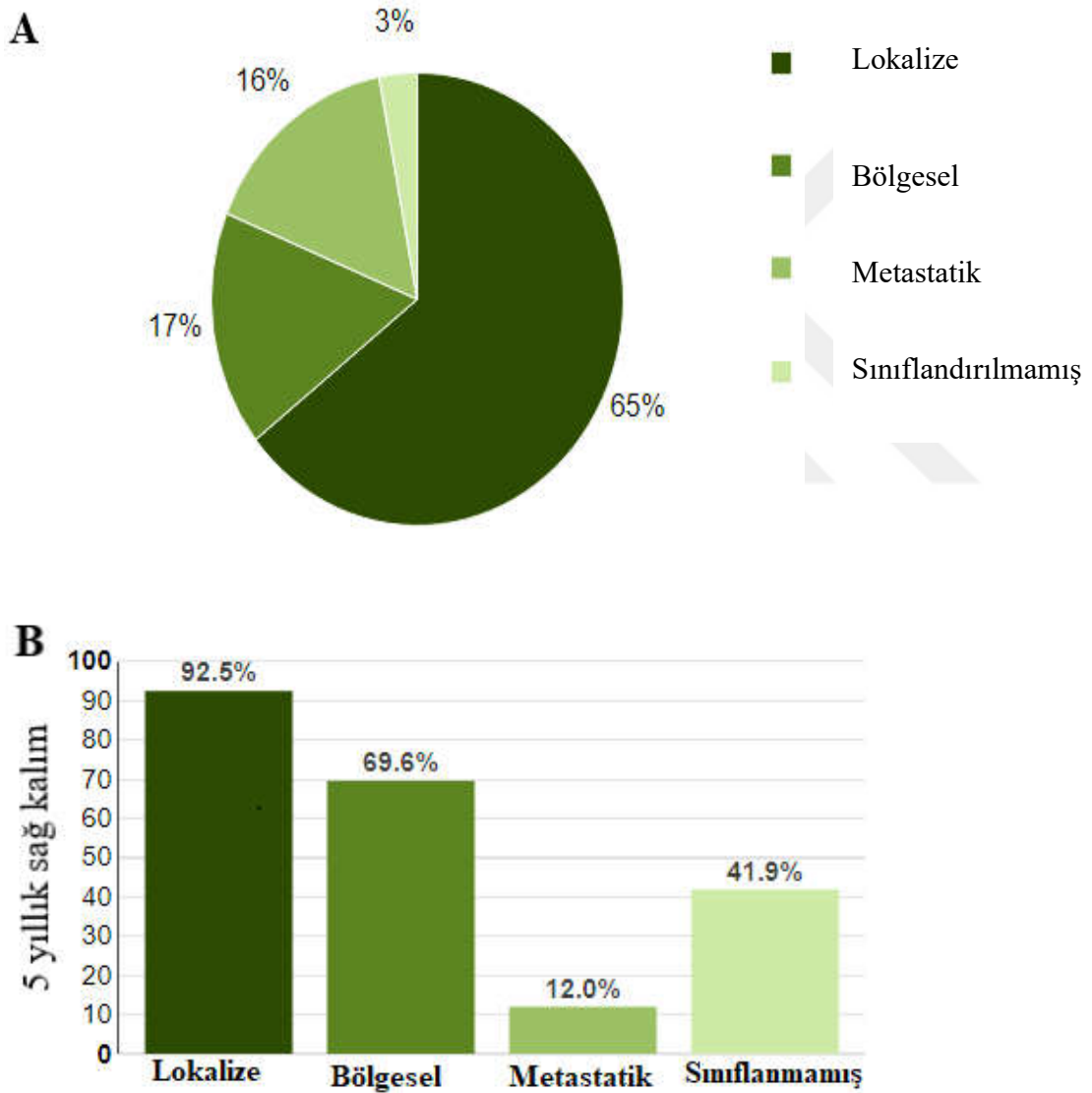
Tablo 10. PADUA nefrometri skorlaması.^{55,56}

	1 puan	2 puan	3 puan
Tümör boyutu	≤4 cm	4 cm<ve ≤7 cm	≥ 7 cm
Egzofitik/Endofitik	≥ %50 egzofitik	<%50 egzofitik	Tamamen endofitik
Sinüs çizgisine göre lokasyonu	Tamamen aşağı ya da yukarıda veya sinüs çizgisinin >%50 dışında	Sinüs çizgisini kesiyor ya da sinüs çizgilerinin arasında kalıyor	-
Renal kenar	Lateral	Medial	-
Renal sinüs	İlişkisi yok	Renal sinüste lokalize	-
Toplayıcı sistem	İlişkisi yok	Sistemi itiyor ya da invaze	-

2.6 PROGNOZ

Böbrek tümörlerinde prognozun önceden belirlenebilmesi konusundaki en önemli sorunlar, tümörün doğal seyirinin karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesidir. Buna ek olarak tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarındaki etkileşimi de problemler arasında sayılabilir.⁵⁷

Tanı sırasında hastaların yaklaşık %20-30'u metastatiktir ve metastatik olmayanların %20-40'ı da takip sırasında metastaz geliştirir (Şekil 4).⁵⁰ Erken tanı ile organa sınırlı fark edilen RHK'larda (evre T1, T2 ve N0) cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %95 iken bölgesel lenf nodu metastazı olanlarda %70'de kalmaktadır.⁶ Bununla birlikte, <4 cm böbrek tümörlerinin dahi %4,2 ile %7,1 oranında ilk tanıda sessiz metastaz potansiyeli olduğu ve hastalığa özgü mortalite açısından yüksek riskli olduğu bildirilmektedir.⁵⁸



Şekil 4. SEER veritabanındaki RHK tanısı alan hastalarının tümör yayılımına göre dağılımları (A) ve 5 yıllık sağkalım oranları (B).⁶

Böbrek tümörlerinde prognostik faktörler, tümörle ilgili faktörler (anatomik, histolojik) ve hasta ile ilgili olan faktörler (klinik, laboratuvar) olarak sınıflandırılmaktadır. (Tablo 11). Anatomik faktör aslen tümörün evresidir. Bu amaçla en sık TNM evrelemesi kullanılsa da prognoz açısından bu sınıflamanın eksiklikleri olduğu öne sürülmektedir. Örneğin, TNM evrelemesinde yer almayan toplayıcı sistem tutulumunun da prognoza etkisinin olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.⁵⁹ Histolojik olarak berrak hücreli RHK'nin en kötü prognoza sahip olduğunu kabul edilirken (Tablo 12-13) diğer yaygın kullanılan prognostik faktörler *Fuhrman* çekirdek derecesi ve sarkomatoid diferansiasyondur.

Tablo 11. RHK prognostik faktörleri.

Tümör ilişkili faktörler		Hastayla ilişkili faktörler
Anatomik	Histolojik	Klinik - Laboratuvar
Tümör boyutu	Çekirdek derecesi	Performans durumu
Venöz tutulum	Histolojik alt tip	Sistemik semptomlar
Komşu organlara yayılım	Sarkomatoid özellik	Trombositoz
Adrenal tutulum	Histolojik nekroz varlığı	Anemi
Lenf nodu metastazı	Vasküler invazyon	Hiperkalsemi
Uzak metastaz	Perinefrik veya böbrek sinüsü yağ invazyonu	Yüksek LDH
		Yüksek C-reaktif protein
Hastalığın metastatik yükü	Toplayıcı sistem invazyonu	Yüksek sedimantasyon
	Cerrahi sınır durumu	Yüksek ALP seviyesi

Tablo 12. RHK tiplerinin karakteristikleri.⁶⁰⁻⁶²

Tipi	Yüzdesi	Tanıda ileri hastalık yüzdesi (T3-4, N+, M+)	<i>Fuhrman</i> derece 3 veya 4 yüzdesi	Kansere Özgü Sağkalım (Risk oranı)
Berrak hücreli	%80-90	%28	%28,5	
Papiller	%6-15	%17,6	%28,8	0,64-0,85
Kromofob	%2-5	%16,9	%32,7	0,24-0,56

Tablo 13. Cerrahi olarak tedavi edilen RHK tiplerinde kansere özgü sağkalım verileri.⁶⁰

RHK Tipi	5 yıl (%)	10 yıl (%)	15 yıl (%)	20 yıl (%)
Berrak hücreli	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
Papiller	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
Kromofob	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Hasta ile ilgili prognostik faktörleri hastanın klinik durumu ve laboratuvar bulguları oluşturur. Prognoz, tanı esnasında hastanın genel sağlık durumu, lokal veya sistemik semptomlarının olup olmadığı ve laboratuvar sonuçları ile ilişkilidir. Tanı konulduğunda asemptomatik olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Genel sağlık durumu ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu*) veya *Karnofsky Performans Skalası* gibi skorlama sistemleri ile belirtilmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında prognozu öngörebilmeye TNM evrelemesine alternatif olabilecek nefrektomi öncesi, nefrektomi sonrası ve metastatik hastalıkta kullanmak üzere pek çok nomogram geliştirilmiştir (Tablo 14-16).

Tablo 14. RHK’de kullanılan prognostik nomogramlar.

	Prognostik model	Parametreler												
		TNM evresi	ECOG PS	Karnofsky PS	BHK’ a bağlı semptom	Fuhrman derecesi	Tümör nekrozu	Tümör boyutu	Tanı ve tedavi arası süre	LDH	Düzeltilmiş Ca	Hb	Nötrofil sayısı	Trombosit sayısı
Lokal BHK için	SSIGN	X				X	X	X						
	UISS	X	X											
	Postoperatif Karakiwicz’ s prognostik model	X			X	X		X						
Metastatik BHK için	MSKCC prognostik sistem			X					X	X	X		X	
	IMDC			X	X						X	X	X	X
	Heng Modeli			X					X		X	X	X	

Tablo 15. Berrak hücreli RHK için SSIGN skorlama sistemi ve toplam skora göre takiplerde beklenen kansere özgü sağkalım oranları.

Parametre	Skor	Parametre	Skor																																						
Patolojik T skoru		Tümör Boyutu																																							
pT1	0	<5 cm	0																																						
pT2	1	5 cm≤	2																																						
pT3a≤	2	Fuhrman derecesi																																							
Patolojik N skoru		1-2	0																																						
Nx- pN0	0	3	1																																						
pN1-N2	2	4	3																																						
Metastatik kategori		Tümör nekrozu																																							
M0	0	Yok	0																																						
M1	4	Var	2																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Toplam Skor</th> <th>1.yıl</th> <th>2.yıl</th> <th>5.yıl</th> <th>7.yıl</th> <th>10.yıl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-2</td> <td>%99,7</td> <td>%98,7</td> <td>%97,3</td> <td>%96</td> <td>%93,6</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>%98,1</td> <td>%93,4</td> <td>%89,8</td> <td>%84</td> <td>%77,9</td> </tr> <tr> <td>5-6</td> <td>%92,9</td> <td>%83,8</td> <td>%74,1</td> <td>%65</td> <td>%57,3</td> </tr> <tr> <td>7-9</td> <td>%76,5</td> <td>%46,9</td> <td>%38,6</td> <td>%29</td> <td>%25,9</td> </tr> <tr> <td>≥ 10</td> <td>%43,3</td> <td>%21,9</td> <td>%19,2</td> <td>%19,2</td> <td>%19,2</td> </tr> </tbody> </table>						Toplam Skor	1.yıl	2.yıl	5.yıl	7.yıl	10.yıl	0-2	%99,7	%98,7	%97,3	%96	%93,6	3-4	%98,1	%93,4	%89,8	%84	%77,9	5-6	%92,9	%83,8	%74,1	%65	%57,3	7-9	%76,5	%46,9	%38,6	%29	%25,9	≥ 10	%43,3	%21,9	%19,2	%19,2	%19,2
Toplam Skor	1.yıl	2.yıl	5.yıl	7.yıl	10.yıl																																				
0-2	%99,7	%98,7	%97,3	%96	%93,6																																				
3-4	%98,1	%93,4	%89,8	%84	%77,9																																				
5-6	%92,9	%83,8	%74,1	%65	%57,3																																				
7-9	%76,5	%46,9	%38,6	%29	%25,9																																				
≥ 10	%43,3	%21,9	%19,2	%19,2	%19,2																																				

Tablo 16. Modifiye Glasgow prognostik skorlama sistemi.

Serumda ölçülen CRP ve albümin seviyesi	Skor	Beklenen rekürrensiz sağkalım oranı (1 yıllık)
CRP≤10 mg/L ve albümin ≥3.5 g/dL (35 g/L)	0	%90,9
CRP≤10 mg/L ve albümin <3.5 g/dL (35 g/L)	0	%90,9
CRP>10 mg/L ve albümin ≥3.5 g/dL (35 g/L)	1	%61,1
CRP>10 mg/L ve albümin <3.5 g/dL (35 g/L)	2	%10,1

CRP= C-reaktif protein

Literatürde RHK prognozunu belirlemek için karbonik anhidraz 9 (CA-IX), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), Ki67, p53, p21, PTEN, E-cadherin, osteopontin gibi pek çok moleküler düzeyde faktör de araştırılmıştır. Ancak bu biyobelirteçlerin hiçbirinin mevcut nomogramların prognozu öngörmedeki başarısına katkıda bulunduğu net olarak ispatlanamamıştır.¹

2.7 TEDAVİ

2.7.1. Lokalize Hastalık Tedavisi

Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla, insidansında artış görülen lokalize tümörler daha önceleri agresif olarak tedavi edilse de RHK biyolojisindeki heterojenite anlaşıldıkça tedavi yaklaşımındaki seçenekler artmıştır. Günümüzde T1 tümörlere yaklaşımda kabul gören başlıca seçenekler radikal nefrektomi, parsiyel nefrektomi, fokal ablatif tedaviler ve aktif izlem olarak gruplandırılabilir.^{13,57}

2.7.1.1 Radikal Nefrektomi

RHK'in genetik ve biyolojik özelliklerini anlamak için yapılan çalışmalarda elde edilen ilerlemelere rağmen tedavide ana basamağı halen radikal nefrektomi oluşturmaktadır. 1969 yılında *Robson* ve arkadaşlarının radikal nefrektomi operasyonu için sundukları teknik "Altın Standart" tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu teknikteki tarife göre radikal nefrektomi, *Gerota* fasyası açılmadan böbreğin önce arterinin, sonra veninin ve en son üreterinin bağlanarak kesilmesi, böbrek ve aynı taraftaki adrenal bezin bu yapılarla birlikte dışarı çıkarılmasıdır.⁶³ *Robson* ve arkadaşlarının tanımladığı teknikte yer alan bölgesel lenfadenektomi ve sürrenalektominin rutin olarak uygulanması tartışmalıdır.⁶⁴

Tablo 17. Güncel radikal nefrektomi endikasyonları.

Hastaya ait özellikler	<ul style="list-style-type: none">• Fonksiyonel olmayan böbrekte tespit edilen tümör• Hastanın parsiyel nefrektomi komplikasyonlarını tolere edemeyecek morbiditelere sahip olması
Tümöre ait özellikler	<ul style="list-style-type: none">• Parsiyel nefrektomiye teknik olarak uygun olmayan böbreğin neredeyse tamamını kaplamış tümör ya da parankimde yaygın yerleşim gösteren multifokal tümör odakları• Karşı böbreği sağlam olan hastada tespit edilen santral böbrek kitlesi (göreceli)• Bölgesel lenfadenopatilerin eşlik ettiği böbrek tümörü (göreceli)• Tümör trombusunun eşlik ettiği böbrek tümörü (göreceli)• Metastatik böbrek tümörü (sitoreduktif nefrektomi)
Diğer faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Morfometrik kompleksite nedeniyle intraoperatif radikal konversiyon ihtimali yüksek olan parsiyel nefrektomi adayları

Özellikle T1b ve T2 RHK’de perinefrik yağ invazyonunun %25’e varan oranlarda görülmesi radikal nefrektominin perifasyal yapılmasının önemini göstermektedir.⁶⁵ RHK’ye bağlı ipsilateral adrenal metastaz ihtimali %5 düzeyindedir. Genel kabul görmüş endikasyonları bulunmamakla beraber, tümöre bağlı diffüz renal tutulum olması, tümör çapının 10 cm’yi aşkın olması, tümöral trombus varlığı, bölgesel lenfadenopati varlığı, böbrek tümörünün metastatik olması, operasyon öncesi görüntülemelerde adrenal beze metastaz kuşkusu bulunması, tümörün komşu organları (adrenal bez dahil) infiltre etmiş olması radikal nefrektomi sırasında adrenalectomi yapılmasını gerektiren durumlardır.⁶⁶

RHK’de lenfatik tutulumun kötü prognostik faktör olduğu kabul edilmekle birlikte radikal nefrektomide rutin lenf nodu çıkarılmasının sağkalıma katkısı, yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Ameliyat öncesindeki görüntülemelerde bölgesel lenf nodlarında büyüme tespit edilmesi, böbrek tümörünün metastatik olması, tümör çapının 10 cm’den fazla olması, nükleer derecenin 3 ve üzerinde olması, sarkomatoid histolojik özellikler tespit edilmiş olması, yaygın tümör nekrozu varlığı, tümöral trombus varlığı ve tümörün komşu organları infiltre

etmiş olması radikal nefrektomi sırasında bölgesel lenfadenektomi gerekliliği doğuran güncel endikasyonları oluşturmaktadır.⁶⁷

Laparoskopik yöntemle radikal nefrektomi ise ilk olarak 1990 yılında *Clayman* ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.⁶⁸ Teknik olarak transperitoneal ya da retroperitoneal yol kullanılarak yapılabilmektedir.⁶⁹ Laparoskopik nefrektomi ile açık radikal nefrektomi arasında onkolojik sonuçlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır ancak cerrahi sonrası hasta konforunun laparoskopik kolunda daha iyi olduğu tespit edilmiştir.⁷⁰ Nefrektomide tercih edilen bir diğer minimal invaziv yöntem de robotik yöntemdir. Laparoskopik cerrahi bir çalışmada robot ile karşılaştırılmış, robotik yöntemde daha yüksek maliyet ve daha uzun operasyon süresi olması dışında aralarında anlamlı fark bulunamamıştır.⁷¹

2.7.1.2 Parsiyel Nefrektomi

RHK'de parsiyel nefrektomi ilk olarak 1890'da *Czerny* tarafından tanımlansa da yüksek morbiditesi kullanımını sınırlandırmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde düşük evre RHK insidansındaki artış, iskemik böbrek hasarının önlenmesini sağlayan tekniklerin geliştirilmesi, böbrek damar cerrahisindeki deneyimin artması, kronik böbrek yetmezliğinin olumsuz sonuçlarının daha iyi anlaşılması ve parsiyel nefrektomi uygulanan hastaların uzun dönem sağkalım sonuçlarının ortaya konması ile bu tekniğe olan ilgi artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliğini engelleyebilmek için, cerrahi sonrası böbrek rezervinin en az %20-30'luk kısmının korunabilmesi gerekmektedir.⁷²

Geleneksel olarak parsiyel nefrektomi, nefrektomi sonrası anefrik hale gelecek ya da diyaliz ihtiyacı oluşabilecek hastalara uygulanmaktaydı. Güncel klavuzlarda, cerrahi sınıırın negatif olması önceliğiyle uygun olan tüm T1 RHK vakalarında parsiyel nefrektominin tercih edilecek cerrahi yöntem olması önerilmektedir.¹ Serilerde parsiyel nefrektomi sonrası %2-8 cerrahi sınır pozitifliği görülse de operasyon sırasında frozen incelemenin faydası gösterilememiştir.^{73,74} Parsiyel nefrektomi sonrası lokal nüks oranları da %3-5 olarak kabul görmektedir. Lokal nüks görülen RHK vakalarının en önemli özellikleri tümörün hiler yerleşimli olması, eksize edilen böbrek dokusunun sınırlı tutulmak zorunda kalınması, tümörün yüksek dereceli olması ve multifokal tümör olması olarak gösterilebilir.⁷²

2.7.1.3 Ablatif Tedaviler

Nefron koruyucu cerrahi uygulanırken böbreğin maruz kaldığı iskeminin ve böbrek parankim kaybının renal fonksiyonları olumsuz etkilemesi ve komorbideteleri nedeniyle cerrahi tedaviler için uygun olmayan hastalarda tedavi alternatifleri arayışı, ablatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç doğurmuştur. Bu nedenle, laparoskopik ya da perkütan yolla uygulanabilen, iskemiye ihtiyaç duyulmayan ve komplikasyon oranları nefron koruyucu cerrahi tekniklere oranla daha az olan radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga termoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, geri dönüşümsüz elektroporasyon, histotripsisi, lazer termoterapi, kemoablasyon ve elektrolizis gibi fokal ablatif tedaviler güncellik kazanmıştır.

Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarında fokal ablatif tedavilerin, yüksek riskli hastalara standart tedavi yöntemi olarak değil, tedavi alternatifi olarak önerilmesi gerektiğine vurgu yapılmaktadır.¹³ Bu yöntemlerin, 4 cm'den küçük böbrek tümörü olan, cerrahi tedaviler için uygun performansı olmayan, *Von-Hippel-Lindau* sendromu gibi çoklu böbrek tümörü gelişme riski olan, bilateral böbrek tümörü olan, soliter böbrekte tümörü olan ya da kronik böbrek yetmezliği riski nedeniyle cerrahi müdahale için uygun olmayan yaşlı hastalarda uygulanması önerilmektedir.⁷⁵ Ablasyon tedavileri için de ideal olan hasta, tümörü böbreğin santral lokalizasyonunda olmayan, 4 cm'den küçük, *Gerota* fasyasına ya da renal vene yayılmamış, akut hastalık, düzeltilememiş koagülopati veya metastatik hastalığı olmayan hasta olarak tanımlanmaktadır.^{13,76}

2.7.1.4 Aktif İzlem

Asemptomatik ileri yaş hastalarda artan RHK insidansı, yüksek risk nedenli cerrahi uygulanamayan hastalardaki kitlelerin gözlenebilmesine olanak sağlamıştır. Küçük boyutlu RHK'lerin düşük boyut artış hızına ve düşük metastaz riskine sahip olduğunun gösterilmesi, aktif izlemin 4 cm'den küçük kitlesi olan ve ek hastalıkları bulunan, düşük yaşam beklentisi ve ileri yaş (≥ 75 yaş gibi) gibi faktörler nedeni ile morbiditesi yüksek olan hastalar için başlangıçta mantıklı bir seçim olabileceğini göstermiştir.¹³

2.7.2 Lokal İleri/Metastatik Hastalık Tedavisi

2.7.2.1 Lokal Tedaviler

Cerrahi tedaviler, yalnızca tüm tümör yükü tam eksize edilebildiğinde küratiftir. Metastatik RHK olan çoğu hasta için sitoredüktif nefrektomi, palyatif bir tedavidir ve takiben sistemik tedavi verilmesi gerekir.¹ Sitoredüktif nefrektomi, performansı düşük hastalara, metastatik RHK konsorsiyumu (IMDC) riski yüksek hastalara (Tablo 18), primer tümörü küçük ama metastatik yükü yüksek ya da sarkomatoid tümörü olan hastalara önerilmez.⁷⁷ Bu hastalarda semptomları kontrol altına alabilmek için embolizasyon tercih edilebilir. Özellikle oligometastatik hastalarda ek olarak yapılan metastatektomi ile de sağkalımın artırılabilirdiğini gösteren çalışılmalar mevcuttur.⁷⁸

Tablo 18. IMDC risk modellemesinde kullanılan parametreler.⁷⁹

Risk faktörleri*	Kullanılan eşik değeri
Karnofsky performans durumu	<%80
Tanı ile tedavi arasındaki süre	<12 ay
Hemoglobin	Laboratuvar referans değerinden aşağı
Düzeltilmiş kalsiyum değeri	>10 mg/dl
Kan nötrofil düzeyi	Normalin üstünde
Platelet düzeyi	Normalin üstünde

*Düşük risk hiçbir risk faktörü olmaması; orta risk, bir veya 2 risk faktörü olması; yüksek risk 3 veya daha fazla risk faktörü olması

2.7.2.2 Sistemik Tedaviler

Kemoterapi, metastatik RHK’de ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir. IFN- α ; IL-2; immün sistemin kontrol noktası inhibitörleri nivolumab (PD-1 inhibitörü), ipilimumab (CTLA-4 antikoru), atezolizumab; hedefe yönelik tedavi ajanları [tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib, kabozantinib, lenvatinib, tivozanib)] yanında VEGF’e yönelik monoklonal antikolar (bevacizumab) ve mTOR inhibitörleri (temsirolimus, everolimus) de RHK’nin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 19).¹

Tablo 19. Metastatik RHK’de IMDC risk sınıflamasına göre sistemik tedavi önerileri.¹

IMDC risk sınıflaması	Birinci Basamak Tedavi	İkinci Basamak Tedavi	Üçüncü Basamak Tedavi
Düşük Risk	sunitinib/pazopanib	kabozantinib/nivolumab	kabozantinib/nivolumab
Orta/yüksek Risk	iplimumab/nivolumab	kabozantinib/VEGF’e yönelik tedavi	kabozantinib/alternatif hedefe yönelik tedavi
	kabozantinib/sunitinib/pazopanib*	nivolumab/VEGF’e yönelik tedavi	nivolumab/alternatif hedefe yönelik tedavi

* pazopanib sadece orta riskli sınıfta

2.8 Warburg Etkisi ve Kanser Metabolizması

Dr. *Otto Warburg* 1920’lerin başında, kanser hücreleri üzerinde yaptığı çalışmalarda keşfettiği fenomen ile kanser metabolizması alanının temellerini atmış oldu. Çağdaşları, tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmak için gereken enerjiyi, proteoliz ve lipolizden elde ettiğini varsayarken; *Warburg*, çoğu kanser hücresinin, yeterli oksijen varlığında bile enerji üretimini glikoliz ile sağlandığını öne sürmüştür.^{80,81} Daha sonraları “*Warburg* fenomeni” olarak adlandırılan gözlemleri devrim niteliğinde iken, moleküler biyoloji alanındaki yetersizlikler nedeniyle büyük ölçüde dikkate alınmamıştır.⁸² O dönemde kanser hücrelerinin yüksek enerji potansiyelli mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yerine, enerji verimi açısından yetersiz olan glikolizi tercih etmesinin sağladığı avantajlar bilinmemekteydi.⁸³ Ayrıca, bu geçişi mümkün kılan biyolojik mekanizmalar ve sinyal yolları da yeterince anlaşılmamıştı.⁸⁴ Genetik mutasyonlar ve metabolik süreçler arasındaki bağlantıya dair artan bilgiler ile *Warburg* fenomenine tekrar dikkat çekildi.

Kanser, büyüme ve metastatik yayılım sağlamak için biyolojik yetenekleri edinmiş heterojen hücre tiplerinden oluşan, çok yönlü ve karmaşık bir hastalıktır. Kanser hücreleri, proliferasyonun sürdürülmesi, tümör baskılayıcılardan kaçınılması, hücre ölümüne direnç gösterilmesi, replikatif ölümsüzlüğün sağlanması, anjiyogenezin indüklemesi, invazyon ve metastazın aktive edilmesi için yetenekler geliştirmiştir. *Warburg* etkisinin anlaşılması, enerji metabolizmasının yeniden programlanmasını da bu listeye eklemiştir. Kontrolsüz büyüme ve

kanser hücrelerinin çoğalması için, kanser hücrelerinin spesifik metabolik yollara bağımlı olması, kanser tedavisi için ideal bir hedef oluşturmaktadır.⁸³

2.8.1 Çoğalan Hücrelerde Glikoliz

Çoğalan hücrelerin, artan enerji ihtiyacına ek olarak toplam kütle arttırılması için de yüksek metabolit gereksinimi vardır. Bu durum, aşırı ATP gereksinimi yanında membranlar, nükleik asitler ve proteinler için substratların sentezi gibi hücre büyümesi ve bölünmesi için ara maddelerin üretilmesine vurgu yapar. Glukoz ve glutamin, hücre büyümesini ve yeni kanser hücrelerinin bölünmesini desteklemek için gereken karbon iskelet, azot, serbest enerji ve nitrat redüktazın (NADPH) ana kaynağıdır. Bu nedenle, hücrenin biyokütle biriktirmesi, glikolitik ara ürünler üretmesi ve DNA'yı kopyalaması gerektiğinde, tüm glukoz kaynağı ATP üretimi için karbon katabolizmasında kullanılamaz.⁸⁵ Biyosentetik yollarda dönüştürülecek glikolitik ara madde ihtiyacı nedeniyle glikoliz artışı, birçok hızla bölünen embriyonik dokuda ve bir kurbağa türü olan *Xenopus laevis* retinasında görülmüştür. *Warburg* etkisi olarak tanımlanan bu fenomene göre çoğalan hücrelerde oksijen seviyesinden bağımsız olarak oksijen tüketiminin azaldığı ve aerobik glikolize yönelim sonucu laktat seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu da beraberinde hücre pH seviyesinde düşüşü ve glukoz alımında artışı getirmektedir. Proliferatif yeteneğini kaybeden hücrelerde ise enerji üretimi için glikolizden tekrar oksidatif fosforilasyona geçiş meydana gelmektedir.^{86,87} Bu bulgular aktif hücre proliferasyonu için büyük ölçekli biyosentetik programların ve aerobik glikoliz dönüşümünün gerekli olduğu hipotezini desteklemektedir.⁸³

2.8.2. Pirüvat Kinaz M2 (PKM2)'nin Glikoliz ve Kanser Hücrelerindeki Önemi

Pirüvat kinaz (PK) enzimleri, glikolizdeki en önemli düzenleyici proteinlerdendir. Fosfonol pirüvat ve ADP'nin, pirüvat ve ATP'ye dönüştüğü, glikolizdeki son hız kısıtlayıcı basamakta görev alırlar.⁸⁸ PK'ları kodlayan PKL/R (pirüvat kinaz karaciğer ve kırmızı kan hücreleri) ve PKM2 (kas enzimi) isimli iki adet gen bulunmaktadır. PKM2 geni dört izoform üretir: L, R, M1 ve M2.⁸⁹ Bu izoformlar içinde en çok dikkat çekenler, PKM1 ve PKM2'dir.⁹⁰

Yüksek PKM2 ekspresyonu, pek çok kanser çeşidinin ortak özelliğidir.⁹⁰ Normal komşu dokuya göre tümörlü dokuda PKM2 seviyesinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur.^{91,92} PKM2 de *Warburg* etkisine paralel şekilde hücrelerde yüksek glukoz alımı, yüksek laktat üretimi ve düşük O₂ tüketimi ile ilişkidir. Bu etkiler PKM2'nin genetik manipülasyonlar ile PKM1'e dönüştürüldüğü hücrelerde görülmez. PKM2 üretimi olan kanser hücrelerinin PKM1 üretimi olanlara göre daha hızlı bölündüğü hücre kültürü ve hayvan modeli çalışmalarında gösterilmiştir.

PKM2'nin glikolitik yolda, pirüvatın laktata veya asetile indirgenmesi basamaktan önce görev almasına rağmen laktat seviyesinde artışa yol açabilmesi moleküler seviyede açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmalarda, PKM2'nin hücre çekirdeğinde hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 α (HIF 1 α) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 (ERK1 / 2) ile etkileşime girerek, c-Myc ve siklin D1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Böylece glukoz taşıyıcı 1 (GLUT1) ve laktat dehidrojenaz A (LDHA) gibi glikolitik enzimleri aktive etmesinin yanı sıra hücre siklusunda G1-S faz geçişi ile kromozom ayrımını kolaylaştırarak tümörögenizde anahtar rol oynamaktadır.^{93,94}

2.9 Gankyrin

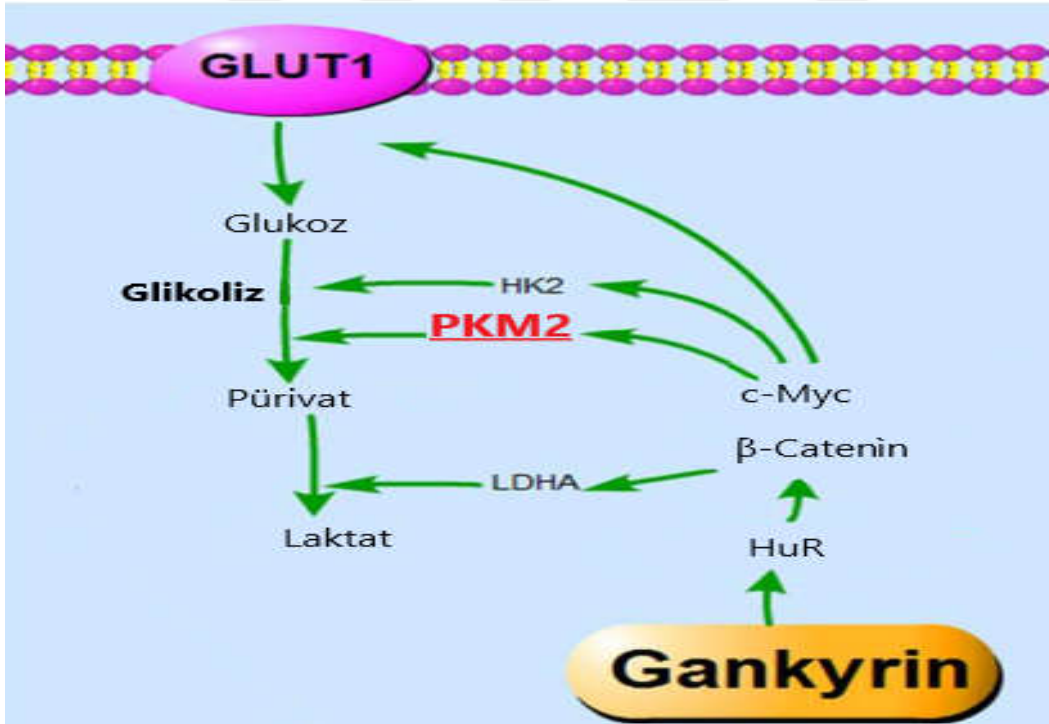
Gankyrin (Gann ankirin-tekrar proteini) esas olarak tekrarlayan ankyrin birimlerinden oluşan ve Japonca kanser anlamına gelen "gann" kelimesi ile ankyrinin teriminin birleştirilmesi ile isimlendirilmiş bir onkojen proteindir. İnsan hepatoselüler karsinomunda (HSK) aşırı eksprese edilen bir onkojen ürün olarak tanımlanan PSMD10 geni ile kodlanan, küçük bir (25kD) 226-amino asit proteindir. Bağımsız olarak, 26S proteozomunun 19S regülatörünün (PA700 kompleksi) p28 bileşeni olarak saflaştırılmıştır. Gen, insan kromozomu Xq22.3'te lokalizedir ve dokuz ayrı proteini kodlayan en az dokuz transkript varyantı üretir.

Gankyrin, hücre siklusunun düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Retinoblastoma tümör baskılayıcı proteinine (pRB) bağlanarak deaktive eder ve bu proteinin görev aldığı yolları pek çok aşamada inhibe eder.⁹⁵ Gankyrin seviyesinde artış sonucu meydana gelen bir diğer değişiklik de DNA hasarı meydana gelen hücrelerin apoptozisinin engellenmesidir. Bu etkisini tümör supresörü p53'ün transkripsiyonunu engelleyerek meydana getirir. Gankyrin, RB ve p53 gibi iki ana tümör supresöre ek olarak C/EBP α , TSC2, HNF4a, CUGBP1, p16,

PTEN ve FIH-1'i (HIF-1'i inhibe eden faktör) gibi pek çok tümör baskılayıcı proteine de bağlanarak inhibe eder.⁹⁵⁻¹⁰²

Gankyrin, tümör supresörler haricinde MAGE-A4, IGFBP-5, PI3K/Ak, β -catenin, Rho-A/ROCK, IL-6/STAT3, HIF-1 α ve c-Myc gibi pek çok onkogen ve protein ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 5).^{96,97,103-108}

Moleküler düzeyde bakıldığında pek çok kanser türünde saptanan gankyrinin ekspresyonundaki artışın, klinikte tümör progresyonu ve dolayısıyla kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, gankyrin seviyesi kolanjiokarsinomda histolojik diferansiyasyon, TNM evresi, metastaz ile koreledir ve total sağkalım için bağımsız bir indikatör olarak kabul edilmektedir. **RHK'de ise gankyrinin rolü tam olarak bilinmemektedir.**



Şekil 5. Hepatoselüler kanserde gankyrin, PKM2 ve glikoliz ilişkisi.¹⁰⁸

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi ve dokuların elde edilmesi

Çalışmamıza 2013-2015 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda, böbrek tümörü nedeniyle tek cerrahi ekip tarafından radikal nefrektomi yapılmış 37 ardışık hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Yeterli miktarda normal ve tümörlü dokusu saklanmış olmak,
- Klinik takip verileri hastane bilgi-yönetim sisteminde mevcut olmak,
- Operasyon öncesi böbrek tümörüne yönelik tedavi almamak,
- Hastanın patolojik sonucunun Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim dalında değerlendirilmiş ve RHK tanısının konmuş olması,
- Patoloji raporunda RHK dışında bir tanı (onkositom gibi) olmaması,
- Ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonlar sonucu herhangi bir ölüm olmamış olması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların nefrektomi spesimenleri, operasyon sırasında vakit kaybedilmeden %0,9 izotonik sodyum klorür içerisinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na iletdikten sonra, yapılan ilk makroskopik inceleme sırasında rutin patolojik incelemeye ek olarak, tümör ve komşuluğundaki normal böbrek dokusundan Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Biyoloji laboratuvarında -80°C'de saklanmak üzere örnekler alındı.

Çalışmaya dahil edilen klinik ve patolojik parametreler hasta yaşı, cinsiyeti, tümör özellikleri (boyut, taraf, histolojik tip, evre, lenf nodu durumu, metastaz durumu, *Fuhrman* çekirdek derecesi, nekroz durumu, sarkomatoid diferansiyasyon varlığı, lenfovasküler invazyon durumu), SSIGN prognostik skoru ve modifiye *Glasgow* prognostik skoru olarak belirlendi.

3.2 İmmüno-enzimatik yöntem ile dokuların değerlendirilmesi

37 RHK hastasından alınan RHK ve komşuluğundaki normal böbrek doku örnekleri gankyrin ve PKM2 analizi için alındı. Fosfat tamponlu tuz çözeltisi ile yıkandıktan sonra homojenizasyon öncesi tartıldı. Lizis tamponu ile homojenizasyon sonrası, homojenatlar 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatant kısımlar toplanarak immüno-enzimatik yöntem (ELISA) ile incelenmek üzere ayrıldı. Örneklerdeki gankyrin ve PKM2 miktarı, gankyrin ve PKM2 ELISA ticari kiti (Mybiosource, San Diego, CA, ABD) kullanılarak üretici protokolüne uygun olarak ölçüldü.

Gankyrin ve PKM2 ölçümleri için plakalarda belirlenen standart ve çalışma örnek için tüm kuyucuklara 100 µL standart ve örnekler eklendi, boş referans kuyucuğuna ise herhangi bir örnek eklenmedi. 90 dakika 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardan sıvı kısımlar uzaklaştırıldı. Tüm kuyucuklara 100 µL biyotinlenmiş tespit edici antikor eklendi ve 1 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardan sıvı kısımlar uzaklaştırıldı ve kuyucuklar yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µL yabanturpu peroksidaz (HRP) eklendi ve 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardan sıvı kısımlar uzaklaştırıldı ve kuyucuklar yıkama çözeltisi ile 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 90 µL substrat çözeltisi eklendi ve 15 dakika 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 50 µL durdurucu çözelti eklendi ve bekletmeden oda ısısında 450 nm'de mikropilaka okuyucu ile okundu. Gankyrin ölçümü için ise ek olarak mikropilaka okuyucu ile 570 nm veya 630 nm'de okuma sonucuyla düzeltme yapıldı.

3.3 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, ABD) Versiyon 24 programı kullanıldı. Demografik verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, frekans) verildi. ELISA ile elde edilen protein seviyelerinin dağılımı *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değerlendirildi. Buna göre normal dağılım gösteren parametrik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında *Student t* testi, normal dağılmayanlarda ise *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Korelasyon analizi yapılırken ise normal dağılımlı veriler için *Pearson* testi, normal dağılımlı olmayanlar için ise

Spearman testi kullanıldı. Hastalar heterojen dağılan gankyrin seviyeleri için medyan, homojen dağılan PKM2 seviyeleri için ortalama protein seviyesi kullanılarak iki gruba ayrıldı. *Kaplan-Meier* yöntemi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım eğrileri hesaplandı. Sağkalım eğrileri arasındaki farklar cox (log-rank) testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analiz için *Cox* regresyon analizi ENTER metodu kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, 09.04.2019 tarihli Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında alınan 2019/141 numaralı proje onayına uygun olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 22'si (%59,5) erkek, 15'i (%40,5) kadın toplam 37 hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 57,08±12,54' idi. Böbrek kitlelerinin 19'u (%51,4) sol, 18'i (%48,6) sağ yerleşimliydi. Hastaların ortalama tümör boyutu 7,48±3,63 cm' idi. Hastaların ortalama takip süresi 54,86±19,15 aydı. Takipler süresince vefat eden hasta sayısı 7 (%18,9), bu hastaların ortalama takip süresi 27±18,71 aydı. Hastaların demografik, patolojik verileri ve takip bilgileri Tablo 20 ve 21' de verildi.

Tablo 20. Hastaların demografik ve patolojik verileri.

Değişkenler		
Yaş; ort. ± ss		57,08±12,54
Cinsiyet	Kadın; n (%)	15 (40,5)
	Erkek; n (%)	22 (59,5)
Tümör boyutu	<5 cm; n (%)	11 (29,7)
	≥5 cm; n (%)	26 (70,3)
Tümör tarafı	Sağ; n (%)	18 (48,6)
	Sol; n (%)	19 (51,4)
RHK tipi	Berrak hücreli; n (%)	32 (86,5)
	Papiller; n (%)	5 (13,5)
Patolojik tümör evresi	T1- T2; n (%)	25 (67,5)
	T3- T4; n (%)	12 (32,4)
Lenf nodu durumu	Negatif (N0); n (%)	30 (81,1)
	Pozitif (N1-2); n (%)	7 (18,9)
Metastaz durumu	Yok (M0); n (%)	34 (91,9)
	Var (M1); n (%)	3 (8,1)
Fuhrman çekirdek derecesi	G1- G2; n (%)	26 (70,3)
	G3-G4; n (%)	11 (29,7)
Tümör nekrozu	Yok; n (%)	26 (70,3)
	Var; n (%)	11 (29,7)
Sarkomatoid diferansiyasyon	Yok; n (%)	36 (97,3)
	Var; n (%)	1 (2,7)
Lenfovasküler invazyon	Yok; n (%)	31 (83,6)
	Var; n (%)	6 (16,2)
Modifiye Glasgow prognostik skoru	0; n (%)	23 (62,2)
	1-2; n (%)	14 (37,8)
SSIGN skoru*	<5; n (%)	23 (71,9)
	≥5; n (%)	9 (28,1)

ss: standart sapma, RHK: Renal hücreli karsinom, *Sadece berrak hücreli RHK için

Tablo 21. Hastaların takip verileri.

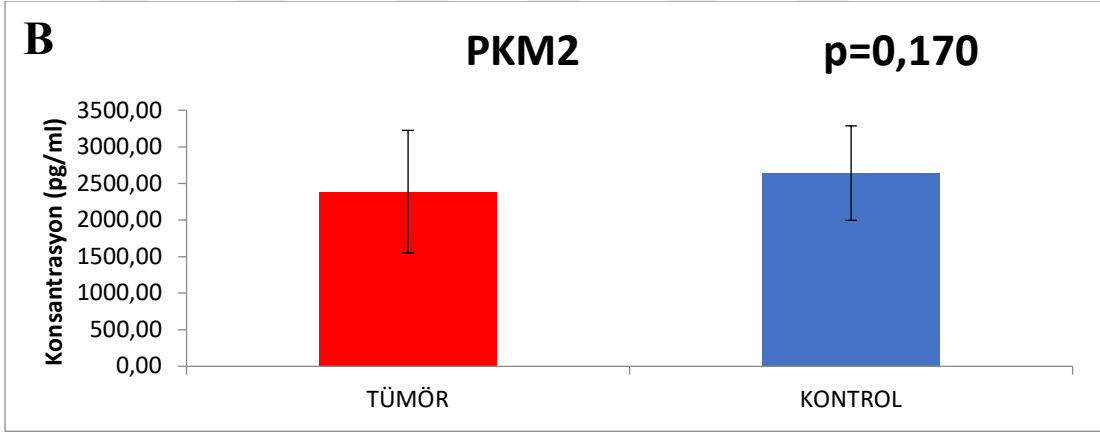
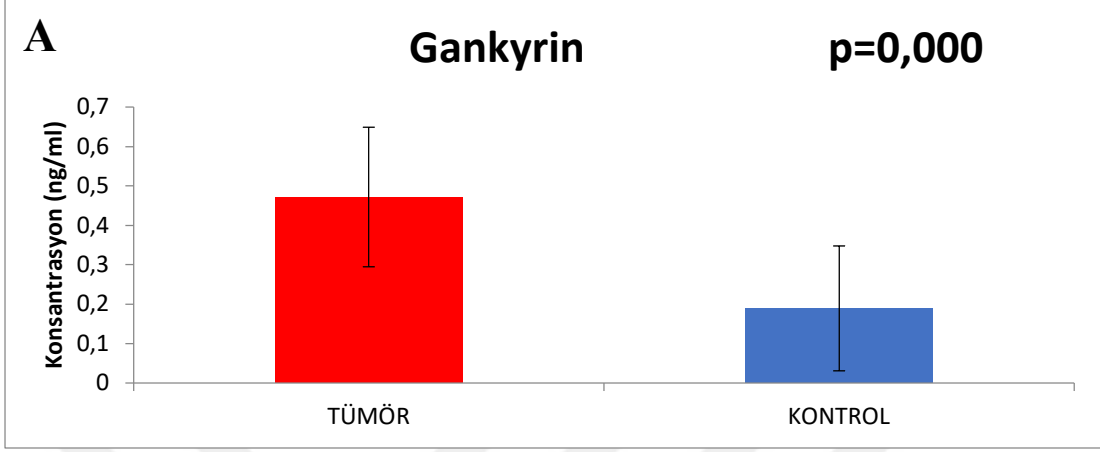
Takip süresi; ay, ort. \pm ss		54,86 \pm 19,15
Sağkalım	Sağ; n (%)	30 (81,1)
	Exitus; n (%)	7 (18,9)
Progresyon	Yok; n (%)	24 (64,9)
	Var; n (%)	13 (35,1)

Yapılan ELISA analizlerinde 37 hastadan 32 (%86,4)'sinde tümörlü dokudaki gankyrin seviyesi, normal dokuda ölçülen gankyrin seviyesinden yüksekti. Tümörlü dokulardaki ortalama gankyrin seviyesi (0,476 ng/ml), normal dokulardaki ortalama gankyrin seviyesinden (0,158 ng/ml) üç kat daha yüksek bulundu ($p=0,000$). Hastaların normal ve tümörlü dokusunda ölçülen gankyrin seviyeleri arasında korelasyon yoktu ($p=0,718$; Şekil 6a)

Tümörlü (2410,43 pg/ml) ve normal (2639,54 pg/ml) dokularda ölçülen ortalama PKM2 seviyeleri arasında fark yoktu($p=0,170$). Hastaların normal ve tümörlü dokusunda ölçülen PKM2 seviyeleri arasında da korelasyon yoktu ($p=0,746$; Şekil 6b).

Gankyrin ve PKM2 seviyelerinin birbirleri arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan analizde ise hem tümörlü hem de normal dokularda bu iki protein seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,818$).

Gankyrin ve PKM2 seviyeleri klinik parametrelere göre ayrılmış hasta grupları içinde analiz edildi. Tümör boyutu 5 cm ve üstünde olan, lenfovasküler invazyon bulunan ve lenf nodu pozitifliği olan hasta gruplarında, gankyrin seviyesi anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,025$; Tablo 22). PKM2 seviyesi ise sadece tümör boyutu 5 cm ve üstünde olan hasta grubunda tümör boyutu 5 cm altında olanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,007$; Tablo 22).



Şekil 6. Deney sonucunda tümörlü ve normal dokuda ölçülen gankyrin (A) ve PKM2 (B) protein seviyelerinin grafiği.

Tablo 22. Tümörlü dokularda ölçülen gankyrin ve PKM2 seviyelerinin klinik ve patolojik parametrelere göre analizi.

		Gankyrin		PKM2	
		Ortalama (ng/ml)	p	Ortalama (pg/ml)	p
Yaş	<60	0,4688	0,786	2272,2167	0,264
	≥ 60	0,4853		2573,0392	
Cinsiyet	Kadın	0,4915	0,680	2404,8667	0,973
	Erkek	0,4660		2414,2273	
Tümör boyutu	<5 cm	0,3557	0,006	1875,3939	0,007
	≥5 cm	0,5274		2636,7949	
Tümör tarafı	Sağ	0,4699	0,837	2368,4074	0,763
	Sol	0,4824		2450,2456	
RHK tipi	Berrak hücreli	0,4717	0,699	2335,8000	0,828
	Papiller	0,5060		2422,0938	
Patolojik T evresi	T1- T2	0,4436	0,112	2392,0533	0,845
	T3- T4	0,5446		2448,7222	
Lenf nodu durumu	Negatif (N0)	0,4447	0,025	2432,4222	0,737
	Pozitif (N1-2)	0,6121		2316,1905	
Fuhrman çekirdek derecesi	G1-G2	0,4559	0,296	2454,7436	0,615
	G3-G4	0,5247		2305,6970	
Tümör nekrozu	Yok	0,4662	0,606	2372,9487	0,670
	Var	0,5004		2499,0303	
Lenfovasküler invazyon	Yok	0,4389	0,003	2431,8495	0,719
	Var	0,6699		2299,7778	
Modifiye Glasgow prognostik skoru	0 (n, %)	0,4666	0,680	2243,0870	0,107
	1-2 (n, %)	0,4924		2685,3571	
SSIGN skoru	<5 (n, %)	0,4564	0,438	2396,8696	0,796
	≥ 5 (n, %)	0,5110		2486,5556	

* Sadece berrak hücreli RHK hastaları için

Tümörlü dokularda ELISA testi ile ölçülen protein seviyeleri Gankyrin için normal dağılım göstermezken ($p < 0,05$), PKM2 değerleri normal dağılım gösteriyordu ($p > 0,05$). Gankyrin için ortanca ($\leq 0,431$ ng/ml, $> 0,431$ ng/ml) ve PKM2 için ortalama ($\leq 2410,43$ pg/ml, $> 2410,43$ pg/ml) protein seviyesi eşik değeri baz alınarak, hastalar her iki protein için de yüksek ve düşük ekspresyon gruplarına ayrıldı.

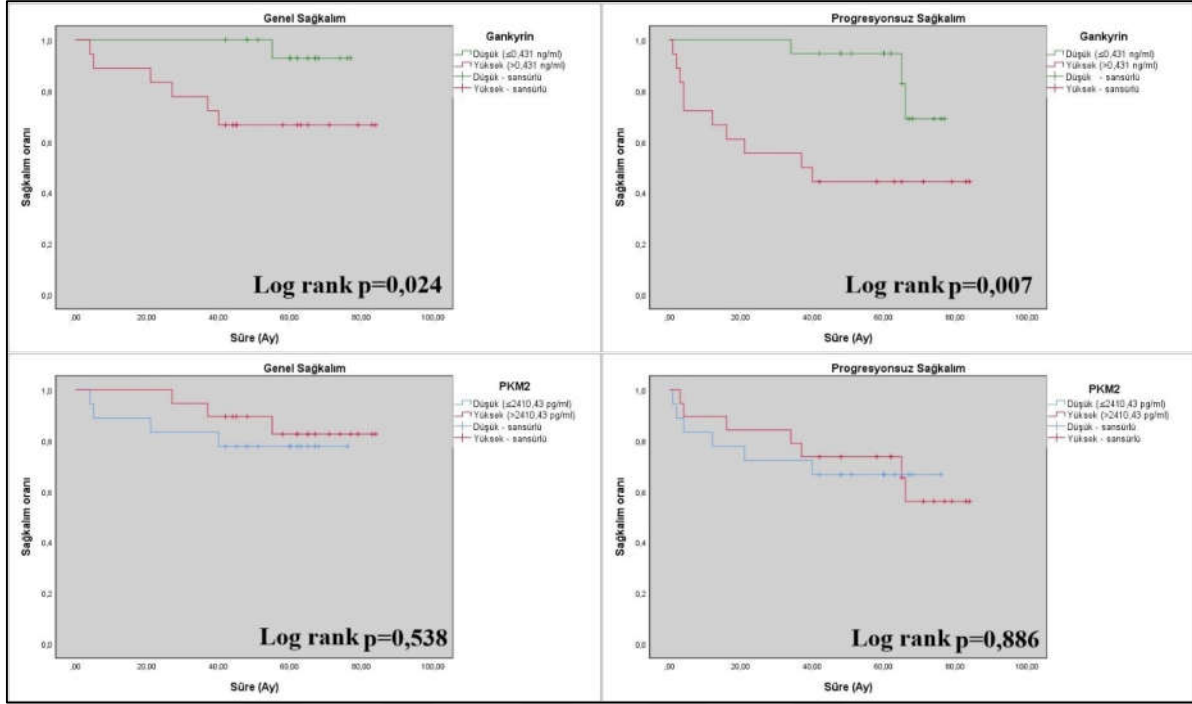
Gankyrin yüksek olan grupta düşük olanlara göre anlamlı sayıda exitus ($p = 0,042$) ve progresyon ($p = 0,011$) görülen hasta mevcuttu. PKM2 düşük ve yüksek hasta grupları arasında ise exitus ($p = 0,693$) ve progresyon ($p = 0,823$) görülen hasta sayısının dağılımı açısından fark yoktu.

Yapılan sağkalım analizinde, yüksek gankyrin seviyesi ile hem genel sağkalım ($p = 0,024$) hem de progresyonsuz sağkalım ($p = 0,007$) arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Düşük ve yüksek PKM2 seviyesinin sağkalıma etkisine yönelik analizde ise hem genel sağkalım ($p = 0,538$) hem de progresyonsuz sağkalım ($p = 0,886$) açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 7, Tablo 23).

Tablo 23. Tümörlü dokularda ölçülen gankyrin ve PKM2 seviyelerinin sağkalım ve progresyon durumuna göre analizi.

		Gankyrin			PKM2		
		Gankyri n düşük	Gankyri n yüksek	Tüm hastala r	PKM2 düşük	PKM2 yüksek	Tüm hastalar
Hasta sayısı; n (%)		19 (51,4)	18 (48,6)	37 (100)	18 (48,6)	19 (51,4)	37 (100)
Ortalama protein seviyesi*		0,329	0,631	0,4763	1807,685 2	2981,456 1	2410,432 4
Sağkalım; n (%)	Sağ	18 (48,6)	12 (32,4)	30 (81,1)	14 (37,8)	16 (43,2)	30 (81,1)
	Exitus	1 (2,7)	6 (16,2)	7 (18,9)	4 (10,8)	3 (8,1)	7 (18,9)
Progresyon; n (%)	Yok	15 (40,5)	9 (28,1)	24 (64,9)	12 (32,4)	12 (32,4)	24 (64,9)
	Var	4 (10,8)	9 (28,1)	13 (35,1)	6 (16,2)	7 (18,9)	13 (35,1)

*Gankyrin için ng/ml, PKM2 için pg/ml



Şekil 7. Gankyrin ve PKM2 düzeylerinin, *Kaplan-Meier* analizinde genel ve progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Tek değişkenli *Cox* regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise her iki proteinin de **genel sağkalım** ile anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). **Progresyonsuz sağkalım** için yapılan tek değişkenli *Cox* regresyon analizinde ise gankyrin düzeyi ile anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,016$), PKM2 ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,886$). Tek değişkenli *Cox* regresyon analizi ile hastaların kayıt edilen klinik ve patolojik verileri de analiz edildi. Tümörün pT3-T4 olması ($p=0,024$) ve lenf nodu pozitifliği ($p=0,013$) progresyonsuz sağkalım için anlamlı parametreler olarak saptandı. Diğer klinik ve patolojik parametreler ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Berrak hücreli böbrek kanseri olan hasta grubu ($n=32$) için yapılan tek değişkenli analizde bu parametrelere ek olarak, yüksek SSIGN skorunun (5 ve üzeri) progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu saptandı ($p=0,032$; Tablo 24).

Tablo 24. Klinik ve patolojik verilerin progresyonsuz ve genel sağkalıma etkisine göre Cox regresyon analiz sonuçları.

		Genel Sağkalım		Progresyonsuz Sağkalım	
		Tek değişkenli analiz HR (95% CI)	P	Tek değişkenli analiz HR (95% CI)	P
Yaş	<60	Referans	0,165	Referans	0,275
	≥ 60	3,204 (0,620-16,555)		1,866 (0,609-5,716)	
Cinsiyet	Kadın	Referans	0,851	Referans	0,968
	Erkek	1,154 (0,258-5,159)		0,977 (0,319-2,997)	
Tümör boyutu	<5 cm	Referans	0,354	Referans	0,091
	≥5 cm	2,651 (0,319-22,028)		5,831 (0,757- 44,928)	
Tümör tarafı	Sağ	Referans	0,723	Referans	0,813
	Sol	0,762 (0,170-3,410)		0,876 (0,294-2,615)	
RHK tipi	Papiller	Referans	0,307	Referans	0,070
	Berrak hücreli	2,520 (0,486-13,058)		3,364 (1,008-11,231)	
Patolojik T evresi	T1- T2	Referans	0,031	Referans	0,024
	T3- T4	6,112 (1,184-31,536)		3,516 (1,176-10,551)	
Lenf nodu durumu	Negatif (N0)	Referans	0,096	Referans	0,013
	Pozitif (N1-2)	3,889 (0,868-17,422)		8,697 (2,813-26,887)	
Fuhrman çekirdek derecesi	G1-G2	Referans	0,092	Referans	0,220
	G3-G4	3,648 (0,815-16,336)		2,041 (,653-6,379)	
Tümör nekrozu	Yok	Referans	0,127	Referans	0,140
	Var	3,213 (0,718-14,368)		2,281 (0,763- 6,823)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	Referans	0,339	Referans	0,429
	Var	2,365 (0,456-12,269)		1,685 (,463-6,135)	
Modifiye Glasgow prognostik skoru	0	Referans	0,248	Referans	0,775
	1-2	2,413 (0,537-10,838)		1,178 (0,384-3,616)	
SSIGN skoru*	<5	Referans	0,093	Referans	0,032
	≥5	4,630 (0,771-27,799)		4,266 (1,137-16,006)	
Gankyrin	Düşük	Referans	0,057	Referans	0,016
	Yüksek	7,851 (0,942-65,445)		4,947 (1,355- 18,055)	
PKM2	Düşük	Referans	0,539	Referans	0,886
	Yüksek	0,627(0,140-2,806)		1,083 (0,361-3,250)	

*Sadece berrak hücreli RHK hastaları için

Tek değişkenli *Cox* regresyon analizinde progresyonsuz sağkalım için istatistiksel anlamlı olduğu gösterilen parametrelerle (gankyrin yüksek olması, tümörün pT3-4 olması ve lenf nodu pozitifliği) yapılan çok değişkenli *Cox* regresyon analizinde (Tablo 25), progresyonu öngörmeye değişkenli gankyrin yüksekliği ($p=0,038$) ve tümörün pT3-4 olması ($p=0,026$) istatistiksel olarak anlamlı iken lenf nodu pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,141$).

Berrak hücreli RHK tanılı alt grupta gankyrin yüksek olması, tümörün pT3-4 olması ve lenf nodu pozitifliği parametrelerine yüksek SSIGN skoru eklenerek yapılan çok değişkenli analizde (Tablo 25) ise sadece yüksek gankyrin seviyesi ile progresyon arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,033$).

Tablo 25. Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi saptanan parametrelerin çok değişkenli *Cox* regresyon analiz sonuçları.

		Tüm hastalar (n=37)		Sadece berrak hücreli (n=32)	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Gankyrin	Düşük	Referans		Referans	
	Yüksek	4,162 (1,086-15,953)	0,038	11,157 (1,222-101,868)	0,033
Lenf nodu durumu	Negatif	Referans		Referans	
	Pozitif	2,417 (0,730-8,002)	0,141	1,423 (0,300-6,747)	0,657
Patolojik T evresi	1-2	Referans		Referans	
	3-4	3,610 (1,167-11,165)	0,026	2,641 (0,577-12,090)	0,211
SSIGN skoru	<5	-		Referans	
	≥ 5	-		3,143 (0,766-12,901)	0,112

5. TARTIŞMA

RHK tedavisinde en sık tercih edilen yöntem nefrektomdir. Nefrektomi sonrası lokal veya uzak nüksler, en sık takip eden ilk üç yıl içerisinde görülür. Hasta takibi için kılavuzlarda önerilen şemalarda da definitif tedaviyi izleyen 5 yıllık süreç için, risk gruplarına göre planlama yapılmaktadır. Ancak lokal veya uzak nükslerin %5-15 kadarı bu 5 yıllık periyottan sonraki süreçte de görülebilmektedir.¹⁰⁹ Güncel rehberler, progresyonu öngörmek veya tedavi planını çizecek risk gruplarını belirleyebilmek için sadece patolojik ve klinik parametreleri kullanmaktadır. Literatürde üzerine çalışılmış biyobelirteçlerin hiçbiri henüz klinik kullanım için kabul görmese de rehberler bu alanda yapılacak çalışmalara öncelik verilmesini önermektedir.¹

Çalışmamızda literatürde daha önce prognostik biyobelirteç olabileceği öne sürülen gankyrin ve PKM2 proteinlerinin RHK'deki ilişkisi incelenmiştir. Kantitatif olarak gankyrin seviyesinin tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodlarına tümör yayılımı ile ilişkisi olduğu saptanırken, PKM2 seviyesinin sadece tümör boyutu ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Bu iki proteinin etkileşimini belirleyebilmek için yapılan analizlerde ise korelasyon saptanmamıştır. Buna ek olarak gankyrin seviyesinin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde progresyonsuz sağkalım ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır.

Literatürde gankyrinin tümörögenizde esas olarak proliferasyon, invazyon ve metastaz ile ilişkili olduğunu ve pek çok kanser türünde seviyesinin yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. RHK dokularında gankyrin düzeylerinin ölçüldüğü tek çalışma ise 2019 yılı başında Wang C. ve ark.¹¹⁰ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmadaki örneklerin *Western-blot* yöntemiyle %80'inde, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemiyle %79,6'sında ve immünohistokimyasal boyama (İHK) ile %81,4'ünde tümörlü dokudaki gankyrin seviyesi normal dokudakinden yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda ise ELİSA yöntemi ile kantitatif olarak hesaplanan gankyrin seviyesi hastaların %86,4'ünde tümörlü örneklerdeki gankyrin seviyesi normal dokudaki seviyeden yüksekti. Tümörlü dokularda ölçülen ortalama gankyrin seviyesi (0,4763 ng/ml) de normal doku örneklerine göre yaklaşık üç kat daha yüksekti.

Literatürdeki RHK ile ilgili mevcut tek örnek olan Wang ve ark. çalışmasında, gankyrinin RHK'deki rolüne bakılmış (PKM2 bakılmamış) ve normal dokuya göre tümörlü dokudaki seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 247 RHK hastasına ait örneklerde İHK ile yapılan ölçümlerde, lokal ileri ve kemik metastazı yapmış örneklerde gankyrin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Normal hücre hatlarında da RHK hücre hatlarına göre düşük gankyrin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca gankyrin ekspresyonunun RHK'da progresyon, metastaz ve sunitinib direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹¹⁰

Gankyrin seviyesindeki artışın, pankreas kanserinde artmış tümör boyutu ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir.¹¹¹ İnvaziv meme kanserinde ise tümörlü dokuda gankyrin seviyesindeki artışın boyut ile anlamlı ilişkisinin olmadığı öne sürülmüştür.¹¹² HSK'de ise yükselen gankyrin seviyesi ile tümör boyutu arasında, hem anlamlı ilişki olduğunu gösteren hem de bu önermeyi reddeden yayınlar mevcuttur.^{113,114} Çalışmamızda, RHK kitle boyutu 5 cm ve üzerinde olan hasta grubunda tümörlü dokuda ölçülen gankyrin seviyesi anlamlı derecede yüksek saptandı.

Lenfovasküler invazyon ile gankyrin düzeyleri üzerine analiz yapılan çalışmalarda özefagus kanserinde lenfatik, mide ve HSK'de ise vasküler invazyonun yükselen gankyrin seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴⁻¹¹⁶ İnvaziv intraduktal karsinomda ise yüksek gankyrin düzeyi ile lenfovasküler invazyon arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.¹¹² Çalışmamızda, patolojik örneklerde lenfovasküler invazyon saptanmış hastalarda gankyrin seviyesinin invazyon olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda yükselen gankyrin seviyeleri ile arasında anlamlı ilişki saptanan bir diğer parametre lenf nodu metastazı varlığı idi. Literatürde küçük hücreli olmayan akciğer, özefagus, kolorektal ve meme kanserinde de gankyrin seviyesi ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bildiren çalışmalar mevcuttur.^{115,117-119} Zhao ve ark. tarafından sindirim sistemi kaynaklı kanserlerin ağırlıkta olduğu çeşitli kanser tipleri ile gankyrin ilişkisi üzerine yapılan meta analizde de gankyrin seviyesi yüksekliği ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir.¹²⁰ HSK ve endometrial kanserde ise gankyrin yüksekliğinin lenf nodu metastazı

ile anlamlı ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir.^{113,121} Serviks kanserinde ise mevcut çalışmaların aksine yükselen gankyrin seviyesi ile lenf nodu metastazı arasında negatif korelasyon bildirilmiştir.¹²²

Çalışmamızdaki bir diğer protein olan ve kanser metabolizmasında rolü olduğu öne sürülen PKM2 seviyesinin, pek çok kanser türünde olduğu gibi RHK dokularında da komşuluğundaki normal dokuya göre yükseldiği gösterilmiştir.⁹¹ PKM2 seviyesinde yükselmenin glioma, HSK mide, over, safra kesesi ve oral kavite kanseri gibi pek çok kanser türünde tümör boyut artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²³⁻¹²⁹ Osteosarkomda ise tümör boyutunun PKM2 düzeyi ile ilişkisinin olmadığı bildirmiştir.¹³⁰ Gen delesyonu yolu ile farelerde PKM2 seviyesinin düşürüldüğü bir hayvan deneyi çalışmasında da PKM2 ile pankreas kanseri boyutu arasında ilişki bulunamamıştır.¹³¹ Çalışmamızda, PKM2 düzeyi tümörlü dokularda normal doku örneklerine göre anlamlı seviyede olmasa da daha düşük saptanmıştır. Ancak tümörlü doku örnekleri kendi içinde analiz edildiğinde, 5 cm ve üstündeki kitlelerden alınan örneklerin PKM2 düzeyi (ort. 2636,795 pg/ml) daha küçük kitlelere (ort. 1875,394 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Literatürde, PKM2 ve gankyrin seviyelerinin hem RHK hem de HSK'de yükseldiği ve bu değişimin prognostik önem taşıdığı öne sürülmüştür.^{91,110,132} Ayrıca her iki kanser türünde de *Warburg* etkisinin tümörögenizde rol aldığı gösterilmiştir.¹³³ Bu iki proteinin prognoza etki ederken yer aldığı mekanizmalar ise tam olarak aydınlatılamamıştır. *Liu R.* ve ark.¹⁰⁸ gankyrin düzeyinde artış saptanan HSK hücrelerinde, PKM2'nin de aralarında bulunduğu glikolitik proteinlerin ekspresyonunun da arttığını göstermiştir. RHK'de ise bu iki proteinin ilişkisi ve gankyrinin RHK'de glikolitik yolak üzerindeki potansiyel etkisi üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tümörlü doku örneklerinde saptanan PKM2 ve gankyrin düzeyleri ile yaptığımız analizde birbirleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Gankyrin yüksek ve düşük olan gurupta PKM2 seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

RHK'de gankyrin seviyesinin genel sağkalım üzerine etkisini inceleyen tek çalışmada *Wang* ve ark., gankyrin yüksekliğinin, çalışmamızın aksine genel sağkalım için olumsuz bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir.¹¹⁰ Gankyrin seviyesindeki artışın meme kanseri, mide kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolanjiokarsinom ve kolorektal kanserde

genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.^{106,116,117,134} HSK’de ise gankyrin yüksekliğinin genel sağkalımı azalttığını, arttırdığını ve etkilemediğini gösteren farklı yayınlar mevcuttur.^{103,113,132} Çalışmamızda genel sağkalım ile gankyrin düzeyi arasında *Kaplan-Meier* analizinde anlamlı ilişki saptanırken, *Cox* regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı. Bu çelişkinin, çalışmadaki son takip anında ölüm gerçekleşen hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Wang ve ark.¹¹⁰, immünohistokimyasal boyama ile yaptığı ölçümlerin analiz sonucunda gankyrin yüksekliğinin RHK’de progresyonsuz sağkalım için de kötü prognostik faktör olduğunu bildirilmiştir. Bunun yanında kolorektal kanser ve HSK’de de gankyrin yüksekliğinin progresyonsuz sağkalım oranını azalttığı gösterilmiştir.¹³⁵⁻¹³⁷ Çalışmamızda da benzer şekilde gankyrin yüksek hasta grubunda progresyonsuz sağkalım oranı anlamlı derecede düşük olarak saptandı.

Literatürde PKM2 protein seviyesinin prognostik önemi üzerine çeşitli kanser türlerinde gerçekleştirilmiş pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki 25 çalışma verileri üzerinden yapılan bir meta analizde yükselen PKM2 düzeyi ile meme, karaciğer, safra kesesi ve özefagus kanserlerinde, genel ve progresyonsuz sağkalım oranının azaldığı saptanmış, pankreas ve mide kanserinde ise PKM2 düzeyi ile sağkalım ilişkisi kurulamamıştır.¹³³ 16 çalışmanın verileri kullanılarak yapılan bir diğer meta analizde ise mide, özefagus, safra kesesi, karaciğer ve oral kavite kaynaklı kanserlerde PKM2 yüksekliğinin genel sağkalım oranını azalttığı gösterilirken, pankreas kanserinde anlamlı ilişki gösterilememiştir.¹²⁷ Her iki meta analizde de PKM2 yüksekliği Asyalı hasta popülasyonunda sağkalım oranlarını anlamlı derecede azaltırken, beyaz ırk hasta popülasyonunda anlamlı ilişki saptanmamıştır. Over kanserinde ise PKM2 yüksekliği progresyonsuz sağkalımı azaltırken, genel sağkalım üzerine anlamlı etki göstermediği bildirilmiştir.¹³⁸ Çalışmamızda tümörlü dokudaki PKM2 protein düzeyinin genel ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır.

Hastaların takip verileri ile yaptığımız analizde gankyrin düzeyi dışında, lenf nodu pozitifliği ve yüksek T evresi (T3-4 hastalar) de progresyonsuz sağkalım ile anlamlı derece ilişkiliydi. Çok değişkenli analiz sonrasında ise gankyrin yüksekliği ve yüksek T evresi progresyonsuz sağkalımı öngörücü bağımsız faktörler olarak saptanırken lenf nodu pozitifliği

anlamsız bulundu. Sadece berrak hücreli RHK olan hastalar arasında yapılan tek değişkenli *Cox* regresyon analizinde SSIGN skor yüksekliği de progresyonsuz sağkalım ile anlamlı derecede ilişkiliydi. RHK'nin papiller ve berrak hücreli alt tipleri arasında ölçülen gankyrin seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak berrak hücreli RHK saptanmış hastalar için, SSIGN skoru da katılarak yapılan çok değişkenli analizde, sadece gankyrin yüksekliği progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızı sınırlayan başlıca dezavantajlar hasta sayısının az olması ve çalışma dizaynının geriye dönük veriler üstüne kurulmasıydı. Biyokimyasal incelemenin sadece ELISA ile yapılmış olması, ELISA sonuçlarının diğer moleküler analiz yöntemleri ile doğrulanmamış olması da başka bir kısıtlayıcı faktör olabilir. Özellikle metastazı bulunan veya sarkomatoid diferansiyasyon saptanmış hasta sayısının az olması nedeniyle, bu parametrelerin çalışmamızdaki protein seviyelerinin dağılımına ve sağkalım üzerindeki etkilerine yönelik güçlü istatistiksel analiz yapılması mümkün olmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

RHK'de prognoza yönelik biyobelirteç potansiyeli olan gankyrin ve PKM2 proteinleri ile yaptığımız çalışmada bu iki proteinin hepatoselüler kanserin aksine RHK'de birbiri ile ilişkili olmadığını literatürde ilk kez gösterdik. Ayrıca gankyrinin RHK'de progresyonsuz sağkalımı ön görmede literatürde mevcut olan klinik parametrelerden, patolojik özelliklerden veya skorlama sistemlerinden daha değerli olabileceğini ve biyobelirteç olarak potansiyeli olabileceğini saptadık. PKM2 seviyesinin ise mevcut çalışmalarda iddia edilen aksine RHK dokularında azaldığını ve prognostik önem taşımadığını saptadık. Gankyrin RHK tedavisinde doğrudan veya dolaylı olarak hedef olabilecek veya prognozu öngörerek tedavi planına etki edebilecek bir biyobelirteç olma potansiyeli taşısa da bu alanda daha geniş hasta grupları ile yapılan iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç:

Renal hücreli karsinomda (RHK) gankyrin ve pürivat kinaz M2 (PKM2) proteinlerinin, prognostik biyobelirteç olarak potansiyelini ve RHK metabolizmasındaki etkileşimini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

2013-2015 yılları arasında, RHK tanısıyla kliniğimizde ameliyat edilen, patoloji spesimen örnekleri -80 °C’de saklanmış 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümör ve komşuluğundaki normal dokusunu içeren örneklerde, gankyrin ve PKM2 seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Ölçülen protein seviyeleri, nihai patolojik inceleme raporundaki prognostik özelliklere göre analiz edildi. Hastalar tümörlü dokulardaki protein seviyelerine göre gankyrin için ortanca, PKM2 için ortalama protein seviyesi kullanılarak ikişer gruba ayrıldı. Elde edilen gruplar ve takip verileri, sağkalıma etkilerini saptamak için *Kaplan-Meier* ve *Cox* regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular:

Tümörlü dokularda, normal dokulara göre gankyrin düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek iken (ort. 0,476 ng/ml’ye karşı 0,158 ng/ml, $p=0,000$), PKM2 düzeyi daha düşüktü (ort. 2410,43 pg/ml’ye karşı 2639,54 pg/ml, $p=0,170$). 5 cm ve daha büyük tümörlerde hem gankyrin ($p=0,006$) hem de PKM2 seviyesi ($p=0,007$), lenf nodu metastazı olan ($p=0,025$) ve lenfovasküler invazyon ($p=0,003$) saptanan tümörlerde ise sadece gankyrin seviyesi diğer tümörlü dokulara göre daha yüksekti. Tümörlü dokulardaki gankyrin ve PKM2 seviyeleri arasında korelasyon yoktu ($p>0,05$). Hem gankyrin ($p=0,057$) hem de PKM2 ($p=0,539$) seviyeleri ile genel sağkalım arasında ilişki yoktu ($p>0,05$). Gankyrin seviyesi yüksekliği ($p=0,016$), lenf nodu metastazı pozitifliği ($p=0,013$), ileri (pT3-4) patolojik tümör evresi ($p=0,024$) ve yüksek (≥ 5) SSIGN skoru (sadece berrak hücreli RHK tanısı için) ($p=0,032$) olan hastalarda progresyonsuz sağkalım oranları anlamlı derecede düşüktü. PKM2 seviyesi ile progresyonsuz sağkalım arasında ise anlamlı ilişki yoktu ($p=0,886$). Çok değişkenli analiz sonucunda ise tüm hastalar için gankyrin yüksekliği ve patolojik tümör evresi, berrak hücreli

RHK tanısı olanlarda ise sadece gankyrin yüksekliği progresyonsuz sağkalıma etki yönünden anlamlı bulundu (HR 11,157; %95 CI 1,222-101,868; p=0,033).

Sonuç:

Çalışmamızda pürivat kinaz M2'nin renal hücreli karsinomda prognostik biyobelirteç olarak yeri yoktur. Yüksek gankyrin ekspresyonu lenf nodu metastazı, tümör büyüklüğü ve patolojik tümör evresi ile pozitif ilişkilidir. Gankyrin, progresyon riskini öngörerek takip ve tedavi planlarında kullanılabilir potansiyel bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmaktadır. RHK metabolizmasındaki etkisi tam olarak bilinmeyen gankyrinin, prognostik önemi için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimler: Renal hücreli karsinom, prognoz, gankyrin, PKM2

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction:

We aimed to evaluate the potential of gankyrin and pyruvate kinase M2 (PKM2) levels as a prognostic biomarker and their metabolic interactions in renal cell carcinoma (RCC).

Materials and Methods:

A total of 37 patients, whose intratumoral and peritumoral specimens were stored at -80 °C subsequent to nephrectomy between 2013-2015 were included. Gankyrin and PKM2 levels in peritumoral and intratumoral tissue samples were measured with ELISA method. Intratumoral protein levels were compared with the peritumoral protein levels and pathological prognostic parameters. For survival analyses, patients were divided into two groups (high and low) by median level for gankyrin and mean protein level for PKM2. Survival analysis of each group and pathological parameters were performed with Kaplan-Meier and Cox regression analysis.

Results:

Intratumoral levels of gankyrin were higher (0.476 ng/ml vs. 0.158 ng/ml, $p=0.000$), but PKM2 levels were lower (2410.43 pg/ml vs. 2639.54 pg/ml, $p=0.170$) when compared with the peritumoral levels. Higher gankyrin levels were associated with larger tumor size ($p=0.006$), lymph node positivity ($p=0.025$), and lymphovascular invasion ($p=0.003$). Higher PKM2 levels were only associated with larger tumor size ($p=0.007$). There was no correlation between gankyrin and PKM2 levels in intratumoral or peritumoral specimens ($p> 0.05$). Progression-free survival (PFS) rates were significantly lower in patients with high gankyrin level ($p=0.016$), lymph node metastasis ($p=0.013$), advanced (pT3-4) pathological tumor stage ($p=0.024$), and high (5 <) SSIGN score (for clear cell RCC only) ($p=0.032$). There was no significant relationship between PKM2 levels and PFS ($p=0.886$). Multivariate Cox regression analysis revealed that high gankyrin levels (HR 4.162; 95% CI 1.086-15.953; $p=0.038$) and pathological tumor stage (HR 3.610; %95 CI 1.167-11.165; $p=0.026$) were independent prognostic factors for PFS. Moreover, gankyrin level was the only independent prognostic factor for PFS in the patients with clear cell RCC (HR 11.157; %95 CI 1.222-101.868; $p=0.033$).

Conclusion:

Prognostic value of PKM2 levels in RCC is questionable. However, gankyrin may emerge as a potential biomarker that can be used in the follow-up and treatment plans by determining the risk of progression. High gankyrin expression is closely related to lymph node metastasis, tumor size and pathological tumor grade in RCC. More studies are needed to understand gankyrin's role in RCC metabolism.

Keywords: Renal cell carcinoma, prognosis, gankyrin, PKM2



KAYNAKÇA

1. Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., *ve ark.* European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 75, 799-810 (2019).
2. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63, 11-30 (2013).
3. Dy, G.W., Gore, J.L., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M. & Fitzmaurice, C. Global Burden of Urologic Cancers, 1990-2013. *Eur Urol* 71, 437-446 (2017).
4. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *ve ark.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68, 394-424 (2018).
5. Capitanio, U., Bensalah, K., Bex, A., *ve ark.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 75, 74-84 (2019).
6. 2018 SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. (2019).
7. Chavan, S., Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Goodman, M. & Jemal, A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 66, 59-73 (2014).
8. Levi, F., Ferlay, J., Galeone, C., *ve ark.* The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU international* 101, 949-958 (2008).
9. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri. (Ankara, 2016).
10. GLOBOCAN 2018-Turkey fact sheets. (2018).
11. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., *ve ark.* GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2013. *globocan. iarc. fr* (2015).
12. Thorstenson, A., Bergman, M., Scherman-Plogell, A.H., *ve ark.* Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. *Scandinavian journal of urology* 48, 231-238 (2014).
13. Campbell, S. & Lane, B. Malignant renal tumors In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA., editors. *Campbell-Walsh Urology*. (Philadelphia, PA, USA: Elsevier, 2016).
14. Cumberbatch, M.G., Rota, M., Catto, J.W. & La Vecchia, C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 70, 458-466 (2016).
15. Gild, P., Ehdaie, B. & Kluth, L.A. Effect of obesity on bladder cancer and renal cell carcinoma incidence and survival. *Current opinion in urology* 27, 409-414 (2017).
16. Macleod, L.C., Hotaling, J.M., Wright, J.L., *ve ark.* Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol* 190, 1657-1661 (2013).
17. Liao, L.M., Hofmann, J.N., Cho, E., *ve ark.* Circulating levels of obesity-related markers and risk of renal cell carcinoma in the PLCO cancer screening trial. *Cancer causes & control : CCC* 28, 801-807 (2017).
18. Choi, Y., Park, B., Jeong, B.C., *ve ark.* Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *International journal of cancer* 132, 625-634 (2013).
19. Hakimi, A.A., Furberg, H., Zabor, E.C., *ve ark.* An epidemiologic and genomic investigation into the obesity paradox in renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 105, 1862-1870 (2013).

20. Hidayat, K., Du, X., Zou, S.Y. & Shi, B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *Journal of hypertension* 35, 1333-1344 (2017).
21. Sharifi, N. & Farrar, W.L. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Medical hypotheses* 66, 732-735 (2006).
22. Gago-Dominguez, M., Castelao, J.E., Yuan, J.M., Ross, R.K. & Yu, M.C. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer causes & control : CCC* 13, 287-293 (2002).
23. Zhao, J. & Zhao, L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PloS one* 8, e75732 (2013).
24. Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., O'Corragain, O.A., *ve ark*. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 108, 205-212 (2015).
25. *Böbrek Kanseri Güncelleme*, (Türk Üroloji Derneği, İstanbul, 2016).
26. Kelsh, M.A., Alexander, D.D., Mink, P.J. & Mandel, J.H. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 21, 95-102 (2010).
27. Gill, I.S., Aron, M., Gervais, D.A. & Jewett, M.A. Clinical practice. Small renal mass. *The New England journal of medicine* 362, 624-634 (2010).
28. Lowrance, W.T., Ordoñez, J., Udaltsova, N., Russo, P. & Go, A.S. CKD and the risk of incident cancer. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 25, 2327-2334 (2014).
29. Yanik, E.L., Siddiqui, K. & Engels, E.A. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer medicine* 4, 1448-1459 (2015).
30. Cho, E., Curhan, G., Hankinson, S.E., *ve ark*. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Archives of internal medicine* 171, 1487-1493 (2011).
31. Ljungberg, B., Campbell, S.C., Cho, H.Y., *ve ark*. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology* 60, 615-621 (2011).
32. Shuch, B., Vourganti, S., Ricketts, C.J., *ve ark*. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32, 431-437 (2014).
33. Linehan, W.M. & Ricketts, C.J. The metabolic basis of kidney cancer. *Seminars in cancer biology* 23, 46-55 (2013).
34. Moch, H., Cubilla, A.L., Humphrey, P.A., Reuter, V.E. & Ulbright, T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70, 93-105 (2016).
35. M., Z. Pathology of renal cell carcinomas. in *Renal cell carcinoma*. (ed. In: Rini BI, C.S., editors.) 1-14 (People's Medical Publishing House, Shelton,CT, 2009).
36. Storkel, S., Eble, J.N., Adlakhia, K., *ve ark*. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80, 987-989 (1997).
37. Kim, M.K. & Kim, S. Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 10, 332-338 (2002).
38. GM, F. Diseases of the kidney. in *Urological pathology*. (ed. In: Murphy WM, e.) 464-Philadelphia470 (WB Saunders, Philadelphia, 1997).
39. Fuhrman, S.A., Lasky, L.C. & Limas, C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 6, 655-663 (1982).

40. Ledezma, R.A., Negron, E., Paner, G.P., *ve ark*. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World journal of urology* 34, 687-693 (2016).
41. Eble, J., Sauter, G., Epstein, J. & Sesterhenn, I. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: World Health Organisation Classification of Tumours. (Iarc press Lyon, France, 2004).
42. Srigley, J.R., Delahunt, B., Eble, J.N., *ve ark*. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *The American journal of surgical pathology* 37, 1469-1489 (2013).
43. Gold, P., Fefer, A. & Thompson, J. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. in *Seminars in urologic oncology*, Vol. 14 216-222 (1996).
44. Magera Jr, J.S., Leibovich, B.C., Lohse, C.M., *ve ark*. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 71, 278-282 (2008).
45. Huang, W.C. Impact of nephron sparing on kidney function and non-oncologic mortality. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Vol. 28 568-574 (Elsevier, 2010).
46. Israel, G.M. & Bosniak, M.A. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 28, 1325-1338 (2008).
47. Gong, I.H., Hwang, J., Choi, D.K., *ve ark*. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *The Journal of urology* 187, 344-349 (2012).
48. Yamashita, Y. & Sakamoto, K. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinohon J Urol* 51, 777-781 (1989).
49. Krestin, G., Gross-Fengels, W. & Marincek, B. The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Der Radiologe* 32, 121-126 (1992).
50. Waalkes, S., Becker, F., Schrader, A.J., *ve ark*. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol* 59, 258-263 (2011).
51. Bertini, R., Roscigno, M., Freschi, M., *ve ark*. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 181, 2027-2032 (2009).
52. Novara, G., Ficarra, V., Antonelli, A., *ve ark*. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 58, 588-595 (2010).
53. Heidenreich, A. & Ravery, V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology* 22, 307-315 (2004).
54. Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K. & Wittekind, C. *TNM classification of malignant tumours*, (John Wiley & Sons, 2016).
55. Vardi, M., Ghanem-Zoubi, N.O., Zidan, R., Yurin, V. & Bitterman, H. Venous thromboembolism and the utility of the Padua Prediction Score in patients with sepsis admitted to internal medicine departments. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 11, 467-473 (2013).
56. Barbar, S., Noventa, F., Rossetto, V., *ve ark*. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 8, 2450-2457 (2010).
57. Ljungberg, B., Mehle, C., Stenling, R. & Roos, G. Heterogeneity in renal cell carcinoma and its impact on prognosis-a flow cytometric study. *British journal of cancer* 74, 123-127 (1996).
58. Lughezzani, G., Jeldres, C., Isbarn, H., *ve ark*. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol* 182, 1287-1293 (2009).

59. Terrone, C., Cracco, C., Porpiglia, F., *ve ark*. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *European urology* 49, 324-331 (2006).
60. Leibovich, B.C., Lohse, C.M., Crispen, P.L., *ve ark*. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 183, 1309-1316 (2010).
61. Keegan, K.A., Schupp, C.W., Chamie, K., *ve ark*. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *The Journal of urology* 188, 391-397 (2012).
62. Capitanio, U., Cloutier, V., Zini, L., *ve ark*. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU international* 103, 1496-1500 (2009).
63. Robson, C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 89, 37-42 (1963).
64. Lam, J.S., Shvarts, O. & Pantuck, A.J. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *European urology* 45, 692-705 (2004).
65. Thompson, R.H., Blute, M.L., Krambeck, A.E., *ve ark*. Patients with pT1 renal cell carcinoma who die from disease after nephrectomy may have unrecognized renal sinus fat invasion. *The American journal of surgical pathology* 31, 1089-1093 (2007).
66. Siemer, S., Lehmann, J., Kamradt, J., *ve ark*. Adrenal metastases in 1,635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *The Journal of urology* 171, 2155-2159 (2004).
67. Blute, M.L., Leibovich, B.C., Cheville, J.C., Lohse, C.M. & Zincke, H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 172, 465-469 (2004).
68. Clayman, R.V., Kavoussi, L.R., McDougall, E.M., *ve ark*. Laparoscopic nephrectomy: a review of 16 cases. *Surg Laparosc Endosc* 2, 29-34 (1992).
69. Nadler, R.B., Loeb, S., Clemens, J.Q., *ve ark*. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 175, 1230-1233; discussion 1234 (2006).
70. Kercher, K.W., Heniford, B.T., Matthews, B.D., *ve ark*. Laparoscopic versus open nephrectomy in 210 consecutive patients: outcomes, cost, and changes in practice patterns. *Surg Endosc* 17, 1889-1895 (2003).
71. Hemal, A.K. & Kumar, A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World journal of urology* 27, 89-94 (2009).
72. Uzzo, R.G. & Novick, A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology* 166, 6-18 (2001).
73. Tabayoyong, W., Abouassaly, R., Kiechle, J.E., *ve ark*. Variation in surgical margin status by surgical approach among patients undergoing partial nephrectomy for small renal masses. *The Journal of urology* 194, 1548-1553 (2015).
74. Steinestel, J., Steffens, S., Steinestel, K. & Schrader, A.J. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World journal of surgical oncology* 12, 252 (2014).
75. Gunn, A.J. & Gervais, D.A. Percutaneous ablation of the small renal mass-techniques and outcomes. *Semin Intervent Radiol* 31, 33-41 (2014).
76. Zagoria, R.J. & Childs, D.D. Update on thermal ablation of renal cell carcinoma: oncologic control, technique comparison, renal function preservation, and new modalities. *Current urology reports* 13, 63-69 (2012).

77. Méjean, A., Ravaud, A., Thezenas, S., *ve ark.* Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 379, 417-427 (2018).
78. Alt, A.L., Boorjian, S.A., Lohse, C.M., *ve ark.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 117, 2873-2882 (2011).
79. Heng, D.Y., Xie, W., Regan, M.M., *ve ark.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology* 27, 5794-5799 (2009).
80. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science* 123, 309-314 (1956).
81. Warburg, O. Uber den stoffwechsel der karzinomezellen. *Biochem Z* 152, 309-344 (1924).
82. Koppenol, W.H., Bounds, P.L. & Dang, C.V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* 11, 325-337 (2011).
83. Hanahan, D. & Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell* 144, 646-674 (2011).
84. Levine, A.J. & Puzio-Kuter, A.M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science* 330, 1340-1344 (2010).
85. Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. & Thompson, C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science* 324, 1029-1033 (2009).
86. Agathocleous, M., Love, N.K., Randlett, O., *ve ark.* Metabolic differentiation in the embryonic retina. *Nat Cell Biol* 14, 859-864 (2012).
87. Fiske, B.P. & Vander Heiden, M.G. Seeing the Warburg effect in the developing retina. *Nature cell biology* 14, 790-791 (2012).
88. Hamabe, A., Konno, M., Tanuma, N., *ve ark.* Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 15526-15531 (2014).
89. Icard, P. & Lincet, H. A global view of the biochemical pathways involved in the regulation of the metabolism of cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1826, 423-433 (2012).
90. Wong, N., Ojo, D., Yan, J. & Tang, D. PKM2 contributes to cancer metabolism. *Cancer letters* 356, 184-191 (2015).
91. Zhang, N., Gao, R., Yang, J., *ve ark.* Quantitative Global Proteome and Lysine Succinylome Analyses Reveal the Effects of Energy Metabolism in Renal Cell Carcinoma. *Proteomics* 18, e1800001 (2018).
92. Peng, X.-c., Gong, F.-m., Zhao, Y.-w., *ve ark.* Comparative proteomic approach identifies PKM2 and cofilin-1 as potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets for pulmonary adenocarcinoma. *PloS one* 6(2011).
93. Luo, W., Hu, H., Chang, R., *ve ark.* Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 145, 732-744 (2011).
94. Yang, W., Xia, Y., Hawke, D., *ve ark.* PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis. *Cell* 150, 685-696 (2012).
95. Higashitsuji, H., Itoh, K., Nagao, T., *ve ark.* Reduced stability of retinoblastoma protein by gankyrin, an oncogenic ankyrin-repeat protein overexpressed in hepatomas. *Nat Med* 6, 96-99 (2000).
96. Liu, Y., Higashitsuji, H., Higashitsuji, H., *ve ark.* Overexpression of gankyrin in mouse hepatocytes induces hemangioma by suppressing factor inhibiting hypoxia-inducible factor-1 (FIH-1) and activating hypoxia-inducible factor-1. *Biochem Biophys Res Commun* 432, 22-27 (2013).

97. Man, J.H., Liang, B., Gu, Y.X., *ve ark*. Gankyrin plays an essential role in Ras-induced tumorigenesis through regulation of the RhoA/ROCK pathway in mammalian cells. *J Clin Invest* 120, 2829-2841 (2010).
98. Lewis, K., Valanejad, L., Cast, A., *ve ark*. RNA Binding Protein CUGBP1 Inhibits Liver Cancer in a Phosphorylation-Dependent Manner. *Mol Cell Biol* 37(2017).
99. Higashitsuji, H., Liu, Y., Mayer, R.J. & Fujita, J. The oncoprotein gankyrin negatively regulates both p53 and RB by enhancing proteasomal degradation. *Cell Cycle* 4, 1335-1337 (2005).
100. Sun, W., Ding, J., Wu, K., *ve ark*. Gankyrin-mediated dedifferentiation facilitates the tumorigenicity of rat hepatocytes and hepatoma cells. *Hepatology* 54, 1259-1272 (2011).
101. Qin, X., Wang, X., Liu, F., *ve ark*. Gankyrin activates mTORC1 signaling by accelerating TSC2 degradation in colorectal cancer. *Cancer Lett* 376, 83-94 (2016).
102. Wang, G.L., Shi, X., Haefliger, S., *ve ark*. Elimination of C/EBPalpha through the ubiquitin-proteasome system promotes the development of liver cancer in mice. *J Clin Invest* 120, 2549-2562 (2010).
103. Umemura, A., Itoh, Y., Itoh, K., *ve ark*. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47, 493-502 (2008).
104. Chen, J., Bai, M., Ning, C., *ve ark*. Gankyrin facilitates follicle-stimulating hormone-driven ovarian cancer cell proliferation through the PI3K/AKT/HIF-1alpha/cyclin D1 pathway. *Oncogene* 35, 2506-2517 (2016).
105. Dong, L.W., Yang, G.Z., Pan, Y.F., *ve ark*. The oncoprotein p28GANK establishes a positive feedback loop in beta-catenin signaling. *Cell Res* 21, 1248-1261 (2011).
106. Zheng, T., Hong, X., Wang, J., *ve ark*. Gankyrin promotes tumor growth and metastasis through activation of IL-6/STAT3 signaling in human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 59, 935-946 (2014).
107. Nagao, T., Higashitsuji, H., Nonoguchi, K., *ve ark*. MAGE-A4 interacts with the liver oncoprotein gankyrin and suppresses its tumorigenic activity. *J Biol Chem* 278, 10668-10674 (2003).
108. Liu, R., Li, Y., Tian, L., *ve ark*. Gankyrin drives metabolic reprogramming to promote tumorigenesis, metastasis and drug resistance through activating beta-catenin/c-Myc signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 443, 34-46 (2019).
109. Kim, S.P., Weight, C.J., Leibovich, B.C., *ve ark*. Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology* 78, 1101-1106 (2011).
110. Wang, C., Li, Y., Chu, C.-m., *ve ark*. Gankyrin is a novel biomarker for disease progression and prognosis of patients with renal cell carcinoma. *EBioMedicine* 39, 255-264 (2019).
111. Meng, Y., He, L., Guo, X., *ve ark*. Gankyrin promotes the proliferation of human pancreatic cancer. *Cancer Lett* 297, 9-17 (2010).
112. Kim, Y.H., Kim, J.H., Choi, Y.W., *ve ark*. Gankyrin is frequently overexpressed in breast cancer and is associated with ErbB2 expression. *Exp Mol Pathol* 94, 360-365 (2013).
113. Jing, H., Zhang, G., Meng, L., *ve ark*. Gradually elevated expression of Gankyrin during human hepatocarcinogenesis and its clinicopathological significance. *Sci Rep* 4, 5503 (2014).
114. Fu, J., Chen, Y., Cao, J., *ve ark*. p28GANK overexpression accelerates hepatocellular carcinoma invasiveness and metastasis via phosphoinositol 3-kinase/AKT/hypoxia-inducible factor-1alpha pathways. *Hepatology* 53, 181-192 (2011).
115. Tang, S., Qin, J., Liu, W., *ve ark*. Overexpression of p28GANK accelerates the metastasis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 11, 4291-4296 (2015).

116. Huang, B., Cai, W., Wang, Q., *ve ark*. Gankyrin Drives Malignant Transformation of Gastric Cancer and Alleviates Oxidative Stress via mTORC1 Activation. *Oxid Med Cell Longev* 2018, 9480316 (2018).
117. Wang, W.P., Yan, X.L., Li, W.M., *ve ark*. Clinicopathologic features and prognostic implications of Gankyrin protein expression in non-small cell lung cancer. *Pathol Res Pract* 211, 939-947 (2015).
118. Wu, Q., He, F., Yang, P., *ve ark*. [Association of gankyrin protein expression in human colorectal cancer with postoperative prognosis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 18, 611-615 (2015).
119. Zhen, C., Chen, L., Zhao, Q., *ve ark*. Gankyrin promotes breast cancer cell metastasis by regulating Rac1 activity. *Oncogene* 32, 3452-3460 (2013).
120. Zhao, X., Liu, F., Zhang, Y. & Li, P. Prognostic and clinicopathological significance of Gankyrin overexpression in cancers: evidence from a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9, 1961-1968 (2016).
121. Zhang, J., Yang, Y., Zhang, Z., *ve ark*. Gankyrin plays an essential role in estrogen-driven and GPR30-mediated endometrial carcinoma cell proliferation via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *Cancer Lett* 339, 279-287 (2013).
122. Liu, Y., Zhang, J., Qian, W., *ve ark*. Gankyrin is frequently overexpressed in cervical high grade disease and is associated with cervical carcinogenesis and metastasis. *PLoS one* 9, e95043 (2014).
123. Wang, Y., Zhang, X., Zhang, Y., *ve ark*. Overexpression of pyruvate kinase M2 associates with aggressive clinicopathological features and unfavorable prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 16, 839-845 (2015).
124. Liu, X., Zhu, Q., Guo, Y., *ve ark*. LncRNA LINC00689 promotes the growth, metastasis and glycolysis of glioma cells by targeting miR-338-3p/PKM2 axis. *Biomed Pharmacother* 117, 109069 (2019).
125. Zheng, Y.L., Li, L., Jia, Y.X., *ve ark*. LINC01554-Mediated Glucose Metabolism Reprogramming Suppresses Tumorigenicity in Hepatocellular Carcinoma via Downregulating PKM2 Expression and Inhibiting Akt/mTOR Signaling Pathway. *Theranostics* 9, 796-810 (2019).
126. Xu, Q., Tu, J., Dou, C., *ve ark*. HSP90 promotes cell glycolysis, proliferation and inhibits apoptosis by regulating PKM2 abundance via Thr-328 phosphorylation in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 16, 178 (2017).
127. Wu, J., Hu, L., Chen, M., *ve ark*. Pyruvate kinase M2 overexpression and poor prognosis in solid tumors of digestive system: evidence from 16 cohort studies. *Onco Targets Ther* 9, 4277-4288 (2016).
128. Cao, N., Li, M., Han, J., Wang, Y. & Wang, X. rs61991156 in miR-379 is associated with low capability of glycolysis of gastric cancer by enhanced regulation of PKM2. *Cancer Cell Int* 18, 92 (2018).
129. Zheng, B., Liu, F., Zeng, L., *ve ark*. Overexpression of Pyruvate Kinase Type M2 (PKM2) Promotes Ovarian Cancer Cell Growth and Survival Via Regulation of Cell Cycle Progression Related with Upregulated CCND1 and Downregulated CDKN1A Expression. *Med Sci Monit* 24, 3103-3112 (2018).
130. Liu, Z.X., Hong, L., Fang, S.Q., *ve ark*. Overexpression of pyruvate kinase M2 predicts a poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Tumour Biol* 37, 14923-14928 (2016).
131. Hillis, A.L., Lau, A.N., Devoe, C.X., *ve ark*. PKM2 is not required for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Metab* 6, 17 (2018).

132. Luo, T., Fu, J., Xu, A., *ve ark*. PSMD10/gankyrin induces autophagy to promote tumor progression through cytoplasmic interaction with ATG7 and nuclear transactivation of ATG7 expression. *Autophagy* 12, 1355-1371 (2016).
133. Zhu, H., Luo, H., Zhu, X., *ve ark*. Pyruvate kinase M2 (PKM2) expression correlates with prognosis in solid cancers: a meta-analysis. *Oncotarget* 8, 1628-1640 (2017).
134. Jahangiri, R., Mosaffa, F., EmamiRazavi, A., Gharib, M. & Jamialahmadi, K. Increased Expression of Gankyrin and Stemness Factor Oct-4 are Associated with Unfavorable Clinical Outcomes and Poor Benefit of Tamoxifen in Breast Carcinoma Patients. *Pathol Oncol Res* (2019).
135. Sakurai, T., Komeda, Y., Nagai, T., *ve ark*. Gankyrin Contributes to Tumorigenesis and Chemoresistance in Sporadic Colorectal Cancer. *Digestion* 100, 192-200 (2019).
136. Sakurai, T., Yada, N., Hagiwara, S., *ve ark*. Gankyrin induces STAT3 activation in tumor microenvironment and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 108, 1996-2003 (2017).
137. Li, H., Zhang, J., Zhen, C., Yang, B. & Feng, L. Gankyrin as a potential target for tumor therapy: evidence and perspectives. *Am J Transl Res* 10, 1949-1960 (2018).
138. Chao, T.K., Huang, T.S., Liao, Y.P., *ve ark*. Pyruvate kinase M2 is a poor prognostic marker of and a therapeutic target in ovarian cancer. *PloS one* 12, e0182166 (2017).