

Böbrek tümörlü hastalarda VHL gen mutasyonu

VHL gene mutation in patients with renal tumors

Raşit Altıntaş¹, Asude Alpman Durmaz², Burak Turna³, Hüseyin Onay², Ferda Özkinay², İbrahim Kadri Cüreklibatır³

¹Bucak Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Burdur

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Bu çalışma ile böbrek tümöründe VHL geninde mutasyonların ve bu mutasyonlar ile tümör tipi ve patolojik evre arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Şubat 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü ön tanısıyla ablatif cerrahi uygulanan 40 hasta (20 erkek, 20 kadın; yaş ortalaması 59) rastgele seçildi. Hastaların 29'una açık radikal nefrektomi, 5'ine açık parsiyel nefrektomi, 2'sine ise laparoskopik radikal nefrektomi yapıldı. Patoloji sonucu malign böbrek tümörü gelmeyen 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Aynı dönemde üroloji kliniğinde opere edilen ve malignite kuşkusu uyandıracak bulgusu olmayan 37 hasta (21 erkek, 16 kadın; yaş ortalaması 61) kontrol grubu olarak belirlendi. Preoperatif dönemde VHL gen mutasyonları incelendi.

Bulgular: Tümörlerin 2002 TNM evrelemesi; 8 (%22) hastada T1a, 11 (%31) hastada T1b, 3 (%8) hastada T2, 9 (%25) hastada T3a, 3 (%8) hastada T3b, 2 (%6) hastada ise T4 idi. Hastaların 28'i (%78) N0, 5'i (%14) N1, 3'ü (%8) ise N2 olarak değerlendirilirken, 5 (%14) hasta M1 olarak tespit edildi. Histolojik olarak 18 (%50) hastada şeffaf hücreli karsinom, 3 (%8.3) hastada kromofob hücreli karsinom, 3 (%8.3) hastada papiller tip 1 karsinom saptandı. Genetik olarak 6 hastada daha önce mutasyon olarak tanımlanmamış heterozigot değişiklik (2 hastada Q167Q ve V181V birleşik heterozigotluğu, 2 hastada P61P heterozigotluğu, 1 hastada L129L heterozigotluğu, 1 hastada P61P heterozigotluğu) görüldü. Bu değişikliklerin hiçbirisi aminoasit değişikliğine neden olmadı.

Sonuç: Çalışmamızda hiçbir hastada VHL mutasyonu saptanmadı. Bu durum Türklerin genetik yapısındaki farklılığa ya da hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Sunulan çalışma, ilerde yapılacak tümör dokusu ve Türk popülasyonunda VHL gen polimorfizmi çalışmaları için öncü olacaktır.

Anahtar sözcükler: Böbrek tümörü; mutasyon; VHL geni.

Abstract

Objective: This study aimed to determine VHL gene mutations and the relation of these mutations to type and pathological stage of renal tumors.

Materials and methods: Forty patients (20 males, 20 females; mean age 59 years) who underwent ablative surgery for renal tumor prediagnosis between February 2009-November 2009 in of Ege University School of Medicine, Department of Urology were randomly selected. Twenty-nine of the patients underwent radical nephrectomy, 5 underwent partial nephrectomy, and 2 patients underwent laparoscopic radical nephrectomy. Four patients whose pathological outcome was not malign kidney tumor have been excluded from the study. Thirty-eight patients (21 males, 16 females; mean age 61 years) who underwent any surgeries in Department of Urology and showed no malignance suspicion in the same time period were included in control group. VHL gen mutations were analyzed preoperatively.

Results: According to 2002 TNM staging, 8 (22%) patients were T1a, 11 (31%) patients were T1b, 3 (8%) patients were T2, 9 (25%) patients were T3a, 3 (8%) patients were T3b, and 2 (6%) patients were T4 stage. Twenty-eight (78%) patients were N0, 5 (14%) patients were N1, and 3 (8%) patients were N2. Five (14%) patients was at M1 stage. Histologically, 18 (50%) patients had clear cell carcinoma, 3 (8.3%) patients had chromofob cell carcinoma, and 3 (8.3%) patients had papillary cell type 1 carcinoma. Genetic analysis showed that 6 individuals had heterozygote change described previously as mutation (Q167Q and V181V linked heterozygote in 2 patients, P61P heterozygote in 2 patients, L129L heterozygote in 1 patient, and P61P heterozygote in 1 patient). None of these changes resulted in the change of aminoacids.

Conclusion: VHL gene mutation was not detected in our study population, which may be result of the genetical characteristics of Turkish population or small sample size. The present study would be a pioneer for future studies on tumor tissue and VHL gene polymorphism in Turkish population.

Key words: Mutation; renal tumor; VHL gene.

Ürolojik tümörler arasında 3. en sık ölüm nedeni olan renal hücreli karsinom, tüm erişkin tümörlerinin %2'sini oluşturmaktadır.^[1] Kaynaklandığı yer, progresyon ve tümörlerin karakteristiklerinden edinilen bilgilerin katkısıyla sınıflandırma ve tanıda ilerlemeyi sağlayan sitogenetik ve moleküler teknikler geliştirilmiştir. Çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmaktadır, %4 kadarı ise ailesel olarak ortaya çıkan von Hippel-Lindau (VHL) hastalığının bir komponenti olarak ortaya çıkmaktadır. VHL genindeki germline mutasyonlar insanlarda retinal ve santral sinir sistemi hemanjioblastomları ile karakterize ailesel kanser sendromuna neden olmaktadır. VHL hastalığı otozomal dominant olarak kalıtılan, multi-sistemik, retinal (%41-59), santral sinir sistemi hemanjioblastomlarına (%57-60), renal hücreli kanserlere (%24-28), feokromasitomaya (%7-19) ve diğer organlarda tümörlere predispozisyonla karakterize ailesel kanser sendromlarından biridir.^[2] Biallelik VHL gen defektleri sporadik şeffaf böbrek hücreli tümörlerin (BHT) yaklaşık %75'inde bulunmaktadır.^[1] VHL geni 3p25-26 bölgesinde lokalize 3 ekzonlu bir gendir. VHL genindeki mutasyonlar ile tümör tipinin belirlenmesi ve hastalığın prognozu arasında korelasyon bildirilmektedir.^[1] Mutasyonun gen içindeki yerleşiminin tümörün tipini, boyutunu ve agresif seyredip seyretmeyeceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Hastalığın seyri süresince hastanın kendisinde olduğu kadar sonraki kuşaklarda mutasyon taraması ile erken tanı ve tedavi imkanlarının uygulanması gerçekleşecektir. Tüm ekzonlarının çoğaltılabilir olması ve her hastada yeni bir mutasyon ortaya çıkarılabiliyor olması nedeniyle mutasyon tespiti dizi analizi yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Her hastaya dizi analizi uygulanması maddi yük getirecek bir işlem olduğundan dizi analizi öncesinde sadece belirlenen bölgelerin seçilmesi işlemi "single-strand conformation polymorphism" (SSCP) veya "denaturing high-performance liquid chromatography" (DHPLC) gibi işlemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemlerde normalden farklılık gösteren diziler seçilebilmekte ancak farklılığı yaratan tespit edilememektedir. Farklılığı yaratan mutasyonun tespit edilebilmesi amacıyla seçilen bölge dizi analizi ile değerlendirilmektedir.

Bu çalışma ile böbrek tümörlü hastaların preoperatif dönemde alınan kan örneklerinde VHL gen mutasyonlarının tespit edilmesi ve mutasyonlar ile tümör tipi arasında ilişki kurulması, ayrıca VHL genindeki mutasyonların patolojik evrelere göre ilişkilerinin gösterilmesi planlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Hasta seçimi

Bu çalışmaya Şubat 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü ön tanısıyla opere edilen 40 hasta dahil edildi. Aynı dönemde Üroloji Kliniğinde opere edilen ve anamnezinde, fizik muayenesinde, temel hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testlerinde ve tüm batın ultrasonografik (USG) incelemede malignite kuşkusunu uyandıracak bulgusu olmayan 38 hasta rasgele kontrol grubu olarak belirlendi. Patoloji sonucu ürotelyal karsinom ve benign gelen hastalar çalışma harici bırakıldı. Hasta grubundan ve kontrol grubundan preoperatif dönemde genetik inceleme amacı ile EDTA'lı tüpe kan alındı ve hasta grubunda -20°C'de patoloji sonuçları kesin olarak belirleninceye kadar muhafaza edildi.

Klinik değerlendirme

Tüm hastaların klinik protokol numaraları, cinsiyet, yaş, meslek, semptom varlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, bağımlılık yaratan madde kullanım öyküsü, ek hastalık öyküsü, özgeçmiş ve soy geçmişte kanser öyküsü, ailede böbrek kanseri öyküsü sorgulanarak kayıt altına alındı. Ayrıca preoperatif dönemde tüm hastalarda posteroanterior akciğer grafisi, üre kreatinin değerleri, karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram tetkikleri, tüm batın USG yapılarak kayıt altına alındı. Hasta grubuna preoperatif evreleme amacı ile ek olarak tüm abdomen bilgisayarlı tomografi (BT), gerekli görülen hastalarda ise tüm abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MRG), toraks BT ve pozitron emisyon-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) yapıldı.

Patolojik değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların böbrek spesmenleri öncelikle mikroskopik olarak primer tümör boyutu ve multifokalite varlığı açısından incelendi. Daha sonra spesmenler 3 mm'lik aralıklarla ince kesitler yapılarak incelendi. Tümörlerin histolojik sınıflaması Union Internationale Contra le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)'e göre, tümör nükleer derecelendirmesi ise Fuhrman dereceleme sistemine göre yapıldı. Tüm hastaların evreleri TNM 2002 sistemine, tümör dereceleri Fuhrman dereceleme sistemine ve histolojik tip sınıflandırmaları Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 BHT sınıflandırmasına göre güncelleştirildi.

Genetik değerlendirme

Her olgudan, DNA analizi için 2 cc periferik kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. EDTA'lı kanlardan standart teknikler kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Aşağıda belirtilen primer setleri kullanıldı: VHL1F, 5'-AGCGCGTTCCATCCTCTAC-3'; VHL1R, 5'-GCTTCA GACCGTGCTATCGT-3'; VHL2F, 5'-GAGGTTTCACCA CGTTAGCC-3'; VHL2R, 5'-AGCCCAAAGTGCTTTTG AGA-3'; VHL3F, 5'-CAGAGGCATGAACACCATGA-3'; ve VHL3R, 5'-AAGGAAGGAACCAGTCCTGT-3'. PCR koşulları 95°C'de 15 dakika, 35 siklus 95°C'de 1 dakika, ekzon 1-3 için 56°C'de 1 dakika, ve 72°C'de 1 dakika olarak GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, ABD) PCR aletinde gerçekleştirildi. PCR ürünleri BigDye1 Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit kullanılarak sekans reaksiyonu gerçekleştirildikten sonra QIA Quick PCR Purification Kiti (QIA-GEN) kullanılarak purifiye edildi. ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, ABD) kapiller otomatik sekans sisteminde ürünler yürütüldü.

Bulgular

Çalışmaya böbrek tümörü ön tanısı ile dahil edilen 40 hastanın 20'si erkek 20'si kadın idi. Bu hastalardan kadınların 3'ünde, erkeklerin ise 1'inde patoloji sonucu BHT dışı patoloji (1 hasta eozinofilik hücreli multipl renal neoplazm, 1 hasta onkositom, 1 hasta ürotelyal karsinom invazif yüksek dereceli, 1 hasta anjiomiyolipoma) gelmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda ise toplam hasta sayısı 37, erkek sayısı 21, kadın sayısı ise 16 olarak saptandı. Hasta grubunda yaş ortalaması 59, kontrol grubunda 61 olarak belirlendi. Hasta grubundaki hastaların 18'i asemptomatik idi ve diğer nedenlerle yapılan görüntülemeler sırasında insidental olarak BHT tanısı almışlardı. Ortalama VKİ hasta grubunda 26.32 kg/m², kontrol grubunda ise 27.51 kg/m² olarak belirlendi. Hasta grubunun 16'sında, kontrol grubunun ise 12'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hasta ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirisinde bağımlılık yaratan madde kullanım öyküsü ve kanser öyküsü yoktu. Yalnızca hasta grubunda 2 hastanın birinci derece akrabasında malign melanom öyküsü bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun üre-kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve başlıca hemogram değerleri ortalaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ünde tümörün sol tarafta, 12'sinde ise sağ tarafta olduğu görüldü. Hastaların 29'una açık radikal nefrektomi, 5'ine açık parsiyel nefrektomi, 2'sine ise laparoskopik radi-

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal değerleri (ort.)

	Hasta grubu	Kontrol grubu
Üre (mg/dL)	42.3	41
Kreatinin (mg/dL)	1.03	1.12
ALT (U/L)	23.5	20
AST (U/L)	23.3	21.6
Beyaz küre (K/uL)	8,611	7,306
Hemoglobin (g/dL)	12.7	13.3
Hematokrit (%)	39.1	40.7
Trombosit (K/uL)	266,388	273,513

Tablo 2. Hasta grubuna uygulanan cerrahi tedaviler ve tümör özellikleri

		n
Cerrahi tedavi	Açık radikal nefrektomi	29
	Açık parsiyel nefrektomi	5
	Laparoskopik radikal nefrektomi	2
T evresi	T1a	8
	T1b	11
	T2	3
	T3a	9
	T3b	3
N evresi	T4	2
	N0	28
	N1	5
	N2	3
M evresi	M0	31
	M1	5
Histolojik inceleme	Şeffaf hücreli BHT	18
	Kromofob BHT	3
	Papiller tip 1 BHT	3
	Müsinöz tübüler içsi hücreli BHT	2
	Papiller tip 2	1
	Sınıflandırılmayan BHT	1
	Skuamöz hücreli karsinom	1
	Mikst tip	5
	Sarkomatooid BHT	1
	Multiloküler kistik BHT	1

BHT: Böbrek hücreli tümör.

kal nefrektomi yapılmıştır. Hastalara yapılan cerrahi tedaviler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tümörlerin 2002 TNM evrelemesine göre dağılımı incelendiğinde 8 (%22) hastada evre T1a, 11 (%31) hastada T1b, 3 (%8) hastada T2, 9 (%25) hastada T3a, 3 (%8) hastada T3b, 2 (%6) hastada ise T4 saptandı. Evre T3c olarak değerlendirilen hasta yoktu. Hastaların 28’i (%78) N0, 5’i (%14) N1, 3’ü (%8) ise N2 olarak değerlendirilirken, 5 (%14) hasta M1 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tüm böbrek spesmenleri histolojik olarak UICC ve AJCC sınıflandırma sistemi ile incelendiğinde 18 (%50) hastada şeffaf hücreli BHT, 3 (%8.3) hastada kromofob hücreli BHT, 3 (%8.3) hastada papiller tip 1 BHT, 2 (%5.5) hastada müsinöz tübüler içsi hücreli BHT, 1 (%2.7) hastada papiller tip 2 BHT, 1 (%2.7) hastada sınıflandırılmayan BHT, 1 (%2.7) hastada skuamöz hücreli karsinom, 1 (%2.7) hastada sarkomatoid BHT, 1 (%2.7) hastada multiloküler kistik BHT ve 5 (%13.8) hastada mikst tip BHT saptanmıştır (Tablo 2).

Fuhrman derecelendirmesine göre yapılan değerlendirmede, 1 (%4.5) hastada derece 1, 8 (%36.3) hastada derece 2, 7 (%31.8) hastada derece 3, 6 (%27.2) hastada derece 4 tespit edilmiştir.

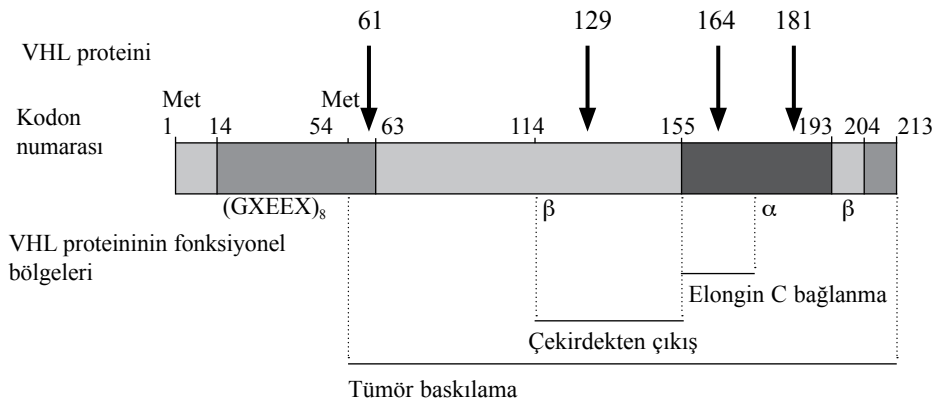
Spesmenler multifokalite açısından incelendiğinde 3 (%8.3) hastada 1’den fazla tümör odağı olduğu saptanmıştır. Tümörler psödokapsül varlığı açısından

incelendiğinde ise 16 (%44.4) hastada psödokapsül saptanmıştır.

Spesmenlerin cerrahi sınır tümör devamlılığı açısından incelenmesi ile 4 (%11.1) hastada pozitiflik bulunmuştur. Bu hastalardan 1’i T1a hastaya yapılan parsiyel nefrektomi sonucu görülürken, diğer 3’ü T3a ve üzeri evre hastalardır.

Kontrol grubu hastalar tanı açısından incelendiğinde 18 (%48.6) hasta ürolitiazis, 11 (%29.7) hasta benign prostat hiperplazisi, 3 (%8.1) hasta üretra darlığı, 3 (%8.1) hasta inkontinans, 1 (%2.7) hasta hidronefroz, 1 (%2.7) hasta ise nonfonksiyone böbrek olarak tespit edilmiştir.

Hastaların genetik inceleme sonuçları incelendiğinde ise toplam 6 hastada heterozigot değişiklik (2 hastada 167. kodonda glutamin aminoasidinde değişikliğe yol açmayan Q167Q ve 181. kodonda valin aminoasidinde değişikliğe yol açmayan V181V birleşik heterozigotluğu, 2 hastada 61. kodonda prolin aminoasidinde değişikliğe yol açmayan P61P heterozigotluğu, 1 hastada 129. kodonda lösin aminoasidinde değişikliğe yol açmayan L129L heterozigotluğu, 1 hastada 61. kodonda prolin aminoasidinde değişikliğe yol açmayan P61P heterozigotluğu) görülmüştür (Şekil 1). Bu değişikliklerin hiçbirisi aminoasit değişikliğine neden olmamıştır. Bunlardan bir tanesi (P61P heterozigot değişiklik) daha önceden rs5030651 polimorfizmi olarak tanımlanmakla birlikte diğerleri hakkında polimorfizm veya mutasyon olup olmadıkları konusunda henüz bir veri bulunmamakta-



Şekil 1

Heterozigot değişiklik görülen alanların VHL proteini üzerinde fonksiyonel alanlar ile birlikte gösterimi. (GXEEX)8 verisi, VHL proteininin alfa ve beta gibi alt ünitesidir. En terminal bölgesinde bulunmaktadır. İnsanda asidik tekrar motifinin 8 kopya halinde bulunduğu gösterilmiştir. Primatlarda daha yüksek sayıda tekrar bulunmaktadır.

Tablo 3. Heterozigot değişiklik saptanan hastalar

	V9	V12	V15	V18	V19	V35
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek	Kadın
Yaş	69	48	73	69	78	61
Meslek	Memur	Memur	Ev hanımı	Memur	Memur	Ev hanımı
VKİ (kg/m ²)	24.6	17.5	27.8	29.6	27	29.5
Heterozigot değişiklik	P61P Ekzon 1	Q164Q V181V Ekzon 3	Q164Q V181V Ekzon 3	V181V Ekzon 3	P61P Ekzon 1	L129L Ekzon 2
Sigara	+	+	-	-	-	-
Ailede kanser öyküsü	-	-	-	-	-	-
Tümör tarafı	Sol	Sol	Sağ	Sağ	Sol	Sağ
T evresi	1b	3a	1b	1b	3b	2
N evresi	0	1	0	0	0	0
M evresi	0	1	0	0	0	0
Psödokapsül	+	+	+	+	-	-
Cerrahi sınır	-	-	-	-	-	-
Multifokalite	-	-	-	-	-	-
Histoloji	Şeffaf hücreli BHT	Şeffaf hücreli BHT	Şeffaf hücreli BHT	Şeffaf hücreli BHT	Şeffaf hücreli BHT, Sarkomatoid içerik	Müsinöz tübüler içişli hücreli karsinom
Fuhrman derecesi	3	3	2	3	4	2

VKİ: Vücut kitle indeksi, BHT: Böbrek hücreli tümör.

dır (Şekil 2). Heterozigot değişiklik saptanan hastaların detaylı bilgileri ise Tablo 3’de verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalarda ise VHL geninde herhangi bir genetik değişiklik veya mutasyon saptanmamıştır.

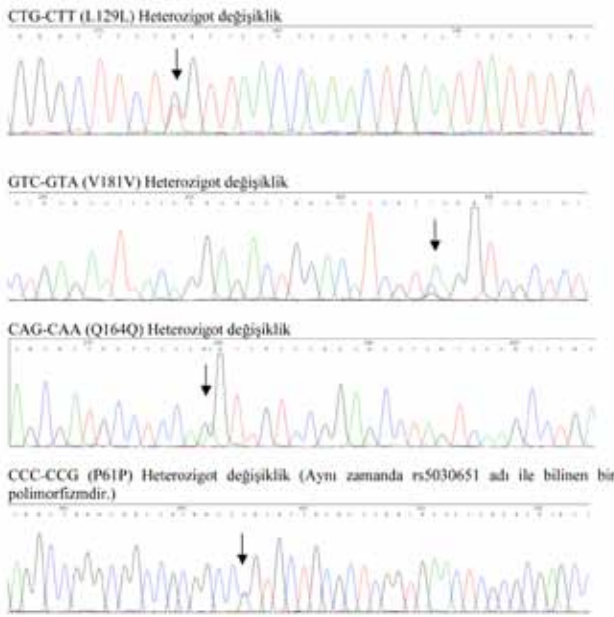
Tartışma

VHL geninin 1990’lı yılların başlarında tanımlanmasının ardından metastatik BHT tedavisinde ortaya çıkan gelişmeler dikkat çekicidir. Özellikle son 10 yılda hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) yolağının tanımlanması ile hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması ve hasta yaşam sürelerine olan katkıları metastatik BHT tedavisinde çığır açmıştır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen metastatik BHT bulunan hastaların çok büyük bir bölümü hayatlarını kaybetmektedir. Bu nedenle VHL geninin fonksiyonlarının, mutasyonlarının ve fenotip ilişkilerinin daha net olarak ortaya konması daha etkili tedavi seçeneklerinin belirlenmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmada sporadik BHT tanısı alan hastaların kan örneklerinde VHL gen mutasyonları belirlenmiş ve fenotip genotip ilişkisi kurulması amaçlanmıştır. Bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmalarda farklı

sonuçlar elde edilmiştir. Gnarr ve ark.^[3] 98 hastanın 56’sında (%57) VHL mutasyonu saptamışlardır. Benzer çalışmalarda Shuin ve ark.^[4] 39 hastanın 22’sinde (%56), Foster ve ark.^[5] 56 hastanın 30’unda (%46), Brauch ve ark.^[6] 151 hastanın 68’inde (%45), Hamano ve ark.^[7] 59 hastanın 25’inde (%42.4), Schraml ve ark.^[8] 113 hastanın 38’inde (%34) ve Giménez-Bachs ve ark.^[9] 96 hastanın 21’inde (%21.9) mutasyon saptamışlardır. Bu çalışmalarda genetik incelemeler tümör spesmenlerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirisinde daha önceden belirlenmiş mutasyonların saptanmaması ve sadece heterozigot değişiklikler bulunması, hasta sayısının kısıtlı olmasından veya tümör dokusu yerine sadece hasta kan örneklerinden inceleme yapmış olmamızdan kaynaklanabilir. Çalışma maliyetindeki artışlar nedeniyle tümör spesmenindeki VHL gen mutasyonu incelemeleri yapılamadı.

SSCP gibi basit ve kolay tekniklerin düşük duyarlılığı bazı çalışmalarda mutasyonların belirlenmesinde yetersizlik nedeni olarak bildirilmiştir.^[10] Ancak bizim çalışmamızda güvenilirlik oranı %98’in üzerinde olan dizin analizi kullanılmış olması bu olasılığı dışlamaktadır.



Şekil 2

Kapiller otomatik sekans sisteminde yürütülen ürünlerden heterozigot değişiklik saptanan hastalardan ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, ABD) ile alınan örnek görüntüler.

VHL gen mutasyonunun %17.9 olarak saptandığı bir başka çalışmada VHL gen mutasyonu görülmeden ortaya çıkan böbrek tümörlerinde mutasyonların bir kısmının diğer tümör süpresör alanlardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir.^[11] VHL ekspresyonunda değişikliğe neden olmayan, VHL lokusu komşuluğunda ve kromozom 3 kısa kolunun farklı yerlerinde heterozigosite kaybı ile kendini gösteren bu alanlarda tümör süpresör genler olabilir ve VHL geni ile beraber böbrek tümörü karsinogenezinden sorumlu olabilir. Literatürde sporadik BHT hastalarında VHL promotor bölgesinde görülen hipermetilasyon oranı %11-19 olarak belirtilmiştir.^[12] Çalışmamızda hastalarda mutasyon saptanmamasına rağmen tümör oluşması VHL geni dışında diğer tümör süpresör genlerindeki değişikliklere, VHL genindeki promotor bölgesindeki mutasyonlara veya VHL geninin metilasyon paternini değiştiren durumlara bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda bugüne kadar tümör boyutu, nükleer derece veya evre (pT, pN, pM) gibi patolojik parametreler ve klinik bulgular ile VHL gen değişiklikleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak bazı otörler VHL gen değişiklikleri ile evre pT3 arasında ilişki olabileceğini belirtmişlerdir.^[6] Promotor bölgenin mutasyonlarının daha küçük tümör ve daha düşük nükleer grade, ekzon 3 anomalilerinin ise daha

büyük tümör, daha yüksek nükleer grade, daha ileri evre ve daha agresif tümör ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[10] Bizim çalışmamızda da hasta sayısı az olsa da heterozigot değişiklikler ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, literatürde ülkemizde sporadik böbrek tümürlü hastalarda VHL gen mutasyonlarının veya polimorfizmlerinin araştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamızda hastaların hiçbirisinde VHL mutasyonunun saptanmamış olması Türklerin genetik yapısındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca yurtdışı kaynaklı çalışmalar ile kıyaslandığında hasta sayısının az olması ve hastaların sadece kan örneklerinde inceleme zorunluluğu, VHL mutasyonu saptanmamasına neden olarak gösterilebilir. Sunulan çalışma, gelecekte sağlıklı Türk popülasyonunda VHL gen polimorfizmlerinin saptanmasında ve tümör dokusu çalışmaları ile birleştirilerek mutasyonların tanımlanmasında öncülük edecek bir çalışma olarak düşünülmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, et al., editors. Campbell's Urology, 8th edition Philadelphia: W. B. Saunders; 2002. p. 2672-731.
2. Grawitz P. Die sogenanntes lipome der niere. [Article in German] Virchows Arch 1883;93:39.
3. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet 1994;7:85-90. [\[CrossRef\]](#)
4. Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, et al. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. Cancer Res 1994;54:2852-5.
5. Foster K, Prowse A, van den Berg A, Fleming S, Hulsbeek MM, Crossey PA, et al. Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma. Hum Mol Genet 1994;3:2169-73. [\[CrossRef\]](#)
6. Brauch H, Weirich G, Brieger J, Glavac D, Rödl H, Eichinger M, et al. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. Cancer Res 2000;60:1942-8.

7. Hamano K, Esumi M, Igarashi H, Chino K, Mochida J, ISHIDA And H, et al. Biallelic inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167:713-7. [\[CrossRef\]](#)
 8. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, Sonnet S, Kully C, Gasser T, et al. VHL mutations and their correlation with tumor cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002;196:186-93. [\[CrossRef\]](#)
 9. Giménez-Bachs JM, Salinas-Sánchez AS, Sánchez-Sánchez F, Lorenzo-Romero JG, Donate-Moreno MJ, Pastor-Navarro H, et al. Determination of VHL gene mutations in sporadic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:1051-7. [\[CrossRef\]](#)
 10. Barnabas N, Amin MB, Pindolia K, Nanavati R, Amin MB, Worsham MJ. Mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene refine differential diagnostic criteria in renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2002;80:52-60. [\[CrossRef\]](#)
 11. Tsutsumi H, Miyamoto C, Furuichi Y, Yoshiike M, Nozawa S, Iwamoto T. VHL tumor suppressor gene: its mutation and protein level in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10:1357-61.
 12. Martinez A, Fullwood P, Kondo K, Kishida T, Yao M, Maher ER, et al. Role of chromosome 3p12–p21 tumour suppressor genes in clear cell renal cell carcinoma: analysing of VHL dependent and VHL independent pathways of tumorigenesis. *Mol Pathol* 2000 53:137-44. [\[CrossRef\]](#)
- Yazışma (Correspondence):** Uzm. Dr. Raşit Altıntaş.
Bucak Devlet Hastanesi, Üroloji Polikliniği, Bucak 35100 Burdur, Türkiye.
Tel: 0533 337 32 34 e-posta: rasitaltintas@yahoo.com
doi:10.5152/tud.2011.037