

## Bölüm 2

# HEREDİTER RENAL HÜCRELİ KANSER SENDROMLARI

Haktan Bağış ERDEM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine ek olarak genetik sebepler de renal hücreli kanserlerin etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Herediter renal hücreli kanser sendromlarının tüm renal hücreli kanserler içerisindeki oranı %5-8 civarındadır. Moleküler genetik tanı olanaklarının gelişmesi sonucunda hastaların rutin tanıda genetik hastalıkları tanı merkezlerine ulaşabilme şansı artmış, daha önce tanı almamış kanser ailelerinin tespit edilmesiyle bu oranın daha da yukarı çıkabileceği ortaya konmuştur.

Moleküler genetik tanı yöntemleri arasında en güncel ve en popüler olarak kullanılan yöntem “Yeni Nesil DNA Dizileme” yöntemidir. Bu yöntem DNA dizilerinin eş zamanlı ve paralel olarak okunmasını sağlayan yüksek veri çıktılı bir yöntemdir. Tek seferde milyonlarca DNA parçasının okunmasına olanak verir. DNA'ya ait nükleotid diziliminin belirlenmesi; ilgili DNA bölgesinin hangi proteini kodladığına ait bilgilerin elde edilmesinde, protein kodlayıcı bölgeler olan ekzonların ve düzenleyici görev yapan intronların ortaya çıkarılmasında, gen aktivitesini kontrol eden bölgelerin tanımlanmasında, spesifik DNA dizilerinin belirlenerek farklı türler arası akrabalık ilişkilerinin tanımlanmasında kullanılmaktadır. Şu anda kullanılan yeni nesil DNA dizileme sistemleriyle yüksek doğrulukla, hızlı bir şekilde dizileme yapabilmek mümkündür <sup>(1)</sup>.

Herediter kanserlerin tespitinin hem hasta bireye hem de hasta bireyin ailesine kritik etkileri vardır. Hasta birey açısından hastalığın prognozu, alternatif terapi seçenekleri, hasta takip stratejileri ve sendroma eşlik edecek ek sistemik bulgulara karşı önlem alınması; hasta bireyin ailesi açısından ise tespit edilen mutasyona yö-

<sup>1</sup> Tıbbi Genetik Uzmanı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, E-mail: haktanbagis@atauni.edu.tr

alt tip olarak sıklıkla papiller RHK görülürken, başlangıç yaşı genellikle beşinci dekattır. RHK gelişim riski farklı çalışmalar olsa da risk aralığı %5 ile %35 arasındadır<sup>(20, 21)</sup>.

## HEREDİTER BAP1 TÜMÖR SENDROMU

RHK yatkınlığının yanında BAP1 mutasyonlarının familial uveal melanoma, kutanöz melanoma ve mezotelyoma ile de ilişkisi gösterilmiştir. Histolojik alt tip olarak berrak hücreli RHK görülmekle birlikte BAP1 mutasyonlarının, RHK açısından oluşturduğu risk hakkında kesin bir görüş bulunmamaktadır. Moleküler etyopatogenezi açıklanamamış RHK ailelerinde, tek gen veya gen paneli içeriğinde BAP1 geninin çalışılmasıyla önümüzdeki süreçte daha net risk değerlendirilmesi yapılabilecektir<sup>(22)</sup>.

### Sonuç

Dünyada moleküler genetik tanı olanaklarının yaygınlaşması, ülkemiz özelinde de tıbbi genetik anabilim dalları ve klinikleri bünyesinde gelişen genetik hastalıkları tanı merkezlerinin sayısının ve ulaşılabilirliğinin artması sonucunda herediter renal hücreli kanserlerin tanınması ve tanımlanmış ailelere genetik danışmanlık verilmesi mümkün hale gelmiştir. Tanı aşamasında spesifik olarak tek gene yönelik araştırma yapılabilmeyle birlikte, gen panelleri dizayn edilerek herediter renal hücreli kanser sendromları toplu olarak da taranabilmektedir. Sorumlu mutasyonun tespit edildiği ailelerde nokta mutasyona yönelik analizlerde ailede etkilenme riski olan bireyler hızlı ve maliyet-etkin bir biçimde tespit edilebilmektedir.

Yerel popülasyon veritabanlarının genişlemesi, ve moleküler çalışma yapılmamış ailelerde gerçekleştirilecek çalışmalarla yeni herediter renal hücreli kanser sendromlarının bu listeye ekleneceği düşünülmektedir. Bu süreçte, tanı ve takip aşamalarına genetik nosyonun entegrasyonu önem taşımaktadır.

### KAYNAKÇA

1. Buermans H, Den Dunnen J. Next generation sequencing technology: advances and applications. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:1932-1941.
2. Kreusel K-M. Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications. *Fam Cancer*. 2005;4:43-47.
3. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome: a pleomorphic condition. *Cancer*. 1999;86:2478-2482.
4. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010;31:521-537.
5. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. *Human Pathol*. 2004;35:697-710.
6. Menko FH, Van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009;10:1199-1206.

7. Linehan WM. Evaluation and screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J*. 2013;7:324.
8. Ho TH, Jonasch E. Genetic kidney cancer syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1347-1355.
9. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997;277:805-808.
10. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6085-6090.
11. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, et al. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:198-205.
12. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:895.
13. Gaur S, Turkbey B, Choyke P, editors. Hereditary renal tumor syndromes: update on diagnosis and management. *Semin Ultrasound CT MR*. 2017;38:59-71.
14. Schmidt L, Duh F-M, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997;16:68.
15. Tomlinson I, Alam N, Rowan A, et al. Multiple Leiomyoma Consortium: Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*. 2002;30:406-410.
16. Chen Y-B, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:627.
17. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer*. 2014;13:637-644.
18. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:314-318.
19. Woodward ER, Skytte AB, Cruger DG, et al. Population-based survey of cancer risks in chromosome 3 translocation carriers. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49:52-58.
20. Nelen M, Padberg G, Peeters E, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet*. 1996;13:114.
21. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol*. 2013;190:1990-1998.
22. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet*. 2013;92:974-980.