

12. BÖLÜM

SÜKSİNAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ BULUNAN BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM

Ayşegül İSAL ARSLAN¹

GİRİŞ

SDH (Süksinat Dehidrogenaz) eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinomlarda, SDH genlerinden SDHA, SDHB (en yaygın), SDHC veya SDHD'nin birinde germline mutasyon bulunur. Otozomal geçişli SDH genleri, mitokondrial kompleks 2'yi oluşturan mitokondrinin iç membranında bulunan proteinleri kodlar. Bu protein hücrenin iki temel enerji üreten metabolik sürecine katılan mitokondriyal krebs döngüsü ve elektron taşıma zinciri enzimi süksinat dehidrojenaz olarak bilinir. SDHD genlerinde germ line mutasyonu bulunan hastalar bilateral ve/veya multifokal feokromositoma, paraganglioma gelişimi açısından risk taşır. Feokromositoma / paraganglioma olan veya olmayan ailel renal karsinomlu hastalar literatür de tanımlanmıştır (1-2-3-4-5).

EPİDEMİYOLOJİ

SDH eksikliği olan BHK, hafif erkek artışıyla, hasta yaşı ortalama 37'dir (1- 2-5). Böbrek karsinomalarının % 0.05-0.2'sini oluşturur. Bu hastaların % 26'sında bilateral tümör tespit edildi. (2-5).

MAKROSKOPİ

Tümörün kesit yüzeyi genellikle krem ile kırmızı renk arasında değişen düzgün sınırlı, psödokapsüllü solid kitle olarak görülür (1-2-3-4-5-6-7-8).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, aiarslan@nku.edu.tr

YENİ NESİL DNA DİZİLİMİ

Yeni nesil DNA dizilimi ile altı SDH eksikliği olan BHK vakasını inceleyen bir çalışma, incelenen vakaların hiçbirinin BHK patogeneze katkıda bulunan genetik mutasyonları VHL, PIK3CA, AKT, MTOR, MET ve TP53 içermediğini gösterdi[1-2].

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Kohort yöntemiyle çok merkezli yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre; SDH eksikliği olan BHK tanısı alan 27 hastanın 9'unda (% 33) metastatik hastalık gelişmiştir, koagülatif nekrozlu 4 hastanın hepsinde ve yüksek derece nükleuslu 10 hastanın yedisi (% 70) metastaz yapmıştır. Düşük dereceli nükleuslu 17 hastadan ikisinin (% 12) metastaz yaptığı bildirilmiştir (11). Tipik düşük histolojik dereceli çekirdeklere sahip SDH eksikliği olan BHK'lar da metastaz riski düşük (% 12). Ancak, yüksek histolojik dereceli çekirdekli, sarkomatoid değişiklik ve/veya koagülatif nekroz bulunan tümörler metastaz için yüksek riske (% 70) sahip olabilirler ve daha radikal tedaviye ihtiyaç duyabilir. Tipik düşük dereceli SDH eksikliği olan BHK' lar genellikle tam tümör eksizyonu ile iyileştirilebilir (8).

SONUÇ

SDH-eksik BHK yeni tanımlanmış, SDH geninin germ line mutasyonu ile ilişkili nadir bir tümördür. SDH geninin germ line mutasyonu aynı zamanda paraganglioma / feokromositoma ile de ilişkilendirilmiştir. SDH-eksik BHK en sık genç erişkinlikte ortaya çıkar. Kesin tanı için SDHB immünohistokimyasal boyama ile kaybının gösterilmesi gereklidir. Bu tümörlerin çoğunun prognozu iyidir, ancak yüksek histolojik değişikliğin olduğu olgular kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir. SDH-eksik BHK hastaların uzun dönem klinik takibi önerilir.

KAYNAKÇA

1. Moch, H.; Humphrey, P.A.; Ulbright, T.M.; Reuter, V.E. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed.; IARC Press: Lyon, France, 2016.
2. Elisa Dalla Pozza, Ilaria Dando, Raffaella Pacchiana, Elio Liboi, Maria Teresa Scupoli, Massimo Donadelli, Marta Palmieri. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer. Seminars in Cell and Developmental Biology 98 (2020) 4–14
3. Paola Dal Cin. Kidney: succinate dehydrogenase deficient renal cell carcinoma. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2019; 23(9)
4. W. Marston Linehan, Christopher J. Ricketts. The metabolic basis of kidney cancer. Seminars in Cancer Biology 23 (2013) 46– 55

5. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 who classification Kentaro Inamura IDDivision of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, 3-8-31 Ariake, Koto-ku,Received: 22 August 2017; Accepted: 17 October 2017; Published: 20 October 2017
6. Chiara Bardella, Patrick J. Pollard , Ian Tomlinson. SDH mutations in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1807 (2011) 1432–1443.
7. Sounak Gupta MBBS, PhD, Amy A. Swanson MD, Ying-Bei Chen MD,Tilcia Lopez MD, Dragana Milosevic PhD, Benjamin R. Kipp PhD, Bradley C. Leibovich MD, R. Houston Thompson MD, Loren Herrera-Hernandez MD,John C. Cheville MDa, Rafael E. Jimenez MD. Incidence of succinate dehydrogenase and fumarate hydratase–deficient renal cell carcinoma based on immunohistochemical screening with SDHA/SDHB and FH/2SC. *Human Pathology* (2019) 91, 114–122
8. Tsung-Heng Tsai, MD; Wen-Ying Lee, MD. Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med—Vol 143*, May 2019
9. A King, MA Selak and E Gottlieb. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene* (2006) 25, 4675–4682.
10. Behrooz Moosavi, Xiao-lei Zhu, Wen-Chao Yang, Guang-Fu Yang. Molecular pathogenesis of tumorigenesis caused by succinate dehydrogenase defect. *European Journal of Cell Biology* 99 (2020) 151057.
11. Gill, Anthony J.; Hes, Ondrej; Papathomas, Thomas; Šedivcová, Monika; Tan, Puay Hoon; Agaimy, Abbas; Andresen, Per Arne; Kedziora, Andrew; Clarkson, Adele; Toon, Christopher W.; Sioson, Loretta; Watson, Nicole; Chou, Angela; Paik, Julie; Clifton-bligh, Roderick J.; Robinson, Bruce G.; Benn, Diana E.; Hills, Kirsten; Maclean, Fiona; Niemeijer, Nicolasine D. Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity A Clinicopathologic Series of 36 Tumors From 27 Patients. *Am J Surg Pathol* _ Volume 38, Number 12, December 2014.