

Genitoüriner Sistem Kanserleri

GERMLİNE MUTASYON TESPİT EDİLEN FUMARAT HİDRATAZ EKSİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA ARDIŞIK SİSTEMİK TEDAVİ DENEYİMİ

Aslı Nur Avcı¹, Pınar Kubilay Tolunay¹, Emre Yekedüz¹, Yüksel Ürün¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş-Amaç

Giriş

Fumarat hidrataz eksik renal hücreli karsinom (FH-D RCC), 2022 WHO sınıflamasında moleküler olarak tanımlanan, nadir ancak son derece agresif bir RCC alt tipidir. Çoğu hasta metastatik evrede tanı almakta olup evre III-IV hastalıkta medyan genel sağkalım 15.8 aydır^{1,2}. Nadir görülen bir hastalık olduğu için standart tedavi algoritması mevcut değildir. Faz II veriler göz önünde alındığında erlotinib + bevacizumab kombinasyonunun bu alt tipte anlamlı etkinlik gösterebileceğini gözlenmiştir³.

Olgu

Bel ağrısı ile tetkik edilen 44 yaşındaki erkek hastada Kasım 2022'de çekilen bilgisayarlı tomografide sol böbrekte 9x7 cm kitle ve yaygın lenfadenopatiler saptandı (Resim 1). Ocak 2023'te radikal nefrektomi uygulandı. Patoloji; WHO/ISUP grade 3, lenfovasküler invazyon (+), adrenal ve perinefrik yağ invazyonu gösteren FH-D RCC şeklinde sonuçlandı IMDC 2 orta risk olarak değerlendirilen hastanın yapılan germline analizinde FH geninde heterozigot frameshift varyant (c.272dupC, p.Val92fs*3) saptandı.

İlk basamak sunitinib başlanan hastada 3 ay sonra erken progresyon gelişti. İkinci basamakta erlotinib (150 mg/gün) + bevacizumab (10 mg/kg, 2 haftada bir) başlandı ve yaklaşık 20 ay en iyi yanıt olan stabil hastalık ile takibi sağlandı. Tedavi tolere edilebilir ve tedavi ile kontrol edilebilir düzeyde grade 2 cilt akneiform cilt döküntüsü ve hipertansiyon toksisiteleri ile sürdürüldü.

Progresyon sonrası nivolumab + cabozantinib başlanan hastada 4 ay kadar ile kısa süreli kontrol sağlanabildi. Ardından axitinib ile 5 ay stabil hastalık elde edildi. Bu süreçte grade 3 proteinüri nedeniyle doz modifikasyonu ile takip edildi. Tedavi ve doz modifikasyonu ile yan etki kontrol altına alınabildi. Şubat 2026 'da yapılan don görüntülemesi progresif hastalık ile uyumlu olan hastaya lenvatinib + everolimus planlandı.

Tartışma ve Sonuç

FH kaybı; fumarat birikimi, psödohipoksi yolak aktivasyonu ile artmış anjiyogenez ve metabolik yeniden programlanmaya yol açar. Bu biyoloji, VEGF eksenini hedefleyen tedaviler rasyonel bir zemin oluşturur^{4,5}. Olgumuzda en uzun klinik faydanın erlotinib + bevacizumab ile elde edilmesi, faz II verileri desteklemektedir³. Non-clear cell RCC tanılı 47 hastayı içeren ve alt grubunda FH-D RCC tanılı 5 hasta bulunan faz 2 nivolumab-cabozantinib çalışmasında ORR %47,5 ve PFS 12,5 ay saptanmıştır⁶. Sıralı tedavilerle ilgili yeterli veri olmayıp bu nadir alt tipte optimal sekansın belirlenmesi için prospektif, moleküler olarak seçilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : fumarat hidrataz, mutasyon, renal hücreli karsinom, genetik

Resimler :

Resim Açıklaması:

