



Biology of pheochromocytoma and paraganglioma Paraganglioma ve feokromasitomanın biyolojisi

Ganime Çoban¹

¹Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pathology

ABSTRACT

The sympathetic system and less frequently the PPGL from the parasympathetic system develops from the chromafin cells of the neural crest. Those who are caused by sympathetic system are generally functional, whereas those with parasympathetic origin do not secrete catecholamine and function. About half of the tumors are hereditary. High Ki-67 index is an important indicator of tumor progression in PPGL as in other cancers. The succinate dehydrogenase B (SDHB) gene is the most well-known genetic marker of malignancy in PPGL.

KEYWORDS: PPGL, paraganglioma, phaeochromatoma, SDHD, SDHB

Corresponding author: Ganime Çoban
Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pathology
e-mail: drcoban@hotmail.com

Conflict of Interest: There is no conflict of interest

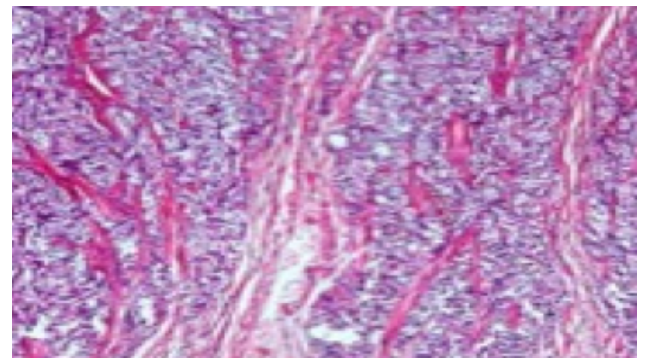
ÖZET

Sempatik sistem ve daha az sıklıkta parasempatik sistemden kaynaklanan PPGL, nöral krestin kromafin hücrelerden gelişir. Sempatik sistem kaynaklı olanlar genellikle fonksiyonel iken, parasempatik kaynaklı olanlar katekolamin salgılamayıp, fonksiyon göstermezler. Tümörlerin yaklaşık yarısı herediter kaynaklıdır. Ki-67 indeksinin yüksek olması diğer kanserlerde olduğu gibi PPGL da tümör progresyonunun daha hızlı olacağına önemli bir göstergesidir. Süksinat dehidrogenaz B (SDHB) geni PPGL'de malignitenin en iyi bilinen genetik belirteçidir.

ANAHTAR KELİMELEER: PPGL, paraganglioma, phaeochromatoma, SDHD, SDHB

GİRİŞ

PPGL, genellikle katekolamin salgılayan ve sempatik sistem veya diğer adı ile kromafin hücrelerden kaynaklanan bir tümördür (Şekil 1). Bazıları ise parasempatik kaynaklı olup katekolamin salgılamazlar. Tümörlerin yarısına yakını herediterdir ve bunlarda ikincil kanser oranları sıklıdır. Tüm feokromositomaların, düşük de olsa metastaz potansiyeli bulunduğu için benign ve malign olarak gruplandırma yerine, metastaz riskini belirlemede; invazyon, yapısal ve sitolojik özellikler, nekroz varlığı, mitoz ve Ki67 oranı gibi histolojik bulguların kullanılması gerektiği belirtilmektedir.



Şekil 1. Mesanede kas lifleri arasında paragangliomaya ait histopatolojik görünüm (Haematoxylin Eosine X 200)

Ki-67 indeksinin yüksek olması diğer kanserlerde olduğu gibi PPGL da tümör

progresyonunun daha hızlı olacağını önemli bir göstergesidir. Ki-67 düzeyine göre metastatik potansiyeli olan adrenal feokromasitomaları diğerlerinden ayırdetmek için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (PASS) (1). Daha sonra paragangliomanın (PG) da dahil edildiği ikinci bir puanlama sistemi olan GAPP geliştirildi (2). GAPP, morfolojik parametrelere ek olarak, tümörler tarafından salgılanan katekolamin tipini de kategorize ettiğinden daha önemlidir. PG 'lerde norepinefrin (noradrenalin) salgılayan tümörlerin, epinefrin salgılayanlara (adrenalin) kıyasla daha sık olarak malign olduğu varsayıldığından GAPP ile bu ayırım daha net bir şekilde ortaya konabilmektedir (3).

Kısa ömürlü katekolaminlerin direkt ölçümleri yerine katekolamin metabolitleri olan metanefrinlerin ölçümü daha güvenilirdir. GAPP skorlama sisteminin de bazı eksik yönleri vardır. Eksik yönlerinden biri pediatrik hastaları kapsamamasıdır ki bu hastalarda erişkinlere göre metastatik potansiyel 3 kat fazladır (4).

Malign PPGL kromafin hücre içermeyen karaciğer, kemik, akciğer ve lenf nodları gibi organ/ bölgelere metastaz yapabilir (5). Malign hastalıkta 5 yıllık yaşam yaklaşık %60'dır. Tedavi yapılmadığı takdirde ise 5 yıllık yaşam oranı %30'a kadar düşmektedir (6, 7).

Feokromasitomada 5 cm'den büyük tümörlerde büyüme hızının fazla olması nedeni ile metastaz oranı artar (8). PG' lerde ise 5 cm altındaki tümörlerde bile yaklaşık %20 metastaz görülmektedir (6, 9). Eskiden TNM (Tümör, lenf nodu ve metastaz) evreleme sistemi kullanılıyordu. Bu sistemde moleküler bulgulara göre gerekli değerlendirme yapılamadığından, günümüzde metastatik kanser tedavisinin iyileştirilmesi amacı ile Amerikan Kanser Komitesi tarafından yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (6).

PPGL'de tümör dopamin salınımının hassas bir göstergesi olan 3-metoksitramin'in plazma seviyeleri aynı zamanda katekolamin sentez sürecinin az diferansiye özelliğini de gösterir. 3-metoksitramin düzeyi, tümör büyüklüğü ve yeri de kombine olarak değerlendirildiğinde malignite ve prognoz hakkında önemli bilgiler verebilir (8). SDHB'ye bağlı olan veya olmayan bazı metastatik PPGL'lerde yüksek plazma 3-

metoksitramin tespit edilmiştir. Bu nedenle 3-metoksitramin düzeyinin tümörlerin genetik özelliğinden daha da kapsamlı bir değere sahip olduğu düşünülmektedir (8).

SDHB geni PPGL'de malignitenin en iyi bilinen genetik belirteçidir (9). SDHB mutasyonuna sahip hastaların çoğunda ekstraadrenal hastalık vardır. Bu hastaların yaklaşık % 50'si maligndir (10). SDH, SDHC, SDHD ve SDHAF2 gibi diğer SDH bileşen genlerindeki mutasyonlar da PG veya feokromasitomalara yol açabilirse de bu tümörler genellikle benignidir. Bununla birlikte nadiren malignite görülebilir. SDH mutasyonları, bir DNA ve histon hipermetilasyon fenotipine yol açan bir metabolik dengesizliğe neden olur; anormal metilasyonun hedeflediği genlerin bu modellerdeki tümör gelişimi için gerekli olduğu düşünülmektedir (11).

Metastatik PPGL'lerin üçte ikisinde SDHB mutasyonuna rastlanmaz (12, 13).

Mastermind-benzeri protein 3 (MAML3) füzyonları, SET domain containing 2 (SETD2) veya ATRX somatik mutasyonlar ise daha çok feokromositomada tesbit edilen biyolojik belirteçlerdir (14, 15).

Zhong ve ark. PPGL'de klinik tümör boyutu, yer ve vasküler invazyon ile SDHB durumu ve Cerb-B2 kombinasyonuna dayanan bir nomogram geliştirdiklerini bildirmekte idiler (16).

Sonuç olarak PG ve feokromasitoma tanı ve tedavisinde henüz birçok konu açıklığa kavuşturulmamıştır. PPGL biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile tanı ve tedavide gelişmeler olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Thompson LD: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(5):551-66.
2. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):405-14.

3. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:1–20.
4. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1122–32.
5. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):717–25.
6. Baudin E, Habra MA, Deschamps F. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):R111–22.
7. Hescot S, Leboulleux S, Amar L. One-year progression-free survival of therapy-naive patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4006–12.
8. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1739–49.
9. Amar L, Baudin E, Burnichon N. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3822–8.
10. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Corvol P, Plouin PF, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003;63(17):5615–21.
11. Letouzé E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell.* 2013;23(6):739–52.
12. Currás-Freixes M, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Montero-Conde C, Letón R, Comino-Méndez I, et al. Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. *J Med Genet.* 2015;52(10):647–56.
13. Björklund P, Pacak K, Crona J. Precision medicine in pheochromocytoma and paraganglioma: current and future concepts. *J Intern Med.* 2016;280(6):559–73.
14. Castro-Vega LJ, Letouzé E, Burnichon N, Buffet A, Disderot PH, Khalifa E, et al. Multi-omics analysis defines core genomic alterations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Commun.* 2015;6:6044.
15. Toledo RA, Qin Y, Cheng ZM, Wata S, Silva GM, Prasad ML, et al. Recurrent Mutations of Chromatin-Remodeling Genes and Kinase Receptors in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clin cancer Res.* 2016; 22(9): 2301-10
16. Zhong X, Ye L, Su T, Xie J, Zhou W, Jiang Y, et al. Establishment and evaluation of a novel biomarker-based nomogram for malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(2):127–35.