

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE GENETİK

Dr. Feride İffet Şahin

ÖZET

Moleküler genetikte son yıllardaki ilerlemeler kanser gelişiminde rol oynayan mekanizmaların ortaya çıkarılmasında önemli rol oynamaktadır. Her yeni bilgi hasta bazlı bireyselleştirilmiş kanser tedavilerinin ve hasta yönetiminin yönlendirilmesine yeni katkılar sağlamaktadır. Farklı kanser türlerinde patogeneizde rol oynayan proto-onkogenler, tümör supresör genler gibi, hücre döngüsü ile etkileşen genlerin işlev kazancı veya kayıpları kanser türüne ve kaynaklandığı dokuya özgü klinik bulguların ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır. Bu derlemede over, endometrium ve serviks kanserlerinin ailevi ya da sporadik olması durumunda patogeneizde rol oynayan genetik mekanizmalar tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanser, genetik.

ABSTRACT

Developments in molecular genetics have played a pivotal role in understanding the basic mechanisms in cancer development in the recent years. Every new information will add to the development of patient based therapeutic strategies and management of patients. Loss or gain of function of genes such as tumor supressor genes and proto-oncogenes interacting with the cell cycle result in clinical findings specific to the cancer type and the tissue of origin. Genetic mechanisms playing role in ovarian, endometrial and cervical cancers on the basis of their familial or sporadic origin will be discussed.

Key Words: Gynecologic cancer, genetics.

GİRİŞ

Kanser genetik bir hastalıktır. Son yıllarda bilim ve teknolojiye ilişkin ilerlemelerin ışığında kanserin patogenezi üzerinde yapılan çalışmalarda kanser gelişiminin çok aşamalı bir süreçte gen mutasyonları ve kanser öncülü hücrelerin seçilerek çoğalması ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Çok aşamalı kanser gelişim süreci sonucunda hücreler sınırsız bölünme ve çoğalma yeteneği yanında komşu dokulara invazyon ve uzak dokulara metastaz yeteneği de kazanmaktadır (1).

Kanser oluşum sürecinde rol oynayan iki büyük grup genden söz edilmektedir: Onkogenler ve tümör supresör genler. Kanser oluşum sürecinde bu iki grup gen birbirine zıt etkilerle işlev yaparlar. Onkogenler hücre düzeyinde malign transformasyonu kolaylaştıracak yönde işlev yaparken genin tek allelindeki genetik değişiklik kanser gelişimini indükler. Bu nedenle, onkogenler ile tümör gelişim süreci işlev kazandıran şekilde yürür. Tam tersine, tümör baskılayıcı genler tümör gelişimini engellemek amacıyla hücre büyümesinde görevli genleri düzenleme işlevini ya-

Geliş tarihi: 22/12/2009

Kabul tarihi: 24/12/2009

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Feride İffet Şahin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ANKARA

Tel: 0 312 2324400/302

Faks: 0 312 2319134

E-posta: feridesahin@hotmail.com

parken resesif davranır. Bu nedenle tümör baskılayıcı genin kanser hücresinde her iki allelinin de inaktif olması gereklidir. Bu şekildeki neoplazi gelişimi işlev kaybı şeklinde gerçekleşir (1).

Onkogenler, proto-onkogenler adı verilen normal hücre genlerinin değişmiş biçimleridir. Proto-onkogen ürünleri normal hücre büyümesi ve farklılaşmasında işlev yaparlar. Onkogenik potansiyel gösterebilmek için çeşitli mekanizmalar ile proto-onkogen aktivasyonu gereklidir. Nokta mutasyonları, insersiyonel mutagenез, gen amplifikasyonu, kromozom yeniden düzenlenmeleri bu mekanizmalar arasındadır (1).

Tümör supresör genler malign transformasyonu engellemek üzere işlev yaparlar. Allellerinden birinin normal olması bu işlevin yerine getirilmesinde yeterlidir. Her iki allelin birden kaybı veya inaktivasyonu sonucu tümör gelişimi gerçekleşir. Tümör baskılayıcı gen işlevinin ortadan kalkması inaktive edici mutasyonlar, gen ifadenmesinin kaybı, kromozom yeniden düzenlenmeleri, kromozom ayrılabilmesi, gen konversiyonu, imprinting veya mitotik rekombinasyon gibi mekanizmalarla gerçekleşir. Hücre proteini veya viral onkoproteinler de tümör baskılayıcı genlerin işlevleri engelleyebilir (1).

Kanser patogeneğinde rol oynayan mutasyonların çoğu edinsel olmakla birlikte ailesel yatkınlığa ve bazı ailelerde nesiller boyunca gözlenen kanser olgularına neden olan kalıtsal mutasyonlar da söz konusudur (2).

Kadın genital sistem kanserlerinde tanı, tedavi ve takipte hastalığın kaynaklandığı organ temelinde kanser patogeneğinde rol oynayan mekanizmaların aydınlatılmaya başlanması ile bireyselleştirilmiş takip ve tedavi yaklaşımları mümkün hale gelmektedir. bu kapsamda her organa ait kanser patogeneğinde rol oynayan genetik mekanizmaları gözden geçirmek uygun olacaktır.

Over Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık ölüm nedenidir. Hastaların çoğu ilerlemiş hastalık döneminde hekime başvurmaktadır (3). Genel popülasyonda over kanserine yaşam boyunca yakalanma riski 1/70 veya %1,4 kadardır (4). Kalıtsal epitelyal over kanseri sendromları over kanseri olgularının %5

kadarını etkilemektedir (3). Bu nedenle ailesel ve sporadik olguları ayrı ayrı değerlendirmek gerekir.

Ailesel Over Kanseri

Ailesel over kanserlerinde birkaç farklı mekanizma kanser gelişim sürecinde etkili olmaktadır. Bunlardan gen mutasyonları ve polimorfizmleri ayrı ayrı değerlendirilecektir.

A. Gen Mutasyonları

Özellikle BRCA1, aynı zamanda BRCA2 geninin kalıtsal mutasyonları yanında daha az oranda mismatch-repair (hatalı baz eşleşme onarımı) (MMR) genlerinin mutasyonları over kanserine yatkınlık ile ilişkilidir.

Over Kanserinde BRCA1 ve BRCA2 Gen Mutasyonları

BRCA1 mutasyonları, meme/over kanseri ve bölgeye özgü over kanseri ailelerinin çoğunda sorumlu tutulmaktadır. Over kanserlerinin %6-8'i BRCA mutasyonlarına bağlanmaktadır. BRCA1 geninin özellikle ilk 2/3 kısımdaki mutasyonlar over kanseri riskini arttırmaktadır. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar meme kanserine yakalanma riski %65 (CI, %44-78); over kanserine yakalanma riski %39 (CI, %18-54) kadardır. BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınların ise 70 yaşına kadar meme kanserine yakalanma riski %45 (CI, %31-56) iken over kanserine yakalanma riski %16 (CI, %2,4-19) kadardır (4).

BRCA1 geni 17. kromozomda (17q21), BRCA2 geni 13. kromozomda (13q12.3) yerleşmiştir. BRCA1 için 1200'den fazla BRCA2 için 1300'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Her iki gen de DNA onarım sürecinde işlev yapan proteinleri kodlarlar (5). Her iki gendeki mutasyonlar da Knudson'un çift vuruş hipotezine uygun biçimde kanser gelişiminde rol oynar. Ebeveynlerden kalıtılan bir mutasyon, genin sağlam bir alleli bulunduğu sürece fenotipe yansımazken ikinci allelin mutasyonu durumunda kanser gelişiminde tetiği çeker, eklenen yeni mutasyonlarla hastalık oluşur (6).

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar tüm kodlayıcı bölgede ve RNA kırılma noktalarında bulunmuştur. Mutasyonların çoğu proteininin erken sonlamasına neden olan okuma çerçevesini kaydıran insersiyon veya delesyonlar, anlamsız mutasyonlar

veya kırılma bölgesi değişiklikleridir. Bazı yanlış anlamlı mutasyonlar ve sınıflandırılmayan varyantlar da belirlenmiştir (5).

Toplumda bireylerin 1/300-1/800 arasında bir sıklıkta *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonu taşıdıkları tahmin edilmektedir. Doğu Avrupa Yahudileri, Kanada'da yaşayan Fransızlar, İzlandalılar gibi küçük gruplarda 'founder' mutasyonlar (topluluğa özgü) belirlenmiştir (6).

BRCA1 ve *BRCA2* mutasyonları ile ilişkili over kanserinde histolojik tip seröz veya endometrioid tip-te ve yüksek gradelidir. Müsinöz ve borderline over kanseri gözlenmez.

Primer fallop tüpü kanseri ve primer peritoneal kanser gözlenebilir (6).

Klinik Değerlendirme

İlk taramada ailede ve bireyin kendisinde meme ve over kanseri öyküsü sorgulanır. Ailesel kanser riski değerlendirmesi genetik uzmanı tarafından yapılır. Aile öyküsü alınır, risk değerlendirmesi yapılır. Eğitim ve danışma verilir. Gerek görülürse ve hastanın onayı alınırsa genetik testler uygulanır.

Hastaya özgü planlanan test ve önleyici yaklaşımlar meme ve over kanserinde morbidite ve mortaliteyi azalttığından risk altındaki bireylerin belirlenmesi önemlidir.

Genetik Risk Değerlendirmede Kriterler (6)

1. Ailesel meme ve over kanserine yakalanma riski %20-25 arasında olan hastalarda genetik risk değerlendirmesi önerilir. Bu gruptaki bireyler aşağıda tanımlanmaktadır:
 - a. Meme ve over kanserinin birlikte bulunduğu kadınlar*.
 - b. Over kanseri olan* ve yakın akrabasında+ over kanseri veya premenopozal meme kanseri veya her ikisi birden bulunan kadınlar.
 - c. Yahudi kökenli over kanseri* tanısı almış kadınlar.
 - d. 50 yaş ve altında meme kanseri tanısı almış ve yakın akrabasında+ over kanseri veya herhangi bir yaşta meme kanseri tanısı almış erkek birey bulunan kadınlar.
 - e. Yahudi kökenli, 40 yaş veya altında meme kanseri tanısı almış kadınlar.
 - f. *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonu saptanmış yakın akrabası olan kadınlar

2. Ailesel meme ve over kanserine yakalanma riski %5-10 arasında olan hastalarda genetik risk değerlendirilmesi yararlı olabilir. Bu gruptaki bireyler aşağıda tanımlanmaktadır:

- a. 40 yaş ve altında meme kanseri tanısı almış kadınlar.
- b. Herhangi bir yaşta yüksek gradeli, seröz histolojik yapıda over kanseri, primer peritoneal kanser veya fallop tüpü kanseri tanısı almış kadınlar.
- c. Çift taraflı meme kanseri bulunan kadınlar (Özellikle ilk meme kanseri tanısı 50 yaş veya altında koyulmuşsa).
- d. 50 yaş veya altında meme kanseri tanısı almış yakın akrabası+ bulunan 50 yaş veya altında meme kanseri tanısı almış kadınlar.
- e. 50 yaş veya altında meme kanseri tanısı almış Yahudi kökenli kadınlar.
- f. Herhangi bir yaşta meme kanseri tanısı almış iki veya daha fazla yakın akrabası+ bulunan herhangi bir yaşta meme kanseri tanısı almış kadınlar.
- g. Önceki kriterlerden birini karşılayan yakın akrabası+ bulunan etkilenmemiş kadınlar.

*Periton veya fallop tüpü kanseri ailesel meme ve over kanseri spektrumunun bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

+Yakın akraba anne kardeş, kız çocuk gibi birinci derece veya büyükanne, torun, teyze, kuzen gibi ikinci derece akrabalarıdır.

Yüksek gradeli seröz over kanseri, primer peritoneal kanser veya fallop tüpü kanseri tanısı alan hastaların %16-21'inde, aile öyküsü olmaksızın meme veya over kanseri tanısı almış hastaların %9'unda germline *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonu bulunma olasılığı vardır. Bu sıklıklarla hastalarda genetik risk değerlendirmesi uygun olacaktır. 21 yaşın altındaki bireylerde ailesel meme ve over kanseri sendromu için genetik testten kaçınılmalıdır (6).

Genetik danışma sırasında genetik testin olası sonuçları tartışılmalıdır. Pozitif, negatif ve bilgi verici olmayan sonuçlar ve önemi bilinmeyen varyantlar anlatılmalıdır. Gözetim, kemoprevensiyon ve risk azaltıcı cerrahi testten önce anlatılmalıdır. Test sonuçlarının olası psikolojik ve ailesel sonuçları değerlendirilmelidir. Yazılı materyal dağıtılması yararlı olabi-

lir. Danışma sırasında genetik testin maliyeti de bildirilmelidir (6).

Genetik testler öncelikle etkilenmiş bireylere yapılmalıdır. *BRCA1* ve *BRCA2* için genellikle tüm genin dizi analizi yapılmalıdır. Belirli bir mutasyon etkilenmiş bireyde saptandığında aile bireylerine tek bölge için test önerilir. Daha önce sözü edilen küçük gruplarda sık mutasyonlar tüm gen dizi analizinden önce daha ucuza mal olacağından taranabilir.

Etkilenmiş bireye ulaşmak mümkün değilse yine de genetik test yapılabilir. Mutasyon saptanırsa risk altındaki hastalara tarama ve risk azaltıcı yaklaşımlar önerilebilir. Mutasyon saptanmazsa hastada ya mutasyon yoktur; ya *BRCA1* veya *BRCA2*'de veya henüz tanımlanmamış bir gende belirlenmemiş mutasyon vardır ya da ailede kalıtsal yatkınlık yoktur (6).

BRCA1 veya *BRCA2* mutasyonu saptanan kadınlar gözetim, kemoprevensiyon ve cerrahi açısından değerlendirilir. Over kanseri açısından yüksek riskli kadınlarda over kanserinde mortaliteyi azaltan veya yaşam süresini arttıran tarama yöntemi bulunmamaktadır. Periyodik CA125 taraması, transvajinal ultrasonografi 30-35 yaş arasında veya ailede ilk tanı alan olgunun yaşından 5-10 yıl daha önce başlatılmaktadır (6).

BRCA1 veya *BRCA2* mutasyonu saptanmış kadınlarda oral kontraseptif kullanımı mantıklı görünürken kemoprevensiyon ve üreme kontrolü açısından göreceli risk ve yararlar hasta ve hekimi tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Parite *BRCA* mutasyon taşıyıcıları açısından risk azaltıcı olarak değerlendirilmektedir (6).

Over kanseri tarama yaklaşımlarının kısıtlılıkları yanında risk azaltıcı salpingoofektomi 40 yaş civarında veya doğum yapma istemi bulunmadığında önerilmelidir. Bu yaklaşım mutasyon taşıyan kadınlarda riskleri %85-90 azaltmakta, mortaliteyi düşürmektedir. 40 yaşından önce *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyon taşıyıcısı kadınlarda over kanseri %2-3 olguda gelişmektedir. 40 yaştan sonra risk artar. *BRCA1* mutasyon taşıyıcılarında premenopozal over kanseri riski 50 yaşa kadar %3 kadardır, ancak bu bireylerde meme kanseri gelişme riski %26-34 olduğundan ve overlerin erken alınması riski azalttığından hastanın da onayı alınarak risk azaltıcı salpingoofektomi değerlendirilmelidir (6).

Kendisinde veya aile öyküsünde meme kanseri tanısı olan ve *BRCA* mutasyonu açısından negatif ka-

dınlarda yönetim aile öyküsüne yönelik olarak yönlendirilir. Bu olgularda meme kanseri riski yüksek, over kanseri riski anlamlı derecede yüksek değildir. Yakın takip ile yönlendirilmeleri uygundur.

Sonuç olarak *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonu bulunan kadınlarda 40 yaşta çocuk istemi bulunmadığına risk azaltıcı salpingoofektomi önerilmelidir (6).

Risk azaltıcı bilateral salpingoofektomide overler, fallop tüpleri çıkarılmalı pelvik yıkamalarla periton yüzeyleri değerlendirilmelidir. Over ve tüplerin seri kesitlerinin alınması gizli kanserin mikroskopik incelemesi için gereklidir. %20-25'in üzerinde ailesel meme-over kanseri riski taşıyan bireylerde genetik risk değerlendirmesi ve danışma verilmesi önerilmektedir (6).

Over Kanserinde MMR Gen Mutasyonları: Lynch II sendromu ailesel kanser sendromları arasında değerlendirilmektedir. DNA mismatch (hatalı baz eşleşme) onarımı sisteminde rol oynayan genlerin otozomal dominant mutasyonu söz konusudur. *MSH2*(2p21) ve *MLH1*(3p22.3) genlerinin germline mutasyonları herediter nonpolipozis kolorektal kanserlerin (HNPCC) %90'dan fazlasında rol oynar. Daha az ailede *MSH6* (<%5) (2p16.3), *PMS2* (<%1)(7p22.1) mutasyonları söz konusudur. *PMS1* ve HNPCC olgularında over kanseri riski %4 kadardır (4).

B. Gen Polimorfizmleri

İnsan genomunda birkaç milyon tane sık genetik varyantlar (polimorfizmler) belirlenmiştir (7). Bunların en sık rastlananları tek nükleotit polimorfizmleridir (SNP) ve daha çok genlerin dışında veya intronlarında bulunurlar. Genin kodlayıcı dizisinde ise sıklıkla sessiz kalırlar, işlevsel etkileri yoktur ve proteinde aminoasit dizisini değiştirmezler. Aminoasit dizisini değiştiren bazı SNP'ler ise proteinin aktivitesini veya diğer moleküllerle etkileşimini değiştirir. İntron veya promotor bölgelerde yer alan SNP'ler proteinin ifadenmesini, transkripsiyonu etkileyerek değiştirebilirler.

Genlerin çoğunda çok sayıda polimorfizm bulunur. Genomda 300 baz çiftinde bir SNP bulunduğu tahmin edilmektedir. Over kanserinde rol oynadığı düşünülen SNP'ler, normal popülasyonda rastlanma sıklıkları nedeniyle, aday gösterilmekle birlikte *BRCA* mutasyonları kadar önem taşımamaktadır.

Steroid hormon yolağı veya metabolizması, hücre döngüsü kontrolü, DNA onarımı ve mismatch onarımı genleri ve diğer yolaklar üzerinde yer alan çeşitli genlerin polimorfizmleri çalışılmıştır. Son yıllarda yürütülmekte olan tüm genom asosiyasyon çalışmalarının (GWAS) tamamlanması ile yaklaşık 15.000 over kanseri olgusu ve 16.000 kontrol bireyinin genotipine ait veriler elde edilmiş olacaktır (8).

Genetik asosiyasyon çalışmalarının genel hedefi kanser gelişimine ilişkin veri elde etmek yanında önleyici hekimliği hastaya özgü hale getirmek olarak belirlenmiştir. Genetik yatkınlık belirteçlerinin risk tahmininde kullanılması erken tanı testlerinin ve tarama programlarının etkinliğini arttıracaktır.

Overin Epitelyal Tümörlerinde Tümör Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Genetik Değişiklikler

Over kanserlerinde HER-2/*neu*, AKT2, *c-fms*, Bcl-2, FGF-3 ve *met* gibi bazı hücresel proto-onkogenleri etkileyen çeşitli anomaliler tanımlanmıştır. *p53*, *SPARC*, *nm23* gibi tümör baskılayıcı genlere ait anomaliler de bildirilmiştir. Tümör baskılayıcı gen adayları olabilecek bazı yeni genler de tanımlanmıştır. Çeşitli kromozomlarda heterozigotluk kayıpları gösterilmiştir, detaylı sitogenetik analizler yapılmıştır (9).

Bazı özgül moleküller hastalık prognozu ile ilişkili bulunmuş, HER-2/*neu*, *p53* gibi bazı genler gen tedavisi için potansiyel hedef olarak belirlenmiştir (9). Over kanserinde moleküler genetik değişiklikler histolojik grade ilerledikçe daha karmaşık hale gelmektedir. Bu gözlem klasik tümör progresyon modelleri ile de ilişkilidir. Özgül moleküler anomaliler ileri histolojik grade ile ilişkilidir. 6q, 17p, 17q gibi belirli kromozomlarda heterozigotluk kaybı tüm histolojik gradelerde sıklıkla gözlenirken 13. kromozomdaki heterozigotluk kaybı sadece yüksek histolojik grade'li tümörlerde gözlenir. Bu nedenle 13. kromozomda heterozigotluk kaybı gözlenen genlerin hücre döngüsünün düzenlenmesi ile değil tümör grade'ini belirleyen farklılaşma veya başka belirteçlerle ilişkili yolaklarda görevli olduğu düşünülmüştür (9).

Over kanserini, overin noninvaziv ve nonmetastatik epitelyal tümörlerinden ayıran moleküler genetik değişiklikler de bildirilmiştir. Bu farklı tümör alttiplerinde heterozigotluk kayıplarının dağılımının ve sıklıklarının incelenmesi, bu kayıpların, over karsinomlarında sık, daha az agresif olan overin epitelyal tü-

mörlerinde ise nadir olduğunu göstermiştir. Heterozigotluk kaybı tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu yoluyla genellikle malign dönüşüm ile sonuçlanır. Malignite özelliği kistadenom veya düşük malignite potansiyelli (LMP) tümörlerin özelliği değildir. LMP tümörlerde X kromozomunun kayıpları ise genellikle dışındadır, daha sonra tartışılacaktır.

p53 mutasyonları ve DNA metilasyon kalıbındaki değişiklikler de diğer moleküler genetik değişikliklerdir. Bu değişiklikler, LMP tümörler ve karsinomlarla ilişkili iken kistadenomlarla ilişkili değildir (9).

Telomeraz enzimi sınırsız hücre bölünmesi ile ilişkilidir. LMP tümörlerle karsinomlarda ifadelenebilir. Belirlenmişken kistadenomlarda telomeraz aktivitesi belirlenmemiştir.

LMP tümörlerin %50 kadarında X kromozomunda heterozigotluk kaybı belirlenmiştir. Kayıp allel inaktif X kromozomu üzerindedir. Bu nedenle hedef genlerin X inaktivasyonundan kaçtığı düşünülmektedir. Turner sendromunda, X kromozomu tek bireylerde gözlenen anormal over gelişimi bu bulguyu desteklemektedir. Bu nedenle inaktif X kromozomu normal over gelişimi için gereklidir, anomalilerinde tümör gelişimine yol açması da akla yatan bir mekanizmadır.

Over kistadenomlarının genetik belirteçleri hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur. Bu tümörler malign tümörlerle çok az ortak özellik taşırlar ve farklı bir mekanizma ile ortaya çıktıkları düşünülür (9).

LMP tümörler ve karsinomlarda ise telomeraz ifadelenebilir ve DNA metilasyonundaki değişiklikler önem taşır. Bu nedenle biyolojik olarak daha az agresif over tümörleri kistadenomlar ve LMP tümörler olarak iki gruba ayrılabilir. LMP tümörlerde gözlenen X kromozomunun inaktif kopyasındaki heterozigotluk kaybı invaziv ve metastatik davranışı indüklemeye yeterli değildir. Malign fenotipin gözlendiği tümörlerde X kromozomunu etkileyen kayıp gözlenmesi ise biyolojik olarak agresifliğin artışı ile sonuçlanır. X kromozomu kayıpları yüksek gradeli tümörlerde sık gözlenmekte iken düşük gradeli tümörlerde nadirdir. *p53* mutasyonları ve çoklu heterozigotluk kayıpları karsinom gelişimine yol açar. *p53*'ün neden olduğu hücre döngüsü hataları sonucu heterozigotluk kayıpları ortaya çıkmaktadır. 13. kromozomdaki veya Xq'daki gibi heterozigotluk kayıpları malign fe-

notipin hücresele farklılaşma gibi özellikleriyle ilişkili olabilir ve ileri histolojik grade ile sonuçlanır. Tam tersine 6q veya 17. kromozom kayıpları malign fenotiple ilişkilidir ve tüm histolojik gradelerde gözlenir (9). Tüm bu özelliklerin ve bunlara ek DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerin detaylı çalışmaları ile gelecekte yeni tarama, tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve bu tümörlerin klinik yönetiminin farklı yaklaşımlarla gerçekleştirilebilmesi mümkün olacaktır.

Endometrium Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar

Endometrium kanseri kadın genital sistem tümörleri arasında en sık rastlanan kanserdir. Tüm dünyada kadınlarda gözlenen 5. sıradaki kanser nedenidir. Endometrium kanserleri çoğunlukla sporadik olmakla birlikte bazılarının genetik temeli vardır (10).

Ailesel Endometrium Kanseri

Endometrium kanserlerinin çoğu herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) ailelerinde gözlenmektedir. HNPCC ailelerinde endometrium kanseri kadınlarda en sık ekstrakolonik kanser olarak gözlenmektedir (10). Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %50'dir (4). HNPCC mutasyon taşıyıcısı kadınların endometrium kanserine yakalanma olasılığı genel popülasyona oranla 10 kat fazladır (10).

HNPCC'de rol oynayan mikrosatellit instabilitesi ve DNA MMR genlerindeki mutasyonlar arasında bağlantı vardır (10). Mikrosatellitler, 1-6 baz çifti uzunlukta tekrarlayan DNA dizileridir. Bu tekrar dizileri DNA polimerazın, replikasyon sırasında kayma hataları yapmasına neden olur. Sonuçta okuma çerçevesinin kaymasına neden olan delesyon veya insersiyonlar oluşur. Bu mutasyonlar MMR genlerinin kodladığı proteinlerce onarılır. MMR genlerindeki mutasyonlar mikrosatellitlerin genom boyunca birikimi sonucunda mikrosatellit instabilitesine neden olurlar. Sonuçta oluşan genomik instabilite hücre büyümesi ve apoptozis ile ilişkili düzenleyici genleri etkiler. HNPCC'da MMR genlerinden 4 tanesinde mutasyonlar söz konusudur (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2*). *MLH1* ve *MSH2* mutasyonları LYNCH sendromu ailelerinde %85-90 oranında gözlenir. *MSH6* %10-15 olguda gözlenirken *PMS2* daha nadir gözlenir (11).

Sporadik Endometrium Kanseri

Sporadik tümörlerde de gözlenen mikrosatellit instabilitesi *MLH1* geni promotör bölgesinin metilasyonuna bağlı transkripsiyonun engellenmesi ile ortaya çıkar (11).

Endometrium kanserinin iki klinikopatolojik tipi vardır. Tip I östrojen fazlalığı ve hiperplazi ile ilişkili iken tip II genellikle yaşlı hastalarda endometrium atrofisi zemininde gelişir. Karsinogenezde de iki farklı yolak söz konusudur. Tip II olgularında *TP53* mutasyonları sık iken tip I 'de nadirdir. Tip I olgularında *PTEN* tümör supresör geni veya *KRAS* proto-onkogeni değişiklikleri gözlenir. Mikrosatellit instabilitesi tip I karsinomlarında yüksek düzeydedir. Tip I karsinomlar genellikle sporadik tümörlerdir, *MLH1* geninde promotör bölgenin metilasyonu sonucunda *MLH1* ve *PMS2* genlerinin ifadenmesi ortadan kalkar (11).

Sporadik endometrium kanserlerinde 1, 3, 6, 8p, 9p, 9q, 10q, 11, 13, 14q, 15, 16q, 17p, 18p, 18q, 20, 21 ve 22q gibi çeşitli kromozomlarda heterozigotluk kaybı gözlenmiştir. Özellikle literatürde 3p, 10q, 17p, 18q'da saptanan heterozigotluk kaybı, tekrarlayan çalışmalarda destek bulmuştur. Heterozigotluk kaybı gözlenen bölgelerin çeşitliliği kullanılan kromozomal belirteçlerin çeşitliliğine ve kaybolan bölgelerin küçüklüğü nedeniyle sadece özgül belirteçlerle tanımlanabilirliğine bağlanmaktadır (10).

Mikrosatellit instabilitesi dışında *ras* onkogen ailesinin bir üyesi olan *K-ras* mutasyonları endometrium kanserinde sıklıkla 12. kodonda bulunmuştur. *K-ras* mutasyonları kompleks atipik hiperplazide de gözlendiklerinden endometrium tümörigenezinde erken mekanizma olduğu düşünülmüştür (10).

HER-2/neu gen amplifikasyonu da endometrium kanserinde gösterilmiş, aşırı ifadenmesi bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (10).

Tümör baskılayıcı genlerden *p53*'ün ifadenmesi DNA hasarı durumunda artarak hücre döngüsünü G1/S evresinde durdurur. Bu duraklama sırasında DNA hasarı onarılarak yavru hücrelere aktarılması önlenir. *p53* geninin inaktivasyonuna yol açan mutasyonlar birçok hücre tipinde büyümeyi indükleyici etki oluştururlar. Endometrium kanserinde *p53* mutasyonları %9,5- 23 sıklıkla gözlenir. Yüksek gradeli tümörlerde mutasyonlar daha sıktır. Patogenezde geç mutasyonlar arasında değerlendirilir (12).

PTEN 10q23.3 kromozom bölgesinde yerleşik bir tümör supresör genidir. Endometrium kanserlerinin

yaklaşık %83 kadarında *PTEN* mutasyonları söz konusudur. Mikrosatellit instabilitesi olan tümörlerde *PTEN* mutasyonları daha sıktır. Kompleks hiperplazilerin %40 kadarında saptanmış olması *PTEN* mutasyonlarının erken patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir. *PTEN* hücre göçünde ve fokal hücre adezyonlarının oluşumunda işlev yapmaktadır (13).

Tip I Endometrioid Karsinom Progresyon Modeli:

Endometrioid karsinomda bulunan genetik değişikliklerin çoğu tümorigenezin erken evrelerinde gerçekleşmekte, ancak neoplaziye yol açan en erken değişiklik bilinmemektedir. Atipik hiperplazide *PTEN*, beta-katenin, *KRAS* ve *MI* değişiklikleri bulunmaktadır. *MLH1* promotor metilasyonu tümöre komşu non-neoplastik endometriumda bulunmuştur. *p53* mutasyonları, *HER2/neu* amplifikasyon ve aşırı ifadenmesi ve *p16* inaktivasyonu ise sıklıkla grade 3 tümörlerde, nadiren grade 1 tümörlerde görüldüklerinden ve atipik endometrial hiperplazide gözlenmediklerinden geç olaylar olarak değerlendirilmektedir. *p53* mutasyonu ve *HER2/neu* amplifikasyonu diğer taraftan de novo oluşan kötü diferansiye endometrioid karsinomlarda erken olaylar olarak değerlendirilmekte, alternatif yoldan işlev yaptıkları düşünülmektedir (12).

Tip II Seröz Karsinom Progresyon Modeli:

Seröz karsinomun öncülü olduğu kabul edilen endometrial intraepitelyal karsinom (EIC) olgularının %80'inde *p53* mutasyonları bulunmakla birlikte heterozigotluk kaybı yoktur. Bu nedenle bu alleldeki mutasyonun seröz karsinomun öncül lezyonunu oluşturduğu, ikinci allelin kaybının ise seröz karsinoma dönüşümden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. E-kaderin, *p16* ve *HER2/neu* değişiklikleri de EIC'den seröz karsinoma ilerlemede rol oynamaktadır (12).

Serviks Kanserinin Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar

Serviks kanseri rastlanma sıklığı ve mortalite açısından kadınları etkileyen kanserler içinde meme kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (14). Serviks kanserlerinin %95'i skuamöz, %5'i adenokarsinom olarak tiplendirilir (1). Serviks kanserinde ailevi yatkınlık tanımlanmamıştır.

Servikal kanser gelişimi insan papilloma vürüsü (HPV) ile ilişkilidir. Konakçının immün surveyansı

kanser gelişiminde kısıtlayıcı basamaktır (14). Birçok risk faktörleri ortaya atılmasına rağmen yüksek riskli (HR) human papilloma virus (HPV) tiplerinin servikal kanser oluşumunda temel rol oynadığı bilinmektedir. HPV ve serviks kanseri ilişkisi sadece epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmekle kalmayıp birçok diğer çalışmada da viral transforme edici genler saptanmış ve bunların çok aşamalı kanser gelişim modelini desteklediği gösterilmiştir. Servikal intraepitelyal neoplaziden (CIN) çok aşamalı serviks kanseri gelişim süreci modelinde bazı moleküler değişikliklerin olduğu ve erken saptandığında kansere dönüşümün önlenebileceğine inanılmaktadır. Düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LGSIL) birçoğu kendiliğinden gerilerken yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyonların (HGSIL) %10-20'sinin invaziv servikal kansere ilerlediği tahmin edilmektedir (15).

Hücre siklusu ve HPV: HPV'ları 150'den fazla genotipi olan bir DNA virus ailesindedir. Bunların 40'dan fazlası anogenital enfeksiyona neden olur ve genital siğillerden invaziv kanserlere kadar çeşitli hastalıklara yol açabilirler. Belirli tiplerin daha karsinojenik olduğu düşünülmektedir ve HP-16 ve HPV-18 büyük olasılıkla en karsinojenik olan tiplerdir. HPV DNA'sının konak genomuna entegrasyonunun HPV ile ilişkili karsinomların gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. HSIL'lerin hafif displaziden kaynaklanabildiği gibi direkt olarak HR-HPV enfeksiyonundan da oluşabileceği düşünülmektedir. E5, E6 ve E7 viral genlerinden kodlanan 3 farklı onkoprotein bulunmaktadır. E5 proteini servikal kanserde ifadenmez. HSIL'ler genellikle monoklonaldır ve olguların %90'ında HR-HPV tiplerini içerir.

Birçok hücre hedefe bağlanan E6 ve E7 birlikte hem başlatıcı hem de transforme olmuş servikal kanser hücre fenotiplerinden sorumludurlar. HPV ile enfekte olmuş hücrelerde birçok etki yaparken majör etkileri tümör supresör genler olan *p53* ve Retinoblastoma (*Rb*) üzerindedir. *p53* hücrede DNA hasarı olduğu zaman bunu tanıyabilen koruyucu bir genidir. Bu hücreleri hücre siklusunun G1 fazında durdurarak DNA onarımı için zaman tanınmasını sağlar ve eğer onarım mümkün değilse hücre ölümüne yol açar. *p53* geninin mutasyonu ve delesyonu malignitelerdeki en sık genetik anormalliklerden olsa da servikal kanserde *p53* mutasyonları nadirdir (15).

HPV E6 ve E7 onkoproteinleri tümör baskılayıcı gen ürünleri ile direkt etkileşime girer. HPV 16 ve 18' in E6 onkoproteini p53 proteinine, düşük riskli HPV 6 ve 11 tiplerinin onkoproteinlerinden daha yüksek afinite ile bağlanır. Bu bağlanma ubiquitin yolağı ile p53 yıkımını uyarır. p53 ubiquitinasyonunda ubiquitin ligaz olarak işlev yapan E6-AP proteini HPV E6 ve p53 etkileşimini düzenler (14). p53'ün HPV E6 onkoproteini ile inaktivasyonu hücrenin G2 fazından M fazına geçişini düzenleyen siklin B'nin artışına yol açar.

Retinoblastoma tümör supresör proteini (pRB) ve bununla ilişkili cep proteinleri pRB2/p130 ve p107 E2F ile kompleks oluşturup etkisini inhibe ederek hücre siklusunun G1/S kısıtlama noktasının düzenlenmesinde rol alırlar. E2F hücre siklusunun ilerlemesinde transkripsiyon bağımlı promotör olarak görev yapar. HPV onkoproteini E7 varlığında E2F-pRB kompleksi ayrışarak E2F'yi aktive eder ve bu da DNA replikasyonu için gerekli genlerin transkripsiyonunu başlatarak hücrelerin G1/S noktasından S fazına geçişine yol açar. Bu şekilde, pRB deregülasyonu E2F aracılığıyla siklin E'nin transkripsiyonunun artışı sağlar. HPV E7 ile pRB'nin fonksiyonel inaktivasyonu pRb ile arasında negatif feed-back halkası olduğundan p16'nın resiprokal olarak aşırı ifadenmesiyle sonuçlanır. E6/p53 ve E7/pRB etkileşimleri birlikte mitozun doğruluğunu tehlikeye atar. Ek olarak HPV E6 telomer uzamasını sağlayan telomerazı p53 bağlanmasından bağımsız olarak aktive eder ve E7 pRB ve diğer aile üyelerinin inaktivasyonundan bağımsız bir mekanizma ile anormal sentrozom duplikasyonunu indükler. Bu son özellikler bu viral onkoproteinlerin transforme edici özelliklerine de katkıda bulunur (15).

HPV DNA'sının Konak Genomuna Entegrasyonu:

HPV DNA'nın konak genomuna entegrasyonunun lezyonların şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu ve entegrasyonun karsinogenez sırasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Viral entegrasyonun temel etkisi epizomal genomun bozulmasına yol açarak E2 gen dizilerinin kaybına neden olmasıdır. HR-HPV genomları normal virüs yaşam siklusunda epizomal moleküller olarak replike olurlar. E2 tarafından kontrol edilmesine karşın E6 ve E7, sentrozom aberasyonları, anafaz köprüleri ve kromozom ayrılmasında gecikme ve kırılmaları ile bağlantılı şiddetli kromozom

mal instabiliteyi indükler. Entegrasyonun kromozomal instabilitenin direkt bir sonucu ve preneoplastik lezyonların gelişiminde önemli bir moleküler olay olduğu düşünülmektedir.

Belirli kritik hücre gen işlevlerinin HPV genom parçacıklarının entegrasyonu sonucu insersiyonel mutagenез ile bozulması ve deregülasyonunun HPV ile bağlantılı kanserlerin patogeneğinde majör tetikle-yici faktör olduğu öne sürülmüştür. Bu hipotez bazı olgularda tümörle ilişkili gen bölgelerindeki HPV entegrasyon olaylarının saptanmasına dayandırılmıştır. *cMYC* genine yakın veya içinde ve telomeraz geni bölgesinde HPV entegrasyonunun olduğu tanımlanmıştır. Bu şekilde viral sekansların bazı kritik hücre sel sekanslarla etkileşiminin HPV ile indüklenen preneoplastik lezyonların neoplaziye ilerleme riskini arttırdığına yönelik bulgular mevcuttur. HR-HPV entegrasyonu sonrası malign lezyonların gelişimini açıklayabilecek bir başka olası mekanizma viral onkogenlerin artmış ve düzenlenmesi bozulmuş ifadenmesine izin veren viral genom yapısal değişiklikleri olabilir.

HPV E6 ve E7'yi kodlayan entegre viral onkogen transkriptlerinden kaynaklanan komplementer DNA'ların epizom kökenli transkriptlerden kaynaklanan komplementer DNA'lara göre daha güçlü bir transforme edici kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Viral genomun entegrasyonunun viral gen ifadenmesinin viral kontrol mekanizmalarından bağımsız hale gelmesini sağladığı ve viral onkogen ifadenmesinin düzenlenmesinin bozulduğu hücre klonlarının seçimini sağlayarak neoplastik hücre klonlarının daha fazla gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir (15).

Servikal Tümörigenezde Rol Oynayan Diğer Genetik Değişiklikler:

Sitogenetik çalışmalar serviks kanserlerinde özgül kromozom yeniden düzenlenmelerini belirlemede başarısız olmuştur. 1. kromozomun sayısal ve yapısal anomalileri en sık bildirilen anomalilerdir (1).

3p, 9q, 10q, 17p'de allelik kayıplar bildirilmiş; bir başka çalışmada 1q, 3p, 3q, 4q, 5p, 5q, 6p, 10q, 11p, 18p ve Xq'da allelik kayıplar belirlenmiştir. 3p ve 11p'de delesyonlar bildirilmiştir. 3p13-14.3 ve 3p13-p21.1 bölgelerinin delesyonları başka tümör tiplerinde de belirlenmiştir. 3p14.2'de *FHIT* geni klonlanmış,

FRA3B frajil bölgesinde yerleşik bulunduğu ve HPV16 integrasyon bölgesi olduğu belirlenmiştir.

Bazı serviks kanserlerinde *p53* gen mutasyonları da gözlenmiştir. Bu mutasyonların tümör progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Metastazlarda da *p53* nokta mutasyonları primer tümörlere göre daha sıktır (14).

p53 ve *pRB* inaktivasyonu sonrası ortaya çıkan çeşitli genetik değişiklikler söz konusudur. *c-myc*, *HER2/neu* ve 3. kromozomun uzun kolundaki genlerin amplifikasyonu önem taşımaktadır. 3q dizilerinin kazanımı ağır displaziden (HSIL) invaziv squamoz karsinoma geçişte rol oynamaktadır.

Serviks kanserini araştıran bilim adamları pre-malign lezyonların ilerlemesinde rol oynayan genleri aydınlattıkça tümörigenez mekanizması da belirlenecek invaziv hastalığa ilerleyecek intraepitelyal lezyonları tanımlamak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Simpson JL, Elias S: Gynecologic Cancer. In: Simpson JL, Elias S (eds). *Genetics in Obstetrics and Gynecology*, 3rd Ed., Saunders, Philadelphia, USA, 2003;211-242.
2. Kinzler KW, Vogelstein B: Introduction. In: Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2002; 3-6.
3. Whang J-D, Lee J-H. *Molecular Genetics of Gynecologic Cancer*. J Korean Med Sci. 1997;12:383-389.
4. Firth HV, Hurst JA: Cancer (Chapter 4). In Firth HV, Hurst JA (eds). *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*, Oxford University Press Inc., New York, USA, 2005; 425-488.
5. Ramus SJ, Gayther SA, The Contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Molecular Oncol*. 2009; 3:138-158.
6. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:957-966.
7. The International Hap Map Project, The International Hap Map Consortium, *Nature*. 2003;426:789-796.
8. Fasching PA, Gayther S, Pearce L, Schildkraut JM, Goode E, Thiel F, Chenevix-Trench G, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Ramus S, Pharoah P, Berchuck A for the OCAC (Ovarian Cancer Association Consortium). Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility. *Molecular Oncol*. 2009;3:171-181.
9. Dubeau L, Ovarian Cancer (Part 4 Cancer by Site Chapter 41). In: Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2002; 675-680.
10. Ellenson LH. Endometrial Cancer (Part 4 Cancer by Site Chapter 42). In: Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2002;681-688.
11. Gwin K, Wilcox R, Montag A. Insights into selected genetic diseases affecting the female reproductive tract and their implication for pathologic evaluation of gynecologic specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133:1041-1052.
12. Liu Fu-Shing. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2007;46:26-32.
13. Miturski R, Bogusiewicz M, Ciotta C, Bignami M, Gogacz M, Burnouf D. Mismatch repair genes and microsatellite instability as molecular markers for gynecological cancer detection. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002; 227:579-586.
14. Cho KR. Cervical Cancer (Part 4 Cancer by Site Chapter 43). In: Kinzler KW, Vogelstein B (eds). *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2002;689-696.
15. Masciullo V, Giordano A. Molecular Genetics of Cervical Cancer (Part 4 Cervical Cancer Chapter 8). In: Giordano A, Bovicelli A, Kurman RJ (eds). *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer*. Humana Press, Totowa, New Jersey, USA, 2007;113-124.