

# Kanser Genetiği

Kıvanç ÇEFLE

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul*

Kanser, basit bir ifadeyle kontrolsüz hücre çoğalması olarak tanımlanabilir. “Kontrolsüz çoğalma”, esas özellik olmakla birlikte, kanser hücresinin başka biyolojik karakteristikleri de vardır. Bunlar arasında hücre kültürlerinde kontakt inhibisyonundan kaçabilme, bölünebilmek için dış uyarılara (sinyallere) gereksinim göstermeme, çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık, apoptozisten kaçabilme, anjiyogenezi uyarabilme ve metastaz yapabilme sayılabilir.<sup>1</sup> Başlangıçta “normal” olan bir hücrenin içinden çıktığı organizmanın ölümüne yol açabilecek bu olumsuz özellikleri sonradan nasıl edindiği, bir başka deyişle “*onkogenez*” ya da “*karsinogenez*” olarak adlandırılan bu süreçte hangi mekanizmaların rol oynadığı ancak yakın zamanlarda ve kısmen anlaşılabilmiştir. Buna göre onkogenez, genetik değişiklikler; yani mutasyonlar üzerinden gelişen bir süreçtir. Son yıllarda epigenetik değişikliklerin de hücrenin malign karakter kazanmasında önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.

## Kanser Genetiğinde Temel Kavramlar

**1. “Germline” mutasyon:** Gonadlardaki germ hücrelerinde (eşey hücresi; sperm ya da ovum) ortaya çıkan mutasyonlardır. Bu tür bir mutasyon taşıyan bireyler bunu çocuklarına geçirebilir. Mutasyonu alan çocuk yalnızca germ hücrelerinde değil, vücudunun tüm hücrelerinde o mutasyonu taşıyacaktır. *Kalıtıl kanserlerden* germline mutasyonlar sorumludur.

**2. Somatik mutasyon:** Germ hücreleri haricindeki vücut hücrelerinde, yani *somatik* hücrelerde ortaya çıkan mutasyonlardır. Bu tür mutasyonlar sonraki kuşağa geçmez, biyolojik sonuçları yalnızca ortaya çıktıkları bireyi etkiler. Kalıtıl özellik göstermeyen, yani *sporadik* kanserlerin gelişiminde somatik mutasyonlar rol oynar.

**3. Proto-onkogen:** Hücre çoğalmasında itici rol oynayan genlerdir. Hücre çoğalması normalde fizyolojik gereksinimlere göre ve kontrollü olarak yürütülmektedir. Proto-onkogenlerin belli başlı işlevleri aşağıda gösterilmiştir.<sup>2</sup>

1. Transkripsiyon faktörleri
2. Büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptörleri
3. Apoptozisin baskılanması
4. Kromatinin modifiye edilmesi
5. Hücre içi sinyal iletimi
6. Membranla ilişkili G proteinleri

Bir proto-onkogen, *aktive edici* bir mutasyona uğrayarak devamlı (*konstitüsyonel*) bir etkinlik durumu içine girebilir; böyle bir proto-onkogene de onkogen denir.

**4. Tümör süpresör genleri:** Hücre çoğalmasında negatif yönde rol oynayan genlerdir. Proliferasyonu doğrudan baskılayan tümör süpresör genlere “bekçi” (*gatekeeper*) tipi genler denmektedir. Bekçiler hücre çevrimini (siklusunu) denetlerler, hücreyi apoptozise yönlendiren genler de bu gruptadır. Örneğin *TP53* her iki özelliğe de sahip önemli bir tümör süpresör genidir.<sup>3</sup> Tümör süpresör genlerinde ortaya çıkan *işlev kaybettirici* mutasyonlar da hücreye çoğalma yönünde bir üstünlük sağlar.

Hücre çoğalmasını doğrudan baskılayan bekçi tipi tümör süpresör genlerden başka, dolaylı etki gösterenler de vardır. Bunlara da “bakıcı” (*caretaker*) tipi tümör süpresör genleri denir. Bakıcılar genomun bütünlüğünden sorumlu DNA tamir genleridir ve mutasyon oluşumunu engellerler. Bunların kendileri *işlev kaybettirici* bir mutasyona uğradığında, genom boyunca mutasyonlar ortaya çıkmaya başlar, yani *genomik instabilite gelişir*. Genomik instabilite bekçi tipi tümör süpresör genleri ve proto-onkogenlerin mutasyona uğramasıyla sonuçlanabilir. Bazı germline tümör süpresör gen mutasyonları kalıtıl kanserlerle ilişkilidir. Bunlar sporadik kanserlerde de mutasyona uğrayabilirler (Tablo 1).

**5. “İki vuruş” hipotezi ve retinoblastoma:** “İki vuruş hipotezi”, Alfred Knudson’ın ailesel ve sporadik retinoblastomaya ait epidemiyolojik verilere dayanarak ortaya attığı bir kavramdır.<sup>4</sup> Retinoblastoma, çocukluk çağına özgü son derece nadir bir göz tümörüdür. Çocuklardaki insidansı 1/13500-25000 arasında değişmektedir. Bütün retinoblastoma olgularının yaklaşık %40’ının germline mutasyonla ortaya çıktığı kestirilmektedir. Bunlar kalıtıl olguları oluşturmaktadır ve kalıtım şekli otozomal dominanttır. Kalıtıl olgular, kromozom 13q’da bulunan *RB1* geninde mutasyon taşımaktadırlar. Geriye kalan %60 olgu ise sporadiktir. Ailesel olgularda tümör sporadiklere göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve bilateral (ya da çok odaklı) olabilmektedir.<sup>5</sup>

Retinoblastomaya dair yapılan çalışmaların kanser genetiğinin tarihçesinde çok önemli bir yeri vardır. Alfred Knudson tarafından 1971 yılında ileri sürülen hipoteze göre, retinoblastoma gelişebilmesi için iki ayrı mutasyon gerekmektedir. İnsan gibi diploid organizmalarda (X ve

**Tablo 1:** Çeşitli ailesel kanserlerde ve sporadik tümörlerde inaktive olan tümör süpresör genleri. TSG, tümör süpresör geni

Tümör süpresör genin tipi	Gen	Kalıtısal kanser	Sporadik kanser
Hücre bölünmesi kontrolü (Bekçi tipi TSG)	RB1	Retinoblastoma	Bir çok sporadik kanser
	VHL	Von Hippel Lindau hastalığı	Böbrek tümörü, merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastoması
	NF1	Nörofibromatozis tip 1	Malin periferik sinir kılıfı tümörü
	NF2	Nörofibromatozis tip 2	Meningiom
	APC	Familyal adenomatöz polipozis	Kolorektal kanser
DNA tamir genleri (Bakıcı tipi TSG)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Hereditör non-polipozis kolon kanseri	Kolon, mide, endometriyum kanseri
	BRCA1, BRCA2	Hereditör meme/over kanseri	Over ve meme kanseri
Apoptozis genleri	TP53	Li-Fraumeni sendromu	Bir çok sporadik kanser
	P16	Ailesel melanoma	Bir çok sporadik kanser

Y kromozomları üzerindeki genler bir yana bırakılacak olursa her genin biri maternal (anne) diğeri de paternal (baba) kökenli iki kopyası (allel) bulunmaktadır. Sporadik retinoblastomada aynı retina hücresinde RB1 geninin iki kopyasının arka arkaya somatik mutasyona uğraması gereklidir. Ailesel olanda ise birey bu mutasyonlardan birini germline yoluyla bir önceki kuşaktan almıştır. Dolayısıyla vücudunun bütün hücrelerinde (göz de dahil olmak üzere bütün somatik dokular ve kendi germline hücrelerinde) RB1 gen mutasyonunu doğuştan heterozigot durumda taşımaktadır. Ancak tümör gelişimi için bu yeterli olmayıp sağlam olan ikinci kopyanın da somatik bir mutasyonla etkisizleştirilmesi gereklidir. Görüldüğü gibi retinoblastomanın her iki tipinde de kritik “iki

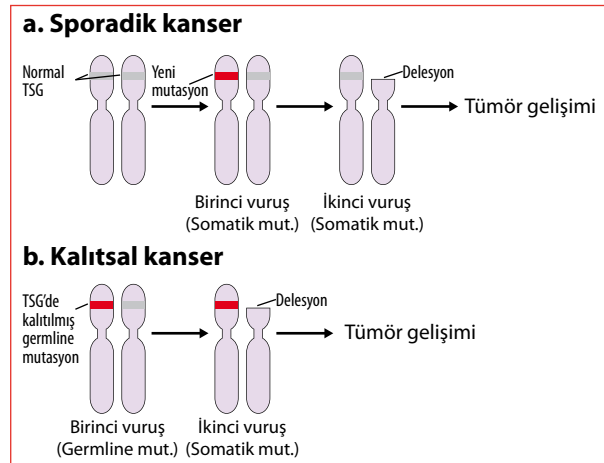
vuruş” gereklidir. Aradaki fark, ailesel olanda gerekli vuruşlardan birinin birey dünyaya geldiği sırada vücudunun bütün hücrelerinde zaten gerçekleşmiş olması ve herhangi bir retina hücresinde ikinci bir vuruşun gerçekleşmesiyle tümörün yaşamın daha erken döneminde gelişebilmesidir (Şekil 1). Bu ikinci olay, nadir olmayarak birden fazla hücrede ortaya çıkabildiğinden tümörler iki ve/veya çok odaklı olabilmektedir.<sup>4</sup>

#### 6. Heterozigite kaybı (loss of heterozygosity; LOH):

Ailesel retinoblastomada, normal dokularında heterozigot olan (yani RB1 geninin hem mutant hem de normal allelini taşıyan) bireyler, tümör dokusunda yalnızca mutant RB1 allelini taşımakta ve normal allel saptanamamaktadır. Bunun nedeni, normal RB1 allelinin yer aldığı 13q14 kromozomal bölgesinin onkogenezi sırasında interstisyel delesyona uğramasıdır. Bu durumda, tümör dokusunda RB1 gen lokusunda moleküler yöntemlerle heterozigite kaybı saptanmaktadır. İnterstisyel delesyon dışında diğer önemli ikinci vuruş mekanizmaları mitotik rekombinasyon ve mitotik nondisjunction’a bağlı kromozomal delesyondur. İkinci vuruşun nokta mutasyonu ya da epigenetik sessizleştirme ile olduğu durumlarda ise LOH saptanmaz. Sporadik retinoblastomada da tümörde RB1 gen lokusunda LOH saptanmaktadır.

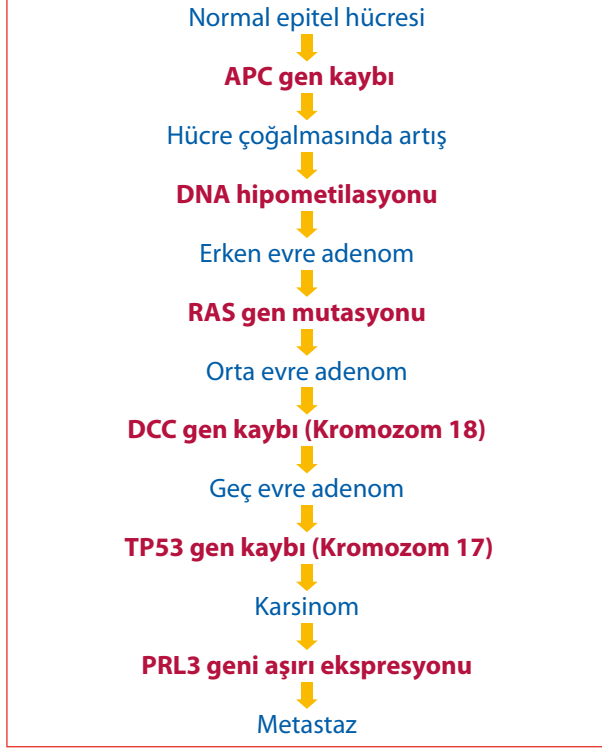
Retinoblastoma ile ilişkili yukarıdaki gözlemlerin, başka kanserler için de geçerli olduğu görülmüştür. Çeşitli sporadik tümörlerde, tümör süpresör genlerin bulunduğu kromozomal bölgelerde LOH saptanmaktadır. Bu da “iki vuruş” mekanizmasının birçok tümörün gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Örneğin meme, kolon ve başka birçok kanserde TP53 tümör süpresör geninin bulunduğu kromozom 17p bölgesinde LOH saptanmaktadır<sup>3</sup> (Tablo 2).

7. Çok aşamalı bir süreç olarak onkogenezi: Hücreyi kanserleşmeye götüren yolda özel bazı genlerin mutasyona uğraması gereklidir. Bu genlerin işlevleri açısından

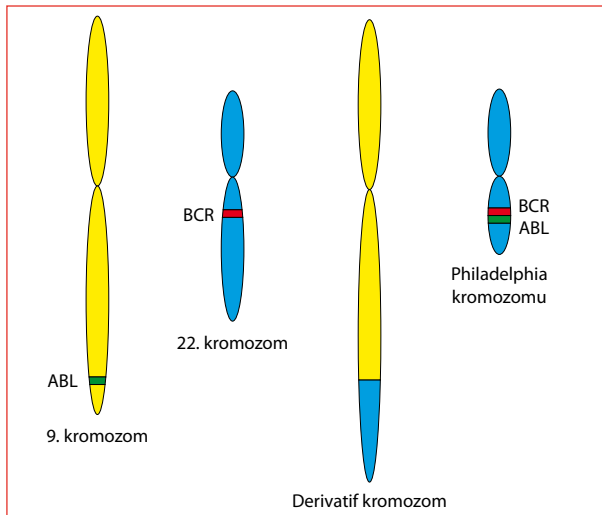


**Şekil 1:** Knudson'un iki vuruş hipotezi. Hem sporadik, hem de kalıtsal kanserde, tümör süpresör geninin her iki kopyası “iki vuruş”la inaktive olmaktadır. Kalıtsal olanın farkı, vuruşlardan ilkinin doğuştan itibaren (ve bütün hücrelerde) zaten mevcut olmasıdır. Tümör gelişimi için diğer kopyanın kaybı yeterli olacaktır. Sporadik olanda ise aynı hücrede doğumdan sonra arka arkaya iki vuruş olması gerekmektedir.

hemen daima ya bir proto-onkogen ya da bir tümör süpresör geni olduğu anlaşılmıştır. Özellikle kolon kanserinde yapılan araştırmalar onkogenezi için tek bir “genetik olay”ın yeterli olmadığını, tümör süpresör genler



**Şekil 2:** Kolon kanserinde moleküler düzeyde çok aşamalı gidiş. Normal bir kolon epitel hücresinin karsinom özelliğini kazanabilmesi ve metastaz yapabilme yeteneğini kazanması bir dizi mutasyona bağlıdır. Normalde bu süreç uzun yıllar alabilmektedir. Ancak DNA tamir genlerindeki mutasyona bağlı olarak genomik instabilite gelişirse söz konusu olaylar dizisi hızlanabilir.<sup>7</sup>



**Şekil 3:** Dokuz ve 22. kromozomlar arasında gelişen karşılıklı translokasyon sonucunda Philadelphia kromozomu oluşumu. Sonuçta dokuzuncu kromozomdaki ABL geni 22. kromozomdaki BCR geninin komşuluğuna gelmekte ve yeni bir füzyon geni ortaya çıkmaktadır.

ve proto-onkogenlerde bir dizi mutasyonun oluşması gerektiğini göstermiştir. Yani onkogenezi, genetik açıdan çok aşamalı (*multistep*) bir süreçtir (Şekil 2).<sup>6</sup> Bu süreç sırasında oluşan mutasyonlar kendiliğinden ya da mutajenik etkilere (örneğin radyasyon) bağlı olarak gelişebilir. O nedenle, yukarıda anlatılan “iki vuruş hipotezi” tarihsel önemine rağmen bu daha yeni bilgiler ışığında onkogenezi anlatmakta yetersiz kalmaktadır.

## Kanserlerde Onkogen Aktivasyonu

Başlıca onkogen aktivasyon mekanizmaları nokta mutasyonu, kromozomal yeniden düzenlenmeler, gen amplifikasyonu ya da aşırı gen ekspresyonudur. Aşağıda sık görülen tipik bazı örnekler ele alınacaktır.

### Nokta mutasyonları

RAS proto-onkogeni hücre proliferasyonunda rol oynayan ve guanozin trifosfataz aktiviteli p21 isimli bir protein kodlamaktadır. RAS proto-onkogeninde belirli kodonlarda ortaya çıkan mutasyonlar proteinin devamlı aktif durumda kalmasına yol açarlar. Yani hücreyi proliferasyon yönünde uyaran sinyal yolu devamlı “açık” kalmaktadır. RAS mutasyonları kolon, akciğer ve pankreas; NRAS mutasyonları ise akut miyeloblastik lösemi ve miyelodisplastik sendromda sıkır.<sup>8</sup>

### Kromozomal yeniden düzenlenmeler

Dengeli translokasyonlar, bazen bir proto-onkogenin, başka bir kromozoma taşınmasına ve aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır. Örneğin Burkitt lenfomasında görülen t(8;14) translokasyonunda, kromozom 8q24'te bulunan MYC proto-onkogeni kromozom 14q32'de bulunan immün globülin ağır zincir loküsünün distaline yerleşmektedir. MYC bu yeni konumunda, transkripsiyonu artırıcı bazı dizilerin etkisi altında kalmakta ve ekspresyonu artmaktadır.<sup>9,10</sup> Kendisi de bir transkripsiyon faktörü olan MYC, hücre proliferasyonunda rol oynayan bazı genlerin ekspresyonu üzerinde etkilidir. Bütün bu olayların net etkisi hücrede aşırı çoğalma eğiliminin belirmesidir.

Onkogen aktivasyonu ile sonuçlanan kromozomal translokasyonlar akut ve kronik lösemilerde özellikle sıkır. Örneğin kronik miyelösiter lösemide (KML), kromozom 9 ve 22 arasında gelişen ve Philadelphia kromozomu

**Tablo 2:** Çeşitli kanserlerde LOH saptanan kromozomal bölgeler ve içerdikleri tümör süpresör genler. LOH: heterozigote kaybı; TSG: tümör süpresör gen

LOH	TSG	İlişkili Kanser
17p	p53	Kolon, meme kanseri
10q	PTEN	Prostat kanseri
3p	VHL	Merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomu
5q	APC	Kolon kanseri
13q	RB1	Osteosarkom
18q	DCC	Kolon kanseri

(Ph<sup>1</sup>) oluşumu ile sonuçlanan t(9;22) translokasyonunda, tirozin kinaz aktivitesi olan ABL geni, kromozom 22q'da bulunan ve işlevi bilinmeyen “breakpoint cluster region” (BCR) geniyle birleşmektedir.<sup>11</sup> Oluşan kimerik genden tirozin kinaz aktivitesi yüksek bir füzyon proteini sentezlenmektedir. KML gelişiminde esas rolü bu artmış protein kinaz aktivitesi oynamaktadır (Şekil 3).

### Gen amplifikasyonu

Onkogenezi süreci içinde bazen bir DNA segmenti çoğaltmakta (amplifikasyon) ve o segment içinde yer alan bir proto-onkogenin bazen yüzlerce yeni kopyası genoma eklenmektedir. MYC, siklin D1, EGFR ve RAS gibi proto-onkogenleri küçük hücreli akciğer kanseri, meme, özofagus, serviks, ve over kanserinde amplifiye olmaktadır.<sup>2</sup> Meme kanserinde bir epidermal büyüme faktörü reseptörü olan ERBB2 (diğer adıyla HER2/neu) geni amplifiye olmakta ve kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilmektedir.<sup>12</sup> Bu amplifiye olmuş segmenti, FISH tekniği ile ya da kodladığı proteini immünohistokimyasal boyama ile göstermek mümkün olabilir. Aşırı HER2/Neu ekspresyonu gösterilen meme kanseri olgularında bu onkogene karşı geliştirilmiş trastuzumab isimli monoklonal antikorla olumlu sonuç alınmaktadır.<sup>13,14</sup>

Bazı önemli onkogenler, işlevleri ve patogenezinde rol oynadıkları kanserler Tablo 3'te gösterilmiştir.

### Akut Lösemilerde Sitogenetik Değişiklikler

Yukarıda sözü edilen, onkogen aktivasyonu ile sonuçlanan dengeli kromozomal translokasyonların yanı sıra, kromozomal delesyon ve sayı anomalileri de (monoveya trisomi, hipo- ya da hiperdiploidi) lösemilerde siktir. Bunların çoğu konvansiyonel sitogenetik yöntemle gösterilebilir. Hatta konvansiyonel sitogenetik yöntem, akut lösemili hastaların yönetiminde (tanı, takip ve tedavi) rutin bir uygulama halini almıştır. Belirli sitogenetik anomaliler, belirli bazı lösemi tiplerine özgün olmakta,

bazıları ise prognostik değer taşımaktadır (Tablo 4). Bunlar, kronik miyelösiter lösemideki t(9;22) ve akut promiyelösiter lösemideki t(15;17) translokasyonunda olduğu gibi “hedefe yönelik” tedavilerin uygulanmasında da yol gösterici olabilmektedirler (sırasıyla imatinib mesilat ve retinoik asit).<sup>15</sup>

### Tümörlerde “Onkogen Bağımlılığı”

Tümörlerde bir şekilde onkogen aktivasyonunun ortaya çıkması “onkogen bağımlılığı” kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur.<sup>16</sup> Buna göre, onkogen aktivasyonu, hücrenin “malign” halinin idame ettirilmesinde kritik önem taşımaktadır. Yani tümörde bir çeşit onkogen bağımlılığı söz konusudur. Örneğin, MYC onkogenini eksprese eden transgenik farelerde T hücreli veya akut miyeloid lösemi gelişmekte, onkogen inaktive edildiğinde ise lösemik hücrelerde proliferasyon duraklamakta, diferansiye olmakta ve apoptozise uğramaktadırlar.<sup>17</sup> Bcr-abl füzyon genini eksprese eden bir başka transgenik fare modelinde lösemi geliştiği, buna karşılık ekspresyon durdurulduğunda (switch-off) hastalığın ileri evresinde olan farelerde bile tümör hücrelerinin hızla apoptozise uğradığı ve farelerin hayatta kaldığı görülmüştür.<sup>18</sup> Bunlar ve benzeri gözlemler, belirli kanser tiplerinin kendilerine özgü bir zayıf noktaları olduğunu göstermiş ve bu zayıf noktaya yönelik “hedefli” tedavilerin geliştirilmesini tetiklemiştir.<sup>19</sup> Bu tedavilerden bazıları rutin kullanıma girmiş olup diğerleri araştırma aşamasındadır. Örneğin kronik miyelösiter lösemide kullanılan imatinib, Bcr-abl füzyon proteinini hedeflemekte ve hastalarda tam hematolojik remisyona sağlamaktadır. Bu molekül, tirozin kinaz etkili füzyon proteininin substratı ile etkileştiği “cep” bölümüne yerleşerek etkisini göstermektedir.<sup>20-22</sup> “Hedefe yönelik” tedavi örnekleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda bunların bazılarının etkisiz (Zanestra), bazılarının kombine tedaviyle birlikte sağkalımı uzattığı (trastuzumab ve bevacumizab), bazılarının da tam remisyona sağladığı (imatinib mesilat) gösterilmiştir.<sup>2</sup>

**Tablo 3:** Kanser gelişiminde rol oynayan bazı onkogenler, aktivasyon mekanizmaları ve işlevleri. ALL, akut lenfoblastik lösemi; AML, akut miyeloblastik lösemi; KML, kronik miyeloblastik lösemi; PDGF, platelet-derived growth factor (trombosit kökenli büyüme faktörü)

Onkogen	Kanser tipi	Aktivasyon mekanizması	İşlev
N-MYC	Nöroblastoma, akciğer kanseri	DNA amplifikasyonu	Transkripsiyon faktörü
BCL-2	B hücreli lenfoma	Kromozomal translokasyon	Antiapoptotik etki
ALL1(MLL)	ALL veya AML	Kromozomal translokasyon	Kromatin modifikasyonu
V-SIS	Gliom/fibrosarkom	Aşırı ekspresyon	Büyüme faktörü (PDGF β alt ünitesi)
RET	Medüller tiroid kanseri	Nokta mutasyonu	Büyüme faktör reseptörü (membran tirozin kinazı)
ABL	KML	Kromozomal translokasyon	Sinyal iletimi (sitoplazmik protein kinaz)
K-RAS	AML, tiroid, kolon kanseri	Nokta mutasyonu	Membranla ilişkili G proteini (GTPaz aktivite)

## Telomerler ve Telomeraz Onkogeni

Kromozomların en uç bölümünü oluşturan bölgeler telomer olarak adlandırılmaktadır. Telomerler, insanda 6 nükleotitten oluşan TTAGGG dizilerinin binlerce kopyasından meydana gelmektedir. DNA replikasyonu insanda bidireksiyonel ve yalnızca 5'-3' yönünde yürüdüğünden, her bölünme sırasında belirli bir miktar telomer kısalması kaçınılmazdır. Diğer yandan normal hücre kültürlerinde belirli bir pasaj sayısından sonra bölünme durmakta ve hücreler replikatif yaşlılık evresine girmektedir. "Hayflick limiti" olarak da adlandırılan bu olgunun telomerlerdeki kısalma ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.<sup>23,24</sup> Telomeraz enzimi bu kısalmayı önlemektedir. Bu enzim katalitik bir protein (hTERT) ve kısa bir RNA molekülünden (hTER) oluşmaktadır.<sup>25</sup> hTERT, RNA-bağımlı bir ters transkriptaz olup hTER'den DNA sentezlemekte ve bu şekilde telomerik kısalma önlenmektedir. Telomeraz (tahmin edileceği şekilde) yalnızca sürekli proliferasyon halinde olması gereken lenfosit, bazal keratinosit, intestinal kript hücreleri gibi hücrelerde aktiftir. Normalde telomeraz aktivitesi olmayan hücrelerden gelişen tümörlerde ise kontrolsüz çoğalmaya rağmen telomerik dizilerin kısalmadığı gözlenmektedir, bu tümörlerde

telomeraz aktivitesi saptanmıştır.<sup>26</sup> O halde telomeraz bu tümörlerde bir tür onkogen etkisi göstermektedir. Bu bilgilerin kliniğe yansımaları olarak, telomeraz aktivitesini baskılamak üzere immünoterapi, gen tedavisi ve oligonükleotit esaslı tedaviler deneme aşamasındadır.<sup>27</sup> Doku örneklerinde telomeraz aktivitesinin saptanması ve immünohistokimyasal boyama ile hTERT varlığının gösterilmesinden kanser tanısı ve prognoz kestiriminde yararlanılabileceği de belirtilmiştir.<sup>28</sup>

**Protein kodlamayan proto-onkogenler ve tümör süpresör genleri: mikroRNA'lar (miRNA'lar).** İnsan genomunda bazı DNA dizilerinin RNA'ya transkripsiyonu yapılmakta, ancak bunlardan protein translasyonu yapılmamaktadır. Kodlayıcı olmayan bu RNA'lardan bazılarının gen ekspresyonu regülasyonunda rol oynadığı anlaşılmıştır. Yirmi iki nükleotitik kısa dizilerden oluşturulan mikroRNA (miRNA) olarak adlandırılan bu moleküllerin çeşitli tümörlerde aşırı eksprese oldukları ya da ekspresyonlarının azaldığı saptanmıştır.<sup>29</sup> Örneğin, kronik lenfositik lösemide sıklıkla delesyona uğrayan 13q14 bölgesinde *miR-15a* ve *miR-16a* genlerinin bulunduğu ve olguların yaklaşık üçte ikisinde bu iki miRNA ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur.<sup>30</sup> Daha yakınlarda yapılan

**Tablo 4:** Akut miyeloblastik ve lenfoblastik lösemide sık görülen kromozomal anomaliler, ilişkili oldukları alt tip ve prognostik anlamları.\* Hiperdiploidi, normal diploid sayı olan 46'dan fazla kromozom sayısını ifade eder. Ancak, >50 kromozom sayısı olumlu prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir

Lösemi	Olumlu prognoz göstergesi anomali ve ilişkili olduğu alt tip		Olumsuz prognoz göstergesi anomali ve ilişkili olduğu alt tip	
Akut miyeloblastik lösemi	t(8;21)(q22;q22)	M2 (Auer çubukları)	-7	M1-M5
	t(15;17)(q22;q21)	M3	del(7q)	M1-M5
	inv(16)(p13q22)	M4Eo	-5	M1-M4
	del(16q)	M4Eo	11q23 bölgesini içeren yeniden düzenleme	M5(M4)
Akut lenfoblastik lösemi	Hiperdiploidi*	L1 veya L2	t(9;22)	Pre-B-hücreli
			t(4;11)	L1, L2 Bifenotipik lösemi
			t(8;14)	L3
			t(2;8)	L3
			t(8;22)	L3

**Tablo 5:** Çeşitli kanserlerde "hedefe yönelik" olarak geliştirilmiş farmakolojik ajanlar. EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; HER2, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü

Hedef	Hedefin tipi	İlaç	Kanser
EGFR	Reseptör tirozin kinaz	Cetuximab	Kolon kanseri
HER2	Reseptör tirozin kinaz	Trastuzumab	Meme kanseri
VEGF	Reseptör tirozin kinaz	Bevacumizab	Metastatik kolon kanseri
Ras	GTPaz	Zanestra	Kolon ve pankreas kanseri
RAF-1	Tirozin kinaz	Sorafenib	Metastatik renal hücreli karsinom
BCR-ABL	Tirozin kinaz	İmatinib mesilat	KML ve GIST

bir çalışma her iki miRNA molekülünün antiapoptotik etkili bir gen olan BCL2 ekspresyonunu transkripsiyon sonrası aşamada baskıladığını göstermiştir.<sup>31</sup> Bu gözlem miR15a ve miR16a'nın tümör süpresör işlevleri olduğunu düşündürmektedir. Diğer bazı miRNA'ların ise aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. Örneğin kromozom 13q31'de bulunan *mir-17-92* gen grubu ekspresyonunun akciğer kanseri ve çeşitli tipte lenfomalarda arttığı saptanmıştır. Bu moleküllerin hedefleri arasında *PTEN* ve *RB2* tümör süpresör genlerinin bulunduğu tahmin edilmektedir.<sup>32</sup> Bu da, *mir-17-92* gen grubunun onkogenik etkili olduğunu göstermektedir.

Farklı kanser türlerinin kendilerine özgü miRNA ekspresyon profilleri olduğu görülmektedir. Genel olarak tümör dokusunda miRNA ekspresyonunun azaldığı ve ekspresyon profilinin tümörün tipini ve farklılaşmasını ile ilişki gösterdiği bulunmuştur.<sup>33</sup> Tümör dokusunda miRNA'lar mikrodizgi (microarray) ya da gerçek zamanlı PCR gibi yöntemlerle saptanabilmektedir. Kronik lenfositik lösemi, meme, kolorektal, over, karaciğer, akciğer, pankreas ve prostat kanseri gibi çeşitli malignitelerde belirli bazı miRNA'ların hastalığın evre, invazivlik, metastatik potansiyel, histolojik alt tip ve sağkalım gibi çeşitli klinik karakteristikleri ile ilişki gösterdiği anlaşılmıştır. Yani belirli miRNA ekspresyon profillerinin bir çeşit "tümör imzası" işlevi gördüğü ve bunlardan gerek tanıda gerekse prognoz kestiriminde kullanılabilir biyogöstergeler olarak yararlanılabileceği belirtilmiştir.<sup>34-36</sup>

miRNA'ların kanser gelişimindeki çok yönlü rolleri yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından da –bugün için deneysel de olsa- olanaklar sunmaktadır. Onkogenik etkili miRNA'ların ekspresyonlarının engellenmesi ve tümör süpresör etkili olanların işlevlerinin restore edilmesi hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar vermiştir.<sup>37</sup>

## Kanser ve Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ekspresyonunun değişikliğe uğramasını ifade eden bir terimdir.<sup>38</sup> Onkogeneze sırasında DNA'da yalnızca nükleotit diziliminde değişiklikler olmadığı (nokta mutasyonu, delesyon ve insersiyonlar gibi) DNA düzeyinde bazı kimyasal modifikasyonların da gen ekspresyonunu etkilediği anlaşılmıştır. Özellikle DNA metilasyonu ve kromatinin yapısında bulunan histon proteinlerinin modifikasyonu malin transformasyonda önemli rol oynamaktadır. Metilasyonda, bir guaninle komşu olan sitozin'in (CpG dinükleotidi) 5' pozisyonunda bulunan karbon atomuna bir metil grubu eklenmektedir. CpG dinükleotitleri birçok

genin promotör bölgesinde sık olup "CpG adaları" halinde bulunurlar. Genin aktif kalabilmesi için bunların metillenmemiş (demetile) durumda korunması gereklidir. Genin normal olarak inaktif olması gereken hücrelerde ve kadındaki inaktif X kromozomunda ise CpG adaları metile durumdadır.<sup>39</sup> Bir başka deyişle metilasyon gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

Tarihsel olarak kanserlerde saptanan ilk epigenetik anomali hipometilasyondur. Kolon kanserinde, tümör DNA'sında normal mukozaya kıyasla yaygın hipometilasyon olduğu saptanmıştır.<sup>40</sup> Kolon, karaciğer, prostat ve serviks kanserinde de hipometilasyon saptanması bunun kanser gelişiminde yaygın bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.<sup>41</sup> Sonraki yıllarda hipometilasyonun anormal gen aktivasyonuna ve genomik instabiliteye yol açtığı gösterilmiştir.<sup>42</sup> Diğer yandan RB1, MLH1, VHL ve BRCA1 gibi tümör süpresör gen promotörlerinin hatalı (aberran) olarak metile olması da kanserlerde sık görülmektedir.<sup>43</sup> Kolon ve meme kanserlerinde yapılan bir çalışmada çeşitli tümör süpresör genlerinin promotör bölgelerinin hipermetile olduğu bulunmuştur. Hatta kalıtsal kanserlerde metilasyon "ikinci vuruş" işlevi görmektedir.<sup>44</sup> Bu bulguların kanser tedavisi açısından önemi vardır. Çünkü 5-aza-2'-deoksistidin gibi ajanların hücre kültürlerinde metilasyon ile sessizleştirilmiş genleri demetile ederek genin yeniden aktive olmasını sağladığı gösterilmiştir.<sup>45</sup> Benzer özellikteki 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksistidin miyelodisplastik sendromda kullanılmış ve hastaların (sırasıyla) %23 ve 17'sinin ilaca olumlu yanıt verdiği görülmüştür. Her iki ilaç da 2004 ve 2006 yılında FDA onayı almıştır.<sup>46</sup>

## Kanserde Gen Ekspresyonu Profillemesi ve Mikrodizgi (Microarray) Teknolojisi

Mikrodizgi teknolojisi, işaretlenmiş RNA problemlerinin bir cam yüzey veya çip üzerine dizilmiş hedef dizilerle hibridize olması esasına dayanmaktadır. Robotik teknoloji sayesinde belirli genlere karşılık gelen binlerce hedef dizi bir çip üzerine yerleştirilebilmektedir (*mirodizgi*). Prob diziler ise tümörlü ve sağlam dokudaki mRNA'lardan elde edilmiş DNA dizileridir, bunlar iki farklı boya ile (örneğin, sırasıyla yeşil ve kırmızı) işaretlenmekte ve daha sonra da tek bir reaksiyonda çip üzerine dizilmiş hedef dizilerle komplementerlik esasına göre hibridize edilmektedir. Çip üzerinde belirli bir noktadaki kırmızı/yeşil sinyal oranı bilgisayar tarafından hesaplanmaktadır. Bu oran, mikrodizgide o noktaya karşılık gelen genin tü-

**Tablo 6: BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında yaşam boyu kanser gelişme riski**

	70 YAŞINDA KÜMÜLATİF RİSK (%)			
	Kadın		Erkek	
	Meme kanseri	Over kanseri	Meme kanseri	Prostat kanseri
BRCA1 mutasyon taşıyıcılığı	40-87	16-63	?	25
BRCA2 mutasyon taşıyıcılığı	28-84	27	6-14	20
Genel popülasyon	8-10	1.5	<0.1	10

mörlü ve normal dokuda ne ölçüde eksprese olduğunu göstermektedir. Örneğin yeşil ağırlıklı bir sinyal o genin ağırlıklı olarak tümörde eksprese olduğu, normal dokudaki ekspresyonun ise zayıf olduğu anlamına gelmektedir. Bu şekilde belirli bir tümörde bir çok genin ekspresyon profili çıkarılabilmekte ve adeta o tümörün imzası gözle görülebilir hale getirilmektedir. Örneğin prostat, meme, karaciğer, pankreas, over ve mide kanserinin kendilerine özgü “imzaları” olduğu anlaşılmıştır. Hatta belirli ekspresyon paternlerinin prognostik bilgi sağlayabileceği belirtilmiştir.<sup>47</sup> Gen ekspresyon çalışmaları, belirli bir tümörün alt tiplerinin de ayırımını sağlamaktadır. Örneğin meme kanserinin östrojen reseptörünü eksprese eden şekilde gen ekspresyonu, HER2-pozitif şekilde farklılık göstermektedir.<sup>7</sup> Diffüz büyük hücreli B-lenfomanın da alt tipleri arasında ekspresyon farklılıkları görülmüştür.<sup>48</sup> Görüldüğü gibi, henüz yeni bir teknoloji olan mikrodizgi profillemesi temel bilimlerde düzeyinde kanser gelişiminde rol oynayan genetik değişikliklerin daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi; klinik düzeyde de tanı, prognoz kestirimi ve tedavinin “kişiselleştirilmesinde” rol oynama potansiyeline sahiptir.

## Hereditör Kanserler

Kanser, esas olarak genetik ve çevresel bir çok etkenin etkileşimiyle ortaya çıkan *multifaktöriyel* etyolojili bir hastalıktır. Dolayısıyla ailesel kümelenme görülse bile mendeliyen kalıtım paterni (otozomal dominant, otozomal resesif gibi) çoğu kez saptanamaz. Ancak, bütün kanser olgularının yaklaşık %5-10 kadarının kalıtsal olduğu gözlenmiştir. Bunlar, büyük çoğunluğu otozomal dominant kalıtımlı ve tümör süpresör gen ya da proto-onkogen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kanserlerdir. Bazı önemi hereditör kanserler ve sorumlu gen Tablo 1’de gösterilmiştir.

Hereditör kanserlerin bazı ayırt edici özellikleri vardır:

1. Erken tanı yaşı. Örneğin 40 yaş ya da menopoz öncesi meme kanseri
2. Ailede birçok kişinin aynı tip kansere yakalanması
3. Değişik tipte, ancak spesifik bir patern oluşturan kanser tiplerinin görülmesi. Örneğin p53 mutasyonuna bağlı Li-Fraumeni sendromunda osteosarkom, beyin, meme, lösemi, adrenokortikal tümör gibi değişik kanserlerin ortaya çıkması.
4. Bir organda bilateral, ya da çok odaklı tümör gelişimi. Kolonda senkron ya da metakron olarak değişik bölgelerden tümör gelişimi, bilateral meme kanseri gibi.
5. Cinsiyetle uyumsuz tümör. Erkeklerde meme kanseri gelişimi gibi.
6. Belirli bir sendrom düşündüren kanser dışı ek bulguların saptanması. Örneğin *PTEN* geni mutasyonuna bağlı ve otozomal dominant kalıtılan Cowden hastalığında meme, over, tiroid kanseri sık görülmekte, ancak bu hastalarda makrosefali, oral papillom, skolyoz, mental retardasyon da saptanabilmektedir.<sup>49</sup>

Bu özellikleri taşıyan hastalar ve bunların özellikle birinci derece akrabalarına genetik danışma verilmesi öneril-

mektedir.<sup>50</sup> Bunların dışında, özel bazı kanser türlerinde de aile hikayesi ve diğer klinik özellikler ne olursa olsun genetik danışma verilmelidir:

- Medüller tiroid kanseri
- Adrenokortikal tümör
- Retinoblastoma
- Wilms tümörü
- Feokromasitoma
- Paraganglioma

Bu kanserlerde hereditör olguların oranı kanserlerdeki genel kalıtsallık oranı olan %10’u aşmaktadır. Örneğin tek taraflı retinoblastoma olgularının %15’inde RB1 geninde germline mutasyon saptanmaktadır.<sup>51</sup> Medüller tiroid kanseri olgularının da %25’i, RET protoonkogen mutasyonuna bağlı ve otozomal dominant olarak kalıtılan tip 2 multipl endokrin neoplazi ile ilişkilidir.<sup>52</sup>

## Hereditör kanserler ve genetik danışma

Yukarıda sayılan kişisel/aile hikayesi ve/veya klinik özellikler taşıyan kişilere genetik danışma ve test önerilebilir. Ancak;<sup>1</sup> yapılacak genetik testin sonuçları doğru bir şekilde yorumlanabilmeli;<sup>2</sup> test hasta ya da risk altındaki aile bireylerine tanı, ya da medikal ve/veya cerrahi girişim açısından fayda sağlamalı;<sup>3</sup> test öncesi ve sonrasında mutlaka genetik danışma verilmelidir. Hereditör kanserlerin genetik danışması özen isteyen ve yeterince zaman ayrılması gereken bir süreçtir. Negatif ve pozitif sonuçların anlamı, testin danışma alan kişinin durumunu aydınlatıcı bir sonuç vermeyebileceği, mutasyonun çocuklara geçirilme riski ve psikolojik sonuçlar gibi birçok konunun görüşülmesi gereklidir.<sup>53</sup> Bu nedenle genetik danışma şartlarının sağlanmadığı ve deneyimin olmadığı ortamlarda test yapılmamalı, hasta (ya da risk altındaki birey) uygun merkeze yönlendirilmelidir.

Aşağıda hereditör kanserlerden bazıları ele alınacaktır.

## Familiyal adenomatöz polipozis (FAP)

*APC* gen mutasyonuna bağlı FAP’da klasik görünüm kolonların yüzlerce –bazen binlerce- poliple kaplanmış olmasıdır. Kolon kanserinin öncü lezyonu polipler olduğundan bunların bir ya da bir kaçından kanser gelişme olasılığı çok yüksektir ve *APC* gen mutasyonu taşıyan bireylerde profilaktik olarak kolonlar çıkarılmadığı takdirde kanser riski %100’e yaklaşmaktadır.<sup>54</sup> Gerek sporadik kolon tümörlerinde, gerekse FAP zemininde gelişen kolon tümörlerinde, kromozom 5q bölgesinde LOH saptanmaktadır.

*APC* geninin kodladığı sitoplazmik protein başlıca etkisini  $\beta$ -katenin üzerinden göstermektedir.  $\beta$ -katenin, aralarında *MYC* onkogeninin de bulunduğu bazı genlerin transkripsiyonunu aktive etmektedir. Hücre proliferasyonunun gerekli olmadığı durumlarda, *APC* gen ürünü sitoplazmadaki serbest  $\beta$ -kateninin fosforilasyonunu uyarmakta ve degrade olmasını sağlamaktadır. *APC* yokluğunda sitoplazmada serbest  $\beta$ -katenin birikmekte ve nükleusa geçerek hücre çoğalmasında rol oynayan *MYC* gibi genlerin transkripsiyonunu aktive etmektedir.<sup>55</sup>

Üst gastrointestinal sistem tümörleri, osteom, tiroid ve desmoid tümör sıklığı da FAP'da artmıştır ve taşıyıcıların takibinde göz önünde tutulmalıdır. Kolon polipozisine osteom ve epidermoid kist, fibrom ve desmoid gibi yumuşak doku tümörlerinin eşlik etmesi durumu Gardner sendromu olarak tanımlanmaktadır.<sup>56</sup> Bununla birlikte, dikkatlice muayene edilen hemen hemen bütün FAP hastalarında bu bulgular saptanabildiğinden Gardner sendromu ayrı bir antite olarak değerlendirilmemektedir. Ancak mutasyonun APC geni içindeki yerinin Gardner sendromu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>57</sup> Turcot sendromunda ise kolon kanseri ya da kolon polipozisi ile merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri birlikte görülmektedir. Bu olguların bazılarında APC, bazılarında da Lynch sendromu ile ilişkili DNA yanlış eşleşme tamir genlerinde mutasyon saptanmaktadır. APC mutasyonu ile ilişkili Turcot sendromunda daha çok medullablastoma, yanlış eşleşme tamir genleri ile ilişkili olanda ise glioblastoma görülür.<sup>58</sup>

### Hereditör non-polipozis kolon kanseri (HNPCK) (Lynch sendromu)

Hereditör kanserlerin bazıları son derece nadir olmakla birlikte (familyal adenomatöz polipozis ve hereditör retinoblastoma gibi) bazıları da göreceli olarak siktir. Otozomal dominant kalıtmalı Lynch sendromu bunlardan biridir ve bütün kolon kanserlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır.<sup>59,60</sup> Bu sendromda polipozis zemini olmaksızın kolonlardan kanser gelişmektedir ve yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski %80'dir. Bunun yanı sıra başta endometriyum olmak üzere over, mide, bilyer, üriner traktus ve ince bağırsak kanseri riski de artmıştır.<sup>61</sup> Özellikle kadınlarda endometriyum kanseri ilk prezentasyon olabilir. Hatta bütün endometriyum kanseri olgularının %2'sini Lynch sendromunun oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Lynch sendromunda genetik heterojenite söz konusudur, yani farklı ailelerde farklı genlerdeki mutasyonlar sendromdan sorumludur. Bu genlerin ortak özelliği hepsinin de DNA yanlış eşleşme tamir genleri (mismatch repair gene; MMR) olmalarıdır: MLH1, MSH2, PMS2 ve MSH6 genleri. Mutasyon tespit edilebilen olguların büyük çoğunluğunda (%90) MLH1 veya MSH2 genlerinde mutasyon saptanmaktadır.<sup>63</sup> Lynch sendromundaki temel fizyopatolojik mekanizma; DNA çift sarmalındaki yanlış eşleştirilmiş nükleotitlerin uzaklaştırılmaması, insersiyon ve delesyonların ortaya çıkmasıdır. İnsersiyon ve delesyonlar tümörde özellikle mikrosatellit olarak adlandırılan kısa DNA dizlerinin arka arkaya tekrarlandığı bölgelerde siktir, bu durum *mikrosatellit instabilitesi* olarak tanımlanmaktadır. Mikrosatellit instabilitesinden Lynch sendromlu hastaların belirlenmesinde bir tarama testi olarak yararlanılmaktadır.<sup>64</sup>

Klinik olarak HNPCK tanısının konulabilmesi için tanı yaşı ve aile öyküsüne dayanan Amsterdam II kriterleri geliştirilmiştir.<sup>65</sup> Ancak, çok katı olan Amsterdam II kriterleri yerine, klinik pratikte Bethesda Kılavuzu tercih edilmektedir:

- <50 yaş Kolon kanseri
- Senkron veya metakron kolon kanseri veya Lynch sendromu ile ilişkili tümör
- Yüksek düzey MSI histolojisi gösteren <60 yaş KK (lenfosit infiltrasyonu, Crohn benzeri lenfosit reaksiyonu, müsinöz/signet yüzük farklılaşması, medüller büyüme paterni)
- Kolon kanseri ve Lynch sendromu. ilişkili tümörü olan 1 veya daha fazla <50 yaş 1. derece akraba
- Kolon kanseri ve Lynch sendromu ile ilişkili tümörü olan 2 veya daha fazla 1. veya 2. derece akraba.<sup>66</sup>

Bu özelliklerden herhangi birinin varlığı durumunda tümör dokusunun mikrosatellit instabilitesi açısından incelenmesi ve mikrosatellit instabilitesi tesbit edildiği takdirde MMR genlerinde mutasyon analizi yapılması önerilmektedir. Tümör dokusunun MMR gen ürünü proteinler açısından immünohistokimyasal olarak boyanması da hangi MMR geninin dizileneceğinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.<sup>67</sup>

### Hereditör meme-over kanseri

BRCA1 (kromozom 17q) ve BRCA2 (kromozom 13q) genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtmalı meme-over kanserine neden olmaktadır. Ayrıca pankreas (BRCA2), erkekte meme kanseri (BRCA2) ve prostat kanseri riski de artmaktadır (BRCA1/2). BRCA1/2 mutasyonlarının kalıtsal meme kanseri olgularının yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.<sup>68</sup> Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu, Peutz-Jeghers sendromu da kalıtsal meme kanserine yol açmaktadır. Diğer yandan over kanseri Lynch sendromu ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Ancak bunlar çoğu kez başka kanserler ve kanser dışı bulgularla birliktelik göstermektedir.

BRCA1/2 genlerinin kodladıkları proteinlerin, RAD51 adlı başka bir proteinle birlikte DNA kırıklarının tamirinde rol oynadığı gösterilmiştir. Yani bu iki gen, genomik stabiliteden sorumlu tümör süpresör genleridir.<sup>69</sup> BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında yaşam boyu kanser riskleri Tablo 6'da gösterilmiştir.<sup>70</sup>

Bu rakamların yaşam boyu riski yansıttığı ve taşıyıcılarda kanser gelişim riskinin yaşa bağlı olarak değiştiğini unutmamak gerekir. Örneğin, yakınlarda yapılan bir meta-analize göre, 20 yaşındaki BRCA1 mutasyon taşıyıcısı etkilenmemiş bir kadının ilerideki yaşamında meme kanserine yakalanma riskinin %54, 50 yaşında bir taşıyıcının ise %37 olduğu bildirilmiştir.<sup>71</sup>

BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarının "yönetiminde" değişik seçenekler mevcuttur. Bunların bireysel temelde değerlendirilmesi ve o birey için en uygun yolun seçilmesi gerekir. Onsekiz yaşından büyük taşıyıcılara ayda bir elle meme muayenesi, 25 yaşından sonra (ya da ailede kanserin görüldüğü en erken yaşın 10 yıl öncesinden başlayarak) senede iki kez klinik muayeneden geçmeleri ve yıllık olarak mamografi çektirmeleri önerilmektedir. Over kanseri açısından 6-12 ayda bir transvajinal ultrasonografi ve serum CA-125 düzeyleri ölçülmelidir. Ancak bu yöntemlerin over kanserini erken evrede saptayabil-

me gücünün istenen düzeyde olmadığı konusunda hasta (ya da sağlıklı taşıyıcı) bilgilendirilmelidir.<sup>72</sup> Risk azaltıcı mastektomi ve salpingoofektomi uygun vakalarda ve ancak genetik danışma ile birlikte önerilmesi ve uygulanması gereken koruyucu cerrahi girişimlerdir. Ancak bunların da kanser gelişimini yüzde yüz önlemediği bilinmelidir: mastektomi ile %96 ve salpingoofektomi ile %90 koruyuculuk elde edilebilmektedir. İkinci yöntem meme kanseri riskini de yaklaşık yarı yarıya azatmaktadır.<sup>73,74</sup> BRCA mutasyon taşıyıcılarında östrojen reseptör blokeri tamoksifenle yapılan kemoprevensiyonun meme kanseri riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Ancak tamoksifenin endometriyum kanseri riskini arttırabileceği ve tromboembolik olaylara neden olabileceği de akılda tutulmalıdır.<sup>75</sup>

## Kaynaklar

- Genes and Cancer. In: Weaver RF, Hedrick PW; eds. Genetics. 3rd ed. Wm. Dubuque C: Brown Publishers; 1997: 482-503.
- Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med 2008; 385:503-511.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: { 191170}: { 5/12/2009}:. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1971; 68:820-823.
- Newsham IF, Hadjistilianou T, Cavenee WK. Retinoblastoma. In: Vogelstein B, Kinzler WK; eds. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill;1998: 363-392.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61: 759-767.
- Cancer genetics. In: Adkison LR, Brown MD; eds. Elsevier's integrated genetics. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007:63-90.
- Beaupre DM, Kurzrock R. RAS and leukemia: from basic mechanisms to gene-directed therapy. J Clin Oncol 1999; 17:1071-1079.
- Dalla Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1982; 79:7824-7827.
- Erikson J, Nishikura K, ar-Rushdi A, et al. Translocation of an immunoglobulin kappa locus to a region 3' of an unrearranged c-myc oncogene enhances c-myc transcription. Proc Natl Acad Sci U S A 1983; 80:7581-7585.
- Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. Nature 1985;315:550-554
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. J Clin Oncol 1997;15:2894-2904.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659-1672, 2005.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673-1684.
- Chen Z, Sandberg AA. Molecular cytogenetic aspects of hematological malignancies: Clinical implications. Am J Med Genet 2002; 115:130-141.
- Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heal of cancer. Science 2002;297:63–64.
- Felsner DW, Bishop JM. Reversible tumorigenesis by MYC in hematopoietic lineages. Mol Cell 1999; 4:199-207.
- Huettnner CS, Zhang P, Van Etten RA, Tenen DG. Reversibility of acute B-cell leukaemia induced by BCR-ABL1. Nat Genet 2000; 24:57-60.
- Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3077-3080.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1031-1037.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-652.
- Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1084-1086.
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961; 25:585-621.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 1990; 345:458-460.
- Hahn W. Role of Telomeres and Telomerase in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol 2003; 21:2034-2043.
- Shay JW, Bachetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. Eur J Cancer 1997; 33:787-791.
- Shay JW, Keith WN. Targeting telomerase for cancer therapeutics. Br J Cancer 2008; 98:677-683.
- Hiyama E, Hiyama K. Clinical utility of telomerase in cancer. Oncogene 2002; 21:643-649.
- Blenkiron C, Miska EA. miRNAs in cancer: approaches, aetiology, diagnostics and therapy. Hum Mol Genet 2007; 16:106-113.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2002; 99, 15524–15529.
- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci US A 2005; 102, 13944–13949.
- Zhang B, Pan X, Cobb CP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. Dev Biol 2007; 302:1-312.
- Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 2005; 435:834-838.
- Merritt WM, Lin YG, Han LY, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. N Engl J Med 2008;359:2641-2650.
- Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. Cancer Cell 2006; 9:189-198.
- Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. Clin Chem 2009; 55:623-631.
- Tong AW, Nemunaitis J. Modulation of miRNA activity in human cancer: a new paradigm for cancer gene therapy?. Cancer Gene Ther 2008; 15:341-55.
- Adrian Bird. "Perceptions of epigenetics". Nature 2007; 447: 396–398.
- Brandeis M, Ariel M, Cedar H. Dynamics of DNA methylation during development. Bioessays 1993; 15:709-713.
- Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. Nature 1983; 301:89-92.
- Plass C. Cancer epigenomics. Hum Mol Genet 2002; 11: 2479-2488.
- Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. JAMA 2008; 299(11):1345-1350.
- Rountree MR, Bachman KE, Herman JG, Baylin SB. DNA methylation, chromatin inheritance, and cancer. Oncogene 2001 ;20:3156-3165.
- Esteller M, Fraga MF, Guo M, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. Hum Mol Genet 2001; 10:3001-3007.
- Lapidus RG, Ferguson AT, Ottaviano YL, et al. Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5' CpG islands correlates

- with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors. *Clin Cancer Res* 1996; 2:805-10.
46. Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for Cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:111-137.
  47. Guo QM. DNA microarray and cancer. *Curr Opin Oncol* 2003; 15:36-43.
  48. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403:503-511.
  49. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet* 1997; 16:64-67.
  50. Guidelines for referral in Europe. Menko HF. In: Risk assessment and management in cancer genetics. Eds Lalloo F, Kerr Bronwyn, Friedman J, Evans G. Oxford University Press, New York 2005. pp. 13-22.
  51. Lohmann DR, Gerick M, Brandt B, Oelschläger U, Lorenz B, Passarge E, Horsthemke B. Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 282-294.
  52. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol* 2006; 94:737-747.
  53. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-2406.
  54. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fap#fap.Clinical\\_Description](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fap#fap.Clinical_Description).
  55. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 854-865.
  56. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953; 5: 139-147.
  57. Wallis YL, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet* 1999; 36: 14-20.
  58. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839-847.
  59. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352:1851-1860.
  60. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193-2200.
  61. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6:105-110.
  62. Hampel H, Frankel (W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66:7810-7817.
  63. Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, Lynch JF, de la Chapelle A. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006;14:390-402.
  64. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-5257.
  65. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
  66. Laghi L, Bianchi P, Roncalli M et al (2004) Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 6:1402-1403.
  67. Robinson KL, Liu T, Vandrovcova J, et al. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 291-299.
  68. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 2008; 14:3-13.
  69. Cousineau I, Abaji C, Belmaaza A. BRCA1 regulates RAD51 function in response to DNA damage and suppresses spontaneous sister chromatid replication slippage: implications for sister chromatid cohesion, genome stability, and carcinogenesis. *Cancer Res* 2005; 65: 11384-11391.
  70. Hereditary breast and ovarian cancer. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard H; eds. *Genetics in Medicine*. 7th. Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 242-243
  71. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-1333.
  72. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 20-26.
  73. Silva E, Gatalica Z, Snyder C, Vranic S, Lynch JF, Lynch HT. Hereditary breast cancer: part II. Management of hereditary breast cancer: implications of molecular genetics and pathology. *Breast J* 2008; 14:14-24.
  74. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346:1616-1622.
  75. Metcalfe KA, Snyder C, Seidel J, Hanna D, Lynch HT, Narod S. The use of preventive measures among healthy women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fam Cancer* 2005; 4: 97-103.