

Çocukluk Çağı Solid Tümörlerde Moleküler Genetik

Dr. İnci Ergürhan İLHAN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Isparta

Çocukluk çağı tümörleri, erişkin tümörlerinden farklı olup, tanı ve tedavide daha değişik bir yaklaşımı gerektirirler. Bunların çoğunun mezenkimal yada nöroektodermal orijinli olmasına karşılık, erişkin tümörlerinin çok büyük kısmı epiteliyal orijinli olarak bu gruptan ayrılır. Ayrıca erişkin kanserlerinde primer tedavi modeli cerrahi olmasına karşılık, çocuklarda; kemoterapinin, cerrahi ve radyasyon tedavisiyle kombinasyonu neticesi tarihsel başarı elde edilmiştir.

Çocukluk Çağı Tümörlerinde Moleküler Genetik Analiz

Pediatrik tümörlerde, tümör-spesifik kromozomal translokasyonların ve gen amplifikasyonlarının tesbiti, bu lezyonların tanı ve prognostik değerlendirmesinde giderek artan önemli bir role sahiptirler. Moleküler çalışmalar, çocukluk çağı tümörlerinde geniş bir genetik anomaliler listesine katkıda bulunmaktadır ki bunlar; kromozomal translokasyonlar ve inversiyonlar, hücre büyüme ve farklılaşmasındaki rolüyle protoonkojenlerin amplifikasyonu, DNA metilasyonun mutasyonu ile tümör baskılayıcı (supressor) genlerin kaybı, ya da delesyonu, genomik imprint anomalileri, DNA tamir mekanizmasındaki değişiklikler, telomeraz aktivitesi ve diğer anomalileri içerir. Bununla beraber kliniko-patolojik görünüşte bu sadece belirli klinik veya patolojik alt gruplarla tamamen ilişki içersinde bulunmuş, tekrarlanabilmesi çok muhtemel olan genetik değişiklikleri tanımlamak amacıyla kurulan “diagnostik moleküler patoloji laboratuvarları” için faydalı anlam ifade etmektedir.

Bu nedenle, tanı ve prognozdaki önemi iyi bilinen genetik anomaliler; pediatrik sarkomlar-

da tümör-spesifik gen füzyonlarına öncülük eden kromozomal translokasyonlar ile nöroblastoma (NB) daki gen amplifikasyonları ve diğer genetik değişiklikleri içerir.

Çocukluk çağı sarkomlarının sitogenetik çalışmaları, resiprokal kromozomal translokasyonları ortaya çıkarmıştır ki bunlar, spesifik tümör tipleri ile ilişkilidir. Translokasyon kırılma noktalarının moleküler klonlanması, herbir eş kromozomun kırılma noktasında lokalize genler arasındaki “frame” füzyonlardan tesbit edilmiştir ki bu genlerin füzyonları disregüle gen transkripsiyonu ya da hücresel sinyal transdüksiyon yollarının değişimi ile oluşur.

İyi bilinen gen füzyonları;

1- Ewing tümör ailesinde (EFT) EWS-ETS gen füzyonları

Kemik ve yumuşak dokuda görülen bu tümörlerde tanı, geleneksel olarak gösterilebilir intraselüller glukojen birikimi boyunca klinik görünüm, nöral farklılaşma değişkenleri ve O13 antikoru kullanılarak MIC2 antijenin boyanması ile konulur. MIC2 boyanması EFT'lerin % 95'inde olmasına rağmen, rabdomyosarkom (RMS), NB ve lenfoblastik lenfoma gibi başka tümörlerde de gösterilmiştir. EFT tümörlerinde vakaların %85'i t(11;22)(q24; q12) kromozomal translokasyonu gösterir. Translokasyon kırılma noktasındaki moleküler klonlanma 22q12 kromozomdaki EWS geni ile 11q24 kromozomundaki FLI1 geninin frame füzyonu olarak tanımlanmıştır. Ayrıca vakaların %10-15'inde değişik t(21;22)(q22;q12) translokasyon vardırki burada EWS diğer ETS gene, kromozom 21q22'den ERG'ye füzyon olmuştur.

2- Çocukluk çağı küçük yuvarlak hücreli tümörlerinde diğer EWS ilişkili gen füzyonları

Burada özellikle iki füzyon önemlidir;

- Karakteristik t(11;22)(p13;q12) translokasyonunda EWS, 11p13 deki WT1 tümör süpresör genle füzyon yapmıştır.
- Diğer EWS-ilişkili gen, t(12;22)(q13;q12) translokasyonu olup, özellikle maliyn melanomda görülen EWS-ATF1 gen füzyon sonucudur.

3- Alveolar rabdomiyosarkomda PAX-FKHR gen füzyonları

Vakaların ortalama %60'ında t(2;13)(q35;q14) translokasyonu vardır ki bu 2q35'deki PAX3 genin, 13q14'deki FKHR gen füzyonu sonucu oluşur.

4- Anaplastik büyük hücreli lenfomada NPM-ALK gen füzyonu

Ki-1 lenfoma olarak bilinen bu tümörde t(2;-5)(p23;q35) translokasyonu vardır ki bu son yıllarda klonlanmıştır.

5- Çocukluk çağı spindle hücreli tümörlerde gen füzyonları

Sinoviyal sarkom vakalarının %90'dan fazlasında spesifik t(X;18)(p11.2;q11.2) translokasyonu mevcuttur.

Konjenital fibrosarkomda son yıllarda tanımlanan t(12;15)(p13;15) translokasyonun 12p13'deki ETV6(TEL) geni ile 15q25 neurotrophin-3 reseptör geni, NTRKS (TRKC) füzyonu sonucu oluştuğu gösterilmiştir.

6- Nöroblastomadaki moleküler genetik değişiklikler

- MYCN amplifikasyonu
- 1p kromozomun distal delesyonu
- DNA diploidisi
- Nörotrofin reseptörleri (özellikle TRKA) ekspresyonu
- 17 q amplifikasyonu
- Telomeraz aktivite tesbiti

Çocukluk çağı kanserlerinde tanı çalışmaları için kullanılan testler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pediatrik Solid Tümörlerde Tanı Amaçlı Kullanılan Moleküler Testler

Tümör	Sitogenetik	Moleküler lezyon	Moleküler test
Ewing tümör ailesi PNET	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1	RT-PCR FISH
Alveolar rabdomiyosarkom	t(2;13)(q35;Q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR	RT-PCR FISH
İntraabdominal küçük yuvarlak hücreli maliyn tümör	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1	RT-PCR
Maliyn melanom	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1	RT-PCR
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	t(2;5)(p23;q35)	NPM-ALK	RT-PCR İmmünohistokimya
Sinoviyosarkom	t(X;18)(p11.2;q11.2)	SYT-SSX1 SYT-SSX2	RT-PCR FISH
Konjenital fibrosarkom ve konjenital mesoblastik nefroma	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	RT-PCR
Nöroblastom	Double minute kromozom 1p delesyonu 17q amplifikasyon	MYCN amplifikasyonu ? ?	Farklı PCR ? FISH, LOH Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve FISH

Prof. Dr. İnci Ergürhan İlhan