

HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERDE SİTOGENETİK

Sibel Berker Karaüzüm

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda kanser, somatik mutasyonların birikimi ile karakterize genetik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Normal bir hücrenin neoplastik formasyonu çok basamaklı ve çok etkenle ortaya çıkan bir süreçtir. Bu süreçteki ana etken ise sonradan kazanılan somatik mutasyonlarla hücrenin genetik yapısındaki değişikliklerdir. Bu değişiklikler ya kromozomal düzeyde ya da DNA düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

Kromozomal düzeyde bir mutasyonun ortaya çıkabilmesi için neoplastik hücrelerde iki majör mitotik olay kromozom yapısını etkilemektedir.

1-Anormal segregasyon: Nondisjunction ve anafaz lag olayları ile ortaya çıkar ki bunlar monozomi, trizomi, haploidi ve poliploidi gibi kromozom sayısında değişikliklerle sonuçlanır

2-Kromozom kırıkları: Oluşumunda iki ayrı etken bulunmaktadır. Birincisi, fiziksel ajanlar, viruslar ve kimyasal mutajenik ajanlar gibi ekzojenik faktörlerdir. İkincisi ise DNA replikasyonu, transkripsiyon ve rekombinasyon sırasında meydana gelen ve tamir edilemeyen hataların oluşturduğu endojenik faktörlerdir. Endojenik yada ekzojenik faktörlerle oluşan kromozom kırıkları ise yapısal kromozomal abnormalitelere neden olmaktadır. Yapısal kromozom anomalileri dengeli (balance)(resiprokal translokasyon, insersion,inversiyon gibi) ve dengesiz (unbalance)(delesyon, duplikasyon, izokromozom, ring gibi) olmak üzere iki alt grupta toplanmakta, hematolojik malignansilerde en yaygın olarak translokasyonlar, delesyonlar ve inversiyon görülmektedir.

Hem somatik hemde germ hücrelerinde homolog kromozomlar ile kardeş kromatidler arasında genetik materyal değişimi doğal bir süreç olmakla birlikte nonhomolog kromozom yada kardeş olmayan kromatidler arası genetik materyal değişimi yapısal kromozom anomalisi ile sonuçlanmaktadır. Bir bireyde mayotik bölünmelerde ortaya çıkan hatalar, reguler ve konstitüsyonel olarak tüm hücrelerde, mitotik bölünme hatalarında ise anomali yine konstitüsyonel olurken mozaik formda görülmektedir. Neoplastik

formasyonda ise oluşan anomali, sadece tümör dokusu ile sınırlı olduğu için mozaik, diğer taraftan doğumsal olmayıp sonradan kazanılmaktadır.

Sonradan kazanılmış olan ve mikroskopik olarak incelenebilen kromozomal abnormaliteler, kanser sitogenetiğinde üç kategoride toplanmaktadır:

1- Primer abnormaliteler:Tümöre spesifik, non-random, genellikle tek bir karyotipik değişiklik olup, neoplazinin oluşumu için gerekli ve tümörigeneziste kontrol edilebilen basamak olarak tanımlanmaktadır.

2- Sekonder abnormaliteler: Tümör spesifitesi düşük, non-random değişiklikler olup, tümör hücresinin ilave aberasyonlara yatkınlığı genetik insitabilitenin habercisi olarak vurgulanmaktadır.

3- Sitogenetik noise: Her hücrenin farklı bir kromozom anomalisine sahip olması durumudur. Bu tümöre klonal çoğalabilme şansı verdiği için genomik insitabilitede artış ve tümör progresyonu ile ilişkilendirilmektedir.

Kanser sitogenetiğinin iki ana hedefi vardır. Bunlardan birincisi temel kanser araştırmalarına yönelik olup,spesifik kromozom anomalilerinin tanımlanması, primer ve sekonder değişikliklerin ve özellikle kırık noktalarının belirlenmesi, bu noktada ekspresyonu değişen yada ekspresyonu kaybedilen genlerin tanımlanarak, tümörigenezisteki biyolojik mekanizmaların aydınlatılmasına olanak sağlamaktır. İkincisi ise klinik uygulamalardır. Belirli kanserlerde primer ve sekonder kromozom değişikliklerinin bilinmesi, tanının kesinleşmesinde, prognozda, tedavi protokolunun düzenlenmesinde, minimal rezidual hastalığın takibinde büyük önem kazanmaktadır.

Kanser Kromozom Data Bank'da bugüne kadar 27.000 sitogenetik anomali rapor edilmiştir 75 farklı neoplastik hastalıkta 215 balance(dengeli), 1588 unbalance (dengesiz) yapısal anomali tanımlanmıştır.



KML'de gözlenen 9 ve 22 nolu kromozomların translokasyonu sonucu ortaya çıkan Philadelphia kromozomu, insan kanserlerinde ilk tanımlanan sitogenetik bulgudur. Günümüzde KML tanısında Ph kromozomunun varlığı mutlaka gerekmektedir. Bu translokasyonun varlığında tedaviye yanıt çok iyi olup, KML progresyonunda %75-80 oranında bu bulguya ilave sitogenetik değişiklikler gözlenmektedir. KML'de %70 oranında görülen majör sekonder bulgular, ekstra Ph kromozomu, i(17q), trizomi 8 iken, %30 oranında gözlenen minör bulgular -Y,-7,-17, +17 ve +21 olarak belirlenmiş olup, sekonder değişiklikler KML'de blastik kriz ile korelasyon göstermektedir.

Myeloblastik sendromlu(MDS) olguların % 40-70'inde tanı sırasında klonal kromozomal anomali belirlenebilmektedir. Trizomi 8, 5 ve 7 nolu kromozomların delesyon yada monozomileri, 20q delesyonu ve Y kromozom kaybı sıklıkla gözlenmektedir. Tek başına 5 ve 7 nolu kromozom düzensizlikleri iyi prognoz ile ilişkili iken 20q delesyonu kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Group ve Cancer and Leukemia Group B olmak üzere 3 farklı grubun akut lösemiler için aynı görüşü paylaştığı recurrent sitogenetik anomaliler ve bunların klinikteki risk gruplandırılmaları (Favorable, Intermediate ve Adverse olmak üzere) kısaca özetlenirse:

AML'de t(8;21), t(15;17), ve inv(16) favorable yapısal anomaliler(iyi prognoz) olarak kabul edilmekte, Y kromozom kaybı, 5 ve 7 nolu kromozomların delesyonu, t(9;11), del(11), del(-20q), trizomi 8, 11, 13, ve 21 intermedia risk grubunu oluştururken, inv(3), t(3;3) ve kompleks karyotip (Aynı karyotipte 3 ve daha fazla birbiri ile ilişkili olmayan kromozomal anomalinin varlığı)'in varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.

ALL'de ise normal karyotip (%15-36) intermediate grupta değerlendirilmekte, hyperdiploidinin varlığı iyi prognozla, near-triploidi erişkinde kötü, çocukluk döneminde iyi prognozla ilişkilendirilmektedir. Çarpıcı bir biçimde near-tetraploidi gözlenen erişkin ALL olguları tedaviye çok iyi yanıt ve-

rirken, çocukluk dönemi ALL olgularında kötü prognoz gözlenmektedir. t(9;22) ve t(4;11) her iki grupta da kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağı ALL'de t(1;19) çok iyi ve t(12;21) iyi yanıt ile korele iken erişkinlerde t(1;19) kötü prognoz göstergesi olup, erişkinde t(12;21) ve tedaviye yanıtılık arasındaki ilişki bilinmemektedir.

KLL'de tek bir spesifik sitogenetik anomali olmamasına rağmen, en sık gözlenen abnormaliteler, 13q14 delesyonu(%-51), 11q22-23 delesyonu(%17-20), trizomi 12 (%15) ve 17p13 delesyonudur. 13q14 delesyonu uzun süre sağkalım ile korelasyon gösterirken, trizomi 12, delesyon 11q ve 17p'nin varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmektedir.

Malign lenfoproliferatif hastalıklardan Burkitt lenfoma'da % 80 oranında t(8;14) translokasyonu, %15 oranında t(8;22) ve % 5 'inde ise t(2;8) translokasyonu gözlenmektedir. Non-hodgkin, non-Burkitt lenfomalarda ise en sık(% 50 oranında) 14q bölgesini içeren kromozomal değişikliklerle özellikle t(14;18) translokasyonu tanımlanmaktadır. 6 nolu kromozomda görülen yapısal düzensizliklerde üç bölge sitogenetik olarak önem kazanmaktadır. 6q23 bölgesi düşük grade lenfoma, 6q25-27 orta derece grade ve 6q21 ise yüksek grade lenfoma ile ilişkilendirilmektedir.

Görüldüğü gibi konvansiyonel sitogenetik yöntem halen altın standart olarak yerini korumaktadır. Moleküler sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerle yalnızca hedefe yönelik bilginin alınıyor olması, konvansiyonel sitogenetik yöntemin ise tüm genom hakkında bilgi verici olması bu yöntemi vazgeçilmez kılmakta ve yetersiz kalması konumunda mutlaka diğer yöntemlerle kombinasyonu gerekmektedir.

Türkiye'de sağlıklı bir profilin çıkarılabilmesi için öncelikle aspirasyon örneğinin alınımı ve transportunda, transport sonrasında ise kromozom eldesi ve analizinde standardizasyonun kurulması gerekmektedir. Böylelikle elde edilen verilerin, uluslararası data banklarda toplanması mümkün olabilecektir.

