

Meme Kanserinde HSR Kromozomu Olgu Sunumu[†]

HOMOGENEOUSLY STAINING REGIONS IN MAMMARY CARCINOMA
A CASE REPORT

Sinan SÖNMEZ*, Adnan ERİM**, Sıtkı ÖZTAŞ*, Cemal GÜNDOĞDU***

* Yrd.Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD,

** Uz.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

*** Yrd.Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, ERZURUM

ÖZET

Meme kanserine bağlı aksiller lenf nodu metastazı olan ve mastektomi sonucu evre IIIb invaziv duktal karsinom tanısı konan terminal dönemdeki bir hastanın periferik kanından sitogenetik çalışma yapıldı. İncelenen 50 metafaz plağından 2'sinde homogeneously stained region (HSR) kromozomu saptandı.

Onkogen amplifikasyonuna bağlı ortaya çıkan HSRs genellikle bazı kromozamlarda homojen boyanmış bir bölge olarak görülürken, olguda 1. kromozomdan daha büyük boyutta, metasentrik, ekstrakromozomal bir yapı olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, kromozom, onkogen, HSR

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:233-235

SUMMARY

A fifty-eight years old female with axillary lymph node metastasis has been diagnosed as Stage IIIb invasive ductal breast carcinoma after mastectomy. Cytogenetic analysis were performed from peripheral blood of this patient in terminal stage. In 2 of 50 analysed metaphase plates homogeneously stained region (HSR) chromosomes were determined.

HSRs are oncogenic amplification region and stained homogenously on some chromosome. However, in this case, HSRs were found as a metacentric extrachromosome, bigger than chromosome one.

Key Words: Breast cancer, chromosome, oncogene, HSRs

Genetik mutasyonlar ve onkogenler kanser etiyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Tüm kanserlerin %20'sinin onkogen aktivasyonu ya da tümör baskılayıcı gen (TSG) mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı sanılmaktadır. Onkogenler hücre büyüme ve proliferasyonunu regüle eden protoonkogenlerin mutasyonu sonucu oluşurlar. Nükleotid substitusyonu, mikrodelenmeler, insersiyonlar ve kromozomal translokasyonların yanı sıra gen dozajının aşırı miktarda artımı (amplifikasyon) da protoonkogenleri onkogen haline dönüştürmektedir. Gen amplifikasyonu sonucu artmış oranda mRNA ve protein sentezlenir. Böylece hücre

büyümesi ve bölünmesinin kontrolü kaybolup kanser süreci başlamış olur. Amplifiye olan genlerin bulunduğu kromozom bölgeleri bant almayıp homojen boyanır. Bu nedenle bu bölgelere homogeneously stained regions (HSRs)" adı verilmektedir. HSR içerisinde onkogenik bölgenin binlerce kopyası bulunabilmektedir (1,2).

Amplifiye olan genler bazen buldukları kromozom bölgelerinde aşırı büyümeye yol açarak anormal kromozomların ortaya çıkmasına neden olurlar. Bazen de double minute (DM) denilen sentromersiz, çift kromatidli bağımsız küçük kromozom parçacıkları olarak gözlenirler.

Meme kanserinde en sık neu (c-erbB1 ya da HER) bek, fms ve flg onkogenleri amplifiye olmaktadır. Neu onkogeni 7. kromozomun p12-14 bölgesine lokalizedir. Proteini 44 kDa ağırlığındadır ve bazı küçük farklılıklar dışında epidermal growth faktör (EGF) reseptör homoloğu olarak görev yapmaktadır (3,4). Flg 8. kromozom üzerinde olup meme kanserli olguların %18'inde amplifikasyonuna bağlı HSR'ler görülebilmektedir (3-8) (Tablo 1).

Geliş Tarihi: 15.8.1995

Yazışma Adresi: Dr. Sinan SÖNMEZ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD
25240, ERZURUM

[†]Bu çalışma 17-18 Kasım 1994 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen "Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi"nde poster olarak sunulmuştur.

Tablo 1. Meme kanserinde onkogen amplifikasyonu.

Onkogen	Amplifikasyon (%)
neu (c-erbB-2, HER-2)	20
c-myc	15
int-2/bcl-1/PRAD-1/EMS	15
flg	13
bek	12
EGF reseptör (c-erbB1-)	3
IG-1 reseptör	2

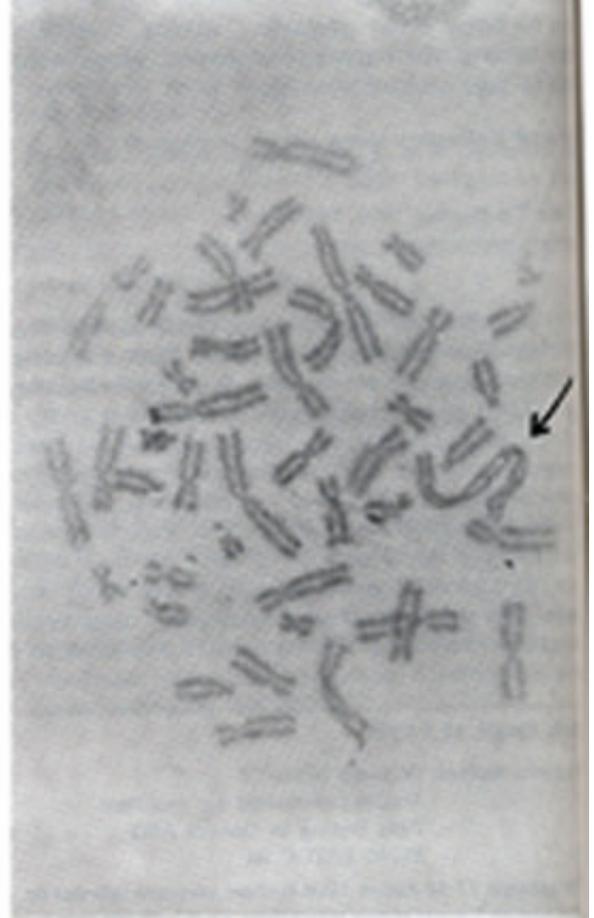
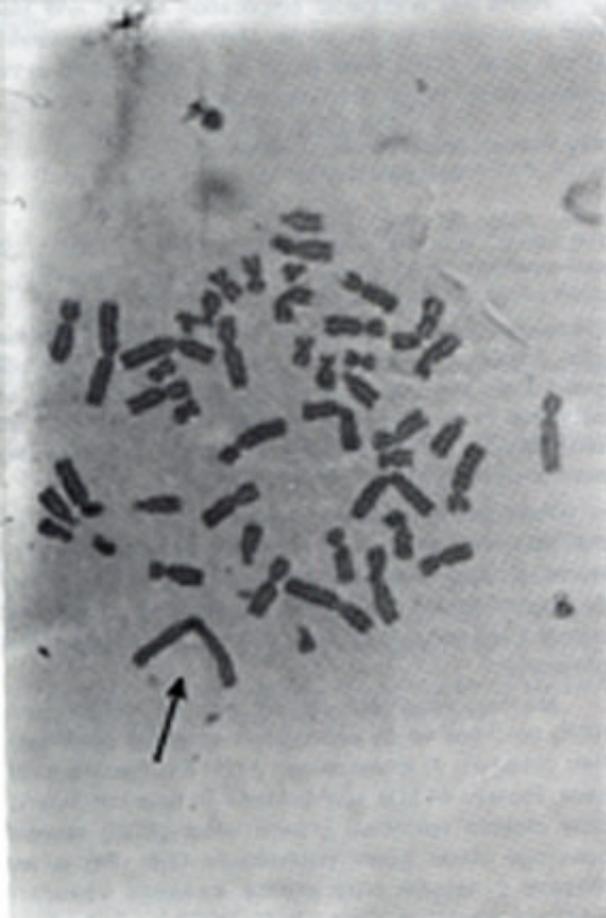
Bugüne kadar kanserli dokulardan alınan örneklerde ortaya konulabilen HSR'nin terminal dönemdeki meme kanseri olgusunun periferik kanında tespit edilmesi anlamlı bulunup yayınlanması düşünülmüştür.

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşında kadın hasta 3 yıl önce sol memede kitle ve ağrı şikayetleri ile başvurmuş ve modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Makroskopik olarak üst iç kadranda meme başından 5 cm uzakta 7 cm çaplı, krater şeklinde, kenarları kalkık ülsero-vejetan kitle şek-

linde izlenmiştir. Mikroskopik incelemede geniş nekroz alanları arasında, iri, hiperkromatik nükleuslu, belirgin polimorfizm ve mitotik aktivite gösteren atipik hücrelerin fibröz bir stroma içinde düzensiz duktuslar yaptığı saptanmıştır. Bu bulgular sonucu hastaya histopatolojik olarak evre III B invaziv duktal karsinom tanısı konulmuştur. Bundan yaklaşık 2.5 yıl sonra ağrı ve şişlik şikayetiyle tekrar hastaneye başvuran hasta, nüks meme kanseri tanısıyla yatırılarak izlenmiştir.

Kemoterapi ve radyoterapiye başlamadan önce kromozom analizi amacıyla periferik kan örneği alınıp, 5 cc RPMI 1640, %20 fetal bovine serum ve fitohemaglütinin'li vasatta 37C'da 72 saat kültür yapıldı. Son 1.5 saatte kolşisin eklenerek mitoz giren hücreler metafaz evresinde durduruldu. Hipotonik (%0.5'lik KCl) muamelesinden sonra 3:1 oranında metanol: Asetik asit karışımı ile tespit işlemi uygulandı. Preparatlara Giemsa ile solid boyama ve Trypsin Giemsa yöntemi (GTG) ile bantlama uygulandı. Hastanın solid boyanan ve bantlı preparatlarından 25'er metafaz plağı analiz edildi. Bunlardan solid boyanmış 2 ayrı preparatta HSR kromozomu bulunan iki metafaz plağı saptandı (Şekil 1 ve 2).

**Şekil 1-2.** Olguya ait iki ayrı metafaz plağındaki HSR kromozomları (okla işaretli).

TARTIŞMA

HSR kromozomu ilk kez 1976'da insan neuroblastoma hücrelerinde 7. kromozomda gözlemlendikten sonra çeşitli malignitelerdeki metafaz plaklarında da varlıkları rapor edilmiştir (1). Kural olarak HSR kromozomları normal hücrelerde gözlenmezler ve mitoz sırasında kendilerini eşleyebildikleri için kalıcı olabilirler (3). Genellikle G-band ile uniform boyanırlarsa da bazı kadın meme kanseri olgularında koyu bant aldığı ve C-bantlamada da Y kromozomu heterokromatini gibi koyu boyandıkları rapor edilmiştir (9).

1981 de Levan ve ark. SEWA mouse sarkoma hücre dizilerinde oluşan DM'lerin giderek sentromerli, telosentrik ya da metasentrik kromozomlara dönüştüklerini gözlemlədiler. İğınç olarak bu kromozomların sentromerleri C bant ile boyanmamaktadırlar. Bu yüzden bunlara C-minus (CM) kromozomlar da denmektedir (10). Bunun dışında metotraksatla muamele edilmiş hücre dizilerinde de HSR'lere rastlanmıştır. Burada HSR mekanizması daha değişik olmakta ve metotraksata direnç oluşturan dihidrofolat redüktaz enzimine ait gen bölgesi amplifiye olmaktadır. Bunlardan başka yüksek dozda kolşisin, vinkristin, kadmiyum gibi bazı maddelere reaksiyon olarak da HSR ve DM'lerin meydana geldiği rapor edilmiştir (9).

Bu olgudaki sitogenetik çalışmalar meme kanserinin terminal dönemine rastlanmıştır. Bu nedenle gözlemlenen C-minus HSR kromozomunun periferik dolaşıma geçmiş metastatik hücrelerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Kromozom preparasyonu esnasında kullanılan kolşisinin düşük dozda ve kısa süreli uygulandığı göz önüne alınırsa bu yapısal kromozom anomalisini ilaç rezistan HSR olarak değerlendirmek yanlış olacaktır.

Meme kanserlerinde en sık rol oynayan onkogenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu bilgiler ışığında olgudan

elde edilen HSR'ye neden olan onkogen amplifikasyonunun büyük olasılıkla neu yada c-myc olabileceği söylenebilir. Ancak daha kesin sonuçlar için moleküler tekniklerin kullanıldığı ileri çalışmalar gerekmektedir (4,5).

KAYNAKLAR

1. Bidder JL, Spengler BA. Metaphase chromosome anomaly. Association with drug resistance and cell-specific products. *Science* 1976;191:185-7.
2. Alitalo K, Schwab M, Lin CC. Homogeneously staining chromosomal regions contain amplified copies of an abundantly expressed cellular oncogene (c-myc) in malignant neuroendocrine cells from a human colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1707-11.
3. Therman E, Susman M. Human Chromosomes: Structure, Behavior and Effects. 3rd ed. New York: Springer Verlag Publishing 1993. p.302-16.
4. Van de Vijver MJ. Molecular genetic changes in human breast cancer. *Adv in Cancer Res* 1993;61:25-56.
5. Morrison BW. The genetics of breast cancer. *Hemat Oncol Clin of North America* 1994;8(1):15-27.
6. Sainsbury JRC, Farndon JR, Sherbet GV, Harris AL. epidermal growth factor receptor status of histological subtypes of breast cancer. *Br J Cancer* 1988;58:458-60.
7. Oza AM, Tannock IF. Clinical relevance of breast cancer biology. *Hemat/Oncol Clin of North America* 1994;8(1)1-14.
8. Adnane J, Guadray P, Dionne C. "Bek and fly", two receptors to member of the FGF family, are amplified in subset of human breast cancers. *Oncogene* 1991;6:659-63.
9. Cowell JK. Double minutes an homogeneously staining regions: Gene amplification in mammalian cells. *Annu Rev Genet* 1982;16:21-59.
10. Levan A, Levan G, Mandahl N. Double minutes and C-bandless chromosome in a mouse tumor. In: Arrighi FE, Rao PN, Stubblefield E, eds. *Genes, Chromosomes and Neoplasia*. New York, Raven Publishing 1981. p.233-51.