

DERLEME**BAŞ-BOYUN SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERLERİNDE
MOLEKÜLER BİYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER****MOLECULAR BIOLOGICAL ALTERATIONS IN HEAD AND NECK
SQUAMOUS CELL CANCER****Dr. Nihat AYAN (*)**

ÖZET : Çok basamaklı karsinogenezisteki genetik değişikliklerin tanımlanmasında iyi bir örnek oluşturan baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerde aktive olmuş ras, myc, EGFR, erb-B ve E-Cadherin gibi hücrel onkogenlerin varlığı gösterilmiştir. Human papilloma virüs onkogenik ürünlerinin baş-boyunun benign ve malign lezyonları ile ilişkisi bildirilmiş, bu viral onkogenin diğer hücrel onkogenler ve baş-boyun kanserlerinde büyük oranda rolü olan tümör baskılayıcı genlerden p53 ile interaksyonu araştırılmıştır. p53 mutasyonlarının tümör dokusu dışında prekanseröz lezyonlarda, ayrıca displazik ve normal hücrelerde gösterilmiş olması p53 mutasyonlarının baş-boyun kanserlerinin erken dönemlerinde ortaya çıktığını doğrulamaktadır.

Yakın gelecekte, bu genetik değişiklikler tümör tanısında hastalı kprognoz ve tedavisinde kullanılacak bilgileri sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler : Baş-boyun skuamöz hücreli kanser, onkogen, tümör baskılayıcı gen.

SUMMARY: Activated ras, myc, EGFR, erb-B and E-Cadherin cellular oncogenes have been identified in the head and neck squamous cell cancer which is a unique model system for study of genetic alterations of multistep carcinogenesis. The link between oncogenic products of human papilloma virus and both benign and malignant head and neck lesions has been reported and the interaction between this viral oncogene and other cellular oncogenes and tumor suppressor genes have been studied. The identification of p53 tumor suppressor gene mutations in normal, displastic, and preneoplastic lesions other than tumor cells indicates that p53 expression can be altered in the earliest phases of head and neck tumorigenesis. In the near future such genetic alterations would provide useful knowledge for diagnosis, prognosis, and the treatment of head and neck cancer.

Key Words : Head and neck squamous cell cancer, oncogene, tumor suppressor gene.

GİRİŞ

Karsinogenez genetik ve/veya epigenetik nedenlerle proto-onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Her iki grup gen, hücrenin doğal yapısında mevcut olup hücrenin büyüme, çoğalma, farklılaşma ve homeostasisini kontrol eden proteinleri kodlarlar. Proto-onkogenlerin mutasyonlar, yeniden düzenlenme ve amplifikasyonlar ile değişime uğramaları sonucu dominant davranış gösteren fonksiyon kazanmış onkogenler meydana gelir ki bu onkogen ürünleri malign fenotipi başlatmak ve/veya sürdürmek için gereklidir. Tümör baskılayıcı gen değişikliklerinin neoplazi oluşumundaki modeli ise normal fonksiyonun kaybı şeklindedir. Bu fonksiyon kaybı, mutasyonlar, delesyonlar, veya yeniden düzenlenme ile oluşabileceği gibi yapısal bozukluk olmaksızın imprinting veya diğer hücrel ve viral onkogenlerle interaksyon sonucu da gelişebilir (1, 4, 9, 13). Gerek proto-onkogenler gerekse tümör baskılayıcı genlerde ortaya çıkan genetik değişiklikler hücrelere selektif çoğalma ve klonal genişleme kapasitesi kazandırır. Son 20 yılda yoğunlaşan çalışmalar sonucunda ise normal bir hücrenin neoplastik özellik kazanması için birden çok mutasyona gereksinim ol-

duğu belirlenmiştir (4, 9).

Baş-boyun skuamöz hücreli kanserler, erişkin yaşta sık görülen kanserler olup, aynı kişide birden çok lezyonun gelişebilmesi, preinvaziv ve invaziv şekillerin varlığı, preinvaziv formdan invaziv hastalığa geçiş gösterebilmesi, sigara, alkol gibi dış etmenlerin etyopatogenezde rol alması, ikinci malignitelerin sık görülmesi nedeni ile normal dokunun transformasyonla displaziden invaziv karsinoma geçişini içeren çok basamaklı tümörigenezisteki genetik değişikliklerin tanımlanması için iyi bir örnek oluşturmaktadır (1, 13).

Hücrel Onkogenler,

İnsan kanserlerinde en sık görülen onkogenler ras ailesi genleridir. Memeli genomunda H-ras, K-ras, N-ras olmak üzere 3 ras proto-onkogeni tanımlanmıştır. Hücre büyüme ve farklılaşmasının önemli bir regülatörü olan ras geni mutasyon veya amplifikasyonlarla aktivasyon kazanarak transformasyon ve tümör progresyonunda rol oynar (10). Baş-boyun kanserlerinde ras onkogeninin rolü tam olarak açıklanamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ras geni mutasyon veya amplifikasyon olgularının ancak %0-6 sında gösterilebilmiştir. Bukkal mukoza tümörlerinde ve tüttün çiğneyenlerde ras amplifikasyon oranı göreceli olarak yüksek bulunmuştur (1, 11). Ras amplifikasyo-

(*) S.B. Beyoğlu Hastanesi KBB Kliniği İSTANBUL

nünün prognoz üzerine etkisi konusunda ise yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Baş-Boyun kanserlerinde rol alan bir diğer hücrel onkogen epidermal growth faktör reseptör (EGFR) genidir. Onyedinci kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan bu gen transforming growth factor alfa (TGF) gibi hücre dışı büyüme faktörleri için bir reseptör özelliği taşır. Epidermal Growth Faktörün kendisi için çeşitli tipteki epitelial dokuların büyümesini uyaran bir polipeptid olup kuvvetli mitojenik aktiviteye sahiptir. Baş-Boyun kanserlerinde gerek hücre kültürlerinde gerekse taze dokuda EGFR amplifikasyonu gösterilmiştir. Larenks skuamöz hücreli kanserlerde yapılan inümunhistokimyasal çalışmalar tümör örneklerinin yüksek oranda EGFR ekspresyonunu ortaya koymuştur (12). EGFR ekspresyonu ile tümör büyüklüğü (T) veya tümör farklılaşması arasında korelasyonu inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (1).

17. kromozomu uzun kolunda lokalize olan ve EGF reseptörü ile homoloji gösteren bir başka onkoprotein de C-erb-B-2 olup, Her 2 veya neu onkogen olarak da bilinir. Baş-boyun kanserli olgularda %41-60 oranında ekspresyonu gösterilen erb-B-2 nin de tümör, lenf nod evresi, histopatolojik farklılaşma ve sağkalımı yönünden prognostik önemi gösterilememiştir (3, 5).

Hücre çoğalması, bölünmesi farklılaşma ve apoptozda rolü olan myc ailesi genler de baş-boyun kanserlerinde araştırma konusu olan genler arasında bu bulunmaktadır. Başlıca hücre bölünmesinde rolü olan ve terminal farklılaşmada ekspresyonu çok azalan c-myc gen amplifikasyonu baş-boyun kanserli hastaların %1-%48'inde saptanmıştır (6, 8). Bu çalışmalarda c-myc ekspresyonu ile hasta yaşı, cinsiyet, tümör evresi, lenf nod durumu, tümör bölgesi veya histopatolojik farklılaşma arasında bir korelasyon gösterilememiş, ancak c-myc düzeyi yüksek olan olgularda sağkalımın azaldığına dikkat çekilmiştir (6).

İn vitro çalışmalar E-Cadherin olarak tanımlanan epitelyuma özel hücre adezyon molekülü kaybının veya ekspresyonunda azalmanın epitel özelliklerinin kaybına ve invaziv karakterin artışına neden olduğunu göstermiştir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda normal düzeyde, orta derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda normal düzeyde, orta derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda orta düzeyde bulunmuş ve az diferansiye olgularda E-Cadherin bulunmadığı gösterilmiştir (1). E. Cadherin ekspresyonunun kaybının hangi moleküller mekanizma ile olduğu henüz bilinmemektedir.

Tümör baskılayıcı genler :

İnsan kanserlerinde üzerinde en çok çalışma yapılan moleküller genetik değişiklik p53 mutasyonlarıdır. p53, 17. kromozomun kısa kolu üzerinde (17p13) yerleşmiş, 393 amino asitten oluşan 53 kd bir çekirdek fosfoproteini kodlayan tümör baskılayıcı bir genidir. DNA bağlayıcı bölgesi ve transaktivasyon bölümü ile bir transkripsiyon faktörü olan bu gen, hücre çoğalmasını baskılayan diğer genleri regüle etmekte ve apoptozda rol aldığı düşünülmektedir. Mutasyona uğramamış normal p53 proteinini hücre siklisunun G1-S

fazında kontrol nokta monitörü olarak iş görür ve DNA sı zarar görmüş hücrenin hücre siklusunda ilerlemesini önler. Bu şekilde defektif hücrelerin çoğalması engellenmiş olur. Değişime uğramamış aktivitesi normal olan wild type p53 proteini resessif bir tümör baskılayıcı özelliğe sahiptir. Oysa ki mutant formlar transformasyonu uyaran dominant onkogen gibi davranırlar. p53 inaktivasyonu ile sonuçlanan mutasyonlar başlıca homozigot delesyonlar, nokta mutasyonlar, yeniden düzenlemeler ve insertion şeklinde ortaya çıkmakta bundan başka diğer hücrel veya viral onkogenlerle interaksiyon sonucu p53 geninin inaktivasyonu mümkün olmaktadır, p53 geninin sık görülen somatik mutasyonları yanı sıra ailevi kanser sendromlarından Li-Fraumeni Sendromunda kalıtsal germline mutasyonları da gösterilmiştir (4, 9).

Baş-Boyun kanserlerinde p53 tümör baskılayıcı gen değişiklikleri çalışılan materyal (hücre dizisi, taze doku, parafin blok) ve yöntemle (immünhistokimya, Western blot veya gen dizi analizi) göre değişmek üzere %33-%100 oranında bildirilmektedir (1, 15, 16). Buna karşın, retinoblastom tümör baskılayıcı geninin baş-boyun skuamöz kanseri erindeki rolü henüz belinmemiştir (7).

p53 mutasyonları ile tümör evresi ve lenf nod tutulumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda invaziv tümör dokusuna komşu normal dokuda %21, displazik lezyonlarda %45, insitu karsinomlarda %21, T1, T2, T3, T4 olgularda ise %56-89 oranında p53 mutasyonları raporlanmıştır. Lenf nod tutulumu olan ve olmayan olguların ise p53 mutasyonları yönünden bir fark göstermedikleri bildirilmektedir (1, 2, 14). Bu çalışmalar baş-boyun tümörlerinde yüksek oranda görülen p53 anomalilerinin neoplastik sürecin erken dönemlerinde başladığını ve p53 mutasyonlarının bu dokularda proliferatif avantaj sağladığını ortaya koymaktadır.

p53 mutasyonları ile yaş, sex, performans durumu veya histolojik farklılaşma gibi prognostik faktörler arasında bir ilişki olmadığı ancak spesifik yerleşim bölgelerinden oral kavite lezyonlarında p53 mutasyon oranının göreceli olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1). Lokal rekürrens açısından yapılan değerlendirmelerde p53 mutasyonu gösteren baş-boyun kanserli olguların mutasyon göstermeyenlere göre daha kısa sürede ve daha yüksek oranda rekürrens gösterdiği raporlanmıştır (2). Sigara ile ilişkili olduğu bilinen özefagus ve akciğer kanserlerinde olduğu gibi baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinde de p53 mutasyonlarının büyük bölümünü nokta mutasyonlar oluşturmaktadır. Sigaradaki mutajenik maddelerden polisiklik aromatik hidrokarbon benzopirenin nokta mutasyonların ortaya çıkışında etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir (1).

Viral onkogenler :

Bir süreden beri human papilloma virüsünün (HPV) bazı tiplerinin benign ve malign baş-boyun lezyonları ile ilişkisi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerde HPV insidansı %5-70 arasında değişmektedir (1, 7). Diğer yandan onkogenik HPV ürünü olan E6 proteininin wild type

p53'e bağlanarak p53'ün yanlanma ömrünü kısalttığı ve HPV ile enfekte hücrelerde p53'ü inaktive ettiği gösterilmiştir. p53 mutasyonlarının sık görüldüğü baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerde mutasyon saptanamayan olgularda p53'ün fonksiyonel inaktivasyonunun mümkün olabileceği üzerinde durulmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde p53 mutasyonları ve onkogenik HPV varlığını araştıran az sayıdaki çalışma HPV (+) tümörlerde p53 mutasyonunun bulunmadığını göstermiştir (1). Ancak bütün bu çalışmalar HPV ve p53 interaksyonunu yeterli ölçüde açıklar özellikte değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kromozal değişiklikler :

Baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerde yapılan sitogenetik çalışmalar, hastalığın etyolojisinde katkısı olduğu düşünülen pek çok kromozal değişikliğin varlığını ortaya koymuştur. Delesyonlar, emplikasyonlar, yeniden düzenlenmeler (rearrangement) ve kırılma nokta yığılmaları (breakpoint clustering) başlıca sitogenetik anomaliler olup, bu değişikliklerin etkilediği kromozom bölgeleri 1 p22, 3 p25, 7p, 8p, 10p, 11q13, 17p ve 18q dur. Olasılıkla bu bölgelerde yerleşmiş genler hücrelere hızlı büyüme veya kanser tedavisine dirençli olma gibi özellikler sağlamaktadırlar.

Çok basamaklı tümörigenezisteki genetik değişikliklerin tanımlanmasında iyi bir örnek oluşturan baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerde ve prekanseröz lezyonlarında devam eden moleküler çalışmalar, yeni onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin bulunması ve mevcut genetik değişikliklerle ilişkilerinin kurulması yakın gelecekte tedavide ve prevantif onkolojide yeni ufuklar açacaktır.

Yazışma Adresi : Dr. Nihat AYAN

S.B. Beyoğlu Hastanesi K.B.B. Kliniği
İSTANBUL

KAYNAKLAR

1. BRACHMAN DG : Molecular biology head and neck cancer. Seminars in Oncol 21 : 320 - 329, 1994.
2. BRACHMAN DG, GRAVES D, VOKES E, et al : Occurrence

- of p53 gene deletions and human papilloma virus infections in human head and neck cancer. Cancer Res 62 : 4832 -4836. 1992.
3. CRAVEN JM, PAVELIC Z, STAMBROOK PJ, et al : Expression of c-erb-2 gene in human head and neck carcinoma. Anticancer Res 12 : 2273 -2276. 1992.
4. EVANS HJ : Molecular genetic aspects of human cancers: The 91993 Frank Rose Lecture. Br J Cancer 68 : 1051 - 1060, 1993.
5. FIELD JK, SPANDIDOS DA, YIAGNISIS M, et al ; C-erb-2 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck. Anticancer Res 12:633- 620, 1992.
6. FIELD JK, SPANDIDOS DA, STELL TM. et al : elevated expression of the e-myc oncoprotein correlates with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. Oncogene 4 : 1463 - 1468, 1989.
7. LEE NK, YE YW, CIEN J. Et al : p53, retinoblastoma and human papilloma virus in squamous cell carcinoma and adjacent mucosa of the upper aerodigestive tract. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119 : 1125 - 1131. 1993.
8. LEONARD JH, KEARSLY JH, CHNEVK-TRENCH G, et al : Analysis of gene amplification in head and neck squamous-cell carcinomas. Int J Cancer 48 : 511 - 515, 1991.
9. LEVIN AJ, PERRY ME, CHANG A. et al : The 1993 Walter Hubert Lecture : The role of the p53 tumor suppressor gene in Tumorigenesis. Br J Cancer 69 : 409 - 416, 1994.
10. PARK M, WOUDE GF : Principles of molecular cell biology of cancer ; Oncogenes. in Cancer. principles and practice of oncology, Devita VT, Hellman S. Rosenberg SA, Ed. Philadelphia JB Lippincot Company, 1989 : pp. 45-46
11. RUMSBV G, CAI^TER RL, GUSTERTSON BA : Low incidence of ras oncogene aktivation in human squamous cell carcinoma, Br J Cancer 61 : 365 - 368. 1990.
12. SCAMBIA G. PANICI PB, BATTAGLIA F, et al : Receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in primary laryngeal tumors. Cancer 67 : 1347 - 1351. 1991.
13. SHIN DM, HONK WK ; Genetic biomarkers and ehemprevention. Contemporary Oncol June : 26 - 37, 1994.
14. SHIN DM, KIM J, RO JY. et al ; Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. Cancer Res 54 : 321. 1994.
15. SOMEKS KD, MERRICK MA. LOPEZ ME, et a) : Frequent p53 mutations in head and neck cancer. Cancer Res 52 : 5997-6000, 1992.
16. WATLING DL, GOWH AM, COLTREAKA MD : Over expression of p53 in head and neck cancer. Head Neck 14 : 437 - 444, 1992.