

MESANE KANSERLİ HASTALARDA KROMOZOM ANALİZ SONUÇLARI

CHROMOSOME ANALYSIS IN BLADDER CARCINOMA PATIENTS

DAYANÇ, M. (x), GÖKALP, M (xx), İMİRZALIOĞLU, N. (x), GÖKTAŞ, S. (x), ÖZGÖK, Y. (*x), HARMANKAYA, Ç. (x)

(x) GATA Üroloji Anabilim Dalı, (xx) GATA Genetik Bilim Dalı

ÖZET

Kanser araştırmalarında, tümör hücrelerinin sitogenetik analizi en hızlı gelişen ve en ilgi çekiçi alanlardan biri olmuştur.

Son yıllarda yapılan araştırmalar malign hastalıkların etyolojisinde genetik materyalin oynadığı önemli rolü büyük ölçüde ortaya koymaktadır.

Araştırmamızdaki çalışma materyalinin radyoterapi ve/veya kemoterapi öncesi dönemde bulunan 20 mesane tümörü tanısı konmuş olan hastalardan alınan heparinize venöz kan oluşturmuştur. Rutin yöntemlerle kromozom elde edildikten sonra Giemza-Tripsin bandlaması yapılmıştır.

Bunların sonucunda bir olguda 5q-bir olguda 1q-, bir olguda da endore duplikasyon anomalisi gözlenmiştir. 20 hastanın 127'sinin öyküsünde ortalama 35.3 yıl (20-30) günde 25'den fazla sigara içme alışkanlığı bulunmaktaydı. Bu konuda çalışmalarımız halen sürmektedir.

SUMMARY

Cytogenetic analysis of malignant cells has been one of the most rapidly development and the most demanding areas in cancer research.

In recent studies, our material consist of heparinized venous blood from 20 bladder carcinoma patients who were in pre chemo-and/or radiotherapy period. After chromosomal balation by routin methods, Giemsa-trypsin banding is applied.

In the last chromosomal analysis, one case of 5q-, one case of 1q-and one case of endoreduplication are observed. In each of 17 patients out of 20 there was 20 to 30 years (medium 23.3) of smoking history. Our study on this subject is still going on.

GİRİŞ

Mesane kanseri (MK) genitoüriner sistemin en sık görülen malignitesidir. Bunu prostat kanseri izler. Ancak insidansı dünya üzerinde ve hatta sınırlı bölgelerde bile önemli varyasyonlar gösterir (1).

MK, erkeklerde daha sık görülen iki kanser grubundan birisidir. Ortaya çıkışı genellikle 65 yaşın üzerindedir. 40 yaşın altındaki insidansı ise % 1 den düşüktür (1).

Malign hastalıkların en önemli özelliklerinden birisi kontrolsüz hücre çoğalmasdır. Hücre çoğalmasının kontrolü genetik materyalle sağlandığına göre bu hastalıkların genetik materyaldeki bozukluklarla gelişeceği ya da birlikte olacağı düşünülmektedir. Bu konuda çeşitli ip uçları bulunmaktadır.

a-Çocukluk çağı bazı solid tümörleri belirgin bir genetik geçiş gösterirler. Retinoblastoma, Wilms tümörü ve nöroblastomada dominant kalıtım kalıbı vardır (2).

b- Otosomal resesif kalıtıma uyan ve DNA lezyonlarının oranının yeterince yapılamaması ile karakterize bloom sendromu, Fankoni anemisi gibi kromozom kırığı sendromlarının maligniteye dönüşümünde belirgin bir eğilim vardır (3,4)

c- Down sendromu gibi bazı sitogenetik düzensizlik antitelerinde normal populasyona göre malignite gelişme riski artmıştır.

d- Bazı ailelerde ya aynı kategoriden ya da değişik organları tutan malign hastalıklar genel topluma oranla daha sık görülürler.

Burada sunulan araştırmada da mesane kanseri tanısı konulmuş olan 20 hastada venöz kandan elde edilen kromozom analiz sonuçları değerlendirilmektedir.

MATERYAL VE METOD

Kromozom analizi için hastalardan alınan heparinize venöz kan kullanılmıştır. Kültür için kullanılan besiyeri içeriği Tablo I de gösterilmiştir.

TABLO 1

100 ml RPMI 1640 (medium F 1233, seromed)
20 ml FCS (Fötale kalberserum 01113, seromed)
2.5 ml PHA (Phytohemaglutinin 1.2 mg M 5030, seromed)
1 ml PEN-STREE (10.000 U/ml, 043-5030, seromed)
1 ml L-GLUT (200 mM 043-5030, 61BCD)

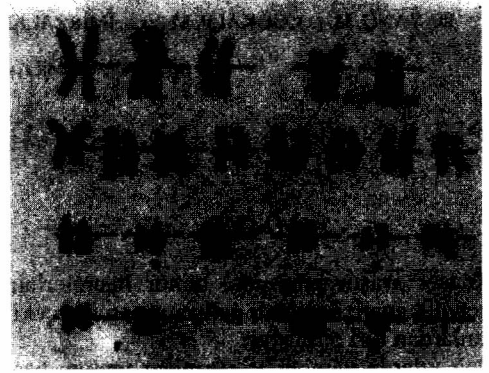
Heparinize hasta kanları 0.8 ml olacak şekilde 5 ml'lik kültür ortamlarına ekilmiştir. 72 saat eküstasyon için 37 °C lik etüve kaldırılmış ve 70 saat sonunda son konsantrasyonu mililitrede 0.05 mikrogram olacak şekilde kolşisin (Colsemid Solution 100 µg/ml 043-52100,61BCO) ilave edilmiştir. Ve standart yöntemle çalışılmıştır. Ardından havada kurutulan preparatlara Giemsa-Tripsin bandlaması yapılmıştır.

Her hastaya ait preparatlardan en az 15 metafaz sahası değerlendirilmiş ve en az 2 karyotip hazırlanmıştır.

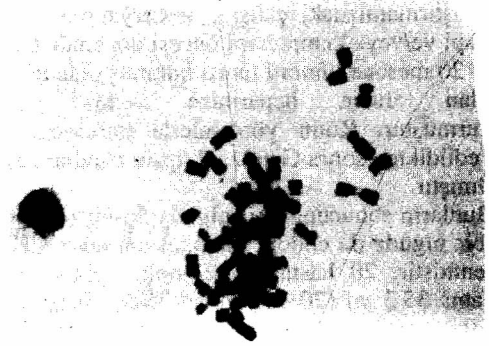
BULGULAR

Çalışmaya 18'i erkek ve 2'si kadın toplam 20 olgu dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 50 ile 72 arasında değişmekte ve ortalama 61 idi. Ayrıca hastalar kan gruplarına ve sigara içip içmediklerine göre de değerlendirilmiştir.

Araştırma grubunu oluşturan 20 hastadan 3'ünde sitogenetik olarak anormal kromozomal bulgu saptanmıştır. bunlardan ilki (olgu no:6) endoreduplikasyon gözlenen 34 yaşında sigara içen 54 yaşındaki bir erkek hasta idi ve değerlendirilen 15 plağın 3'ünde bu düzensizlik görülmekteydi. 2. olgu (olgu no:12) sigara içmeyen 50 yaşında bir kadın hasta idi ve 5q-anomalisi saptanmıştır. 3. Olgu (olgu no:13) 35 yaşında sigara içen 50 yaşında bir erkek hasta idi ve değerlendirilen 20 metafaz plağının 1'inde ip-anomalisi gözlemlendi.



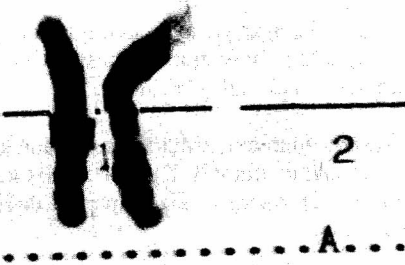
Sekil-2 : ip- anomalisi



Şekil-3 : Endoreduplikasyon

TARTIŞMA

Bireyin gelişmesi birbiriyle karşılıklı etkileşimde bulunan iki etkene yani genetik faktörlerle çevre koşullarına bağlıdır. Bireyin genetik yapısı ya da genomun özellikleri döllenme sırasında belirlenir. bundan sonra genetik materyalle hem iç hem dış ortam arasındaki karmaşık ilişkiler bireyin gelişimini şekillendirir. Genler büyük ölçüde değişmeksizin kalırken çevre etkenleri devamlı değişip dururlar. bu arada oluşacak mutasyon ya da genlerde oluşmuş belli koşullarla kalıtımla soyageçen değişiklikler aracılığı ile bireyin kompozisyonunda değişmelere yol açabilir. Böylece genel olarak bütün hastalıkları etyolojisinde şu ya da bu şekilde genetik bir komponent mevcuttur. Ama bu komponentin kapsamı değişiktir. Çoğu zaman niteliği de ortaya konulamaz.



Şekil-1: 5q- anomalisi

Maligın hastalıklarda kromozom analizinde ideal olan tümör dükusundan çalışmanın yapılmasıdır. Ancak her zaman olanak olmayan ve değerlendirilebilecek kaliteli kromozom elde edilmesi güç olan bu yöntem yerine periferik kan da kullanılabilir (6,8,12,14,17). Ayrıca kanserli hücrelerden elde edilen metafaz plaklarında tek bir sahada bile saptanacak olan düzensizlik çoğu olgularda anlamlı olarak karşılanmalıdır(18).

Çalışmamızda saptamış olduğumuz endoredüplakasyon olgusu metafaz plaklarında diplokromozomların görülmesiyle karakterize bir kromozom düzensizliğidir. Malignitelere, radyasyon uygulanmış lökosit kültürlerinde, düşük materyalinden elde edilen metafaz plaklarında rastlanır(19).

5q- anomalisi ise daha çok myelodisplastik sendrom ön tanısı almış olgularda saptanan bir düzensizliktir. MDS olgularında ortalama yaşam süresi 19 ay kadarken -7,-5, 7q-, 5q- anomalilerinden birisi saptandığında sağ kalım süresi 5 ayı geçmemektedir (21). Bu anomali ve saptadığımız diğer anomali olan birinci kromozomun kısa kolu ile ilgili anomali hakkında kromozom instabilitesi ile ilgili bazı yayınlarda bulunmaktadır (12). Kanser oluşumunda son zamanlarda sorumlu tutulan onkogenler 1p36 11p15, 12q24 e lokalizedirler ve mesane kanserli olgularda reorganize oldukları da bilinmektedir.

Bu denli az olgu ile kanser oluşumu ve kromozomlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymak oldukça güç olmasına karşın çalışmamızın sürdürülmesi ile daha belirgin kanıtlar ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Tanagho, E.A., McAninch, J.W.: General Urology 355-356:1988.
- 2- Czeizel A., Cosz L., Gordony J., Remenar K., Ruzickal P.: Chromosome studies in twelve patients with retinoblastoma Human Genetic 22:159-166:1974.
- 3- Tsu TC., Pathak S., Semaan N., Hickey RC.: Chromosome instability in patients with medullary carcinoma of the thyroid JAMA 246:2046-2048:1981.
- 4- Ikeuchi T., Kawasaki T.: Spontaneous chromosome breakages in leukocytes from patients with hereditary spinocerebellar ataxia. Chromosome Inf. ser 14:9-11:1973.
- 5- Dutrillaux B., Croquette MF., Viegas-Pequignot E., Aurias A., Coget J., Couturier J., Lejeune J.:

Human somatic chromosome chains and rings. A preliminary note on end to end fusions Cytogenet Cell Genet 20: 70-77:1978.

- 6- Kasukawa T., Watanabe T., Endo A.: Cytogenetic and cytokinetic analysis of lymphocytes from patients with hereditary adenomatosis of the colon and rectum. Cancer Genet Cytogenet 16: 73-79: 1985.
- 7- Nordenson I., Beckman K., Liden S., Stjernberg N.: Chromosomal aberrations and cancer risk. Hum. Hered. 34:76-81: 1984.
- 8- Barrios, L., Caballin M.R., Fuster C., Berrozpe G., Subias A., Battle X., Egozcue: Chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes from untreated Hodgkin's patients. A possible evidence for chromosome instability. Hum. Genet. 78:320-324:1988.
- 9- Wang N., Kanter A., Soldat K., Linquist L.: Strand R., Mc Laughliti Schuman L.: Higher frequency of chromosomal aberrations and polymorphism in patients with renal carcinoma Am. J. Hum Genet 34:78 A: 1982.
- 10- Hsu TC.: Genetic instability in the human population: a working hypothesis Hereditas 98:1-9: 1983.
- 11- Nowell P.C.: Essential patterns of tumor developing. Lit Der. 8:748-750:1988.
- 12- Barrios, L., Caballin M.R., Fuster C., Gueda, F., Subias A.: Chromosome instability in Bladder Carcinoma patients; Cancer Genet Cytogenet 49: 107-111; 1990.
- 13- Brusomaliner E., Orlandi E., Marra E., Colombo A.: Hematological and clinical features of patients with chromosome 5 Monosomy or deletion (5q): medical and Pediatric Oncology:16:88-94:1988.
- 14- Murty WS., Mitra AB., Luthra UK.: Spontaneous Chromosomal aberrations in patients with precancerous lesions of the cervix uteri. Cancer Genet Cytogenet 17:347-354:1985.
- 15- Bloom G.E., Warner S., Gerald D.S., Diamond L.K.: Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia. N. Eng. J. Med. 274(1)8-14:1966.
- 16- Freidman BI., Saenger L., Krcinder M.S.: Endore Duplication in Leucocyte chromosomes. Lancet II. 494-95:1964.
- 17- Gundy S., Baki M., Modgori I., Czeizel A.: Persistence of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of Testicular cancer patients Oncology 47, 410-414: 1990.
- 18- Knutsen T., Bixenman A.H., Lawce H., Martin P.K.: Chromosome analysis guidelines-preliminary report: Cytogenet cell Genet 44: 1-4: 1990.
- 19- Aspillage, MS., Neu RL., Bordner L. I: Chromosomal endore duplication in a case of testicular feminization Lancet 1987,1964.
- 20- Freidman, BI, Saenger, EL., Kreindler MS.: Endoreduplication in Leucocyte Chromosomes Lancet II 494-495, 1965.
- 21- Horike, S., Tanigaki, S., Misawa S.: Chromosome abnormalities and karyotypic evaluation in 83 patients with myelodysplastic syndrome and predictive value for prognosis-cancer, 62:1129-1138,1988.