

Bölüm 20

KLİNİKTE KULLANILAN MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER

Durmuş AYAN¹

GİRİŞ

Moleküler Tanı Nedir?

Moleküler tanı kan dolaşımındaki DNA, RNA ve proteinlerin analizinin yapılmasıyla ilişkili birçok test türünü kapsayan terimdir. Ayrıca moleküler tanı “tamamlayıcı tanı (CDx)” olarak da bilinmektedir. Moleküler tanı veya diğer adıyla tamamlayıcı tanı, terapötik ilaç uygulanacak kişinin teröpatik ilacı kullanılabilirliği konusunda bilgi vermektedir. Özellikle moleküler tanı amacıyla çekirdek düzeyinde meydana gelen kromozomal translokasyonlar, insersiyonlar, delesyonlar, inversiyonlar ve amplifikasyonlar gibi kromozomal değişiklikler moleküler tanı için yapılan analizlerde kullanılmaktadır ve kanserin ayırıcı tanısında yol göstermektedir.

Moleküler Tanı Hangi Amaçlar ile Kullanılmaktadır?

1. Kanser tanısına yardımcı olmak,
2. Kanser riskinin tespit etmek,
3. Kanserinin prognozu belirlemek,
4. Tahmini tedavi yanıtı öngörmek,
5. Kullanılan ilacın karşı gösterilen farmako-kinetik yanıtı belirlemek,
6. Tedavi yanıtının izlenmek,
7. Kanser alt tiplerinin belirlemek,
8. Kanser nüksünün takip etmek amacıyla kullanılmaktadır.

¹ Uzman Dr. (PhD), Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Tıbbi Biyokimya, durmusayan@hotmail.com

Sonuç

Sonuç olarak kanser tanısı günümüzde bir takım değişikliğe uğramıştır. Artık kanser sadece morfolojik parametrelere dayanak teşhis edilmemektedir. Teşhis edilecek kanser türüne göre belirli algoritmalar dâhilinde belirteçler ve yöntemler seçilmektedir. Yüksek verimli teknolojiler ile DNA, mRNA'lar, miRNA'lar ve proteomik düzeylerde immünohistokimyasal ve moleküler değişiklikler gibi yöntemler ile incelenen tüm genom taraması ya da belirli bir bölgenin taranması, kanser tanısının desteklenmesinde hem hızlı hem de ucuz olması yönüyle büyük avantaj sağlamaktadır. Böylece kanserin ayrılcı tanısı çok daha sağlam kanıtlar ile desteklenmektedir. Moleküler tanı yöntemleri ile birlikte kişi bazlı farklı ilaç tedavi stratejileri belirlendiği için farmakokinetik olarak uygulanacak ilacın tedavi etkinliği belirlenebilecektir. Böylece doğru kanser türüne doğru tedavi doğru dozlarda uygulandığı için yapılan tedavinin başarı oranı daha yüksek olacaktır.

Anahtar kelimeler: moleküler tanı, kanser, mutasyon, moleküler belirteçler, FISH tekniği

KAYNAKLAR

1. Gündüz C, Tezcanlı Kaymaz B, Bozok Çetintaş V, et al. Retrospective Evaluation of 10-Year Results of t (9; 22) BCR-ABL translocation via Real-Time RT-PCR in Leukemia. *Deu Med J*. 2016;30(2):55-9.
2. Ayatollahi H, Keramati MR, Shirdel A, et al. BCR-ABL fusion genes and laboratory findings in patients with chronic myeloid leukemia in northeast Iran. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(1):65-70.
3. Özbey Ü, Yüce H, Elyas H. Kronik myeloid lösemili hastalarda kromozomal anomalilerin belirlenmesi için sitogenetik ve FISH tekniği uygulamaları. *F Ü Sağ Bil Derg*. 2006;20(6):383-9.
4. Manafloyan KS, Rahmani SA, Chavoshi SH, et al. Reliability Evaluation of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and G-Banding on Bone Marrow and Peripheral Blood Cells in Chronic Myelogenous Leukemia Patients. *Cell J*. 2015;17(1):171-80.
5. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(4):612-23.
6. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6838-45.
7. Pauwels P. Akciğer Kanserinde Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar. (çeviren:Burçin Çelik) *Türk Toraks Derg*. 2012;173-176
8. Lim SM, Syn NL, Cho BC, et al. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer treatment reviews*. 2018;65:1-10.
9. Van Emburgh BO, Arena S, Siravegna G, et al. Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature communications*. 2016;7(1):1-9.
10. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2010;46(10):1773-80.
11. Meert A-P, Berghmans T. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler: Rutin Uygulamalardaki Yeri. (çeviren: Burçin Çelik). *Türk Toraks Derg*. 2012;167-172
12. Bozkurtlar E, Kaya H. Molecular Pathology of Lung Cancer. *Nukleer Tıp Seminerleri*.

- 2018;4(1):26.
13. Aljohani H, Koncar RF, Zarzour A, et al. ROS1 amplification mediates resistance to gefitinib in glioblastoma cells. *Oncotarget*. 2015;6(24):20388-95.
 14. Öz B. Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler. *Toraks cerrahi bülteni*. 2017;10:39-44
 15. Nursal AF. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde MET geninin güncel durumu. *Bozok Tıp Derg*. 2016;6(4):57-60
 16. Cappuzzo F, Jänne P, Skokan M, et al. MET increased gene copy number and primary resistance to gefitinib therapy in non-small-cell lung cancer patients. *Annals of oncology*. 2009;20(2):298-304.
 17. Doğan HT, Kıran MM. Analysis of BRAF V600E Mutation in Gastrointestinal Malignant Melanomas Gastrointestinal Malign Melanomlarda BRAF V600E Mutasyon Analizi. *Acta Oncologia Turcica*. 2017;51(1):61-67
 18. Turacli ID. Molecular Mechanisms in Formation and Progression of Malignant Melanoma. *Turkish Journal of Dermatology*. 2017;11(4):184-8.
 19. Bond CE, Whitehall VL. How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical implications. *Gastroenterology research and practice*. 2018;9250757
 20. Yan C, Huang M, Li X, et al. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine connections*. 2019;8(7):988-96.
 21. Polivka J, Repik T, Rohan V, et al. Co-deletion of 1p/19q as prognostic and predictive biomarker for patients in West Bohemia with anaplastic oligodendroglioma. *Anticancer research*. 2016;36(1):471-6.
 22. Boots-Sprenger SH, Sijben A, Rijntjes J, et al. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2013;26(7):922-9.
 23. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer research*. 2006;66(20):9852-61.
 24. Louis DN, Wiestler OD, Ohgaki H. (2016) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System(first edit). International Agency for Research on Cancer.
 25. Abbaspour Babaei M, Kamalidehghan B, et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2443-59.
 26. Malaise M, Steinbach D, Corbacioglu S. Clinical implications of c-Kit mutations in acute myelogenous leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2009;4(2):77-82.
 27. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood*. 2002;99(5):1741-4.
 28. Yan L, Zou L, Zhao W, et al. Clinicopathological significance of c-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-9.
 29. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer*. 2017;123(21):4099-105.
 30. Cocco E, Lopez S, Santin AD, et al. Prevalence and role of HER2 mutations in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;199:188-96.
 31. Connell CM, Doherty GJ. Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers. *ESMO Open*. 2017;2(5):e000279-e.
 32. Järvinen T, Tanner M, Rantanen V, et al. Amplification and Deletion of Topoisomerase II?? Associate with ErbB-2 Amplification and Affect Sensitivity to Topoisomerase II Inhibitor Doxorubicin in Breast Cancer. *The American journal of pathology*. 2000;156:839-47.
 33. Arikan Ş. RET Proto-Onkogeni ve MEN2'de Tümör Varlığı ile Taşıyıcılık Durumunu Değerlendirme Testleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(20):39-44.

34. Haberal A. Meme ve Over Kanserlerinde Genetik Tarama: Yalnız Araştırma Amaçlı mı Yoksa Rutin Tarama mı Olmalıdır. Türk Jinekoloji Derneği Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi. 2004;6:26-9.
35. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. Integrative cancer science and therapeutics. 2017;4(1).
36. Gülsar MG, Özdemir HN, Çeviker K, et al. Tümörögenesisde P53 Geni ve Genetik Tedavi Yaklaşımları. Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi.4(2):133-5.
37. Morselli E, Tasdemir E, Chiara Maiuri M, et al. Mutant p53 protein localized in the cytoplasm inhibits autophagy. Cell cycle. 2008;7(19):3056-61.
38. Wasylshen AR, Lozano G. Attenuating the p53 pathway in human cancers: many means to the same end. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2016;6(8):a026211.
39. Xie H, Tubbs R, Yang B. Detection of MGMT promoter methylation in glioblastoma using pyrosequencing. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(1):636-42.
40. Thon N, Kreth S, Kreth F-W. Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. Onco Targets Ther. 2013;6:1363-72.
41. Panagopoulos I, Gorunova L, Leske H, et al. Pyrosequencing Analysis of MGMT Promoter Methylation in Meningioma. Cancer Genomics Proteomics. 2018;15(5):379-85.
42. Cankovic M, Nikiforova MN, Snuderl M, et al. The Role of MGMT Testing in Clinical Practice: A Report of the Association for Molecular Pathology. The Journal of Molecular Diagnostics. 2013;15(5):539-55.
43. Liu X, Chu KM. E-Cadherin and Gastric Cancer: Cause, Consequence, and Applications. Bio-med Research International. 2014; 637308:1-9
44. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut. 2004;53: 775-778
45. Smith IN, Briggs JM. Structural mutation analysis of PTEN and its genotype-phenotype correlations in endometriosis and cancer. Proteins. 2016;84: 1625-1643
46. Milella M, Falcone I, Conciatori F, et al. PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors. Front Oncol. 2015;5:24-24
47. Bonneau D, Longy M. Mutations of the human PTEN gene. Human Mutation. 2000;16:109-122