

MOLEKÜLER MEME PATOLOJİSİ

18.

BÖLÜM

Zeynep BAYRAMOĞLU¹

Son yıllarda meme kanseri klinik ve moleküler mekanizmaları açısından en iyi analiz edilen tümörlerden biri olmuştur. Geçmişe baktığımızda uzun zamandır meme kanseri sınıflandırması yalnızca histopatolojik olarak yapıldığını görmekteyiz. Fakat hastaların klinik durumlarının farklı seyrettiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenden dolayı meme kanseri olan hastalarda, hastalığın seyrini öngörebilmek için prognostik faktörler kullanılmaktadır. Prognostik faktörler; tümör çapı, lenf nod metastazı, tümörün tipi, tümör proliferasyon indeksi, hormon reseptörleri ve moleküler prognostik faktörler şeklinde sıralayabiliriz. Günümüzde meme karsinomlarında hem histolojik hem de moleküler sınıflandırma yapılmaktadır (1). Hızla gelişen moleküler tanı yöntemleri bu hastalığın seyrinin belirlenmesinde moleküler prognostik faktörlerin de çok değerli olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde meme karsinomlarında hem histolojik hem de moleküler sınıflandırma yapılmaktadır (1).

Son on yılda, meme kanserinde mikro-array tabanlı gen ekspresyonu çalışmaları, meme kanserinin birbirlerinden farklı moleküler özellikler içeren heterojen bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar sonucunda luminal A, luminal B, bazal benzeri ve HER2-pozitif olmak üzere temelde 4 ayrı moleküler alt tip tanımlanmıştır (Tablo-1) (2,3). Bu sınıflamanın sonucunda klinik olarak üç tedavi grubu vardır. İlk grup östrojen reseptörü pozitif grup (progesteron reseptörü pozitif olsun ya da olmasın) olarak tanımlanmıştır ve bu grupta luminal A ve B moleküler alt tipi içermektedir (4,5). İkinci grup olarak HER2-pozitif gruptur. Son grup ise üçlü negatif meme kanseri grubudur ve bazal benzeri moleküler

¹ Uzm. Dr. Zeynep BAYRAMOĞLU Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü, drzeynepbayramoglu@hotmail.com

Meme Kanserinde Gen ekspresyon Profilleri

Son yapılan çalışmalarda meme kanseri hastalarında gen ekspresyon profilleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelenmiş ve çok faydalı bilgiler saptanmıştır (21,22). Bu sayede hastaların tedaviye cevabı, prognozu ve sağ kalımları konusunda daha fazla bilgilenmemizi sağlamıştır. Bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve binlerce gen incelenmiştir. Fakat bu genlerin incelenme yöntemleri, standartizasyonu ve klinikte kullanımı kolay değildir. Günümüzde bu analizlerle tanımlanan gen ekspresyon profillerinden klinikte yararı tanımlananlardan oluşan ticari diagnostik sistemler geliştirilmiştir. Günümüzde bu amaçla farklı sayıda ve farklı içerikte olan ticari testler kullanılmaktadır.

Meme Kanserinde Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik değişiklikler, genotipik değişikliklerden kaynaklanmayan ve kalıtsal olan, gen ekspresyonlarındaki değişikliklerdir. Epigenetik değişiklikler genlerin sesizleşmesine neden olarak geni inaktive edebilirler. Yaptıkları bu gen inaktivasyonu delesyon ve mutasyona eşdeğer özelliktedir. Epigenetik değişimleri genetik değişikliklerden ayıran en önemli 2 fark, geri dönüşümlü oluşları ve DNA'nın baz dizisinde bir değişime neden olmamalarıdır. En sık görülen epigenetik değişiklikler başlıca 4 grupta toplanmaktadır; DNA metilasyonu, Histon modifikasyonları, RNA ile indüklenen sessizleşme ve Kromatin yeniden düzenlenmesidir. Bu mekanizmalardan en sık olarak karşılaştığımız DNA metilasyonudur. Meme kanserinde de TWIST, GSTP-1, HOXA5, DAPK-1 KCNAB1 ve CYP26A1 gibi çok fazla epigenetik değişiklikler tanımlanmıştır (23).

Kaynaklar

1. Guio S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et all. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology*. 2012; 23(12), 2997-3006.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et all. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797), 747.
3. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et all. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98(19), 10869-10874.
4. Van't Veer LJ, Dai H, Van De Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et all. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415(6871), 530.
5. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et all. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(27), 2817-2826.
6. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556

- breast cancer tissues. *Clinical breast cancer*. 2004; 5(1), 63-69.
7. Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C, et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(6), 1022-1028.
 8. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2004; 3(4), 379-398.
 9. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(3), 719-726.
 10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(11), 783-792.
 11. Kostopoulou E, Vageli D, Kaisaridou D, Nakou M, Netsika M, Vladica N, et al. Comparative evaluation of non-informative HER-2 immunoreactions (2+) in breast carcinomas with FISH, CISH and QRT-PCR. *The Breast*. 2007; 16(6), 615-624.
 12. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *Journal of clinical pathology*. 2015; 68(2), 93-99.
 13. Yeung C, Hilton J, Clemons M, Mazzarello S, Hutton B, Haggar F, et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours—a review. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016; 35(3), 427-437.
 14. Aktas B, Kasimir-Bauer S, Müller V, Janni W, Fehm T, Wallwiener D, et al. Comparison of the HER2, estrogen and progesterone receptor expression profile of primary tumor, metastases and circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients. *BMC cancer*. 2016; 16(1), 522.
 15. Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *International journal of clinical oncology*. 2018; 23(1), 36-44.
 16. Cardamone MD, Bardella C, Gutierrez A, Di Croce L, Rosenfeld MG, Di Renzo MF, et al. ER α as ligand-independent activator of CDH-1 regulates determination and maintenance of epithelial morphology in breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106(18), 7420-7425.
 17. Yamaguchi S, Takahashi S, Mogushi K, Izumi Y, Nozaki Y, Nomizu T, et al. Molecular and clinical features of the TP53 signature gene expression profile in early-stage breast cancer. *Oncotarget*. 2018; 9(18), 14193.
 18. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2(4), 361-370.
 19. Muenst S, Schaerli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Droezer RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014; 146(1), 15-24.
 20. Li CW, Lim SO, Chung EM, Kim YS, Park AH, Yao J, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1. *Cancer Cell*. 2018; 33(2), 187-201.

21. Marsh S, McLeod HI. Pharmacogenetics and oncology for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:119-27.
22. Espinosa E, Vara JF, Redondo A, Sanchez JJ, Hardisson D, Zamora P, et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. *Journal of clinical oncology*. 2005; 23(29), 7278-7285.
23. Jovanovic J, Ronneberg JA, Tost J, Kristensen V. The epigenetics of breast cancer. *Molecular oncology*. 2010; 4(3), 242-254.