

ÇOCUKLUK ÇAĞI YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALAR

Doç. Dr. İnci AYAN (*)

ÖZET: Moleküler biyolojideki yeni teknikler, diğer kanser tiplerinde olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarında da tümör biyolojisi ile ilgili önemli bilgiler kazandırmıştır. Çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarının prototipi olan rabdomyosarkomda, hücre çoğalması, büyüme ve farklılaşmasında rol alan ras, myc ve gli ailesi proto-onkogenlerin aktivasyonu gösterilmiştir. Spesifik kromozom değişikliklerinin ve değişime uğrayan bölgelerdeki genlerin tanımlanması, ayrıca myogenezi belirleyen genler sit ve myf ailesi genlerin gösterilmesi ile yumuşak doku sarkomlarının ayırıcı tanısında önemli aşamalar kaydedilmiştir. Li-Fraumeni, Ailevi Retinoblastoma, Nörofibromatozis Tip1 ve Beckwith-Wiedeman Sendromu gibi bazı kalıtsal sendromların ve bu sendromlarda tanımlanan tümör baskılayıcı gen mutasyonlarının sarkom gelişmesinde hazırlayıcı rol oynadığı belirlenmiştir. Sarkomlu hastaların tümör baskılayıcı gen defektleri yönünden tanınması Ailevi Kanser Sendromları ve riskli kişilerin belirlenmesinde, ayrıca yeni tedavi modellerinin geliştirilmesinde önemli bilgiler sağlayabilir.

SUMMARY: The new technologies of molecular biology have provided remarkable insights into many aspects of tumor biology in many cancer types, including soft tissue sarcomas. Activated ras, myc and gli family proto-oncogenes which are the major regulators of cell proliferation, growth and differentiation was detected in rhabdomyosarcoma, the most common type of childhood soft tissue sarcomas. The discovery of specific chromosomal aberrations, the identification of genes on these particular sites and the expression of myf family myogenesis determination genes have provided new markers that can be used in the diagnosis of soft tissue sarcomas. It is well established that some inherited disorders and tumor suppressor genes harboring the inherited mutation, can predispose to the development of soft tissue sarcomas. Screening for the predisposing mutations may help to identify the cancer prone families, the carriers who have exceptionally high risk of developing cancer and provide new strategies for the treatment of soft tissue sarcomas.

GİRİŞ

Günümüzde tümör oluşumu başlıca iki grupta ortaya çıkan genetik değişikliklerin birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bir başka deyişle karsinogenez genetik ve/veya epigenetik nedenlerle proto-onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Bu genetik değişiklikler, söz konusu genlerin ve ürünlerinin aşırı açığa çıkmasına (over expression), gen ürünü yapısında değişikliğe veya kodlanan proteinin inaktivasyonuna neden olmaktadır (1,2). Özellikle son 20 yılda yoğunlaşan çalışmalar normal bir hücrenin neoplastik özellik kazanması için birden çok mutasyona gereksinim olduğunu ortaya koymuştur. Moleküler biyolojideki yeni tekniklerle birçok kanser türlerinde olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarında da önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu yazıda, çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarının gelişmesinde rol aldığı düşünülen onkogen ve tümör baskılayıcı genler, ayırıcı tanıda önemi olan genler ve sarkomların gelişmesinde hazırlayıcı rol oynayan kalıtsal sendromlardan söz edilecektir.

ONKOGENLER

Hücre çoğalmasının kontrolünde rol alan proto-onkogenlerin mutasyonlar, yiniden düzenlenme ve amplifikasyonlar ile değişime uğramaları sonucu dominant davranış gösteren onkogenler meydana gelir ki bu onkogenlerin ürünleri malign fenotipi başlatmak ve/veya sürdürmek için gereklidir (3). İnsan kanserlerinde en sık görülen onkogenler ras ailesi genlerdir (4). Ras proto-onkogenlerinin ürünü p21 proteini olup GTPaz aktivitesi gösterir. Ras geninin nokta mutasyonlarla transforme edici özellik kazandığı durumlarda (aktive edilmiş onkogen durumunda) GTPaz aktivitesinde belirgin azalma olur ki bu durumun transformasyondansorumlu faktör olduğuna inanılır. Büyüme ve farklılaşmanın önemli bir regülatörü olan ras geninin transformasyonun yanı sıra tümör progresyonunda da rol oynadığı bildirilmektedir (4). N-ras ve K-ras aktivasyonu çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarından RMS'lu olguların yarısında gösterilmiştir

(3,5). Leiomyosarkom, liposarkom ve fibrosarkom hücre dizilerinde de gösterilmiş olmasına karşın aktive olmuş ras onkogeni erişkin sarkomlarında daha az sıklıkta görülmektedir (3). Yumuşak doku tümörlerindeki gen aktivasyonunun bir başka mekanizması over ekspresyonun eşlik ettiği gen amplifikasyonlarıdır. Gen amplifikasyonunun sitogenetik işareti olan double minute kromozomları (DMs) ve homojen boyanan bölgeler (HSRs) sıklıkla alveoler ve embriyonal RMS'da, malign fibröz histiyositomda ve liposarkomlarda gösterilmiştir (3). Bu bilgilerle uyumlu olarak N-myc, c-myc ve gli proto-onkogen amplifikasyonları embriyonal ve alveoler RMS'da gösterilmiştir (3,5,6). Myc ailesi genler hücre çoğalması, bölünmesi ve farklılaşmasında rol alan genleri regüle eden çekirdek proteinleri kodlarlar. DNA bağlayıcı özelliğe sahip olup transkripsiyon faktörleri arasında yer alırlar. Başta nöroblastom olmak üzere retinoblastom, medüloblastom, astrositom ve küçük hücreli akciğer kansinmasında amplifiye olan N-myc geninin alveoler RMS'daki gen kopya sayısı 4-13 arasında bulunmuş olup prognostik bir önemi gösterilememiştir (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda malign fibröz histiyositomda, liposarkom ve leiomyosarkomda amplifiye olmuş yeni dizilerin varlığı gösterilmiş, bu dizilerin bilinen onkogenlerle uygunluk göstermediği ancak 7. kromozom üzerinde oldukları saptanmıştır (53). Yumuşak doku sarkomları ile ilgili bazı önemli onkogenler tablo 1'de gösterilmiştir.

TANISAL DEĞERİ OLAN MOLEKÜLER İŞARETLER

MMyf genleri:

Kas belirleyici genler olarak tanımlanan myf genlerinden ilk tanımlananlar sıçan MyoD 1 ve fare myogenin genleridir. İnsan fetüs kasından elde edilen myf3, myf4, myf5 ve myf6 genlerinden ilk ikisi Myo D1 ve myogenin genlerinin insan homologlarıdır. Normal dokuların analizi bu genlerin çizgili kaslardakıpre olduklarını ortaya koymuştur. Ayrıca her bir myf geninin sıçan iroblastlarını myogenik karakterde hücrelere çevirebildiği gösterilmiştir (7). RMS'lar çizgili kas farklılaşması gösteren tümörler olup klasik olarak embriyonal, alveoler ve pleomorfik olmak üzere başlıca üç histopa-

* İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

TABLO 1 : ÇOCUKLUK ÇAĞI YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI VE İLGİLİ ONKOGENLER

Onkogen	Genetik Değişiklik	Tümör
N-ras/K-ras	nokta mutasyon	Rabdomyosarkom Leiomyosarkom Liposarkom Fibrosarkom
N-myc	amplifikasyon	Rabdomyosarkom
C-myc	amplifikasyon	Rabdomyosarkom
Gli	amplifikasyon	Rabdomyosarkom
mdm2	amplifikasyon	Rabdomyosarkom ve diğer sarkomlar
7. kromozom üzerinde?	amplifikasyon	M.F.Histiositom Liposarkom Leiomyosarkom

tolojik alt gruba ayrılırlar. Embriyonal RMS sıklıkla fetal kasın mikroskobik yapısını gösterir ve morfolojik olarak çocukluk çağıının diğer embriyonal veya indifferansiye küçük yuvarlak hücreli tümörlerinden ayrılabilir. Fibröz doku bantlarının ayırdığı zayıf farklılaşma gösteren hücrelerden oluşan alveoler tipte ve zayıf farklılaşma gösteren embriyonal tipte sıklıkla tanıda güçlükler olabilir ve kasla ilgili intermediate filamentleri, kontraktıl protein ve myoglobinleri tanımlayabilmek için elektron mikroskopik inceleme veya immunhistokimyasal çalışmalara gereksinim olabilir. Sıklıkla desmin, myoglobin, fast myosin ve sarkomerik aktine karşı kullanılan antikorlar özellikle kasla ilgili proteinlerin kısıtlı olduğu zayıf farklılaşma gösteren tümörlerde yetersiz kalabilir. Her üç histolojik alt grubu içeren 20 RMS olgusunda myf genlerinin varlığını araştıran bir çalışmada olguların %85 inde myf3, %70 inde my4, %55 inde myf5 ve %28 inde myf6 ekspresyon gösterilmiştir. Kimi olgularda birden çok gen ürünü bulunmuş iki olguda ise herhangi bir myf saptanamamıştır. Aynı çalışmada ele alınan nöroblastom, Wilms' tümörü, hepatoblastom, non-Hodgkin lenfoma ve leiomyosarkom olgularının hiçbirinde myf ekspresyonu gösterilememiştir (7). Bu ve benzer çalışmalar myf gen ekspresyonlarının RMS tanısında önemli bir işaret (marker) olabileceğini göstermektedir (3,7). Myf genlerinden MyoD 1 geninin 11.kromozomun kısa kolu (11p) üzerinde olduğu, ancak 11p üzerinde olduğu düşünülen RMS geninden farklı bölgede bulunduğu bildirilmektedir (5). Myf genleri myogenik öncü hücrelerini kas hücrelerine dönüştürebildiği halde, myf eksprese eden RMS hücrelerini olgun kas hücrelerine farklılaştırmamaktadır. Bu durum RMS hücrelerinde myf genlerinin işlevleri için gerekli bir maddenin eksik olduğunu veya RMS hücrelerinde myf işlevini inhibe eden bir durum olduğunu düşündürmektedir (8). Myf genlerinin diğer genlerle ilişkilerini konu alan çalışmalar arasında, farklılaşmakta olan kas hücrelerinde Rb1 geni ile MyoD1'in interaksiyonunu bildiren çalışmalar vardır (2). Bugünkü bilgiler myf genlerinin onkojenik olmadığını sadece bulundukları hücrelere çizgili kas yönünde farklılaştırma potansiyeli sağladıklarını göstermektedir (5). Myf gen ekspresyonlarının gösterilmesinde bugüne kadar kullanılan Northern analiz yöntemlerinin yerini yakın gelecekte histopatolojik rutin de kullanılacak monoklonal antikorların alacağı ümit edilmektedir (3,7).

FÜZYON PROTEİNLER

Hematolojik malignitelerdeki translokasyonlar sonucu ortaya çıkan moleküler değişikliklerin tümör oluşmasındaki

rolleri tanımlandıktan sonra, solid tümörlerdeki translokasyonlarda da benzer değişiklikler ranmaya başlandı. Gerçekten de Ewing Sarkomu ve neuroepiteliomanın spesifik translokasyonu olan t(11;22) nin 22.kromozom üzerindeki EWS ve 11.kromozom üzerindeki FLI 1 genlerinin birleşmesi ile sonuçlandığı ve bu füzyon ürünün transforme edici etkisi olduğu gösterilmiştir (9). Benzer şekilde myxoid liposarkomun t(12;16) translokasyonunda FUS/TLS ile CHOP birleşmesi gösterilmiştir.

Çocukluk çağı yumuşak doku tümörlerinden alveoler RMS'da karakteristik translokasyon kromozom 2 ve 13 arasında t(2;13) (q35;q14) gerçekleşmektedir. Bu translokasyon 2. kromozom üzerindeki PAX3 genini, 13. kromozom üzerinde ise FKHR genini etkilemektedir (9, 10). PAX3 geni, transkripsiyon faktörü özelliğinde olan bir proteini kodlar ve alveoler RMS'da yeniden düzenlenerek kromozom 13'teki lokusa birleşir. Bu birleşme sonucu kimerik bir transkript (protein) ortaya çıkmaktadır (9). PAX3 ve FKHR fork head domain (FD) ailesi genlerden olup genetik ve fonksiyonel analizler bu genlerin embriyonik gelişmenin kontrolünde ve olasılıkla büyümenin regülasyonunda rolleri olduğunu göstermiştir. t(11;22) füzyon ürünü gibi t(2;13) ürünün de transkripsiyon faktörü ve onkogenik olduğu düşünülmektedir (9). Alveoler RMS olgularının %50-70'inde saptanabilen t(2;13) (q35-37;q14) translokasyonu alveoler alt grubu tanısında çok önemli bir bulgu olup R PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) tekniği ile saptanabilen füzyon proteini de greek ayırıcı tanıda gerekse minimal hastalığın belirlenmesinde çok spesifiktir.

GEN KAYBI

Bir grup araştırmacı embriyonal RMS'ların tümünde 11.kromozomun kısa kolunda delesyon saptadıkları halde alveoler RMS'da aynı bölgenin normal kromozom yapısına sahip olduğunu göstererek, 11.kromozomun kısa kolu delesyonunun embriyonal RMS'un alveoler RMS'dan ayrılmasında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (3). Bu bölgenin embriyonal tümörlerin gelişmesi sırasında inaktive olmuş veya kaybolmuş olası bir tümör baskılayıcı genin yerleşim yeri olduğu veya RMS gen lokusunun 11. kromozom kısa kolu ucunda bulunduğu düşünülmektedir (3,11). Yumuşak doku sarkomlarının tanısında rolü olan moleküler biyolojik işaretler tablo 2'de özetlenmiştir.

TÜMÖR BASKILAYICI GENLER

Bazı kalıtsal sendromların ve bu sendromlarla ilgili defektif genlerin kalıtsal geçişlerinin yumuşak doku sarkomlarının gelişmesinde hazırlayıcı sebep oldukları gösterilmiştir (Tablo 3)

RB1geni:

Ailevi Retinoblastomalı hastalarda daha sonra ortaya çıkan çeşitli tip yumuşak doku sarkomlarının gözlenmesi, RB1 tümör baskılayıcı gen değişikliklerinin yumuşak doku sarkomlarının gelişmesinde rolü olabileceğini düşündürmüş ve yapılan çalışmalarda sarkomların %30-70'inde ve en sıklıkla malign fibröz histiositoma ve leiomyosarkomda RB1 gen değişiklikleri olduğunu göstermiştir (3,8). Çocukluk çağı RMS'da ise RB1 geninde yapısal veya işlevsel bozukluklar henüz gösterilmemiştir (8).

RB1 geni 13q14'te lokalize 27 xondan oluşan 200-kb genomik DNA içeren bir gen dir. 105-110 kDa fosfoprotein olan gen ürünü nükleusta bulunur. RB1 genn c-myc, TGF

TABLO 2 : YUMUŞAK DOKU SARKOMLARININ TANISINDA ÖNEMİ OLAN MARKERLAR

Marker	Genetik değişiklik	Fonksiyon	Tümör
my genleri PAX3-FKHR RMS geni? CHOP-FUS/TLS	Normal ekspresyon t (2q;13q) 11p15.5 delesyon t (12q;16p)	Farklılaştırma TF / Onkojenik İnaktif T.sup. TF/ Onkojenik	RMS (%28-85) A.RMS (%50-70) E.RMS Mixoid Liposa.

TABLO 3 : KALITSAL SARKOM PREDİSPOZİSYON SENDROMLARI

Sendrom	Gen	Lokalizasyon	LOH	Tümör
F.Retinoblastoma	RB1	13q14	+	Retinoblastom Yumuşak doku S. Osteosarkom
Li-Fraumeni	p-53	17p1	+	RMS, meme, beyin, osteosarkom, lösmi adreno kortikal ca.
VonRecklinghausen	NF1	17q11	+	Nöroblastomlar, gliom malign swannom, RMS
Beckwith-Widemann	?	11p15	+	RMS, Wilms, hepa- tobl.
Gardner's	APC	15q21	+	Fibromatosis

ve myo-D gibi çeşitli hücrel ve viral onkogenlerle interaksyona girdiği ve hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçişi regüle ettiği sanılmaktadır. RB1 proteini içermeyen hücrelerde hücre bölünmesi veya farklılaşması yönünde doğru karar alınamaz. RB1 geninin kalıtsal mutasyonları çok çeşitli kanserlerin oluşmasına zemin hazırlar (512). Dier tümör baskılayıcı genlerde olduğu gibi normal RB1 geni, RB1 aktivitesine sahip olmayan tümör dizilerine ilave edildiğinde hücre büyümesinin önüne geçilir. Sıklıkla her iki allel kaybı veya küçük delesyonlar, daha az olarak nokta mutasyonlar şeklinde görülen RB1 değişikliklerinin yüksek gradlı yumuşak doku ve kemik tümörleri ile ilişkisi RB1 mutasyonlarının kötü prognoz işareti olabileceğinden düşündürmektedir (3,8).

p- 53 geni

Tümör patogenezinde sıklıkla adından söz edilen bir diğer tümör baskılayıcı gen de 17.kromozomun kısa kolu üzerinde tanımlanan ve nkleusta yerleşmiş 393 aminoasitten oluşan bir fosfoproteini kodlayan p-53 genidir. DNA bağlayıcı bölgesi ve transaktivasyon bölümü il bir transkripsiyon faktörü olan bu gen, hücre çooulmasını baskılayan diğer genleri regüle etmekte ve apoptozda rol aldığı düşünülmektedir. Mutasyona uğramış normal p-53 proteini hücre siklusunun 21-S fazında kontrol nokta monitörü olarak iş görür ve DNA'sı zarar görmüş hücrenin hücre siklusunda ilerlemesini önler. Bu şekilde defektif hücrelerin çooulması engellenmiş olur. RB1 proteininde olduğu gibi p-53 proteini de viral onkoproteinlerle ve hücrel onkoproteinlerle interaksyona girmektedir. Normal aktiviteye sahip "wild type" p-53, tümör baskılayıcı özelliğe sahip olduğu halde mutant p-53 dominant onkogen ibi davranabilmektedir. p-53 inaktivasyonu ile sonuçlanan homozigot delesyonlar, nokta mutasyonlar ve yeniden düzenlenmeler gibi somatik mutasyonlar birçok kanser tipinin patogenezinde rol almaktadır (1,2,13).

Yumuşak doku sarkomları spektrumu içinde özellikle leiomyosarkom, RMS, malign fibröz histiositom ve liposarkomlarda p-53 mutasyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır (13). Bu

mutasyonların gen içindeki dağılımları ve p-53 inaktivasyonu ile sonuçlanan genetik değişikliklerin çeşitleri oldukça heterojen olup herhangi bir tümör tipine özgü mutasyon tipi heniz tanımlanmış değildir. Çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarından RMS'da %30 oranında görülen p-53 değişiklikleri, osteosarkomda olduğu gibi her iki allelin tam delesyonu, tek allel kaybı diğer allelde nokta mutasyonu veya saptanabilir RNA olmayışı gibi değişiklikleri içermektedir (14,15). RMS ve diğer yumuşak doku sarkomlarında p-53 inaktivasyon mekanizmalarından birisi de p-53'e bağlanan hücrel genlerden mdm2 ürününün artmış ekspresyonudur (16). Yumuşak doku sarkomlu olguların yaklaşık üçte birinde mdm2 ekspresyonunda artış gösterilmiş ve tümör oluşumunda genler arasındaki interaksyona dikkat çekilmiştir (17). Bazı kemik tümörleri, meme ve akciğer kanserlerinde olduğu gibi başta leiomyosarkom olmak üzere birkısım yumuşak doku sarkomlarında p-53 ve RB1 gen değişiklikleri birlikte görül-

mektedir. Bu durum, bazı tümörlerin gelişmesinde birden çok tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunun gerekli olabileceğini düşündürmektedir (517). p-53 mutasyonlarının yüksek gradlı yumuşak doku ve kemik tümörlerinde daha yüksek oranda mutasyon görülmesi p-53'ün tümör oluşumun ileri dönemlerinde rol oynadığını düşündürür (1,18).

GENETİK PREDİSPOZİSYON

Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık olarak %5'ini oluşturan yumuşak dokusarkomlarının etyolojisinde genetik predispozisyon önemli bir doku sarkomlarının etyolojisinde genetik predispozisyon önemli bir yer tutar. Çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarının üçte birinde kanser predispozisyon sendromları olarak tanımlanan sendromlarla ilişki olabileceği tahmin edilmektedir (19). Bu sendromlardan en önemlileri Li-Fraumeni Sendromu (LFS), Nörofibrinomatosis Tip 1 (NF1) ve Beckwith-Wiedemann Sendromlarıdır (3,5,19).

Li-Fraumeni Sendromu 1969 yılında klinik olarak tanımlanan bir ailevi kanser sendromudur. Sendrom, sarkom tanısı almış 45 yaştan küçük hasta, herhangi bir kanser tanısı almış en az birinci dereceden akraba ve 45 yaştan önce herhangi bir kanser veya herhangi bir yaşta sarkom tanısı almış bir başka yakın akraba varlığı olarak tanımlanır (20, 21). Sendromun kanser spektrumu oldukça geniş olup en sık tanımlanan kanser tipleri başta embriyonel RMS olmak üzere yumuşak doku sarkomları, meme kanserleri, beyin tümörleri, osteosarkomlar, lösmi ve adrenokortikal kanserlerdir. Tümörlerin normal popülasyona göre daha erken yaşta ortaya çıkması ve bir olguda birden çok kanser görülmesi sendromun diğer özelliklerindendir. LFS tanımına uyan olgularda p-53 germline mutasyonlarının gösterilmesinden sonra sendromla ilişkili çeşitli tip tümörlerin gelişmesinden bu kalıtsal mutasyonların sorumlu olduğu anlaşılmıştır (22). Günümüze kadar gelen çalışmalar LFS'lu olguların yaklaşık %50'sinde p-53 germline mutasyonlarının varlığını göstermiştir (23). Mutasyon saptanamamış olgular-

da ise p-53'ün başka mekanizmalarla inaktive olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan ailevi kanser hikayesi dikkate alınmadan LFS'u kanser spektrumu içinde yer alan kanser tiplerinde yapılan çalışmalar sporadik sarkomlarda p-53 germline mutasyon oranının %10'dan az olduğunu göstermiştir. Bu grupta yer alan ikincil tümörlerde %8 (24), RMS'da %6 (25), meme kanserlerinde %1 (26) oranında p-53 germline mutasyonu gösterilmiştir. Çeşitli tip çocukluk çağı sporadik solid tümörlerinde ise p-53 germline mutasyonları %1.5 olarak bildirilmektedir (25). p-53 kalıtsal mutasyonlarının kanser gelişmesinde hazırlayıcı bir unsur olduğu mutant p-53 taşıyan transgenik sıçanda ve wild type p-53 geni inaktive edilmiş sıçanda kanser insidansının yüksek bulunması ile kanıtlanmıştır (27). Potansiyel LFS yanı sıra tüm çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarının p-53 kalıtsal mutasyonları açısından taranması, yeni kanser ailelerinin tanımlanmasında, birden çok kanser gelişme riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde, bu ligularda uygun tedavi stratejileri elıştırmeye ve aile içinde diğer taşıyıcıların belirlenmesinde yararlı olacaktır.

Çocukluk çağı yumuşak doku sarkomları ile ilgili diğer bir kanser predispozisyon sendromu Nörofibromatozis tip 1'dir. NF1 dominant kalıtsal geçiş gösteren hastalıklar arasında oldukça sık görülen bir durumdur. Çok sayıda kafeola lekeleri ve benign nörofibromlarla karakterize olan hastalık başlıca nöral keseden gelişen dokuları tutar. Onyedinci kromozomun uzun kolunda (17q12) bulunan NF1 geni tümör baskılayıcı gen özelliği taşımakta olup, ürünü de GTP az aktive eden proteinlerle homolog dizi göstermektedir (3).

NF1'i hastalarda başta santral sinir sistemi tümörleri ve yumuşak doku sarkomları olmak üzere çeşitli tip kanserlerin görülme sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. NF1 olgularının %5'inde ortaya çıkan yumuşak doku sarkomları arasında ilk sırayı büyük çocuk ve genç riskinlerde görülen malign Schwannoma almaktadır (3, 23). NF1 ile birlikte görülebilen bir diğer önemli yumuşak doku sarkomu ise embriyonal RMS olup tipik olarak genitoüriner yerleşimli tümör olan çok küçük çocuklarda görülür. RMS'lu çocukların en azından %1.5'inde NF1 olduğu bildirilmektedir (23, 28). NF1 ile birlikteliğin RMS prognozunu ne şekilde etkilediği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Beckwith-Wiedemann Sendromu makroglossi, organomegali, neonatal hipoglisemi, atipik kraniofasial özellikler ve çocukluk çağına bazı embriyonal tümörleri ile karakterize bir hastalıktır. RMS, nefroblastom (Wilms' tümörü), hepatoblastom ve pankreatoblastom Beckwith-Wiedemann Sendromu ile birliktelikleri gösterilmiş tümörlerdir. Kimi Beckwith-Wiedemann'lı olgularda 11.kromozomun kısa kolunda germline mutasyonlarının gösterilmiş olması, 11p15'te lokalize olan gen mutasyonlarının bu sendromdan sorumlu olduğunu ve 11p15'in RMS ve diğer embriyonal tümörlerin gelişmesinde rol oynayan olası tümör baskılayıcı gen/genlrin yerleşim yeri olduğunu düşündürmektedir (3). Embriyonal RMS'lu olgularda 11. kromozomun kısa kolunda delesyon gözlenmesi, bu lokustaki gen mutasyonlarının RMS gelişmesi ile ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir (3,11).

Sarkomların gelişmesinde hazırlayıcı neden olarak bilinen bir diğer sendrom ise Gardner Sendromudur. Bu sendromda neoplastik olmayan özelliklerin yanı sıra yüzeysel ve derin fibromatozisler (desmoidler), familial adenomatöz polipozis coli (APC), lipomlar ve leiomyomalar tanımlanmıştır. 5q21-22'de tanımlanan APC geni kalıtsal mutasyonlarının ailevi APC yanı sıra Gardner Sendromunda da gösterilmiş olması iki genetik hastalığın yakın ilişkisini doğrulamaktadır (3).

Sonuç olarak bugüne kadar yapılan çalışmalarda, çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarında aktive olan onkogenler

ve inaktive olan tümör baskılayıcı genlerden bazıları tanımlanmış, çeşitli genler arasındaki etkileşimler üzerinde durulmuş, spesifik genetik değişiklikler ve bunların ürünlerinin ayırıcı tanıdaki önemi gösterilmiş ve sarkomlu çocuklar ve aillerinin incelenmesi ile kalıtsal kanser sendromları ve kanser gelişmesinden sorumlu kalıtsal gen mutasyonları tanımlanmıştır. Çocukluk çağına seyrek görülen tümörleri olan yumuşak doku sarkomlarında yapılan ve halen devam etmekte olan çalışmalar diğer kanserlerin de anlaşılmasında önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Bu bilgilerin kolay uygulanabilir tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kullanılması yakın gelecekte mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Levine AJ, Perry ME, Chang A, Silver A, Dittmer D, Wu M, Welsh D: The 1993 Walter Hubert Lecture: The role of the p-53 tumour suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer* 69:409-416, 1994
- Evans HJ: Molecular genetic aspects of human cancers: The 1993 Frank Rose Lecture. *Br J Cancer* 68:1051-1060, 1993
- Cooper CS, Clark J: Molecular biological studies on soft tissue sarcomas. In *Multidisciplinary treatment of soft tissue sarcomas*, Verweij J, Pinedo HM, Suit HD, Ed. Boston, Dordrecht, London, Kluwer academic publishers, 1993;pp. 37-55
- Park M, Woude GFV: Principles of molecular cell biology of cancer: Oncogenes. In *Cancer, principles and practice of oncology*, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Ed. Philadelphia, J.B.Lippincott Company, 1989;pp.45-66
- Raney RB, Tefft M, Hays DM, Triche TJ: Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In *Principles and practice of pediatric oncology*, Pizzo PA, Plack DG, Ed. Philadelphia, J.B.Lippincott Company 1993;pp.769-794
- Driman D, Thorner PS, Greenberg ML, MacNeill SC, Squire J: Myc gene amplification in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 73:2231-2237, 1994
- Clark J, Rocques PJ, Braun T, Bober E, Arnold HH, Fisher C, Fletcher C, Brown K, Gusterson BA, Carter RL, Cooper CS: Expression of members of the myf gene family in human rhabdomyosarcomas. *Br J Cancer* 1991 64:1039-1042.
- Pappo AS: Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas of childhood. *Current Opin Oncol* 1994 6:397-402
- Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ, Mukhopadhyay S, Rausch FJ, Emanuel BS, Rovera G, Barr FG: Fusion of a fork head domain gene to pax3 in the solid tumor alveolar rhabdomyosarcoma. *Nature genetics* 1993 5: 230-235.
- Fletcher JA: Cytogenetics and experimental models of sarcomas. *Current Opin Oncol* 1994 6:367-371
- Scrabble H, Cavenee W, Ghavimi F, Lveil M, Morgan K, Sapienza C: A model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 86:7480-7484
- Hansen MF: Genetic predisposition and cancer. In *Developmental Biology and cancer*, Hodges GM, Rowlett C, Ed. Florida, CRC Press. Inc. 1994;277-312
- Toguchida J, Yamaguchi T, Ritchie B, Beauchamp RL, Dayton SH, Herrera GE, Yamamoto T, Kotoura Y, Sasaki MS, Little JB, Weichselbaum RR, Ishizaki K, Yandell DW: Mutation spectrum of the p-53 gene in bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1992; 52:6194-6199
- Mulligan LM, Matlashewski GJ, Scrabble HJ, Cavenee WK: Mechanisms of p-53 loss in human sarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:5863-5867.
- Felix CA, Kappel CC, Mitsudomi T, Nau MM, Tsokos M, Crouch GD, Nissen BD, Winik NJ, Helman LS: Frequency and diversity of p-53 mutations in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1992; 52:2243-2247
- Waber PG, Chen J, Nissen PD: Infrequency of mdm2 gene amplification in pediatric solid tumors and lack of association with p-53 mutations in adult squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1993 53:6028-6030.
- Stratton MR, Moss S, Warren W, Patterson H, Clark J, Fisher C, Fletcher CDM, Ball A, Thomas M, Gusterson BA, Cooper CS: Mutation of p-53 gene in human soft tissue sarcomas: association with abnormalities of the RB1 gene. *Oncogene* 1990; 5:1297-1301
- Ohnishi H, Kawamura M, Komuro H, Bessho F, Kamoshita S, Hanada R, Yamamoto K, Kaneko Y, Hongo T, Yamada M, Yokomori K, Tsuchida Y, Hayashi Y: Clinical significance of p-53 gene aberrations in pediatric solid tumors. *Med Ped Oncol* 1994; 23:182
- Birch JM: Genetic predisposition to soft tissue sarcoma. Symposium on genetic predisposition to childhood cancer. XXVI STOP meeting, Paris, Sept. 20th, 1994, pp.19-20
- Li FP, Fraumeni JR Jr: Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969 71:747-752

21. Li FP: Li-Fraumeni Syndrome-An update of clinical and pdemiological features. Symposium on genetic predisposition to childhood cancer. XXVI STOP meeting Paris, Sept 20th, 1994, pp. 17-18
22. Mlkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JFJr, Nelson CE, Kim KH, Kissel J, Gryka MA, Bischoff JZ, Tainsky MA, Friend SH: Germline p-53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms Science 1990; 250:1233-1238
23. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, Harris M, Morris Jones PH, Binchy A, Crowther D, Craft A W, Eden OB, Evans DGR, Thompson E, Mann JR, Martin J, Mitchell E, Santibanez Koref MF Prealence and diversity of constitutional mutations in the p-53 gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res 1994 54, 1298-1304
24. Malkin D, Jolly KW, Piraux NB, Hook AT, Friend SH, Gebhardt MC, Anderson TI, Boresky AL, Li FP, Garber JE, Strong LC: Germline mutations of the p-53 tumor suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. N Eng J Med 1992 326:1309-1315
25. Ayan İ, Luca J, Whitaker L, Yazıcı H, Ekmekçioğlu S, Garza A, Zhao J, Hansen M: Frequency of p-53 germline mutations in children with malignant tumors. Med Ped Oncol 1994 23:261
26. Sidransky D, Tokino, Helzlsouer K, Zehnbauer B, Rausch G, Shelton B, Prestigiacomo L, Vogelstein B, Davidson N: Inherited P-53 gene mutations in breast cancer. Cancer Res 1992 52:2984-2986
27. Donehower LA- Harvey M, Slale BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Butel JS, bradley A: Mice deficint for p-53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature 1992 356:215-221
28. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Ahatsuka J: Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. Cancer, 1993 72,2746-2754