

KANSER EPİDEMİYOLOJİSİNDE AİLESEL KANSERLERİN ROLÜ

Doç.Dr.Cengiz Yakıcıer¹
Prof.Dr.Nurten A. Akarsu²

¹Bilkent Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi , ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalları Öğretim Üyesi

Kanser, yaşanan çevrede karşılaşılan ve/veya hücrede ortaya çıkan, fiziksel kimyasal yada biyolojik etkenlere maruz kalınması nedeniyle normal hücre DNA'sının değişime uğraması sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Normal hücre DNA'sının değişime uğraması mutasyon olarak adlandırılır. Örneğin böyle bir genetik değişiklik (mutasyon) ultraviyole B ışınımına bağlı olarak p53 tümör baskılayıcı geni gibi hücre için önemli genlerin yapısını ve işlevini bozarak deri kanserine yol açabilir (de Gruijl, 1999). Deri kanseri örneğinde görüldüğü şekilde kansere yol açan bu mutasyonlar farklı çevresel etkenler sonucu ortaya çıkabildiği gibi anne ya da babadan kalıtım yolu ile de çocuklara geçebilmektedir. Çevresel ve kalıtsal faktörlerin kanser oluşumuna katkıları kanser türüne ve yaşanan çevreye göre değişmektedir. Sadece çevre etkisi ile ortaya çıkan kanser tipleri söz konusu iken sadece tek gende bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan kanser türleri de vardır. Örneğin hemen tüm karaciğer kanser vakaları hepatit virüsleri (HBV ve HCV) gibi biyolojik yada aflatoxin gibi kimyasal etkenlere maruz kalınması sonucu gelişmektedir (Bruix ve ark, 2003). Karaciğer kanser vakalarının gelişiminde tek başına önemli kalıtsal bir faktör varlığı gösterilememiştir. Buna karşın, en sık rastlanan kanserlerden olan meme ve kalın bağırsak kanserlerin %5-10 kadarının, günümüzde iyi tanımlanmış genlerdeki mutasyonlar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (Nagy ve ark, 2004). Yüksek penetranslı (ilgili hastalık genini taşıyanlarda hastalığın ortaya çıkması oranı) genlerdeki bu mutasyonu taşıyan kişilerin hayatları boyunca kanser geliştirme olasılığı ise çevre faktörlerinden bağımsız olarak %100'lere varmaktadır. Diğer taraftan, yine meme ve kalın bağırsak-rektum kanserlerinin bir grubunda, incelenen topluma ve yayınlara göre değişmekle beraber ailesel yığılım

gösteren vakaların sayısının %15-20 arasında olduğu bildirilmiştir (Nagy ve ark, 2004). Bu ailesel kanserlerin ise düşük penetranslı genlerin yada düşük penetranslı genler ve çevresel faktörlerin aralarındaki karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu tip ailesel yığılım gösteren kanserlerde tek başına bir gendeki mutasyon kanser gelişimi için yeterli olmamakta, düşük penetrans genlerinde ek mutasyonlar ve/veya çevresel faktörler bireyde kanser oluşumu için gerekmektedir (Balmain ve ark. 2003, Phoroah ve ark. 2002).

Kişinin genetik yapısı kanser gelişimine doğrudan yakınlık yaratabildiği gibi, kişinin çevresel faktörlere karşı verdiği yanıtta da etkilidir. Bir başka deyişle, genetik yapı çevresel faktörlerin zararlı etkilerine kişinin daha duyarlı yada daha dirençli olmasında belirleyici bir faktördür. Görülüyor ki kanser oluşumunda, çevre ve gen ilişkisi çok karmaşık bir ilişki olup etkin bir kanser kontrol politikası geliştirilmesi için çevre faktörlerinin ve genetik yakınlıkların birlikte incelenmesi gerekir. Ancak şu ana kadar ülkemizde genetik yakınlıkların kanserlerdeki rolünün incelenmesi üniversitelerin araştırma yapılanmaları içinde kalmış, elde edilen bulgular toplum düzeyine taşınmamıştır. Bunun ana nedenleri şu şekilde özetlenebilir.

1- Kanser için risk oluşturacak bölgesel çevre risk haritaları ülkemiz için mevcut değildir.

2- Kanser kontrolünde saptanan çevresel etkenleri kontrol etmek genetik nedenleri kontrol etmekten daha etkin çözümler üretebilir inancı yaygındır.

3- Kanser genetik temelleri ve farklı kanserlere yol açan genetik değişiklikler geçtiğimiz 10-15 yıl içerisinde aydınlatılmaya başlanmış daha henüz tüm kanser yakınlık yada direnç genleri tanımlanamamıştır.

4- Genetik çalışmaların yüksek maliyeti genetik yakınlıklar konusunun göz ardı edilmesine neden olmaktadır.

5- Kanser kayıt sistemleri ailesel/bölgesel birikimleri saptamaktan uzaktır. Bu birikimleri saptamaya yönelik kayıt sistemleri ise etik sorunları beraberinde getirdiği için tercih edilmemektedir.

6- Genetik yakınlıklara yönelik moleküler genetik çalışmalarda kullanılan istatistik analizlerin güvenilirliği etnik özelliklere göre belirlenen gen yapılanmalarından çok şiddetle etkilenir. Ülkemizde etnik bilgilerin sağlıklı olarak elde edilemeyişi yüksek maliyetlerine karşın bu analizlerin güvenilirliğini düşürmektedir.

Tüm bu nedenlerden ötürü genetik yakınlıklar konusunun kanser çalışmalarında göz ardı edilmesi kanser kontrol programlarının etkinliğinin düşmesine, kanser yığılımı olan bölgelerde çevresel etkenlere karşı gereksiz bir paniğin yaşanmasına, çevre faktörlerinin etkin olarak kontrol edilemeyişine ve genetiğin farklı hastalıklarda sunduğu erken

tanı, semptom öncesi tedavi ve bireye özel tedavi gibi koruyucu hekimlik hizmetinin kanser konusunda verilememesine yol açmaktadır

Bu yönler göz önüne alınarak Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi koordinasyonunda farklı üniversitelerin katılımı ile “**Ulusal Genetik Geçişli Kanserler Çalışma Grubu**” pilot çalışması başlatılmıştır. Bu grup ilk olarak birinci basamak hizmet birimleri ile bağlantı kurarak ailesel yığılım gösteren kanser vakaları bulunan bölgeleri kabaca belirleme çalışması yapmıştır. Bu belirlemede:

1- Tek bir kanser türünün aynı bölgede/aynı ailede birikim göstermesi

2- Farklı kanser türlerinin aynı ailede yığılım göstermesi

3- Kanser vakalarının en azından birinde kanserin beklenen yaştan çok daha erken ortaya çıkması kriterleri dikkate alınmıştır.

Kanser Savaş Dairesi kayıtlarına göre ülkemizde kanser insidansı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu bölgeler içinde üzerinde en çok çalışılan bölge Göreme; Tuzköy ve Karain köyleridir. Bu bölgelerde kanser ölümlerinin %70'inin mezotelyoma'ya bağlı olduğu bilinmektedir. Bu vakaların etyolojisinde ortamda bulunan zeolit mineralleri sorumlu tutulmakla (Barış ve ark, 1987) birlikte son yıllarda bölgede yapılan çalışmalar ailevi genetik yatkınlığın da bu olayın ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini göstermiştir (Roushdy-Hammady ve ark, 2001; Carbone ve ark. 2007). Konu hakkında daha detaylı bilgi bu kitapta Dr. Salih Emri tarafından “mezotelyoma sorunu” isimli bölümde aktarılmıştır. Akciğer kanseri ülkemizde Tuzköy yöresinin dışında özellikle Toroslarda bulunan bazı dağ köylerinde de ailevi yüklülük göstermektedir. Bu bölgelerdeki kanser artışlarının da genetik- çevre ilişkisi göz önüne alınarak incelenmesine gerek vardır.

Kanserlerde genetik yatkınlığın ikinci bir göstergesi de farklı tip kanserlerin aynı aile, köy ya da ortak etnik kökene sahip bireyler arasında görülmesidir. Bu tip bildirimlerde çevre faktörlerine ait çalışmalar tamamlanırken detaylı aile ağacı analizlerinin de yapılması uygun olur. Ailevi kanserlerde kanser yatkınlığı sendromları önemli bir yer tutar. Erken yaşlarda ortaya çıkan, baskın etkili bir genle kalıtılan, yumuşak doku ve kemik sarkomları, meme kanseri, lösemi, melanom, kolon, pankreas, adrenal doku kanserleri gibi farklı organ kanserlerinin aynı aile içinde yüklülük gösterdiği Li-Freumani sendromu bu grup kanserlere bir örnektir (Li ve ark.1988). Bu sendromların çoğunda kanser çevreden bağımsız olarak tek gendeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Ancak çevre faktörlerinin genlerin ifadelerini nasıl değiştirdiği yönünde bir bilgi de pek yoktur. Ülkemiz gibi erken evlilik yaşı ve yüksek doğum oranına sahip ülkelerde kanser yatkınlığı sendromu bulunan ailelerin bölgesel kanser rakamlarını değiştireceği açıktır. Detaylı bir aile analizi çalışması yapılmadan genetik- çevre faktörlerinin olaya katkısı anlaşılamayacağı

için bu tip bölgelerde yaşayanlar arasında lüzumsuz panik havası yaşanmaktadır. Bu durum, ilgili köylerden alış veriş yapmama, kanserin bulaşıcı olabileceği korkusu gibi bilimsel destekten yoksun korkularla beslenmektedir.

Ülkemizde de Zonguldak yöresinden Kanser Savaş Dairesine yapılan bir bildirim sonucu Zonguldak ili Gökçeler beldesinde detaylı saha çalışması başlatılmıştır. Çalışma Kanser Savaş Dairesi denetiminde ve Terry Fox vakfı araştırma desteği ile Numune Hastanesi, Bilkent, Hacettepe, ODTÜ, Anadolu Üniversiteleri ve MTA'dan araştırmacıların katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Beldede pankreas kanseri, mide ve kadın genital organ kanserleri, kolon polipozisi ve akciğer kanserlerinin yoğunluk gösterdiği ve osteosarkom gibi çok nadir kanserlerin varlığı bildirilmiştir. Detaylı pedigrî analizleri beldede akraba evliliklerinin sıklıkla yapıldığını göstermiştir. Tek bir atadan başlayan 85 kişilik bir ailenin incelenmesi kanserlerin yoğunlukla aynı ailede ve bu aileden farklı köylere giden bireylerde gözlemlendiğini düşündürmüştür. İndex vaka 20 yaşın altında osteosarkom tanısı alan kadın hastadır ve hastanın babası 41 yaşında pankreas kanseri tanısı ile kaybedilmiştir. Hastanın erkek kardeşi kolon polipozisi tanısı ile izlem altındadır. Hastanın halası ve 3 adet amcası farklı organ kanserleri nedeni ile erken yaşlarda kaybedilmişlerdir. Bu aile ağacı ile bağlantılı diğer küçük aile ağaçlarında da mide kanserleri, akciğer ve kadın organ kanserleri ile ölümler sık olarak görülmüştür. Kanerlerin aile ağacı üzerindeki dağılımı otozomal dominant bir niteliği düşündürmekteyse de sık akraba evlilikleri hastalığın olası kalıtım kalıbını tahmin etmede zorluk yaratmaktadır. Sarkom, kolon, pankreas kanserleri gibi kanser tiplerinin her kuşakta ortaya çıkması, erken başlangıç ve agresif gidiş Li-Freumeni sendromu kriterleri ile uyumluluk göstermektedir (Varley ve ark 1997). Bu sendromun %80'inde etken olarak gösterilen *p53* geni indeks vaka üzerinden mutasyon taramasına alınmış ancak hastalıkların etkeni olarak gösterilebilecek mutant bir değişiklik saptanamamıştır. Bu sendromda *CHEK2* geninde mutasyonlar da az bir vakada bildirilmişse de bu gene ait çalışma henüz tamamlanmamıştır (Lee ve ark. 2001).

Beldede çevre jeolojisine yönelik çalışmalar da tamamlanmıştır (Kadir ve ark, 2007-yayın aşamasında). Beldeden kaya, toprak, su, hava, sıva/beton ve kömür örnekleri alınmış, toplanan örneklerin ince kesit, parlak kesit, XRD, taramalı elektron mikroskopi ve jeokimyasal çalışmaları yapılmıştır. Mikromorfolojik analiz yerleşim yerlerinde mordenit ve krizotil bulunduğunu göstermiştir. Her ikisi de solunumla vücuda alınabilecek küçüklükte minerallerdir. Ancak her ikisinin de kanser oluşumu üzerindeki etkisi günümüzde hala tartışılmaktadır. Bu çalışmalar sonucu, aile ağacı bilgileri ve ailede birikim gösteren kanser tiplerine bakılarak yörede gözlenen kanserlerin sorumlu geni henüz

bulunmamış ancak bunların genetik bir nedene bağlı olduğu, çevresel etkenlerin hastalığın ortaya çıkışında birincil etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

Ailevi kanser yatkınlıklarına verilen bu iki örnek dışında ülkemizde farklı yörelerde ilginç kanser yığılımları gözlenmektedir. Bingöl ili sınırları içindeki mezralarda gözlenen lenfoma yükünlüğü de yine ailevi kanser birikimleri bağlamında genetik ve çevre faktörleri açısından inceleme gerektirmektedir.

Şu anda Kanser Savaş Dairesi altında başlatılan bu çalışmaların devamı farklı üniversiteleri ve farklı disiplinleri aynı hedefe yönelik olarak bir araya getirerek ülkemiz için bir zorunluluk olan çevre ve genetik risk haritalarının çıkartılmasına neden olacaktır.

Kaynaklar:

1. Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet.* 2003; 33:238-44.
2. Barış İ, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer.* 1987; 39:10-7
3. Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell.* 2004; 5:215-9.
4. Carbone M, Emri S, Dogan AU, Steele I, Tuncer M, Pass HI, Baris YI. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7:147-54.
5. Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer.* 1999; 35:2003-9
6. Kadir S, Önen-Hall AP, Aydın SN, Yakıcıer C, Akarsu NA, Tuncer M. Environmental Effect and Genetic Influence: A Regional Cancer Predisposition Survey in the Zonguldak Region of Northwest Turkey, *Environmental Geology.* 2007 (baskıda)
7. Lee SB, Kim SH, Bell DW, Wahrer DC, Schiripo TA, Jorzak MM, Sgroi DC, Garber JE, Li FP, Nichols KE, Varley JM, Godwin AK, Shannon KM, Harlow E, Haber DA. Destabilization of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res.* 2001; 61:8062-7.
8. Li, FP, Fraumeni JR.Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Research,* 1988; 48: 5358-5362
9. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene.* 2004; 23: 6445-70

10. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002; 31:33-6
11. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet.* 2001; 357: 444-5.
12. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Santibanez-Koref MF, Kelsey AM, Tricker KJ, Evans DG, Birch JM. Germ-line mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families. *Cancer Res.* 1997;57:3245-52