

TÜRK MEME KANSERİ HASTALARINDA KANSERLİ VE NORMAL MEME DOKUSU ÖRNEKLERİNDE FGFR2 GEN POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

Aslı Kısım¹, Burçak Karaca², Harika Atmaca¹, Duygu Ünüvar Purcu¹, Selim Uzunoglu¹, Rüçhan Uslu²

¹Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Manisa, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

INVESTIGATION OF FGFR2 GENE POLIMORPHISM IN NORMAL AND CANCEROUS TISSUES OF TURKISH BREAST CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study was to determine if the polymorphism rs2981582 exists in intron 2 of FGFR2 gene in Turkish breast cancer patients and to investigate the correlation between conventional clinicopathological features and gene polymorphism.

Materials and Methods: Both normal and tumoral breast tissue samples were obtained from forty-eight breast cancer patients operated at Department of General Surgery, Ege University Hospital between 2008 and 2009 years. Samples were stored in stabilization solution (SABiosciences). DNA samples were isolated by using High Pure PCR Product purification kit (Roche, Mannheim, Germany). FGFR2 rs2981582 was identified by specific primer-probes (TibMolBiol, Germany) and analysed with high resolution melting (HRM) analysis.

Results: The genotypic distribution of the 48 patients for CC (wildtype), CT (heterozygote) ve TT (polymorphic) genotypes were found to be % 43,8 (n=21), %41,6 (n=20) and %14,6 (n=7), respectively. No difference was observed between normal and tumor tissue samples (p>0,05). Seven patients with polymorphic genotype (TT) showed immunohistochemically high estrogen receptor (ER) expression pattern and all of the polymorphic patients were luminal like subtype. Patients with wild-type genotype (CC) were more likely to have axillary metastases than the polymorphic (TT) group (U=36,5, p=0,043).

Conclusion: This is the first study investigating the FGFR2 gene polymorphism in Turkish breast cancer patients. Further analysis of the relationship between slowly progressing luminal like subtype breast cancer and FGFR2 gene polymorphism might have implications for diagnosis or therapy of breast cancer.

Key words: breast cancer,FGFR2,luminal subtype

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, Türk meme kanserli kadın hastaların (n=48) normal ve kanserli dokularını, FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki rs2981582 polimorfizmi açısından taramak ve bu polimorfik dağılışın hastaların klinikopatolojik bulgularıyla olası ilişkisini saptamaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmada, 2008-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi bölümünde ameliyat edilen 48 meme kanseri hastasından alınan normal ve kanserli dokular kullanıldı. Doku örneklerinden, High Pure PCR Product purification kiti (Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki rs2981582 TNP'nin belirlenmesi için hastaların DNA'sı LightCycler 480 cihazında Hibridizasyon prob sistemi kullanılarak genotiplendi. İzole edilen DNA'lar high-resolution melting (HRM) analizi ile çalışıldı. Hastalara ait klinikopatolojik veriler de hasta dosyalarından özetlendi.

Bulgular: Yapılan analiz sonucunda, 48 hastanın genotip dağılımı CC (wildtype), CT (heterozigot) ve TT (polimorfik) genotipleri için sırasıyla, %43,8 (n=21), %41,6 (n=20) ve %14,6 (n=7) olarak bulundu. Hastaların normal ve kanserli dokuları arasında genotipik farklılık gözlenmedi (p>0,05). FGFR2 polimorfizmi olan 7 hastanın (TT genotipi) östrojen reseptörü ekspresyon durumlarına bakıldığında tamamının immunohistokimyasal açıdan kuvvetli bir ekspresyon paterni gösterdiği ve tamamının luminal benzeri alt tipte yer aldığı görüldü. Aksiller metastatik lenf nodu tutulumu açısından ise ortalamalar karşılaştırıldığında wild-type genotipteki (CC) hastalarda polimorfik (TT) gruptaki hastalara kıyasla aksiller metastazlar daha fazla saptanmıştır (U=36,5, p=0,043).

Sonuç: Bu çalışma Türk meme kanseri hastalarında, FGFR2 gen polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır. Genel olarak daha iyi prognostik özelliklere sahip olduğu bilinen luminal benzeri alt tip ile FGFR2 polimorfizmi arasındaki bağlantının daha ayrıntılı çalışılması meme kanseri tanısı/ tedavisel bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, FGFR2,luminal alttip

Giriş

Tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNP), insan neslinde kansere olan yatkınlığı öngörmeye, kanserin prognozunun belirlenmesinde ve tedavi seçiminde etkili olup olmadığı son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Nitekim, meme kanseri ile ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin, hastalığa yatkınlık, erken tanı, prognoz ve tedaviye cevap gibi kritik konularla ilişkili olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1-5).

nozu ve tedaviye cevap gibi kritik konularla ilişkili olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1-5).

Kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan meme kanserinde, Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör 2 (FGFR2) genindeki TNP'lerinin de, meme kanseri gelişme riskiyle ilişkili olduğuna dair

çalışmalar mevcuttur. FGFR2, hücre çoğalması, invazyon, motilite ve anjiyogenezis gibi çeşitli hüresel olaylarda rol alan FGFR ailesine ait bir proteindir (6-8). FGFR2'yi aşırı eksprese eden meme kanseri orijinli hücre hatlarında, FGFR sinyali yolağının inhibisyonunun, bu hücrelerde çoğalmayı engelleyici etkisi olduğu saptanmıştır (9). Bu nedenle, bu reseptörün meme kanserinde onkogen benzeri işlev gördüğu düşünölmektedir. Ayrıca, FGFR2 gen polimorfizminin, meme kanserinde östrojen reseptörü ekspresyon düzeyiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (10).

Çeşitli popölyasyonlarda yapılan çalışmalar, FGFR2 geninde gözlenen rs2981582 TNP'nin meme kanseri riskini belirlemede aday bir polimorfizm olduğunu ortaya koymuştur (11). FGFR2 geninin intron 2'sindeki sözü geçen tek nükleotid polimorfizmiyle meme kanseri riskindeki artışın dayandığı temel moleküler sebep bilinmesi de, bu polimorfizmin üreme hormonları artışı ile bağlantılı olduğu iki büyük epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (11,12). FGFR2 polimorfizmiyle meme kanseri arasındaki bağlantılar, çeşitli popölyasyonlarda çalışılmıştır, ancak Türk popölyasyonunda böyle bir çalışma mevcut değildir (13-14).

Bu çalışmanın amacı, Türk kadın meme kanseri hastalarının (n=48) normal ve kanserli dokularını FGFR2 geninin intron 2 sindeki rs2981582 polimorfizmi açısından taramak ve polimorfik dağılışın hastaların klinikopatolojik bulgularıyla olası ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem ve gereçler

Hasta özellikleri ve klinikopatolojik sınıflama

Çalışmaya 2008-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakölte-si Tölay Aktaş Onkoloji kliniğinde tedavi alan 48 kadın meme kanseri hastası dahil edildi. Hastalara ait klinikopatolojik veriler değerlendirilirken meme kanseri için kullanılan yeni moleküler sınıflama kullanıldı. 2000'li yılların başından beri kullanılan bu sınıflamaya göre meme tümörleri 4 ana gruba ayrıldı (15):

1. Luminal hücre benzeri,
2. Bazal hücre benzeri,
3. Normal epitel benzeri
4. HER2+ grup

Luminal hücre benzeri grup içinde luminal A ve B olmak üzere 2 alt grup daha tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre, luminal hücre benzeri grubunun hepsi östrojen reseptörü (ÖR) pozitifdir. ÖR pozitifliği immunhistokimyasal yöntemle >%10 ve üzeri olan değerler için pozitif olarak kabul edilmektedir. Buna göre (+), (++) ve (+++) şiddetinde boyanma sırasıyla zayıf, orta ve kuvvetli boyanma olarak değerlendirilmiştir. Luminal A grubu ise en fazla ÖR ekspresyonu gösteren tümörlerdir. HER2 negatiftir. Luminal B grubu tümörler luminal gruba özgü genleri orta düzeyde eksprese eder ve bazıları HER2 pozitifdir. HER2 pozitifliği de ya immunohistokimyasal yöntemle (+++) boyanma şiddeti ya da floresan in-situ hibridizasyon ile gen amplifikasyon varlığına göre pozitivite gösterir. Luminal B tipi tümörleri, A tipi tümörlerden ayırt etmek için Ki-67 proliferasyon indeksinde %15 sınır değer olarak kabul edilmektedir (> %15

ise Luminal B). Bazal hücre benzeri grup aynı zamanda "triple" negatif meme kanser fenotipine sahiptir (ÖR-, progesteron reseptörü [Pgr-], ve HER2 -). HER2 + grupta ise hormon reseptörlerinin her ikisi de negatiftir.

Örneklerin elde edilmesi ve DNA izolasyonu:

Çalışmada 2008-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi bölümünde ameliyat edilen 48 kadın meme kanseri hastasının her birinden alınan normal ve kanserli dokular kullanıldı. Hastalardan doku örneklerinden DNA çalışılması konusunda yazılı onam formu alındı.

Ameliyat sırasında alınan normal ve kanserli dokular stabilizan bir solösyon içinde saklandı (SABiosciences). Doku örneklerinden High Pure PCR Product purification kiti (Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'ların miktarları ve saflıkları Nanodrop ND1000 Spektrofotometre (Nanodrop Technologies, USA) kullanılarak belirlendi.

FGFR2 genindeki rs2981582 polimorfizminin belirlenmesi:

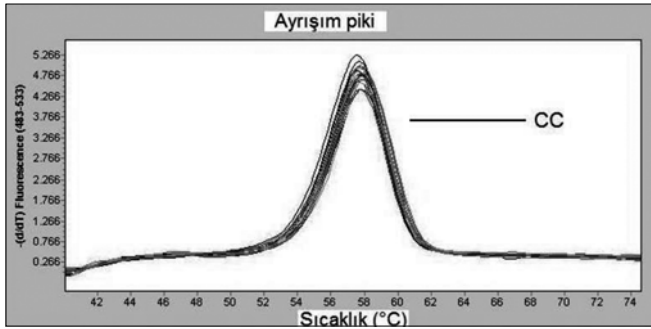
FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki (rs2981582) tek nükleotid polimorfizminin belirlenmesi için 48 meme kanserli hastanın doku örneklerinden elde edilen DNA, LightCycler 480 cihazında (Roche Diagnostics, Penzberg, Almanya) hibridizasyon prob sistemi kullanılarak (TIB MOLBIOL, Almanya) genotiplendi. Toplam hacim 20 µl olacak şekilde, 1.0 µl reaksiyon karışımı, 2.0 µl FastStart DNA Master, 1.6 µl (3mM) MgCl₂ içeren 15 µl reaksiyon karışımı, 10.4 µl DNaz içermeyen su ve 5 µl DNA (50 ng) ve LightCycler® 480 HRM Master (Roche Diagnostics) 96 kuyucuklu plakalara eklendi. PCR reaksiyonu Lightcycler 480 cihazında (Roche Applied Science, Germany) aşağıdaki koşullarda gerçekleştirildi: İlk denatürasyon 95°C'de 10 dk., daha sonra 45 çevrim olacak şekilde 95°C'de 10 sn., 60°C'de 10sn., 72°C'de 15sn., daha sonra birer çevrim olacak şekilde 95°C'de 30sn., 40°C'de 2 dk. ve 75°C'den 40°C'ye soğuma şekilde gerçekleştirildi. İzole edilen DNA'lar high-resolution melting (HRM) analizi ile çalışıldı ve hastaların patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. HRM analizi LightCycle® 480 cihazındaki LightCycler® 480 yazılımı ile gerçekleştirildi. (Versiyon 1.3.). Ayrışma eğrileri normalize edildikten sonra, sıcaklık kaymalarına bakılarak örnekler karşılaştırıldı. Tüm reaksiyonlar iki kez tekrar edildi.

İstatistiksel analiz

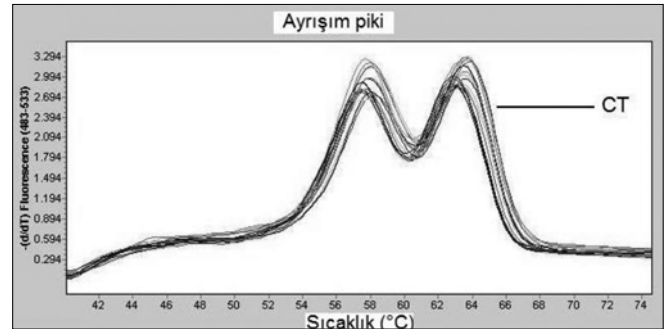
Sürekli değişkenlerin grup (normal doku vs. kanserli doku) karşılaştırılmasında iki yönlü Student t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U-testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher testi kullanıldı. İki den fazla grup ortalamaları normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup ortalamaları ise Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

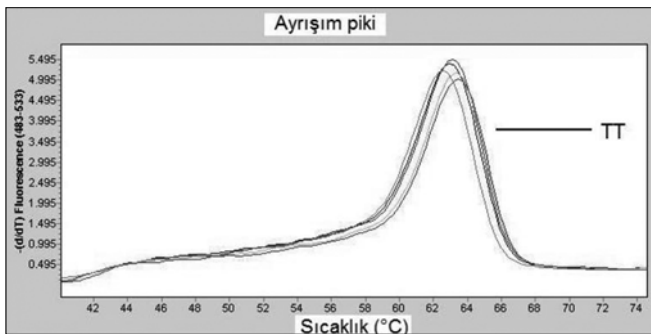
Çalışma grubunu, 48 meme kanserli kadın hasta oluşturdu. Hastaların ortalama yaşı 50.9 (24-79) idi. Yapılan analiz sonucunda,



Şekil 1. HRM analiziyle CC (wildtype) genotipindeki hastaların ayrışım eğrileri.



Şekil 3. HRM analiziyle CT (heterozigot) genotipindeki hastaların ayrışım eğrileri.



Şekil 2. HRM analiziyle TT (polimorfik) genotipindeki hastaların ayrışım eğrileri.

48 hastanın bu polimorfizmin genotip dağılımı CC (wildtype), CT (heterozigot) ve TT (polimorfik) genotipleri için sırasıyla, %43,8 (n=21), %41,6 (n=20) ve %14,6 (n=7) olarak bulundu (Şekil 1-3). Hastaların normal ve kanserli dokuları arasında genotipik farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların, menopozal durumları incelendiğinde 13 hastanın premenopozal, 35 hastanın ise postmenopozal olduğu gözlemlendi. Menopozal durum açısından farklı genotipik özelliklere sahip gruplar arasında fark gözlenmedi. Çalışma grubuna ait klinikopatolojik veriler ve FGFR2 gen polimorfizmine ait bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların genotipik özellikleri ile klinikopatolojik verileri karşılaştırıldığında, CC (wildtype) genotipinde olanların 11'inin luminal A, 6'sının luminal B ve üçünün triple negatif, birinin de HER2 pozitif olduğu görüldü. CT (heterozigot) genotipinde olanların ise 9'u luminal A, 6'sı luminal B, üçü triple negatif, ikisi HER2 pozitif. TT (polimorfik) genotipinde olanların ise 6'sı luminal A, biri luminal B olarak sınıflandı. FGFR2 homozigot polimorfizmi olan 7 hastanın (TT genotipi) ÖR ekspresyon durumlarına bakıldığında tamamının immunohistokimyasal açıdan kuvvetli bir ekspresyon paterni gösterdiği görüldü.

Meme kanseri prognoz ve evrelemede yer tutan aksiller metastatik aksiller lenf nodu tutulumu açısından ise ortalamalar karşılaştırıldığında wild-type genotipteki (CC) grup ile polimorfik (TT) grup arasında, polimorfik olan grup aleyhine olacak şekilde istatis-

tiksel anlamlı fark saptandı [0.5 lenf nodu vs. 2.9 lenf nodu ($U=36,5$, $p=0,043$)]. Ancak her üç grup için fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Tümör çapları açısından değerlendirildiğinde de, üç grup açısından istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte en küçük ortalama tümör çapı homozigot polimorfizmi (TT) olanlarda (tm çapı:2 cm) saptandı.

Tartışma ve sonuçlar

Yapılan pek çok çalışma ile FGFR2 geninin meme kanseri hücre hatlarında ve meme tümör dokularında aşırı ifade edildiği tespit edilmiştir (10,13). FGFR2 geni 10q26 kromozomunda yer alır ve 22 ekzon içermektedir. Easton ve ark., yaptığı bir çalışmada FGFR2 geninin intron 2'sindeki rs2981582 polimorfizmi ile meme kanseri riskindeki artış ilişkili bulunmuştur (11). Literatürde başka çalışmalar ile de FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki farklı tek nükleotid polimorfizimleri (rs2420946, rs1219648, rs2981579 ve rs11200014) ile meme kanseri gelişim riski ilişkilendirilmiştir (16,17).

Dolayısıyla, FGFR2'nin intron2'sinde yer alan genetik varyasyonların meme kanseri gelişme riskiyle ilişkisi pek çok yayınlarda ortaya konmuş olmakla beraber, bunun altında yatan olası moleküler biyolojik mekanizmalar henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. Ancak, literatürde yer alan bilgilerden FGFR2'nin ÖR (+) olan tümörlerde ÖR (-) olan tümörlere kıyasla belirgin olarak daha fazla sentezlendiği bilinmektedir (10). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak FGFR2 wild-type genotipteki (CC) bireylere ait tümörlerin tamamı yüksek oranda ÖR (+)'liyi gösteren tümörlerdir. Bunların hepsi de luminal benzeri tipte tümör olarak sınıflandırılmıştır. Bilindiği üzere, luminal hücre benzeri grubun yaklaşık üçte ikisi düşük ya da orta düzey histolojik grade'e sahiptir, endokrin tedaviye duyarlıdır. Dolayısıyla, bu tümörlerin diğer iki genotiple kıyaslandığında daha yavaş seyirli ve daha iyi prognoza sahip olan tümörler olduğunu düşünebiliriz. Nitekim, meme kanserinde önemli bir evreleme ve prognoz göstergesi olan metastatik aksiller lenf nodu sayılarının gruplar arasında analizi sonucunda, FGFR2 wild-type (CC) grupla, polimorfik (TT) grup arasında, polimorfik grup aleyhine istatistiksel anlamlılık yaratan bir fark olduğu da gözlemlenmiştir. O halde, FGFR2 gen polimorfizmiyle daha yavaş bir tümör gelişimi arasında bir ilişki olabileceği ve bunun da ÖR yolağı ile bağlantılı olduğu düşünülebilir.

Tablo 1. Çalışma grubuna (n=48) ait klinikopatolojik veriler ve FGFR2 gen polimorfizmi sonuçları.

| Genotip | Yaşı | Menapoz Durumu | Tümör Çapı (cm) | Metastatik Lenf Nodu Sayısı | Aksiller Lenf Nodu Sayısı | Histolojik Derece | Nükleer Derece | Östrojen Reseptörü | Progesteron Reseptörü | HER2 | Ki-67 | Meme Kanseri Alt Tipleri |
|---------|------|----------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------|----------------|--------------------|-----------------------|-------------|-------|--------------------------|
| CC | 31 | Premenapozal | 1,8 | 0 | 9 | 2 | 2 | %80 (3+++) | %90 (3+++) | (-) | %5 | Luminal A |
| CC | 58 | Postmenapozal | 2,5 | 2 | 17 | 3 | 3 | %20 (2++) | %10 (2++) | (-) | %9 | Luminal A |
| CC | 40 | Premenapozal | 3 | 2 | 10 | 2 | 2 | %40 (2++) | %60 (3+++) | (-) | %12 | Luminal A |
| CC | 52 | Postmenapozal | 3 | 4 | 16 | 3 | 3 | %30 (3+++) | %20 (3+++) | (-) | %10 | Luminal A |
| CC | 79 | Postmenapozal | 3 | 4 | 16 | 3 | 2 | %100 (3+++) | %30 (3+++) | (-) | %12 | Luminal A |
| CC | 60 | Postmenapozal | 3 | 7 | 12 | 3 | 2 | %10 (2++) | %10 (2++) | (-) | %6 | Luminal A |
| CC | 67 | Postmenapozal | 1,5 | 1 | 17 | 2 | 2 | %80 (3+++) | %20 (2++) | (-) | %15 | Luminal A |
| CC | 49 | Postmenapozal | 0,8 | 0 | 2 | 2 | 1 | %90 (3+++) | %60 (3+++) | (-) | %5 | Luminal A |
| CC | 60 | Postmenapozal | 5,5 | 8 | 14 | 3 | 2 | %90 (3+++) | %100 (3+++) | (-) | %15 | Luminal A |
| CC | 45 | Postmenapozal | 2,5 | 12 | 14 | 3 | 2 | %20 (2++) | %10 (3+++) | (-) | %2 | Luminal A |
| CC | 52 | Postmenapozal | 3 | 0 | 2 | 2 | 1 | %30 (3+++) | %60 (3+++) | (-) | %5 | Luminal A |
| CC | 70 | Postmenapozal | 1,8 | 0 | 5 | 3 | 3 | %30 (2++) | (-) | (-) | %20 | Luminal B |
| CC | 53 | Postmenapozal | 2,5 | 0 | 24 | 3 | 2 | %30 (2++) | (-) | (-) | %30 | Luminal B |
| CC | 54 | Postmenapozal | 3,5 | 6 | 21 | 3 | 2 | (-) | %30 (2++) | (-) | %30 | Luminal B |
| CC | 68 | Postmenapozal | 2 | 1 | 12 | 3 | 3 | %20 (2++) | (-) | (-) | %65 | Luminal B |
| CC | 37 | Premenapozal | 2,6 | 4 | 22 | 3 | 3 | %10 (2++) | (-) | %30 (2++) | %20 | Luminal B |
| CC | 61 | Postmenapozal | 2,5 | 2 | 25 | 3 | 3 | %20 (2++) | (-) | (-) | %25 | Luminal B |
| CC | 24 | Premenapozal | 5 | 2 | 15 | 3 | 2 | (-) | (-) | (-) | %20 | Triple negatif |
| CC | 36 | Premenapozal | 2,5 | 4 | 19 | 3 | 2 | (-) | (-) | (-) | %90 | Triple negatif |
| CC | 61 | Postmenapozal | 4 | 2 | 17 | 3 | 2 | (-) | (-) | (-) | %25 | Triple negatif |
| CC | 34 | Premenapozal | 2,5 | 0 | 3 | 2 | 2 | (-) | (-) | %100 (3+++) | %30 | Her-2 pozitif |
| CT | 51 | Postmenapozal | 1,5 | 0 | 7 | 2 | 2 | %60 (3+++) | %40 (2++) | (-) | %8 | Luminal A |
| CT | 46 | Premenapozal | 2 | 2 | 11 | 3 | 2 | %100 (3+++) | %10 (3+++) | (-) | %6 | Luminal A |
| CT | 50 | Postmenapozal | 2,5 | 1 | 10 | 2 | 2 | %80 (3+++) | %60 (3+++) | (-) | %5 | Luminal A |
| CT | 45 | Postmenapozal | 1,7 | 0 | 12 | 3 | 2 | %40 (2++) | %20 (3+++) | (-) | %8 | Luminal A |
| CT | 70 | Postmenapozal | 5 | 18 | 18 | 3 | 1 | %60 (3+++) | %40 (3+++) | (-) | %15 | Luminal A |
| CT | 53 | Postmenapozal | 4 | 4 | 21 | 3 | 1 | %80 (3+++) | %100 (3+++) | (-) | %8 | Luminal A |
| CT | 52 | Postmenapozal | 4,5 | 4 | 16 | 3 | 2 | %60 (3+++) | %40 (3+++) | (-) | %12 | Luminal A |
| CT | 51 | Postmenapozal | 1,7 | 1 | 15 | 3 | 2 | %90 (3+++) | %80 (3+++) | (-) | %10 | Luminal A |
| CT | 47 | Postmenapozal | 6,5 | 0 | 39 | 1 | 1 | %20 (2++) | %50 (2++) | (-) | %3 | Luminal A |
| CT | 49 | Postmenapozal | 4 | 9 | 15 | 3 | 3 | %20 (2++) | (-) | %30 (2++) | %20 | Luminal B |
| CT | 55 | Postmenapozal | 3,5 | 3 | 18 | 3 | 3 | %40 (2++) | (-) | %80 (3+++) | %30 | Luminal B |
| CT | 48 | Postmenapozal | 1,5 | 0 | 5 | 3 | 2 | (-) | %20 (2++) | (-) | %25 | Luminal B |
| CT | 34 | Premenapozal | 2 | 0 | 12 | 2 | 2 | %10 (+) | (-) | %60 (3+++) | %30 | Luminal B |
| CT | 47 | Postmenapozal | 1,5 | 3 | 12 | 3 | 2 | %30 (2++) | %30 (3+++) | %80 (2++) | %45 | Luminal B |
| CT | 41 | Premenapozal | 3 | 4 | 26 | 2 | 2 | %3 (+1) | %10 (2++) | %100 (3+++) | %35 | Luminal B |
| CT | 59 | Postmenapozal | 2,5 | 5 | 19 | 3 | 2 | (-) | (-) | (-) | %90 | Triple negatif |
| CT | 35 | Premenapozal | 4 | 24 | 24 | 3 | 2 | (-) | (-) | (-) | %60 | Triple negatif |
| CT | 68 | Postmenapozal | 3,5 | 16 | 22 | 2 | 2 | (-) | %5 (1+) | (-) | %30 | Triple negatif |
| CT | 57 | Postmenapozal | 4 | 3 | 20 | 2 | 2 | (-) | (-) | %100 (3+++) | %15 | Her-2 pozitif |
| CT | 42 | Premenapozal | 5,5 | 7 | 29 | 3 | 2 | (-) | (-) | %100 (3+++) | %25 | Her-2 pozitif |
| TT | 50 | Postmenapozal | 1,5 | 0 | 12 | 2 | 2 | %40 (2++) | %30 (2++) | (-) | %10 | Luminal A |
| TT | 48 | Postmenapozal | 2,5 | 0 | 8 | 3 | 2 | %80 (3+++) | %10 (3+++) | (-) | %8 | Luminal A |
| TT | 38 | Premenapozal | 2,5 | 2 | 24 | 2 | 2 | %10 (2++) | %20 (3+++) | (-) | %10 | Luminal A |
| TT | 64 | Postmenapozal | 2,9 | 1 | 24 | 3 | 2 | %10 (3+++) | %10 (3+++) | (-) | %10 | Luminal A |
| TT | 65 | Postmenapozal | 0,8 | 1 | 18 | 3 | 2 | %100 (3+++) | %100 (3+++) | %10 (1+) | %5 | Luminal A |
| TT | 44 | Postmenapozal | 2,5 | 0 | 7 | 1 | 1 | %20 (2++) | %30 (3+++) | (-) | %8 | Luminal A |
| TT | 45 | Premenapozal | 1,8 | 0 | 3 | 3 | 3 | %20 (2++) | (-) | (-) | %20 | Luminal B |

Ancak, kanser dokularında tespit edilen FGFR2 polimorfizminin normal dokularda da görölüp görölmeceği bilinmemektedir. Çalışmamızda yer alan meme kanserli hastaların normal dokularıyla tümör dokuları arasında polimorfizm açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu konuya ilişkin daha geniş çaplı hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (18,19).

Kanser, hücrede moleküler değişikliklerle karakterize genetik bir hastalıktır. Bu nedenle, kanser gelişimi ya da kansere yatkınlıkla ilgili genlerin ve bu genlerdeki polimorfizmlerin belirlenmesi, şüphesiz pek çok kanserin erken tanısı ve tedavisinde yararlı olabilecektir. Meme kanseri özelinde ise, genomik düzeyde sık tekrarlayan bir polimorfizmin saptanması hem erken tanıda hem de tedavi kişiselleştirilmesinde yol gösterici olabilir. FGFR2 geninin intron 2'sindeki rs2981582 polimorfizmi bu konuda önemli bir aday olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, daha yavaş bir gelişim göster-

diği bilinen luminal benzeri meme kanseri ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, bu polimorfizm açısından homozigot olan kişilerde hastalık henüz klinik olarak ortaya çıkmadan belki de genomik düzeyde tanı koyma olasılığı mümkün olacaktır.

Bu çalışma, Türk kadın meme kanserli hastalarda FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki polimorfizmlerin gösterildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Diğer popülasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalara paralel olarak, FGFR2 wild-type (CC) polimorfizmiyle hastaların klinikopatolojik evreleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin yeni patolojik meme kanseri sınıflaması ile de bağlantılı olduğu ve ÖR varlığıyla sözü geçen genin homozigot polimorfizminin ilişkili olabileceği ortaya konmuştur. Ancak, çalışmadaki hasta sayısının yetersizliği istatistiksel olarak gücünü azalttığından, daha büyük popülasyonlarda, bu polimorfizmin çalışılması gereklidir. Bu yolla, ileride belki de bir tarama testi olarak kullanılması mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Kong F, Liu J, Liu Y, Song B, Wang H, Liu W. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with breast cancer in a Chinese population. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:72-79. [Epub ahead of print] (PMID: 20553628).
2. Azzato EM, Pharoah PD, Harrington P, Easton DF, Greenberg D, Caporaso NE, Chanock SJ, Hoover RN, Thomas G, Hunter DJ, Kraft P. A genome-wide association study of prognosis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1140-1143 (PMID: 20332263).
3. Chariyalertsak S, Purisa W, Sangrajrang S. Role of glutathione S-transferase omega gene polymorphisms in breast-cancer risk. *Tumori* 2009; 95:739-743 (PMID: 20210239).
4. Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Lee JH, Kim HN, Shin MH, Kweon SS, Lee JH, Kim HJ, Chung IJ. BRCA1 and XRCC1 polymorphisms associated with survival in advanced gastric cancer treated with taxane and cisplatin. *Cancer Sci* 2010; 101:1247-1254 (PMID: 20331623).
5. Czarnecka AM, Klemba A, Krawczyk T, Zdrozny M, Arnold RS, Bartnik E, Petros JA. Mitochondrial NADH-dehydrogenase polymorphisms as sporadic breast cancer risk factor. *Oncol Rep* 2010; 23:531-535 (PMID: 20043118).
6. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:179-186. Epub (PMID: 15863033).
7. Jia C, Cai Y, Ma Y, Fu D. Quantitative assessment of the effect of FGFR2 gene polymorphism on the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 [Epub ahead of print] (PMID: 20364400).
8. Ricol D, Cappellen D, El Marjou A, Gil-Diez-de-Medina S, Girault JM, Yoshida T, Ferry G, Tucker G, Poupon MF, Chopin D, Thiery JP, Radvanyi F. Tumour suppressive properties of fibroblast growth factor receptor 2-IIIb in human bladder cancer. *Oncogene* 1999; 18: 7234-7243 (PMID: 10602477).
9. Ray ME, Yang ZQ, Albertson D, Kleer CG, Washburn JG, Macoska JA, Ethier SP. Genomic and expression analysis of the 8p11-12 amplicon in human breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64:40-47 (PMID: 14729606).
10. McLeskey SW, Zhang L, El-Ashry D, Trock BJ, Lopez CA, Kharbanda S, Kharbanda S, Tobias CA, Lorant LA, Hannum RS, Dickson RB, Kern FG. Tamoxifen-resistant fibroblast growth factor-transfected MCF-7 cells are cross-resistant in vivo to the antiestrogen ICI 182, 780 and two aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 697-711 (PMID: 9533540).
11. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N, Ahmed S, Healey CS, Bowman R; SEARCH collaborators, Meyer KB, Haiman CA, Kolonel LK, Henderson BE, Le Marchand L, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Eccles D, Evans DG, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Seal S, Stratton MR, Rahman N, Chenevix-Trench G, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Garcia-Closas M, Brinton L, Chanock S, Lissowska J, Peplonska B, Nevanlinna H, Fagerholm R, Eerola H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Hall P, Wedren S, Liu J, Low YL, Bogdanova N, Schürmann P, Dörk T, Tollenaar RA, Jacobi CE, Devilee P, Klijn JG, Sigurdson AJ, Doody MM, Alexander BH, Zhang J, Cox A, Brock IW, MacPherson G, Reed MW, Couch FJ, Goode EL, Olson JE, Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Uitterlinden A, Rivadeneira F, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Hopper JL, McCredie M, Southey M, Giles GG, Schroen C, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko YD, Spurdle AB, Beesley J, Chen X; kConFab; AOCs Management Group, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja V, Hartikainen J, Day NE, Cox DR, Ponder BA. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-1093 (PMID: 17529967).
12. Sun C, Olopade OI, Di Rienzo A. rs2981582 is associated with FGFR2 expression in normal breast. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 197:193-194 (PMID: 20193855).
13. Raskin L, Pinchev M, Arad C, Lejbkovicz F, Tamir A, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. FGFR2 is a breast cancer susceptibility gene in Jewish and Arab Israeli populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:1060-1065 (PMID: 18483326).
14. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hiraki A, Watanabe M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. FGFR2 intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: results of a case control study in Japan. *Int J Cancer* 2009; 125:1946-1952 (PMID: 19582883).
15. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeff rey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52. (PMID: 10963602)

16. Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, Cox DG, Yeager M, Hankinson SE, Wacholder S, Wang Z, Welch R, Hutchinson A, Wang J, Yu K, Chatterjee N, Orr N, Willett WC, Colditz GA, Ziegler RG, Berg CD, Buys SS, McCarty CA, Feigelson HS, Calle EE, Thun MJ, Hayes RB, Tucker M, Gerhard DS, Fraumeni JF Jr, Hoover RN, Thomas G, Chanock SJ. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nat Genet* 2007; 39:870-874 (PMID: 17529973).
17. Ingersoll RG, Paznekas WA, Tran AK, Scott AF, Jiang G, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2): genomic sequence and variations. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 94 :121-126 (PMID: 11856867).
18. Meyer KB, Maia AT, O'Reilly M, Teschendorff AE, Chin SF, Caldas C, Ponder BA. Allele-specific up-regulation of FGFR2 increases susceptibility to breast cancer. *PLoS Biol* 2008; 6: e108 (PMID: 18462018).
19. Udler MS, Meyer KB, Pooley KA, Karlins E, Struwing JP, Zhang J, Doody DR, MacArthur S, Tyrer J, Pharoah PD, Luben R, Bernstein L, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Ursin G, Press MF, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Ponder BA, Haiman CA, Malone KE, Dunning AM, Ostrander EA, Easton DF; SEARCH Collaborators. FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. *Hum Mol Genet* 2009; 18:1692-1703 (PMID: 19223389).

İletişim

Doç. Dr. Rüçhan Uslu
Tel : 0(232) 390 43 87
Faks : 0(232) 374 73 21
E-mail : ruchan.uslu@ege.edu.tr