

Tümör İnvazyon ve Metastazları

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

İnsanlardaki "malign" olayların çoğunda başlıca ölüm sebebi metastazlardır. Metastaz yapan tümör hücresi, invazyon ve metastazlarının birçok devresinde hücre dışı matriks'le ilişki kurmak zorunda kalır. Matriks'in özel bir kısmı olan bazal membran (BM), invaziv tümörlerin ilerlemesinde ve hematojen yayımında çok önemli bir rol oynar.

Tümör hücrelerinin matriks'le olan biyokimyasal ilişkileri tam olarak açıklandığı zaman, invazyon ve metastazların da esas mekanizması anlaşılacaktır. "Malign" hastalıklarda rol oynayan özgün biyokimyasal faktörlerin saptanması olasıdır. Bunların belirlenmesi ile, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde daha başarılı sonuçlar elde edilebilir.

SUMMARY

Tumor Invasion and Metastases

The major cause of death in most human malignancies is metastasis. The metastasizing tumor cell must interact with the matrix at many stages of tumor invasion and metastases. One particular type of matrix, the basement membrane (BM), plays a crucial role during the progression of invasive tumors and during hematogenous dissemination.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

When the biochemical interactions of tumor cells with the matrix are explained, fundamental mechanisms of invasion and metastases will be understood completely. This brings the hope of identifying specific biochemical factors that can be the basis for such diagnostic or therapeutic strategies.

GİRİŞ

Omurgalı organizmasında, özelleşmiş hücre tiplerinden oluşan birçok doku tipi vardır. Bu dokulardaki hücreleri bir arada tutan hücre dışı (ekstrasellüler) matrikstir. Bir organa ait paraşimal hücre, bir bazal membran (BM)'a tutunur. Bu ise bir intertisyel stroma'da yerleşmiştir. Stromada paraşimal hücreleri besleyen kan damarları, lenfatikler ve sinirler bulunur. Doku organizasyonu açısından en çok bu şekilde rastlanır¹.

HÜCRE DIŞI MATRİKS'İN İŞLEVLERİ

BM ve stroma kendilerine özgü hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşmuştur. Bunlar kollajenler, glikoproteinler, elastin ve proteoglikanlardır. Bu bileşenlerin görevleri²:

- 1) Matriks'in yapısal iskeletini oluştururlar.
- 2) Yerleşim şekilleri, oryantasyon ve taşıdıkları elektriksel yüklerle matriks içinden çözünür makromoleküllerin selektif filtrasyonunu sağlarlar.
- 3) Hücre morfolojisi, mitogenezis ve differansiasyonda rol oynarlar.
- 4) Matriks bileşenlerinden gelen düzenleyici sinyaller, özgün hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla iletilir. Bunun sonucunda hücre şekli, hücre polaritesi ve hücre migrasyonu etkilenerek belirlenir.

Normal hücrelerin yaşamlarını sürdürmeleri ve normal işlevlerini yapabilmeleri için matriks'le özgün ilişkiye girmeleri gerekir. Buna karşın tümör hücrelerinin böyle gereksinimleri yoktur ve matriks'e karşı anormal şekilde davranabilirler. "Malign" bir tümörün gelişimi esnasında, neoplazma komşu hücre dışı matriks'in içeriği ve dağılımında çok belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Bu da "malign" tümör hücrelerinin lokal olarak invazyonunu ve uzak bölgelere metastazlarını kolaylaştırır³.

İNVAZYON ESNASINDA HÜCRE DIŞI MATRİKS'DE GÖRÜLEN BİYOKİMYASAL DEĞİŞİMLER

Bağ dokusu biyokimyası ve hücre biyolojisi konusundaki son çalışmalarda, tümör invazyon ve metastazlarına ait biyokimyasal mekanizmalar oldukça açık-

liğa kavuşmuştur. İnsanlarda insitu'dan invaziv karsinomaya dönüşüm (geçiş, transizyon)de görülen başlıca biyokimyasal özellikler şöyle sıralanabilir⁴:

a) BM bileşenlerinden tip IV kollajen ve laminin yapısında belirgin disorganizasyon ve lokal kayıplar olmaktadır.

b) Tümör hücreleri invazyon esnasında, özgün "hücre dışı matriks reseptörleri" kullanırlar. Örneğin; invazyon yapan bir tümör hücresi BM'a tutunmak için, laminin reseptörünü kullanabilir.

c) Metastatik tümör hücrelerinde "tip IV kollajenaz" ve "heparan sülfat proteoglikan parçalayıcı enzim" gibi proteaz'lar sentezlenir. Bu enzimler BM'ın lizisinde görev yaparlar.

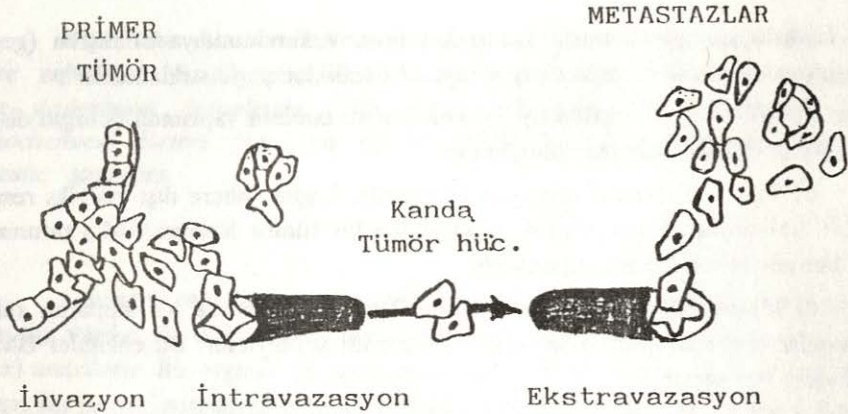
d) İnvazyon yapan tümör hücrelerinin matriks'teki hareketleri (locomotion), kemotaktik faktörler tarafından etkilenebilir.

TÜMÖR İNVAZYONU ve METASTAZ OLUŞUM MEKANİZMASI

Metastazların oluşumunda karmaşık çok basamaklı bir dizi olay sözkonusudur⁵. Bunda ilk olarak tümör invazyonu görülür. Sağlam konak doku barajının aşılması ve lokal invazyondan sonra, tümör hücrelerinin yayılmaları (disseminasyon) için vasküler duvar veya lenfatik kanalları invaze etmeleri zorunludur. Do-laşıma giren tümör hücrelerinin;

- Vücudun koruyucu mekanizmalarından korunması ve kaçması,
- Kan akımının mekanik travmasına dayanmaları,
- Metastaz yapacakları hedef organın venöz veya kapiller yatağında durmaları ve
- Hedef organda durunca, tümör hücrelerinin bu organın paranzimine girmeleri için tekrar vasküler duvarı invaze etmeleri gerekir. Ekstrava-zo olan (damar dışına çıkan) tümör hücresi, şimdi, orijin aldığı dokudan değişik bir dokuda büyüyebilirse ancak metastatik bir koloni oluşturabilir (Şekil: 1). Bu nedenle metastatik bir tümör hücresinin tüm belirtilen basamakları aşabilmesi için bunları geçebilecek kapasitede olması şarttır.

İnsandaki habis olayların çoğunda başlıca ölüm sebebi metastazlardır⁶. "Malign" bir tümör gelişen hastaların yaklaşık % 50'si, halen kullanılan çeşitli tedavi yöntemlerinden birisiyle tedavi edilmektedir. Ama primer tümörün tedaviye alındığı zamanda, var olan uzak metastazları genellikle çok küçük olduğundan saptanmaları çok zordur. Tedavinin başarısız olduğu gruptaki hastaların çoğu daha sonra bu metastazlar nedeniyle ölmektedir.



Şekil: 1

Metastaz oluşum şeması. Tumor hücreleri, intertisyel stromaya varmak için önce epitel BM'ını invaze ederler. İnvazasyondan sonra vücuda dağılırlar. Kan dolaşımındaki tumor hücreleri hedef organın prekapiller venüllerinde endotel hücrelerinin lümenal yüzeylerine veya açığa çıkmış BM'a adhere olurlar. Hedef dokuda tekrar BM ve damar duvarındaki endotel tabakasını invaze ederler. Tek veya demetler halinde yeni dokuya girerek, burada "metastaz" adı verilen sekonder tumor kolonisini oluştururlar.

Metastazlara ait klinik semptomlar başlamadan önce genellikle metastatik kolonilerin yayımı başlamıştır. Metastatik koloni oluşumu devamlı bir olaydır ve zaman içinde artar. Eğer herhangi bir organda büyük metastaz bulunursa bu genellikle çok sayıda mikrometastazın da olduğunu gösterir. Ayrıca metastazdan metastazlar olabilir.

TEDAVİYİ GÜÇLEŞTİREN BAŞLICA NEDENLER

- 1- Metastazların büyük olması ve yaşa bağlı değişiklikler göstermesi,
- 2- Dağınık anatomik yerleşimleri ve
- 3- Heterojen içeriklerinin olmasıdır.

Bunlar tumorün cerrahi yolla çıkarılmasını engelleyen ve antikanser ilaçların etkili konsantrasyonda verilmelerini sınırlayan faktörlerdir. Bu nedenlerden dolayı metastatik koloniler tam tedavi edilememektedir.

Sonuç olarak; kanserle uğraşanların, tedavide başarılı sonuçlar almaları için aşağıda belirtilen noktalara dikkat etmeleri gerekir diyebiliriz:

1- Hastanın primer tumorünün metastaz yapma şiddeti (aggressivness) önceden belirlenmeli.

2- Lokal invazyon önlenmeli.

3- Sessiz mikrometastazlar saptanıp, klinik olarak tedavi edilmelidir.

İşte tüm bu konulara açıklık getirmek amacıyla, birçok biyokimya laboratuvarında invazyon ve metastazların temel mekanizmaları incelenmekte ve böylece tanı ve tedavide yararlı olacak temel biyokimyasal faktörlerin bulunması ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHITE, A., HANDLER, P., SMITH, E.L. (eds.): Principles of Biochemistry. 6th Edition. McGraw-Hill Kogakusha Ltd., Tokyo, 1978, p. 1134.
2. KEFALIDES, N.A., ALPER, R., CLARK, C.C.: Biochemistry and metabolism of basement membranes. Int. Rev. Cytol., 61: 167-228, 1979.
3. LIOTTA, L.A., RAO, C.N., BARSKY, S.H.: Tumor invasion and the extracellular matrix. Lab. Invest., 49: 636-649, 1983.
4. SIEGAL, G.P., BARSKY, S.H., TERRANOVA, V.P., LIOTTA, L.A.: Stages of neoplastic transformation of human breast tissue as monitored by dissolution of basement membrane components. Invasion Metast., 1: 54-70, 1981.
5. SUGARBAKER, E.V., WEINGARD, D.N., ROSEMAN, J.M.: Cancer Invasion and Metastases (eds. L.A. Liotta, I.R. Hart). Nijhoff Press, Boston, 1982, p. 427-467.
6. LIOTTA, L.A.: Progress in Oncology (Eds. V.T. De Vita, S. Hellamn, S.A. Rosenberg), Vol. 1. Lippincott Ltd., Philadelphia, 1985, p. 28-42.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görükle / BURSA