

Temel Kanser Fizyopatolojisi

Mehmet ALIUSTAOĞLU

Haydarpaşa Numune Hastanesi Onkoloji Ünitesi, İstanbul

Yaşamımızı sürdürebilmemiz için hücrelerimizin sürekli yenilenmesi gerekir. Yaşam süresini dolduran hücreler vücuttan atılırlarken yerlerine yenileri gelir. Bu denge genlerin kontrolü altındadır. Bazı genler hücrelerin bölünüp çoğalmasını sağlarken, bazıları da aşırı hücre üremesini önlerler.¹

Bazen hücreler, çevresel faktörlerin çok basamaklı bir süreç içinde, hücre DNA'sında ve kromozomların fonksiyonel birimleri olan genlerde oluşturduğu değişiklikler neticesinde kontrolsüz olarak bölünmeye başlarlar ve normalde olmayan bir oluşum meydana getirirler. Bu oluşum komşu dokulara ve uzak organlara yayılabilir. Bu anormal hücrelerin kontrolsüz büyüme ve yayılma özelliğine sahip olması ile gelişen büyük bir grup hastalığa kanser adı verilir. Kanser hastalığının ortaya çıkabilmesi için yalnızca kontrolsüz çoğalma yeterli değildir. Hücrenin invazyon (diğer sağlıklı dokuları istila etme) ve metastaz (dolaşıma geçerek sağlıklı başka dokulara yayılma) gibi diğer malign özellikleri de kazanması gerekmektedir.^{2,3}

Bu mutajenik etkilerin önemli bir kısmı hücrenin mutasyonlara karşı hassas olduğu hücre siklusu esnasında gerçekleşir. Hücre siklusu, DNA sentezinin gerçekleştiği S evresi, mitoz bölünmenin izlendiği M evresi ve bu iki temel süreç arasında kalan geçici duraklama evreleri olan G1 ve G2 evreleri olmak üzere, başlıca 4 evrede gerçekleşir. Vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğu G0 olarak adlandırılan istirahat evresindedir. Bu hücreler normalde bölünmeyip ancak uygun bir uyarı geldiğinde hücre döngüsüne girer. Bu grup hücrelere örnek olarak kemik iliğindeki kök hücreleri ve karaciğer hücrelerinin çoğu gösterilebilir. İleri evredeki solid tümör kitlesindeki hücrelerin çoğunluğu da bu gruptandır.⁴ Hücre siklusu kontrol noktalarında değişimler kanser gelişimine neden olabilir. Kanser gelişiminde tümör baskılayıcı fonksiyon, DNA onarımı ve apoptozis kritik basamaklardır. Hücre siklusunda yer alan siklinler ve siklin bağımlı kinazlar, tümör baskılayıcı genler üzerindeki etkileri ile hücreleri büyüme ve çoğalmaya yönettikleri gibi bazen de hücrelerin ölümüne yol açabilmektedir.⁵

Onkogenler

DNA molekülündeki pürin ve pirimidin bazları ve şeker molekülleri ile reaksiyona giren veya kromozomların yapısında bulunan proteinlerle çarpaz bağlar oluşturan karsinojen ajanlar, DNA molekülündeki baz delesyonları, zincir kırıkları, inversiyon gibi yapısal değişikliklere yol açar. Mutasyon dediğimiz bu değişiklikler sonucunda DNA'nın replikasyonu, genlerin transkripsiyonu ve translokasyonu veya aktivasyonunda değişiklikler olur. Yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler sonucu ekspresyonlarındaki ya da aktitelerindeki düzenlemenin bozulmasıyla kanser oluşumunu kolaylaştıran bu genlere onkogen adı verilir. Onkogenler genellikle mutasyon ya da başka nedenlerle yeni bir işlev veya aktivite kazanarak otozomal dominant etki gösterirler. Normal hücrede çoğalmanın kontrolü için gerekli olan ve hasara uğradıkları veya ortadan kalktıkları zaman hücrenin denetimsiz çoğalmasına neden olan ve otozomal resesiflik gösteren genlere de tümör süpresör genler denir.^{2,6,7}

Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör gen inaktivasyonları, hücrenin kontrolsüz çoğalması, kontak inhibisyonun kaybolması, invazyon ve metastaz yeteneği kazanması gibi malign özellikler kazanmasına yol açar.^{2,6,7}

Hücre büyümesi, farklılaşması ve çoğalmasında rolü olan proto-onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar tümör gelişimine, tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar ise hücre siklusunun inhibisyonunu engelleyerek anormal hücre büyümesine neden olur.

Tümör hücrelerinin çoğalması

Sürekli bölünen hücrelerde mitozdan sonra siklus G1-S-G1 (interfaz) ve M (mitoz) şeklinde tekrarlanır. Bu süreçte hücre uyarımı ve büyüme meydana gelmekte veya bölünme sinyali almadıkları sürece istirahat fazı G1 de durmaktadırlar. G1, S, G2 fazları (interfaz) hücre siklusunun %90'ını kapsar ve 16-24 saat sürer. Mitoz bölünme ise 1-2 saat sürmektedir.

G fazında hücreler kendi çevrelerini kontrol eder, sinyalleri alır ve büyümeyi indükler. Bu fazda DNA sentezi (replikasyonu) için hazırlık yapılır. RNA ve protein sentezi olur. S fazında DNA sentezlendikten sonra, G2 fazında hücre büyüme devam eder, aynı zamanda

RNA sentezi, protein sentezi gerçekleşir ve hücre mitoz hazırlanır. Mitoz; profaz, metafaz, anafaz ve telofazdan oluşmaktadır. Hücre siklusunda bir faz tamamlanmadan sonraki faza geçilirse genetik materyal tam ve doğru kopyalanmadığı için hücrede hasar meydana gelebilir. Hücre siklusunda G-S geçişinde, G-M geçişinde ve metafaz-anafaz geçişinde kontrol noktaları vardır. Bu kontrol noktalarında hücrenin siklusu devam edip etmeyeceği kararı verilir.^{3,5}

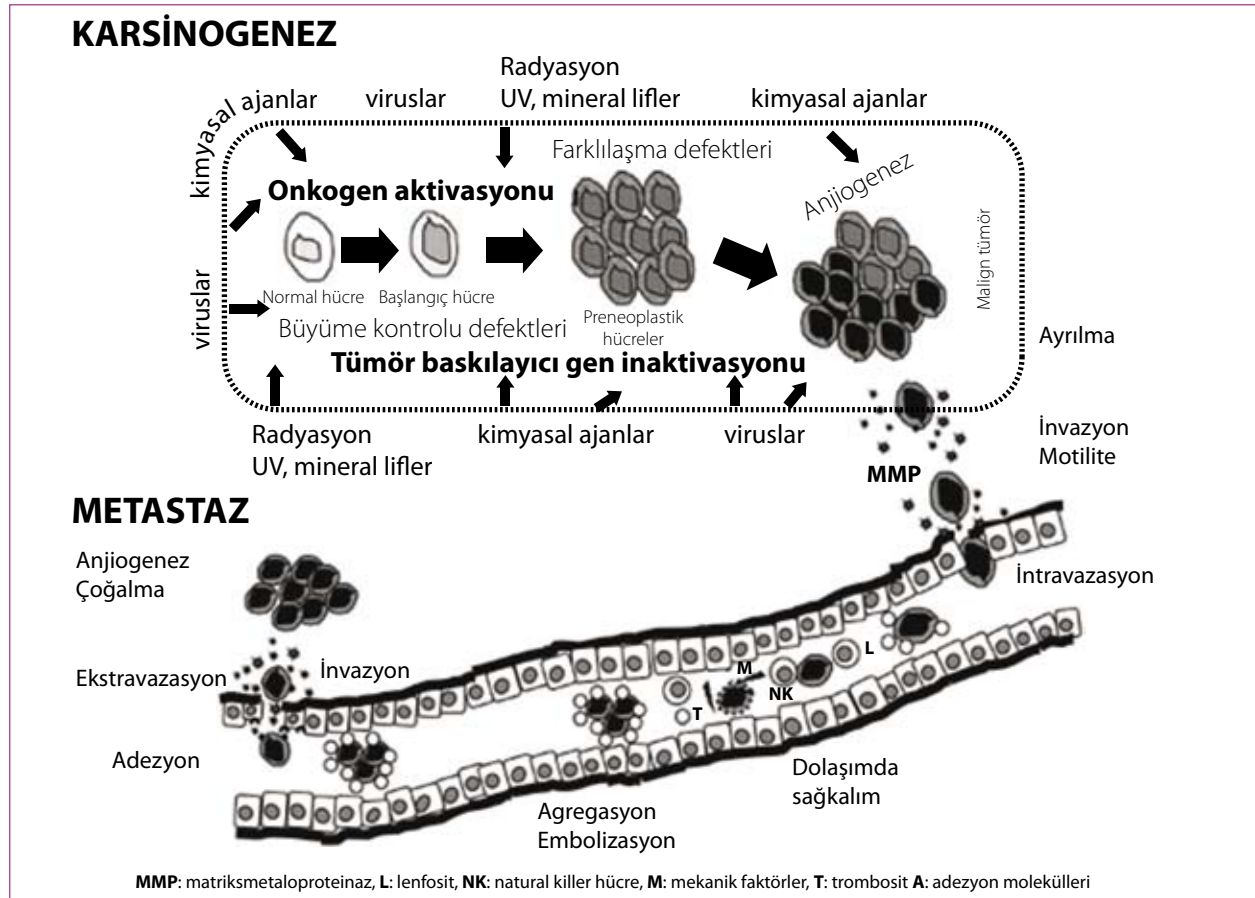
Tümörün büyüme hızını ifade etmede kullanılan “doubling time (ikilenme zamanı)” tümör hücre sayısının iki katına çıkmasıdır. Özellikle solid tümörlerin hücreleri başlangıçta geometrik artışla çoğalırken zaman ilerledikçe büyüme hızı yavaşlar ve bazı durumlarda da ölen ve çoğalan hücrelerin birbirine eşit olduğu bir plato çizelir, bu büyüme paterni Gombertz eğrisi olarak adlandırılır.^{4,8}

Hücre proliferasyonu için gerekli olan sinyal iletim sistemi en başta büyüme faktörü adını verdiğimiz bir dizi polipeptidten oluşur. Bunlardan başlıcaları PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü) EGF (epidermal büyüme faktörü) CSF (koloni stimulan faktörler) TGF alfa, beta (transforme edici büyüme faktörleri alfa ve beta) İL-2 (interlökin 2) İGF-1 ve 2 dir (insülin benzeri büyüme faktörü). Hem proto-onkogen hem de nonproto-onkogen kaynaklı büyüme faktörleri, hedef hücrelerdeki

spesifik büyüme faktörü reseptörlere (GFR) bağlanırlar. Böylece, bu reseptörler üzerindeki tirozin kinaz enzimler aktifleşir. GFR'ler ve bazı hormon reseptörleri hücre membranında bulunan ve bir kısmı membran içinde bir kısmı membran dışında/içinde olan proto-onkogen proteinlerdir. Proteinin hücre yüzeyindeki parçasında spesifik ekstrasellüler büyüme faktörleri için özel bağlanma bölgeleri bulunur. GFR'ler kendilerine özgü büyüme faktörleri ile aktive edildiklerinde, bu reseptörlerin sitoplazmik bölgeleri aktif tirozin kinaz haline gelir.

Aktifleşen tirozin kinazlar ekstrasellüler sinyali bazı mekanizmalarla sitoplazmik proteinlere ve nükleusa aktarırlar. Sinyal iletiminin son safhasında hücre çekirdeğindeki DNA dan RNA yapımı ve DNA'nın replikasyonu uyarılır ve hücre çoğalması aktive olur Bu sistemde rol alan genlerin herhangi birinde ortaya çıkabilecek aşırı aktivasyon kontrolsüz çoğalma ile sonuçlanabilecektir.¹

Hücre siklusunda birçok denetim noktası tanımlanmıştır. Bu denetim noktaları, hücre döngüsünün bir sonraki evreye geçmeden önceki evrelerin bir çeşit kontrolü olarak da düşünülebilir. Bu noktalar hücre siklusunun ilerlemesini durdurabildiği gibi, gerekli olan durumlarda apoptozisi (programlı hücre ölümü) de aktive edebilir. Anormal DNA'lı hücreler ya tamiri olanaksız DNA hasarı oluşmuş ya da yanlış, eksik veya gereksiz olarak fazla transkrip olmuş DNA'dan dolayı oluşur. Böylece,



Şekil 1: Karsinogenezin oluşumu

İçli F, Akbulut H. Onkolojiye Giriş. İn. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark.; eds. İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi; 2005:2007-2014'den alınmıştır.

DNA'sını sadece doğru bir şekilde ve tam olarak replike etmiş hücrelerin mitozise girmesi sağlanır.³

Apoptozis yaşlanmış ve yetersiz hale gelen normal hücrelerin ortamdaki yok edilmelerini (eliminasyonlarını) sağlar. Tümör baskılayıcı genler, özellikle hücre siklusu denetim noktalarında rol alanlar ve DNA tamir genleri, siklus esnasında ortaya çıkabilecek genetik hasarları ortadan kaldırarak veya hasara uğrayan hücrelerin apoptozisine neden olarak kanserli hücrelerin ortaya çıkmasını önlemeye çalışırlar.³

Tümör hacimleri

Kan desteği olmayan kanserli dokular çap olarak 1 mm'den daha fazla büyümmezler. Tümör hücreleri, başlangıçta oluştukları dokunun kapiller damarından difüzyonla beslenirler. Buldukları dokuda yeni damar oluşturmaya gerek duymadan 2-3 mm büyüklüğe kadar ulaşabilirler. Bu durumdaki hücreler, tipik olarak daha hızlı proliferasyon olurlar fakat artmış proliferasyon hızına kompensatuar olarak hücre ölümü de artar. Daha fazla büyümeleri için tümör dokusunun kendisi için anjiyogenez ihtiyacı vardır. Kan akımı sağlandıktan sonra, hücre ölüm hızı azalır ve tümör hızla büyür ve kolayca metastaz yapabilirler.⁹

Endotel hücreleri tümörlerin hem çoğalmasında hem de metastaz yapmasında rol oynar. Anjiyogenezde endotel hücreleri ve VEGF, TGF alfa, IGF 1 ve 2, p 53 gibi anjiyogenez faktörleri olarak başlıca iki faktör vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yeni kan damarlarının oluşumunu indükler ve kan damarlarının oluşumuna yol açan diğer birçok büyüme faktörünün üretimini ve aktivitesini artırır. VEGF'nün, uyarılmış epitel hücrelerinde apoptozisi baskıladığı görülmektedir.^{9,10}

Çoğalan tümör hücrelerinin oluşturduğu doku belli bir boyuta eriştiğinde kanser hücrelerinden bazıları bu dokudan ayrılır (**ayrılma**) ve doku içinde ilerlemeye (**invazyon**) başlar. Hücre bir damara rastladığında bu damarın duvarını da eriterek damar içine girer ve daha sonra damar içindeki kanla birlikte vücutta dolaşmaya başlar. Damar içindeki yolculuğu sırasında tümör hücreleri belli organlarda damar yüzeyine tutunurlar. Kanser hücresi bulunduğu bölgede damar duvarını tekrar eritmeye başlar ve hedef dokuya yerleşerek çoğalmaya devam eder^{1,11} (şekil 1). Kanser hücreleri damar içine girdikten sonra tüm vücutta dolaştığı halde bazı kanser türleri genellikle belli organlara metastaz yapmaktadır. Örneğin; mide kanseri daha çok karaciğere, meme kanseri kemiğe ve akciğere, kemik tümörleri akciğere metastaz yapar. "Organ seçiciliği" olarak adlandırdığımız bu işlevi belirleyen başlıca faktörler; kanser hücrelerinin yüzey özellikleri, organın damar yapısı ve organların damar duvarındaki hücrelerin yüzey özellikleridir.¹² Primer tümör kitlesinden ayrılan kanser hücresinin damar içine girerek uzak organlara yerleşmesine metastaz denir. Primer tümörden ayrılan tümör hücresi içinde bulunduğu ekstrasellüler matrikste ilerlemesi için matriks metalloproteinazlar (MMP), protein kinazlar, lizozomal enzim salgılayarak ilerlerler (invazyon).³ Kanser hücreleri, bir kapiller damara ulaş-

tuğunda endotel etrafındaki bazal membranı eriterek damar içine girer. Damar içine giren yaklaşık 10 000 tümör hücresinden bir tanesinin metastaz yapabileceği gösterilmiştir. Tümör metastazında özellikle anjiyogenezle yeni oluşan tümör damarları rol oynamaktadır.^{1,3}

Hücre bölünmesi "hücre siklusu" adını verdiğimiz birbirini izleyen olaylar dizisi şeklinde olur. Normal hücrelerin bu döngüye girebilmesi için dışarıdan "büyüme" sinyallerini alması ve aldıkları bu sinyalleri hücre çekirdeğine ileterek döngüyü başlatması gerekmektedir. Kanser hücreleri normal hücrelerden daha hızlı büyümeyebilirler. Ancak daha uzun süre yaşarlar ve daha hızlı bölünürler. Böylelikle büyüme sürecinde daha büyük kanser hücreleri oranını oluştururlar.

Bir kanser hücresi oluştuğunda vücudun bağışıklık sistemi bu yabancı hücreyi tanıyıp parçalar. Bu sayede vücutta oluşan binlerce kanser hücresi bağışıklık sistemi tarafından yok edilir.¹ Mutasyon gösteren hücrelerin yaşama kabiliyetleri normal hücrelere göre daha azdır ve bu yüzden ölürlür. Mutasyon gösteren hücrelerin pek çoğunda bile hala aşırı büyümeyi önleyen normal feedback kontrol mekanizması (tümör süpresör genler) bulunur. Bu yüzden hayatta kalabilen mutant hücrelerin çok azı kanserli hücreye dönüşür. Sıklıkla kanser potansiyeli taşıyan bu hücreler büyüyüp kanser oluşturmadan önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler. Bu farklı hücrelerin temizlenmesinde hücre immün cevap mekanizması rol oynamaktadır. Buna, immün sistemin kansere karşı "immün denetimi" denmektedir.¹ Immün sistem, tümör oluşumunu denetlemekte, aynı zamanda tümör hücresi ve antijenlerine karşı immün cevap oluşturmaktadır. Hücre immün cevap baskılandığı zaman kanser oluşumu artmaktadır. Kanser fizyopatolojisinde yer alan genetik değişiklikler, sinyal yolları, onkogen ve tümör süpresyon genlerinin belirlenmesi, anjiyogenez ve apoptozis bir yandan hastalığa zemin hazırlayan temel mekanizmaları aydınlatılmasını sağlarken, bir yandan da hücrenin çoğalması, farklılaşması ve ölümü gibi işlemlerin nasıl düzenlendiğinin anlaşılmasına yardımcı eder. Bu durum da kanser tanısında ve hastaların izlenmesinde moleküler yöntemlerden yararlanma imkanı vererek, hastalığa karşı yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesini sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. Basic Pathology. 5th W.B. Saunders Company 1992.
2. Ringer DP, Schnipper LE. Principles of Cancer Biology. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T, eds. Clinical Oncology Atlanta: American Cancer Society; 2001:21-35.
3. İçli F, Akbulut H. Onkolojiye Giriş. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark.; eds. İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi; 2005:2007-2014.
4. Dinçol K. Kemoterapide Temel Prensipler. In: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN; eds. Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000:34-47.
5. Reed SI. Cell Cycle. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA; eds. Cancer. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008:79-92

6. Dalay N. Kanser Biyolojisi. Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN; eds. Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000:48-53.
7. Tripathy D. Neoplasia. In: McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF et al.; eds. Pathophysiology of Disease. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1997:78-97.
8. Dy GK, Adjei AA. Principles of Chemotherapy. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF et al.; eds. Oncology. Springer Science Business Media; 2006:14-40.
9. Kerbel RS, Ellis LM. Angiogenesis. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA; eds. Cancer. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008:103-116.
10. Song Y, Samulski TD, Van Dyke TA. Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA; eds. Cancer. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008:3-12.
11. Radinsky R. Growth Factors and Receptors in Cancer Metastasis. In: Perry MC; eds. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Spring; 2000.
12. Cantley L, Carpenter CL. Cell Signaling. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA; eds. Cancer. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008:67-78.