

Tümör-Metastaz İlişkisi; 154 Pediatrik Solid Malign Tümör Olgusunun Analizi

Relationship Between Tumor and Metastasis; Analysis of the 154 Pediatric Solid Malign Tumor Cases

EROL TAŞDEMİROĞLU

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Nöroşirürji Servisi, İstanbul, 34310.

Geliş Tarihi: 17.9.2001 ⇔ Kabul Tarihi: 28.1.2002

Özet: Malign tümör metastazlarının oluşmasıyla ilgili olarak iki teori ortaya atılmıştır. Bunlardan birisi Ewing'in "Mekanik Teorisi", diğeri ise Paget'in "Soil-Seed Teorisi"dir. Tümör-metastaz ilişkisini belirlemek amacıyla 1982-1994 yılları arasında UKMC(University of Kentucky Medical Center) de teşhis ve tedavi edilen 0-18 yaş arası 154 pediatrik solid malign tümör olgusu retrospektif olarak gözden geçirildi. Lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu 154 olgunun takipleri sırasında 16 olguda akciğer metastazı saptanırken 7 olguda beyin metastazı tespit edildi. On altı akciğer metastazı olan olgudan yalnız ikisinde beyin metastazı saptanması ve 7 beyin metastazı olan olgulardan 5'inde akciğer metastazına rastlanmaması soil-seed teorisini destekler nitelikte bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnvazyon, malign tümör, mekanik teori, metastaz, soil-seed teorisi,

Abstract: Two theories have been developed to explain the relationship between primary tumor and metastasis. These are the Mechanical Theory of Ewing and the Soil-Seed Theory of Paget. To establish the relationship between primary tumor and metastasis, the records of 154 pediatric solid malign tumor cases, ages 0-18 years old, who were admitted and treated at the UKMC. (University of Kentucky Medical Center) between the years of 1982-1994 were retrospectively evaluated. Primary CNS tumors, leukemias and lymphomas were excluded. Among these 154 cases 16 of them had lung metastasis, and 7 cases showed brain metastasis. Since only two cases showed concurrent brain and lung metastases, the Soil-Seed Theory was considered for the explanation of tumor-metastasis relationship.

Key words: Invasion, malignant tumor, mechanical theory, metastasis, soil-seed theory.

GİRİŞ

Metastaz, kanser hücrelerinin organizmanın uzak bir bölgesine gidip yerleşmesi sonucu lokal ve sistemik bağışıklık faktörlerine rağmen burada yeni hücre kolonileri meydana getirmesidir. Malign tümör metastazları ile ilgili olarak iki teori öne sürülmüştür. Bunlar;

1. Ewing'in (3) Mekanik Teorisi: Tümör metastazları tamamen metastaz görülen organın

hemodinamiği ve vasküler anatomik yapısına bağlıdır. Yani, tümör hücreleri mekanik olarak kan damarlarını ve özellikle de kapillerleri tıkayarak organa yerleşir ve çoğalmaya başlar.

2. Paget'in (5) Soil and Seed (Toprak ve Tohum) Teorisi: Metastazların oluşması tamamen organın yapısal özelliğine bağlıdır. Yani tümör hücresi eğer bulunduğu organda beslenmesine ve bölünüp çoğalmasına uygun bir ortam bulmuşsa bu organda yerleşir, yani metastaz yapar.

Bu teorileri karşılaştırmak ve değerlendirmek için UKMC'de teşhis ve tedavi edilen 154 pediatrik solid malign tümör olgusu ve bu vakalarda görülen akciğer ve beyin metastazları arasındaki ilişki retrospektif olarak gözden geçirildi.

MATERYAL VE METOD

Tümör metastaz ilişkisini belirlemek için 1982-1994 yılları arasında UKMC (University of Kentucky Medical Center) de teşhis ve tedavi edilen 0-18 yaş arası 154 pediatrik solid malign tümör olgusu retrospektif olarak gözden geçirildi. Primer santral sinir sistemi tümörleri, lösemi ve lenfomalar bu çalışmaya dahil edilmedi. Hastalıklarının seyri esnasında 154 olgunun 18'inde (%11.7) soliter veya multipl akciğer metastazı ve 7 (%4.5) olguda beyin metastazı tespit edildi (Tablo 1, Tablo 2). Hem akciğer hem de beyin metastazı yalnız iki (%1.3) olguda görüldü (Tablo 1, Tablo 2). Bu iki olguda beyin metastazı akciğer metastazından sonra tespit edildi. Bu 2 olguda ayrıca kemik iliği ve diğer organlarda da tutulma vardı. Beyin metastazları hematogen yolla oluştuğu için bu metastazların meydana gelmesinde birinci derecede etkili risk faktörü, aynı olguda 4 aydan fazla süreyle kontrol edilemeyen akciğer metastazlarının bulunmasıdır. Sunulan olguların 16'sında 4 aydan uzun süredir kontrol edilemeyen akciğer metastazları mevcuttu. Ayrıca 49 kemik ve yumuşak doku sarkomu olgusunun 9'unda (%18.4) akciğer metastazı tespit edilmişken bunlarda yalnız bir olguda beyin metastazı tespit edildi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada takip ve tedavi edilen 154 hastanın 18'inde akciğer metastazı görüldü. Bu 18 vakanın 16'sında ise akciğerlerdeki metastatik lezyonları 4 aydan uzun süredir mevcuttu. Ancak 18 vakanın

yalnız ikisinde parankimal beyin metastazı tespit edildi (Tablo 2).

Ayrıca bu 154 vakalık serinin, 49 sarkom olgusu içinde akciğer metastazının görülme oranı %18.4 olmasına rağmen yalnız bir sarkom (anjiosarkom) vakasında (%2) beyin metastazı görülmüştür (Tablo 1).

Seksen dokuz osteosarkom olgusunun analizinde (1), 39 (%45) olguda akciğer metastazı ve 5 (%13) olguda beyin metastazı görülmüş olup, beyin metastazı görülen tüm olgularda eş zamanlı olarak akciğer metastazının da bulunduğu rapor edilmiştir. Bu olguların değerlendirilmesinde akciğer lezyonlarının beyindeki lezyonlardan ortalama 12 ay (2-46 ay) önce oluştuğu, ancak beyin metastazı tespit edildiği zaman, akciğer lezyonlarının zaten kontrol altında (kemoterapi, radyoterapi ve/veya cerrahi rezeksiyon) olduğu vurgulanmıştır.

Ayrıca periton metastazları olan over kanserli hastalarda (7), asit drenajını kolaylaştırmak için peritoneal-venöz şant uygulanmış ve kan dolaşımına çok sayıda malign hücre karıştığı halde, şanti takiben bu olguların hiç birisinde organ metastazları görülmemiştir.

Aşağı yukarı her olguda serebral metastaz hematogen olarak ve genellikle de arteriyel sirkülasyonla gerçekleşir (6). Beyin metastazları beyin hemen her yerinde görülür. Serebral metastazı olan erişkin hastaların %60'ından fazlasında, akciğerlerde radyolojik olarak görüntülenen primer veya metastatik lezyonların varlığı saptanmıştır (2). Serebral metastazın oluşmasındaki primer risk faktörü hastanın 4 aydan uzun bir süre kontrol edilemeyen primer veya metastatik akciğer lezyonunun varlığıdır (1). Beyinde metastatik odak tespit edilen hastaların bazılarında akciğerde primer veya sekonder tümör

Tablo 1: 154 Vakanın Dökümü ve Analizi.

Histopatoloji	Akciğer Metastazı olan vakalar	Beyin Metastazı olan vakalar	Akciğer ve Beyin Metastazı olan Vakalar	Toplam
Wilms' Tümörü	2 -%16	1 -%5.2	1 -%5.2	19
NG ve GNB	1 -%3.1	2 -%6.2	-	32
Sarkomlar	9 -%18.4	1 -%2	-	49
Karaciğer kanseri	1 -%17	1 -%17	-	6
GHT	1 -%10	-	-	10
Diğer Tümörler	2 -%7.9	-	1 -%2.6	38
Toplam	16 -%10.4	5 -%3.2	2 -%1.3	154

NB: Nöroblastom, GNB: Gangliyonöroblastom, GHT: Germ hücreli tümör.

Tablo 2: Akciğer Metastazı Görülen Olgular ve Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Tümör Lokalizasyonu	Teşhis ve Metastazın oluşması arasında geçen zaman (ay)	Sonuç
Nöroblastom	Sol Sürenal Bez	3	Exitus
Ewing Sarkomu	Sağ Femur Başı	30	Exitus
Teratom	Koksiks	9	Exitus
Osteosarkom	Sol proksimal tibia	11	Exitus
Osteosarkom	Sol proksimal tibia	16	Exitus
Rabdoid Tümör	Sol pektoralis major kası	0	Exitus
Hepatosellüler Karsinoma	Karaciğer	5	Exitus
Osteosarkom	Sağ distal femur	2	Exitus
Wilms Tümörü	Bilateral sürenal bez	4	Exitus
Wilms Tümörü	Sağ böbrek	5	Exitus
Osteosarkom	Sol proksimal femur	32	Exitus
Sinovyal hücreli sarkom	Sağ omuz eklemi	25	Exitus
Ewing Sarkomu	Sol proksimal femur	73	Exitus
Koriokarsinoma	Uterus	0	Remisyonda
Osteosarkom	Sol proksimal humerus	0	Remisyonda
Ewing Sarkomu	Sağ Skapula	2	Exitus
Malign Melanom*	Sol aksiller bölge	22	Exitus
Wilms Tümörü*	Sol böbrek	1	Exitus

* Parankimal beyin metastazı olan vakaları gösterir.

tespit edilememiştir. Bu durum değişik şekillerde yorumlanabilir (6). Bunlar;

1. Malign hücrelerin beyine Batson venöz pleksusu ile ulaşması,
2. Tümör hücrelerinin patent foramen ovaleden (paradoksal emboli) akciğerlere uğramadan sağ ventrikülden sol ventriküle geçerek arteriyel sirkülasyona karışması,
3. Tümör hücrelerinin akciğerlerde radyolojik olarak tespit edilemeyecek kadar küçük lokal veya mikroskopik boyutlarda metastazlara neden olması olasılıklarıdır.
4. Page'tin ortaya attığı soil-seed teorisine göre akciğerler metastatik tümör hücrelerinin yerleşip koloniler oluşturabileceği kadar fertil organlar değildir.

Ayrıca, tümör hücrelerinin kan dolaşımında sirküle etmesi metastazın oluşması için gerekli fakat yeterli değildir. Hiç metastaz görülmeyen bir çok kanser hastasında sirkülasyonda tümör hücrelerine rastlamak mümkündür. Bu klinik gözlem deneylerle de ispat edilmiş olup sirkülasyondaki malign hücrelerin metastaz yapma olasılığı %0.05'ten az olarak bulunmuştur (4).

Kontrol edilemeyen hücre bölünmesi neoplazik büyüme olarak adlandırılır ancak bu neoplazinin malign kabul edilmesi için bölünen hücrelerin etrafa invazyon göstermesi ve metastaz yapması şarttır. Metastazların oluşmasında önemli olan bazı fenomenler vardır, bunlar;

1. Tümör hücrelerinin hareketli olması
2. Tümör hücrelerinin çevre dokulara yapışabilme (adezyon) özelliği
3. Tümör hücrelerinin invazyon yeteneği
4. Anjiyogenezis.

1. Tümör hücreleri önce hareket etmeyen ve ana kitleden ayrılabilmek için yapışma özelliğini kaybeden hücrelere döner ve daha sonra hareket edebilen ve yapışabilen hücre özelliğini tekrar kazanır. Bu fenomende motilite faktörlerinin önemi büyüktür. Her dokuda ve her organda motilite faktörleri değişiktir (tümör hücresi-ev sahibi organ ilişkisi).

2. Hücre adezyon molekülleri: Malign tümör hücrelerinin birbirlerine daha gevşek bağlanabilme, ana kitleden kolayca ayrılabilme ve çevre dokuya kolayca invaze olma özellikleri vardır. E-cathedin tümör hücrelerinin çevre dokulara invazyonunu önleyen bir proteindir. Deneysel olarak ileri derecede

invaziv hayvan tümör hücrelerinin kromozomlarına E-cathedrin sentezini yapan gen sokulduğunda ve bu hücreler E-cathedrin üretmeye başladığında tümör hücreleri invaziv özelliklerini ve hareket yeteneklerini kaybederler. Tümör hücrelerinin endotele yapışmasını kolaylaştıran faktörler: Tümör hücrelerinde çeşitli organların endotellerine özel adezyon reseptörleri mevcuttur ve bu tümör hücrelerinin spesifik organ metastazını kolaylaştırır.

3. İnvazyon tümör hücrelerinin mekanik ve immün doku bariyerlerini aktif olarak aşıp dokuların içine girmesidir. Doku bariyerlerinin proteolizi kanser hücrelerinin invazyonu için gereklidir. İnvazyon, kesinlikle büyüyen tümör hücrelerinin basıncı ile doku bariyerlerinin yırtılması değildir. Kontrol edilebilen invazyon , yara iyileşmesi, organların yenilenmesi, gebelik ve fetüsün gelişimi gibi fizyolojik olaylarda rol oynar. Kanser de ise bu kontrol mekanizması kaybolmuş veya çok zayıflamış olacağından kanser hücreleri invaze ettikleri dokudan gelen sinyallere aldırılmadan kendi otokrin sinyalleri ile yayılmaya devam ederler. İnvazyonun oluşması için önce tümör hücrelerinin bazal membrana adezyonu ve daha sonra da bazal membranın enzimlerle eritilerek tümör hücrelerinin basal membrandan öteye yani doku içine ulaşması gerekir. Bu olayda tümör hücreleri tarafından doku yıkıcı enzimler (matrix metalloproteinazlar) salgılanır. Bu enzimler jelatin ve kollajenin yıkımına neden olurlar. Ancak dokularda da bu enzimleri inhibe eden faktörler (Tissue inhibitors of metalloproteinases-TIMPs) bulunur. Tümör hücrelerinin dokuyu invazyonu bu iki sistemin etkileşimi sonucu oluşur. Doku invazyonunun inhibisyonu aynı zamanda anjiyogenezisi durdurur. Bu olaylar zincirinde gerekli olan enzimler (proteazlar) ve adezyonda rol oynayan proteinler (integrinler) tümör hücrelerinin kendileri tarafından veya çevre doku tarafından sağlanacağı için metastazın oluşmasında metastaz yapılan dokunun bu özelliklerinin olması şarttır. Bu da metastazın oluşmasında tümör hücrelerinin sirkülasyonda dolaşmasından ziyade tümör hücrelerinin yerleşeceği dokuyu üreme ortamının yeterliliğine göre seçtiğinin delilidir.

4. Metastazın oluşması için invazyona ilave olarak, tümör hücrelerinin çoğalması ve anjiyogenezis (yeni damarların oluşumu) gerekmektedir. Tümör çapının 2 mm.nin üstüne çıkabilmesi yeni kapillerlerin oluşumunu gerektirir. Anjiyogenezis adı verilen bu fenomen tümörün büyüme ve yayılmasında önemli rol oynar. Anjiyogenezisin derecesi tümörün yayılması ve prognozu açısından da önem taşır. Anjiyogenezis sonucu yeni oluşan damarlar kapillerler ve venüllerden oluşur. Yeni oluşan bu damar sisteminde arter, arteriol veya ven bulunmaz. Anjiyogenezisi uyaran Fibroblast Growth Factor (FGF) gibi faktörler normal dokuda bulunur veya tümör hücrelerinden salgılanır. Beyin parankimi FGF gibi büyüme faktörlerinden çok zengindir. Bu verilerde soil-seed hipotezini destekler niteliktedir.

Sonuç: Bu bulguların ve verilerin ışığı altında, metastazların oluşmasında Soil-Seed teorisinin ön plana çıktığı görülmektedir.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Erol Taşdemiroğlu,
İncirli Caddesi, Deniz Apt. 74/7,
Bakırköy, İstanbul 34740-TR.
Tel: 0 (212) 542-8816
e-posta:siberasertas@superonline.com

KAYNAKLAR

1. Baram TZ, van Tassel P, Jaffe NA: Brain metastases in osteosarcoma: incidence, clinical and neuroradiological findings and management options. J Neuro-oncol 6:47-52, 1988
2. Bentson JR, Steckel RJ, Kagan AR: Diagnostic imaging in clinical cancer management: Brain metastases. Invest Radiol 23:355-341, 1988
3. Ewing J: Neoplastic Diseases. Saunders, Philadelphia, 1928
4. Kohn EC, Liotta LA: Molecular insights into cancer invasion: Strategies for prevention and intervention. Cancer Res 55: 1856, 1995
5. Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1:571- 573, 1889
6. Patchell RA: Brain metastases. Neurol Clin 9:817-829, 1991
7. Tarin D, Price JE, Kettlewell MG, Souter RG, Vass AC, Crossley B: Mechanisms of human tumor metastases studied in patients with peritoneovenous shunts. Cancer Res 44:3584-3592, 1984

Childs Nerv Syst 2002 Oct;18(9-10):468-73

Kraniofaringiomaların ektopik rekürrensi

Novegno F, Di Rocco F, Colosimo Jr C, Lauriola L, Caldarelli M.

Kraniofaringiomaların birincil cerrahi yeri dışında rekürrensi nadirdir; ancak cerrahi girişim yolu boyunca ve Virchow Robins boşlukları boyunca ektopik yayılım gösterebilir.