

# Tümör hücrelerinin yayılım yolları ve yerleşimi

## Metastaz

Kanser hücreleri yakınındaki dokulara ya da metastaz yoluyla diğer organlara yayılabilir.

Metastaz ana tümörden ayrı sekonder bir tümör odağı oluşmasıdır. İnvazyon metastaz değildir.

Malign neoplazmlar lenfatikler, kan damarları ve vücut kaviteleri yoluyla metastaz yapar.

Metastaz yapan tümör kesin olarak malign kabul edilir.

## Vücut kaviteleri yoluyla metastaz:

Neoplastik hücreler organın duvarına penetre olabilir ve vücut kavitelerine direkt yayılabilir. Mezotelioma bu yolla metastaz yapar. Kolon karsinomu bağırsak duvarını penetre edebilir ve periton boşluğunda uzak bölgede yeni implant oluşturabilir. Bu yayılım yolu, sıklıkla periton yüzeyini kaplayan over kanserleri için karakteristiktir.

**Mezotel:** Plevra ve periton gibi vücut boşluklarını döşeyen tek katlı yassı epitel

## Lenfatikler yoluyla metastaz:

Kanser hücreleri komşu lenf nodlarına geçerek lenfatik kanala ulaşır ve dolaşım ile diğer bölgelere tutulum yapar. Sıklıkla karsinomlarda izlenir.

Karsinomlar en sık lenf nodlarına metastaz yaparlar.

Lenf nodülü tutulumu öncelikle primer neoplazm bölgesi ve bölgenin doğal lenfatik drenaj yollarına bağlıdır.

## Hematojen yayılım:

Sıklıkla sarkomlarda görülür. Ancak karsinomlarda aynı yolu kullanabilir. Arterler venlerden daha zor penetre olur. Bu nedenle hematojen yayılım öncelikle venöz damarlarla gerçekleşir. Venöz dolaşımın yönü sebebiyle de akciğer ve karaciğer sık tutulan sekonder bölgelerdir.

**Venlere invazyon ile yayılım:** Belirli karsinomlar ven invazyonuna meyillidir. Renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom örnek olarak verilebilir. Bu tip karsinomlar venler içinde tümöral trombüsler oluşturup sağ kalbe kadar ilerleyerek metastazlarını yaparlar.

Arter duvarı ve kıkırdak doku tümör invazyonuna en dirençli dokulardır.

Kas ve dalak kanlanması bol olmasına rağmen metastazın çok az görüldüğü organlardır.

## Tümör Hücrelerinin Yayılım Aşamaları

**Tümör hücrelerinin birbirinden ayrılması:** Tümör hücreleri bir kitle halinde bulunurlar. Hücrelerin birbirlerine yapışmasını sağlayan E-kaderindir. E- kaderin hücreler arası zank gibi görev yapan ve sitoplazmik parçası  $\beta$  katenin'e tutunan kaderin grubuna ait adezyon molekülüdür. Aynı zamanda  $\beta$  katenin yoluyla büyüme karşıtı sinyalleri taşır. Serbest  $\beta$ -katenin büyüme uyarıcı genlerin kopyalanmasını aktive eder.

Epitelden kaynaklanan kanserlerin hemen tamamında E-kaderin genlerinin mutasyona bağlı inaktivasyonu veya  $\beta$ -katenin genlerinin aktivasyonu ile E-kaderin fonksiyonu kaybolmuştur. Metastatik sürecin ilk basamağı E-kaderin azalması ve tümör hücrelerinin gevşemesidir.

## **Tümör hücrelerinin matriks komponentlerine tutunması:**

Tümör hücrelerinin laminin ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerine tutunması, invazyon ve metastaz için önemlidir. Normal epitel hücreleri bazal yüzeylerinde kümelenmiş halde, bazal membran laminini için reseptörlere sahiptir. Karsinom hücreleri ise çok sayıda reseptöre sahiptir ve hücre membranının her tarafına dağılmıştır.



## **Ekstraselüler matriks parçalanması:**

Tümör hücrelerinin kendisi proteolitik enzim salar ve fibroblast gibi konakçı hücrelerinden proteaz salımını uyarır. Jelatinaz, kollajenaz ve stromelisin dahil, metalloproteinaz denilen değişik matriks parçalayan enzimler bu sürece katılır. Bağ dokusunu proteolitik enzimlerle eritip damarlara ulaşmayı hedeflerler.

## **Bağ dokusunda göç:**

Tümör hücreleri fibronektin reseptörlerini azaltarak bağ dokusunda göç ederler.

**Damar bazal membranına tutunma ve damar dışına çıkış:**

Tümör hücreleri laminin reseptörlerini arttırarak damar bazal membranına tutunurlar. Bir sonraki aşamada burayı da eritip dolaşıma katılırlar ve tümör embolisi yaparlar. Kan akımındaki bazı tümör hücreleri dolaşan lökositlere ve özellikle de trombositlere yapışıp kümelenerek emboli oluşturur.

Kümelenen tümör hücreleri antitümör konakçı efektör hücrelerinden biraz korunur. Ancak tümör hücrelerinin çoğu tek hücreler halinde dolaşır. Serbest tümör hücreleri damar duvarını aşarak damar dışına çıkar veya tümör embolisi damar endoteline yapışır ve bazal membranı geçer.

## **Bağ dokusuna tekrar tutunma ve göç:**

Tümör hücrelerinden kaynaklanan otokrin motilite faktörü gibi sitokinler göçte etkili olur. Ayrıca kollajen ve laminin gibi matriks komponentlerinin ayrılma ürünleri ve insülin benzeri büyüme faktörü I ve II gibi bazı büyüme faktörleri tümör hücreleri için kemotaktik aktivite gösterir. Stroma hücreleri de hücre hareketinde etkili parakrin görev üstlenirler.