

TÜMÖR HETEROJENİTESİ

16.

BÖLÜM

Veysel HAKSÖYLER¹

GİRİŞ

Kanser durağan bir hastalık değil, dinamik bir süreçtir. Hastalık süresince genelde daha heterojen bir yapı kazanır[1]. Kanser hücrelerinin genomik kararsızlığı Tümör Heterojenite'sinin temelini oluşturan genetik çeşitliliğe sebep olur. Farklı hastalarda gelişen aynı kanser tipleri veya aynı tümörü oluşturan farklı kanser hücresi klonları arasında genetik veya epigenetik değişiklikler gözlenmektedir. Ya da kanser dokusunda, zaman ilerledikçe çeşitli moleküler mekanizmalar sonucu tedavi duyarlılıkları değişkenlik gösteren farklı hücresel klonlar gelişmektedir. Aynı tümörde farklı genetik veya epigenetik altyapıya sahip ve böylelikle tedavi yanıtı farklı olan hücre gruplarının olmasını Tümör Heterojenitesi ile açıklıyoruz. Tümör Heterojenitesi tedaviye direnç mekanizmalarının en önemli bileşenlerindedir. Daha Heterojen ve daha kararsız bir genoma sahip kanserler daha agresif bir seyir ve daha kısa sağ kalımlarla ilişkilidir[2]. Bu nedenle anlaşılabilmesi, en doğru tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi için oldukça önemlidir. Tedaviye direnç başlangıçta dirençli klonların büyüüp çoğalmasından ya da dirençli yeni klonların oluşumundan kaynaklanabilir. Heterojen tümörler, **Spatial** (Uzaysal: kanser hücreleri hastalık bölgesi içinde gelişigüzel dağılım gösterir) ya da **Temporal** (Zamansal: zaman içinde yeni hücre farklılığı ve çeşitliliği gelişir) olarak iki gruba ayrılabilir[3]

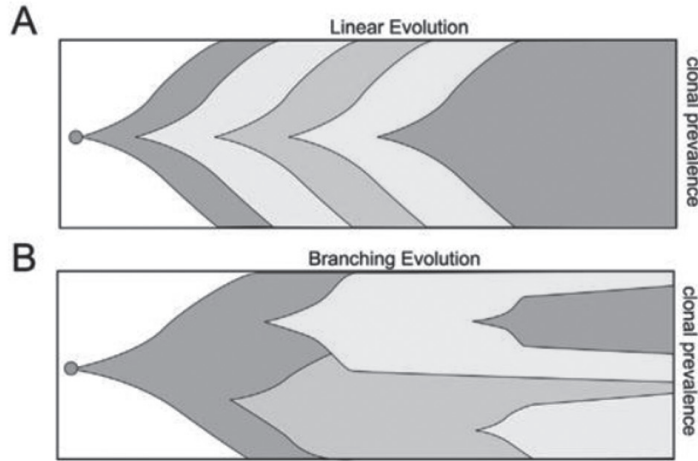
Genomik Kararsızlık tek bir gen değişiminden kaynaklanabilse de yüksek tümör heterojenitesi-

nin olduğu Glioblastoma Multiforme'deki gibi tüm Genomun (kromozomal) duplikasyonu sonucu da oluşabilir[4,5]. Ultraviyole Radyasyon gibi bir mutajen maruziyeti ya da DNA replikasyonu ve tamirinde hatalar sonucu oluşan Genomik Kararsızlığa, bahsi geçen iki sebep kadar katkısı yok gibi gözükse de kemoterapinin kendisi de mutasyonel spektrumu genişleterek neden olabilir[3].

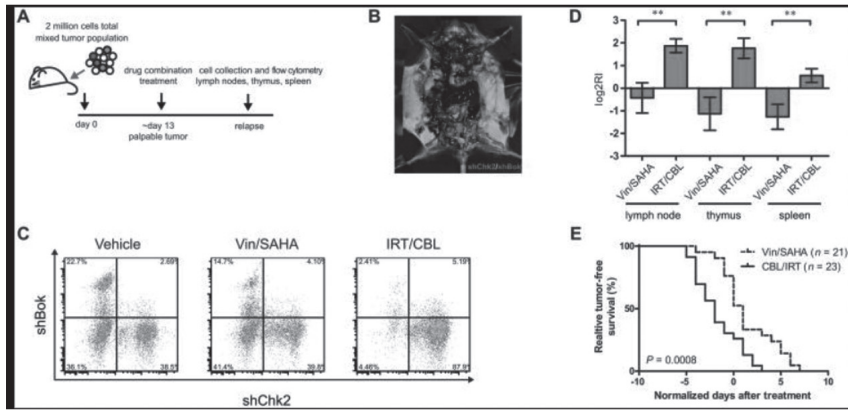
1976'da geliştirilen **Klonal Evrim ve Seleksiyon** modeline göre Lineer tümör evrimi sırasında gelişen ardışık mutasyonlar daha kuvvetli ve dirençli klonların gelişimine sebep olur ki böylelikle bir sonraki nesil bir öncekine göre sağkalım açısından avantajlı hale gelmiş olur . Bu model, klonal çeşitliliğin nasıl korunduğunun açıklanabilmesi açısından önemlidir. **Dallanan Evrim Modeli** ise tümör yayılımı açısından alt klon gruplarının kendi arasında işbirliği içinde olmasını gerekli kılar. Böylece Tümör Heterojenitesi için daha uygun bir çevresel ortam oluşmuş olur[3,6]. Lineer Evrim modeli daha çok hematolojik malignitelerde Tümör Heterojenitesi'ni açıklayabilmek için uygun iken, Dallanan Evrim Teorisi solid organ tümörleri için daha kullanışlıdır[3]

Tümörde heterojenitenin fazla oluşu, hedeflenmiş tedaviler de dahil kanser tedavilerinin etkinliğinde azalmayla sonuçlanır. Hedeflenmiş tedaviler sırasında bu problemle mücadele etmenin yollarından biri matematiksel simülasyonlar kullanmaktır. Böylece dirençli ve savunmasız klon tiplerinin büyüme ve çoğalma durumları tahmin edilebilmekte buna göre uygun doz ve ilaç aralı-

¹ Uzm Dr. Medline Adana Hastanesi ORCID ID: 0000-0001-5124-8362



Şekil 1: Tumor Heterojenitesi gelişiminde Lineer Evrim ve Dallanan Evrim modelleri[6]



Şekil 2: Dirençli klonları belirlemede bilgisayarlı matematiksel modellerin kullanımına örnek[7]

ğı belirlenebilmektedir. Ayrıca bu yolla dirençli klonlar için kombinasyon tedavilerinin doz zaman şemaları oluşturulabilmektedir[7]. Yine RNA Interferans modeli ile heteojen tümör popülasyonunda değişime uğramış alt klonlar belirlenebilmekte ve optimal ilaç kombinasyonuna olanak sağlanmaktadır[3,7]

KAYNAKLAR

1. Ibiayi Dagogo-Jack , Alice T. Shaw. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nature Reviews Clinical Oncology 2018; 15:81–94
2. Jamal-Hanjani, M. et al. Tracking the Evolution of Non-Small Cell Lung Cancer, New England Journal of Medicine 2017; 376:2109-2121.
3. Shelley Farrar Stoakes What is Tumor Heterogeneity? (2019) <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Tumor-Heterogeneity.aspx>
4. Zübeyde Erbayraktar , Serhat Erbayraktar , Erdoğan Pekcan Erkan. Glioblastoma İçin Hedefe Yönelik Tedavi: Mevcut Stratejilerin ve Yeni Hedeflerin Değerlendirilmesi. J Nervous Sys Surgery 2015; 5(3-4):59-68
5. Francis, J.M. et al. EGFR variant heterogeneity in glioblastoma resolved through single-nucleus sequencing, Cancer Discovery 2014;4:956-971
6. Alexander Davis, Ruli Gao, Nicholas Navin. Tumor evolution: Linear, branching, neutral or punctuated? Biochim Biophys Acta. 2017 Apr; 1867(2): 151–161.
7. Zhao, B et al. Addressing genetic tumor heterogeneity through computationally predictive combination therapy, Cancer Discovery 2014; 4:166-174