

MEME KANSERLERİNDE ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ

Deniz Çakıcı*

C. Ali Gürgüç**

Östrojen reseptörlerinin kantitatif olarak belirlenmelerine başlanılmasından sonra çok sayıda meme kanseri olgusu reseptör konsantrasyonları açısından incelenmiştir. Gerek kendiliğinden oluşan, gerekse deneysel olarak oluşturulan meme tümörlerinde östrojen reseptörlerinin varlığı kesin olarak ortaya çıkarılmıştır. Bir yandan tümörün gelişme ve ilerlemesinde reseptörlerin varlığının önemini saptamak, diğer yandan tedavinin düzenlenmesinde reseptör konsantrasyonundaki değişikliklerin yararını araştırmak için yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. O kadar ki bazı merkezlerde östrojen reseptörlerinin belirlenmesi ve ölçümü meme kanserlerinin incelenmesinde hemen hemen olağan yöntem'ler olmuşlardır (2, 3,5,6). Ancak bu konularda henüz araştırılması ve açıklanması gereken pek çok noktanın bulunduğu gözden uzak tutulmamalıdır.

I. Hormonal bağlanma oranının anlamı : Östrojen reseptörü oranı femtomol/mg protein olarak belirtilmektedir.

— 10 femtomol/mg proteinin altında östrojen reseptörü kapsayan meme kanseri olgularında hormonal tedaviye olumlu cevap hiçbir zaman alınmamaktadır.

— 10 - 100 femtomol/mg protein oranlarında östrojen reseptörü kapsayan olguların % 40 ı tedaviye olumlu cevap verebilmektedir.

— 100 femtomol/mg protein oranının üzerinde reseptör kapsayan olgularda ise tedaviye olumlu cevap oranı % 75 i aşmaktadır (5).

Bilinmektedir ki tümöral dokuda bu reseptörlerin varlığı onların fonksiyonel olduklarını göstermez. Tümöral bir parçada yüksek reseptör konsantrasyonu varlığı hormona bağımlılığın iyi bir kriteri olabilir.

Ancak reseptörden zengin bazı vakaların tedaviye olumlu cevap vermedikleri de unutulmamalıdır. Bu vakaların neden hormonal tedaviye olumlu cevap vermedikleri bugün için araştırılan bir sorundur. Burada tümörün heterojenitesi, aynı hastada östrojen reseptörlerinden zengin ve fakir metastazların bir arada bulunabilmesi bu durumdan sorumlu olabilir. Endokrin tedaviye objektif cevap verme-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Profesörü

yen hastalar dikkate değer subjektif remisyona gösterebilirler. Reseptörden fakir bazı tümörlerin nadir de olsa endokrin tedaviden faydalanabildikleri de bildirilmiştir. Objektif remisyona daha çok Sukroz gradientinde 8 S te sedimente olan östrojen reseptörü içeren tümörlerde görülmektedir. 4 S te sedimente olan vakalarda ise remisyona pek görülmemektedir (2).

II. Yaş ve mevsimle ilgili olarak reseptör değişiklikleri : Yaş ilerledikçe östrojen reseptörlerinin oranında yükselme olmaktadır. Postmenopozdaki kadınlarda östrojen reseptörü oranı premenopozda olanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmaktadır. Bu durumla ilgili olarak çeşitli açıklamalar ileri sürülmektedir. Bunlardan birisi ovarial endojen hormonların gittikçe azalmalarının sonucu olarak intrasellüler reseptörlerin kullanılmamasıdır. Bir diğeri ise üzerinde son zamanlarda yoğun araştırmalar yapılan bir ikinci tip reseptör ve bir ikinci tip bağlanma şeklidir (5).

Geniş olgu serilerinin incelenmesinde göze çarpan ilginç bir özellikte östrojen reseptörü konsantrasyonunda saptanan mevsimsel değişikliklerdir. Meme tümörlü vakalarda östrojen reseptörü konsantrasyonu Haziran'da maksimum, Eylül'de ise minimum olarak saptanmıştır. Maksimum/minimum oranı yaklaşık 10/1 olarak bulunmuştur. Bazı merkezlerde meme kanseri sıklığının Haziran'da maksimum, Ağustos'ta minimum olarak belirmesi bu sonuçların ışığında oldukça anlamlı görülmektedir. Bu gözlemler şöyle bir hipotezi düşündürmektedir : Östrojene bağımlı meme kanserlerinin mevsimsel östrojen reseptör paternini takip ederek en hassas ve en hızlı büyüdükleri ay Haziran ayıdır (3,5).

Bu mevsimsel değişikliğin nedenleri henüz pek iyi bilinmemektedir. Gıdalar da vejetal hormonların (fitoöstrojenler) varlığının rolü ile orjini santral gibi gözüken bir aracının olabileceği şekilde açıklamalar ileri sürülmektedir.

III. Farklı reseptörlerin aynı zamanda bir arada bulunmaları ve etkileşimleri : Göz önüne getirilmesi gereken önemli bir nokta da steroid hormonların, polipeptid hormonların ve troid hormonlarının reseptörlerinin aynı zamanda belirlenmeleri ve bunların birbirleriyle etkileşimleridir. Bu konudaki çalışmalar henüz pek yenidir.

Östrojen reseptörleri ile progesteron reseptörleri arasındaki ilişkilerin bazı yönleri açığa çıkarılmıştır. İnsanda ve hayvanlarda endometriumda progesteron reseptörlerinin ancak östrojenlerle stimülasyondan sonra görülebildiği saptanmıştır. Aynı fenomen insan meme kanseri olgularından hazırlanan kültürlerdeki hücre soyları üzerinde de izlenmiştir. Bunlarda gösteriyorki progesteron reseptörünün varlığı östrojen reseptörünün varlığına bağlıdır. Sadece östrojen reseptörü taşıyan, fakat progesteron reseptörü kapsamayan olgulara nazaran, yalnız veya östrojen reseptörleriyle birlikte progesteron reseptörü kapsayan vakaların tedaviye daha olumlu cevap verdikleri gözlenmiştir (2).

Tümöral parçalardan hazırlanan ilk kültürler veya devamlı kültür soyları üzerinde çalışan birçok ekip çok özel bir noktaya dikkat çekmektedirler : Hormona hassaslık sistemi bir bütün oluşturur gözükmektedir, ki orada her hormon östrojene bağımlı santral bir aks etrafında kendine has modülasyonunu göstermektedir. Sistem neoplazik hücrede var olduğu ve bozulmadığı zaman her hormon orada bir cevap indükleyebilecektir. Neoplazik gelişmede sistemin bütünlüğü bozulduğu zaman kısımlardan hiçbiri bütünde ayrı bir stimülasyona cevap vermeyecektir demektirler (5).

IV. Tümöral dokuların homojenite veya heterojeniteleri : Klinisyen için önemli bir sorunda budur. Acaba saptanan östrojen reseptörü oranı tümöral hücre toplumunun bütünü için aynı olan bir durum mudur? Yoksa bu oran tümöral hücrelerin ancak bir bölümündenmi kaynaklanmaktadır? İlk gruptaki tümörlerde bir hormon veya bir endokrinoterapi önemli bir tedavi etkisine sahip olacaktır. İkinci gruptakilerde ise böyle bir tedavi ancak geçici bir etki yapabilecektir (5).

Memenin hormona hassas hücrelerinin İmmünofloresans veya İmmünoperoksidaz'la lokalizasyonu teknikleri üzerinde de çalışılmaktadır.

V. Tümörlerin orjinlerinin saptanmasında östrojen reseptörlerinin yararları : Orjini bilinmeyen adenokarsinomların orjinlerinin saptanması ve karşı memede görülen yeni bir lezyonun metastazını, yoksa ikinci bir primer lezyonmu olduğunun ayırımında östrojen reseptörlerinin yararlı olabileceği saptanmıştır. Kesin bir kural olmamakla beraber metastazdaki reseptör konsantrasyonu primer kanserinkine benzer ve bu seviyeler zamanla değişmez. İkinci lezyonun reseptör kapsamı orjinal kanserden farklı ise, bu kesin olmamakla beraber, bunun ikinci bir primer lezyon olabileceğini gösterir.

Meme, endometrium ve over kanserlerinin 8 S tipi östrojen reseptörü içerdiği saptanmıştır. Orjini bilinmeyen bir adenokarsinomun 8 S tipi östrojen reseptörü kapsamı onun hormona bağımlı bir dokunun ürünü olduğunu ve endokrin tedaviye cevap olasılığının bulunduğunu gösterebilir (2,4).

VI. Hormonal tedavi ve klinik cevap : Reseptör konsantrasyonları bir meme tümörünün hormonal tedaviden yararlanma şansının yüksek olduğunu gösteriyorsa, bu hastalara uygulanabilecek tedavi şöyle özetlenebilir. Hormonoterapi deyiminin kapsadığı tedaviler iki ana gruba ayrılabilir :

a. Hormon salgılayan bir kaynağın ortadan kaldırılması : Cerrahi bir girişimle endojen hormon sekresyonlarının selektif baskılanması (kastrasyonlar, sürreno-splenik transpozisyonlar ve hipofiziolizisler gibi).

b. Östrojenik reseptörlerin intrasellüler fonksiyonel sistemlerinin bloke edilmesi : Bu girişimlerin amacı östrojene hassas sistemi bloke etmektir. Bu blokaj progesteron reseptörleri yoluyla progestatiflerle, ister özel, ister östrojen reseptörleri yoluyla androjenlerle ve antiöstrojenik maddelerle (Tamoxifene gibi) gerçekleştirilebilir (1,5).

Uygun vakalarda tedaviye olumlu subjektif klinik cevaplar çabuk olarak, 1-2 haftada ortaya çıkarlar. Tümöral kitlede gerileme ve küçülme şeklindeki cevaplar ise daha uzun zaman isterler ve ortalama 2 ay sonra oluşurlar.

SONUÇ

Östrojen reseptörlerinin belirlenmelerine başlanılmasından sonra meme kanserlerinin reseptör kapsamı ve bunun terapötik yararları üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Açıklanması gereken pek çok nokta bulunduğu halde yinede araştırmalarda önemli bilgiler elde edilmiştir.

Östrojen reseptörlerini yüksek oranda kapsayan tümörlerin hormonal tedaviden yararlanma şanslarının yüksek oluşu, gerek tümörün ilk teşhisi, gerekse cerrahi yöntemler'e tedavi sırasında östrojen reseptörlerinin belirlenmesini gerekli kılmaktadır. Böylece hormonal tedaviden yararlanabilecek vakalar daha başlangıçta belirlenmektedir. Hormonal tedaviden yarar görme şansı olmayan vakalar ayrılarak faydasız bir tedavi girişiminden kaçınılmakta, böylece zaman ve emek ziyarı ile yararsız girişim ve masraflardan kaçınmak olanağı doğmaktadır.

İkinci bir tip reseptörün varlığının kesin olarak saptanması ile diğer hormonlara ait reseptörlerle östrojen reseptörlerinin ilişki ve etkileşimlerinin açığa çıkarılması muhakkak ki çok yararlı olacaktır.

Gebelik ve laktasyon dönemleri dışında normal meme dokusunda bugünkü tekniklerle ölçülemeyecek kadar az östrojen reseptörü bulunduğu halde, neden meme tümörlerinin bazılarının çok yüksek oranda östrojen reseptörü kapsadıkları henüz bilinmiyor. Bu sorunun çözümü tümör patogeneğinde yararlı bilgiler sağlayabilecektir. Ayrıca östrojen reseptörlerinin belirlenmesi tümöral hücre topluluğunun biosimik karakterizasyonunda da bir adım olmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 - Horwitz, KB., et al. : Nuclear mechanisms of estrogen action. Effects of estradiol and antiestrogens on estrogen receptors and nuclear receptor processing, *J. Biol. Chem* 253 (22) : 8185-91, 25 Nov 78
- 2 - Jensen, EV. : Estrogen receptors in human cancers, *JAMA* 238 (1) : 59-60, 4 July 77
- 3 - Keep, PA., Greenblatt, RB. : Oestrogen and progesterone receptors, *Female and Male Climacteric*, MTP Press Limited, 69-88, England, 1978
- 4 - Kiang, DT., Kennedy, BJ. : Estrogen receptor assay in the differential diagnosis of adenocarcinomas, *JAMA*, 238 (1) : 32-34, 4 July 77
- 5 - Martin, PM., Rolland, PH. : Récepteurs hormonaux dans les cancers du sein. Réflexions sur l'utilisation en routine hospitalière de leur détermination comme test d'hormono-dépendance, *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 8, 593-601, 1979
- 6 - Saez, S., et al. : Les récepteurs hormonaux dans le cancer du sein, *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 5, 1101-1104, 1976