

Tumor-sinusok avagy vaszkuláris csatornák malignus daganatokban

Kellner Béla (1904-1975) szellemi öröksége

Tímár József,¹ Tóth Jeanette,² Döme Balázs,^{1,3} Paku Sándor³

¹Országos Onkológiai Intézet, Tumor Progressziós Osztály, Budapest; Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, ² 1.sz. Szemészeti Klinika és ³1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A nemzetközi folyóiratokban nagy vihart kavart a daganatsejtek által határolt vaszkuláris csatornák újra-felfedezése és az ezek háttérében megbúvó esetleges mechanizmusok felvetése („vasculogenic mimicry”). A jelenséget mintegy 60 évvel ezelőtt Kellner Béla írta le lágyrészdaganatokban, amit azóta számos munkacsoport megerősített, ennek ellenére nem vált a tudományos köztudat részévé, mert a keletkezési mechanizmusról nem voltak elképzelések. Az elmúlt években az érinkorporációs/érelhalási illetve az újabb endoteliális genotípuson alapuló csatorna-képződési mechanizmus megismerése felveti, hogy ezek valamelyike állhat a jelenség mögött. A tumor-sinusok/vaszkuláris csatornák léte és esetleges funkcionális részvételük a daganatok keringésében behatárolhatják az új anti-angiogenetikus terápiák alkalmazási lehetőségeit. *Magyar Onkológia* 44:105–107, 2000.

The re-discovery of the tumor cell-lined vascular channels and the possible pathomechanism (vasculogenic mimicry) earned major attention in the literature. This phenomenon is known for 60 years following B. Kellner, later supported by several groups, however its significance is still not known. The two new forms of tumor blood supply, the incorporation/apoptotic remodeling of the preexisting vasculature and the latest discovery of endothelial gene expression in tumor cells suggest two alternative mechanisms for the development of tumor sinuses or vascular channels. The existence of these sinuses in malignant tumors and their possible function in the nutrient supply may limit the application of the new anti-angiogenic therapies. *Tímár J, Tóth J, Döme B, Paku S. Tumoral sinuses or vascular channels in tumors: legacy of B. Kellner (1904-1975). Hungarian Oncology* 44:105–107, 2000.

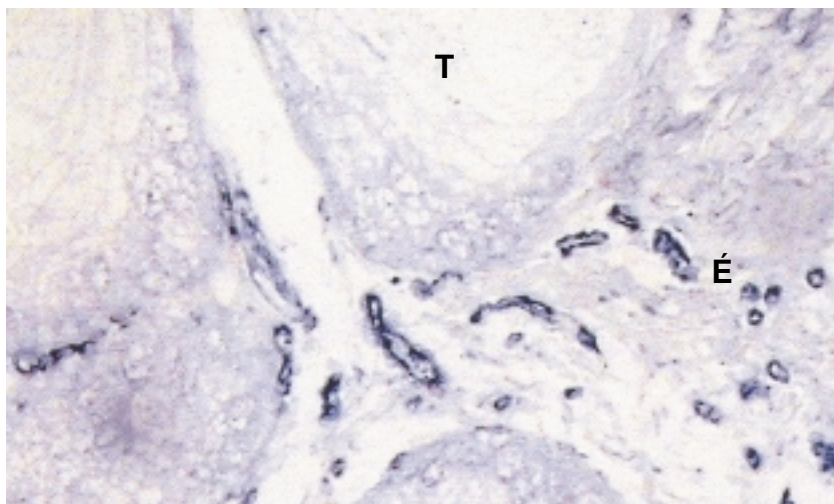


Az elmúlt néhány évben a daganatkutatás figyelmének középpontjába került az angiogenezis vizsgálata, aminek oka az, hogy felismertük jelentőségét a daganatnövekedésben és -progresszióban és ennek már gyakorlati eredményei is vannak a tumorok progressziójának megítélésében illetve az új terápiás eljárások kialakításában (3). Eddigi ismereteink szerint az 1-2 mm²-nél nagyobb daganatok vérellátása két módon történhet: neoangiogenezis útján (5), amikor az újdön-

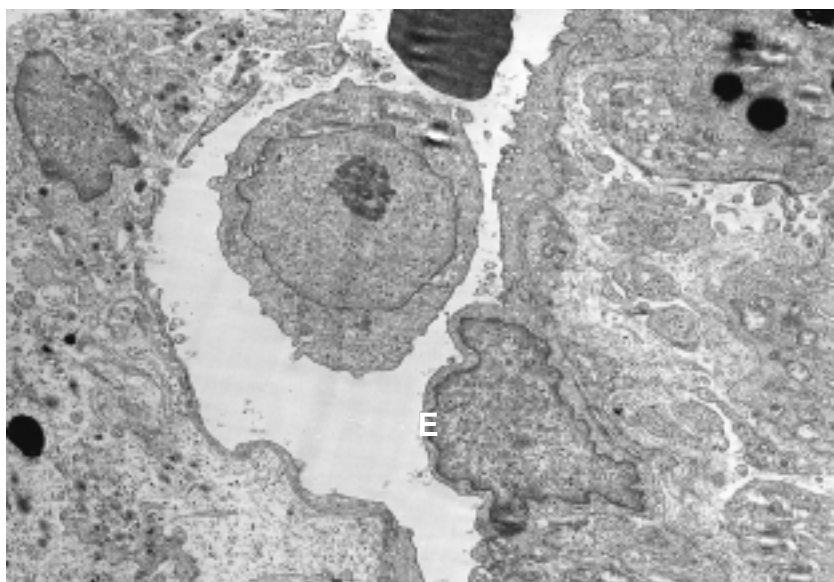
képződött erek bevándorolnak a tumorsejtek közé, illetve inkorporáció révén (6), amikor a daganat a korábban is már jelen lévő erek körül kezd növekedni és mintegy magába foglalja ezeket. Az előző esetben a daganatsejtek által termelt angiogenezist elősegítő faktoroknak van kulcsszerepe (VEGF, bFGF, PDGF (5)), míg az utóbbi esetben a daganatokban keletkező angiogenezist serkentő és gátló faktorok sajátos egyensúlyának eredménye határozza meg az erek sorsát (7). A daganatszövet periferiáján általában az angiogenezist elősegítő faktorok vannak túlsúlyban, így ott megemelkedik az erek sűrűsége (neonangiogenezis, 1. ábra), míg a daganat belsejében hypoxia áll fenn, mely a pro-angiogenetikus faktorok mellett anti-angiogenetikus hatású molekulák ex-

Levelezési cím: dr. Timár József egyetemi tanár,
Országos Onkológiai Intézet, Tumor Progressziós
Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. Tel: 224-8786,
fax: 224-8620, E-mail: jtimar@oncol.hu

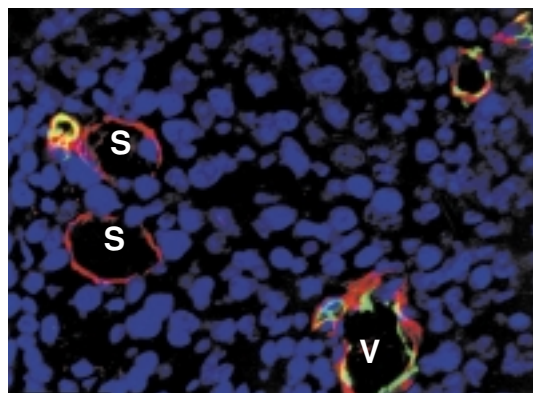
1. ábra. Tumor-indukált neoangiogenezis daganat periferiáján. CD31-jelölt erek felszaporodása melanóma sejtfészkek környezetében. Fény-mikroszkópos immun-hisztokémia. T = tumor, É = ér



2. ábra. Pusztuló intratumorális ér uveális melanómában. Transzmissziós elektronmikroszkópia. E = endotélsejt

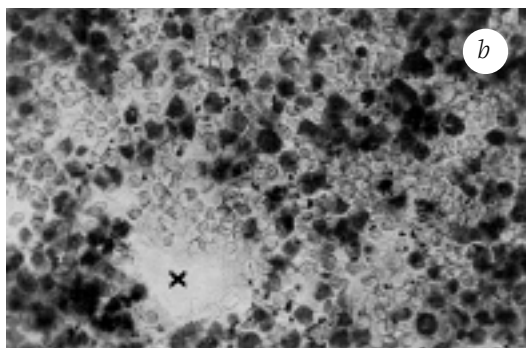
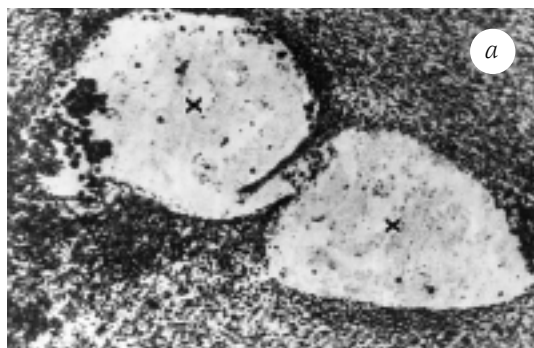


3. ábra. Intratumorális ér humán melanómában, mely endotél belés nélküli ún. tumor-sinusban folytatódik. Konfokális lézer scanning mikroszkópia. CD31-jelölt endotélsejt (zöld fluoreszcencia), bazális membrán-laminin (piros fluoreszcencia), sejtmagok (kék fluoreszcencia). V = vérér, S = sinusoid

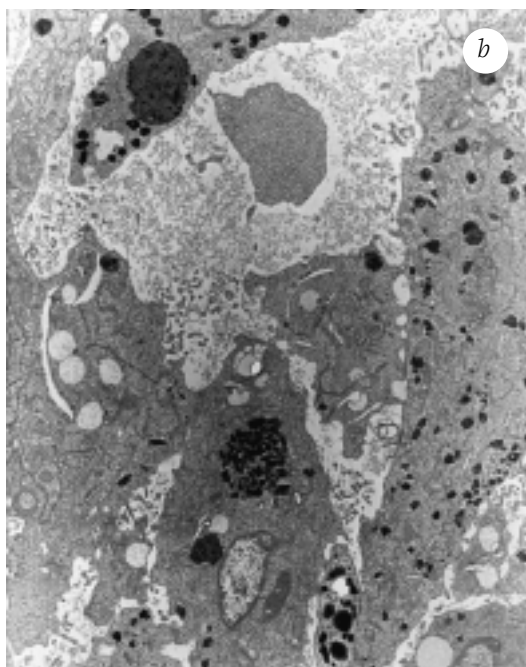
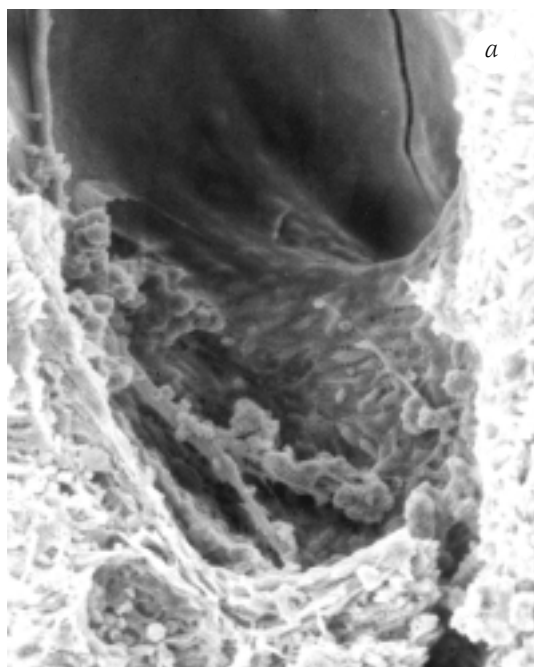


re, melyek in vivo is megjeleníthetők fluoreszcens festékekkel, ami arra utal, hogy kapcsolatban állhatnak a keringéssel (2,9) (3. ábra). A jelenség magyarázatára vizsgálatokat végeztek és kimutatták, hogy melanóma sejtek in vitro körülmények között is képesek csatorna-képzésre. Kimutatták, hogy ezek az emberi daganatsejtek endotélre jellemző géneket expresszálnak, mint a TIE-1, uPA, HGF/c-met illetve a VEGF receptora. Az angiogeneziskutatás dogmatikusai kételkedve fogadták ezeket a megfigyeléseket és vezető folyóiratokban kritizálták a munkacsoport megfigyeléseit, amire az eredeti kísérleti adatok némelyike rá is szolgált (1,10).

A daganatokban jelenlévő vaszkuláris csatornák leírása nem új megfigyelés. Definíció szerint ezek tumorsejtek által határolt, vörösvértesteket és a vér más alakos elemeit tartalmazó rések (sinusok), melyek valamilyen tisztázatlan módon kapcsolatban állnak a daganatot ellátó erekkel (3. ábra). A hazai patológusok idősebb generációja számára ez a fogalom nem ismeretlen. A 40-es évektől hallhattak ezekről Kellner Bélától, aki előbb a debreceni egyetem majd az Országos Onkológiai Intézet patológus professzora volt. Ő írta le 1941-ben a tumor-sinusokat elsősorban lágyrésztumorokban (4. a, b. ábra) (8). Néhány évvel később mások is leírták ezeket a struktúrákat emberi daganatokban (15), majd csaknem minden évtizedben újra és újra felfedezték, később már elektronmikroszkópos bizonyítékokat is szolgáltatva (4,11,14). Saját anyagunkban szem melanómákban scanning- (5. a. ábra) és transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálataink (5. b. ábra) során figyeltünk fel ezekre a struktúrákra (12). Ugyanakkor megállapítottuk, hogy a jelenség a lágyrésztumorok és melanómák mellett hámeredetű daganatokban, például emlőrákban is kimutatható (13). Ezen sinusok vagy csatornák keletkezésének mechanizmusa azonban még egyáltalán nem tisztázott. Lehetséges, hogy az inkorporálódott erek elhalnak a tumoron belül (6) és ezek helyén alakulnak ki, de az is elképzelhető, hogy bizonyos daganatokban újra megjelenő embrionális genotípus részeként kifejeződő endoteliális genotípus morfológiai megnyilvánulásai (2), sőt az is lehetséges, hogy a két mechanizmus kombinálódik egymással. A tumor-sinusok potenciális klinikai jelentősége abban lehet, hogy a daganatok kezelésének új célpontjává vált a tumorok által indukált angiogenezis (3,7). Nem kétséges, hogy legalábbis teo-



4. ábra. Kellner Béla által leírt tumor-sinusok fénymikroszkópiája (8).
a./ Felsőkari fibrosarcoma szövettani képe. Tumor-sinus = x. (H&E festés), 70 x nagyítás
b/ Reticulosarcoma szövettani képe. Tumor-sinus = x. (H&E festés), 150x nagyítás.



5. ábra. Tumor-sinus uveális melanómában.
a./ A tumor-sinus falát tumorsejtek határolják: pásztázó elektronmikroszkópos felvétel.
b./ A tumor-sinus lumenét melanosoma-tartalmú daganatsejtek határolják: transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel.

retikusan, a beereződés megakadályozása a daganat növekedésének feltételeit gyengíti illetve megszünteti. Ugyanakkor ezen beavatkozások csak a még kialakulóban lévő, proliferáló illetve átalakuló ereket tudják befolyásolni, a már kialakult erekre hatástalanok. A daganatok vérellátásának két újabb lehetősége, a már meglévő erek inkorporációja vagy a tumorsejtek általi sinus- illetve csatorna-képzés azt a lehetőséget veti fel, hogy azon daganatok esetében, ahol ezek a jelenségek dominálnak, az anti-angiogenetikus terápiával sem képzelhető el siker. Ezen esetekben csak maga a daganat képezheti a terápiás célpontot. Figyelemre méltó, hogy a fenti angiogenezisteóriákat fél évszázaddal megelőzve Kellner professzor felfigyelt ezekre a jelenségekre. A mi felelősségünk, hogy megfigyeléseinek originalitását tudatosítsuk a nemzetközi szakirodalomban.

Irodalom

- Barinaga M. A face-off over tumor blood supply. *Science* 287:783-785, 2000
- Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 156:361-381, 2000
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182-1186, 1971
- Francois J. Malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 47:736-743, 1963
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86:353-364, 1996
- Holash J, Maisonpierre PC, Compton D et al. Vessel cooption, regression and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284:1994-1998, 1999
- Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1:149-153, 1995
- Kellner B. Die Fettmorphologie der Sarkome. *Z Krebsforsch* 52:240-246, 1941
- Maniotis AJ, Folberg R, Hess A et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 155:739-752, 1999
- McDonalds DM, Munn L, Jain RK. Vasculogenic mimicry: how convincing, how novel, and how significant. *Am J Pathol* 156:383-388, 2000
- Radnot M, Antal M. Vessels of intraocular malignant melanomas. *Am J Ophthalmol* 88:472-478, 1979
- Tímár J, Tóth J, Paku S. Vascular channels formed by melanoma and the tumor sinuses. Old story, new aspects, recent controversy. A review. *Clin Exp Metast (elfogadva)*
- Tímár J, Tóth J. Tumor sinuses, vascular channels. Facts and fictions. Minireview. *Pathol Oncol Res (nyomdában)*
- Warren BA, Shubik P. The growth of the blood supply to melanoma transplants in the hamster cheek pouch. *Lab Invest* 15:464-478, 1966
- Willis RA. Pathology of tumours. Butterworth & Co., Ltd. London, 1948, p136