

Kanserde metastaz fizyolojisi

Dr. Hilmi KOCAOĞLU, Dr. Mikdat BOZER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara



Dr. Hilmi KOCAOĞLU



Dr. Mikdat BOZER

Metastaz ve invazyon malign tümörlerin bir özelliği olup, kanserli hastaların tedavideki başarısızlığın en önemli sebebidir. İlk tanı sırasında solid tümörlü hastaların % 30'da klinik olarak teşhis edilebilen metastaz varken % 30-40'da klinik olarak görülmeyen gizli metastazlar vardır. Yani kanser tanısı almış hastaların % 60-70'de klinik veya mikroskopik olarak tespit edilebilen bir metastaz vardır. Çeşitli aşamaları bulunan metastaz, primer tümörün oluşumu ile başlayan, zamanla artış gösteren devamlı bir olaydır. Solid tümörler tümör çapına, histopatolojik tipine ve intrinsek agresivitelere bağlı olarak farklı metastatik potansiyellere sahiptirler. En sık rastladığımız epitelyal tümörlerde, metastaz primer tümörün vaskularizasyonundan hemen sonra başlar (2).

İnvazyon ve metastaz tümör hücrelerinin ana kitleden kopması, tümör hücrelerinin konakçı hücrelerine veya hücre dışı matriks elemanlarına tutunmasını sağlayan proteinler, bazal

membran gibi bariyerlerin proteolizisi, tümör hücrelerinin, metastatik organda koloni oluşturmaları ve angiogenezis gibi olayları içerir. Tümör hücrelerinin ana kitleden ayrılmaları için intersellüler adezyonunun kırılması gerekir. Bu adezyonu sağlayan başta E-cadherin olmak üzere N-CAM ve DCC (Deleted in Colorectal Cancer) gibi adezyon molekülleridir. Tümörlerde adezyon moleküllerinin azlığı diferansiyonda bozulma ve metastaz yeteneğinde artma ile birlikte demektir (3, 4).

Yapılan çalışmalar metastazdan sadece bir gen, ürününün değil iyi koordine olmuş bir grup hücresel olayların sorumlu olduğunu göstermiştir.

Ana kitleden kopan tümör hücrelerinin geçmeleri gereken ilk bariyer bazal membrandır. Daha sonra interstisiyel matrikse penetre olup, genel dolaşıma katılırlar. Metastaz hadiselerinde erken dönemde ki en önemli proteolitik olay bazal membran kollageninin



anser tedavisi ve hasta bakımında dramatik gelişmeler sonucu, birçok hastada çok iyi klinik sonuçlar alınmasına rağmen, birçok hasta da metastatik hastalık ve kemoterapiye cevap vermemesi nedeniyle kaybedilmektedir. Metastatik hastalığın tanısı ve tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmek sadece metastazın patogeneziindeki bilgilerimizin gelişmesiyle, yüksek derecede malignite gösteren hücrelerin özelliklerini ve konakçı dahil, mikroçevrenin tam olarak belirlenmesiyle ve metastazın tedavisinde yeni metodların gelişmesi ile mümkündür (1).

Nicolson ve Fidler

yıkımdır. Bazal membran tip IV kollagen, laminin, fibronektin, heparin, sülfat gibi glikoproteinler ve proteoglikanlar tarafından örülen yoğun bir ağıdır. Tip IV kollagenin en az iki tipi vardır. Bunlar 72 kd'luk MMP-2 ve 92 kd'luk MMP-9'dur. Her ikisinde matriks metalloproteinaz gen ailesinin bir üyesidir ve ailenin diğer üyeleri ile yapısal bir homolojiye sahiptir. Normal olarak bazal membran herhangi bir yıkıcı gelişme olmaksızın, tümör hücrelerinin geçebileceği kadar büyük porlar içermez (3, 5, 6).

Intravazasyon veya ekstrasvazasyon sırasında tümör hücreleri, subendotelyel bazal membrana penetre olmak zorundadır. Bazal membrana yapışan tümör hücreleri buradaki fizik bariyeri yok etmek için, bir takım proteolitik enzimler üretirler. Kanseri invazyonu ve progresyonu ile ilişkili olarak defektif bazal membranın görülmesi agresif tümör hücrelerinin normal hücrelerden farklı olarak, bazal membran ile ilişkide olduğunu gösterir. Tümör hücreleri ile bazal membran arasındaki etkileşimler üç aşamada gerçekleşir. Etkileşimde ilk adım; tümör hücreleri tarafından tetiklenen endotelde retraksiyonların başlamasıdır. İkinci aşama; bazal membrana yapışmış, tümör hücrelerinin bazal membranı parçalayıcı enzimleri salgılaması ve konakçının proteinaz sekresyonunun uyarılmasıdır. Matriksin lizisi büyük ölçüde tümör hücre yüzeyine yakın bölgelerde oluşur. Bu bölgelerde aktif enzim miktarları doğal proteinaz inhibitörlerine üstün gelir. Çevre normal hücreler tarafından sekrete edilen doğal proteinazlar serum ve matrikste bulunur. Invazyonda üçüncü adım ise lokal proteolizis ile oluşturulan holler yoluyla tümör hücrelerinin bazal membranı geçerek sistemik dolaşıma katılmasıdır (7, 8, 9).

ADEZYON

Bazal membran invazyonunun ilk adımı tümör hücresinin adezyonudur. Adezyon laminin, integrin, kaderinler, immünglobinler, selektin vb. adezyon molekülleri ile olur (7).

Laminin

Bazal membranda bol miktarda bulunan major bir glikoproteindir. Tümör hücreleri Tip IV kollagen, heparan sülfat gibi yüzey reseptörleri aracılığı ile laminine bağlanarak bazal membrana tutunur. Laminin'in hücre tutunmasında, hücre yayılmasında, mitogenezde, morfogenezde ve hücre hareketinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Birçok kanser hücresi laminine eğilim gösteren hücre yüzeyi reseptörlerine sahiptirler. Laminin reseptörlerinin hematojen metastaz oluşumunda rol oynadığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bazı tümörlerin (yumuşak doku sarkomu, malign melanom v.s) sıklıkla hematojen yolla akciğere metastaz yapmalarının sebebi laminin reseptörlerine eğilim gösteren hücre yüzeyi reseptörlerine sahip olmaları ile izah edilmektedir (2, 8).

İntegrinler

İntegrinleri bağlayan adezyon proteinleri fibronektin, vitronektin, fibrin, tip-I kollagen, laminin, trombospondin ve von Willebrand faktörüdür. Ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanma çoğunlukla özel bir tripeptid sırasının (Ary-gly-asp-RGA) tanınması yoluyla olmasına rağmen, bu reseptörlerin bağlanma özellikleri ve subuniteleri tarafından sağlanmaktadır. Metastaz seyrinde integrinlerin önemli rolü olduğu in-vitro olarak RGD içeren peptitlerin invaziv kapasiteyi azaltığının ve in-vivo olarak tümör hücrelerinin akciğerde kolonize olma potansiyellerini düşürdüğünün görülmesi ile anlaşılmıştır. Integrin proteinlerinin talin ve aktin gibi hücre iskeleti komponentleri ile hücre yüzeyinde bulunan fibronektin gibi adezyon proteinlerini sıraya dizdiği ve böylece hücrenin şeklini değiştirdiği düşünülmektedir (3, 4, 5, 6).

Kaderinler

Malign tümörlerde hücrelerarası organizasyon bozulmuştur. Kanseri hücrelerinin primer tümörden ayrılması ve metastaz yapabilmesi için hücreleri birbirine bağlayan bağın kopması lazımdır. Bir adezyon molekülü olan kaderin-

Yapılan çalışmalar metastazdan sadece bir gen ürününün değil iyi koordine olmuş bir grup hücresel olayların sorumlu olduğu göstermiştir.

lerin bu süreçte anahtar rolü oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ekstrasellüler kalsiyuma bağımlı adezyon molekülleri olan kaderinlerin memelilerde 3 tipi belirlenmiştir. Bu ayrım selektif doku dağılımı ve spesifik bağlanmasına göre yapılmıştır. Bunlar; Epitelyal (E), plasental (P) ve nöral (N) kaderinlerdir (4, 6, 9).

Tümör hücresi invazyonunun önlenmesinde E-kaderinin potansiyel rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Araştırmacılar, epitelyal böbrek tümörlerinde, Madin-Darby köpek böbreği (MDCK) hücrelerinin anti-E-kaderin antikolarla muamele edildikten sonra in-vitro invaziv karakter kazandıklarını göstermişlerdir. Çalışmalar MDCK hücrelerinde ve fare meme epiteli hücrelerinde E-kaderin seviyesinin genetik olarak değiştirebilmesi ile daha da hız kazanmıştır ve bu araştırmalar E-kaderinin, invazyonu suprese eden bir molekül olarak görev yaptığını göstermiştir (6, 9).

PROTEOLİZİS

Metastaz ve invazyon aşırı hücre proliferasyonu sonucu artan basınca bağlı olarak gelişen pasif bir olay olmayıp aksine protein sentezi ve yıkımını gerektiren aktif ve dinamik bir olaydır. Tümör hücrelerinin invazyonu için ekstrasellüler matriksi geçmeleri bunun içinde kollagen I-IV-V, fibronektin ve proteoglikan gibi matriksin major komponentlerini eriten enzimleri sekrete etmeleri veya bu enzimleri aktive edebilmeleri gerekir (4, 7, 9).

Metalloproteinazlar

Metastaz olayında erken dönemde en önemli proteolitik olay bazal membran kollajeninin yıkımıdır. Tip-IV kollagenazlar bazal membran tip IV kollageni yıkan enzim olup matriks metalloproteinaz (MMP) gen ailesinin üyeleridir. Tip-IV kollagenin MMP-2 ve MMP-9 olmak üzere en az iki tipi vardır ve ailenin diğer üyeleri ile yapısal homolojiye sahiptir. Her ikisi de latent proenzim olarak sekrete edilir. Bu proenzimler aminoterminal parçasının eşlik

ettiği otoproteolitik koparılma ile oluşan bileşikler tarafından aktive edilirken, doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilirler. Yapılan çalışmalar tip-IV kollagen aktivitesi ile metastatik fenotipin genetik indüksiyonu arasında pozitif bir kolerasyon olduğunu göstermiştir. Yine tip-IV kollagenaz aktivitesini spesifik olarak inhibe eden ajanların kullanımı tümör hücre invazyonunu bloke etmiştir. MMP-2, mRNA düzeyleri ve enzim aktivitesi ölçümleri C-Ha-ras transforme edilmiş bronş epitel hücrelerinin invaziv ve metastatik özellikleri arasında yakın bir kolerasyon olduğunu göstermiştir. Bu etki mekanizmasıyla ilgili çalışmalar retinoik asit tedavisinin MMP-2, mRNA seviyelerinde bir azalma ve bununla invaziv kapasitede azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (4, 7, 9).

Serin Proteinazlar

Plazminojen aktivatörleri, özellikle urokinaz-tip plazminojen aktivatörleri (UPA) metastatik fenotip ile yakından ilgilidir. H-RAS geni ile transforme olmuş 3T3 hücrelerinde UPA'nın aşırı üretiminin akciğer invazyonuna neden olduğu günümüzde bilinmektedir (2, 9).

Sistein Proteinazlar

Kanser progresyonu ve metastazında sistein proteinazların (Katepsin B, D ve L) etkileri bulunmaktadır. Tümör hücrelerinden derive edilen Katepsin B'nin normal hücredeki lizozomlarda bulunan enzimden farklı bir enzim olduğu düşünülmektedir. B16 fare melanom hücreleri kullanılarak yapılan çalışmalar Katepsin B aktivitesi ile metastatik potansiyel arasında bir kolerasyon olduğunu göstermiştir. Katepsin-D hücre proliferasyonuna kumanda eden, bir peptid büyüme faktörü etkisine sahip olabilecek bir proteazdır. Meme kanserli hastalarla yapılan klinik çalışmalarda; Katepsin-D'nin aşırı üretimi, tümörün invazivliği ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu konudaki çalışmalar Katepsin-D'nin prognostik işaret olarak umut verdiğini göstermekte ise de henüz inandırıcı sonuçlar ortada yoktur (2, 4, 7, 9).

Tümör hücreleri ile bazal membran arasındaki etkileşimler üç aşamada gerçekleşir. Etkileşimde ilk adım endotelin retraksiyonu ikinci aşama bazal membranı parçalayan enzimlerin salınımı ve üçüncü aşama lokal proteoliz ile oluşan holler yoluyla tümör hücrelerinin bazal mebranı geçerek sistemik dolaşıma katılmasıdır.

Damar bazal membranını parçalayan tümör hücreleri dolaşıma geçerler. Tümör hücreleri kendi aralarında homotipik veya kan hücreleriyle heterotipik agregatlar oluştururlar. Tümör hücrelerinde bulunan VCAM adezyon molekülü, dolaşımdaki lenfositlerin yüzeyinde bulunan integrin tabiatlı VLA-4 adı verilen yüzey reseptörüne yapışır. Lenfositlerde bulunan VLA-4, tümör hücrelerinde de bulunabilir ve onların endotel hücrelerine yapışmasını sağlar. Endotele tutulan tümör hücrelerinin kaderi yerleşim yerine ve mekanizmasına bağlı farklılık gösterir. Venül veya kapiller endotel yüzeyine yapışan tümör hücreleri hızlı bir şekilde endotel hücrelerinin retraksiyonuna neden olur. Tümör hücreleri böylece açığa çıkan bazal membrana tutunurlar. Tutunmayı takiben endotel hücreleri tümör hücreleri üzerine doğru büyüyerek tümör hücrelerini kan akımından ayırırlar. Tümör hücreleri endotel hücreleri ile bazal membran arasına yerleşerek burada yaklaşık 8-24 saat arası kalırlar. Daha sonra lokal olarak bazal embranın çözülmesi ve tümör hücrelerinin psödopotlar oluşturarak bazal membranı geçmesi izler (2, 4, 9).

Tümör kolonileri ise arteriolü tamamen doldurduktan sonra endotel hücreleri mekanik olarak zarar görürler ve böylece basal membran açığa çıkar. Daha sonra, intraarteryel koloninin periferindeki tümör hücreleri, arteriyel duvarın bazal membranından ve elastiki laminasından geçerek ekstrasvasküler bir pozisyon kazanırlar. Metastaz basamaklarının her safhasında tümör hücreleri konakçı savunmasının üstesinden gelmelidir. Damar dışına çıkmış tümör hücreleri koloniler şeklinde ürerler. Fakat 0.5-2mm den daha büyük çapa ulaşmak için yeni bir kan akımına ihtiyaç duyarlar (9, 10).

SEÇİCİ ORGAN METASTAZLARI

Değişik kanserlerin seçici organ metastazı yapma eğiliminde olduğu biliniyor. Mesela prostat kanserleri daha çok kemiğe metastaz yaparken, kolorektal kanserlerde karaciğere metastaz yapma eğilimi vardır. Bu durumu

açıklamaya çalışanlar üç önemli teori ileri sürülmüştür.

* Mekanik-anatomik metastaz teorisi

Metastazların primer tümörle vasküler bağlantısı olan bölgelerde öncelikli olarak geliştiği ileri sürülmektedir. Metastazların % 50-60'ı bu yolla oluşmaktadır. Baş, boyun tümörleri çoğunlukla mekanik ve anatomik kurallara göre metastaz yapan ve bölgelerde sınırlı kalan tümörlerdir (5, 9).

* Toprak-tohum (seed and soil) teorisi

Bu tür metastazlar tümör hücreleri ile kolonize oldukları organlar arasında çok spesifik etkileşimler sonucu gelişmektedir. Hiçbir tümör, her zaman sadece bölgeye özel dağılım göstermez. Fakat bazı tümörlerin çoğunlukla bazı özel organlara metastaz yaptığı bilinmektedir. Mesela prostat kanserleri kemiğe, yumuşak doku sarkomları akciğere metastaz yaparlar. Organa özel metastazlarda tümör hücrelerinin hem organa özel endotel hücrelerine hem de kan damarlarının subendotelial yapılarına seçici olarak tutundukları gösterilmiştir. Fibronektinden daha fazla laminine eğilimi olan malign hücreler lamininden zengin bazal membrana sahip akciğere metastaz yapma eğilimindedir. Bunun tersine fibronektine eğilimi olan hücreler daha az laminin içeren karaciğere metastaz yaparlar. Tutunma yerleri olarak görev yapan organa özel reseptörler tümör hücresi membranında belirlenmiştir (4, 5, 9).

* Kemotaksi teorisi

Tümör hücrelerinin tercih ettiği metastaz bölgelerinde hazırlanan yıkım ürünleri tümör hücrelerinin migrasyonuna sebep olur. Bu kemotaktik moleküllerin birçoğu tümör enzimleri tarafından yıkıma uğrayan ekstrasellüler matriks elemanlarıdır. Elastinden zengin akciğer dokusuna metastaz yapan tümör hücreleri genellikle elastini yıkabilmektedirler ve elastin yıkım ürünlerine cevap olarak migrasyon yapabilmektedirler (11).

Lenfatik Metastaz

Değişik kanserlerin seçici organ metastazı yapma eğiliminde olduğu biliniyor. Bu seçicilik; mekanik-anatomik metastaz teorisi, toprak-tohum teorisi ve kemotaksi teorisi ile izah edilmektedir.

Klinik gözlemler epitelyal orijinli kanserlerin sıklıkla lenfatik sistemle yayıldığı, buna karşılık mezankimal orijinli tümörlerin sıklıkla hematogen yolla yayıldığı şeklindedir. Kanser hücreleri direkt olarak lenfatik damarları invaze edebilir veya lenfatiklere kan damarları yoluyla girebilir. Bölgesel lenf nodüllerinin, tümör hücrelerinin tutulması ve hücre yayılımında geçici bir bariyer olup olmadığı konusu ihtilaflıdır. Bu durum önemlidir. Çünkü karsinomların cerrahi tedavisinde elektif veya profilaktik lenf nodülü diseksiyonunun uzak metastazların önlenmesi için yararlı olup olmadığı sorunu ortaya çıkmaktadır. Bazı kanserlerin metastazlarının ilk kez regional lenf nodüllerinde ortaya çıktığı ve daha sonra uzak metastaz yapabilmek için sirkulasyona girdiği düşünülmektedir. Bu durumda tümör hücrelerini içeren bölgesel lenf nodüllerinin diseksiyonu malign melanom, meme, kolon, baş ve boyun kanserleri gibi bazı karsinomlarda kür oranının bir artış sağlayacaktır (9-12).

METASTAZDA ANJİOGENESİZ

Ekstravaze olan tümör hücreleri 2mm çapa erişinceye kadar diffüzyonla beslenirken daha büyük çaplara erişmesi anjiogenese bağlıdır. Anjiogenesinin uyarılması konakçı ve tümör hücrelerinden salınan anjiogenik moleküllerin salınımı ile olur. Bu moleküllerin başlıcaları FGF (Fibroblast Growth Faktör), VEGF/VPF (Vascular Endothelial Growth Factor/ Vascular Permeability Factor), IL8 (İnterlokun-8), anjiogenin, angiotropin, EGF (Epidermal Growth Faktör), PD-ECGF, TGF (Transforming Growth Faktör), vs. sayılabilir. Neovaskülarizasyonun oluşumu için vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyon ile konağın stromasına penetre olması gerekir. Kapiller ağ genişler ve tübüler formasyon kazanmak için morfogenez geçirir. Metastatik solid tümörler oldukça vaskülarize olmalarına rağmen vasküler bazal membranlarının bulunmaması veya çok ince olmaları ile normal vaskülarizasyondan kolayca ayrılabilirler (10, 13, 14).

Yetişkinlerde fizyolojik anjiogenezis pozitif ve negatif moleküllerin dengesi ile düzenlenir. Normal dokularda çoğunlukla inhibisyon etkisi hakimdir. Bunun aksine çoğu tümöral dokuda anjiogenezis inhibisyonundan anjiogenezis stimülasyonuna doğru dönüşüm söz konusudur. Bu pozitif dönüş anti-anjiogenik faktörlerden TSP-1 üretiminde azalma ile neticelenen p53 supresör geninin Wild tip allelinde kayıp olması ile birlikte olur ve anjiogenezis stimülasyonunun başlamasına neden olur. Son araştırmalar göstermiştir ki, p53, bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF) geninin promotor aktivitesini regüle eder. Wild-tip p53 bFGF ekspresyonunu baskılar ve mutant p53 ile bu bFGF aktivite kazanır. Bu çalışmalar p53ün anjiogenezisde rolü olduğunu göstermektedir. Anjiogenezis esnasında vasküler endotel hücreler istirahat halinden çıkar ve proliferasyon olur. Yara iyileşmelerinde anjiogenezis birkaç haftada tamamlanırken, patolojik anjiogenezis aylar veya yıllarca sürebilir (10-16).

Ana damarlarda bulunan endotel hücreleri endotel bazal membranını yıkmak için stimüle olurlar. Perivasküler stromaya doğru ilerlerler ve kapiller bir tomurcuk oluştururlar. Migrasyonun yönü anjiogenezis uyarısının kaynağına doğrudur. Tomurcuk zamanla büyür ve tübüler bir yapı halini alır. Endotelin proliferasyonu mikrovasküler tübüllerin büyümesine izin verir. Daha sonra kıvrımlar ve fonksiyonel dolaşım ağları oluşur. bFGF1, VEGF gibi anjiogenezi indükleyen birçok ajanın genel özelliği kapiller endotel hücrelerinin multifonksiyonel stimülasyonunu neden olur ki bunlar hareket, proteoliz ve büyümedir. Hareket için, endotel hücrelerinin anjiogenezis stimülasyonuna doğru kemotaksisi, damar tomurcuğu oluşumu ve endotel hücrelerinin dizilimi gereklidir. Proteolizde, ekstrasellüler matriks içinde kapiller tomurcuğun ilerlemesi ve lateral genişlemesi söz konusudur. Lateral genişleme lümen oluşumu ile birlikte olur. Anjiogenesinin son aşamasında, genişleyen vasküler ağın yerleşimi için endotel hücrelerinin proliferasy-

Anjiogenesinin uyarılması konakçı ve tümör hücrelerinden salınan anjiogenik moleküllerin salınımı ile olur.

onuna gerek duyulur. Tümör damarları sıklıkla dilate ve sakkülerdir (10-16).

Tümörlerin çoğunda, teşhis edildiği zaman neovaskülarizasyon meydana gelmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, birçok tümör anjiogenetik aktivite olmaksızın oluşabilir ve uzun süre neovaskülarizasyon olmadan in-situ kalır ve zamanla anjiyojenik fenotip kazanır. Bu fenotip son yıllarda anjiogenesinin pozitif ve negatif regülatörleri arasındaki denge terimi ile anlaşılmıştır. Tümörün progresyonu sırasında anjiogenetik faktörler eksprese edilir. Bu anjiogenik faktörler ekstrasellüler matriksten mobilize olur veya tümör tarafından harekete geçirilmiş makrofajlardan salgılanır. Prevasküler faz esnasında anjiogenik aktivite yok veya yetersiz ise tümörler küçük olarak kalır. Tümörün büyümesi çok yavaştır ve doubling time yılları alır. Tümörlerin çoğu bu prevasküler evrede klinik olarak tespit edilemez. Neovaskülarizasyon hızlı tümör büyümesine imkan verir. Çünkü tümöre doğru olan kan akımı tümör hücrelerine de yaşama ve büyüme faktörlerini ulaştırır. Vaskülarize olan tümörler endotel hücrelerden bFGF, PDGF (Platelet Derived Growth Factor), IGF-1 (Insulin Like Growth Factor, IGF-2 gibi büyüme faktörleri ile IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF (Granülosit-macrophage Colony Stimulated Factor) gibi sitokinleri salgılar (10, 16-18).

Diğer yandan endotel hücreleri ise anjiogenik uyarı uzaklaştırıldığında nonanjiogenik duruma geçebilir. Bu modelden çıkarılacak sonuç şudur. Antiinvazif maddeler aynı zamanda antianjiogenik olmalıdır. Tümör taşıyan farelerde yüksek doz kortizon veya heparin kombinasyonunun yeni damar oluşumunda iyi bir inhibitör olduğu görülmüştür, bu inhibisyon metastazlarda primer tümörün boyutunda azalmaya yol açar. Fare tümöründe flavone asetik asitin gelişmekte olan değil ama gelişmiş tümör damarlanmasına karşı etkili olduğu gösterilmiştir (10-16, 18).

METASTAZ SUPRESÖR GENLER

Genetik yapılarıdaki dengesizlik ve hücreler arasındaki haberleşmedeki aksaklıklar metastazda rol oynayabilir. Doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) ailesi; kanser metastaz ve invazyonunun doğal inhibitörüdür. Konakçı veya tümör hücreleri tarafından sentezlenen bu doğal inhibitör proteinlerin latent veya aktif metalloproteinazları bloke ettiği ve metastaz supresör geni olarak görev yaptığı bilinmektedir. TIMP ilk üyesi olan TIMP-1 28, 5 kd boyutunda bir glikoproteindir. TIMP-1'i kodlayan gen klonlanmış, sekansı belirlenmiş ve X kromozomunda haritalandırılmıştır. TIMP ailesinin ikinci üyesi olan TIMP-2, 21 kd'luk bir protein olup tip IV kollagenazın latent proenzim şekli ile kompleks oluşturur. TIMP-1 ve TIMP-2'nin fonksiyonu metalloproteinaz blokajı ile sınırlı değildir. Bu proteinler aynı zamanda sitokin olarak görev yapabilir ve spesifik reseptörleri tanıyabilir (17).

Metastazla ilişkili olduğu bilinen iki gen belirlenmiştir. NM-23 geni tek bir K.1735 fare melanom hücresinden üreyen 7 hücre serisinde RNA seviyesindeki azalmış ekspresyonundan dolayı tanımlanmıştır. NM-23 RNA düzeyi, iki adet düşük metastatik potansiyeli bulunan K.1735 melanom serisiyle karşılaştırıldığında, beş yüksek potansiyeli bulunan K.1735 hücre serisinde 20 kat daha düşük bulunmuştur. NM-23 RNA ve protein seviyeleri, infiltratif duktal meme kanserlerinde araştırılmıştır. Cerrahi esnasında lenf düğümlerinde metastaz görülen meme kanserli hastaların, tümörleri düşük NM-23 RNA seviyeleri içermektedir ve bu lenf düğümleri negatif veya iyi diferansiye meme kanserlerinde oldukça düşük sağkalım oranı ile korelasyon göstermektedir (17).

NM-23/AWD (Anormal kanat diski geni), hücreler arasındaki haberleşme sırasında sinyal gönderilmesi ile normal doku gelişimine yardımcı olmaktadır. NM-23/AWD ekspresyonundaki azalma, düzensiz ve kontrolsüz tümör gelişimine ve tümörün metastatik kapasite kazanmasına yol açar (17).

KAYNAKLAR

1. Nicolson GL, Fidler IJ. Tumor progresyon and metastasis. New York Alan R.Liss 1988.
2. Lance A, Liotta William G, Stetler-Stevenson. Principles of molecular cell biology of cancer: Cancer principles and practice of oncology 4th edition JB Lippincott Company-Philadelphia 1993 Sayfa: 134-6.
3. Jany WG, Puntis MCA, Hallet MB. Molecular and cellular basis of cancer invasion and metastasis. Br.J.Surg 1994, 81: 1576-90.
4. İçli F. Metastaz fizyolojisi Klinik Cerrahi Onkoloji 1.baskı. Türkiye Klinikleri yayınevi-Ankara 1997 Sayf: 55-7.
5. Liotta LA. Biochemical mechanisms of tumor invasion and metastasis. Clin.Physiol Biochem 1987, 5: 190-9.
6. Bast RC, Morton DL. Invasion and metastasis. Cancer Medicine, 5th edition. William and Wilkins Company 1997 Sayfa: 165-77.
7. J.Behrens. The Role of Cell Adhesion molecules in cancer invasion and metastasis. Breast Cancer Res. and Treat. 1993; 24: 175-84.
8. Goldfarb HR, Kitson PR, Brunson WK. Biology of cancer metastases. Regional Therapy of Advanced Cancer. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia-NewYork 1997 Sayfa: 1-8.
9. Hart RJ, Saini A. Biology of tumor metastasis. The Lancet 1992, 339: 1453-7.
10. Weidner N. Tumor angiogenesis: review of current application in tumor prognostication. Seminars in Diagnostic Pathology: 1993; 4: 302-13.
11. Hendrix MJ, Seftor EA, Chu YW et al. Role of intermediate filaments in migration invasion and metastasis. Cancer and Metastasis Reviews 1996, 15: 507-25
12. Frost P, Levin B. Clinical Implication of metastatic process. The Lancet 1992; 13: 1458-60.
13. Weidner N, Semple JP, Welch WR et al. Tumor Angiogenesis and metastasis correlation in breast carcinoma. N.Eng.J.Med.1991, 324: 1-8.
14. Toi M, Inada K, Suzuki H et al. Tumor angiogenesis in breast cancer: Its importance as a prognostic indicator and the association with Vascular Endothelial Growth Factor Expression. Breast Cancer Res. Treat. 1995, 36: 193-204.
15. Senger DR, Water LW, Brown LE, et al.Vascular permeability factor (VPE, VEGF) in tumor biology. Cancer and Metastasis Reviews 1993, 12: 303-24.
16. Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. Cell 1994, 79: 185-8.
17. Barnes R, Masood S, Barker F et al: Lom NM-23 protein expression in infiltrating ductal breast carcinoma correlates with reduced patient survival. Am.J.Pathol.1991, 139: 2245-50.
18. Brown LE, Berse B, Jackman RW et al: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. Cancer Res. 1993; 53: 4727-35.