

# Kanser Metastazı ve Antimetastatik Tedavi Yaklaşımları

Dr. Hakan Akbulut\*  
Doç. Dr. i. Safa Yıldırım \*

Geleneksel tedavi yöntemlerine direnç gösteren metastazlar, kanser hastalarındaki en önemli ölüm nedenidir. Neoplastik hastalıkların çoğunda klinik seyri etkileyen majör faktör tümörün uzak organlarda sekonder tümörler, metastazlar, oluşturabilme yeteneğidir. Klinik gözlemler aynı tümörün multiple metastazlarının aynı tedavi yöntemlerine karşı farklı duyarlılıklar sergileyebileceğini göstermektedir. Metastazların başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesindeki en büyük engel tümör hücrelerindeki biyolojik heterojenedir. Son yıllarda tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanmasıyla birlikte rasyonel tedaviye ilişkin araştırmalar da artmıştır. Tümör hücresinin metastaz yaparken izlediği basamakların yavaş yavaş ortaya çıkmasıyla ve bu basamakların ortadan kaldırılmasına yönelik tedavi metodlarının gündeme gelmesi ile gelecekte tedavi konusunda başarı şansı oldukça artacak gibi görünüyor.

## Metastaz Mekanizmaları

Bir tümör hücresinin metastaz yapabilmesi için belli başlı bazı özelliklere sahip olması gerekir, intrinsic faktörler olarak adlandırılabilir bu özelliklerden bazıları; proteolitik enzimlere sahip olması, belirli hücre yüzey özelliklerinin bulunması, konakçı hücre ve dokularına tutunabilmesi ve farklı bir organda büyüebilmesi şeklinde sayılabilir (1). Bu özelliklere sahip olan hücreler oldukça selektif bir olay olan ve bir dizi basamağı içeren metastaz sürecini geçtikten sonra ancak hayatı tehdit edebilir. Metastaz oluşmasında önemli olan belli başlı bazı basamakları şu şekilde sıralamak mümkündür (2):

- I. Progresif çoğalma,
- II. Yeni damar teşekkülü (angiogenezis),
- III. Lokal invazyon,
- IV. Ayrılma ve embolizasyon,
- V. Hedef organda tutulum,
- VI. Ekstravazasyon,
- VII. Hedef organda çoğalma.

Çapları 1-2 mm.'den daha küçük olan tümörler difüzyon yoluyla kolaylıkla beslenebilmektedir. Tümör hücreleri kapiller damarlar etrafında oksijenin difüzyon mesafesi olan 200 ıtn'yi aşmayacak şekilde dizilirler (2). Bu nedenle neoplastik dokunun daha fazla büyüebilmesi için yeni damar oluşumlarına gereksinim vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar tümör vaskülarizasyonunda bir çok faktörün rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. 1970'li yılların başlarında Folkman ve arkadaşları Walker 256 tümöründen çözünebilir bir molekül elde etmiş ve polipeptid yapıdaki bu faktöre Tümör Angiogenezis Faktörü (TAF) adını vermişlerdir (3). 1980'li yıllarda polipeptid yapıda bir çok faktörün normal dokularda ve tümörlerde endotel hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (3). Bu faktörlerden başlıcaları şunlardır: fibroblast büyüme faktörleri (FGF) (4), transforme edici büyüme faktörleri-alfa ve beta (TGF-a ve p) (5), epidermal büyüme faktörü (EGF) (5), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), alfa ve gamma interferonlar (IFN-cc ve IFN-y) (6), interleukin-1-alfa (IL-1a) (7), platelet-kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü (PD-ECGF), heparin, prostaglandin E<sub>1</sub> ve E<sub>2</sub> (8). Bu faktörlerin pek çoğu tümör hücrelerinin yanı sıra bir çok normal hücre tarafından da salgılanabilmektedir. Bilindiği üzere solid tümörlerin tamamı neoplastik hücrelerden oluşmamaktadır. Bunlarda oldukça karmaşık bir stroma bulunur. Burada damar yapıları, lenfositler, makrofajlar, fibroblastlar, histiyositler, kollagen ve diğer protein yapıları da bulunur. Platelet ve lökosit içeren fibrin ve fibronektin birikimlerinin, basit neoplastik hücre kümelerinden kompleks bir tümör yapısının gelişmesi sürecine katkısı olduğu öne sürülmektedir (9). Yine tümör hücreleri tarafından salgılanabilen ve kapiller damarların, özellikle yeni oluşan, makromoleküler proteinlere geçirgenliğini arttıran damar perméabilite faktörünün de bu olayı kolaylaştırması mümkündür (9). Bütün bunlar dikkate alındığında klinikte nispeten sık olarak karşılaştığımız orijini bilinmeyen metastazlı tümörler belki de fazla

\*SSK Ankara Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, ANKARA

miktarlarda salgılayabildikleri bu faktör sayesinde erkenden metastaz yapmaktadırlar (8). Ancak bu spekülasyonu kanıtlamak oldukça zordur.

Metastaz sürecinde önemli bir basamak da konakçı dokularının, lenfatik ve kan damarlarının invazyonudur. Farklı tümörler farklı invazyon yeteneğine sahip olmakla birlikte hücrelerin metastaz yaparken izledikleri belli başlı bazı ortak yollar vardır. Tümör hücresi invazyon yapabilmek için öncelikle konakçı dokuya tutunması gerekir (adhezyon). Tutunma olayında integrinler, hücre yüzey karbohidratları önemli rol oynar (10, 32). Değişik tümör sistemlerinde farklı integrin kompleksleri rol almakla birlikte tutunma işleminde ekstraselüler matrikste yer alan laminin, fibronektin, tip IV kollajen ve spesifik matriks glikoproteinleri ve hücre yüzeyindeki oligosakkaritler özellikle önem taşımaktadır (10,11,32). Vücuttaki normal fizyolojik tutunma olaylarındakine benzer mekanizmalarla tutunan kanser hücreleri salgıladıkları hidrolitik enzimlerle tutundukları proteinler de dahil olmak üzere matriksi degrade eder (12). Normal bağ dokusunun şekillenmesinde de önemli rol oynayan ve mezankimal hücreler tarafından salgılanabilen metalloproteinazlar [kollagenaz, gelatinaz (tip IV kollagenaz) ve stromelizin] aynı zamanda tümör hücreleri tarafından da salgılanır (13). Bunların yanı sıra, örneğin cathepsin B gibi diğer lizozomal enzimler de doku yıkımında rol oynarlar (14). Tümör hücreleri aynı zamanda salgıladıkları bu enzimlerin doğal inhibitörlerini de salgılayabilmektedir (14,15). Bu inhibitör maddeler tümör hücrelerinin invazyon yeteneğinin regülasyonunda rol oynar. Tümörlerin metastaz yapabilmesi için burada sayılan faktörler yeterli değildir. Hücrelerde bu özelliklerin yanı sıra henüz bilinmeyen bir çok faktörün de bulunması gerekir (15). invazyon işlemini tamamlayıp metastaz yapabilmesi için tümör hücrelerinin değişikliğe uğramış olan matriks içinde hareket ederek vasküler veya lenfatik iletim yollarına girmeleri gerekir. Tümör hücreleri aktif hareket için gerekli donanımına sahiptirler (2). Gelişmiş bir hücre iskeletine sahip olan malign hücrelerde bu iskeletin tahrip edilmesi hücrelerin hareket yeteneğini ve metastaz potansiyellerini büyük ölçüde etkilemektedir (16). Konakçı dokularındaki bazı kemotaktik faktörler ve tümör hücrelerinin salgılayabildiği motilite faktörleri hücre hareketlerini kolaylaştırır. Tutunma olayında rol oynayan integrinler aynı zamanda iyi bir kemoatraktan olarak da rol oynar (17). Yine tümör hücreleri tarafından salgılanan bazı otokrin büyüme faktörleri (IGF-I ve -II; Insulin-like growth factor-I ve -II, insulin) ve otokrin motilite faktörleri (AMF) neoplastik hücre migrasyonunu arttırmaktadır (17).

Damar duvarını invaze ederek dolaşıma geçen hücrelerin hepsi metastaz yapamaz. Bu hücrelerin çok büyük bir kısmı henüz dolaşımda iken ölür veya yok edilir. Dolaşımdaki türbülans vb. mekanik faktörler tek tek bulunan tümör hücrelerinin çok büyük bir kısmının

hızlı bir şekilde ölmesine neden olur (18). Mekanik faktörlerden kurtulabilen hücreler ise doğal savunma sistemi hücreleri tarafından ortadan kaldırılmaya çalışılır (19). Vasküler endotelde yaptıkları hasar ve burada oluşan lokal trombinle veya membranlarında içerdikleri sialic asid vb. moleküllerle tümör hücreleri trombositleri aggregere edebilmektedir (22,23). Agregatların ortasında yer alan tümör hücreleri immün sistem hücrelerine yakalanmamakta ve ayrıca mekanik faktörlerin etkisinden de kurtulmaktadır. Tümör hücreleri gruplar halinde veya platelet ve lökositler tarafından çevrelenerek (emboli) taşındıklarında kolaylıkla hedef organlara ulaşabilmektedirler (20,21). Metastatik tümörleri olan birçok vakada belki de kullanılmaya bağlı olarak trombosit sayısında azalma olmaktadır. Buna paralel olarak trombositopeni durumlarında metastaz sayısında bir azalma olması ihtimali düşünülebilir. Nitekim fare tümörleriyle yapılan bir çalışmada trombositopeninin metastaz sayısını önemli ölçüde azalttığı izlenmiştir (21).

Vasküler sistemde canlı kalabilen tümör hücreleri bütün vücuda kolayca yayılır. Kapiller damarlara kadar gelir ve oradan dokuya geçerler veya hedef dokulara ulaşan metastatik hücreler yukarıda anlatılan mekanizmalarla kapiller damarları geçerek dokuyu invaze eder ve burada progresif olarak çoğalmaya devam eder. Bu kontrolsüz çoğalmada, örneğin, insülin benzeri büyüme faktörleri II ve II (IGF-I ve II) ve reseptörleri gibi otokrin büyüme faktörleri (24) ve bazı konakçı hormon reseptörleri (ör. östrojen reseptörleri) önemli rol oynar (10). Metastatik hücrelerin doku tercihini etkileyen faktörler bugün için pek bilinmemektedir. Bazı tümörlerde izlenen atipik metastazlar ise büsbütün şaşırtıcı olmaktadır. Rat fibrosarkoma ve adenokarsinoma hücreleri ile yapılan bir çalışmada bu hücrelerin karaciğerde tutulmalarında deforme olabilme özelliklerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Daha az deforme olabilen hücrelerin karaciğer mikrovasküler yatağında daha fazla oranda tutuldukları izlenmiştir (54). Hedef organların mikrovasküler yapısının diğer tümörlerin tercihinde de etkili faktörlerden biri olması mümkündür.

Genetik yapının hücrelerin metastazı üzerindeki etkileri günümüzde geniş bir şekilde araştırılan konulardan birisidir. Aynı tümör içerisindeki hücrelerin farklı metastatik özellikler taşıması genetik kontrolün bulunabileceğini veya metastatik sürecin farklı basamaklarını regülasyonundan sorumlu genler olabileceğini düşündürmektedir (25). Son yıllarda metastazı arttıran ve uyaran bazı onkogenler ve genler (25,26) ve tümör supresör genler (27) tespit edilmiştir.

### Tedavi Yaklaşımları

Kanser biyolojisindeki gelişmelere hasta bakımı ve cerrahi teknikler ile adjuvan tedavideki ilerlemelere rağmen geleneksel tedavilere dirençli metastazlar hala kanser ölümlerinin en önemli nedenini oluşturmaktadır.

Metastazların tedavisindeki başarısızlığın birçok nedeni vardır. Kanserli hastaların büyük çoğunluğunda tanı konulduğu anda metastazlar meydana gelmiş durumdadır. Metastazların sayısı ve anatomik yerleşimi çoğu zaman gerekli terapötik ajan dozunun konakçıya zarar vermeden lezyonlara ulaşmasını engeller (28). Yine malign neoplazmların heterojen yapısı tedavideki başarısızlıkların önemli bir nedenini oluşturur. Klinik olarak tanı konduğunda primer tümörlerde ve hatta metastatik lezyonlarda bile hücreler arasında bir biyolojik çeşitlilik söz konusudur. Sürekli yeni tümör varyantlarının ortaya çıkması başlangıçta etkili olan terapötik ajanlara dirençli hücre gruplarının gelişmesine yol açar (2).

Son yıllarda metastaz mekanizmasındaki basamakların aydınlatılmaya başlanmasıyla birlikte kanser tedavisinde yeni ümitler doğmuştur. Bu basamakları engellemeye yönelik olan daha rasyonel tedavi ajanlarının henüz bir çoğu deneysel aşamadadır. Bu bölümde kısaca bu tedavi metodlarını gözden geçireceğiz.

Tümörlerin gelişmesi ve metastazi için önemli olan angiogenezis evresinin inhibisyonu tedavi için oldukça önemlidir. Heparinin angiogenezisi potansiyelize ettiği dikkate alınarak farelerde yapılan bir çalışmada heparin antagonisti olan protaminin primer tümörleri olmasa bile metastazları kısmen azalttığı bulunmuştur (29). Folkman ve arkadaşları heparinin angiogenezisi arttırıcı etkisini araştırırken tesadüfen heparin ve kortizon kombinasyonunun yeni damar oluşumlarını potent olarak inhibe ettiğini bulmuşlar ve farelerde bu kombinasyonun hem primer tümörleri ve hem de metastazları küçülttüğünü ve sayıca azalttığını göstermişlerdir (30). Son yıllarda Mahadevan ve arkadaşları insanlarda etkisiz olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, flavone asetik asidin (FAA) tümörlerin kanlanması hızlı bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir (31). Teorik olarak cazip gelmekle birlikte bu tedavi şekillerinin tümörlerdeki angiogenezisi inhibe ederken aynı zamanda, örneğin yara iyileşmesinde olduğu gibi, fizyolojik damar oluşumlarını da engellemesi önemli bir problem oluşturur.

Geleneksel kemoterapötik ilaçlar genellikle sitotoksik etkiye sahiptir. Seçici özelliği olmayan bu ilaçların yerine tümör invazyonundaki ve metastazdaki basamakları engellemeye yönelik daha selektif ajanların bulunmasına yönelik çalışmalar günümüzde oldukça popüler hale gelmiştir. Adhezyon kademesinde yer alan integrinler, oligosakkaritlerin inhibe edilmesi hedeflerinden birisidir. Fibronectin-aracılı adhezyonu reversibile olarak önleyen GRGDS (Gly-Arg-Gly-Asp-Ser) penta-peptidi ve çeşitli monoklonal antikörlerin (moAb) fare tümörlerinde ve transplante edilen insan tümörlerinde metastazları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (11,32). Bu maddelerin kimyasal modifikasyonlarla veya inert taşıyıcılara bağlanarak yarı ömürlerinin uzatılıp klinik uygulamalarda kullanılması mümkün görünmektedir. Antiproliferatif ve immünomodülatör etkilerinin yanı sıra antiadhesive özellikleri de bulunan ve bir glogli a-mannozidaz II inhibitörü olan svvainsonine sistemik

olarak uygulandığında farelerde insan meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını ve metastazını büyük oranda azalttığı görülmüştür (32). Tümör hücrelerinin invazyonuna katkıda bulunan enzimlerin inhibisyonu ile metastatik özelliklerin azaldığı izlenmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda Cathepsin B, leupeptin ve Cathepsin D inhibitörü olan pepstatin A'nın çeşitli tümör sistemlerinde metastazları azalttığı gösterilmiştir (33). Adriamisin vb. kemoterapötik bir ajanla kombine edildiğinde anti-metastatik etkinin daha da arttığı izlenmiştir (33). Nispeten non-toksik olan lizozomal proteinaz inhibitörlerinin geleneksel kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılarak etkilerinin artırılması tedavide önem kazanmaktadır.

Metastatik hücrelerinin önemli bir özelliğini oluşturan motilitenin önlenmesine yönelik çalışmalar vardır. Somatostatin analogu olan octreotide, nöroendokrin ve karsinoid tümörlerde IGF-I'in dolaşımdaki düzeyini azaltmaktadır (34). Gastrointestinal sistem endokrin tümörleri olan hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada octreotide'in hastalığı kontrol altına almada oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (35). Polianyonik bir bileşik olan suramin PDGF (platelet-derived growth factor) ve EGF (epidermal growth factor)'nin etkilerini inhibe etmesinin yanı sıra bazik FGF (fibroblast growth factor), TGF- $\beta$ , IGF-I ve İL-2 (interleukin-2)'yi inaktive etmektedir (34,37). Bu özellikleri ile metastazi önlemede etkili bir aday gibi görünmektedir. Nitekim hormon tedavisine refrakter metastatik prostat kanserli 38 hastada yapılan bir çalışmada bu bileşiğin tedavide oldukça etkin bir ajan olabileceğini göstermiştir (37). Başta adhezyon olmak üzere tümör invazyonunun önlenmesine yönelik tedavi arayışları spesifik olmadıkları sürece malign hücrelerdekine benzer mekanizmaları kullanan fizyolojik tutunma olaylarının da (özellikle immün sistemde) inhibe edilmesi gibi önemli bir engeli de beraberinde getirmektedir.

Antimetastatik tedavi yaklaşımları içinde en çok çalışılanları ve en eskileri antiplatelet ajanlarla yapılanlardır. Klinikte çok sık olarak kullandığımız bu grup ilaçların, özellikle hematojen metastazların önlenmesinde profilaktik olarak kullanılabilmesi hayali her zaman için cazibesini korumuştur. 1970'li yılların başlarında aspirinle yapılan deneysel çalışmalarda metastazların %50'ye varan oranlarda azaldığı izlenmişti (21). izleyen yıllarda bu konuda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Aspirin, bencyclan, cyproheptadin ve dipridamole türevi olan RA233 ile yapılan bir çalışmada söz konusu bu ajanların farelere iv veya sc yolla verilen Lewis Lung Ca hücrelerinin metastazlarını azaltmada başarılı olmadığı gösterilmiştir (38). Platelet fosfodiesteraz inhibitörü, pentoxifylline raflarda Wilms tümörü metastazlarını %75 oranında azalttığı izlenmiştir (38). Teofilin ve PGİ2 (prostasiklin) ile yapılan bir çalışmada B16 amelanotik melanoma hücrelerinin farelerdeki metastazlarının %90 oranında azaldığı izlenmiştir (39). Burada prostasiklinin antiplatelet etkisinin yanı sıra tümör hücrelerinin sekon-

der dağılımı üzerindeki etkileri de antimetastatik etkisinden sorumlu tutulmaktadır (39). Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada ketoconazole (lipooksijenaz ve tromboksan sentetaz inhibitörü), verapamil (kalsiyum antagonisti), forskolin (platelet adenilat siklaz stimülatörü) tek tek veya kombine olarak verildiğinde pankreas tümörü hücrelerinin karaciğer metastazlarını önemli oranda azaltmıştır (40). Indomethacin ayrıca BCG aşısı (41) ve IL-2 (42) ile birlikte kullanıldığında bunların anti-metastatik etkilerini arttırabilmektedir.

Tümör hücrelerinin yayılmasında plateletler kadar endotel hücreleri ve lenfatik sistemin de rolü büyüktür. Bu nedenle damar içinde taşınan hücrelerin yok edilmesi önem taşır. Klinikte kullanılan pek çok kemoterapötik ajan direkt olarak sitotoksik etkileriyle bu işlevi bir ölçüde yerine getirmektedir. Vasküler endotel hücrelerinin de TNF- $\alpha$  ve  $\gamma$ -IFN gibi bazı sitokinlerle muamele edildiklerinde tıpkı makrofajlar gibi sitotoksik özellikler kazanabildikleri gösterilmiştir (43). Söz konusu bu sitokinlerin antitümoral etkilerinde kısmen bu özellikleri sorumlu olabilir. Lenfatik sistemin kanser metastazındaki rolü uzun zamandır bilinmesine karşın regional lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması suretiyle metastazların önlenmesi ve hastaların sürvilerinin uzatılabilmesi pek eski değildir. Ancak bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar söz konusudur. Örneğin bir çalışmada meme kanserinde aksiller lenf nodu diseksiyonunun surviyi azaltmadığı bildirilmiştir (44). Fakat baş-boyun kanserlerinde (45) ve mide kanserlerinde (46) ise lenf diseksiyonunu içeren radikal cerrahi girişimler surviyi belirgin olarak arttırmaktadır.

Metastatik hücrelerin yerleşebilmek için tutundukları hedef organlarda progresif olarak çoğalırlar. Her ne kadar henüz metastaz aşamasında iken olayı durdurmaya yönelik yaklaşımlar daha rasyonel gibi görünüyorsa da yukarıda anlatılan bu yöntemlerin klinik uygulamaya girmeden önce çok detaylı bir şekilde araştırılmaları gerekmektedir. Klinikte daha çok progresif çoğalmayı engelleyen sitotoksik ve hormonal ajanlar kullanılmaktadır. Günümüzde yeni ajanların da bulunması ile bir çok hastalığı kontrol altına almada kemoterapötik ajanlar gittikçe daha başarılı olmaktadır (47,48). Yine son yıllarda bazı sitokinler bu ajanlarla kombine edilerek oldukça başarılı sonuçlar alınmaya başlamıştır (49,50).

1980'li yıllarda immünoterapi kanser tedavisinde 4. boyut olarak önem kazanmıştır. Özellikle IL-2,  $\alpha$ -IFN,

LAK hücreleri (lymphokine activated killer cells), TIL (tumor infiltrating lymphocytes) ve aktive makrofajlar klinik uygulamalara kadar girmiştir. Ancak bunlarla elde edilen başarı beklenenden çok az olmuştur, ileri kanseri olan 720 vakada IL-2 ile yapılan bir çalışmada %15 oranında cevap (kısmi + tam) alınabilmiştir (51). Yine IL-2 ile yakın zamanda yapılan bir çalışmada 65 yaşın üzerindeki metastatik renal karsinomlu hastanın ancak 3'ünde cevap (kısmi + tam) alınabilmiştir (52). IL-2 ve LAK hücreleri kombine olarak kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (51,53). ileri dönemdeki metastatik hastalarda TIL+IL2 uygulaması ile elde edilen sonuçlar ümit vericidir. 28 metastatik melanomalı hastada yapılan bir çalışmada %50'ye varan cevap oranları izlenmiştir (55). Makrofajlar tümör hücrelerini non spesifik olarak öldürebilme yeteneğine sahiptir. Bu özelliği ile makrofajların kanser tedavisinde sıkça karşılaştığımız heterojenite ve rezistans gelişmesinin üstesinden gelebilmesi mümkün görünmektedir. Aktive olan makrofajlar tümör hücrelerini kolayca ayırdedip öldürebilmektedir. Makrofajlar in vivo olarak immunomodülatör içeren lipozomlarla aktive edilebilmektedir. Muramyl dipeptide (MP) analogu olan ve güçlü immünomodülatör etkiye sahip MTP-PE içeren lipozomlarla yapılan bir faz I çalışmasında oldukça ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (28). Ancak bu yöntemlerle küçük ve az sayıda metastazı olan tümörlerde başarılı olunabileceği unutulmamalıdır.

Tümöre ilişkin antijenlerin tespiti ve bunlara yönelik monoklonal antikorların tedavide kullanılması özellikle son 10 yılın başlıca hedeflerinden biri olmuştur. Söz konusu bu moAb'leri çeşitli kemoterapötik ilaçlar ve toksinlerle bağlayarak daha spesifik bir kanser tedavisi yönünde pek çok araştırma vardır (56). Ancak çok spesifik tümör antijenlerinin bulunamaması ve elde edilen konjugatların tümörler tarafından çok fazla tutulmaları önemli bir handikap teşkil etmektedir (56). Yine son yıllarda sitotoksik radyasyon yayan radyoizotopları moAb'ler ile birleştirip hedef hücrelere yönlendirmek suretiyle yapılan radioimmünoterapi çalışmaları için de benzer bir durum söz konusudur (57).

immün sistem manipulasyonları ve metastazların önlenmesine yönelik tedavi yaklaşımları bugün için henüz emekleme döneminde. Gelecekte sağlanacak gelişmelerle bu çalışmaların kanser hastalarının tedavisinde etkili, güvenilir ve pratik tedavi metodlarına dönüşmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

- Price JE. The biology of cancer metastasis. Prog Clin Biol Res 1990; 354AP:237-55,
- Fidler IJ. Cancer metastasis. British Medical Bulletin 1991; 47(1):157-77.
- Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factors. Science 1987; 235:442-7.
- Freeman CS, Martin MR, Marks CL. An overview of tumor biology. Cancer Investigation 1990; 8(1):71-90.
- Schreiber AB, Winker ME, Derynck R. Transforming growth factor  $\alpha$ : A more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. Science 1986; 232:1250-53.

6. Maheshwari RK, Srikantan V, Bhertiye D, et al. Differential effects of interferon gamma and alpha on in vitro model of angiogenesis. *J Cell Physiol* 1991; 146(1):164-9.
7. Mahadevan V, Hart IR, Lewis GP. Factors influencing blood supply in wound granuloma quantitated by a new in vivo technique. *Cancer Res* 1989; 49:415-19.
8. Mahadevan V, Hart IR. Metastasis and angiogenesis. *Reviews in Oncology* 1990; 3(1):97-103.
9. Dvorak HF. Tumours: wounds that do not heal. *N Engl J Med* 1986; 315:1650-9.
10. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG, Steeg PS. Cancer invasion and metastasis: Positive and negative regulatory elements. *Cancer Investigation* 1991; 19(5):543-51.
11. Brodt P. Adhesion mechanisms in lymphatic metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews* 1991; 10:23-32.
12. Blood CH, Zefter BR. Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990; 1032:89-118.
13. Murphy G, Reynolds JJ, Hembry RM. Metalloproteinases and cancer invasion and metastasis. *Int J Cancer* 1989; 44:757-60.
14. Corticchito O, Cajot J-F, Abrahamson M, et al. Cystatin C and Cathepsin B in human colon carcinoma: expression by cell lines and matrix degradation. *Int J Cancer* 1992; 52:645-52.
15. Zucker S, Lysik RM, Malik M, et al. Secretion of gelatinases and tissue inhibitors of metalloproteinases by human lung cancer cell lines and revertant cell lines: not an invariant correlation with metastasis. *Int J Cancer* 1992; 52:366-71.
16. Chopra H, Fligiel SE, Hatfield JS, et al. An in-vivo study of the role of the tumor cell cytoskeleton in tumor cell-platelet-endothelial cell interactions. *Cancer Res* 1990; 50(23):7686-96.
17. Kohn EC, Fracis EA, Liotta LA, et al. Heterogeneity of the motility responses in malignant tumor cells. A biological basis for the diversity and homing of metastatic cells. *Int J Cancer* 1990; 46:287-92.
18. Weiss L, Orr FW, Honn KV. Interactions of cancer cells with the microvasculature during metastasis. *FASEB J.* 1988; 2:12-21.
19. Hanna N. Inhibition of experimental tumor metastasis by selective activation of Natural Killer cells. *Cancer Res* 1982; 42:1337-42.
20. Hilgard P. The role of blood platelets in experimental metastases. *Br J Cancer* 1973; 28:429-35.
21. Gasic GJ, Gaslc TB, Galanti N, et al. Platelet-tumor cell interactions in mice; The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 1973; 11:704-18.
22. Varki NM, Viswanathan B and Vu T. Endothelial cells enhance spontaneous metastasis of human lung carcinoma cells in athymic mice. *Cancer Letters* 1990; 51:251-7.
23. Yogeewaran G, Salk PL. Metastatic potential is positively correlated with cell surface sialylation of cultured murine tumor cell lines. *Science* 1981; 212:1514-16.
24. Cullen KJ, Allison A, Martive I, et al. Insulin-like growth factor expression in breast cancer epithelium and stroma. *Breast Cancer Research and Treatment* 1992; 22:21-9.
25. Nicolsan GL, Gene expression, cellular diversification and tumor progression to the metastatic phenotype. *BioEssays* 1991; 13(7):337-42.
26. Collard JG, van de Poll M, Scheffer A, et al. Location of genes involved in invasion and metastasis on human chromosome 7. *Cancer Res* 1987; 47:6666-70.
27. Steeg PS, Cohn KH, and Leone A. Tumor metastasis and nm23:Current concepts. *Cancer Cells* 1991; 3(7):257-62.
28. Whitworth PW, Pak CC, Esagro J, et al. Macrophages and cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 1989/1990; 8:319-51.
29. Taylor S, Folkman J. Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature* 1982; 297:307-12.
30. Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substituter. *Science* 1989;243:1490-3.
31. Mahadevan V and Hart IR. Metastasis and angiogenesis. *Reviews in Oncology* 1990; 3(1):97-103.
32. Olden K, Mohla S, Newton SA, et al. Use of antiadhesive peptide and swainsonine to inhibit metastasis. *Annals New York Academy of Sciences* 1987; 551:421-42.
33. Leto G, Tumminello FM, Gebbia N, et al. Antimetastatic activity of adriamycin in combinations with protease inhibitors in mice. *Anticancer Research* 1990; 10:265-70.
34. Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer* 1992; 65:311-20.
35. Creutzfeldt W, Bartach HH, Jacubeschke U, et al. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide. *Acta Oncol* 1991; 30(4): 529-35.
36. Rouslanti E. Control of cell motility and tumour invasion by extracellular matrix interactions. *Br J Cancer* 1992; 66:239-42.
37. Myers C, Cooper M, Stein C, et al. Suramin: A novel growth factor antagonist with activity in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10(6):881-9.
38. Karpatkin S and Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastases. *Annals of Internal Medicine* 1981; 95:636-41.
39. Honn KV, Cicone B and Skoff A. Prostacyclin: A potent antimetastatic agent. *Science* 1981; 212:1270-2.
40. Tzanakakis GN, Afgarwal KC, Veronikis DK, et al. Effects of antiplatelet agents alone or in combinations on platelet aggregation and on liver metastases from a human pancreatic adenocarcinoma in the nude mouse. *J Surg Oncol* 1991; 48(1):45-50.
41. Kurunov I, Kaledin VI. Effects of indomethacin and BCG vaccine on growth of transplanted tumors in mice. *Eksp Onkol* 1990; 12(6):57-9.

42. Laie PK, Elkashab M, Kerbel RS, et al. Cure of human melanoma lung metastases in nude mice with chronic rounds of 11-2; characteristics of killer cells generated in situ, *Int Immunol* 1990; 2(12):1149-58.
43. Li IM, Nicolson GL, and Fidler IJ. Direct in vitro lysis of metastatic tumor cells by cytokine-activated murine vascular endothelial cells. *Cancer Res* 1991; 51(1):245-54.
44. Fisher B, Redmond C, Fisher E, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674.
45. Byers RM. Modified neck dissection: A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150:414.
46. Nakamura K, Veyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1030-37.
47. Hainsworth JD, Johnson DH, and Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: Results of a 12-year experience. *J. Clin Oncol* 1992; 10(6):912-22.
48. Raats Jf, Falkson G, and Falkson HC. A study of fadrozole a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women with advanced metastatic breast cancer. *J. Clin Oncol* 1992; 10(1):111-6.
49. McBee P, Pefraivolo W. and Kafoh A. Inhibition of liver metastases in nude mice by the combined action of 5-fluorouracil and interferon. *Anticancer Drugs* 1990; 1(2): 165-70.
50. Kelsen D, Lovett D, Wang J, et al. Interferon alfa-2a and fluorouracil in the treatment of patients with advanced esophageal cancer. *J. Clin Oncol* 1992;10(2):269-74.
51. Rosenberg SA. The immunotherapy and gene therapy of cancer, *J. Clin Oncol* 1992; 10(2):180-99.
52. Negrier S, Mercattello A, Bret M, et al. Intravenous interleukin-2 in patients over 65 with metastatic renal carcinoma. *Br J. Cancer* 1992; 65:723-6.
53. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J. Clin Oncol* 1992; 10(2):275-81.
54. Nannmark U, Ragge V, Johansson BR, et al. The morphology, deformability and microvascular arrest of rat fibrosarcoma and adenocarcinoma cells. *J. Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(5):431-4.
55. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma, special report. *N Engl J Med* 1988; 319:1676-80.
56. Ramakrishnan S. Current status of antibody toxin conjugates for tumor therapy. In: Tyle P and Ram BP, eds. *Targeted therapeutic systems*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1990; 189-211.
57. Buchsbaum DJ and Lawrence TS. New trends in the use of radioimmunoconjugates for the therapy of cancer. In: Tyle P and Ram BP, eds. *Targeted therapeutic systems*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1990; 215-55.