

TÜMÖR MİKROÇEVRESİ

14.

BÖLÜM

Oğuzhan OKCU¹

GİRİŞ

Tümör mikroçevresi kısaca tümör hücrelerinin içerisinde yaşamını sürdürdüğü tümör hücresi ile birlikte gelişen dinamik, interaktif, organize ve çok fonksiyonlu bir yapıdır. Kanser hücresi gelişimi ile aktive olan ve yeniden şekillenebilen tümör mikroçevresi kontrolsüz tümör hücre çoğalması, anjiogenez, invazyon ve metastaz gelişimi ile ekstrasellüler matriks (ESM) modellenmesinde çok kritik öneme sahiptir (1,2).

Tümör mikroçevresi tümör hücreleri ile beraber ESM, fibroblast, endotel hücreleri, perisitler, inflamatuvar hücreler, adiposit, sitokin, kemokin, enzim ve büyüme faktörleri içermektedir (3,4).

Geçmiş yıllarda tümör tedavisinde öncelikle tümöral hücrelere odaklanılmışken günümüzde tümör mikroçevresinin daha iyi anlaşılmasıyla tümör hücresi ile birlikte tümörün içerisinde yaşadığı mikroçevreyi oluşturan yapıları hedef alan araştırmalar ve bu araştırmalar sonucunda daha az yan etkili ve daha efektif tedavi modaliteleri hedeflenmektedir.

1863 yılında Rudolf Virchow tarafından kronik inflamasyon alanlarında malign tümör gelişiminin saptanmasıyla tümör hücreleriyle birlikte tümörün içerisinde bulunduğu ortam önem kazanmıştır (5). Daha sonra Paget tohum ve toprak hipoteziyle tümörün içerisinde bulunduğu stromanın tümör gelişiminde oldukça öneme sahip olduğunu bildirerek tümör mikroçevresi hipotezini ortaya koymuştur (6). 1982 de Bissel ise tümör mikroçevresinin tümör gelişimi ve genetik

mutasyonların birikimindeki önemini bildirmiştir (7). Günümüze kadar gelen araştırmalarda tümör mikroçevresini oluşturan hücresel ve biyokimyasal yapılar ve bunlar arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimin ortaya konması tümör tedavisinde çığır açan gelişmeleri sağlamıştır.

Tümör hacmini tümöral parankim hücreleri ile birlikte bu hücrelerle yakın bir iş birliği halinde olan ESM ve non tümöral stromal hücrelerden oluşan tümör mikroçevresi oluşturmaktadır (8). Tümör mikroçevresi, benign hücrelerin stromasında görülen hücre homeostazını sağlama görevini kanser hücreleri ile etkileşim içinde olarak yeniden modellenen çeşitli stromal hücreler, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve enzimler aracılığıyla tümör hücresi için yapmaktadır.

Normal hücre mikroçevresi çeşitli fiziksel vb. uyaranlar sonucu ortaya çıkan doku hasarına karşı yara iyileşmesini sağlayarak hücre homeostazını dengelemekte ve hücrenin sağlıklı bir şekilde yaşamına devam edebilmesini sağlamaktadır. Çeşitli genetik mutasyonlar sonucunda hücreler ile birlikte stroma da değişim göstererek tümör gelişimini desteklemektedir. Tümör mikroçevresi mevcut yara (kanser) nedeniyle sürekli aktif olan fibroblast, makrofajlar vb. stromal hücreler ile sitokin ve büyüme faktörleriyle tümör hücrelerinin çoğalması, progresyonu ve metastaz gelişimi için destek görevi görmektedir. Sağlıklı dokularda sınırlı süreyle gerçekleşen yara iyileşme sürecinin kanser dokusunda sürekli devam etmesi nedeniyle kanser iyileşmeyen yara olarak tanımlanmıştır (9).

¹ Uzm. Dr. T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, oguzhanokcu@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0001-7481-4718

yüme faktörleri ile tümör büyümesini indükledikleri saptanmıştır (105).

Mezenkimal kök hücreler kemik iliği yanı sıra tümör hücreleri tarafından üretilen kemoatraktan moleküller vasıtasıyla primer tümör alanlarına da göç ederler. Tümör hücreleri ile ekzomlar vasıtasıyla karşılıklı etkileşim içerisinde olup tümör hücre proliferasyonu, epitelyal mezenkimal geçiş, metastaz gelişimi ve anjiogenez de etkilidirler. Tümör hücreleri tarafından üretilen çeşitli uyarılarla etkisiyle fibroblast, adiposit, osteoblast vb. diğer stromal hücrelere de diferansiye olma yetenekleri vardır (106).

Tümör mikroçevresi içerisinde yer alan mezenkimal kök hücrelerin sağlıklı insanlardaki mezenkimal kök hücrelerden farklı olduğu, kanser ilişkili mezenkimal kök hücrelerde diğerine oranla daha yüksek bone morphogenic protein 2 (BMP-2), BMP-4 ve BMP-6 ekspresse edildiği ve bu kök hücrelerin protümorojenik özellik taşıdığı bildirilmiştir (107). Bazı çalışmalarda mezenkimal kök hücrelerin tümör hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri (108) gösterilmesi üzerine mezenkimal kök hücreler Toll like receptor 3 (TLR-3) ekspresse eden protümorojenik ve TLR-4 ekspresse eden anti tümör özellikli mezenkimal kök hücreler olarak sınıflandırılması önerilmiştir (109).

SONUÇ

Tümör mikroçevresi kanser hücrelerinin içerisinde hayatta kalıp proliferasyon olabildiği ESM ve stromal hücrelerden oluşan organize ve multi fonksiyonlu bir yapıdır. Mikroçevre içerisinde tümör hücreleri ile stromal hücreler ve ESM arasında sitokin, büyüme faktörleri ve ekzomlar vasıtasıyla kurulan etkileşim sonucu tümör hücreleri anti tümör immün yanıtı inhibe etmekte, inflamatuvar hücrelerin protümöral özellik kazanmasını sağlamakta, anjiogenez, migrasyon ve metastaz gelişimi ile tümör progresyonunu hızlandırmaktadır. Geçmiş yıllarda çoğunlukla tümör hücrelerini hedef alan tedavi modalitelerine karşın günümüzde tümör hücreleri ile birlikte tümör mikroçevresi hücrelerini ve fonksiyonlarını da hedef alan araştırmalar kanser tedavisinde büyük bir başarı elde edilmesini sağlamıştır. Mikroçevreyi oluşturan tüm elemanlar ve bunlar arasındaki etkileşimlerin

moleküler düzeyde tamamıyla anlaşılması kanser tedavisindeki başarının artarak devam etmesini sağlayacaktır.

REFERANSLAR

1. Arneth B. Tumor Microenvironment. *Medicina (Kaunas)*. 2019;56(1):15. Published 2019 Dec 30. doi:10.3390/medicina56010015
2. Adjei IM, Blanka S. Modulation of the tumor microenvironment for cancer treatment: a biomaterials approach. *J Funct Biomater*. 2015;6(1):81-103. Published 2015 Feb 17. doi:10.3390/jfb6010081
3. Spill F, Reynolds DS, Kamm RD, et al. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis. *Curr Opin Biotechnol*. 2016; 40:41-48. doi: 10.1016/j.copbio.2016.02.007
4. Del Prete A, Schioppa T, Tiberio L, et al. Leukocyte trafficking in tumor microenvironment. *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 35:40-47. doi: 10.1016/j.coph.2017.05.004
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0
6. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8(2):98-101.
7. Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression?. *J Theor Biol*. 1982;99(1):31-68. doi:10.1016/0022-5193(82)90388-5.
8. Denton AE, Roberts EW, Fearon DT. Stromal Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1060:99-114.
9. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986;315(26):1650-9.
10. LeBleu VS. Imaging the Tumor Microenvironment. *Cancer J*. 2015;21(3):174-178. doi:10.1097/PPO.0000000000000118
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
12. Tietze JK, Wilkins DE, Sckisel GD, et al. Delineation of antigen-specific and antigen-nonspecific CD8(+) memory T-cell responses after cytokine-based cancer immunotherapy. *Blood*. 2012;119(13):3073-3083. doi:10.1182/blood-2011-07-369736
13. Campbell DJ, Koch MA. Treg cells: patrolling a dangerous neighborhood. *Nat Med*. 2011;17(8):929-930. Published 2011 Aug 4. doi:10.1038/nm.2433.
14. Virchow R. Die Cellularpathologie in Ihrer Begründung auf Physiologische und Pathologische Gewebelehre. Hirschwald, A. Berlin. 1858.
15. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):94-101. doi:10.1016/j.jcma.2017.11.002
16. Li B, Wang JH. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. *J Tissue Viability*. 2011;20(4):108-120. doi:10.1016/j.jtv.2009.11.004
17. Kim J, Bae JS. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6058147. doi:10.1155/2016/6058147

18. Santi A, Kugeratski FG, Zanivan S. Cancer Associated Fibroblasts: The Architects of Stroma Remodeling. *Proteomics*. 2018;18(5-6):e1700167. doi:10.1002/pmic.201700167
19. Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res*. 2010;316(8):1324-1331. doi:10.1016/j.yexcr.2010.02.045
20. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2012;21(3):418-429. doi:10.1016/j.ccr.2012.01.007
21. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*. 2009;324(5933):1457-1461. doi:10.1126/science.1171362
22. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(5):392-401. doi:10.1038/nrc1877
23. Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2019;36(3):171-198. doi:10.1007/s10585-019-09966-1
24. DeFilippis RA, Chang H, Dumont N, et al. CD36 repression activates a multicellular stromal program shared by high mammographic density and tumor tissues. *Cancer Discov*. 2012;2(9):826-839. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0107
25. Bachem MG, Schneider E, Gross H, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*. 1998;115(2):421-432. doi:10.1016/s0016-5085(98)70209-4.
26. Yin C, Evason KJ, Asahina K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest*. 2013;123(5):1902-1910. doi:10.1172/JCI66369
27. Ishii G, Sangai T, Oda T, et al. Bone-marrow-derived myofibroblasts contribute to the cancer-induced stromal reaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(1):232-240. doi:10.1016/s0006-291x(03)01544-4.
28. Direkze NC, HodiVala-Dilke K, Jeffery R, et al. Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts. *Cancer Res*. 2004;64(23):8492-8495. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1708
29. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest*. 2002;110(3):341-350. doi:10.1172/JCI15518
30. Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res*. 2007;67(21):10123-10128. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-3127
31. Brittan M, Hunt T, Jeffery R, et al. Bone marrow derivation of pericyptal myofibroblasts in the mouse and human small intestine and colon. *Gut*. 2002;50(6):752-757. doi:10.1136/gut.50.6.752
32. Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, et al. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression [published correction appears in *PLoS One*. 2013; 8(3). doi:10.1371/annotation/4a-b4c130-16cb-41f0-9507-b00ce070fbc6]. *PLoS One*. 2009;4(4): e4992. doi: 10.1371/journal.pone.0004992
33. Madar S, Goldstein I, Rotter V. Cancer associated fibroblasts--more than meets the eye. *Trends Mol Med*. 2013;19(8):447-453. doi:10.1016/j.molmed.2013.05.004
34. Hu M, Yao J, Carroll DK, et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell*. 2008;13(5):394-406. doi:10.1016/j.ccr.2008.03.007
35. Liao D, Luo Y, Markowitz D, et al. Cancer associated fibroblasts promote tumor growth and metastasis by modulating the tumor immune microenvironment in a 4T1 murine breast cancer model. *PLoS One*. 2009;4(11):e7965. Published 2009 Nov 23. doi:10.1371/journal.pone.0007965
36. Erez N, Truitt M, Olson P, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner [published correction appears in *Cancer Cell*. 2010 May 18;17(5):523. Arron, Sarah Tuttleton [added]]. *Cancer Cell*. 2010;17(2):135-147. doi:10.1016/j.ccr.2009.12.041.
37. Augsten M. Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment. *Front Oncol*. 2014;4:62. Published 2014 Mar 27. doi:10.3389/fonc.2014.00062
38. Maris P, Blomme A, Palacios AP, et al. Asporin Is a Fibroblast-Derived TGF- β 1 Inhibitor and a Tumor Suppressor Associated with Good Prognosis in Breast Cancer. *PLoS Med*. 2015;12(9):e1001871. Published 2015 Sep 1. doi:10.1371/journal.pmed.1001871
39. Vázquez-Villa F, García-Ocaña M, Galván JA, et al. COL11A1/(pro)collagen 11A1 expression is a remarkable biomarker of human invasive carcinoma-associated stromal cells and carcinoma progression. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2213-2222. doi:10.1007/s13277-015-3295-4
40. Yeung TL, Leung CS, Mok SC. CAF reprogramming inhibits ovarian cancer progression. *Cell Cycle*. 2014;13(24):3783-3784. doi:10.4161/15384101.2014.988106
41. Osuala KO, Sameni M, Shah S, et al. Il-6 signaling between ductal carcinoma in situ cells and carcinoma-associated fibroblasts mediates tumor cell growth and migration. *BMC Cancer*. 2015;15:584. Published 2015 Aug 13. doi:10.1186/s12885-015-1576-3
42. Dumont N, Liu B, Defilippis RA, et al. Breast fibroblasts modulate early dissemination, tumorigenesis, and metastasis through alteration of extracellular matrix characteristics. *Neoplasia*. 2013;15(3):249-262. doi:10.1593/neo.121950
43. Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*. 1999;59(19):5002-5011. doi:10.1186/bcr138
44. Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(1):112-120. doi:10.1136/gutjnl-2012-302529
45. Üçgöl İ, Aras S, Elibüyük U. Ekstraselüler matris yapısı ve görevleri. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering*, 2018, 23:295-305
46. Järveläinen H, Sainio A, Koulu M, et al. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2009;61(2):198-223. doi:10.1124/pr.109.001289

47. Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Dis Model Mech.* 2011;4(2):165-178. doi:10.1242/dmm.004077
48. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 24):4195-4200. doi:10.1242/jcs.023820
49. Souza-Fernandes AB, Pelosi P, Rocco PR. Bench-to-bedside review: the role of glycosaminoglycans in respiratory disease. *Crit Care.* 2006;10(6):237. doi:10.1186/cc5069
50. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol.* 2012;196(4):395-406. doi:10.1083/jcb.201102147
51. Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Med.* 2008; 6:11. Published 2008 Apr 28. doi:10.1186/1741-7015-6-11
52. Liu T, Zhou L, Li D, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Build and Secure the Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:60. Published 2019 Apr 24. doi:10.3389/fcell.2019.00060
53. Lee E, Pandey NB, Popel AS. Crosstalk between cancer cells and blood endothelial and lymphatic endothelial cells in tumour and organ microenvironment. *Expert Rev Mol Med.* 2015;17:e3. Published 2015 Jan 30. doi:10.1017/erm.2015.2
54. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298-307. doi:10.1038/nature10144
55. Morikawa S, Baluk P, Kaidoh T, et al. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol.* 2002;160(3):985-1000. doi:10.1016/S0002-9440(10)64920-6
56. Cao Y. Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2013;18(4):478-489. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.008
57. Dellavalle A, Maroli G, Covarello D, et al. Pericytes resident in postnatal skeletal muscle differentiate into muscle fibres and generate satellite cells. *Nat Commun.* 2011;2:499. Published 2011 Oct 11. doi:10.1038/ncomms1508
58. Paiva AE, Lousado L, Guerra DAP, et al. Pericytes in the Premetastatic Niche. *Cancer Res.* 2018;78(11):2779-2786. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3883
59. Mills SJ, Cowin AJ, Kaur P. Pericytes, mesenchymal stem cells and the wound healing process. *Cells.* 2013;2(3):621-634. Published 2013 Sep 16. doi:10.3390/cells2030621
60. Tian X, Hu T, Zhang H, et al. Vessel formation. De novo formation of a distinct coronary vascular population in neonatal heart. *Science.* 2014;345(6192):90-94. doi:10.1126/science.1251487
61. Chen YT, Chang FC, Wu CF, et al. Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2011;80(11):1170-1181. doi:10.1038/ki.2011.208
62. Hosaka K, Yang Y, Seki T, et al. Pericyte-fibroblast transition promotes tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(38):E5618-E5627. doi:10.1073/pnas.1608384113
63. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(1):24-37. doi:10.1038/nrc1782
64. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol.* 2013;14(10):1014-1022. doi:10.1038/ni.2703
65. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 23):5591-5596. doi:10.1242/jcs.116392
66. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):298-306. Published 2012 Mar 15. doi:10.1038/nrc3245
67. Hsieh CS, Lee HM, Lio CW. Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(3):157-167. Published 2012 Feb 10. doi:10.1038/nri3155
68. Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4⁺ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res.* 2011;71(10):3505-3515. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-4316
69. Coronella JA, Telleman P, Kingsbury GA, et al. Evidence for an antigen-driven humoral immune response in medullary ductal breast cancer. *Cancer Res.* 2001;61(21):7889-7899.
70. Tachibana T, Onodera H, Tsuruyama T, et al. Increased intratumor Valpha24-positive natural killer T cells: a prognostic factor for primary colorectal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11(20):7322-7327. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0877.
71. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(5):235-251. doi:10.1097/PAP.0000000000000162
72. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):311-335. doi:10.1097/PAP.0000000000000161
73. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010;141(1):39-51. doi:10.1016/j.cell.2010.03.014
74. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell.* 2006;124(2):263-266. doi:10.1016/j.cell.2006.01.007.
75. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(1):71-78. doi:10.1038/nrc1256

76. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(4):259-270. doi:10.1038/nri2528
77. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(1):23-35. doi:10.1038/nri978
78. Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood.* 2004;104(8):2224-2234. doi:10.1182/blood-2004-03-1109
79. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):953-964. doi:10.1200/JCO.2005.12.172
80. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):1069-1074. doi:10.1677/ERC-08-0036
81. Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(2):231-237. doi:10.1016/j.coi.2010.01.009
82. Tanaka K, Kurebayashi J, Sohda M, et al. The expression of monocyte chemoattractant protein-1 in papillary thyroid carcinoma is correlated with lymph node metastasis and tumor recurrence. *Thyroid.* 2009;19(1):21-25. doi:10.1089/thy.2008.0237
83. Bailey C, Negus R, Morris A, et al. Chemokine expression is associated with the accumulation of tumour associated macrophages (TAMs) and progression in human colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24(2):121-130. doi:10.1007/s10585-007-9060-3
84. Saji H, Koike M, Yamori T, et al. Significant correlation of monocyte chemoattractant protein-1 expression with neovascularization and progression of breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(5):1085-1091. doi:10.1002/1097-0142(20010901)92:5<1085::aid-cncr1424>3.0.co;2-k
85. Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev.* 2016;273(1):329-343. doi:10.1111/imr.12459
86. Wu WC, Sun HW, Chen HT, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells are myeloid-biased in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(11):4221-4226. doi:10.1073/pnas.1320753111
87. Pekarek LA, Starr BA, Toledano AY, Schreiber H. Inhibition of tumor growth by elimination of granulocytes. *J Exp Med.* 1995;181(1):435-440. doi:10.1084/jem.181.1.435
88. Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(33):12493-12498. doi:10.1073/pnas.0601807103
89. Shojaei F, Singh M, Thompson JD, et al. Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(7):2640-2645. doi:10.1073/pnas.0712185105
90. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):4895-4900. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0760
91. Youn JI, Gabrilovich DI. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *Eur J Immunol.* 2010;40(11):2969-2975. doi:10.1002/eji.201040895
92. Corrêa LH, Corrêa R, Farinasso CM, et al. KG. Adipocytes and Macrophages Interplay in the Orchestration of Tumor Microenvironment: New Implications in Cancer Progression. *Front Immunol.* 2017;8:1129. Published 2017 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2017.01129
93. Park J, Morley TS, Kim M, et al. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):455-465. doi:10.1038/nrendo.2014.94
94. Xiong Y, McDonald LT, Russell DL, et al. Hematopoietic stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment. *World J Stem Cells.* 2015;7(2):253-265. doi:10.4252/wjsc.v7.i2.253
95. Behan JW, Yun JP, Proektor MP, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res.* 2009;69(19):7867-7874. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0800
96. Dirat B, Bochet L, Dabek M, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res.* 2011;71(7):2455-2465. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3323
97. Arendt LM, McCready J, Keller PJ, et al. Obesity promotes breast cancer by CCL2-mediated macrophage recruitment and angiogenesis. *Cancer Res.* 2013;73(19):6080-6093. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0926
98. Santander AM, Lopez-Ocejo O, Casas O, et al. Paracrine Interactions between Adipocytes and Tumor Cells Recruit and Modify Macrophages to the Mammary Tumor Microenvironment: The Role of Obesity and Inflammation in Breast Adipose Tissue. *Cancers (Basel).* 2015;7(1):143-178. Published 2015 Jan 15. doi:10.3390/cancers7010143
99. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(2):107-115. doi:10.1038/nrd3055
100. Andarawewa KL, Motrescu ER, Chenard MP, et al. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. *Cancer Res.* 2005;65(23):10862-10871. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1231
101. Iyengar P, Espina V, Williams TW, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1163-1176. doi:10.1172/JCI23424
102. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011;17(11):1498-1503. Published 2011 Oct 30. doi:10.1038/nm.2492
103. Ersöz E, Can OB, Uzunoğlu S. Ekzomların kanserdeki rolü. *CBU-SBED,* 2016, 2(5): 144-152

104. Zhang X, Yuan X, Shi H, et al. Exosomes in cancer: small particle, big player. *J Hematol Oncol*. 2015;8:83. Published 2015 Jul 10. doi:10.1186/s13045-015-0181-x
105. Wallace SR, Oken MM, Lunetta KL, et al. Abnormalities of bone marrow mesenchymal cells in multiple myeloma patients. *Cancer*. 2001;91(7):1219-1230. doi:10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1219::aid-cnc-r1122>3.0.co;2-1
106. Bergfeld SA, DeClerck YA. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(2):249-261. doi:10.1007/s10555-010-9222-7
107. McLean K, Gong Y, Choi Y, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. *J Clin Invest*. 2011;121(8):3206-3219. doi:10.1172/JCI45273
108. Kidd S, Spaeth E, Klopp A, et al. The (in) auspicious role of mesenchymal stromal cells in cancer: be it friend or foe. *Cytotherapy*. 2008;10(7):657-667. doi:10.1080/14653240802486517
109. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One*. 2010;5(4):e10088. Published 2010 Apr 26. doi:10.1371/journal.pone.0010088