

## Bölüm 9

# İNVAZYON VE METASTAZ

Ayşe KUTLUHAN DOĞAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser hastalarının prognozunu etkileyen en önemli olay, tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz geliştirmesidir. Tümör hücrelerinin metastaz yapması birbirini takip eden bazı olayların gerçekleşmesi sonucunda oluşur. Bu aşamalar büyük ölçüde kanserin morbidite ve mortalitesinden sorumlu olan, uzak organlarda sekonder tümör oluşumuna yol açmaktadır.

Tümör hücreleri kendilerini çevreleyen dokuları penetre etme yeteneği kazandığında invazyon süreci de başlatılmış olur. Hareketli tümör hücreleri bazal membran ve ekstrasellüler matriksi (ECM) geçtikten sonra lenfatik ya da vasküler dolaşıma yayılırlar. Bu sürece **intravazasyon** denir. Metastatik hücrelerin daha sonraki seyahati ise dolaşım sistemi boyunca vasküler bazal membranın ve ECM'nin geçildiği **ekstravazasyon** sürecidir. Sonunda bu hücreler yeni yerlerine gelecekler ve çoğalarak sekonder tümör dokusunu oluşturacaklardır. Tümör hücrelerinin invazyonu ile ilgili mekanizmaların tanımlanması ve anlaşılması üzerine yapılan çalışmalara odaklanmak tümörün ilerlemesinin sınırlandırılmasına yardımcı olabilir ve sonuç olarak birçok kanser hastasının ölümünü azaltabilir.

### METASTAZ

Metastaz, tümörün köken aldığı yerden uzak doku ve organlara yayılmasıdır. Bunun sonucunda çoğu kanser hastasının ölümüne neden olan ikincil ve üçüncül yeni kanser odakları oluşur. Kanser tanısı konulduğunda hastaların en azından yarısında klinik olarak saptanabilecek metastaz bulunmaktadır<sup>1</sup>. Bununla birlikte hastaların çok daha fazlası ise geleneksel yöntemler ile teşhis edilemeyen mik-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. S.B.Ü. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, d\_r\_ayse@hotmail.com

araştırma ve klinik sonuçlar, SNAIL1 ve SNAIL2 gibi tipik EMT transkripsiyon faktörlerinin ekspresyon seviyelerinin arttığını doğrulamıştır. Ayrıca, bu sonuçlar sağ kalım veya nüks açısından, daha kötü bir prognoz ile pozitif korelasyon göstermektedir<sup>76</sup>.

Bununla birlikte histolojik olarak incelenen metastatik kanser hücrelerinin primer tümör kaynağı gibi epitelyal fenotip sergilemesi açıklanması gereken bir problemdir. Başka bir deyişle metastatik nodul mezenkimal değildir. Bu durumu açıklamak için birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlardan en popüler olanı ise MET teorisi<sup>77</sup>. Bu modelde, primer tümör odağındaki hücreler kan damarlarına intravaze olabilmek için EMT geçirirler ve daha sonra ekstrasvazyon ile uzak organlara ulaşırlar. Bu uzak organlarda klinik olarak tanımlanabilen kitle oluşturmak ve büyüebilmek için tekrar epitelyal fenotiplerini geri kazanırlar. Bu önerinin embriyonik gelişim sırasında güçlü kanıtları vardır, ancak kanser hastalarında MET'nin ne zaman gerçekleştiği halen tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin ve mikroRNA'ların fazla eksprese edilmelerinin kendiliğinden ortadan kalkması sonucu olmaktadır.

### **Sonuç**

Tümör metastazı tümörden kaynaklanan ölümlerin ana nedenidir. Tümör metastazının kontrol altına alınması, kanser hastalarının yaşam süresini uzatabilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Bu nedenle, tümör metastazı çalışmaları kanserin tedavisinde bizlere yol gösterici olacaktır. Kanser metastazı ve EMT programında ortaya çıkan önemli gelişmeler, tümör malignitesinin biyolojik temeli ile ilgili yeni bakış açıları sağlamıştır. Son bulgular, EMT programının dinamik doğasını vurgulayarak, E-M spektrumu boyunca dizilmiş çeşitli fenotipik hücre gruplarının varlığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, EMT programları ve sorumlu hücre içi kontrol devreleri tarafından düzenlenen tüm durumları tanımlamak için hala sistematik bir çerçeveye sahip değiliz. E-M'nin iki uç noktası arasındaki tüm ara hücre gruplarının tam bir haritasını oluşturmak ve bu biyolojik süreci tek hücre düzeyinde keşfetmek ve bu sonuçlara göre yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç duyulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** invazyon, metastaz, EMT, ECM, EMT belirteçleri

### **KAYNAKLAR**

1. DeVita VT, Jr., Young RC, Canellos GP. Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer*, 1975;35(1):98-110.
2. Feng Z, Yu Q, Zhang T, et al. Updates on mechanistic insights and targeting of tumour metastasis. *J Cell Mol Med*, 2020;24(3):2076-86.
3. Martin TA, Jiang WG. Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta*, 2009;1788(4):872-91.

4. Brooks PC. Cell adhesion molecules in angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev*, 1996;15(2):187-94.
5. Ono M, Torisu H, Fukushi J, et al. Biological implications of macrophage infiltration in human tumor angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999;43 Suppl:S69-71.
6. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am*, 1996;275(3):150-4.
7. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*, 1992;267(16):10931-4.
8. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med*, 2011;17(3):320-9.
9. Conlon GA, Murray GI. Recent advances in understanding the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol*, 2019;247(5):629-40.
10. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer*, 2009;9(4):285-93.
11. Yang Y, Bai ZG, Yin J, et al. Role of c-Src activity in the regulation of gastric cancer cell migration. *Oncol Rep*, 2014;32(1):45-9.
12. Wei CL, Wu Q, Vega VB, et al. A global map of p53 transcription-factor binding sites in the human genome. *Cell*, 2006;124(1):207-19.
13. Muller PA, Vousden KH, Norman JC. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion. *J Cell Biol*, 2011;192(2):209-18.
14. Bendas G, Borsig L. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins. *Int J Cell Biol*, 2012;2012:676731.
15. Schooley AM, Andrews NM, Zhao H, et al. beta1 integrin is required for anchorage-independent growth and invasion of tumor cells in a context dependent manner. *Cancer Lett*, 2012;316(2):157-67.
16. Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: A review. *Int J Cancer*, 2016;138(11):2570-8.
17. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res*, 2006;312(5):549-60.
18. Martin TA, Watkins G, Mansel RE, et al. Hepatocyte growth factor disrupts tight junctions in human breast cancer cells. *Cell Biol Int*, 2004;28(5):361-71.
19. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 2010;141(1):52-67.
20. Hollande F, Blanc EM, Bali JP, et al. HGF regulates tight junctions in new nontumorigenic gastric epithelial cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001;280(5):G910-21.
21. Jiang WG, Bryce RP, Horrobin DF, et al. Regulation of tight junction permeability and occludin expression by polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998;244(2):414-20.
22. Tsukita S, Furuse M. Occludin and claudins in tight-junction strands: leading or supporting players? *Trends Cell Biol*, 1999;9(7):268-73.
23. Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. Antagonistic effect of NK4 on HGF/SF induced changes in the transendothelial resistance (TER) and paracellular permeability of human vascular endothelial cells. *J Cell Physiol*, 2002;192(3):268-75.
24. Hoevel T, Macek R, Mundigl O, et al. Expression and targeting of the tight junction protein CLDN1 in CLDN1-negative human breast tumor cells. *J Cell Physiol*, 2002;191(1):60-8.
25. Ren J, Hamada J, Takeichi N, et al. Ultrastructural differences in junctional intercellular communication between highly and weakly metastatic clones derived from rat mammary carcinoma. *Cancer Res*, 1990;50(2):358-62.
26. Satoh H, Zhong Y, Isomura H, et al. Localization of 7H6 tight junction-associated antigen along the cell border of vascular endothelial cells correlates with paracellular barrier function against ions, large molecules, and cancer cells. *Exp Cell Res*, 1996;222(2):269-74.
27. Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. Loss of occludin leads to the progression of human breast cancer. *Int J Mol Med*, 2010;26(5):723-34.
28. Giepmans BN, van Ijzendoorn SC. Epithelial cell-cell junctions and plasma membrane doma-

- ins. *Biochim Biophys Acta*, 2009;1788(4):820-31.
29. Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2004;4(2):118-32.
  30. Luo J, Lubaroff DM, Hendrix MJ. Suppression of prostate cancer invasive potential and matrix metalloproteinase activity by E-cadherin transfection. *Cancer Res*, 1999;59(15):3552-6.
  31. Vleminckx K, Vakaet L, Jr., Mareel M, et al. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell*, 1991;66(1):107-19.
  32. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta*, 2008;1778(3):572-87.
  33. Breuninger S, Reidenbach S, Sauer CG, et al. Desmosomal plakophilins in the prostate and prostatic adenocarcinomas: implications for diagnosis and tumor progression. *Am J Pathol*, 2010;176(5):2509-19.
  34. Kolegraff K, Nava P, Helms MN, et al. Loss of desmocollin-2 confers a tumorigenic phenotype to colonic epithelial cells through activation of Akt/beta-catenin signaling. *Mol Biol Cell*, 2011;22(8):1121-34.
  35. Derangeon M, Spray DC, Bourmeyster N, et al. Reciprocal influence of connexins and apical junction proteins on their expressions and functions. *Biochim Biophys Acta*, 2009;1788(4):768-78.
  36. Lamiche C, Clarhaut J, Strale PO, et al. The gap junction protein Cx43 is involved in the bone-targeted metastatic behaviour of human prostate cancer cells. *Clin Exp Metastasis*, 2012;29(2):111-22.
  37. Martin TA, Harrison G, Mansel RE, et al. The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003;46(2):165-86.
  38. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 2003;3(5):362-74.
  39. Pankova K, Rosel D, Novotny M, et al. The molecular mechanisms of transition between mesenchymal and amoeboid invasiveness in tumor cells. *Cell Mol Life Sci*, 2010;67(1):63-71.
  40. Lee JA, Bae JW, Woo SU, et al. D2-40, Podoplanin, and CD31 as a Prognostic Predictor in Invasive Ductal Carcinomas of the Breast. *J Breast Cancer*, 2011;14(2):104-11.
  41. Hasebe T, Tamura N, Iwasaki M, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli: significant outcome predictor for patients with invasive ductal carcinoma of the breast who received neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*, 2010;23(4):581-92.
  42. Giampieri S, Manning C, Hooper S, et al. Localized and reversible TGFbeta signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nat Cell Biol*, 2009;11(11):1287-96.
  43. Bernardi MA, Logullo AF, Pasini FS, et al. Prognostic significance of CD24 and claudin-7 immunorexpression in ductal invasive breast cancer. *Oncol Rep*, 2012;27(1):28-38.
  44. Sheehan GM, Kallakury BV, Sheehan CE, et al. Loss of claudins-1 and -7 and expression of claudins-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol*, 2007;38(4):564-9.
  45. Zheng JY, Yu D, Foroohar M, et al. Regulation of the expression of the prostate-specific antigen by claudin-7. *J Membr Biol*, 2003;194(3):187-97.
  46. Chao YC, Pan SH, Yang SC, et al. Claudin-1 is a metastasis suppressor and correlates with clinical outcome in lung adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179(2):123-33.
  47. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009;119(6):1420-8.
  48. Skovierova H, Okajcekova T, Strnadel J, et al. Molecular regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in tumorigenesis (Review). *Int J Mol Med*, 2018;41(3):1187-200.
  49. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*, 2013;27(20):2192-206.
  50. Akhurst RJ, Padgett RW. Matters of context guide future research in TGFbeta superfamily signaling. *Sci Signal*, 2015;8(399):re10.
  51. Papageorgis P. TGFbeta Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition,

- and Metastasis. *J Oncol*, 2015;2015:587193.
52. Ricciardi M, Zanotto M, Malpeli G, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) induced by inflammatory priming elicits mesenchymal stromal cell-like immune-modulatory properties in cancer cells. *Br J Cancer*, 2015;112(6):1067-75.
  53. Wei SC, Fattet L, Tsai JH, et al. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway. *Nat Cell Biol*, 2015;17(5):678-88.
  54. Jiang J, Tang YL, Liang XH. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. *Cancer Biol Ther*, 2011;11(8):714-23.
  55. Lopez-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med*, 2009;1(6-7):303-14.
  56. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol*, 2000;2(2):76-83.
  57. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer*, 2007;7(6):415-28.
  58. Grille SJ, Bellacosa A, Upson J, et al. The protein kinase Akt induces epithelial mesenchymal transition and promotes enhanced motility and invasiveness of squamous cell carcinoma lines. *Cancer Res*, 2003;63(9):2172-8.
  59. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*, 2009;19(2):156-72.
  60. Su J, Yin X, Zhou X, et al. The functions of F-box proteins in regulating the epithelial to mesenchymal transition. *Curr Pharm Des*, 2015;21(10):1311-7.
  61. Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. *Semin Cell Dev Biol*, 2015;40:60-71.
  62. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*, 2006;172(7):973-81.
  63. Kuo YC, Su CH, Liu CY, et al. Transforming growth factor-beta induces CD44 cleavage that promotes migration of MDA-MB-435s cells through the up-regulation of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *Int J Cancer*, 2009;124(11):2568-76.
  64. Wu S, Liu S, Liu Z, et al. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers. *PLoS One*, 2015;10(4):e0123976.
  65. Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol*, 2012;22(3):194-207.
  66. Heerboth S, Housman G, Leary M, et al. EMT and tumor metastasis. *Clin Transl Med*, 2015;4:6.
  67. Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med*, 2013;19(11):1438-49.
  68. Bullock MD, Sayan AE, Packham GK, et al. MicroRNAs: critical regulators of epithelial to mesenchymal (EMT) and mesenchymal to epithelial transition (MET) in cancer progression. *Biol Cell*, 2012;104(1):3-12.
  69. Luo M, Li Z, Wang W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett*, 2013;333(2):213-21.
  70. Sarkar S, Horn G, Moulton K, et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci*, 2013;14(10):21087-113.
  71. Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008;9(3):219-30.
  72. Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR-200 feedback loop--a motor of cellular plasticity in development and cancer? *EMBO Rep*, 2010;11(9):670-7.
  73. Brabletz S, Bajdak K, Meidhof S, et al. The ZEB1/miR-200 feedback loop controls Notch signaling in cancer cells. *EMBO J*, 2011;30(4):770-82.
  74. Ma L, Young J, Prabhala H, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol*, 2010;12(3):247-56.

75. Ozawa M, Kobayashi W. Reversibility of the Snail-induced epithelial-mesenchymal transition revealed by the Cre-loxP system. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015;458(3):608-13.
76. Jouppila-Matto A, Tuhkanen H, Soini Y, et al. Transcription factor snail1 expression and poor survival in pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol*, 2011;26(4):443-9.
77. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002;2(6):442-54.