

# Metastazların Moleküler Mekanizmaları

## Molecular Mechanisms of Metastases

Ethem GÖKSU, Saim KAZAN

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

### ÖZ

Santral sinir sistemi (SSS) metastazları, kanser hastalarındaki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Etkin tedavileri için hastalığın ve metastatik sürecin biyolojilerinin anlaşılması çok önemlidir. Yazının amacı periferik kanserlerin SSS metastazlarının kanser biyolojisi konusundaki gelişmeleri özetlemektir. Tümör hücrelerinin ana kaynağından çıkıp, beyne göçü ve burada yeni lezyonlar oluşturması “metastatik süreç” olarak tanımlanır. Bu süreçler tek tek ele alınacaktır. Kanser hücrelerinin metastaz yapmaları epitelial-mezenkimal geçiş olarak isimlendirilen genetik yeniden programlanma sonrasında başlar, tümör stroması ile interaksiyon sağlayan tümör hücreleri önce lokal invazyon sağlar, sonrasında da tümör vasküler yatağa ulaşır ve uzak noktalara gider. Metastaz süreci iki aşamadan oluşur. İntravazasyon, diseminasyon ve ekstrasvazasyon safhalarını içeren “migrasyon” ilk aşama, “kolonizasyon” ise ikinci aşamadır. Bu hedeflerde tümörün kendisi için uygun alan bularak büyümeye başlaması da beynin sağladığı mikroçevre ile tümör hücrelerinin etkileşimi sonucunda olur. Metastatik süreçteki moleküler yolların iyi anlaşılması, daha etkin önlem ve tedavilerin geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kanser, Beyin metastazı, Metastatik süreç

### ABSTRACT

Metastases to the central nervous system (CNS) remain a major cause of morbidity and mortality in patients with systemic cancer. To improve the treatments, one must first understand the biology of the metastatic process. The aim of this review is to summarize the most up to date understanding of the metastatic process. The mobilization of tumor cells from their site of origin, their migration to the brain and formation of metastatic lesions is called the “metastatic process”. This paper will discuss the molecular processes of metastasis. The metastatic process starts with the epithelial to mesenchymal transition which is followed by local invasion. When tumor cells access the vasculature they can reach their distal metastatic site. The metastatic process involves migration and colonization. Migration consists of intravasation, dissemination and extravasation. Further growth at the metastatic site depends on the interaction between tumor cells and the brain microenvironment. Better understanding of the metastatic process is important to design better preventive and therapeutic methods.

**KEYWORDS:** Cancer, Brain metastasis, Metastatic process

### ■ GİRİŞ

Metastatik beyin tümörleri (MBT) beyinde hematogen yayılım ya da komşu dokulardan doğrudan invazyon sonucu ortaya çıkabilir. MBT beyinde en sık görülen tümörlerdir ve ABD’de her yıl 200.000 yeni olgu tanı almaktadır. Tüm kanser metastazlarının %25’ini oluşturmakta

ve tüm erişkin kanser hastalarının %20-40’ında izlenebilmektedir. Kökenine bakıldığında olguların %40-50’sinin akciğer, %15-20’sinin meme, %5-10’unun cilt, %4-6’sının da gastrointestinal kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda MBT sıklığındaki artış, gerek görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, gerekse de primer tümörün daha etkin tedavisi sonucu sağ kalımın uzamasıyla açıklanmaktadır (24).



**Yazışma adresi:** Ethem GÖKSU  
**E-posta:** ethemgoksu@myynet.com

MBT'lerinin büyük çoğunluğu serebral hemisferlerde (%80), daha az bölümü de serebellum (%15) ve beyin sapında (%5) görülmektedir. Bu tümörler gri-beyaz madde bileşkesinde ve watershed alanlarda yerleşme eğilimi göstermektedirler. Bu bölgelerdeki düşük kan akımı nedeniyle dolaşımdaki tümör hücreleri kapiller yatakta birikmekte, sonrasında da büyüyerek belirti veren lezyonları oluşturmaktadır. Klinik belirtileri arasında; artmış kafa içi basıncı sonucu baş ağrısı, bilişsel yetilerde bozulma, epilepsi ya da fokal nörolojik defisitler sayılabilir. Klinik belirti ve bulgular, beyin dokusunun tümör tarafından harabiyeti veya yer değiştirmesi, peritümöral ödem ile çevre beyaz cevher bütünlüğünün bozulması, kafa içi basınç artışı ve serebral kan akımında azalma neticesinde ortaya çıkar (6,24).

Geleneksel olarak metastatik yayılımın, birincil tümörün lokal ilerlemesinden sonra ortaya çıkan geç dönem bir aktivite olduğu düşünülmektedir. Bu, bazı tümörler için doğru olsa da yeni bulgular, birincil ve metastatik hastalığın birbirine paralel ilerlediğine işaret etmektedir. Aslına bakılırsa, yeni tanı almış erken evre kanserlerde dolaşımda tümör hücreleri tespit edilebilmekte, ancak klinikte beyin metastazi, birincil tümör tanısından çok sonra izlenebilmektedir (5).

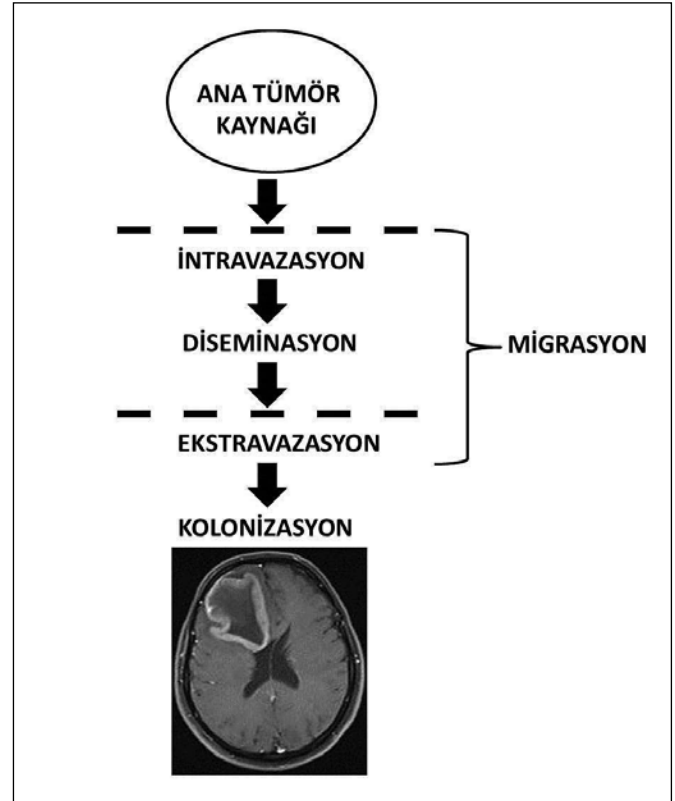
## ■ METASTATİK BEYİN TÜMÖRLERİNİN MOLEKÜLER PATOGENEZİ

Bir metastazın gelişebilmesi için tümör hücrelerinin primer kitleden ayrılıp, çevre dokuya invazyonu ile başlayan bir dizi süreci tamamlaması gerekmektedir. Metastaz süreci iki aşamadan oluşmaktadır; ilki, intravazasyon, diseminasyon ve ekstrasvazasyon safhalarını içeren migrasyon, ikincisi de kolonizasyondur (Şekil 1) (24).

Tümör hücreleri genetik olarak heterojen olup, metastaz yapma potansiyelleri de değişkendir. Tümör hücreleri normal doku organizasyonundan kopup, hipoksi, yetersiz besin kaynağı, hipoperfüzyon, savunma sistemi gibi çevresel zorluklara rağmen uzak bölgelere metastaz yapabilirler. Metastatik süreçte hücrelerin, çevre dokulara invazyon, yayılım, yeni doku bölümlerine yapışma ve yeni damar oluşumunu başlatabilme özellikleri mevcuttur. Ayrıca bu hücreler, apoptozis direncini de içeren mekanizmalar yoluyla hücre çoğalmasını inhibe eden faktörlerden sıyrılabilme kabiliyetine de sahiptir (11).

Normal dokuda yapısal bütünlüğün tesis edilmesi için epitel hücreleri bir takım proteinler ile sıkı birliktelik gösterir. E-kaderinler gibi bu tarzda proteinlerin etkinliğinin kırılması artmış metastatik potansiyel ile ilişkilidir. İnvazyon gösteren tümör hücreleri epitel bazal membranı parçalayan protein yıkıcı enzimler salgırlar. Göç eden hücreler sonrasında dolaşıma katılabilmek için ince duvarlı damarların endotel bazal membranını kateder. Kapiller yatakta yoğunlaşan ve bulunduğu doku parankimine ulaşma imkanı bulan hücreler anjiyogenik programları başlatırlar ve çoğalırlar (16).

Primer tümör dokusu içinde kanser kök hücresi, kısmen farklılaşmış progenitör hücreler, tam farklılaşmış ve son aşamaya gelmiş hücreler gibi farklı seriler bulunmaktadır. Kanser kök hücreleri, ekstraselüler matriksin (ESM) parçalanması, kan damarları ve lenf nodüllerinin invazyonu, göç, damar dışına çıkıp, yeni yerleşkede çoğalabilme gibi özellikleriyle primer tümörün malignite potansiyelinin artışına katkıda bulunur (17).



Şekil 1: Metastatik sürecin aşamaları.

## Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMG)

EMG, hücrelerin farklılaşma, uzak odağa göç ve yeni bir yapılanmayı oluşturacak asıl hücreye yeniden farklılaşma sürecini içeren geçici ve geriye dönüşümlü bir fenomendir. EMG'yi harekete geçiren uyarılar içeriden (gen mutasyonları) yahut dışarıdan (büyüme faktörleri) olabilir. Farklılaşma, EMG'yi uyaran transkripsiyon faktörlerinin salınımı ile başlar ve böylelikle epitel hücreler, invazyon, apoptozise direnç ve yayılım kapasitesine sahip mezenkimal türevlerine dönüşür. EMG, kanser kök dışı hücrelere de kanser kök hücresi gibi invazyon, primer tümörden uzak odağa yayılım gibi nitelikler kazandırır (7).

## Tümör Stroması ile Etkileşim

Kanserin ilerlemesi komşu stroma içindeki hücrelerin parakrin uyarılarla harekete geçmesiyle olur. Bu stromal hücreler arasında öne çıkanları; kanserle ilişkili fibroblastlar ve perisitlerdir. Kanserle ilişkili fibroblastlar; yüksek miktarda dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGFB), hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve interlökin 6 (IL-6) salınımı yaparlar (20).

## Lokal İnvazyon

Fenotipik olarak saldırgan klon geliştiğinde tümör ESM boyunca yayılır ve damar sistemini katederek dolaşıma katılır. Tümör hücreleri dolaşıma katılmak için damar bazal membranını geçmelidir. Bu süreç, hücrelerarası etkileşimi düzenleyen bir dizi protein kompleksi ve ESM yıkımına neden olan proteolitik

enzimlere bağımlıdır. Matriks metaloproteinazları (MMP) 20 proteolitik enzim içeren bir ailedir ve metastazda ESM yıkımındaki işlevleri iyi bilinmektedir. Ekspresyonları, sitokinler ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan ESM metaloproteinaz uyarıcısı yoluyla düzenlenir. Uyarımı ile ESM yıkımı ve tümör hücrelerinin göçü hızlanır. MMP aktivitesinin tümörün invaziv özelliği, metastaz ve olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10,23). E-kaderin-katenin moleküler kompleksi normal ve tümöral hücre mimarisi açısından esas teşkil eder. Hücre polaritesi ve organizasyonunu belirleyen hücre-hücre yapışması için bir aracıdır. Kaderin molekülleri bir diğeri ile etkileşime geçen hücre membranı glikoproteinleridir. Metastazlarda tümör hücre dizileri birbirlerine temas edemez, organizasyonları bozulur ve tümör kitlesinden ayrılabilir hale gelirler. İnfiltratif tümörlerde katenin ve E-kaderin genlerinde mutasyon vardır ve bu da prognozu menfi kılmaktadır. E-kaderin promoter bölgesindeki deoksiribonükleik asit (DNA) hipermetilasyonu ile ekspresyonun bozulması veya tamamen ortadan kalkması, çoğu metastatik kanserde sıkça karşılaşılan bir bulgudur (2).

İntegrinler, ESM'i hücre iskeletine bağlayan, tümör invazyonu ve göçünde önemli rolü olan proteinleridir. İntegrinlerin, EMG, invazyon, hücre göçü, anjiogenez ve çoğalma aşamalarında anahtar rolü olduğu düşünülmektedir (9). Tümör hücre membranı özellikleri de tümörün invaziv ve göç kabiliyetine katkı sağlayabilir. Khaitan ve ark.nın yaptığı bir meme kanseri beyin metastazı çalışmasında, KCNMA1 geni (kalsiyum-potasyum kanalı kodlayan) artmış ekspresyonunun invaziv özelliği ve transendotelial göçü artırdığı gösterilmiştir (12). Yine akuaporinlerin, tümör göçünü kolaylaştırma ve anjiogenez üzerine etkileri vardır (28). Metastatik sürecin intravazasyon aşamasında işlevi olan birtakım tümör baskılayıcı genler de araştırmaya değer bulunmuştur. Bunların içinde en iyi bilineni kromozom 1 üzerinde bulunan KISS-1 genidir. Lee ve Welch, KISS-1 ekspresyonu artışının melanom ve meme kanseri metastazlarını baskılayabildiğini ortaya koymuştur (15). KAI 1, 11p11.2 kromozom bölgesinde bulunan diğer bir tümör baskılayıcı genidir ve tümör hücrelerinin yapışma, göç, çoğalma ve farklılaşmasının düzenlenmesi gibi işlevleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, prostat, meme ve melanom metastazlarının progresyonunda negatif bir ilişki mevcudiyeti ortaya konmuştur (25).

### Yayılım

Bazı tümör tipleri organa has bir yayılım şekli gösterir. Örneğin; prostat kanserleri sıklıkla kemiğe, melanom, akciğer, karaciğer ve beyine yayılır. Stephen Paget ilk kez kanser hücrelerinin özgül bir bölgeye yayılma eğiliminin iki faktöre bağlı olduğunu öne sürmüştür ki bunlardan ilki kanser hücresi ("seed"), diğeri ise yayıldığı organın çevresidir ("soil"). Patolog James Ewing ise birincil tümör ile özgül organ arasındaki dolaşım şeklinin, organa has metastatik yayılımların çoğunu açıklamada yeterli olduğunu iddia etmiştir. Daha yeni bir hipotez ise; kanser hücrelerinin esas tümör sahasından aktive fibroblastlar gibi kendi stromal içeriklerini ("soil") yayıldıkları bölgeye beraberinde getirdikleridir (6).

Tümör kendi mikroçevresini aşıp damar ya da lenfatiklere ulaştığında baskılı bir ortamda varlığını idame etmek zorun-

dadır. Tümör hücreleri bu ortamda iskeletlerini güçlendirir ve damar duvarına yapışırlar. Ayrıca tümör hücreleri, makrofajlara ait; morfolojik görünüm, yüzey adezyonu, fagositoz, lipid muhteviyatı gibi pek çok özelliği ortaya koymakta ve özgül olarak makrofajlar tarafından eksprese edilen bir takım genleri kodlamaktadır. Muhtemeldir ki, bu moleküllerin ekspresyonu ile tümör hücreleri makrofajları taklit edip, immün sistemden kaçabilmekte ve damar içerisinde yolunu sürdürebilmektedir. Hedef doku endoteline yapışırken de tümör hücreleri makrofajlar gibi davranır ve yalancı ayakçıklar oluşturarak hücreler arası bağlantılara tutunur. İlave olarak, kanser hücreleri taşıdıkları yüzey doku proteinleri nedeniyle trombositlerin de ilgisini çekmekte, bu da onları immün sistemden korumaktadır (14).

### Ekstravazasyon

Metastatik döngüde bir sonraki adım tümör hücrelerinin kan dolaşımı yoluyla taşındıkları organın damar yatağında birikmeleri, sonrasında da damar dışına çıkarak, çoğalıp, metastaz oluşturmaları aşamasıdır. Bu aşama için öne sürülen bir teori; tümör hücre grupları ve beyin arasında, tümör hücrelerindeki henüz net çözümlenememiş, beyne özgü bir güdüm yeteneği ile doğrudan nörotropik iletişimin olduğudur. Bir takım kemokin/reseptör sistemlerinin neoplastik hücrelerin esas tümör sahasından metastatik hedefe güdümünde rol aldığı düşünülmektedir. Farklı odaklardan beyin metastazı olan 56 hastalık bir çalışmada Salmaggi ve ark., CXCL12'nin tümör hücreleri ve tümör damarları tarafından eksprese edildiğini ve bu ekspresyonun kısa sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir (22). Beyne özgül meme kanseri metastazı hücre serilerinde tanımlanan diğer bir aracı olan ısı-şok proteinin de (HSP27) metastatik hedefe güdümü kolaylaştırdığı düşünülmektedir (18). Carbonell ve ark.nın "vasküler co-option" olarak tanımladığı süreçte, tümör hücreleri, bariz metastatik lezyon ortaya çıkmadan önce mevcut damarların dış çeperi boyunca çoğalmakta ve mikrometastazlar oluşturmaktadır ("perivasküler soil"). Buna göre damar yatağının tümör hücreleri için bir ekim alanı olduğu, böylelikle de beyin parankimini infiltre edebildikleri düşünülmektedir (3). Saito ve ark., kan damarlarının dış yüzeyinde bulunan pia-gliyal membranın, tümör hücrelerinin yayılımı için bir katlantı oluşturduğunu göstermişlerdir (21).

Neoplastik hücrelerin hiyaluronat matriks ligandı yoluyla metastaz bölgesindeki endotele yapışmasına kromozom 11p11.2'de bulunan CD44 aracılık eder. Bazı tiroid, melanom ve meme metastazı olgularında artmış regülasyonu izlenmektedir. Primer beyin tümörleri CD44 standart formunu eksprese ederken, metastatik lezyonlar gen ürününün sadece "splicing" türünü eksprese ederler ki bu da klinik açıdan muhtemel bir tümör belirteci olabilir (8).

Beyin parankiminin invazyonu, kromozom 10'da bulunan, tümör baskılayıcı genlerden fosfat ve tensin (PTEN) ya da çoğul ileri kanser (MMAC1) genindeki mutasyon yoluyla olur. PTEN/MMAC gen ürünü, aktin filamanlarıyla etkileşime geçerek hücre göçünü engeller. Buna mukabil, "antisense" mutasyonunda hücre göçü hızlanır (26).

### Kan-Beyin Bariyeri

Kan-beyin bariyeri (KBB), sistemik dolaşım ve beyin parankimi

arasında seçici bir engeldir. Damarların iç yüzeyini döşeyen özelleşmiş endotel hücreleri, bazal membran, perisitler ve astrosit son ayakları bu yapıyı oluşturur. Hücreler arasındaki sıkı bağlantılar sayesinde iyonlar ve küçük moleküllere düşük, büyük moleküller ve peptidlere hemen hiç geçirgenlik göstermez. Lümen ya da lümen dışı membranlar üzerindeki taşıyıcı sistemler küçük hidrofilik moleküllerin geçişini düzenler. KBB, nöral çevreyi korumak için kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri ile birlikte çalışır (19).

Metastatik tümör hücreleri, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları ayrıca astrosit ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimi bozmak suretiyle KBB'yi tahrip edebilir. Kanser hücrelerinin KBB'ni nasıl aşabildikleri net olarak bilinmemektedir. Öne sürülen hipotezlerin çoğu *in vitro* ve *in vivo* modellerdeki gözlemlerden çıkmıştır. İlk olarak tümör hücreleri, bağırsıklık sistemi hücrelerine benzer şekilde endotele yapışır ve perivasküler alana geçer. İkincisi, tümör hücreleri sistemik bağırsıklık sistemi hücrelerine reseptör-ligand etkileşimi yoluyla yapışabilir ve karsin hücreler ile KBB'ni katedebilir. Üçüncüsü de, mekanik olarak damar yatağında duran tümör hücreleri MMP'ler yoluyla endotel hücre duvarında değişime neden olabilir, bu da perivasküler alana geçiş zemin hazırlar (24). Son yıllarda, meme kanseri beyin metastazına aracılık eden 3 gen tanımlanmıştır: Bunlar; Siklooksijenaz-2 (COX-2), epitelyal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ligandı ve heparin bağlayan EGF'dir. Bu genlerin tümör hücrelerinin damar dışına çıkışı ve kolonizasyonuna yardımcı olma gibi işlevleri olduğu öne sürülmektedir (1).

Makroskobik boyuttaki metastatik tümörlerin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) homojen kontrast tutması da KBB'nin bozulduğunun bir işaretidir. Yine MRG'de, endotel hücrelerinden beyin parankimine su ve protein kaçışı neticesinde tümör çevresindeki beyaz cevherde ödem izlenir. Ancak bazı büyük tümörlerde kısmen de olsa bariyer salim olabilir. Ayrıca dolaşımdaki tümör hücrelerinin KBB'ni bozmadan da mikrometastazlar oluşturabildiği bilinmektedir (6).

KBB, metastatik tümörler üzerine etkili pek çok hidrofilik kemoterapötik ilacın geçişi için de engeldir. Kemoterapötik ilaçların çoğu, eğer reseptör aracılı transsitoz ile aktif geçmezse santral sinir sisteminden (SSS) dışarı atılır. İlave olarak KBB, P-glikoprotein (Pgp)/çoklu ilaca direnç proteinleri gibi ilaç atım pompalarını yüksek seviyede içerir ki bunlar bazı kemoterapötik ilaçların aktif olarak beyinden uzaklaştırılmalarına neden olur. Tanı sırasında görülemeyen, KBB'nin salim olduğu mikrometastazlar lokal tedavi sonrası rekürensini sebebi olarak düşünülmektedir. Bu nedenle bazı hastalarda intrakraniyal hastalığın kontrolü için KBB'ne yönelik tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu tedavi stratejilerinde hedefler; bariyerin tahrip edilmesi, KBB'de bulunan endotel hücreleri üzerindeki mevcut reseptörleri kullanarak bariyeri geçebilecek ilaçların tasarlanması veya ilaç atım mekanizmalarının engellenmesi yoluyla ilacın dokudaki yoğunluğunun artırılmasıdır (6).

### **Anjiogenez**

Primer ve metastatik tümörlerin büyümesi yeterli kan dolaşımının sağlanmasıyla mümkündür. Bir tümör kan damarlarını farklı şekillerde oluşturur: bunlar; anjiogenez (mevcut damarlardan

yeni damarların filizlenmesi), vaskülogenez (endotel öncü hücrelerden yeni damar sistemi oluşumu), "co-option" (kanser hücrelerinin mevcut damarlar boyunca çoğalması), "intussusception" (intersitisyel doku kolonlarının mevcut damar lümenine doğru sokulmasıyla damarın yeniden şekillenip genişlemesi), vaskülojenik taklit (kanser hücrelerinin kan damarları boyunca sıralanması), kanser hücrelerinin endotel hücrelerine farklılaşması ve kanser kök hücreye benzer hücrelerin damarın iç yüzeyi gibi bir şekil almasıdır.

Deneysel beyin metastazı modellerinde, tümör hücreleri ile damar bazal membranı arasında aktif bir yapışma mekanizmasının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yine deneysel modeller ve cerrahi doku örneklerinde, metastatik tümör damarlarının, normal beyin dokusuyla mukayese edildiğinde daha kalın çapta olduğu ve daha kalın bir bazal membran yapısı gösterdiği ortaya konmuştur. Bu geniş lümenli, dilate damar yapısının endotel hücre proliferasyonu neticesinde geliştiği düşünülmektedir (4,6).

MBT'lerinin çoğunda tümörün büyümesini sağlayan anjiogenez faktörleri arasında en bilineni vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Deneysel modellerde VEGF reseptörü aktivitesinin engellenmesi ile tümörün belirgin olarak küçüldüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte başka çalışmalarda, VEGF türleri transfekte edilen birtakım hücrelerde metastaz sıklığında artış görülmemesi ya da VEGF reseptör inhibisyonu ile tümörün damar dışına çıkışının engellenmemesi farklı tümör hücreleri ve tipleri arasındaki heterojeniteye işaret etmektedir (4,6).

Kanserde, pro-anjiogenez ve anti-anjiogenez faktörleri arasındaki denge, pro-anjiogenez büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonu lehinedir. Bunun neticesi olarak, yapısal ve işlevsel olarak anormal kan damarlarında, sıklıkla yavaş kan akımı ve artmış geçirgenlik dikkat çekmektedir. Heterojen ve yetersiz kan damarı ağı yüzünden düşük akımlı ve hatta akımın hiç olmadığı alanlar oluşmakta, bu alanlarda da hipoksi, asidoz gibi metabolik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İlave olarak, damar geçirgenliğinin artması sonucu interstisyel alanda artan basınç kemoterapötik ilacın geçişini engellemektedir. Bu yüzden ki metastatik tümör damar yapısındaki moleküler ve hücresel değişikliklerin iyi anlaşılması, kemoterapötik ilaçların etkinliğine yönelik yeni stratejiler geliştirmek adına büyük önem arz eder (6).

### **Beyin Mikroçevresi**

Metastatik tümörler, salgıladıkları faktörler ile uzak bölgeleri etkileyip, metastaz öncesi ortamı hazırlayabilmektedir. Metastaz bölgesinde ise tümör ve stromal hücreler arasında pozitif "feedback" halkaları ya da fasit daireler şeklinde daha yoğun bir etkileşim gerçekleşir. Bu yoğun etkileşimin gerçekleştiği dinamik hücre ve moleküler çevre beyin mikroçevresi ("niche") olarak adlandırılır. Bu çevre, diğer çoğu organdan farklı olarak, kolonizasyon ve proliferasyonu hem hızlandıran, hem de engelleyen bir ortam oluşturur (27).

Metastatik kanser hücreleri beyin dolaşımına girdiklerinde akımın yavaş olduğu kapiller yatak alanlarında durgun hale gelirler. Bu durgun kanser hücreleri, onların çoğalma ve invazyonuna katkıda bulunan endotel hücreleri ile karşılaşır. İlave olarak, birincil tümörle ilişkili fibroblastlar gibi stromal



hücreler de metastatik nodülde bulunur. Bu birlikte yayılan stromal hücreler, tümör hücrelerinin sağ kalımı, çoğalması ve metastaz odağında erken yerleşimini kolaylaştırır. Beyin dokusunun infiltrasyonu sonrası kanser hücreleri, mikroglia ve astrositler gibi bir grup hücreyle karşılaşır. Bu hücreler, beyindeki metastatik kanser hücrelerinin anjiogenez (VEGF), tümör çoğalması (EGF) ve invazyonuna (metaloproteinazlar) doğrudan veya dolaylı etki edebilecek pek çok sitokin, büyüme faktörü, enzim ve reaktif oksijen ürünleri salgılar. Muhtemeldir ki; metastaz sürecinin erken safhalarında, tümör hücrelerince salınan bir dizi faktör ve uyarıya bağlı olarak mikrogliaların koruyucu ve sitotoksik işlevleri arasında bir denge bulunmaktadır (6). Beyindeki temel destek hücreleri olan astrositler, hasara cevap olarak faal duruma geçerler. Harekete geçen reaktif astrositler hipertrofiye uğrar, glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonları artar ve bu süreç “gliozis” olarak adlandırılır. Beyin metastazlarında, tümörden salınan bir takım faktörlerin etkisiyle uzak ya da bölgesel etkileşim yoluyla oluşan gliozisin muhtemel bir kısır döngü senaryosunu başlattığı düşünülmektedir. Reaktif astrositlerin, tümör hücrelerinin çoğalması, sağ kalımı, invaziv yetenek kazanmalarını ve kemoterapi direncini artırdığı gösterilmiştir (13). Güncel bir çalışmada Zhang ve ark., reaktif astrositlerin mikroribonükleik asit (miR)-19a içeren eksozomlar salgıladığını, bu içeriğin de “feedback” mekanizmayla miyeloid hücrelerde PTEN seviyelerini azaltarak onları metastaza sürüklediğini göstermişlerdir (29). Astrositler ayrıca metastatik hücreleri kemoterapötik ilaç etkisinden de koruyabilmektedir. Deneysel çalışmalarda, astrositlerin mevcudiyetinin insan tümör hücrelerinde 5-flourourasil ve siplatinin oluşturduğu apoptozu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Hücreler ayrıldığında bu koruyucu etkinin kaybolması, bu kemoprotektif etkinin, salgılanan faktörlerden ziyade astrositlerin doğrudan teması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (6).

İlave olarak, beyin ekstrasellüler aralığı, hücrel homeostazi sağlayan büyüme faktörlerinden de zengindir. Tümör hücrelerinin, tümör mikroçevresinde bulunan nörotropik faktörler ile aktive olan nörotropin reseptörü içerdikleri gösterilmiştir. Meme kanseri metastazına dair cerrahi doku örneklerinde, tümör dokusu ve komşu beyin parankiminde nöral kök hücreler tanımlanmıştır. Ayrıca metastatik hücrelerin, nöral kök hücrelerin astrositlere farklılaşmasında güçlü bir molekül olan kemik morfogenetik protein (BMP)-2’yi artmış şekilde eksprese ettikleri gözlenmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında, başlangıçta nöral kök hücrelerin tümör büyümesini engellediği ancak zamanla metastatik hücrelerin bundan kaçıp, parakrin BMP-2 iletimi yoluyla kök hücreleri astrositik farklılaşma yoluna yönlendirdiği gösterilmiştir (27).

Nöral çevredeki kanser hücrelerinin, kolonizasyonu kolaylaştıran birtakım faktörlere zaten sahip olduğu ya da bunları bu ortamda sonradan mı kazandığı net değildir. Muhtemeldir ki, primer tümörden, beyin metastazı için özgül mutasyona sahip hücreler kopmakta ya da hücreler, bu nitelikleri yeni mikroçevre şartlarında kazanabilmektedir. Her iki mekanizmanın birlikte de olması mümkündür. Bu sayede, kendileri için uygun saha şartları sağlandığında semptomatik lezyonları oluşturmak üzere ilerleme gösterebilirler. Bununla birlikte, hastanın biyolojisi, uygulanan tedaviler gibi faktörler heterojen klinik tablolara

yol açar. Tüm bunlar, beyin metastazlarının etkin tedavisi için sadece tümör değil, aynı zamanda konağa ait yanıtların da hedeflenmesi gerektiğini göstermektedir (27).

## ■ SONUÇ

Tümör hücrelerinin ana kaynağından ayrılıp, dolaşıma katılması ve beyinde yer kaplayan lezyonlar oluşturma süreci oldukça karmaşık ve halen bilinmeyenlerle doludur. Metastatik sürece katkıda bulunan moleküler ve genetik faktörlerin anlaşılması, çoklu stratejilerle tedavi hedeflerinin oluşturulabilmesine imkan verecektir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Bos PD, Zhang XH, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, Minn AJ, van de Vijver MJ, Gerald WL, Foekens JA, Massagué J: Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 459(7249):1005-1009, 2009
2. Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, Franklin WA: The e-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* 36:115-124, 2002
3. Carbonell WS, Ansoorge O, Sibson N, Muschel R: The vascular basement membrane as “soil” in brain metastasis. *PLoS One* 4(6): e5857, 2009
4. Carmeliet P, Jain RK: Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 473(7347):298-307, 2011
5. Comen E, Norton L, Massague J: Clinical implications of cancer selfseeding. *Nat Rev Clin Oncol* 8:369-377, 2011
6. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK: The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 8(6):344-356, 2011
7. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144:646-674, 2011
8. Harabin-Słowińska M, Słowiński J, Konecki J, Mrówka R: Expression of adhesion molecule CD44 in metastatic brain tumors. *Folia Neuropathol* 36(3):179-184, 1998
9. Hynes RO: Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 110: 673-687, 2002
10. Jääliinojä J, Herva R, Korpela M, Höyhty M, Turpeenniemi-Hujanen T: Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) immunoreactive protein is associated with poor grade and survival in brain neoplasms. *J Neurooncol* 46(1):81-90, 2000
11. Junttila MR, Evan GI: P53-A jack of all trades but master of none. *Nat Rev Cancer* 9: 821-829, 2009
12. Khaitan D, Sankpal UT, Weksler B, Meister EA, Romero IA, Couraud PO, Ningaraj NS: Role of KCNMA1 gene in breast cancer invasion and metastasis to brain. *BMC Cancer* 9:258, 2009
13. Kodack DP, Askoxylakis V, Ferraro GB, Fukumura D, Jain RK: Emerging strategies for treating brain metastases from breast cancer. *Cancer Cell* 27:163-175, 2015
14. Kumar S, Weaver VM: Mechanics, malignancy, and metastasis: The force journey of a tumor cell. *Cancer Metastasis Rev* 28: 113-127, 2009

15. Lee JH, Welch DR: Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 57(12): 2384-2387, 1997
16. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, Chadburn A, Heissig B, Marks W, Witte L, Wu Y, Hicklin D, Zhu Z, Hackett NR, Crystal RG, Moore MA, Hajjar KA, Manova K, Benezra R, Rafii S: Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 7:1194-1201, 2001
17. Marcato P, Dean CA, Pan D, Araslanova R, Gillis M, Joshi M, Helyer L, Pan L, Leidal A, Gujar S, Giacomantonio CA, Lee PW: Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells* 29:32-45, 2011
18. Martín B, Aragüés R, Sanz R, Oliva B, Boluda S, Martínez A, Sierra A: Biological pathways contributing to organ-specific phenotype of brain metastatic cells. *J Proteome Res* 7(3): 908-920, 2008
19. Neuwelt EA: Mechanisms of disease: The blood-brain barrier. *Neurosurgery* 54:131-140, 2004
20. Pietras K, Ostman A: Hallmarks of cancer: Interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res* 316:1324-1331, 2010
21. Saito N, Hatori T, Murata N, Zhang ZA, Nonaka H, Aoki K, Iwabuchi S, Ueda M: Comparison of metastatic brain tumour models using three different methods: The morphological role of the pia mater. *Int J Exp Pathol* 89(1):38-44, 2008
22. Salmaggi A, Maderna E, Calatuzzolo C, Gaviani P, Canazza A, Milanese I, Silvani A, DiMeco F, Carbone A, Pollo B: CXCL12, CXCR4 and CXCR7 expression in brain metastases. *Cancer Biol Ther* 8(17):1608-1614, 2009
23. Stamenkovic I: Extracellular matrix remodelling: The role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 200(4):448-464, 2003
24. Svokos KA, Sallia B, Toms SA: Molecular biology of brain metastasis. *Int J Mol Sci* 15(6):9519-9530, 2014
25. Takaoka A, Hinoda Y, Sato S, Itoh F, Adachi M, Hareyama M, Imai K: Reduced invasive and metastatic potentials of KAI1-transfected melanoma cells. *Jpn J Cancer Res* 89(4):397-404, 1998
26. Tamura M, Gu J, Takino T, Yamada KM: Tumor suppressor PTEN inhibition of cell invasion, migration, and growth: Differential involvement of focal adhesion kinase and p130Cas. *Cancer Res* 59(2):442-449, 1999
27. Termini J, Neman J, Jandial R: Role of the neural niche in brain metastatic cancer. *Cancer Res* 74(15):4011-4015, 2014
28. Verkman AS: Knock-out models reveal new aquaporin functions. *Handb Exp Pharmacol* 190:359-381, 2009
29. Zhang L, Zhang S, Yao J, Lowery FJ, Zhang Q, Huang WC, Li P, Li M, Wang X, Zhang C, Wang H, Ellis K, Cheerathodi M, McCarty JH, Palmieri D, Saunus J, Lakhani S, Huang S, Sahin AA, Aldape KD, Steeg PS, Yu D: Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature* 527(7576):100-104, 2015