



Метастазирането – от молекулата до макроскопската лезия

Тодор М. Попов, Иван Чалъков

*Катедра по ушни, носни и гърлени болести и хирургия на глава и шия
Медицински университет – София*

Резюме:

Целта на студията е да представи обзор върху ролята на биологично активните молекули, участващи в процесите на ангиогенеза за процеса на метастазиране, и начина, по който те променят туморната среда и екстрацелуларния матрикс. Дискутира се важността на матриксните метало-протеинази, съдово-ендотелния растежен фактор и неговите рецептори, както и значението на лимфангиогенезата като част от неоангиогенезата за откъсването и приемането на метастатичния имплант. Описани са отделните етапи на метастазирането, обхващайки последните изследвания върху проблема.

Ключови думи: метастазиране, VEGF, неоангиогенеза, стадий на метастазиране

Abstract:

The purpose of this study is to review the role of biologically active molecules that take part in the processes of tumor angiogenesis and simultaneously in the process of metastasis. Also being discussed is the importance of matrix metalloproteinases, VEGF-A and its receptors and the lymphangiogenesis as part of the process of metastasis being formed and seeded. The distinctive stages of this process are being thoroughly reviewed.

Keywords: metastasis, VEGF, neoangiogenesis, stages of the process of metastasizing

В човешките солидни тумори, статусът на лимфните възли е най-важният индикатор за клиничен изход. В своята мемориална лекция „Карновски“ големият онколог Самуел Хелман говори за еволюцията в разбиранията ни за същността на локорегионалните метастази. Визирайки карцинома на гърдата, той започва своята експозиция с ерата на теорията на Халстед и неговата радикална мастектомия с радикална аксиларна лимфна дисекция, преминавайки през парадигмата на Фишер и завършвайки с модела „Спектрум“. Халстедовото виждане, оформило принципите на онкохирургията през почти целия 20-ти век, приема рака като прогресивно заболяване, изхождащо от първично огнище, което директно се разпространява по лимфните пътища към лимфните възли и оттам метастазира по кръвен път в други органи. Оригиналната формулировка на Халстед още в края на 19. век възприема, че дори разпространението на рака към абдомена и гръбнака е транслимфатично. През 80-те години на 20-ти век и началото на 90-те Кейнс, Крил и в най-пълна степен друг носител на наградата „Карновски“ и съответно почетен лектор Бернард Фишер представят рака като „системно заболяване, което включва сложен спектър на взаимоотношения между организма и тумора, и вариациите в ефективното локорегионално лечение имат малка вероятност да подобрят преживяемостта значимо“. Това се потвърждава от редица изследва-

ния, показващи абсолютна липса на разлика в преживяемостта между пациенти, преминали през различни степени на радикалност на лимфна дисекция, включително и при карциноми на главата и шията, но и меланоми, колоректален и стомашен карцином, карцином на гърдата [1]. Актуалната парадигма за разбирането на карцинома в метастазирането е т. нар. модел „спектър“ – карциномът е хетерогенна болест, която може да се проявява в широк спектър на изява – от болест, която остава локална в протичането си до края, до системно заболяване още при улавянето му. Тази хипотеза разглежда метастазите като функция на туморния растеж и прогресия. Включването на лимфните възли в заболяването не е само лош прогностичен фактор, защото е индикация за по-малигнената характеристика на тумора, но и защото продължителната болест в лимфния басейн е предпоставка за далечни метастази. Този модел противоречи на системната теория по отношение на важността на локорегионалния контрол и терапия и връща важността и значението ѝ. В модела на „спектъра“ големината и еволюцията на генотипа на тумора водят до по-голяма агресивност, увеличен шанс за развитие на далечни метастази, по-големи „доза“ на ракови клетки, изпуснати в кръвното русло, и съответно увеличен шанс за смърт на пациента [2].

Лимфната система на главата и шията е изключително сложна [3, 4]. Лимфата на горните дихателни пътища се дренира от около 300 регионални цервикални лимфни възли, които са разделени според водещата класификация по Робинс [5] в девет лимфни нива [нива I-VI]. Публикуваните проценти на налични лимфни метастази зависят от локализацията на първичния тумор – между 12% за глотисни тумори до над 50% за език и хипофаринкс [6, 7, 8]. Изключително важна характеристика за локорегионалните метастази на карциномите на главата и шията е фактът, че дори малки, клинично незабележими лимфни възли имат екстракапсуларно туморно разрастване [9,10]. Друга характерна особеност е, че това ранно екстракапсуларно разрастване води до намалено натрупване на радионуклиди, с което прави тези методи по-ниско чувствителни. Доминиращият регион на метастазиране на фарингеалните и ларингеалните карциноми е II зона и по-рядко III зона на шията. Карциноми на

предната част на устната кухина се дренират най-често в първа зона и по-рядко в зона две.

Роля на приемната тъкан за метастазирането

Пейджет още през далечната 1889 г. след анализ на секционни данни на пациенти, починали от рак, забелязва, че в зависимост от първичната локализация на тумори местата на метастазиране са напълно различни. Пейдждед достига до извода, че дистрибуцията на метастазите не е случайна и метастаза се развива само когато „семето“ (определени туморни клетки с метастатични възможности) и „почвата“ (органи, които предоставят възможност за растеж на тези туморни клетки) са съвместими. Дефиницията на хипотезата за „семето и почвата“ включва три основни принципа: 1) неоплазмите са биологично хетерогенни; 2) процесите на метастазиране са силно селективни, благоприятстващи преживяването и растежа на малка субпопулация от клетки, които са произлезли и селектирани от неоплазмата-първородственик; 3) Метастатичният процес е зависим от множество двустранни взаимодействия между метастатичните клетки и тъканта приемник.

Самовъзпроизвеждащи се и стволови туморни клетки

Във всяка тъкан, от която може да изходи карцином, зрелите клетки постоянно биват заменяни и попълвани от малка популация от стволови клетки за съответната тъкан. Тези стволови клетки дават началото на значима популация бързо делящи се прогениторни клетки, които в крайна сметка след поредица от деления се трансформират до зрелите клетки на епителната тъкан. Единствените дълго живеещи клетки са стволовите, докато останалите имат живот в рамките на дни до седмици. Скорошни изследвания демонстрират рака като абнормна тъкан, при която туморният растеж е задвижван от популация ракови стволови клетки (cancer stem cells, CSCs), които могат да създават нови подобни ракови стволови клетки, както и нетуморогенни ракови клетки [11,12]. В рязък контраст тези нетуморогенни ракови клетки имат минимален или изобщо нямат капацитет да формират нови туморни клетки.

Нормалните стволови клетки имат две основни характеристики – способността да се самовъз-



произвеждат, т.е. да се разделят и да формират поне една нова стволова клетка, както и да се диференцират в прогениторни и съответно впоследствие в зрели клетки на органа, от който изхождат.

Солидните тумори са съставени от смесена популация от ракови клетки, които формират абнормни структури, които наподобяват нормалните им двойници. Различните клетъчни популации могат да са вследствие както на генетична нестабилност, така и/или на фактори на средата. Друго обяснение може да бъде и гореописаните доказателства за наличието на ракови стволови клетки, така и нетуморогенни ракови прогенитори. И двата типажа ракови клетки съдържат в генотипа си типичните за съответния рак онкогенни мутации, но популацията от нетуморогенни ракови клетки няма възможността да се самовъзпроизвежда. Необходимо е да отбележим, че пролиферацията и самовъзпроизвеждането не са синоними. Самовъзпроизвеждането е уникално клетъчно делене, при което капацитетът на едната или и на двете дъщерни клетки да пролиферира или да се диференцира е аналогичен на този на родителската клетка. Докато прогениторната клетка, макар да има значителна възможност да пролиферира, на нея ѝ е предначертано в даден момент да достигне крайна фаза на диференциация и да спре да се дели. Така раковите стволови клетки в тумора подобно на нормалните стволови клетки имат свойството да се делят, без да губят способността да губят капацитета си за пролифериране. Проучванията показват, че раковите стволови клетки могат да произлизат както от нормални стволови клетки и така да се възползват от наличната им способност да се самовъзпроизвеждат, така и от ранни прогениторни клетки, при които е налична генетична мутация, която е „възвърнала“ способността на тази клетки да се самовъзпроизвеждат.

Роля на матриксните металлопротеинази за процеса на метастазирание

Семейството на матриксните металлопротеинази се разделя на пет групи според субстратната си специфичност: колагенази, стромелизин, желатинази, PUMP-I и мембранен тип матриксни металлопротеинази. Това семейство има няколко общи характеристики: 1) всяка протеиназа разгражда поне един от компонентите на базалната

мембрана; 2) активни са при физиологично pH; 3) имат нужда от две Zn^{2+} йони/молекули, за да бъдат активни; 4) инхибират се от метални хелатори и тъканни инхибитори на металлопротеиназите; 5) те се секретират от зимогенни гранули и изискват екстрацелуларна активация [13,14].

Доказано е, че повишената експресия на MMPs както в първичния тумор, така и в метастазите се асоциира с по-ниска туморна диференциация, по-висока инвазивност на рака, туморна прогресия, по-лоша прогноза, повишено метастазиране към други органи и по-къса прогнозна продължителност на живота. Протеазите са необходими на малигнените клетки да инвазират екстрацелуларния матрикс. Метастатичната клетка използва протеазите да навлезе през базалната мембрана в подлежащата съединителна тъкан и впоследствие през кръвоносните и лимфните възли да достигне до мястото си на нидация. Редица изследвания доказват способността на ендотелните клетки да експресират и активират матриксните металлопротеинази, както и ролята на последните в процесите на туморна неоангиогенеза. Мишки без ген за MMP-2 показват силно инхибирани процеси на туморна ангиогенеза, както и намален шанс за прихващане на метастатични огнища при инжектиране с туморни клетки в кръвното русло [15]. Аналогични изследвания доказват и подобна роля за MMP-9. За да може туморната клетка да интра- и екстравазира с цел метастазиране, е необходимо богатият на колаген екстрацелуларен матрикс и базална мембрана да бъдат разградени. Отново основна роля в тази посока имат колагеназите, разграждащи колаген тип IV – MMP-2 и 9, като техни повишени нива са винаги свързвани с по-високи нива на метастазиране [16]. Допълнително при изследване на клетъчни линии на различни малигнени тумори се оказва, че колкото по-агресивни са клетките, толкова повече експресират MMP-9 и 2 [17,18]. Чрез имунохистохимия се визуализира, че в туморната тъкан основните секретирани металлопротеинази 2 и 9 са стромалните клетки и в по-малка степен туморните. Сред последните най-силна е експресията при туморните клетки, част от фронта на инвазия и на местата на съдова инвазия.

Интересни проучвания с интравитална микроскопия позволяват да се проследят етапите на метастазиране и имплантация. Резултатите с изненада показват, че деструкцията на тумор-

ни клетки интравазално в циркулацията и по време на екстравазацията не се състои. Поскоро растежът на индивидуалната туморна клетка, един път достигнала в таргетния орган, е лимитиращият етап [16,19]. Туморни клетки, модулirани да свръхекспресират тъканен инхибитор на металопротеиназите, показват екстравазация и нидация равни на тези при нормалните туморни клетки, но впоследствие те не могат да дадат пролиферативни колонии в таргетния орган.

Патомеханизъм на метастазирането

Метастазирането е многостъпков процес, при който подгрупа или отделни ракови клетки се дисеминират от първичния тумор в други органи или тъкани. За да достигнат своя метастатичен потенциал, туморните клетки трябва да придобият определени характеристики, които да им позволят да се отделят от солитарната маса на огнището, мигрират и инвазират съседните тъкани, да навлязат в съдовото русло (интравазация), циркулаторно да достигнат до вторичните органи, да излезнат извън съда (екстравазация) и да пролиферират, създавайки метастатична лезия [20, 21]. Всички тези стъпки на метастатичната каскада изискват тези туморни клетки да притежават характеристики да преживеят физиологичните бариери на организма.

I стъпка – клетъчно-туморна инвазия

Инвазията на околните тъкани е една от първите и най-ранни стъпки на метастатичната каскада, която е и основна част в ключовия процес на преминаване на тумора от лезия с доброкачествена характеристика в такава с малигнена прогресия. Морфологично туморната инвазия се представя с неправилни изкривени ръбове на първичния тумор, където отделни клетки или кохорти от туморни клетки активно инвазират тъканта на екстрацелуларния матрикс, заобикаляща първичния тумор. Микроскопски изследвания показват значителна експресия на MMPs точно в областта на туморния фронт/ръб, като секрецията се извършва както от стромата около инвазивния ръб на малигнената лезия, така и от клетките, съставляващи този фронт [22, 23, 24]. Изследвания ин vivo и ин vitro показват, че тези две групи клетки взаимно си индуцират експресията на матриксни металопротеинази.

Много е важно да споменем тук и един експеримент, доказващ и металопротеазонезависим механизъм на туморната инвазия в ин vitro модел при потискане на секрецията на матриксни металопротеинази с коктейл от инхибитори. Изследователите установяват липса на намаляване на инвазивността на раковите клетки, а единствено промяна в поведението им – от протеазозависим инвазивен фенотип в протеазонезависим амебовиден мотилитет (подвижност) [25].

II стъпка – клетъчно-туморно бягство от първичния тумор

Във времевата подредба на събитията бягството от първичната лезия представлява стадий от метастатичната каскада, при който туморни клетки, инвазиращи матрикса, активно мигрират в определена посока и се откъсват от ръба на туморната маса. Този етап доскоро не можеше да бъде наблюдаван, но технологията на интравитална мултифотонна микроскопия позволи това. Механизмът включва отслабване на междуклетъчните адхезивни връзки и значително ремоделиране на екстрацелуларния матрикс, позволяващ насочена миграция на „избягалите“ туморни клетки към базалната мембрана на кръвоносните съдове. След отделянето им от основната маса част от туморните клетки изпитват недостиг на някои специфични паракринни фактори, които досега са поддържали преживяването им в първичната туморна маса. Тези фактори се продуцират от самите туморни клетки, стромалните клетки или тумор-асоциираните клетки на възпалението и включват цитокини, растежни фактори и фактори, свързани с преживяемостта на клетката. Намалената им концентрация, както и промяната в екстрацелуларния матрикс с отдалечаването от първичната маса индуцират апоптоза на туморните клетки поради цитокинен глад или аноикс (програмирана клетъчна смърт поради откъсване на клетката от структури на екстрацелуларния матрикс). Бягството на раковите клетки от първичното огнище включва хемотаксична миграция и поляризация на тези клетки в посока на съдовете. Градиентът на тези хемоатрактанти може да се осигурява от перивазални макрофаги или перицити или да бъде в резултат от дифузия от кръвното русло [26].



III стъпка – клетъчно-туморна интравазация

Туморната интравазация се дефинира като навлизане на раковите клетки в кръвоносния или лимфния съд. Това е най-малко изследваният етап от цялата каскада на метастазирането. Доказано е, че ефикасната интравазация на туморни клетки се осъществява през неопластичните новосформирани съдови структури, а не през предварително съществуващите такива [27]. Това се обяснява с факта, че тумор-индуцираните ангиогенни капиляри са дилатирани и не са поддържани от непрекъсната базална мембрана, което спомага интравазацията. Отново чрез мултифотонна микроскопия този процес е наблюдаван. Изненадващо е било откритието, че както способни да метастазират клетъчни линии на ракови клетки, така и нематастатизиращи ракови клетки показват подвижност и активност *in vivo*. Характерно е обаче, че само метастатичните клетки са ориентирани и поляризирани категорично към съдовите структури, което е знак за предварително налични способности на тези клетки за интравазация [28]. Допълнително е забелязано, че при опит за интравазация на нематастатични клетки в последните бива индуцирана апоптоза [29]. Описани са и други механизми на интравазация, при които туморните клетки обвиват като маншон съда и пасивно интравазират в съдовото русло.

IV стъпка – оцеляване на туморните клетки в циркулацията и загnezждането им във вторични органи

След интравазацията раковите клетки навлизат в кръвното русло и достигат до вторичните органи, за да се имплантират там. За туморните клетки кръвната циркулация е среда с висока степен на враждебност, тъй като туморните клетки биват подложени на серумната токсичност, режещите сили на кръвния ток, механични деформации и атаки от страна на имунната система. Изследванията показват, че колкото по-малогенен и метастатичен потенциал притежават туморните клетки, толкова по-способни са да издържат на тези негативни за тях въздействия [30]. Роля в механизмите за преживяване на тези външни за раковите клетки фактори имат: имуносупресивният ефект на секретирания от тях MMP-9 и MMP-11 [31]. Поредица от студия доказва, че преживяемостта на туморните

клетки се повишава значително, когато те са групирани на клъстери спрямо отделните. Загnezждането на метастатичния ембол не е само пасивен феномен – този процес е медиран от експресирани по туморните и ендотелните клетки на съдовете селектини, а взаимоотношенията между туморните клетки и екстрацелуларния матрикс се осъществяват основно от експресирани по мембраната интегрини. Експресията на тези молекули по мембраните на туморните клетки и на ендотелните клетки на съдовете в органите приемници обяснява неслучайното, орган-селективно метастазиране на различните тумори. Вътресъдовата пролиферация на туморните клетки/клъстери в съдовете на вторичните органи често е процес, предхождащ екстравазацията. Един от основните механизми на осъществяване на съдовата емболизация и формирането на метастатично огнище е тумор индуцираната агрегация на тромбоцити [32]. Въпреки че наличието на тромбоцити, асоциирани с раковите клетки, е познато от повече от 100 години, механизмите на тази агрегация са все още неясни. Връзката между раковото разпространение и стимулирането на тромбоцитната активация е основополагаща за разбирането на повишената коагулация, характерна за повечето онкологични пациенти. Основен е въпросът дали прекъсването на тромбоцитната агрегация би дало възможност за инхибиция на процеса на метастазиране [32].

V стъпка – екстравазация на туморния клъстер

Етапът след спирането на туморните клетки в капилярите на вторичните органи включва самия активен процес на преминаване през стените на съда и установяване на раковите клетки в тъканта на таргетния орган, процес, наречен екстравазация. Въпреки многото неизяснени обстоятелства около механизма на тази стъпка от каскадата на метастазирането се смята, че основна роля игра MMP-9 индуцираното освобождаване на VEGF и съответно VEGF-медираното прекъсване на ендотелната бариера или промяната в пермеабилитета [33]. Съществуват противоположни мнения дали екстравазацията е неефикасна, или напротив, високоефикасна стъпка в каскадата на метастазирането, но все пак повечето автори се обединяват около мнението, че големият процент от

загнездени клетки в артериолите осъществяват процеса на екстравазация, но лимитиращ е следващият и последен етап от каскадата на метастазирането – създаването и пролиферацията на метастатично огнище. Само 1 на 4000 ракови клетки след екстравазирането си формират и прогресират до туморна лезия. Поради необходимостта за преминаване през базалната мембрана на артериолите дълго се е смятало, че основна роля играят металопотеиназите. Изненадващо се оказва, че пълната им инхибция не нарушава етапа на екстравазация [34]. Приема се, че значение имат клетките на възпалението – макрофаги, неутрофили и други. Допълнително е открито, че за да преминат през базалната мембрана, на раковите клетки е необходима по-висока експресия на желатиназа. Тумор индуцираната агрегация на тромбоцити в раковия ембол води до освобождаване на еластази и колагенази от страна на тромбоцитите, което води до промяна в структурата на съдовата стена. Допълнително се увеличават нивата на тромбина, който увеличава количеството фибрин, депозирано в ендотелната стена. Този депозиран фибрин стимулира освобождаването на плазминогеновия активатор за неутрофили, макрофаги и други клетки, индуциращи фибринолиза чрез плазмина, с което и създават протеолитична среда в областта на туморния тромб и съответно възможност да се осъществи навлизането на раковите клетки в тъканта.

VI стъпка – етап на оформяне на метастатично огнище

Един път преминали през съдовата стена, раковите клетки започват оформянето на метастатичното огнище. Отново трябва да отбележим, че само 1 на 4000 ракови клетки след екстравазирането си формират и прогресират до туморна лезия, т.е. най-вероятно това е лимитиращият етап в метастатичната каскада. Пролиферацията е неизменно свързана с освобождаването на фактори на ангиогенезата от страна на туморните клетки или локално инфилтриралите лимфоцити и макрофаги. Това промотира процеса на неоваскуларизация в туморния нидус, като допълнително наличието на тромбоцити и техните фактори потенцира този процес. По този начин локалната агрегация на тромбоцити в областта на туморната нидация активира цяла каскада от събития, които промотират допълнително екстравазация и нов растеж на раковите клетки в метастатичното огнище. Доказано е, че клетките на възпалението увеличават метастатичния потенциал на туморните емболи, но при много високи нива на лимфоцити в региона се намалява шансът за осъществяване на метастатичното огнище поради избиване на туморните клетки, т.е. за тумора „малко имунитет е положителен“. Възможността на рака да се възползва от механизмите на имунната система на организма за собствено потенциране дава огромно предимство на туморното заболяване.

Литература

- [1] Gervasoni JE, Jr., Taneja C, Chung MA, Cady B. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. The Surgical clinics of North America 2000; 80: 1631-1673.
- [2] Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1994; 12: 2229-2234.
- [3] Fisch UP. Cervical Lymphography in Cases of Laryngo-Pharyngeal Carcinoma. The Journal of laryngology and otology 1964; 78: 715-726.
- [4] Zita G. [Contribution on cervical lymphoscintigraphy]. Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin 1967; 107: 644-654.
- [5] Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 2002; 128: 751-758.
- [6] Hosai AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. The Laryngoscope 2000; 110: 2037-2040.
- [7] van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. The Laryngoscope 1996; 106: 987-991.
- [8] Teichgraber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. Head & neck surgery 1984; 7: 15-21.
- [9] Michailov V, Mlatschkov C. [Evaluation of cervical lymph node scintigraphy]. Radiobiologia, radiotherapia 1969; 10: 769-777.
- [10] Dunne AA, Jungclas H, Werner JA. Intraoperative sentinel node biopsy in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck-experiences using a well-type NaI detector for gamma ray spectroscopy. Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology 2001; 55: 127-134.
- [11] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. Nature 1994; 367: 645-648.
- [12] Akashi K, He X, Chen J et al. Transcriptional accessibility for genes of multiple tissues and hematopoietic lineages is hierarchically controlled during early hematopoiesis. Blood 2003; 101: 383-389.



- [13] Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends in genetics : TIG 1990; 6: 121-125.
- [14] Rooprai HK, McCormick D. Proteases and their inhibitors in human brain tumours: a review. Anticancer research 1997; 17: 4151-4162.
- [15] Toth M, Gervasi DC, Fridman R. Phorbol ester-induced cell surface association of matrix metalloproteinase-9 in human MCF10A breast epithelial cells. Cancer research 1997; 57: 3159-3167.
- [16] Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. Journal of the National Cancer Institute 1997; 89: 1260-1270.
- [17] Chu YW, Yang PC, Yang SC et al. Selection of invasive and metastatic subpopulations from a human lung adenocarcinoma cell line. American journal of respiratory cell and molecular biology 1997; 17: 353-360.
- [18] Llorens A, Vinyals A, Alia P et al. Metastatic ability of MXT mouse mammary subpopulations correlates with clonal expression and/or membrane-association of gelatinase A. Molecular carcinogenesis 1997; 19: 54-66.
- [19] Koop S, Khokha R, Schmidt EE et al. Overexpression of metalloproteinase inhibitor in B16F10 cells does not affect extravasation but reduces tumor growth. Cancer research 1994; 54: 4791-4797.
- [20] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
- [21] Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nature reviews. Cancer 2002; 2: 563-572.
- [22] Hofmann UB, Houben R, Bocker EB, Becker JC. Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. Biochimie 2005; 87: 307-314.
- [23] Bjorklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. Biochimica et biophysica acta 2005; 1755: 37-69.
- [24] Ala-aho R, Kahari VM. Collagenases in cancer. Biochimie 2005; 87: 273-286.
- [25] Wolf K, Mazo I, Leung H et al. Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis. The Journal of cell biology 2003; 160: 267-277.
- [26] Wyckoff J, Wang W, Lin EY et al. A paracrine loop between tumor cells and macrophages is required for tumor cell migration in mammary tumors. Cancer research 2004; 64: 7022-7029.
- [27] Amoh Y, Li L, Yang M et al. Hair follicle-derived blood vessels vascularize tumors in skin and are inhibited by Doxorubicin. Cancer research 2005; 65: 2337-2343.
- [28] Wyckoff JB, Jones JG, Condeelis JS, Segall JE. A critical step in metastasis: in vivo analysis of intravasation at the primary tumor. Cancer research 2000; 60: 2504-2511.
- [29] Condeelis J, Segall JE. Intravital imaging of cell movement in tumours. Nature reviews. Cancer 2003; 3: 921-930.
- [30] Tsuji K, Yamauchi K, Yang M et al. Dual-color imaging of nuclear-cytoplasmic dynamics, viability, and proliferation of cancer cells in the portal vein area. Cancer research 2006; 66: 303-306.
- [31] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002; 420: 860-867.
- [32] Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. British journal of pharmacology 2004; 143: 819-826.
- [33] Hofmann UB, Houben R, Bocker EB, Becker JC. Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. Biochimie 2005; 87: 307-314.
- [34] Wylie S, MacDonald IC, Varghese HJ et al. The matrix metalloproteinase inhibitor batimastat inhibits angiogenesis in liver metastases of B16F1 melanoma cells. Clinical & experimental metastasis 1999; 17: 111-117.

Адрес за кореспонденция:

Т. М. Попов

Катедра по ушни, носни и гърлени болести и хирургия на глава и шия

Медицински университет – София

Мобилен телефон: +359 889 98 78 77

E-mail: popov@todorpopov.com

