

# Kanser Hücrelerinin Bağımsızlık İlanı

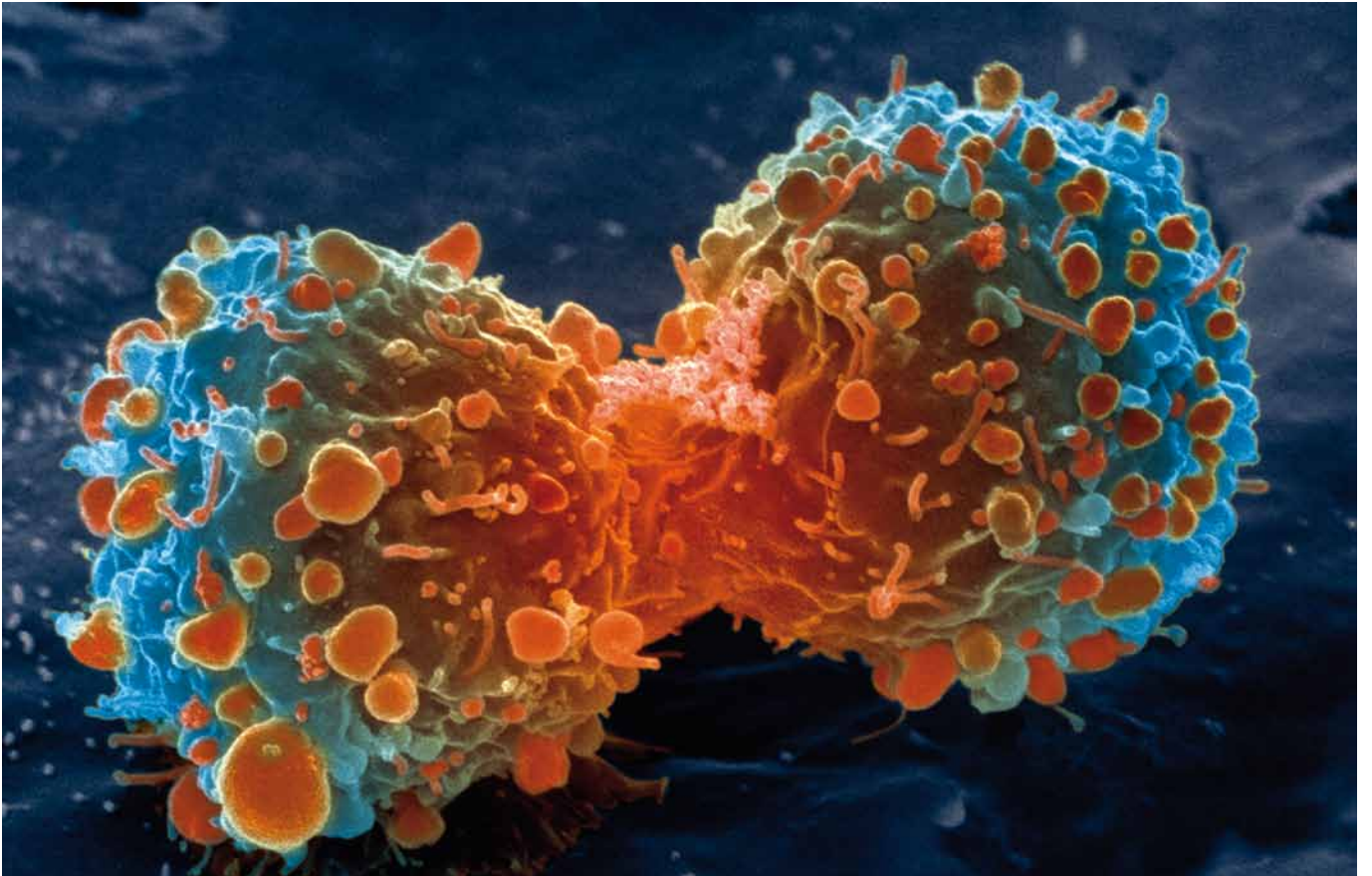
# METASTAZ

Kanser hücrelerinin buldukları bölgeden çıkarak vücudu işgal ettiği aşama olan metastaz, ne yazık ki kansere bağlı ölümlerin % 90'ı ve daha fazlasından sorumlu. İşgal süreci çok sinsi seyrettiğinden hastaneye başvuran kanserli hastaların yaklaşık % 30'unda ilk tanı anında bile metastaz bulunuyor. Metastazı durduracak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, kuşkusuz kansere karşı kazanılacak önemli bir zafer olacak.

**T**ümörler kontrolsüz büyüyen, normal olmayan dokulardır. Tümörleri iki temel gruba ayırabiliriz: Kötü huylu (malin) ve iyi huylu (benin). Bu sınıflandırma aynı zamanda tümörün organizmaya verdiği veya vereceği zararı da yansıtır. İyi huylu tümör adı üstünde iyi huyludur. Ancak unutulmaması gereken önemli bir nokta, ne kadar iyi huylu olursa olsun tümöre güvenmemek ge-

rektiğidir. “Kurt yavrusu her zaman kurttur” atasözünde olduğu gibi.

Kötü huylu tümörler insan vücudunun herhangi bir bölgesine yengeç gibi inatçı bir biçimde yapıştığından bu tümörler için Latince'de yengeç anlamına gelen cancer'dan türetilen kanser sözcüğü kullanılıyor. Kanser, tüm kötü huylu tümörler için kullanılan ortak bir terim.



Kanserin gelişimi ve yayılımı dört aşamaya ayrılabilir. Birinci aşamada, normal olan bir hücre değişime uğrayarak kanser hücresine dönüşüyor. Kanser hücresinin hızla büyümesi ve çoğalması ikinci aşamayı oluşturuyor. Sonraki aşamada, hızla çoğalan kanser hücreleri çevreye saldırıp etrafındaki dokuyu işgal ediyor. Son aşma ise bazı kanser hücrelerinin ana dokuyu terk ederek uzak bölgelere gidip yerleşmesi, yani metastaz. Bu aşamalara dikkat edilirse kanser hücrelerinin iki temel özelliği var: Hızla çoğalma ve işgal.

İyi huylu tümörlerde ise hücrenin dönüşümü, çoğalma hızı ve çevreye yayılımı, kötü huylu tümöre göre oldukça farklıdır. Uzak metastaz ise yoktur. Kötü huylu tümörlerin aksine, iyi huylu tümörlerin sınırları daha belirgindir. İyi huylu tümörlerde tümörü çevreleyen bir kapsül bulunur. Kapsül tümörün sınırlarını belirler ve cerrahi müdahale ile çıkarılmasını kolaylaştırır. Adları iyi huylu olsa da tümörler masum yapılar değildir. Bulunduğu bölgede büyümeye devam eden iyi huylu bir tümör komşularını rahatsız ederek sıkıştırabilir, hatta tüm organizmanın yaşamını tehdit edebilir, özellikle de tümörün bulunduğu bölge organizma için yaşamsal bir bölge ise. Örneğin bazı beyin tümörleri iyi huylu oldukları halde solunum merkezlerine yakın yerleştikleri için öldürücü olabiliyorlar. Büyüyen tümör kitlesi solunum merkezine bası yaparak merkezin işlevlerini bozabilir. Bu nedenle iyi veya kötü huylu fark etmez, tedavi imkânı varsa müdahale edilmelidir.



KontROLSÜZ bir şekilde çoğalan ve yayılan kanser hücreleri için beslenme önemli bir sorun. Besinlerin difüzyonla tüm kanserli hücrelere ulaşması pek mümkün değil. Bu nedenle özel bir taşıma sistemine gereksinim var. Bu da kuşkusuz yeni bir damar ağı demek. Damarlar kanser hücreleri için çok şey ifade eder. Damar ağı, kanser hücreleri için besin akışının ve dolayısıyla büyümenin ve çoğalmanın garanti altına alınmasıdır. Genellikle kanser hücreleri çoğalıp çapları 1-2 mm'ye ulaştınca anjiyogenez de dediğimiz yeni damar ağının oluşması artık kaçınılmaz olur.

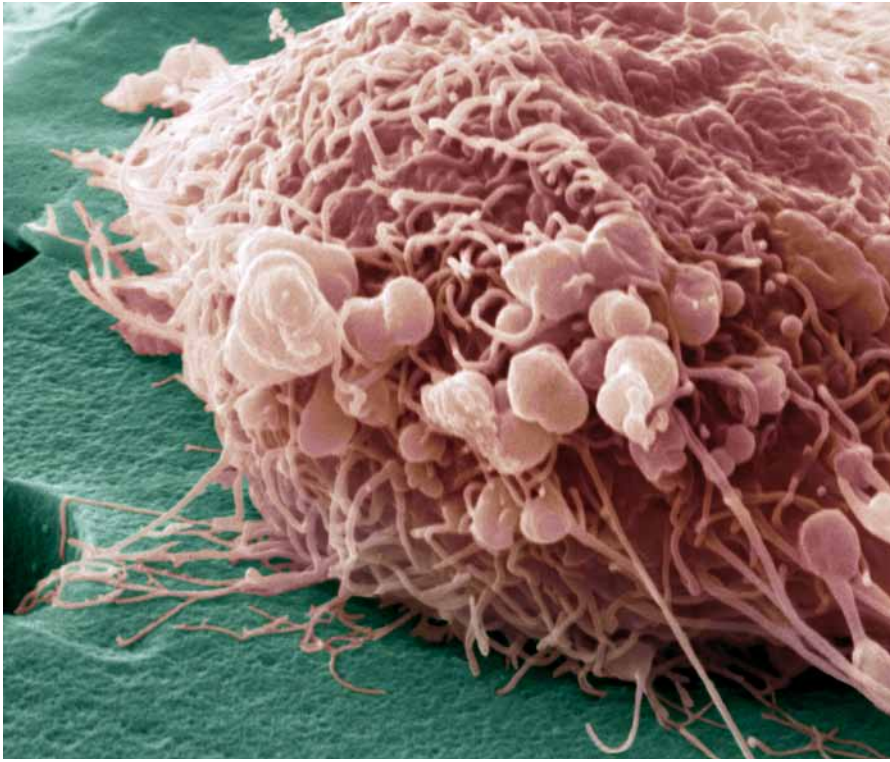
## Anjiyogenez

Hızla çoğalan kanser hücreleri, yeni hücrelerin yapısında kullanabilecekleri biyomolekülleri ve enerji için gerekli ham maddeyi dışarıdan almanın yanı sıra atık maddeleri de kendilerinden uzaklaştırmak zorundalar. Hücreler genellikle damarsal yapılardan 120 mikrometreden (1 mm = 1000 mikrometre) fazla uzak kaldıkları zaman difüzyonla beslenmede zorluk çekerler. Kanser hücreleri difüzyon alanından çıktıkları zaman stres altında kalırlar. Bu durumda o bölgeye bir damar ağının döşenmesi orada gelişen yapılar için kaçınılmazdır. Bu amaçla kanser hücreleri bazı biyokimyasal maddeleri sinyal olarak salgılayarak çevredeki damarsal yapılardan kendilerine adeta bir boru hattı çekmeye çalışırlar. Örneğin yeterli oksijeni alamayan hücreler uyarı sinyali olarak HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible factor -1 $\alpha$ ) adı verilen proteini salgılayarak yeni damar oluşumunu başlatmaya çalışır. HIF-1 $\alpha$  çok sayıda biyokimyasal olayı tetikleyerek yeni damar ağının oluşumunu başlatır.

Yavaş büyüyen kanserlerde damarlanma daha az iken hızlı büyüyen kanserlerde daha yoğun seyredir. Damarlanmanın yoğunluğu aynı zamanda kanserin saldırganlığının ve hızlı büyüdüğü de bir göstergesidir. Yeni damarların oluşum hızı, hızla çoğalan kanser hücrelerinin hızına yetişemez ve kanserli doku çevre dokulara göre oksijen sıkıntısı çekmeye devam eder. Kanser hücreleri bunun üstesinden gelebilmek için türlü yollara başvurur. Artan baskılar onları yeni arayışlara sevk eder. Oksijensiz metabolizmayı da kullanan kanser hücreleri bir bakıma metastaza zorlanır. Hızla artan hücre nüfusunu besleyecek alt yapının yeterli olmayışı onları yeni yerleşim yerleri bulmaya sevk eder ve işgal başlar...

Kanserli doku ile bitişikteki normal dokunun damar yapıları farklıdır. Kanserli dokunun damar ağı normal dokudaki gibi düzenli değildir. Damarlanma mimarisi, damarların duvar yapısı ve damar iç yüzeyini döşeyen endotel adı verilen tabaka normal damarlardan farklıdır. Bu damarlar adeta normal dolaşım ile tümör hücreleri arasındaki bağlantı yolu gibidir. Oluşan yeni damarlar kanserli dokuya oksijen ve besin maddeleri sağlamakla kalmaz, onların başka organları istila etmeleri için de birer kaçış yoludur. Kanserli dokuda yeni damar oluşumu için tetiği çeken tek faktör sadece oksijen azlığı değildir. Besin ve oksijen azlığı kanser hücreleri için önemli stres faktörüdür. Bu ortamda çoğalan hücreler strese daha dayanıklı oldukları için metastaz yapma potansiyelleri de yüksek olacaktır.

Kanser ve onkogenler. Kanser hücrelerinde bulunan onkogenlerin mutasyon ve hücre çoğalmasında önemli işlevleri var. Şekilde, onkogenlerin aktive olmasıyla normal bir hücrenin kanserli hücreye dönüşümü şematik olarak gösterilmektedir. (Solda)



Meme kanseri hücresi

Anjiyogenez kanser için adeta hız kesici bir basamaktır, ama yeni damarlar oluşturmadan da gelişimini sürdüren kanserler de var. Kanserini ne zaman, nasıl davranacağını kestirmek bazen zor olabiliyor. Kanserli dokunun yaşamı adeta hedef saptırmalar ve sürprizlerle dolu.

## Metastaz

Aşırı çoğalma, besin ve oksijen eksikliği gibi çok farklı stres faktörlerinden bunalan kanser hücreleri çıkış yolu bulmaya çalışır. Bu yol, ne yazık ki etraftaki masum dokuya saldırmak ve uzak bölgelere göç etmek olacaktır. Yeni yurtlar ve verimli topraklar için, ağır kayıplar verecekleri oldukça sıkıntılı bir yolculuğa çıkar kanser hücreleri. Sözlüğünde pes etmek sözcüğü bulunmayan işgalci hücrelerin harekâtı. Bu aşama organizmanın geleceği için de bir bakıma sonun başlangıcıdır. Çünkü ilk aşamada büyüme kontrolünü kaybeden normal hücre, kanser hücresine dönüşmüş ve bulunduğu dokuyu tahrip etmeye başlamıştı. İkinci aşamada ise buldukları bölgeden ayrılan kanser hücreleri artık tüm organizmayı tahrip etmeye başlayacak. Bete-

rin beteri bu olsa gerek. İşgalin faturası çok ağır. Kansere bağlı ölümlerin % 90'ı ve daha fazlasından ne yazık ki bu metastazlar sorumlu. Çok sinsiyettiğinden hastaneye başvuran kanserli hastaların yaklaşık % 30'unda ilk tanı anında metastaz bulunuyor. Kanser teşhisi konulan bir hasta için, doktorların kendilerine sordukları ilk soru metastaz olup olmadığıdır. Tüm dikkatler bu noktaya odaklanır. Çünkü metastazın olması veya olmaması tedaviyi planlayan doktor ve hasta için çok şey ifade eder.

Metastaz adeta tüm kanser tiplerinin ortak paydasını oluşturuyor. Çok farklı kanser tipleri var. Aynı dokudan gelişen kanserlerin bile çok sayıda alt tipleri oluyor. Ancak metastaz hepsinde ortak özellik. Metastazlar bir tümörün kötü huylu olduğunun da kesin göstergesi. İyi huylu tümörler metastaz yapmaz. Metastazlar ana kanserden başka yerlerde oluşur, ilk tümörle devamlılıkları yoktur.

Kanser hücreleri varlıklarını sürdürmek ve yayılmak için her yola başvurur. Onlar için organizmanın geleceğinin bir önemi yoktur. Buldukları tüm fırsatları değerlendirilmeye çalışırlar. Ancak saldırganlığın bedelini, hem kendileri hem de ya-

şadıkları organizma çok ağır bir faturayla öder. Kanser hücrelerinin davranışı aslında günümüz insanı için derslerle dolu. Geleceği düşünmeden sadece büyümek ve tüketmek, kaynakları bilinçsizce yok etmek. Bunu yapan bireylerin ve bu bireylerin oluşturduğu toplumların geleceği de ne yazık ki pek aydınlık olmayacak.

Kanser hücrelerinin genetik kökenleri çok farklı olabilir, ancak metastaz için benzer yöntemler kullanırlar. Metastaz için kullanılan moleküler mekanizmalara benzer mekanizmaların embriyonik gelişim sırasında ve hatta yetişkin dönemde doku onarımında kullanılıyor olması da çok ilginç bir nokta. Bu nedenle kanserin bir bakıma iyileşmeyen bir yara olduğunu söyleyebiliriz. Metastazın moleküler mekanizmaları çok da yabancı olduğumuz mekanizmalar değil, ancak yanlış zamanda çalışan ve en önemlisi de kontrolsüz mekanizmalar. Oysa hücrelerin başka dokuları istila etmesi fizyolojik olaylarda da gözlenebiliyor. Örneğin plasentanın uterus (rahim) duvarına yerleşmesi, fetüsün gelişimi ve hatta bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine geçmesi bu olaylara örnek verilebilir. Ancak kanser hücreleri ile bu fizyolojik olaylar arasında önemli bir fark var. Fizyolojik olaylarda yayılmayı sağlayan uyarı veya sinyal kesildiğinde, hücreler yayılmayı durdurur ve artık çoğalmaz. Oysa kanser hücrelerinde durum çok farklı. Onlar çoğalmayı ve yayılmayı sürdürür. İtaat-sizliği prensip edinen bu asi hücreler, maalessiz durmaları gereken yerde durmuyorlar. Peki kanser hücrelerinde yayılma nasıl gerçekleşiyor? Bu sorunun yanıtı için önce doku organizasyonunu ve hücrelerin sosyal ortamını kısaca öğrenmekte yarar var.

Hücreler bir araya gelerek dokuları oluşturur. Dokular sadece hücre yığınları değildir, organize ve çok sayıda hücrenin bir arada yaşadığı belli görevleri olan sosyal yapılardır. Sadece biz insanlar değil, tüm hayvanlar ve hatta bakteriler gibi tek hücreli canlıların da sosyal ortamları var. Bizleri oluşturan hücrelerimiz de tıpkı bizler gibi sosyal bir ortamda yaşıyor. Onların da komşu hücrelerle ilişkileri var. Komşularıyla aralarında önemli bağlar var. Dokuların oluşumunda hücrelerin

iki temel bağlantı oluşturması gerekiyor: Kendi aralarındaki veya onları çevreleyen bağ dokuyula bağlantıları ve üzerinde oturdukları yapıyla olan bağlantıları. Tıpkı bir evin duvarını oluşturan taşların kendi aralarındaki bağlantılar ve temeldeki taşların zeminle olan bağlantıları gibi. Hücrelerin kendi aralarında, hücrelerarası matriksle veya epitel hücrelerinde olduğu gibi bazal membranla (epitel hücrelerin üzerinde oturduğu bağ doku tabakası) bağlantıları vardır. Bu bağlantıları sağlayan moleküllere adezyon molekülleri diyoruz. Adezyon molekülleri aynı zamanda hücrelerin birbirlerinden zamansız ayrılmasını da önler.

Metastazda ön plana çıkan üç grup adezyon molekülü var: Kaderinler, integrinler ve immünglobülin süper ailesi olarak bilinen grup. Bu grupların her biri çok sayıda alt grup içeriyor. Genel olarak hücrelerin kendi aralarındaki bağlantılarda kaderin grubundaki proteinler rol alırken, zeminle olan bağlantılarında integrin grubu moleküller rol alır.

Metastazda öncelikle kanser hücrelerinin çevre dokuyula ve hücrelerle olan bağlantılarında değişiklik olur. Kanser hücreleri başka yere göç etmek üzere buldukları bölgeyi terk ederken komşu hücrelerle olan bağlarını da keser. Yaşadığı sosyal ortamı terk etmek o kadar da basit değildir. İnsan organizması gibi trilyonlarca hücrenin bulunduğu bir ortamda bunu başarmak için kanser hücreleri çok özel ve sinsi yöntemler kullanıyor. Adezyon moleküllerinin sentezi adeta yeniden düzenleniyor. Örneğin hücrelerin bir arada tutulmasına yardımcı olan E-kaderinlerin sentezinde azalma oluyor. E-kaderin düzeyindeki azalma kanser hücrelerinde saldırganlığın ve yayılmacılığın bir belirticidir. Integrinler, özellikle hücreler arası bağ doku elemanları ile etkileşimleri, sinyal iletimindeki rolleri ve hücrenin hareketini kontrol etme özellikleri nedeniyle metastazda önemli roller üstlenir. Integrinlerin ayrıca hücrelerarası bağ dokusu ile de bağlantısı vardır ve hücre hareketini düzenlenmesine de katılan metabolik olayları düzenler. İmmünglobülin süper ailesi özellikle hücreler arasında bilgi akışının sağlanması ve koordinasyonda rol alır. Metastaz yapan kanserli dokularda bu grup moleküllerin sentezinde artış meydana gelir.

Tüm bu olaylar sonucunda yaşadıkları sosyal ortam değişen kanserli hücreler, buldukları bölgeyi artık daha kolay bir şekilde terk ederek dolaşıma çıkarırlar. Kanser hücreleri uzak bölgelere gitmek için buldukları dokuyu terk ettikten sonra genellikle 3 farklı yol kullanır: (1) kan yoluyla yayılım, (2) lenfatik yollarla yayılım, (3) vücut yüzeyi ve boşlukları ile yayılım.

Kanser hücrelerinin hangi organa metastaz yapacağı rasgele bir olay değil. Bazı kanserler belirli dokuları tercih eder. Örneğin prostat kanserinin kemik dokuya yerleşmeyi tercih etmesi gibi. Üç temel faktör metastaz yerinin seçimini etkiler:

1. Kanser hücrelerinin doku tarafından dolaşıma salgılanan bazı biyokimyasal maddelere karşı ilgi duyması ve o tarafa yönelmeleri, yani kemotaksis.
2. İlgili dokuya yönelen kanser hücrelerinin kanok endotel hücrelerine bağlanabilme özelliği ve yeteneği.
3. Damar dışına çıkan kanser hücreleri uygun ortam bulurlarsa çoğalırlar. Buradaki büyüme faktörleri ve ortam, yerleşmede önemli rol oynar.

## Kan yoluyla yayılım

Genellikle sarkomlar olarak da bilinen bir grup kanser bu yolla yayılmayı tercih eder. Genel kural olmamakla birlikte damar içine geçip kan yoluyla yolculuk yapan kanser hücreleri, daha çok karaciğer ve akciğeri yerleşim yeri olarak seçer. Ancak unutulmaması gereken önemli bir nokta da kanserin kuralının olmadığıdır. Kontrolünü kaybeden hücrelerin, davranışlarında kontrollü olmasını beklemek hata olur. Bu nedenle kan yoluyla yayılan tümör hücreleri karaciğer ve akciğer dışındaki bölgeleri de yerleşim yeri olarak seçebilir ve oralarda da büyüyebilir. Ana kanserden kopup dolaşıma çıkan hücreler, kuşkusuz bir çok organa ve dokuya uğrarlar ancak hepsine yerleşemezler ve yukarıda sayılan nedenlerden dolayı belli tip kanser hücreleri belli dokuları daha çok tercih eder.

Genel bir kural olmamakla birlikte, birincil kanserin odağına bakarak kan yoluyla metastazın nereye gerçekleşeceğini tahmin edebiliriz. Örneğin kalın bağırsaktan gelen kan, ilk kez karaciğerde toplandığından buradaki tümör hücrelerinin karaciğere metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Kalp kendisine gelen kanı akciğerlere gönderir. Dolayısıyla kalbe ulaşan kanser hücrelerinin akciğere metastaz yapması daha olasıdır.

## Lenf yoluyla yayılım

Karsinomlar olarak da bilinen bir grup kanser daha çok bu yolla yayılmayı tercih eder. Aslında bölgesel lenf nodlarına yayılım, bir bakıma kanserin yayılmasını en azından bir süre daha engelleyen duraklar olarak da düşünülebilir. Lenfatik yolla yayılım özellikle meme kanserinde önemlidir.



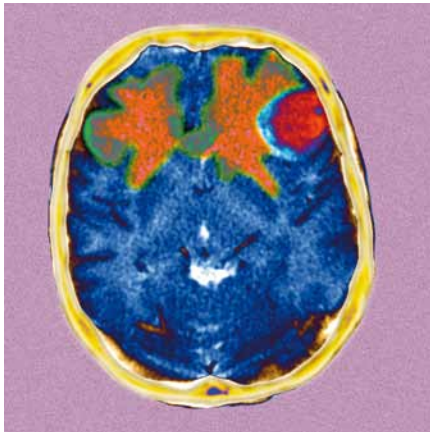
Doç. Dr. Abdurrahman Coşkun, 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 2003 yılında yardımcı doçent ve 2009'da doçent oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış 32 makalesi var. Özel olarak laboratuvarında kalite kontrol, standardizasyon ve protein biyokimyası konularında araştırmalar yapıyor. Halen Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları'nda klinik biyokimya uzmanı ve Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışıyor.

Lenfatik sistem ile damar ağı arasında çok sayıda bağlantı olduğunda tümör hücreleri birinden diğerine geçebiliyor. Bu nedenle karsinomların lenfatik yolla ve sarkomların da kan yoluyla yayılması genel bir kural değil.

## Yüzey ve boşluklarla yayılım

Vücuttaki organlar birbirlerine yapışık değildir, aralarında doğal boşluklar vardır. Kanser hücreleri bu boşluklara çıktığında kendilerine uygun bir ortam bulup yayılabilirler. Kadınlarda yumurtalık kanseri bu yolla yayılmayı tercih eder ve tüm karın boşluğuna yayılabilir.

Yeni konağına yerleşmeye çalışan kanser hücreleri konağın damarlarını döşeyen endotel tabakaya bağlanır. Bu bağlanma, kanser hücrelerinin içeri alınmasını kolaylaştırır. Kanser hücreleri tutundukları organın damarlarında çoğalabilirler, ama esas önemli olan damar dışına çıkarak doku içinde de çoğalmalarıdır. Ancak endotel hücrelerinin altındaki engel, kanser hücreleri için aşılması çok zor bir tabakadır. Bazal membran denilen bu tabakanın aşılması kanser hücreleri için önemli bir mevzinin aşılması, yani önemli bir zaferdir. Bazal membrana tutunan tümör hücreleri, bazı özel enzimlerle bazal membranı yıkmaya başlar ve yıkım sonucu oluşan boşluklara psodopod denilen yalancı ayakları uzatarak içeriye geçmeyi başarırlar. Tıpkı bir duvarı aşmaya çalışan düşman askerleri gibi, duvarda



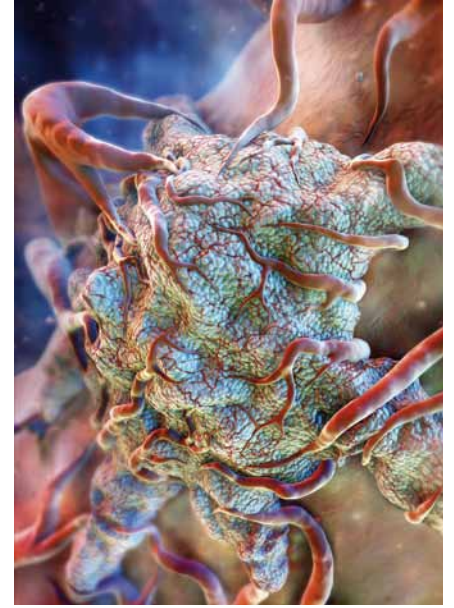
Beyine metastaz yapmış kanser dokusunun (sağ üstte kırmızı renkli, yuvarlak bölge) bilgisayarlı tomografi ile alınmış görüntüsü. Kanserli dokunun neden olduğu bası sonucu beyinde oluşan ödem (turuncu renkli bölge).

önce bir delik açar ve daha sonra bu delikten bir kaç manevra ile karşı tarafa geçmeyi başarırlar.

Kanser hücreleri yayılma sırasında çok etkin silahlar kullanıyor. Bu silahların başında metaloproteinaz adı verilen bir grup enzim gelir. Dokuyu işgal ederken önlerine çıkan engelleri aşmak için bu enzimleri kullanırlar. Bu olay sadece kanser hücresinin önündeki engelleri açmakla kalmaz aynı zamanda hareketini de uyarır. Yapılan çalışmalar metastaz yapan kanser hücrelerinde metaloproteinazların aktivitesinin normal hücrelere göre çok arttığını göstermiştir. Çok sayıda farklı metaloproteinaz vardır. Bunlar farklı yapıları parçalamak için özelleşmiş enzimlerdir. Örneğin kanser hücrelerinin geçmek zorunda olduğu bazal membranın yapısında kollajen proteini bulunur. Bu yapı çok sağlam olduğundan ancak kollajeni parçalayabilen enzimlerle aşılabilir.

Yeni dokuya yerleşmeyi başaran bu davetsiz misafirler artık büyük bir zafer kazanmışlardır. Burası onlar için yeşerip çoğalacakları verimli topraklardır. Şimdi sıra çoğalmaya ve yeniden yayılmaya gelmiştir. Dağdan gelenler artık bağdakini kovacak. Burada koloniler oluşturmuş kanser hücreleri doymak bilmeyecek. Bu yeni yurt da kanser hücreleri için ne yazık ki son durak olmayacak. Kanser hücreleri huylarından vazgeçmeyecek ve yeniden başka dokulara yayılmak üzere metastaz yapabilecek, yani metastazın metastazı olacak. Böylece hızla yayılan kanser, hastanın sağlık durumunun giderek daha da kötüleşmesine neden olacak.

Kanser hücrelerinin tüm bu saldırılarına rağmen organizma da savunması değil kuşkusuz. Dolaşıma çıkan kanser hücrelerinin çoğunluğu bağışıklık sistemi hücrelerinin saldırısına uğrar ve yok edilir. Önemli bir kısmı da dolaşımdaki türbülans nedeniyle yolda ölür ve hedefine ulaşamaz. Stresli ortamda büyüyen kanser hücrelerinin az da olsa bir kısmı, yolculuğun çetin şartlarına dayanır ve okyanusu aşan korsanlar gibi karaya çıkmayı başarır.



Kanser ve anjiyogenez. Çoğalan kanser hücreleri besin ve oksijen temin etmek için yeni damar ağına gereksinim duyarlar. Kanserli dokuda oluşan yeni damarlar aynı zamanda kanser hücrelerinin metastaz yapması için birer kaçış yoludur.

Bu savunma hattı dışında metastaz olayını baskılayan çok sayıda gen olduğu da gösterilmiştir. Bu genlerin kodladığı proteinler metastazla ilgili çok sayıda olaya müdahale ediyor, primer tümörün büyümesini etkilemeden buradan kaçan hücrelerin başka bir organa yerleşmesini engellemeye çalışıyorlar. Tüm bunlara rağmen kanser hücreleri ne yazık ki çoğunlukla hedeflerine ulaşıyorlar.

Sonuç olarak, metastazın biyokimyasal temelleri hakkında her geçen gün yeni bilgiler ediniyoruz, elimiz daha da güçleniyor. Ancak daha çok yol almak zorundayız. Metastazları etkin bir şekilde kontrol altına almayı başardığımız gün kanser için de sonun başlangıcı olacaktır. Bu günler çok uzak değil.

### Kaynaklar

- Bogenrieder, T., Meenhard Herlyn, M., "Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis", *Oncogene*, Sayı 22, s. 6524-6536, 2003.  
Robbins, S.L., Cotran, R.S., Kumar Vcollins, T., *Pathologic Basis of Disease*, (7. basım), Elsevier Saunders, 2009.  
Robert, R.L., Isaiah J. Fidler, "Tumor Cell-Organ Microenvironment Interactions in the Pathogenesis of Cancer Metastasis", *Endocrine Reviews*, Sayı 28, s. 297-321, 2007.  
Albert, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., *Molecular Biology of the Cell*, (5. Basım), Garland Science, Taylor and Francis Group, 2008.

