

**Review / Derleme****Sık Rastlanan Karaciğer Metastazları ve Modelleri  
The most common liver metastases and their animal models**Ergül Eyol<sup>1</sup>**ÖZET**

Kötü huylu tümörler çoğunlukla metastaz geliştirirler. Bu kötü huylu tümörlerin metastazları tümör tedavide hala temel bir problemdir. Sindirim sistemi kanserlerinde ise metastazlar sıklıkla karaciğere olur. Aşağıda karaciğere metastaz yapan farklı kanser tipleri sıralanmakta olup en sık metastaz yapan iki kanser türü detaylı olarak anlatılacaktır.

1-Kolorektal kanser 2-Pankreas kanser 3-Mide kanseri 4-Akciğer kanseri 5-Göğüs kanseri

Her yıl bir milyon insan kolorektal kansere yakalanmakta ve bu hastalık nedeni ile yarım milyon insan ölmektedir (Parkin ve ark.). Cerrahi müdahale ile tam bir iyileşme sağlanabilmektedir. Ancak kolon kanserli hastaların prognozu, kanserin metastaz yapıp yapmadığına bağlıdır.

Her yıl 200.000 ölüm pankreas kanseri nedeni ile gerçekleşmekte ve malign tümörler içinde prognozu en kötü olanıdır. Ortalama 5 ay gibi bir yaşama şansı vardır.

Karaciğer metastazının engellenebilmesinde yeni diagnostik teknolojiler ve yeni tedaviler geliştirebilmek için prelinik modellerin kullanılması kaçınılmazdır.

**Anahtar Kelimeler;** Kolon, Pankreas, Karaciğer, Metastaz, Rat

**ABSTRACT**

The most common malignant tumors develop metastasis and are a central problem in tumor therapy. The metastasis of the gastrointestinal tract is most frequently found in the liver. In the following you can see the list of various types of cancer that have spread to the liver. The first two types of cancer will be described in more detail.

1-Colorectal cancer 2-Pancreatic carcinoma 3-Gastric cancer 4-Lung cancer 5-Breast cancer

Each year worldwide an estimated one million new cases of colorectal cancer are diagnosed and more than half a million people died from the disease (Parkin et al. 2002). Surgical resection can offer potential treatment for colon cancer. The prognosis of patients with colon cancer dependent on the occurrence of metastases.

Every year pancreatic cancer causes approximately 200.000 deaths and it is one of the most malignant types of tumors, with the poor prognosis. Pancreatic carcinoma has a mean survival times of 5 months.

To develop new diagnostic technologies and new treatments for liver metastases the availability of a preclinical model is mandatory.

**Keywords;** Kolon, Pankreas, Karaciğer, Metastaz, Rat

<sup>1</sup>Inönü Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi Farmasötik  
Toksikoloji Anabilim Dalı  
Malatya - Türkiye

**Corresponding Author:**

Dr. Ergül Eyol

Faculty of Pharmacy

Department of

Pharmaceutical Toxicology

Inönü University 44280

Malatya/Turkey

**Tel:** +90(422)3410660-1826**Fax:** +90(422)3411217**Email:**

ergul.eyol@inonu.edu.tr

Başvuru Tarihi/Received :

17-04-2013

Düzeltilme Tarihi/Revised:

28-06-2013

Kabul Tarihi/Accepted:

19-04-2013

### Karaciğere Metastaz Yapan Kolonkarsinom

Her yıl dünya çapında bir milyon insan kolon kanserine yakalanmakta olduğu ve bunun yarım milyonu bu hastalığa bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (Parkin ve ark. 2002). Türkiye’de 2006 yılı verilerine göre 30,700 kişinin kolon kanserine yakalandığı tespit edilmiştir (TÜİK, 2009).

Kolorektal karsinomlar genelde yaşlılarda sporadik olarak ortaya çıktığı gibi genetiğe bağlı olarak erken de gelişebilir. Yeme alışkanlıkları ve çevre oluşumunda etkili olabilmektedir (Gillen ve ark. 1994).

Tümör büyümesi ve metastazdan sorumlu genler mutasyonlar sonucu değişecektir Kolorektal karsinomun erken tanılarında tek tedavi yolu cerrahi müdahaledir. Buna rağmen yaşama şansı oranı %25-45 tir (Nordlinger ve ark. 1996; Cady ve ark. 1998).

Metastaz gelişimi bu güne kadar açıklanamamış çok kompleks bir mekanizma ile oluşmaktadır (Rath ve Schönfelder. 2002). Kolorektal karsinomun metastazı ağırlıklı olarak lenf yollarını takip eder. Hematojen olarak vena porta üzerinden gelişir. (Nordlinger ve ark. 1996). Karaciğerin savunma mekanizmasına karşı koyabilmek ve sonuçta çoğalabilmek için tümör hücreleri damarları tekrar terk edebilirler. Karaciğer metastazlarında bölgesel anatomik ilişkiler etkili olmaktadır (Ewing 1928). Kolorektal karsinomların karaciğer metastazlarına ilk tanıda %15-30 oranında rastlanabilmektedir (Senkron) ve aynı oranda hastada tanı esnasında karaciğer metastazı olmadığı halde, kolon reseksiyonundan sonraki üç yıl içinde karaciğere metastaz gelişebilmektedir (Metakron (Adam ve ark. 2004). Karaciğerde gerçekleşen metastaz, karaciğer yetmezliği ile ölüme neden olabilmektedir. Karaciğer metastazlarından şikâyetler geç ortaya çıkar. Tanı ultrason, bilgisayar ya da manyetik rezonans görüntüleme ile olur.

Postmortem incelemelerde primer tümör alındıktan sonra hastaların %70 inde karaciğer metastazının geliştiği görülmüştür. Kolon kanser metastazı %10 oranında karaciğerden başka bir yere metastaz yapmamaktadır.

Tedavi edilmeyen kolorektal karsinom metastazının karaciğerde yayılmasına bağlı olarak 4 ile 15 ay arasında ölüm gerçekleşmektedir (Bengmark ve Hafström. 1972; Cady ve ark. 1970; Nielsen ve ark. 1971; Bengmark ve ark. 1972; Pettavel

und Morgenthaler. 1978; Fortner ve ark. 1984; Jaffe ve ark. 1996). 5 yıl yaşama oranı %1 dir (Harmon ve ark. 1999). Kolorektal karsinomların

karaciğer metastazında uygulanan sistemik kemoterapi sınırlı bir başarı gösterir. Karaciğer metastazında cerrahi müdahale yapılamamışsa yaşama oranı çok nadir olarak 5 yıldır.

İntra arteriyel hepatik kemoterapiler (örn. Floxuidin) ile tedavi şansı yükselmiş ancak yaşam oranında bir düzelme görülmemiştir (Kemeny ve ark. 1987; Chang ve ark. 1987; Magman ve ark. 1990; Rougier ve ark. 1992; Kemeny ve ark. 1993).

### Karaciğere Metastaz Yapan Pankreas Karsinom

Her yıl dünya çapında 200.000 insan pankreas karsinomu nedeni ile ölmektedir

Pankreas karsinom yaşam oranı 5 ay ile sindirim sistemi tümörleri arasında en kötü prognoza sahiptir. %5 ten az hasta 5 yıldan fazla yaşamaktadır (Warshaw ve Castillo. 1992) ve ölümlerle sonuçlanan kanser vakalarında kadın ve erkekler arasında dördüncü sıradadır (Lowenfels ve Maisonneuve. 2005). Risk faktörleri arasında sigara içme (Doll ve ark. 1994; Howe ve ark. 1991) ve kronik pankreatitis sayılabilir ki bunlar riski 15 kat artırmaktadır (Lowenfels ve Maisonneuve. 1993).

Tanı esnasında ancak %10-20 hasta radikal bir rezeksiyonla tedavi edilebilmektedir (Zamboni ve ark. 2000). 40 yaşın altında çok nadir olarak gelişmekte ve bunun etiyolojisi bilinmemektedir (Lowenfels ve Maisonneuve 2004, 2005). Kronik pankreatiti olanlar ve yıllardır diyabet tanısı olanların hastalığa yakalanma riski yüksektir (Ghadirian ve ark. 2003).

İklim faktörlerinin ne derecede pankreas karsinom etiyolojisinde rol aldığı bilinmemektedir.

Pankreas karsinoma genetik bir yatkınlık olduğu tespit edilmesine rağmen hastalığa sebep olan gen henüz tanımlanamamıştır (Michaud ve ark. 2004).

Tümör %70 pankreasın baş, %20 gövde ve %10 kuyruk kısmında gelişir. Bu tümörler ilk aşamalarında pankreas çevresindeki organlara invazyon, özellikle vena mesenterica superior ve vena portae’ye filtrasyon ile metastaz gerçekleştirirler. Yapılan ameliyatlarda primer tümör büyüklüğüne bakılmadan %50 düzeyde lenf düğümlerine metastaz olduğu görülür. Gerçekleşen uzak metastazların %66 sı karaciğere, %20 si lenf düğümlerine ve daha sonrada akciğere gerçekleşmektedir. (Gudjonsson ve ark. 1987).

Buna ek olarak hastaların %70 i neval pleksusuna infiltrasyon olmuş ve bu hastaların %70 ine yapılacak cerrahi müdahale tek başına bir

iyileşme sağlamamaktadır (Lüttges et al. 1998; Willett ve ark. 1993). Günümüzde mevcut olan teşhis yöntemleriyle bir tümörün uzağa metastaz yapıp yapmadığı tespit edilememektedir. Pankreas karsinomunda erken tanı için tek yöntem moleküler özelliğinin anlaşılmasıdır.

Bu nedenle birçok Laboratuvar pankreas karsinomunda meydana gelen moleküler değişikliklerin anlaşılması için çalışmaktadır (Jemal ve ark. 2005; Li ve ark. 2004; Friess ve ark. 2003; Alanen ve Joensuu. 1993).

### **Karaciğer Metastazlarının Tedavi Seçenekleri**

Karaciğer metastazında tedavi metastazın solid ya da multiple (diffüz olabilir) olmasına bağlıdır. Birçok tedavi mevcuttur. Küratif bir tedavide amaç hastalığı iyileştirmektir, palyatif tedavide ise amaç hastalığın gelişimini yavaşlatarak her şeyden önce hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir.

#### **Operasyon**

Karaciğerde oluşan metastaz sadece karaciğerin belli segmentlerinde ise parça rezeksiyonu yapılabilir. Karaciğerin %75 i parça rezeksiyonu ile alınabilir. Erken gerçekleşen tanılarda karaciğer rezeksiyonu tercih edilmektedir (Petrowsky ve ark. 2002;Rees ve John 2001).

#### **Kemoterapi**

Sitostatikler kanser hastalığının tedavisinde kanser hücrelerini normal hücrelere göre daha hızlı yok eden hücre zehirleri olarak isimlendirilirler. Operasyon yapılamayan diffüz karaciğer metastazlarında palyatif tedavi olarak sistemik kemoterapi uygulanması önceliklidir. Ayrıca küratif bir operasyon konusu dikkate alınmalıdır. Primer tümörün durumuna göre hangi sitostatikler, hangi dozda ve hangi aralıklarla verileceği kararlaştırılır.

Sitostatikler sistemik ya da bölgesel olarak verilebilir. Sistemik kemoterapi ile yaşam süresi karaciğere metastaz yapmış pankreas karsinomuna göre, karaciğere metastaz yapmış kolon karsinomunda hafif uzatılabilmektedir.

#### **Lokal Tedavi Yolları**

Bazı durumlarda (Karaciğerde az bir bölgede metastaz var ise) operasyona alternatif olarak lokal tedaviye başvurulabilir. Bu şekilde karaciğer dokusu ve çevre dokular direk olarak korunmuş olacaktır.

Bu metotlara örnek olarak karyoterapi, laser koagulasyon, perkutan etanol enjeksiyon (PEİ) ve radio frequency ablation (RFA) sayabiliriz.

### **Diğer Tedavi Seçenekleri**

Karaciğer metastaz sonucu karaciğer kapsülü gerilir ve ağrı oluşur. Bu şekilde oluşan kapsül ağrıları için ağrı kesici ve kortizon ya da karaciğere ışınlama ile tedavi yapılabilir.

### **Embolizasyon / Kemoembolizasyon**

Kemoembolizasyon embolizasyon tedavi ile lokal kemoterapinin kombinasyonundan oluşur ve daha etkili tedavi sağlar. Bunun için lokal arteriyel damarlar kullanılır çünkü normal karaciğer dokusu öncelikli olarak vena porta'dan beslenir. Embolizasyon tedavi aşağıdaki formlara ayrılır.

#### **Transarteriyel Kemoembolizasyon (TACE)**

Transarteriyel kemoembolizasyon, Lipiodol ile Kemoterapi karışımından oluşur (Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin v.b.) ve arteriyel embolisat olarak uygulanır. Bu tedavi karaciğer kanserinin denenmiş formlarında kullanılmaktadır.

Embolizasyon yapılmadan gerçekleştirilen bir lokal tedavi daha az etkilidir (Takayasu ve ark. 1987).

#### **Transarteriyel Embolizasyon (TAE)**

Burada arteriyel kan akışı bir madde tarafından (Gelfoam PVA-partikel ya da Jelatin partikel) kapatılır. TACE'ye nazaran daha az etkilidir (Bruix ve ark. 1998). Burada cam parçacıklar Yttrium 90 (Y-90) ile yüklenmiştir (TheraSphere®). Y-90 bir beta ışınlayıcısı olup 30-40 mikrometre olan ve arteriollerin Y-90 ile yüklenmiş mikrospher'lerle (parçacıklar) lokal tedavisi daha etkilidir. Radyoaktif parçacıklarla embolizasyon tedavisi kanserin daha başlangıç safhasındadır. Bu tedavideki zorluk, geri dönebilecek parçacıkların sistemik dolaşıma karışmasıdır (Andrew ve ark. 2005).

Primer tümörlerden çoğunlukla karaciğere metastaz oluşturanlar, kolorektal ve pankreas karsinomdur (Kuvshinoff ve Fong 2007). Kolorektal karsinom insanlarda en çok oluşan solid tümörler arasında ikinci sıradadır ve batı dünyasında kanser sebebi ile meydana gelen ölümlerin %10'unu teşkil etmektedir. Endüstri ülkelerinde yaşa bağlı olarak gelişmekte, çoğunlukla 70 ve 74 yaşları arasındaki insanlarda sıkça görülmektedir.

Hemen hemen kolorektal karsinom hastalarının %50 sinde karaciğer metastazı gelişir ve çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Kolorektal karsinomun karaciğer metastazı oluşumundan sonra tek tedavisi metastaz oluşan bölge ve etrafındaki karaciğer dokusu ile beraber rezeksiyonudur. Bununla birlikte ancak hastaların %10'unda karaciğer rezeksiyonu gerçekleştirilebilir (Lau ve Lai 2007).

Endüstri ülkelerinde duktal pankreas adenokarsinomu hastalarında 5 yıl yaşama şansı %1'dir ve bu kanserden ölüm, kansere bağlı ölümler arasında 4.-5. sırada yerini almaktadır (Gudjonsson, 1987; Parker ve ark. 1997).

Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir ve hastaların üçte ikisi 60 yaşını geçmiş insanlardır (Urrutia ve Magno,1997). Prognozun kötüleşmesi erken gelişen metastazın yeterli olmayan tanı ve tedavisinden kaynaklanmaktadır (Takahashi et al. 1997, Marczell et al. 1998). Hastaların sadece %10-20 si radikal bir primer tümör rezeksiyonu ile tedavi edilebilmektedir (Zamboni, 2000).

Oluşan ilk metastaz, bölgesel olarak lenf düğümlerinde ve daha sonra hematojen metastaz ile karaciğere olur. Pankreasın dışına doğru gelişme perinöronal invazyon ile olur (Klöppel ve Heitz 1984; Marczell ve ark. 1998). Tanı esnasında pankreas gövdesinde ve kuyruğunda oluşan tümör, pankreas baş kısmında oluşmuş tümörden daha büyük olup karaciğere ya da peritona metastaz yapabilir.

Çoğunlukla tedavi için bir kemoterapi önerilmekte ama buna pankreas tümör hücreleri çok sınırlı olarak cevap vermekte ve uzun süreli bir başarı elde edilememektedir. Tedaviye başlamadan önce başka yöntemler düşünülmeli mümkünse kullanılmalıdır.

### **Hayvan Modellerinde Karaciğer Metastazları**

Modeller ideal olarak bir hastalığın özelliklerini oluşturmalıdır. Birkaç hayvan modeli pankreas karsinom için geliştirilmiştir. Çoğunlukla nude farelerde subkutan gelişen insan tümör hücreleri kullanılmaktadır ki bu modelde tümör büyüklüğü ölçülebilmektedir

Burada Tümör invaziv gelişmediği gibi metastaz oluşturmamaktadır, bu durum etkin bir ilacın bulunması söz konusu ise bu tür modellerin değerlerinin sorgulanmasına neden olmuştur.

Ortotop kanser modelleri tümör hücrelerinin oluşmuş olduğu organa implantasyonu ile gerçekleşir. Bu tür modellerde tümör gelişimi değerlendirilemez. Bu problemi aşabilmek için

tümör hücreleri bir gen ile markalanmış ve bu modeller popüler olmuştur

Tümör hücrelerinin markalanması ile canlı hayvanlarda tümör hücreleri belirlenebildiği gibi aynı zamanda çevresiyle girdiği etkileşimler araştırılabilmektedir.

*Escherichia coli β-galactosidase (lacZ)*-Gen (Lin ve ark. 1990(A) ile transfekte edilmiş tümör hücreleri X-Gal'i (5-Brom-4-chlorindoxyl-β-D-galactopyranosid) Galaktoza ve 5-Brom-4-chlorindoxyl çevirmesi tespit edilebilmektedir.

X-Gal renk maddesi hava ile temasında 5,5-Dibrom-4,4-dichlorindigo renk maddesine dönüşmektedir. Lac Z gen in vivo tümör gelişimi boyunca stabil olarak kalmaktadır (Lin ve ark. 1990A; Lin ve ark. 1990B; Brunner ve ark. 1992; Kobayashi ve ark. 1997; Culp ve ark. 1998A; Culp ve ark. 1998B; Kruger ve ark. 1998; Maurer-Gebhard ve ark. 1999; Zhang ve ark. 1999; Holleran ve ark. 2002). Farklı varyasyonları ile GFP farklı bir markerdir (Yang ve ark. 2000; Bouvet ve ark. 2002).

Luciferase-Reporter-System tümör hücrelerinin optik görüntülemesinde alternatif bir sistemdir (Vooijs ve ark. 2002; Adams ve ark. 2002). Tümör hücrelerine yerleştirilen Luciferase-Gene (Sweeney ve ark. 1999) ile oluşan Luciferaz enzimi bir substrata (Luciferin, Coelenterazin) ihtiyacı olacak ve oluşacak etkileşimde ışık okunacaktır. Bu metotla tek hücre bile belirlenebilmektedir. Tümör hücrelerin kökeninden bağımsız olarak transplantasyon modelleri İsojen ve Xenograft modeller olarak ayrılabiliriz

İsojen modellerde genellikle fare ve rat tümör hücreleri kullanılmaktadır. Xenograft modellerde insan tümör hücreleri veya tümör parçacıkları immün inkompetent hayvanlara implante edilmektedir (Örneğin ortotop implantasyon).

Burada transplante edilen hayvanda oluşan tümör histolojik olarak insan tümörü ve hayvan vücut hücrelerinden oluşmaktadır (Khanna ve Hunter 2005).

### **Hayvan Modelleri**

Karaciğere metastaz yapan kötü huylu kanser hastalıklarının yüksek ölüm ortalamaları nedeniyle yeni tedavi yöntemlerin uygun hayvan modellerinde denenmesi çok büyük önem arz etmektedir.

Hayvan modelinin seçimi yapılacak proje ile ilgili sorularla alakalıdır. Günümüzde tedavi kompleksleri ile ilgili konularla alakalı sorulara cevaplar bir hayvan modeli ile aranmaktadır (örneğin karaciğer metastazı tedavisinde daha iyi sonuçlara ulaşmak için). Rat'lar yaklaşık 100 yıldır

deney hayvanı olarak araştırmalarda kullanılmaktadır. Tıbbi temel araştırmalar ve ilaç geliştirilmesinde vazgeçilemez bir unsurdur. Rat'lar çoğunlukla büyüklükleri nedeni ile cerrahi araştırmalarda kullanılmaktadır ve % 90 gen yapısı insan genleri ile aynıdır. İnsan fizyolojisi ve hastalıkları hakkında daha fazla bilgiye ulaşabilmek için de Rat'lar önemli modellerdir. Genomları, 2.75 milyar baz çifti ile 2.9 milyar baz çifti taşıyan insan genomundan küçük ve 2.6 milyar baz çifti taşıyan fare genomundan büyüktür (Gibbs ve ark. 2004).

Rat'ların çoğalma süresi farelerden uzundur. Buna rağmen fizyolojik ve farmakolojik çalışmalarda ve davranış testlerinde Rat'lar tercih edilmektedir.

### Rat Karaciğerinde Metastaz Oluşumu

Bir hayvan modelinde karaciğer metastazı oluşturmak için farklı kurgular tasarlanmalıdır. Bir taraftan klinik durum oluşturulurken diğer taraftan pratik bir Şekilde deneyin gerçekleştirilebilmesi gerekir.

Metastaz oluşum aşaması arka arkaya birbirini takip eden adımlardan oluşan ve tümör hücreleri ile bulunduğu doku arasında karmaşık bir alış verişin yansımadır. Bu nedenle in vivo modellerin gerekliliği tartışılmazdır, in vitro olarak bu kompleks biyolojik ilişkiyi model halinde kullanılacak uygun bir sistem mevcut değildir. In vivo modellerde aşağıdaki özelliklere dikkat edilir.

Xenograft modellerde genellikle insan tümör hücreleri immün defekt hayvanlara implante edilir. İmplantasyondan sonra oluşan tümör implante edilen insan hücrelerinin oluşturduğu tümör ve hayvanın normal hücrelerinin bir karışımıdır. Birçok alışma yoğun bir Şekilde tümör hücreleri ve vücut normal hücreleri arasındaki ilişkiyi tümör oluşumu ve metastaz çerçevesinde açıklamıştır. Bu açıdan xenograft modellerden elde edilen sonuçlardan faydalanma son derece sınırlı olacaktır. Burada hastadan alınan tümör hücreleri ile normal hücrelerini bu modelde hangi ölçüde ayırabiliriz sorusuna cevap bulunamamaktadır (Cooper ve ark. 2003; DeWever ve ark. 2003; Schmidt-Hansen ve ark. 2004).

Yapılan bir kaç araştırma göstermiştir ki xenotransplant ile kendi vücut hücre tümörlerinin anjiogenesinde farklılıklar oluşmaktadır. Xenograft tümörlerinin büyüme hızı, vücudun kendi tümörlerine oranla daha yavaştır (Sikder ve ark. 2003; Alani ve ark. 2004). Bu tür sınırlamalar elde edilen araştırma sonuçlarının değerlendirilmesinde

dikkate alınmalıdır. İnsan tümör hücrelerinin rat karaciğerinde üremesi için bu hayvanın immün sisteminin tamamen engellenmesi gerekir. Böyle bir durumda da tümör oluşumuna karşı immün reaksiyonlar gözlemlenemez.

### CC531 Rat Modeli

CC531 rat modeli güvenilirliği birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuş bir karaciğer metastaz modelidir. Karaciğer dışında bir tümör üremesi olmadan, yapılan intraperitoneal hücre enjeksiyonundan sonra karaciğer metastazının oluşum oranı %90'dır (Germer ve ark. 1999; Hagenaaers ve ark. 1998; Hagenaaers ve ark. 2000; Marquet ve ark. 1984; Thomas ve ark. 1993; Li ve ark. 2004; Nestler ve ark. 2005; Oosterling ve ark. 2005; van Duijnhoven ve ark. 2003, 2005).

Rat kolorektal adenokarsinom hücreleri farklı markörlerle transfekte edilmiş olup, bununla karaciğerdeki tümör hücre sayısı kantitatif olarak belirlenebilmektedir (rneğin bakteriyel Lac Z ile modifiye edilmiş hücreler kullanılmaktadır) (Wittmer et al. 1999, Sünger ve ark. 2004, Seelig ve ark. 2004, Rodenbach ve ark. 2005). Kullanılan Kemoluminesens test ile 2500 ve daha fazla hücre tespit edilebilmektedir Tümör hücre sayısı kantitatif olarak kemoluminesens ile ancak postmortem yapılabilmektedir.

Von Mook ve ark. (2003) CC531 hücrelerini yeşil floresans protein olan GFP (eGFP) ile transfekte etmişlerdir ve bu bir video mikroskop yardımı ile CC531s-eGFP hücrelerinin metastaz gelişimini gzlemlenebilmesinde yardımcı olmaktadır.

Ancak bu subline CC531s-eGFP yavaş metastaz yapmaktadır (Mook ve ark. 2003). Bu model gelişiminde aynı sayıda hücre kullanılmasına rağmen farklı tümör büyümeleri gözlemlenebilir. Bu duruma farklı hücre tiplerinin yol açabileceği düşünülebilir (Wittmer ve ark. 1999).

Ratların immün sistemleri (güçlü ya da zayıf) tümör büyümesinde önemli bir rol üstlenmiş olabilir. Bu farklı tümör büyümesini engellemek amacı ile yapılan her deneyde aynı çalışma düzeni uygulanmalıdır. Bununla birlikte tümör hücreleri bir defada kazanılmış ve logaritmik bir gelişme içinde bulunmalıdırlar.

### ASML Rat Modeli

ASML pankreas adenokarsinom hücreleri, BDX ratlardan elde edilmiştir. Bu ratlar ticari olarak

satılmamaktadır. ASML hücreleri ratların pankreas adenokarsinomu olup rat tümör sistemine aittir.

Bu sistemde hücreler genetik olarak birbirleriyle akrabadırlar. Bu hücre sistemi 2 hücre tipinden oluşur (AS ve ASML). Bu hücrelerin farklı metastaz kapasiteleri vardır. ASML hücresi AS hücresine kıyasla in vivo yüksek metastaz kapasiteye sahiptir. 1979 yılında Matzku ve arkadaşları (Matzku ve ark. 1983) ana hücre Bsp73 ü kendiliğinden asitesli bir rat'ta intraperitoneal oluşmuş bir nodülden elde etmişlerdir. Ana hücreden metastaz oluşturmayan Bsp(AS) ve metastaz oluşturabilen (Bsp)ASML olmak üzere 2 farklı hücre gelişmiştir. AS hücreleri subkutan enjeksiyonlarında solid tümörler oluştururken, ASML hücreleri önce lenf düğümlerine daha sonrada oradan uzak bölgelere metastaz oluşturabilir. İntravenöz olarak akciğerde metastaz oluşturabildiği gibi diğer organlara da yayılabilirler (Knierim ve ark. 1986; Paweletz ve ark. 1986).

### Tedavi

Karaciğer metastazının lokaregional tedavisinde anatomik yüzeysel noktalar önemli rol oynamaktadır. Bir tümör karaciğerde 0,5-1 mm büyüklüğe ulaştığı zaman, tümör hücreleri öncelikle arteriyel yolla beslenir (Ackerman 1974; Archer ve Gray 1989; Blanchard ve ark. 1965; Breedis ve Young 1954). Tümör noktalarının oluşan bir ağ içinde yeni oluşmuş damarlardan beslenmesi, intraarteriyel tedavi için bir ön koşuldur. Oluşturulan modellerde bu durum dikkate alınarak arteriyel tedaviye başlanmalıdır.

Yeni transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), formlar geliştirilmiştir. Örneğin 10-50 mikrometre büyüklüğünde PVA 'dan (Polivinil alkol) üretilmiş boncuklara sitostatikler emdirilmekte ve bu boncuklar enjeksiyondan sonra kılcal damarlarda embolizasyon yapıp yükünü bırakmaktadır. Bu yöntemle tedavi şekli şimdiye kadar malign hipervasküler tümörlerde kullanılmıştır (Aliberti ve ark. 2006; Varela ve ark. 2007). Daha önce bahsedilen hayvan modelinde İrinotecan ve Spherex kombinasyonu (Kemoembolizasyon) sonucu oluşan tedavi büyük ölçüde tümör büyümesini yavaşlatmıştır (Saenger ve ark. 2004). Ayrıca embolizasyonda kullanılan spherexlerin çapı 45 mikrometre olup intraarteriyel uygulamasından sonra kılcal damar ve arteriollerde kalır (Teder ve Johansson 1993). Yarılanma ömrü in vivo 25-35 dakikadır (Taguchi T. 1995).

## Kaynak:

**Parkin DM**, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA- Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.

**Gillen CD**, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN (1994) Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 35, 1590-1592

**Nordlinger B**, Guiguet M, Vaillant JC, Ballardur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases of the liver; *Cancer* 77, 1254-62

**Cady B**, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC. (1998) Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastases: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*; 227, 566-71

**Rath FW** und **Schönfelder M** (2002) Weichteilsarkome des Erwachsenen: Standards, Molekularbiologie, Perspektiven Beiträge zur Onkologie 56, *Karger Verlag Freiburg*, Basel

**Ewing J** (1928) Neoplastic diseases. *Saunders -Verlag, Philadelphia*, S. 125 -129

**Adam R**, Lucidi V, Bismuth H. (2004) Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg clin N Am* 84, 659-671

**Bengmark S**, Hafström L, Olson A. (1969) The natural history of primary and secondary liver tumours: The prognosis for conventionally treated patients with liver metastases. *Digestion* 6, 321-329

**Cady B**, Monson DO, Swinton NW (1970) Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg Gynecol Obstet* 131, 697-700

**Nielsen J**, und **Balslev I**, **Jenson HE** (1971) Carcinoma of the colon with liver metastases:operative indications and prognosis. *Acta Chir Scand* 137, 463-465

**Bengmark S**, Hafström L, Olson A. (1972) The natural history of primary and secondary liver tumours: The prognosis for conventionally treated patients with liver metastases. *Digestion* 6, 321-329

**Pettavel J**, und **Morgenthaler F** (1978) Protracted arterial chemotherapy of liver tumours: an experience of 107 cases over a 12- year period.*Prog Clin Cancer* 7, 217-233

**Fortner J**, Silva J, Cox E, Golbey R, Gallowitz H, MacLean B (1984) Multivariate Analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer:Treatment by intrahepatic chemotherapy. *Ann Surg* 199, 317-331

**Jaffe BM**, Donegan WL, Watson F, Pratt JS (1996) Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases.*Surg Gynecol Obstet* 127, 1-11

**Harmon KE**, Ryan JA, Biehl TR, Faye TL (1999) Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 177, 402-405

**Kemeny N**, Cohen A, Seiter K, Conti JA, Sigurdson ER, Tao Y, Niedwiecki D, Botet J, Budd A (1993) Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin, and carmustine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer.*J Clin Oncol* 11, 330-5

**Kemeny N**, Daly J, reichman B, Geller N, Botet J, Oderman P (1987) Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in

patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* **107**, 459-65

**Chang AE**, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM (1987) A perspective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* **206**, 685-93

**Wagman LD**, Kemeny MM, Leong L, Terz JJ, Hill LR, Beatty JD, Kokal WA, Riihimaki DU, (1990) A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the Liver. *J Clin Oncol* **8**, 1885-93

**Rougier P**, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Olliver JM, Escat J, Salmon R, Julien M, Rouillet Audy JC, Gallot S (1992) Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* **10**, 1112-8

**Warshaw AL** und **Castillo CF** (1992) Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* **326**, 455-465

**Lowenfels AB**, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L (1993) Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* **328**, 1433-7

**Lowenfels AB** und **Maisonneuve P** (2004) Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **34**, 238-44

**Lowenfels AB** und **Maisonneuve P** (2005) Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* **95**, 649-56

**Doll R**, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994) Mortality in relation to smoking. 40 years' observation on male british doctors. *Bmj* ;**309**, 901-11

**Howe GR**, Jain M, Burch JD, Miller AB (1991) Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population based control-study in Toronto Canada. *Int J Cancer* **47**, 323-8

**Zamboni G.**, Capelli P., Pesci A., Beghelli S., Lüttges J., Klöppel G. (2000) Pancreatic Head Mass: What Can Be Done? Classification: the Pathological Point of View. *Journal of the Pancreas* **1**, 77-84

**Ghadirian P**, Lynch HT, Krewski D (2003) Epidemiology of pancreatic cancer an overview. *Cancer. Detect prev.* **27** (2), 87-93

**Michaud DS** (2004) Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* Apr **59**, 99-111

**Gudjonsson B** (1987) Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* **60**, 2284.

**Lüttges J**, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Klöppel G (1998) The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch Path* **433**, 237-42

**Ahmedin Jemal**, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Taylor Murray, Jiaquan Xu and Michael J. Thun. (2007) Cancer Statistics, 2007. *Cancer J Clin* **57**, 43-66

**Li D**, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL (2004) Pancreatic cancer *Lancet* **363**, 1049-57

**Friess H**, J. Dingb, J. Kleeffa, L. Fenkella, J.A. Rosinskib, A. Guweidhia, J. F. Reidhaar-Olsonb, M. Korccc, J. Hammerb and M.W. Büchlera (2003) Microarray-based identification of differentially expressed growth- and metastasis-associated genes in pancreatic cancer. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* **60**, 1180-1199

**Alanan KA and Joensuu H.** (1993) Longterm survival after pancreatic adenocarcinoma often a misdiagnosis? *Br J Cancer* **68** (5), 1004-5

**Lin W. C.**, T. P. Pretlow, T. G. Pretlow 2nd, L. A. Culp (1990A) Bacterial lacZ gene as a highly sensitive marker to detect micrometastasis formation during tumor progression. *Cancer Res.* **50**, 2808-2817

**Lin W. C.**, T. P. Pretlow, T. G. Pretlow 2nd, L. A. Culp (1990B): Development of micrometastases: earliest events detected with bacterial lacZ gene-tagged tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.* **82**, 1497-1503

**Brunner N.**, E. W. Thompson, M. Spang-Thomsen, J. Rygaard, K. Dano, J. A. Zwiebel (1992) lacZ transduced human breast cancer xenografts as an in vivo model for the study of invasion and metastasis. *Eur. J. Cancer.* **28A**, 1989-1995

**Kobayashi, K.**, H. Nakanishi, A. Masuda, N. Tezuka, M. Mutai, M. Tatematsu (1997) Sequential observation of micrometastasis formation by bacterial lacZ gene-tagged Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Lett.* **112**, 191-198

**Culp L. A.**, W. C. Lin, N. R. Kleinman, N. M. Campero, C. J. Miller, J. L. Holleran (1998A) Tumor progression, micrometastasis, and genetic instability tracked with histochemical marker genes. *Prog. Histochem. Cytochem.* **33**, XI-XV, 329-348

**Culp L. A.**, W. Lin, N. R. Kleinman, K. L. O'Connor, R. Lecher (1998B) Earliest steps in primary tumor formation and micrometastasis resolved with histochemical markers of gene-tagged tumor cells. *J. Histochem. Cytochem.* **46**, 557-568

**Kruger, A.**, V. Schirmacher, R. Khokha (1998) The bacterial lacZ gene: an important tool for metastasis research and evaluation of new cancer therapies. *Cancer Metastasis Rev.* **17**, 285-294

**Maurer-Gebhard, M.**, M. Schmidt, M. Azemar, E. Stocklin, W. Wels, B. Groner (1999) A novel animal model for the evaluation of the efficacy of drugs directed against the ErbB2 receptor on metastasis formation. *Hybridoma* **18**, 69-75

**Zhang, L.**, S. Kharbanda, S. W. MCLeskey, F. G. Kern (1999): Overexpression of fibroblast growth factor 1 in MCF-7 breast cancer cells facilitates tumor cell dissemination but does not support the development of macrometastases in the lungs or lymph nodes. *Cancer Res.* **59**, 5023-5029

**Holleran, J. L.**, C. J. Miller, N. L. Edgehouse, T. P. Pretlow, L. A. Culp (2002) Differential experimental micrometastasis to lung, liver, and bone with lacZ-tagged CWR22R prostate carcinoma cells. *Clin. Exp. Metastasis* **19**, 17-24

**Yang M**, Baranov E, Jiang P, Sun FX, Li XM, Li L, Hasegawa S, Bouvet M, Al Tuwaijri M, Chishima T, Shimada H, Moossa AR, Penman S, Hoffman RM (2000) Whole-body optical imaging of green fluorescent protein-expressing tumors and metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **97**, 1206-11

**Bouvet M**, Wang J, Nardin SR, Nassirpour R, Yang M, Baranov E, Jiang P, Moossa AR, Hoffman RM. (2002) Real-Time optical imaging of primary tumor growth and multiple metastatic events in a pancreatic cancer orthotopic model. *Cancer Res.* **62** (5), 1534-40

**Vooijs M. J.** Jonkers, S. Lyons, A. Berns (2002): Noninvasive imaging of spontaneous retinoblastoma pathway-dependent tumors in mice. *Cancer Res* **62**, 1862-1867

**Adams J. Y.**, M. Johnson, M. Sato, F. Berger, S. S. Gambhir, M. Carey, M. L. Iruela-Arispe, L. Wu. (2002) Visualization of advanced human prostate cancer lesions in living mice by a targeted gene transfer vector and optical imaging. *Nat. Med.* **8**, 891-897

**Khanna C., K. Hunter** (2005) Modeling metastasis in vivo. *Carcinogenesis* **26**, 513-523

**Petrowsky, Henrik MD** ; Gonen, Mithat PhD ; Jarnagin, William MD ; Lorenz, Matthias MD ; DeMatteo, Ronald MD ; Heinrich, Stefan MD ; Encke, Albrecht MD ; Blumgart, Leslie MD ; Fong, Yuman MD (2002) Second Liver Resections Are Safe and Effective Treatment for Recurrent Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: A Bi-institutional Analysis. *Annals of Surgery* **235**, 863-871

**Rees M, und John TG** (2001) Current status of surgery in colorectal metastases to the liver, *HepatoGastroenterology*. Mar-Apr;**48**(38):341-4

**Takayasu K, Y Shima, Y Muramatsu, N Moriyama, T Yamada, M Makuuchi, H Hasegawa, S Hirohashi** (1987) Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents *Radiology*, Vol **163**, 345-351

**Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, Vilana R, Rodes J.** (1998) Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* **27**, 1578-83.

**Andrew S. Kennedy M.D., F.A.C.R.O, Douglas Coldwell M.D, Charles Nutting D.O, Ravi Murthy M.D., F.A.C.P, Daniel E. Wertman, Jr M.D., Stephen P. Loehr M.D. Carroll Overton M.D, Steven Meranze M.D, Jerry Niedzwiecki M.D, and Scott Sailer M.D.** (2006) Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* **65** (2), 412-425

**Kuvshinoff Y. Fong** (2007) Surgical Therapy of Liver Metastases. *Seminars in Oncology* **34**, 177-185

**Lau W Y, Lai E C H** (2007) Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Singapore Med J*; **48**, 635-639

**Gudjonsson B** (1987) Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* **60**, 2284.

**Parker S. L., Tong T., Bolden S., Wingo P. A.,** (1997) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **47**, 5-27

**Urrutia P., Di Magno E. P.,** (1997) Pancreatic cancer: cellular and molecular mechanism. *Encyclopedia of cancer* II, 1201-1211

**Takahashi T., Ishikura H., Motohara T., Okushiba S., Dohke M., Katoh H.** (1997) Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* **65**, 164-70

**Marczell A., Glaser K., Karner J., Mischinger H. J., Schratte-Sehn A., Tatzler G.** (1998) Pancreatic and periampullary cancer, *ACO-Manual (Austrian Society of Surgical Oncology)* zu finden unter: [www.aco.at/manual/pankreas/stat.html](http://www.aco.at/manual/pankreas/stat.html)

**Klöpffel G und Heitz PU** (1984) Nesidioblastosis: a clinical entity with heterogeneous lesions of the pancreas. In: Falkmer S, Hakanson R, Sundler F (eds) Evolution and tumour pathology of the neuroendocrine system. Elsevier, Amsterdam New York Oxford, pp 349-370

**Gibbs RA, Weinstock GM, Metzker ML, Muzny DM, Sodergren EJ, Scherer S, Scott G, Steffen D, Worley KC, Burch PE, Okwuonu G, Hines S, Lewis L, DeRamo C, Delgado O, Dugan-Rocha S, Miner G, Morgan M, Hawes A, Gill R, Celera , Holt RA, Adams MD, Amanatides PG, Baden-Tillson H, Barnstead M, Chin S, Evans CA, Ferriera S, Fosler C, Glodek A, Gu Z, Jennings D, Kraft CL, Nguyen T, Pfannkoch CM, Sitter C, Sutton GG, Venter JC, Woodage T, Smith D, Lee HM, Gustafson E, Cahill P, Kana A, Doucette-Stamm L, Weinstock K, Fechtel K, Weiss RB, Dunn DM, Green ED, Blakesley RW, Bouffard GG, De Jong PJ, Osoegawa K, Zhu B, Marra M, Schein J, Bosdet I, Fjell C, Jones S, Krzywinski M, Mathewson C, Siddiqui A, Wye**

**N, McPherson J, Zhao S, Fraser CM, Shetty J, Shatsman S, Geer K, Chen Y, Abramzon S, Niernan WC, Havlak PH, Chen R, Durbin KJ, Egan A, Ren Y, Song XZ, Li B, Liu Y, Qin X, Cawley S, Worley KC, Cooney AJ, D'Souza LM, Martin K, Wu JQ, Gonzalez-Garay ML, Jackson AR, Kalafus KJ, McLeod MP, Milosavljevic A, Virk D, Volkov A, Wheeler DA, Zhang Z, Bailey JA, Eichler EE, Tuzun E, Birney E, Mongin E, Ureta-Vidal A, Woodward C, Zdobnov E, Bork P, Suyama M, Torrents D, Alexandersson M, Trask BJ, Young JM, Huang H, Wang H, Xing H, Daniels S, Gietzen D, Schmidt J, Stevens K, Vitt U, Wingrove J, Camara F, Mar Albà M, Abril JF, Guigo R, Smit A, Dubchak I, Rubin EM, Couronne O, Poliakov A, Hübner N, Ganten D, Goesele C, Hummel O, Kreitler T, Lee YA, Monti J, Schulz H, Zimdahl H, Himmelbauer H, Lehrach H, Jacob HJ, Bromberg S, Gullings-Handley J, Jensen- Seaman MI, Kwitek AE, Lazar J, Pasko D, Tonellato PJ, Twigger S, Ponting CP, Duarte JM, Rice S, Goodstadt L, Beatson SA, Emes RD, Winter EE, Webber C, Brandt P, Nyakatura G, Adetobi M, Chiaromonte F, Elnitski L, Eswara P, Hardison RC, Hou M, Kolbe D, Makova K, Miller W, Nekrutenko A, Riemer C, Schwartz S, Taylor J, Yang S, Zhang Y, Lindpaintner K, Andrews TD, Caccamo M, Clamp M, Clarke L, Curwen V, Durbin R, Eyraas E, Searle SM, Cooper GM, Batzoglu S, Brudno M, Sidow A, Stone EA, Venter JC, Payseur BA, Bourque G, López-Otín C, Puentes XS, Chakrabarti K, Chatterji S, Dewey C, Pachter L, Bray N, Yap VB, Caspi A, Tesler G, Pevzner PA, Haussler D, Roskin KM, Baertsch R, Clawson H, Furey TS, Hinrichs AS, Karolchik D, Kent WJ, Rosenbloom KR, Trumbower H, Weirauch M, Cooper DN, Stenson PD, Ma B, Brent M, Arumugam M, Shteynberg D, Copley RR, Taylor MS, Riethman H, Mudunuri U, Peterson J, Guyer M, Felsenfeld A, Old S, Mockrin S, Collins F; Rat Genome Sequencing Project Consortium. (2004) Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution *Nature* **428**, 493-521**

**Cooper C. R., C. H. Chay, J. D. Gendernalik, H. L. Lee, J. Bhatia, R. S. Taichman, L. K. MCCAuley, E. T. Keller, K. J. Pienta** (2003) Stromal factors involved in prostate carcinoma metastasis to bone. *Cancer* **97**, 739-747

**De Wever O, Mareel M** (2003) Role of tissue stroma in cancer cellinvasion. *J. Pathol.* **200**, 429-447

**Schmidt-Hansen, B., J. Klingelhofer, B. Grum-Schwensen, A. Christensen, S. Andresen, C. Kruse, T. Hansen, N. Ambartsumian, E. Lukanidin, M. Grigorian** (2004): Functional significance of metastasis-inducing S100A4 (Mts1) in tumor-stroma interplay. *J. Biol. Chem.* **279**, 24498-24504

**Sikder, H., D. L. Huso, H. Zhang, B. Wang, B. Ryu, S. T. Hwang, J. D. Powell, R. M. Alani** (2003): Disruption of Id1 reveals major differences in angiogenesis between transplanted and autothonous tumours. *Cancer Cell* **4**, 291-299

**Alani R. M., C. F. Silverthorn, K. Orosz.** (2004) Tumor angiogenesis in mice and men. *Cancer Biol. Ther.* **3**, 498-500

**Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP, Müller G, Buhr HJ** (1999) Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model *Ann Surg.* **230**, 55-62

**Hagenaars M, S. Zwaveling, P.J.K. Kuppen, N.G. Ensink, A.M.M. Eggermont, M.E. Hokland, P.H. Basse, C.J.H. Van de Velde, G.J. Fleuren and U. Nannmark** (1998) Characteristics of Tumor Infiltration by Adoptively Transferred and Endogenous Natural-Killer Cells in a Syngeneic Rat Model: Implications for the Mechanism Behind anti-Tumor Responses. *Int. J. Cancer:* **78**, 783-789

**Hagenaars M, Ron Koelemij, N. Geeske Ensink, Jaap D. H. van Eendenburg, Ronald L. P. van Vlierberghe, Alexander M. M. Eggermont, Cornelis J. H. van deVelde, Gert Jan Fleuren, Peter J. K. Kuppen** (2000)The development of novel mouse monoclonal antibodies against the CC531 rat colonadenocarcinoma. *Clin Exp Metastasis* **18**, 281-289



**Marquet, R.L.**, D.L. Westbroek, and J. Jeekel (1984) Interferon treatment of a transplantable rat colon adenocarcinoma: importance of tumor site. *Int. J. Cancer* **33**, 689-692

**Thomas C**, Nijenhuis AM, Timens W, et al. (1993) Liver metastasis model of colon cancer in the rat: immunohistochemical characterization. *Invasion Metastasis* **13**, 102-112

**Li X**, Mikkelsen IM, Mortensen B, Winberg JO, Huseby NE (2004) Butyrate reduces liver metastasis of rat colon carcinoma cells in vivo and resistance to oxidative stress in vitro. *Clin Exp Metastasis* **21**, 331-338

**Nestler G**, Schulz HU, Schubert D, Kruger S, Lippert H, Pross M (2005) Impact of taurolidine on the growth of CC531 coloncarcinoma cells in vitro and in a laparoscopic animal model in rats. *Surg Endosc* **19**, 280-284

**Oosterling SJ**, van der Bij GJ, Meijer GA, Tuk CW, van Garderen E, van Rooijen N, Meijer S, van d S, Jr, Beelen, RH, van Egmond M (2005) Macrophages direct tumour histology and clinical outcome in a colon cancer model. *J Pathol* **207**, 147-155

**van Duijnhoven FH**, Aalbers RI, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJ (2003) Immunological aspects of photodynamic therapy of liver tumors in a rat model for colorectal cancer. *Photochem Photobiol* **78**, 235-240

**van Duijnhoven FH**, Tollenaar RA, Terpstra OT, Kuppen PJ (2005) Locoregional therapies of liver metastases in a rat CC531 coloncarcinoma model results in increased resistance to tumour rechallenge. *Clin Exp Metastasis* **22**, 247-253

**Wittmer A**, Khazaie K, Berger MR (1999) Quantitative detection of lac-Z-transfected CC531 colon carcinoma cells in an orthotopic rat liver metastasis model. *Clin Exp Metastasis* **17**, 369-376

**Saenger J.**, Leible M, Seelig MH, Berger MR (2004) Chemoembolisation of rat liver metastases with irinotecan and quantification of tumor cell reduction. *J Cancer Res Clin Oncol* **130**, 203-210

**Seelig MH**, Leible M, Sanger J, Berger MR (2004) Chemoembolization of rat liver metastasis with microspheres and gemcitabine followed by evaluation of tumor cell load by chemiluminescence. *Oncol Rep* **11**, 1107-1113

**Rodenbach M**, Eyol E, Seelig MH, Berger MR (2005) Combination treatment of CC531-lac-Z rat liver metastases by chemoembolization with pemetrexed disodium and gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* **131**, 289-299

**Mook, O. R.**, J. Van Marle, H. Vreeling-Sindelarova, R. Jonges, W. M. Frederiks, C. J. Van Norden (2003): Visualisation of early events in tumor formation of eGFP-transfected rat colon cancer cells in liver. *Hepatology* **38**, 295-304

**Matzku, S.**, Komitowski, D., Mildenerger, M. & Zoller, M. (1983). Characterization of BSp73, a spontaneous rat tumor and its in vivo selected variants showing different metastasizing capacities. *Invasion Metastasis* **3**, 109-123

**Knierim M.**, Paku, S., Paweletz, N. and Spieß, E. (1986) Ultrastructural studies on the Lung colonization by nonmetastatic rat tumor cells. *Anticancer. Res* **6**, 669-682.

**Paweletz N.** Paku, S., Werling, H. O. and Spiess, E. (1986) Experimental approaches to problems of invasion and metastasis. *Anticancer. Res* **6**, 119-128

**Ackerman NB.** (1974) The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery* **75**, 589-596

**Archer SG, Gray BN.** (1989) Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg* **76**, 545-548

**Blanchard RJ**, Grotenhuis I, Lafave JW, Perry JF, Jr. (1965) Blood supply to hepatic V2 carcinoma implants as measured by radioactive microspheres. *Proc Soc Exp Biol Med* **118**, 465-468

**Breedis C, Young G.** (1954) The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* **30**, 969-977

**Aliberti C.**, M. Tilli, G. Benea and G. Fiorentini (2006) Trans-arterial Chemoembolization (TACE) of Liver Metastases from Colorectal Cancer Using Irinotecan-Eluting Beads: Preliminary Results. *Anticancer Research* **2**, 3793-3796

**Varela María**, María Isabel Real, Marta Burrel, Alejandro Forner, Margarita Sala, Mercé Brunet, Carmen Ayuso, Lluís Castells, Xavier Montañá, Josep M. Llovet and Jordi Bruix (2007) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics *Journal of Hepatology* **46**, 474-481

**Teder H**, und **Johansson CJ.** (1993) The effect of different dosages of degradable starch microspheres (Spherex) on the distribution of doxorubicin regionally administered to the rat. *Anticancer Res* **13**, 2161-4

**Taguchi T.** (1995) Liver tumor targeting of drugs: Spherex, a vascular occlusive agent *Gan To Kagaku Ryoho* **22**, 969-76.