

Aspek molekuler pada metastasis sel kanker

Ika Ratna Maulani

Lab. Bedah Mulut

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Prof.Dr.Moestopo (Beragama)

Jakarta, Indonesia

Koresponden: ikaratnamaulani@yahoo.com

ABSTRACT

Metastasis and invasion of cancer cells are deadly aspects of a malignant process. Therefore, metastases cause increased morbidity and even mortality. This review aims to inform general dentist on the importance of dental basic knowledge of cancer metastasis in general. The journey of tumor cells from primary tumor to metastasis is a process. First, adhesion between cells disappears, and the tumors migrate through the extracellular matrix (ECM). In the circulation, tumor cells avoid the immune system, and attached to the walls of blood vessels, and then are lodged in the new location.

Key words: biomolecular, metastasis, malignancy

ABSTRAK

Metastasis dan invasi sel kanker merupakan aspek yang mematikan dari suatu proses keganasan. Karena itu metastasis menyebabkan peningkatan angka kesakitan dan bahkan kematian. Literatur ini disusun untuk memberi pemahaman kepada dokter gigi umum tentang pentingnya pengetahuan dasar mengenai metastasis kanker secara umum. Perjalanan sel-sel tumor dari tumor primer menjadi metastasis merupakan proses yang saling berkaitan. Pertama-tama adhesi antar sel menghilang, kemudian tumor bermigrasi melalui *extracellular matrix* (ECM). Di dalam sirkulasi, sel-sel tumor menghindari sistem imun, dan melekat pada dinding pembuluh darah serta menembusnya, untuk kemudian bersarang di lokasi baru.

Kata kunci: biomolekuler, metastasis, keganasan

PENDAHULUAN

Metastasis adalah kemampuan sel tumor untuk berpindah ke tempat yang jauh dari tumor primer yang bilamana tiba pada organ lain akan bertumbuh. Proses terjadinya metastasis terutama disebabkan oleh perubahan sifat sel ganas. Sifat sel ganas itu antara lain adalah perubahan biokimia permukaan sel, pertambahan motilitas, kemampuan mengeluarkan zat litik, dapat membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis), berkurangnya adesi sel tumor satu dengan lainnya dan hilangnya daya pertumbuhan bersama antara sesama sel tumor dan sel normal.^{1,2} Metastasis biasanya merupakan manifestasi akhir perkembangan tumor, dan prosesnya terdiri atas beberapa tahap, dimulai dari invasi ke dalam jaringan sekitarnya, sel-sel melepaskan diri dari induknya dan menginvasi pembuluh darah atau pembuluh limfe terdekat (intravasasi). Pembuluh darah atau limfe membawa sel tumor ke tempat yang jauh dari asalnya, kemudian sel-sel tumor keluar dari pembuluh (ekstravasasi) dan membentuk koloni untuk kemudian membentuk tumor sekunder. Pada setiap proses, terjadi interaksi biokimiawi yang sangat kompleks antara sel tumor dengan lingkungannya. Berbagai onkogen berperan dalam proses ini, demikian pula berbagai proses biologik yang terkait, misalnya sekresi enzim protease yang merusak matriks molekul protein pengikat di sekitar sel tumor dan kolagenase yang melarutkan kolagen pada membrane basal di sekitar sel sehingga dapat ditembus oleh sel tumor. Banyak faktor yang berperan dalam proses biokimiawi di atas, di antaranya berbagai reseptor yang membentuk jembatan antara satu sel dengan sel yang lain, misalnya *cadherin*, *integrin* dan lainnya.³⁻⁵

Penulisan artikel ini bertujuan untuk memberi pemahaman kepada dokter gigi umum atas pentingnya pengetahuan dasar mengenai metastasis kanker secara umum.

TINJAUAN PUSTAKA

Patobiologi metastasis

Konsep dasar terjadinya metastasis terdiri atas 6 langkah, yaitu 1) terlepasnya sel-sel tumor dari kelompoknya (*detachment*), 2) menempelnya sel tumor pada membran basalis pembuluh darah, 3) keluarnya enzim dari sel tumor yang menyebabkan membran basalis pembuluh darah lisis, 4) masuknya sel kanker ke dalam pembuluh darah melalui defek yang terjadi, 5) Sel kanker hidup dalam sirkulasi memilih suatu tempat untuk pertumbuhannya, 6) melekatnya sel kanker pada sel endotel.

Terlepasnya sel-sel tumor dari kelompoknya. Sel normal melekatkan diri dengan sel lainnya melalui suatu molekul, yaitu *cadherin* yang merupakan glikoprotein. Dengan adanya *epithelial cadherin (E-cadherin)*, maka sel epitel menjadi satu jaringan. Diduga dengan menurunnya *epithelial cadherin*, maka terjadi peregangan antar sel tumor primer, yang pada gilirannya sel tumor dapat melepaskan diri dan menyebar ke jaringan sekitarnya.^{2,6}

Sel tumor menempel pada membrane basalis pembuluh darah. Agar sel tumor dapat menembus *extra cellular matrix (ECM)* yang berada di sekitar sel tumor, maka sel tumor harus melekat pada ECM. Hal ini dimungkinkan karena sel tumor mempunyai reseptor terhadap laminin dan fibronectin yang merupakan komponen dari ECM. Sel epitel normal mengekspresikan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap laminin pada membrane basalis, tetapi sel tumor mempunyai reseptor yang lebih banyak terdistribusi pada membrane selnya. Selain reseptor laminin, sel tumor juga mengekspresikan integrin yang berfungsi sebagai reseptor untuk komponen lain pada ECM yaitu fibronectin, kolagen, dan vitronektin.

Sel tumor mengeluarkan enzim yang menyebabkan membran basalis pembuluh darah lisis. Setelah sel tumor melekat pada ECM, maka sel tumor harus menciptakan jalan untuk migrasi. Sel tumor harus menghancurkan ECM dengan mengeluarkan enzim proteolitik dan merangsang fibroblas dan sel-sel makrofag untuk memproduksi enzim protease, yang sampai saat ini dikenal tiga enzim protease, yaitu *serine*, *cysteine*, dan *metalloprotease*. Salah satu *metalloprotease* adalah kollagenase tipe IV yang mampu memotong kolagen tipe IV pada membran basalis pembuluh darah dan sel epitel.⁷

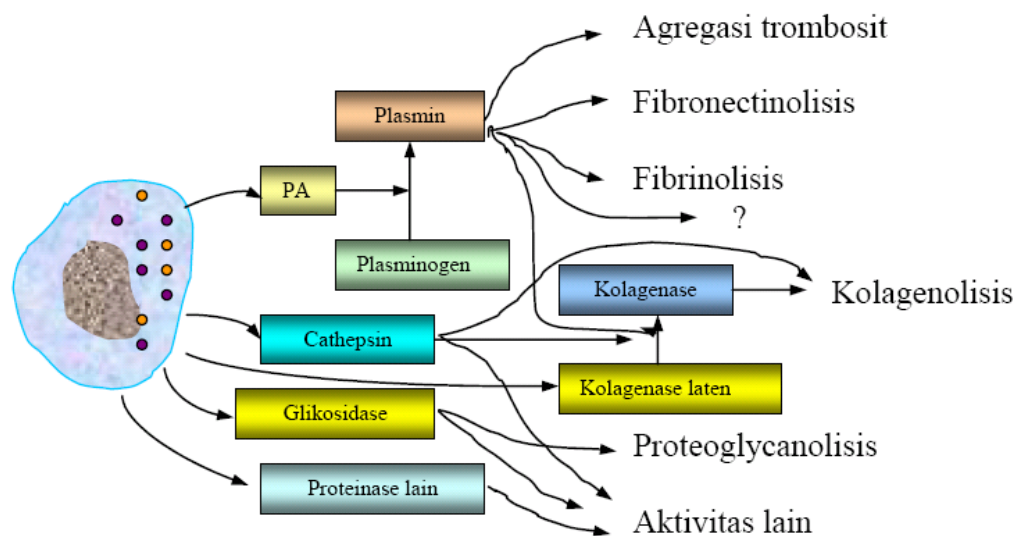
Sel kanker masuk ke dalam pembuluh darah melalui defek yang terjadi. Setelah sel tumor menghancurkan ECM dan membran basalis pembuluh darah, maka tahap selanjutnya adalah bagaimana sel tumor masuk ke dalam pembuluh darah. Untuk maksud ini diperlukan adanya proses gerakan (*motilitas*). Diduga sel tumor ini mengeluarkan suatu zat yang disebut *autocrine motility factor*, karena memberi dampak balik pada sel yang mengeluarkannya untuk mengadakan pergerakan. Walaupun sel tumor telah masuk pembuluh darah dan beredar dalam aliran darah, hal ini belum menjamin terjadinya metastasis, karena tidak jarang dijumpai banyak sel kanker dalam sirkulasi namun tidak terjadi metastasis.^{8,9} Setelah sel tumor memasuki aliran darah, sel tumor akan dihadapi oleh *natural killer cell* dan sistem kekebalan humoral serta seluler yang akan berusaha menghancurkan sel tersebut.⁸ Untuk menghadapi serangan ini dalam sirkulasi, sel-sel tumor berusaha untuk saling berikatan, dengan mengadakan adesi antara sesama sel tumor atau dengan platelet. Platelet yang melekat pada sel tumor akan berfungsi sebagai pelindung dari serangan sel imunokompeten. Disamping menghadapi serangan sel-sel imunokompeten, sel tumor juga bisa hancur karena tekanan mekanik sel-sel darah merah yang mengalir di dalam sirkulasi.^{2,10} Meskipun rute metastasi telah diketahui, tetapi proses yang terjadi di dalam rute itu masih banyak yang belum dipahami.

Sel kanker yang masih dapat bertahan hidup dalam sirkulasi akhirnya memilih suatu tempat untuk pertumbuhannya. Hal ini dimungkinkan karena adanya interaksi antara molekul endotel pembuluh darah dari jaringan yang akan menjadi tempat metastasis. Sel tumor akan mengeluarkan molekul adesi, yang mempunyai reseptor pada endotel pembuluh darah. Salah satu molekul adesi yang banyak dikenal adalah molekul CD44. Dalam keadaan normal molekul ini diekspresikan oleh sel limfosit T yang berguna untuk migrasi limfosit T menuju tempat selektif dalam jaringan limfoid.^{1,11,12}

Sel kanker melekat pada sel endotel, diikuti proses yang sama seperti pada waktu sel kanker memasuki aliran darah.^{1,11,12}

Enzim-enzim proteolitik

Agar kaskade metastasis dapat dimulai, sel yang mengalami transformasi bermigrasi dan menembus dinding pembuluh darah, dan saat ia berada dalam sirkulasi, ia dapat menyebar ke seluruh tubuh. Gambar 1 memperlihatkan beberapa enzim proteolitik yang berperan dalam metastasis.



Gambar 1. Ilustrasi enzim proteolitik dan aktivitasnya¹³

Diduga bahwa suatu kaskade enzim degradatif membuka jalan bagi sel-sel tumor untuk melakukan invasi. Pada keadaan ini, enzim-enzim inaktif (pro-enzim/*zymogen*) disekresi lokal lalu diaktifkan melalui enzim-enzim regulator lain yang diproduksi oleh sel tumor atau jaringan stroma di sekitarnya (fibroblas, sel mastosit, dan lain-lain). Diantara *zymogen* tersebut yang banyak dipelajari adalah *pro-cathepsin*, *plasminogen*, *prokolagenase*, *metalloprotease*, dan *plasminogen activator* (PA). Aktivasi plasminogen merupakan sistem proteolitik ekstraseluler. Aktivator plasminogen mengubah plasminogen inaktif menjadi plasmin serine protease. Plasmin mempunyai spesifitas substrat sangat luas yang dapat menghancurkan protein matriks dan mampu mengubah *zymogen* lain menjadi bentuk aktif. Hingga saat ini 2 jenis PA telah dapat diidentifikasi, yaitu uPA (*urokinase plasminogen activator*) dan tPA (*tissue plasminogen activator*). Berbagai penelitian membuktikan bahwa uPA diperlukan untuk migrasi dan invasi. Ada juga bukti bahwa sel-sel tumor dapat merangsang sel-sel sekitarnya untuk mensekresi protease yang membantu invasi sel tumor ke dalam jaringan, tetapi jaringan yang sama juga dapat memproduksi inhibitor protease. Karena itu invasi sel tumor ke dalam organ sasaran merupakan suatu proses dinamis, yang berlangsung melalui perubahan *microecosystem* secara terus-menerus. Sel-sel tumor yang bermetastasis harus terus-menerus berinteraksi dengan unsur

pejamu, yaitu matriks ekstraseluler, fibroblas dalam stroma, sel-sel endotel dan sel-sel sistem imun. Bila faktor yang mendukung melebihi faktor yang menghambat, maka invasi dapat berlangsung.¹⁴ Tabel 1 memperlihatkan sistem protease yang terlibat dalam proses invasi tumor.

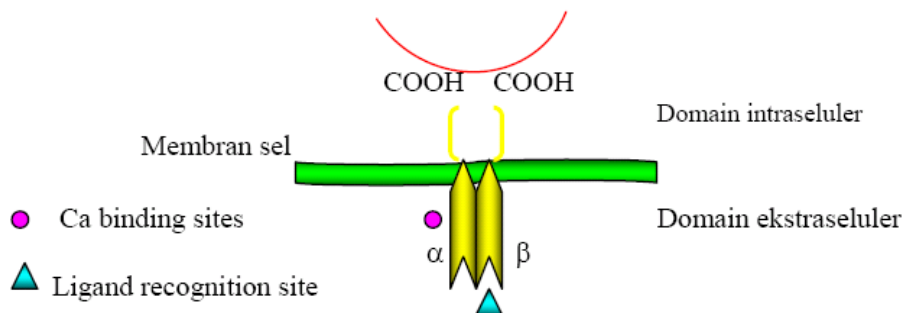
Tabel 1. Sistem protease yang terlibat dalam invasi tumor¹⁴

Enzim proteolitik	Substrat	Reseptor	Inhibitor
Urokinase plasminogen activator (uPA) (serine protease)	Plasminogen	UPAR	Plasminogen activator Inhibitor (PAI-1-2)
Tissue plasminogen activator (tPA) (serine protease)	Plasminogen	TPAR	
Plasmin	Berbagai macam	Reseptor plasmin	Anti-plasmin
Cathepsin B (cysteine protease)	Proteoglycan, fibronectin, laminin, kolagen IV		
Cathepsin D	s.d.a.	Mannose-6 phosphate receptor	
Metalloproteases	Kolagen I,II,III		Inhibitor metalloproteases
Kolagenase IV	Kolagen IV	72kDa receptor	
Stromelysin	Elastin, laminin, proteoglycan		
Heparanase	Proteoglycan		
Thrombin	Berbagai macam	Reseptor trombin	Anti-trombin III

Molekul adesi

Dalam jaringan normal, struktur umum dan susunan jaringan serta organ ditentukan oleh terpeliharanya kontak antar sel, antar sel, dan ECM di sekitarnya. Kontak antar sel dan ECM berlangsung melalui berbagai molekul adesi, berupa reseptor-reseptor adesi dan masing-masing ligannya. Destruksi berbagai molekul adesi menyebabkan hubungan dengan jaringan sekitarnya hilang dan sel-sel tumbuh tidak terkendali, seperti yang terlihat pada kanker. Sebagian besar molekul adesi termasuk golongan integrin. Selain itu ada beberapa golongan molekul adesi lain, di antaranya *cadherin*,^{3,15} molekul adesi tipe imunoglobulin seperti ICAM-1 dan VCAM-1, serta golongan *selectin*.¹⁵

Integrin merupakan glikoprotein permukaan sel terdiri atas 2 sub-unit, yaitu sub-unit α dan β yang membentuk kompleks heterodimer dan tertancap pada membran sel (gambar 2).¹⁵ Integrin memperantarai adesi sel pada komponen ECM seperti kolagen, fibronectin, dan laminin. Karena begitu kompleksnya, biasanya integrin diklasifikasikan sesuai dengan jenis ligan yang diikatnya. Seperti tampak pada tabel 2, beberapa reseptor integrin merupakan reseptor monospesifik yang hanya dapat berikatan dengan 1 jenis ligan, sedangkan yang lain dapat mengikat 2 atau 3 jenis ligan.



Gambar 2. Struktur heterodimer molekul adesi keluarga integrin

Tabel 2. Reseptor adesi golongan integrin

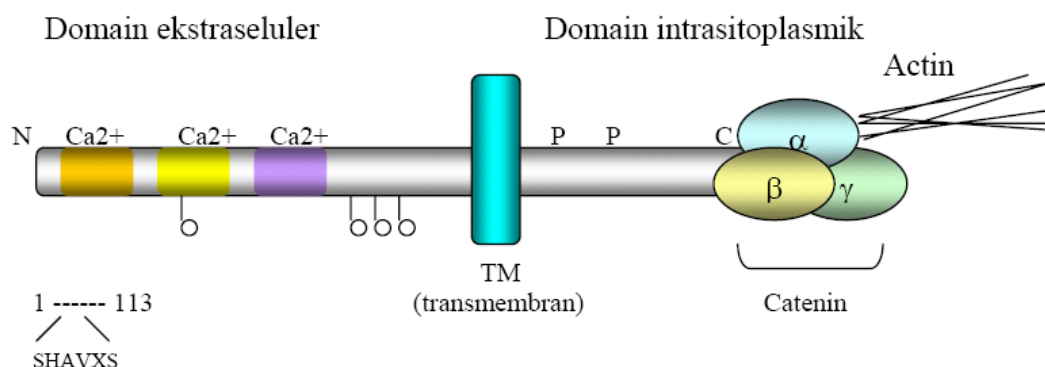
	Tipe/sub-unit	Ligand
Integrin binding BMP	$\alpha 1\beta 1$	Laminin, kolagen
	$\alpha 2\beta 1$	Kolagen, laminin
	$\alpha 3\beta 1$	Laminin, kolagen, fibronektin
	$\alpha 6\beta 1$	Laminin
	$\alpha 6\beta 4$	Laminin
Integrin binding protein ECM	$\alpha 4\beta 1$	Fibronektin (CS-1 site)
	$\alpha 5\beta 1$	Fibronektin (RGD site)
	$\alpha v\beta 1$	Fibronektin
	$\alpha v\beta 3$	Vitronektin, fibrinogen, trombospondin, vWF
	$\alpha v\beta 5$	Vitronektin
Integrin binding cellular ligand	LFA-1	ICAM-1
	MAC-1	ICAM-1, endotoksin
	$\alpha x\beta 2$?
	$\alpha 4\beta 1$	VCAM-1

Cadherin merupakan glikoprotein transmembran pada permukaan sel yang memperantarai interaksi homofilik antara sel dengan sekitarnya. Pada interaksi itu molekul *cadherin* spesifik pada satu sel tertentu berikatan dengan molekul *cadherin* yang terdapat pada permukaan sel sejenis. Secara umum, sel dengan densitas molekul *cadherin* yang rendah kurang adesif dengan sel sekitarnya. Ada 3 golongan *cadherin*, yaitu *E-cadherin* (epithelial), *P-cadherin* (placental) dan *N-cadherin* (neural) (tabel 3).

Tabel 3. *Cadherin*¹⁵

Cadherin	Distribusi jaringan
E-cadherin	Distribusi uniform dalam semua jaringan epitel
P-cadherin	Lapisan basal jaringan epitel, plasenta
N-cadherin	Jaringan syaraf dewasa, otot jantung dan skeletal, lensa

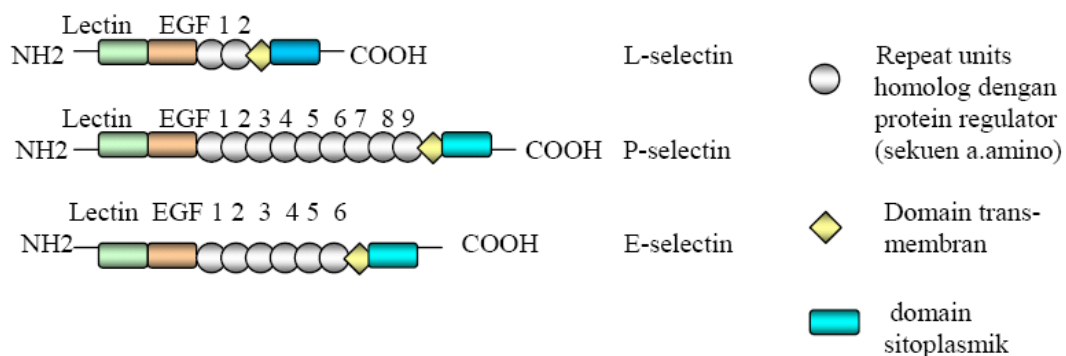
Bagian paling penting struktur *cadherin* adalah bagian yang terdapat intrasitoplasmik karena mempunyai fungsi mengatur adesi antara sel. Mutasi bagian intrasitoplasmik reseptor ini menyebabkan adesi antar sel terganggu.¹⁶ Struktur molekul *E-cadherin* diperlihatkan pada gambar 3.

**Gambar 3.** Molekul E-cadherin, menunjukkan hubungan antara catenin dan sitoskeleton¹⁵

Molekul (reseptor) adesi yang terlibat dalam putusnya interaksi reseptor-ligan sehingga menyebabkan sel-sel tumor terlepas dari induknya dan bermetastasis. Setelah berada dalam

sirkulasi sel tumor, perlu melekat pada dinding endotel pembuluh darah agar dapat menembus dinding pembuluh dan masuk ke dalam organ sasaran. Hal ini memerlukan stabilisasi sel tumor dengan endotel melalui proses adesi yang juga dilakukan oleh molekul-molekul adesi tertentu. *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) adalah salah satu anggota keluarga molekul adesi jenis imunoglobulin yang terlibat dalam kaskade di atas. ICAM-1 pertama kali ditemukan pada penelitian melanoma yang mengungkapkan bahwa ICAM-1 diekspresikan dengan densitas tinggi pada permukaan sel melanoma, dan berkorelasi dengan potensi metastasis dan survival pendek. VCAM-1 disebut juga INCAM-1 (*inducible adhesion molecule*) terdapat pada permukaan sel endotel, epitel, makrofag dan dendritik. Ekspresinya pada sel endotel diinduksi oleh TNF- α , IL-1 dan IL-4. Interaksi antara VCAM-1 dengan ligannya (VLA-4) berperan dalam mengarahkan ekstrasvasi sel-sel tumor ke dalam jaringan dan dengan demikian meningkatkan risiko metastasis.¹⁵

Keluarga molekul adesi yang lain, yaitu *selectin* terdiri atas *P-selectin* yang terdapat pada permukaan trombosit, *L-selectin* terdapat pada permukaan leukosit termasuk limfosit dan *E-selectin* terdapat pada permukaan sel endotel. Struktur molekul *selectin* secara umum terlihat pada gambar 4. Adesi dilakukan melalui interaksi dengan ligan karbohidrat. Dalam kaitannya dengan kanker, berbagai penelitian mengungkapkan bahwa interaksi *P-selectin* dengan karbohidrat yang terdapat pada permukaan berbagai jenis sel kanker, misalnya kolon, paru, payudara, meningkatkan adesi sel-sel kanker pada jaringan sekitarnya. E-selectin lebih spesifik, hanya berinteraksi dengan permukaan sel-sel kanker kolon. E-selectin merupakan *inducible selectin* karena baru diekspresikan pada permukaan sel endotel setelah dirangsang oleh sitokin, di antaranya IL-1, TNF, atau TGF- β .^{15,16}



Gambar 4. Struktur selectin

Seperti halnya protease yang aktivitasnya dihambat oleh masing-masing inhibitor, aktivitas molekul adesi juga dapat dihambat oleh inhibitor. Molekul-molekul inhibitor ini merupakan satu keluarga anti-adesi, dan salah satu di antaranya adalah *mucin*. *Mucin* diekspresikan dalam jumlah banyak pada permukaan epitel kolon, tetapi tidak dijumpai pada permukaan kanker kolon, sehingga diduga berperan dalam metastasis kanker kolon.¹⁷

Pemilihan tempat metastasis

Secara logika, lokasi tempat metastasis akan sesuai dengan topografi anatomi tumor primer, misalnya kanker payudara lokasi metastasisnya adalah kelenjar limfe *axillar*, karena sel kanker akan melalui saluran aferen dan akan sampai di sinus-sinus kelenjar *axillar* dan akhirnya tumbuh membentuk tumor metastatik. Tumor lambung, pankreas dan kolon karena pengangkutan sel-selnya melalui vena porta, maka stasiun pertamanya adalah hepar. Sedangkan yang diseminasi hematogenya melalui vena cava, misalnya tumor testis dan tulang, maka stasiun pertamanya adalah paru-paru. Namun demikian tidak semuanya terjadi sesuai topografi anatomi tumor

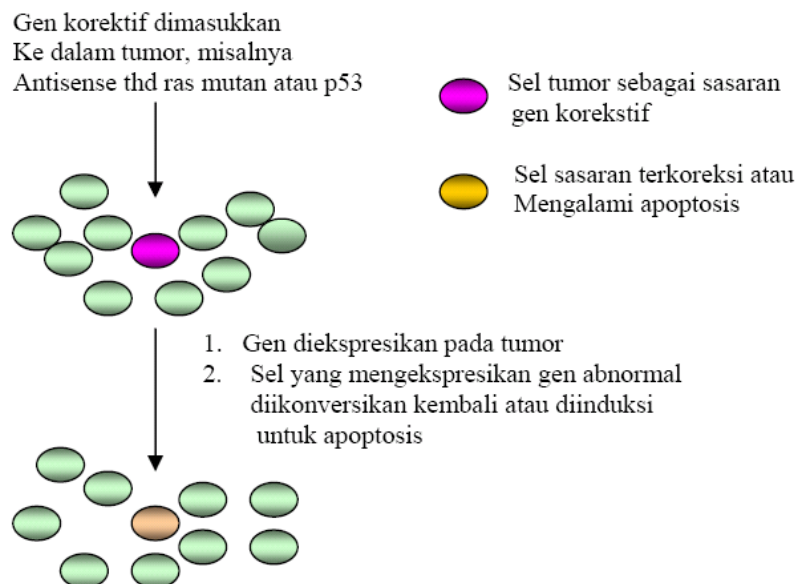
primer, misalnya karsinoma prostat, metastasisnya dalam tulang vertebra. Sesuai topografi anatomi, maka metastasis lebih banyak di paru-paru.^{10,18}

Selain topografi anatomi, diduga ada faktor lain yang berperan, misalnya lingkungan yang menerima metastase tersebut. Penyinaran paru-paru dan hati pada binatang percobaan akan meningkatkan metastasis pada kedua organ tersebut. Penyinaran mungkin menyebabkan mileau yang lebih cocok untuk pertumbuhan sel kanker. Keadaan ini sama bila menanam benih pada tanah yang tidak sesuai maka benih tersebut tidak akan tumbuh, tetapi kalau tanahnya sesuai maka benih tersebut akan tumbuh subur. Pemahaman ini disebut juga *seed and soil theory*.¹⁹⁻²¹

Faktor lain yang diduga memegang peran penting dalam penentuan sasaran metastasis adalah endotel. Sel-sel kanker terbukti lebih suka melekat pada endotel kapiler dibanding endotel pembuluh darah besar, sehingga dikenal dengan istilah mikrometastasis.²² Belum banyak yang diketahui mengenai mekanisme atau reseptor endotel spesifik tertentu yang dapat menjelaskan adanya preferensi untuk metastasis ke organ tertentu. Salah satu jenis molekul adesi yang diduga memiliki sifat spesifik organ adalah Lu-ECAM-1 yang memfasilitasi penyebaran melanoma ke paru-paru.¹⁶

Implikasi klinik

Seperti telah diuraikan, kehilangan ekspresi molekul adesi tertentu, misalnya beberapa jenis integrin atau E-cadherin, menunjukkan korelasi dengan peningkatan potensi metastasis pada berbagai jenis kanker. Karena itu berbagai upaya dilakukan untuk memperbaiki ekspresi molekul-molekul tersebut sebagai upaya pengobatan (gambar 5). Bila gen korektif dimasukkan ke dalam sel tumor, hasil yang paling baik adalah terkoreksinya gen yang mutasi dan terjadi konversi sel ganas menjadi jinak, atau sel tumor terinduksi untuk apoptosis.¹⁴ Beberapa peneliti lain mengusulkan untuk memperbaiki ekspresi reseptor dengan *gene transfer*, tetapi hasilnya masih diragukan.¹⁵



Gambar 5. Pengobatan gen korektif

Simpulan

Perjalanan sel-sel tumor dari tumor primer ke dalam sirkulasi merupakan tahap awal proses metastasis. Pertama-tama adesi antar sel harus dihilangkan. Penurunan ekspresi cadherin, dan

integrin merupakan hal yang penting pada tahap awal ini. Selanjutnya, tumor harus dapat bermigrasi melalui ECM, sehingga perlu dibuat jalan, yaitu dengan produksi berbagai enzim proteolitik, misalnya metalloproteinase dan berbagai serine protease. Begitu sampai dalam sirkulasi, sel-sel tumor harus mampu menghindari dari sistem imun, harus mampu melekat pada dinding pembuluh darah dan menembusnya, untuk kemudian bersarang di lokasi baru.

Walaupun proses invasi ke dalam pembuluh darah diawali dengan pelepasan sel tumor dari induknya, disusul dengan motilitas dan proteolisis, setiap tahap sebenarnya tidak berdiri sendiri tetapi saling berinteraksi.

Daftar Pustaka

1. Fearon E. *Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer*. Science 1997; 278: 1043-50.
2. Liotta LA, Khon EC. *Invasion and metastasis*. New York; 2004.
3. Glukhova M, Deugnier MA, Thiery JP. Tumour progression: the role of cadherins and integrins. *Mol Med Today* 1997; 84-9.
4. Jones JL, Royal JE, Walker RA. E-Cadherin relates to EGFR expression and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 74: 1237-41.
5. Varmus H, Weinberg RA. Multistep carcinogenesis. in: genes and the biology of cancer. New York: Scientific American; 1993: 155-83.
6. Liotta LA, Stetler-Stevenson W. Tumour invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Research* 1991; 51: 5054-9.
7. Hart I, Saini A. *Biology of Tumour Metastasis*. Lancet 1992; 339: 1453-7.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Neoplasia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2003.
9. Robbin P. *Clinical oncology for medical student and physician: a multidisciplinary approach*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993.
10. Underwood J. *Carcinogenesis and neoplasia*. In: Underwood J. ed. *General and systemic pathology*. London: Churchill Livingstone; 2000.p. 223-62.
11. Bicknell R, Lewis C, Ferrara N. *Tumor angiogenesis*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
12. Haber D, Fearon E. *The promise of cancer genetics*. Lancet 1998; 351: 1-8.
13. Hill RP. *Metastasis*. In: Tannock IF, Hill RP (eds). *The basic sciences of oncology*. 2nd ed. New York: McGraw Hill Inc.; 1992.p. 178-95.
14. Vile RG. *Cancer metastasis: from mechanisms to therapies*. New York: John Wiley & Sons; 1995.p.1-20, 179-98.
15. Saini A. *Cell adhesion molecules in cancer*. In: Vile Rg (eds). *Cancer metastasis: from Mechanisms to Therapies*. New York. John Wiley & Sons; 1995.p.71-98.
16. Buck CA. *Adhesion mechanisms controlling cell-cell and cell matrix interactions during the metastatic process*. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA. (eds). *The molecular basis of cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995.p. 172-95.
17. Williams SJ, McGuckin MA, Gotley DC. *Two novel mucins identified by differential display are down-regulated in colorectal cancer*. *Cancer Res* 1999; 59: 4083-9.
18. Tarin D. *Prognostic markers and mechanisms of metastasis*. *Recent Advances in Histopathology* 1997; 17: 15-45.
19. Kinzler K, Vogelstein, B. *Gatekeepers and Caretakers*. *Nature* 1997; 386: 761-3.
20. Nigam A, Pignatelli M. *Adhesion and the cancer jigsaw*. *Br Med J* 1993; 307: 3-4.
21. Sherr C. *Cancer cell cycles*. *Science* 1996; 274: 42-7.
22. Moghaddam A, Bicknel R. *The organ-preference of metastasis- the journey from the circulation to secondary site*. In: Vile RG (ed). *Cancer metastasis: from mechanisms to therapies*. New York: John Wiley & Sons; 1995. p.47-70.