

Received: 2015.07.22
Accepted: 2016.06.20
Published: 2016.12.31.

Rola czynników prometastatycznych w rozwoju raka żołądka

Role of prometastatic factors in gastric cancer development

Marta Tkacz, Maciej Tarnowski, Marzena Staniszevska, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Rak żołądka jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów spowodowanych chorobą nowotworową na świecie. Jest to związane z asymptotycznym przebiegiem choroby w jej początkowym stadium, co znacznie opóźnia rozpoznanie, które często jest stawiane już w inwazyjnym stadium nowotworu. Gruczolakorak jest najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, stanowiącym ponad 90-97% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Wyróżnia się dwie główne postacie gruczolakoraka – jelitową oraz rozlaną. Przerzutowanie komórek to proces złożony i wieloetapowy, ściśle związany z cechami komórek guza. Do najważniejszych, warunkujących rozsiewanie z ogniska pierwotnego do najbliższych, jak i odległych węzłów chłonnych, tkanek i narządów, zaliczyć można aktywność proteolityczną, zdolność do migracji, adhezji, proliferacji oraz neowaskularyzacji. W pracy omówiono, na podstawie danych literaturowych, mechanizmy warunkujące powstawanie przerzutów w raku żołądka.

Słowa kluczowe:

przerzutowanie • nowotwory • rak żołądka • gruczolakorak żołądka

Summary

The second half of the 20th century has seen a sharp worldwide decline in both the incidence and mortality of gastric cancer. Despite this, gastric cancer is the most common cause of mortality in the world. It is closely related to the commonly asymptomatic course at the beginning and delayed diagnosis. Approximately 90-97% of stomach cancers are adenocarcinomas, which may be subdivided histologically into two categories – intestinal type, and diffuse type. Cancer metastasis is a complex multi-step process that is closely associated with tumor phenotype. The most important steps in the metastasis process are proteolytic activity, migration, adhesion, proliferation, and neovascularization. In this review we focus on mechanisms regulating gastric cancer metastasis.

Keywords:

metastasis • cancer • tumor • gastric cancer • stomach cancer • gastric adenocarcinoma

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1227643>

Word count:

7315

Tables:

–

Figures:

1

References:

77

Adres autora: dr n.med. Maciej Tarnowski, Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: maciejt@pum.edu.pl

Rak żołądka (łac. *carcinoma ventriculi*, ang. gastric cancer) jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów spowodowanych chorobą nowotworową na świecie. Mimo spadkowego trendu zachorowań oraz śmiertelności, mającego początek w drugiej połowie XX w., rokowania u pacjentów z późno postawioną diagnozą wciąż nie są optymistyczne. Główną terapią stosowaną w leczeniu raka żołądka jest chirurgiczne usunięcie chorobowo zmienionych tkanek z odpowiednim marginesem zdrowej tkanki. Jednak nie odnotowuje się zadawalającego zwiększenia 5-letniej przeżywalności wśród pacjentów mimo coraz lepszej diagnostyki [25,57,64]. Stąd trwające nieustannie badania nad nowymi metodami uzupełniającymi. Leczenie okołoperacyjne, tj. przedoperacyjne i uzupełniające (chemioterapia, radioterapia oraz chemioradioterapia), są obecnie standardem w wielu krajach. Przedoperacyjna chemioterapia jest jednak wciąż w fazie testów klinicznych [29].

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE ROZWOJU RAKA ŻOŁĄDKA

Większość zachorowań na raka żołądka jest związana z czynnikami środowiskowymi oraz położeniem geograficznym znacznie różnicującym zapadalność w poszczególnych regionach świata, natomiast czynniki genetyczne odgrywają mniejszą rolę. Migracja do społeczeństwa o niskim wskaźniku zachorowalności znacznie obniża zachorowalność nawet w przypadku najbardziej narażonych społeczeństw [25,50,64]. Ocenia się, że jedną z przyczyn zwiększonej kancerogenezy w społeczeństwach rozwijających się są nawyki żywieniowe. Spożywanie gorących posiłków, potraw solonych, smażonych, marynowanych, wędzonych oraz substancji azotowych (głównie nitrozoamin z gleby) i węglowodorów aromatycznych to ważne podłoże przyczynowe raka żołądka. Wprowadzenie do diety warzyw i owoców oraz ograniczenie spożywania solonej żywności obniża o 66-75% ryzyko zachorowania [15,25]. Stwierdzono także, że regularne spożywanie alkoholu oraz palenie tytoniu podwyższa ryzyko rozwoju raka żołądka u kobiet i mężczyzn [50,64]. Obserwowano m.in. korelację między spożywaniem alkoholu, a zachorowaniem na raka wpustu żołądka oraz 1,5-2,5-krotny wzrost zachorowań u wieloletnich palaczy tytoniu (powyżej 30 lat) [25,29]. Znacznie większy wpływ na rozwój raka żołądka stwierdzono w przewlekłej infekcji *Helicobacter pylori*. W 1983 r. Marshall przedstawił wiele dowodów świadczących o znaczącej roli *H. pylori* w etiologii raka żołądka, którą 11 lat później umieszczono na liście ludzkich kancerogenów. Liczne badania wykazały, że w populacjach, w których występuje wysoka zachorowalność na raka żołądka, istnieje również bardzo częste występowanie *H. pylori* [4,15,50]. Najnowsze badania wciąż nie pozwalają jednoznacznie określić roli *H. pylori* w procesie nowotworzenia, a wpływ infekcji na rozwój raka żołądka podlega nieustannej dyskusji. Część badaczy uważa, że do pro-

cesu nowotworzenia przyczynia się przewlekłe zapalenie, które z czasem przekształca się w ognisko guza, a ryzyko zachorowania podczas infekcji mocno koreluje z genami *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA*, nasilającymi stan zapalny przez aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- κ B, nuclear factor kappa B) wpływającego na ekspresję wielu czynników (m.in. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF, MMP-2, MMP-9) oraz molekuł adhezyjnych [25,56,59]. Natomiast prace niemieckich oraz włoskich badaczy wskazują na rolę protekcyjną *H. pylori* przez aktywację układu immunologicznego [15,39,40]. Wśród pozostałych czynników ryzyka należy wymienić zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) oraz promieniowanie jonizujące. Do zespołów, w przebiegu których obserwowana jest wyższa zapadalność na raka należą: Li-Fraumeni, Peutz-Jeghersa, Blooma, Cowdena, Louis-Bar, rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP, familial adenomatous polyposis), dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer), dziedziczny rak piersi i jajnika (HBOC, hereditary breast-ovarian cancer) oraz deficyt IgA [3,45,48,70]. Znaczący wzrost zachorowalności obserwowano także w grupie ocalałych osób po ataku atomowym, które w czasie ataku były dziećmi oraz pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych promieniowaniem X. Badania przeprowadzone u skandynawskich bliźniąt potwierdzają wyraźną przewagę czynników środowiskowych (72%) nad genetycznymi (28%) w etiologii raka żołądka [25].

MOLEKULARNE MECHANIZMY ROZWOJU RAKA ŻOŁĄDKA

Badania nad dziedzicznością raka żołądka wykazały występowanie zjawiska dziedziczenia u 1-3% pacjentów, ryzyko zachorowania na raka żołądka wzrasta 2-3-krotnie u krewnych pierwszego stopnia. Do najczęściej dziedziczonych należy typ rozlany, związany przede wszystkim z dziedziczeniem mutacji predysponującej do rozwoju guza [3,45]. 25-40% rodzin spełniających kryteria dziedzicznego raka żołądka typu rozlanego (HDGC, hereditary diffuse gastric cancer) posiada germinálną mutację genu *CDH1*, kodującego białko adhezyjne E-kadherynę. Mechanizm molekularny, w którym drugi allel E-kadheryny jest inaktywowany, wydaje się zróżnicowany i obejmuje metylację, mutację oraz utratę heterozygotyczności (LOH, loss of heterozygosity). Mutacja *de novo* występuje u 4% pacjentów [70]. Drugim genem występującym w dziedzicznym raku żołądka (22,1% pacjentów), którego nadekspresja prowadzi do szybkiego rozrostu masy guza przez wzrost tempa proliferacji komórek raka żołądka jest gen *HER2* (human epithelial growth factor receptor 2). Białko HER-2 ma aktywność kinazy tyrozynowej, przez co dochodzi do indukcji sygnału przy braku ligandu. Częściej występuje w typie jelitowym (57,6%) umiejscowionym w przedniej

ścianie żołądka, wpuście lub połączeniu żołądkowo-przełykowym [10,25,29,64].

Podłoże molekularne powodujące rozwój raka żołądka typu jelitowego i rozlanego różni genetyczna i epigenetyczna zmienność. Inicjacja nowotworzenia podlega zmianom aktywności onkogenów, genów supresorowych, genów molekuł adhezyjnych oraz regulatorów cyklu komórkowego [3,77]. Genem często ulegającym inaktywacji przez utratę heterozygotyczności, przesunięcia ramki odczytu bądź mutację nonsensowną jest *p53*. W raku żołądka nierzadko spotykaną mutacją w tym genie jest transwersja A:T w typie jelitowym oraz transycja GC-AT w typie rozlanym, którą mogą powodować m.in. N-nitrozoaminy przyjmowane z pożywieniem [25,64]. W przypadku komórek raka żołądka wykryto także wzrost aktywności genu *c-met* (19% w jelitowym i 39% w rozlanym raku żołądka), obecność onkogenu *K-sam* (KATO-III cell-derived stomach cancer amplified) u 33% pacjentów z zaawansowaną postacią raka żołądka typu rozlanego, jak i onkogenu oraz protoonkogenu *erbB2*, który występuje u 10–20% pacjentów z typem jelitowym, a jego nadekspresja koreluje z gorszym rokowaniem oraz przerzutowaniem do wątroby. Stwierdzono ponadto, że koekspresja zarówno *c-met* oraz *erbB2*, korelowała z krótszą 5-letnią przeżywalnością, niż w przypadku wystąpienia tylko jednej z nich [10,77]. Do innych markerów biologicznych należą m.in. mutacje genów *APC* (adenomatous polyposis coli), *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1*, *XRCC1*, *RUNX1/AML*, *RUNX2*, *RUNX3*, *FHIT*, a także utrata heterozygotyczności w genach *p73*, *bcl-2* i *DCC*. Niestabilność mikrosatelitarną (MI, microsatellite instability) oraz błędy podczas replikacji DNA (RER, replication error) obserwuje się u 20–30% pacjentów z rakiem żołądka [10,25,34,45,64,70].

POWSTAWANIE PRZERZUTÓW W RAKU ŻOŁĄDKA

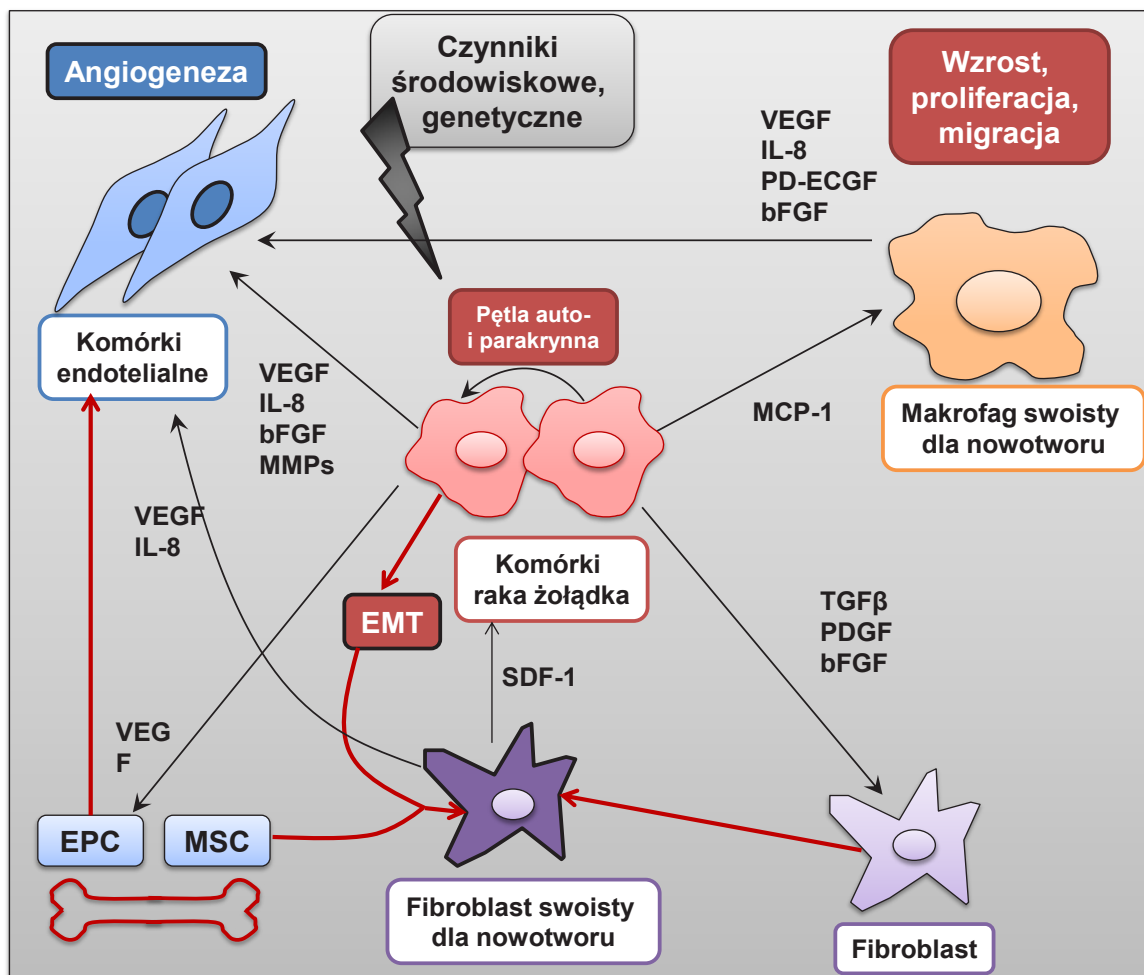
Przerzutowanie komórek to proces złożony i wieloetapowy, ściśle związany z cechami komórek guza. Do najważniejszych, warunkujących rozsiewanie z ogniska pierwotnego do najbliższych, jak i odległych węzłów chłonnych, tkanek i narządów, zalicza się aktywność proteolityczną, zdolność do migracji, adhezji, proliferacji oraz neowaskularyzacji [57,68]. Nie bez znaczenia pozostaje umiejętność ucieczki spod nadzoru immunologicznego, hamowanie odpowiedzi odpornościowej, a także wywołanie tolerancji odpornościowej [56]. Komórki raka żołądka mogą migrować za pośrednictwem naczyń krwionośnych i limfatycznych do wątroby, płuc, opłucnej, nadnerczy, węzłów chłonnych, otrzewnej, kości, mózgu, a nawet nerwu kulszowego [16,18,60,72]. Tempo wzrostu i rozplemu guza jest uwarunkowane nie tylko zmianami genetycznymi umożliwiającymi komórkom niekontrolowane przez organizm podziały, ale także zdolnością do optymalnej adaptacji przez utworzone mikrośrodowisko [56,57].

Mikrośrodowisko guza jest heterogeniczne o szczególnych cechach, takie jak: kwaśne pH, niski poziom sub-

stancji odżywczych, podwyższony poziom ciśnienia śródmiąższowego oraz zmienny poziom utlenowania tkanek związany z nieprawidłową strukturą i siecią nowo powstałych naczyń, czego następstwem jest pojawianie się genetycznych zmian w komórkach i powstawanie komórek o zróżnicowanych cechach umożliwiających przetrwanie najbardziej odpornych, zdolnych do przeżycia i podziałów w niekorzystnych warunkach [56,59]. Mikrośrodowisko guza sprzyja pojawianiu się komórek o bardziej agresywnym fenotypie, co ma ogromny wpływ na proces przerzutowania. Wydzielane przez komórki guza pierwotnego cytokiny i chemokiny rekrutują z krwi, szpiku kostnego oraz węzłów chłonnych niedojrzałe pod względem fenotypowym komórki (makrofagi, fibroblasty, komórki dendrytyczne, śródbłonkowe komórki naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz granulocyty, monocyty i komórki tuczne), które następnie ulegają przeprogramowaniu i stają się aktywnym środowiskiem nowo powstałej niszy [51,56,59]. Pod wpływem wydzielanych przez komórki nowotworowe cytokin, znajdujące się w niszy komórki wydzielają m.in. cytokiny przeciwzapalne i immunosupresyjne (IL-10, TGF- β), czynniki proangiogenne (VEGF, IL-8, TNF- α), czynniki wzrostowe (HGF/SF, bFGF, EGF, PDGF, IGF-1) i metaloproteiny (MMPs) [53,56]. Wzrost guza jest bardzo uzależniony od obecności komórek stromalnych. Prawidłowe fibroblasty hamują proces nowotworzenia. Mechanizmy przekształcające je w swoiste dla nowotworów fibroblasty (CAF, carcinoma associated fibroblast) nie są w pełni poznane. Przypuszcza się, że pewną rolę mogą odgrywać czynniki, takie jak PDGF, TGF- β oraz bFGF, wpływając na wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za wydzielanie TGF- β i HGF w prawidłowych komórkach podścieliska. CAF pełnią ważną rolę w proteolitycznych modyfikacjach oraz przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej. Interakcje między guzem, a komórkami stromalnymi tworzą swoiste środowisko umożliwiające proliferację komórek nowotworowych oraz ich inwazję (ryc. 1) [26,56,69]. Stwierdzono także, że jednoczesna ekspresja EGFR oraz EGF/TGF- α w neoplastycznej zmianie, wpływa na wzrost liczby ognisk przerzutowych oraz wzrost indeksu proliferacyjnego, a poziom ekspresji EGFR i EGF obniżał się w tkankach żołądka po eradykacji *Helicobacter pylori* [34].

Rozwój unaczynienia guza

Waskulogeneza i angiogeneza, są procesami warunkującymi rozwój organizmu w okresie embrionalnym. Nowo powstała sieć naczyń krwionośnych odżywia kształtujące się i rozwijające narządy, dostarcza niezbędnych do wzrostu i podziału komórek czynników oraz zapobiega hipoksji. W dojrzałym organizmie w procesie angiogenezy powstają nowe naczynia w oparciu o istniejące już naczynia krwionośne, natomiast proces tworzenia się naczyń *de novo* przebiega prawie wyłącznie w stanach chorobowych. Proces tworzenia nowych naczyń w obrębie masy guza jest niezbędny do jego wzrostu. Uważa się, że do rozpoczęcia tworzenia nowych naczyń krwionośnych wystarczy zaledwie kilkadziesiąt komórek



Ryc. 1. Indukowanie angiogenezy oraz rozrostu masy guza przez interakcje komórek stromalnych, endotelialnych komórek progenitorowych (EPC) i mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC, esenchymal stem cell) z komórkami raka żołądka; EMT – tranzycja epitelialno-mezenchymalna (ithelial-mesenchymal); MCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów (nocyte transition chemotactic protein-1) [wg 6,52,53]

nowotworowych, a gdy guz składa się z kilkuset komórek, nowo powstałe naczynia są już w pełni funkcjonalne [17,23]. Do najważniejszych, działających proangiogenicznie czynników należą: czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, vascular endothelial growth factor), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, basic fibroblast growth factor), czynnik wzrostu hepatocytów/czynnik rozproszenia (HGF/SF, hepatocyte growth factor/scatter factor) oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, matrix metalloproteinases) [26,69].

Komórki raka żołądka wydzielają proangiogenne czynniki, takie jak czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, IL-8, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów oraz endotelialny czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PD-ECGF, platelet-derived endothelial cell growth factor). Spośród wszystkich angiogenicznych czynników, VEGF jest jednym z najważniejszych w guzach żołądka, wydzielanym nie tylko przez komórki raka, ale także przez fibroblasty i komórki odpowiedzi zapalnej (ryc. 1).

VEGF-A, znany również jako czynnik przepuszczalności naczyń, odgrywa istotną rolę w hiperprzepuszczalności naczyń [26,51,69]. Tanigawa i wsp., na podstawie przeprowadzonych badań, wskazują na gorsze rokowanie pacjentów z komórkami wydzielającymi VEGF-A [60]. IL-8 jest wielofunkcyjną cytokiną, zdolną do stymulacji podziałów komórek śródbłonka. Zdolną również do indukowania migracji niektórych komórek nowotworowych oraz procesu angiogenezy. W przypadku raka żołądka nie zbadano dotychczas jej roli, choć obserwowany wzrost poziomu mRNA w nowotworowo zmienionych tkankach, może świadczyć o uczestnictwie IL-8 w procesie angiogenezy. Transfekowane genem IL-8 komórki raka żołądka wszczepiane myszom, wykazywały szybki wzrost oraz silną waskulogenezę [27,60]. Również ekspresja PD-ECGF, obserwowana w guzach litych, jest zależna od ekspresji VEGF-A, gdzie niższa ekspresja VEGF-A w naczyniach guza odpowiadała większej ekspresji PD-ECGF [60]. Limfoangiogeneza to ważny element w procesie inwazji komórek raka żołądka. Uważa się, że w procesie tworzenia naczyń limfatycznych główną rolę

odgrywają VEGF-C i VEGF-D oraz bFGF, czynnik wzrostu BB pochodzenia płytkowego (PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB) i angiopoetyna-2 (Ang2, angiopoietin-2). Wiązanie VEGF-C z receptorem na komórkach endotelialnych naczyń limfatycznych (VEGFR-3) jest najważniejszym etapem ich proliferacji, wspomagany przez pozostałe czynniki i umożliwiającym przetrwanie komórek raka żołądka drogą naczyń limfatycznych [17,60].

Hipoksja jest stanem aktywującym procesy angiogenezy i limfoangiogenezy, które odgrywają główną rolę w inwazji i przetrzywaniu nowotworów. Niedotlenienie oraz niedostateczny drenaż limfatyczny komórek wewnątrz masy guza indukuje wytwarzanie wielu czynników uczestniczących w tworzeniu naczyń, m.in. endotelinę-1 (ET-1, endothelin-1), czynniki transkrypcyjne AP-1 i NF- κ B, białko odpowiedzi wczesnego wzrostu (EGR-1, early growth response protein-1), czynnik zahamowania migracji makrofagów (MIF, macrophage migration inhibitory factor), a także odpowiada za proliferację i migrację limfatycznych komórek śródbłonka (LEC, lymphatic endothelial cell). Czynnik 1 α indukowany hipoksją (HIF-1 α , hypoxia inducible factor-1 α) jest głównym czynnikiem regulowanym niedotlenieniem przez aktywację kaskady VEGF-A/-C/-D, TGF- β i Prox-1 [20,42]. Stoeltzing i wsp. wykazali wpływ HIF-1 α na angiogenezę i wzrost raka żołądka, jednak mechanizm regulujący jego aktywację w raku żołądka nie został w pełni poznany [55]. Deng i wsp. obserwowali korelację tego czynnika ze stopniem złośliwości raka żołądka, włącznie ze stopniem inwazji, przerzutów do węzłów chłonnych oraz zaawansowaniem choroby. Stwierdzili ponadto, że pacjenci z grupy o wyższym stężeniu HIF-1 α żyli krócej od grupy z niższym stężeniem [8]. Stosowanie inhibitorów HIF-1 α wykazało skuteczność w modelach mysich, a dodanie do hodowanych *in vitro* komórek raka żołądka inhibitora 2ME2 (2-methoxy-estradiol) znacznie obniżyło ich zdolność do migracji, inwazji i adhezji [49].

Migracja i adhezja komórek nowotworowych

Opuszczenie pierwotnego środowiska przez komórki nowotworowe wiąże się z pokonaniem bariery, jaką tworzy macierz zewnątrzkomórkowa (ECM, extracellular matrix). Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej to najważniejsza rodzina proteinaz uczestniczących w procesie kancerogenezy. MMPs są modulatorami mikrośrodowiska guza wydzielanymi przez fibroblasty, komórki zapalne, komórki nabłonka i śródbłonka oraz komórki guza [37,62]. Poza modelowaniem macierzy zewnątrzkomórkowej i umożliwianiem migracji komórek nowotworowych, opisano ich udział w regulacji szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzialnych za wzrost komórek, kontrolowaniu stanu zapalnego oraz limfoangiogenezy w obrębie guza (głównie MMP-2, MMP-9, MMP-14 oraz MMP-1 i MMP-7) [37,62]. MMPs uwalniają związane z błoną komórkową prekursorzy czynników wzrostu oraz czynniki, takie jak np. VEGF (MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-16), rozkładają kompleks IGF-BP

(insulin like growth factor-binding protein) i IL-2-R- α (interleukin-2-receptor- α), obniżają zdolność komórek do apoptozy (MMP-7, MMP-9), zmniejszają zdolności adhezyjne komórek nowotworowych do podłoża (MMP-2, MMP-14), degradują IL-8 (MMP-9) i kolagen IV (MMP-2 i MMP-9).

Wzrost ekspresji epilizyny (MMP-28) obserwowano natomiast w komórkach raka żołądka tworzących przerzuty do węzłów chłonnych [21,36,37,56]. Mutacja w obrębie protoonkogenów *fos* i *jun* powoduje łączenie białek Fos i Jun w czynnik transkrypcyjny AP-1, oddziałujący z promotorami genów metaloproteinaz. Występująca w dziedzicznym raku żołądka mutacja onkogeny *HER2*, kodującego błonowy receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, prowadzi do nadekspresji HER2 i wzrostu aktywności MMP-2. Nadekspresja HER2 jest obserwowana u 22% pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Do ważnych regulatorów ekspresji genów metaloproteinaz należy zaliczyć także VEGF, FGF, EGF, PDGF, TNF- α i TGF- β [36,37].

Po przedostaniu się do światła naczynia komórki podążają z prądem krwi, następnie są zatrzymywane w naczyniach włosowatych przez selektywną kolonizację bądź w procesie „capillary arrest”, po czym w procesie ekstrawazacji migrują do tkanki [14,68]. Mechaniczne uwięzienie komórek, w przypadku braku adhezji komórek nowotworowych do śródbłonka naczyniowego, nie jest wystarczające do zatrzymania komórek w mikrokrążeniu narządów docelowych i utworzenia mikroprzerzutu. Za mikroprzerzut jest uważane skupisko co najmniej 200 komórek, mające minimum 0,2 mm i nie więcej niż 2 mm średnicy [14,74]. Częsteczki adhezyjne (CAM, cell adhesion molecule) umożliwiają oddziaływanie zarówno między komórkami, jak i komórką a macierzą zewnątrzkomórkową. Występują w dwóch postaciach – transbłonowej (mCAM) oraz rozpuszczalnej (sCAM). Uwzględniając budowę molekularną cząsteczek adhezyjnych podzielono je na 5 rodzin: selektyny, integryny, kadheryny, cząsteczki z nadrodziny immunoglobulin oraz antygeny różnicowania komórkowego i cząsteczki CD44 [30].

E-kadheryna jest zależnym od obecności Ca²⁺ białkiem o masie 120 kDa, występującym głównie w tkance nabłonkowej, gdzie odgrywa ważną rolę w adhezji (przed wszystkim w utrzymywaniu spójności) i różnicowaniu komórek epitelialnych żołądka oraz w zapobieganiu nowotworzenia [30]. E-kadheryna wiąże się z elementami aktywnymi cytoszkieletu za pośrednictwem α -, β - i γ -kateniny (zwanej inaczej plakoglobiną) oraz kateniny p120^{cas}, tworząc cytoplazmatyczny zespół adhezyjny (CCC, cytoplasmic cell adhesion complex) niezbędny do prawidłowego przylegania komórek [2,30]. Mutacja *CDH1* jest przypuszczalnie wynikiem przewlekłego stanu zapalnego związanego z infekcją *H. pylori* bądź opisywanej wcześniej germinacyjnej mutacji występującej w dziedzicznym raku żołądka typu rozlanego. Nieprawidłowa ekspresja genu E-kadheryny w nowotwo-

rach żołądka, opisywana przez różnych autorów, występuje u 17-92% pacjentów. Duża rozpiętość wyników jest związana z metodą oceny materiału, tj. oceną skrawków barwionych immunohistochemicznie lub oceną ekspresji mRNA w pobranych biopsjach [2]. Utrata funkcji E-kadheryny podczas rozwoju guza może być związana z aktywacją ekspresji represorów transkrypcji (Snail, Slip-1) w wyniku wiązania do sekwencji E-box, a także w wyniku aktywności receptorowych kinaz tyrozynowych (RTKs, receptor tyrosine kinases): EGFR, c-Met, FGFR. Ponadto z obniżoną ekspresją genu *CDH1* wiąże się gorsze rokowanie wynikające z bardziej agresywnej inwazji komórek raka żołądka [2,30,34].

Integryny tworzą rodzinę cząsteczek adhezyjnych pełniących główną rolę w pokonywaniu bariery śródbłonka naczyń i uczestniczących w procesie tworzenia ogniska przerzutowego. Będąc receptorami składników ECM (kolagen, fibronektyna) pośredniczą w odbieraniu sygnału z macierzy zewnątrzkomórkowej, a także w procesie ścisłej adhezji za pośrednictwem interakcji z występującymi na powierzchni komórek śródbłonka receptorami przeciwnymi VCAM-1 (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń) oraz ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej) [43]. Rola integryn w procesie przerzutowania komórek raka żołądka nie została w pełni zbadana. Yanchenko i wsp. obserwowali wzrost ekspresji α 1-integriny (receptor kolagenowy) oraz brak różnic w przypadku α 5-integriny (receptor fibronektyny) w zaawansowanym raku żołądka. Ponadto wzrost ekspresji α 1-integriny korelował z wyższą miejscową inwazją komórek, większą średnicą guza oraz wzrostem liczby zajętych węzłów chłonnych [71].

Inną cząsteczką adhezyjną o dużym znaczeniu w przerzutowaniu komórek raka żołądka jest należąca do nadrodziny immunoglobulin, międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1 (ICAM-1). Jung i wsp. wykazali, że stężenie ICAM-1 w surowicy pacjentów koreluje z metastatycznym potencjałem komórek raka żołądka. Obserwowano wzrost poziomu ekspresji ICAM-1 zarówno w chorobowo zmienionych tkankach, jak i liniach komórkowych raka żołądka (MKN28 i KATOIII). W tych samych badaniach nie potwierdzono jednak różnic w przypadku stężenia i ekspresji E-selektyny. U 50% pacjentów ze wzrostem ICAM-1 obserwowano większą masę guza, większe naciekanie, a także przerzuty do węzłów chłonnych i inwazję do otrzewnej. Ponadto wykazano częstsze wznowy (40,5%) oraz gorsze 3-letnie przeżycie w porównaniu do chorych z prawidłowym ICAM-1 (54,9 vs. 85,9%) [22].

Niektóre komórki raka żołądka charakteryzuje większa ekspresja antygenu CD44, będącego receptorem kwasu hialuronowego oraz innych elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak kolagen, osteopontyna, fibronektyna oraz MMPs. Cząsteczka CD44 na zdolnych do przerzutowania komórkach jest większa i silniej glikozylowana, co jest związane z obecnością dodatkowych aminokwasów. Zmiany te powodują powstawanie różnych izoform CD44 i wpływają na zdolności adhezyjne

komórek. Izofornie zawierają różne warianty eksonów (v1-v10) charakterystyczne dla nowotworów złośliwych przerzutujących do określonych narządów [30,34,63]. W zaawansowanym raku żołądka obserwowano głównie nadekspresję CD44v5 (w I i III stopniu według Goseki), a nadekspresja CD44v9 korelowała z częstością wznów i większą śmiertelnością. Poziom CD44v6 w surowicy oraz ekspresja CD44v6 w usuniętych guzach były skorelowane ze stopniem zaawansowania, głębokością nacieku oraz przerzutami do węzłów chłonnych w typie rozlanym, czego nie obserwowano w typie jelitowym [7,63]. Badania innego zespołu wykazały związek między CD44v6, a przerzutami do węzłów chłonnych w typie jelitowym [5].

Proliferacja komórek nowotworowych

Charakterystyka kinetyki wzrostu komórek może odzwierciedlać zarówno stopień złośliwości guza, jak i rokowanie. Wiele badań potwierdza związek między wzrostem aktywności proliferacji, a szybszym tempem rozplenu komórek nowotworowych. Charakterystyczną dla rosnącego guza cechą jest jednoczesne zachodzenie dwóch odmiennych procesów – proliferacji oraz śmierci komórek [66]. Znany marker proliferacji komórek raka żołądka jest białko o masie 35 kDa – Ki-67 (marker komórkowej proliferacji) oraz jądrowy antygen komórek proliferujących (PCNA, proliferating cell nuclear antigen). Oba antygeny są ściśle związane z proliferacją komórek. Antygen Ki-67 występuje we wszystkich aktywnych fazach cyklu komórkowego, z wyjątkiem wczesnej fazy G_1 oraz G_0 , a PCNA pełni funkcję białka pomocniczego dla polimerazy DNA δ , gromadząc się w komórce od początku fazy G_1 , przez maksimum ekspresji w fazie S i zanikaniem podczas mitozy [31,63]. Badania przeprowadzone w 265-osobowej grupie pacjentów wykazały wysoki poziom Ki-67 w grupie starszych chorych oraz u pacjentów z anaplastycznym rakiem żołądka (100%) i gruczolakorakiem brodawkowatym (60%). Stwierdzono ponadto korelację między poziomem Ki-67, a zróżnicowaniem guza. Nie obserwowano natomiast korelacji między stężeniem antygenu, a zajęciem węzłów chłonnych, stopniem naciekania i zaawansowania choroby oraz klasyfikacją Laurena [31]. Badania biopsji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka wykazały wyraźną korelację między stężeniem Ki-67 i PCNA, a klasyfikacją Laurena i różnicowaniem guza. Stwierdzono także bardzo ścisłą korelację między dużym stężeniem Ki-67, a przerzutami do wątroby, otrzewnej i węzłów chłonnych, a jej brak w przypadku PCNA. Wyniki badań innych autorów nie potwierdzają tych danych [11,38,63]. PCNA, poza szerokim zakresem oddziaływań na białka zaangażowane w procesy związane z DNA, może oddziaływać z produktami genów hamujących wzrost komórki, a ich wiązanie indukuje proces apoptozy [38]. Ciałka apoptotyczne stwierdza się w raku żołądka oraz metaplazji i dysplazji jelitowej, jednak liczba komórek apoptotycznych jest większa w tkance nowotworowej. Przypuszcza się, że mechanizm ten może być zaangażowany w rozwój raka żołądka. W prawidłowej tkance apoptoza wystę-

puje rzadko, a liczba apoptotycznych komórek zwiększa się podczas wieloetapowego rozwoju guza. Natomiast porównanie częstości procesu apoptozy w różnych stadiach raka żołądka wykazało zmniejszoną aktywność tego procesu w zaawansowanym raku żołądka [11].

Poza białkiem Ki-67 oraz PCNA, należy także wymienić, należące do rodziny proteaz cysteinowych, kaspazy pełniące główną rolę w procesie apoptozy, które regulują liczbę i jakość komórek, kierując na drogę apoptozy komórki uszkodzone, stare oraz wykazujące nieprawidłowości uniemożliwiające pełnienie wyznaczonych funkcji. Kaspazy wpływają także na proces proliferacji, migracji oraz wydzielanie czynników regulatorowych i indukowanie procesu zapalnego przez wytwarzanie prozapalnych cytokin [16,54]. Obniżenie ekspresji kaspazy-1,-2,-6,-7, w porównaniu do zdrowych tkanek, obserwowano przez różne zespoły w odrębnych badaniach. Ważną obserwacją był początkowy wzrost ekspresji kaspazy-2,-6,-7 we wczesnym raku żołądka, co mogłoby stanowić wczesny immunohistochemiczny marker, z późniejszym obniżeniem ekspresji w zaawansowanym stadium. Natomiast obserwowany w chorobowo zmienionej tkance wzrost ekspresji kaspazy-8 i -9 może świadczyć o istnieniu mechanizmów hamujących szlak apoptotyczny w komórkach nowotworowych. Wzrost ekspresji kaspazy-14 obserwowano w komórkach raka żołądka typu rozlanego, natomiast obniżenie w typie jelitowym [28,73].

CZYNNIKI BIORĄCE UDZIAŁ W PRZERZUTOWANIU KOMÓREK RAKA ŻOŁĄDKA

Migracja komórek nowotworowych w ludzkim organizmie jest regulowana przez interakcje chemokina-receptor chemokinowy. Komórki zawierają na powierzchni receptory dla SDF-1 (stromal derived factor-1), HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor), VEGF (vascular/endothelial growth factor) oraz inne czynniki chemotaktyczne, przez co mogą być „przyciągane” przez gradient chemokin/czynników wzrostu [62]. Czynniki te są wydzielane m.in. przez komórki zrębu, zróżnicowane pod względem fenotypowym i czynnościowym swoiste dla nowotworów makrofagi TAM (tumor associated macrophages), a także same komórki guza [56]. Ekspresja receptorów na powierzchni komórek poza ich stadium rozwojowym oraz pochodzeniem zależy przede wszystkim od warunków panujących w mikrośrodowisku, takich jak hipoksja oraz czynniki stanu zapalnego m.in. TNF- α , TNF- β , IL-1 β , IL-6 [55,62].

CZYNNIK POCHODZENIA STROMALNEGO 1 ORAZ OŚ SDF-1/CXCR4

SDF-1 (znany także jako CXCL12) jest cytokiną należącą do rodziny chemokin, wydzielaną m.in. przez komórki endotelialne i fibroblasty. SDF-1 jest czynnikiem, którego nie można zastąpić w procesie rozwoju komórek krwiotwórczych i progenitorowych. Delecja genu SDF-1 lub genu kodującego receptor CXCR4 u myszy, prowadziła do znacznego obniżenia liczby komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i śmierci zarodka.

Chemokina ta wpływa na wiele procesów zarówno w życiu embrionalnym, jak i osobniczym [13,19]. Indukuje ruchliwość komórek, proces apoptozy, angiogenezy oraz kancerogenezy. SDF-1 oddziałuje na receptor CXCR4 (chemokine CXC motif receptor 4), którego ekspresję obserwowano w wielu nowotworach, również w raku żołądka. Liczne badania dowodzą, że oś CXCR4/SDF-1 odgrywa ważną rolę w przeżyciu komórek, ich proliferacji, migracji i adhezji. Udowodniono także jej kluczową rolę w procesie tworzenia przerzutów komórek raka żołądka, w tym przerzutów do otrzewnej oraz węzłów chłonnych [19,32,75,76]. Zhao i wsp. obserwowali ekspresję CXCR4 na komórkach guza u 50% pacjentów z rakiem żołądka. Ponadto zauważyli silną korelację ekspresji tego receptora z niskim stopniem zróżnicowania komórek, wysokim zaawansowaniem choroby oraz przerzutami do węzłów chłonnych (66,7% pacjentów) [75]. Częstą przyczyną śmierci pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka jest pojawianie się przerzutów otrzewnowych. Najprawdopodobniej kierunek migracji komórek raka żołądka jest związany z obficie wydzielaną chemokiną SDF-1 przez mezotelialne komórki otrzewnej [19]. 5-letnie przeżycie wynosi zaledwie 2% i dotyczy wyłącznie pacjentów bez widocznych makroskopowych zmian otrzewnej [32]. Ponadto SDF-1 indukują wydzielanie MMPs, a także wpływa na wzrost i migrację komórek raka żołądka (NUGC4) [19]. W innych badaniach Iwasa i wsp. stwierdzili zmienny poziom ekspresji receptora CXCR4 zarówno w typie jelitowym, jak i rozlanym, a porównując oba typy raka żołądka, wyższy poziom obserwowano w typie jelitowym. Obserwacja ta może tłumaczyć rzadziej spotykane przerzuty do otrzewnej w typie rozlanym, natomiast częstsze przerzuty odległe. Ponadto typ jelitowy częściej przerzutuje do wątroby i węzłów chłonnych [19].

Drugim receptorem wiążącym SDF-1 jest receptor CXCR7, znany także jako RDC1. Udowodniono, że podobnie jak CXCR4, odgrywa ważną rolę w rozwoju i progresji nowotworu. Może wpływać na wzrost oraz adhezję komórek nowotworowych. Lee i wsp. oceniając 221 biopatów, wykazali korelację między wysokim poziomem CXCR7 i SDF-1, a głębokością naciekania, przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim stopniem zaawansowania oraz wielkością guza (>5 cm), a próbkami o niskiej ekspresji CXCR7/niskiej SDF-1, niskiej ekspresji CXCR7/wysokiej SDF-1 oraz wysokiej ekspresji CXCR7/niskiej SDF-1. Ponadto 5-letnie przeżycie w grupie o wysokiej ekspresji CXCR7 i SDF-1 wynosiło 30,6%, w porównaniu do pozostałych grup – 52,4% [33]. W innych badaniach oceniono ekspresję receptora CXCR7 na wycinkach pobranych od 299 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC, esophageal squamous cell carcinoma) oraz rakiem gruczołowym przełyku (EAC, esophageal adenocarcinoma). W przypadku EAC ekspresja CXCR7 wyniosła zaledwie 2%, zaś ESCC 45%. Podobny fenomen opisano w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC, non-small cell lung cancer). Co ciekawe, badania, w których oceniano ekspresję receptora CXCR4, wykazało jego podobny poziom w ESCC, jak i EAC [58].

Oś SDF-1/CXCR4 pełni ważną rolę w prawidłowej migracji, zasiedlaniu, odnowie (tzw. repopulacji), różnicowaniu oraz przeżyciu wielu typów komórek pochodzących z komórek krwiotwórczych i progenitorowych [13]. Zhao i wsp. badając wpływ zakażenia *H. pylori* na komórki epitelialne żołądka, zaobserwowali wzrost wydzielania TNF- α . Mechanizm ten polega na aktywacji genu *Tip α* i sekrecji jego produktu – białka indukującego wydzielanie TNF- α (*Tip α*), które następnie wpływa na wzrost ekspresji TNF- α [76]. Natomiast podwyższony poziom czynnika TNF- α indukuje wzrost syntezy i wydzielania przez komórki nowotworowe wielu cytokin, chemokin (również SDF-1), cząsteczek adhezyjnych oraz czynników wzrostu. O ważnej roli TNF- α w nowotworzeniu mogą świadczyć zjawiska oporności na indukowaną chemicznie kancerogenezę u myszy z nokautem genowym TNF- α /TNF-R1 oraz wzrost ekspresji receptora CXCR4 na komórkach raka żołądka po dodaniu egzogennego TNF- α [32,76]. Czynniki INF- γ wpływał na obniżenie ekspresji CXCR4 na komórkach guza. Do innych czynników indukujących ekspresję CXCR4 należy zaliczyć także NF- κ B, *erbB2*, HIF-1 α oraz tlenek azotu [75,76].

CZNNIK WZROSTU HEPATOCYTÓW

Czynnik wzrostu hepatocytów/czynnik rozproszenia (HGF/SF) jest wielofunkcyjną cytokiną, po raz pierwszy zidentyfikowaną jako molekułę stymulującą proliferację hepatocytów. HGF jest uwalniany w postaci nieaktywnej, jednołańcuchowej cząstki – proHGF, aktywowanej przez proteazy serynowe [34]. Aktywność biologiczna HGF pełni szczególną rolę w procesie angiogenezy, zwiększonej adhezji i ruchliwości komórek nowotworowych, ich inwazji oraz tworzeniu przerzutów odległych. W przewodzie pokarmowym HGF modeluje proliferację i migrację komórek nabłonka jelitowego [47,61]. Wydzielany przez wszystkie komórki pochodzenia mezenchymalnego, w tym fibroblasty, ma istotny wpływ na migrację komórek nowotworowych [47,56,61]. Ren i wsp. obserwowali wzrost migracji komórek ESCC pod wpływem HGF, czego nie zaobserwowali w prawidłowych komórkach epitelialnych [47]. Receptorem dla HGF jest białko, kodowane przez onkogen *c-met*, wchodzące w skład błony komórkowej. W wyniku alternatywnego splicingu powstają różne izoformy transkryptu *c-met*, skorelowane z progresją raka żołądka [34]. W badaniach różnych autorów wykazano wzrost ekspresji receptora HGF (HGFR, *c-MET*), zarówno w pobranych od pacjentów tkankach, jak i liniach komórkowych raka żołądka. HGF jest czynnikiem odgrywającym ważną rolę w inwazji i przerzutowaniu nowotworów [34,47,61]. Amemiya i wsp. obserwowali korelację między ekspresją receptora *c-MET* na powierzchni komórek raka żołądka, a przerzutowaniem do wątroby [1]. W innych badaniach stwierdzono, że sekrecja HGF może zależeć od obecności w środowisku guza niektórych cytokin i czynników wzrostu. IL-1 α / β i TNF- α zwiększały jego wydzielanie, a TGF- β hamował [61]. Amplifikacja genu kinazy tyrozynowej *c-met* jest stwierdzana u 40-80% pacjentów z rakiem żołądka [35,65]. Liu i wsp. wykazali jednak,

że od całkowitej liczby receptorów wzrostowych na komórkach raka żołądka, znacznie ważniejsza jest ich funkcjonalność [35]. Interakcje między komórkami epitelialnymi i mezenchymalnymi mają kluczowe znaczenie w regulacji genu *c-met*, inwazji i przerzutowaniu komórek raka żołądka [61]. Ponadto amplifikacja onkogenu *c-met*, jest konieczna do rozwoju i progresji słabo zróżnicowanego raka żołądka. Wyniki badań większości autorów wskazują na brak różnic w poziomie ekspresji *c-met* porównując różne typy histologiczne raka żołądka. Natomiast w pojedynczej pracy wzrost ekspresji *c-met* obserwowano w typie jelitowym [65].

CZNNIK WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO

VEGF jest glikoproteina występującą w postaci pięciu izoform zbudowanych ze 121, 145, 165, 189 i 206 aminokwasów, często wydzielaną przez komórki nowotworowe [47,52]. Jest czynnikiem związanym z procesem angiogenezy. Utrata pojedynczego allele *Vegf* uniemożliwia powstawanie naczyń krwionośnych, co powoduje śmierć myszy na etapie zarodka. Wpływa na przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz neowaskularyzację w masie guza, co znacznie poprawia warunki mikrośrodowiskowe wewnątrz tkanki nowotworowej [9,41]. Wzrost stężenia VEGF silnie koreluje ze wzrostem ekspresji syntazy tlenu azotu (NOS, nitric oxide synthase), enzymu katalizującego reakcję, w wyniku której dochodzi do powstawania tlenu azotu (NO, nitric oxide). NO reguluje rozszerzanie naczyń krwionośnych, przez co może uczestniczyć w procesie przerzutowania, w wyniku zatrzymywania komórek nowotworowych w naczyniach włosowatych („capillary arrest”) [9]. VEGF jest także odpowiedzialny za powstawanie przerzutów do otrzewnej [41]. Jako czynnik przepuszczalności naczyń (VPF, vascular permeability factor), jest uważany za ważny element występowania wysięku naczyniowego i pojawiania się wodobrzusza. Obserwowano wpływ VEGF na wzrost ekspresji CXCR4 na komórkach endotelialnych i komórkach raka żołądka [9]. Karayiannakis i wsp. zaobserwowali różnice między stężeniem VEGF u pacjentów a stadium nowotworu, lokalnym zaawansowaniem oraz występowaniem przerzutów [24]. W innych badaniach wykazano korelację między wysokim poziomem VEGF w surowicy, a unaczynieniem guza i złym rokowaniem, czy też słabą odpowiedzią na leczenie oraz niskim współczynnikiem przeżycia u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku [47,52]. Poziom VEGF-A koreluje z gęstością unaczynienia guza, częstością przerzutów do wątroby oraz gorszym rokowaniem. Uznano go za niezależny czynnik prognostyczny w raku żołądka [74]. Zarówno VEGF-A jak i VEGF-C koreluje z odpowiedzią na leczenie chirurgiczne i nawrotami choroby. Stwierdzono ponadto, że wysoki przedoperacyjny poziom VEGF, pozwalał przewidzieć słabe wyniki lecznicze po resekcji guzów żołądka [52]. Czynnikiem przyspieszającym i wzmagającym syntezę VEGF jest hipoksja, która indukuje wydzielanie białka HIF-1 α , będącego głównym czynnikiem transkrypcyjnym dla promotora genu kodującego VEGF. VEGF wiąże się z trzema związanymi

z kinazą tyrozynową receptorami – VEGFR-1 (Flt-1, fms-like tyrosine kinase), VEGFR-2 (Flk-1/KDR, fetal liver kinase 1/kinase insert domain containing receptor) i VEGFR-3 (Flt-4, fms-related tyrosine kinase) [43,44]. VEGFR-1 i VEGFR-2 występują przede wszystkim na śródbłonku naczyń krwionośnych, a VEGFR-3 na śródbłonku naczyń limfatycznych [43]. Obserwowano, że wzrost ekspresji receptora Flt-4 korelował z gęstością naczyń limfatycznych, naciekaniami naczyń limfatycznych oraz przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem żołądka [46,67].

Komórki nowotworowe wydzielają VEGF, który oddziałuje na fibroblasty w odległych narządach. Aktywowane zaczynają syntetyzować fibronektynę, modyfikują lokalną macierz zewnątrzkomórkową tworząc niszę premetastatyczną. W szpiku dochodzi do mobilizacji komórek progenitorowych, które wędrują do niszy premetastatycznej, gdzie wydzielają wiele czynników, takich jak TNF- α , TGF- β , MMP-9. Fibroblasty natomiast wydzielają czynnik chemotaktyczny SDF-1, który przyciąga komórki EPC (endothelial progenitor cells) pełniące ważną rolę w powstawaniu unaczynienia nowotworu [56]. Jeśli w guzie pierwotnym powstanie fenotyp przerzutujący, czynniki wydzielane w niszy premetastatycznej przyciągają komórki nowotworowe, które tworzą mikro-, a z czasem makroprzerzuty (rycina 1) [52].

PODSUMOWANIE

Powstawanie oraz rozwój nowotworów żołądka jest procesem bardzo złożonym, za który współodpowia-

dają czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Wydaje się zatem, że niezwykle istotnym jest rozwijanie wiedzy o komórkach nowotworowych i zachodzących w nich procesach tak, aby w przyszłości móc stworzyć zintegrowaną terapię bazującą na nowoczesnych technikach chirurgicznych i celowanej w komórki nowotworowe farmako- i chemioterapii. Uwzględniając znaczne problemy z obniżeniem śmiertelności wśród pacjentów z rakiem żołądka, a także znaczne zróżnicowanie raka żołądka wśród chorych, należy zwrócić szczególną uwagę na poznanie oraz zrozumienie ich biologii, a zwłaszcza procesu związanego z pojawieniem się wznów oraz przerzutowaniem, ściśle związanym z cechami komórki guza. Do najważniejszych, warunkujących rozsiewanie z ogniska pierwotnego do najbliższych, jak i odległych węzłów chłonnych, tkanek i narządów, zaliczyć można aktywność proteolityczną, zdolność do migracji, adhezji, proliferacji oraz neowaskularyzacji. Przerzutowanie komórek to proces złożony i wieloetapowy, zależny od wielu czynników związanych nie tylko z samym guzem, ale także ze środowiskiem otaczającym chorobowo zmienioną tkankę [6,56,68]. Zrozumienie interakcji między komórkami nowotworowymi, a organizmem z pewnością pozwoli na znaczne spowolnienie rozwoju guza, obniżenie aktywności mechanizmów odpowiedzialnych za przerzutowanie, co doprowadzi do zmniejszenia ryzyka wznów i zgonu wśród pacjentów z rakiem żołądka.

PISMIENICTWO

- [1] Amemiya H., Kono K., Itakura J., Tang r.F., Takahashi A., An F.Q., Kamei S., Iizuka H., Fujii H., Matsumoto Y.: c-Met expression in gastric cancer with liver metastasis. *Oncology*, 2002; 63: 286-296
- [2] Anbiaee r., Mojir Sheibani K., Torbati P., Jaam H.: Abnormal expression of E-cadherin in gastric adenocarcinoma, and its correlation with tumor histopathology and *Helicobacter pylori* infection. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 2013; 15: 218-222
- [3] Bevan S., Houlston r.S.: Genetic predisposition to gastric cancer. *Q. J. Med.*, 1999; 92: 5-10
- [4] Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J.: Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 2013; 132: 1133-1145
- [5] Castella E.M., Ariza A., Pellicer I., Fernandez-Vasalo A., Ojanguren I.: Differential expression of CD44v6 in metastases of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, 1998; 51: 134-137
- [6] Chaffer C.L., Weinberg r.A.: A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 2011; 331: 1559-1564
- [7] Dämmrich J., Vollmers H.P., Heider K.H., Müller-Hermelink H.K.: Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J. Mol. Med.*, 1995; 73: 395-401
- [8] Deng B., Zhu J.M., Wang Y., Liu T.T., Ding Y.B., Xiao W.M., Lu G.T., Bo P., Shen X.Z.: Intratumor hypoxia promotes immune tolerance by inducing regulatory T cells via TGF- β 1 in gastric cancer. *PLoS One*, 2013; 8:e63777
- [9] Eroğlu A., Demirci S., Ayyıldız A., Kocaoğlu H., Akbulut H., Akgül H., Elhan H.A.: Serum concentrations of vascular endothelial growth factor and nitrite as an estimate of *in vivo* nitric oxide in patients with gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 1999; 80: 1630-1634
- [10] Fitzgerald r.C., Hardwick r., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragnath K., Van Krieken J.H., Dwerryhouse S., Caldas C.: Hereditary diffuse gastric cancer: update consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J. Med. Genet.*, 2010; 47: 436-444
- [11] Forones N.M., Carvalho A.P., Giannotti-Filho O., Lourenço L.G., Oshima C.T.: Cell proliferation and apoptosis in gastric cancer and intestinal metaplasia. *Arq. Gastroenterol.*, 2005; 42:30-34
- [12] Frejlich E., Rudno-Rudzińska J., Janiszewski K., Salomon Ł., Kotulski K., Pelzer O., Grzebieniak Z., Tarnawa r., Kielan W.: Caspases and their role in gastric cancer. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2013; 22: 593-602
- [13] Gieryng A., Bogunia-Kubik K.: Znaczenie interakcji między SDF-1 i CXCR4 w hematopoezie i mobilizacji macierzystych komórek hematopoetycznych do krwi obwodowej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 369-383
- [14] Glinkii O.V., Huxley V.H., Glinki G.V., Pienta K.J., Raz A., Glinki V.V.: Mechanical entrapment is insufficient and intercellular adhesion is essential for metastatic cell arrest in distant organs.

Neoplasia, 2005; 7: 522-527

- [15] González C.A., Sala N., Rokkas T.: Gastric cancer: epidemiologic aspects. *Helicobacter*, 2013; 18, Suppl. 1: 34-38
- [16] Hess K.R., Varadhachary G.R., Taylor S.H., Wei W., Raber M.N., Lenzi r., Abbruzzese J.L.: Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*, 2006; 106: 1624-1633
- [17] Holash J., Wiegand S.J., Yancopoulos G.D.: New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessels regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene*, 1999; 18: 5356-5362
- [18] Ichikawa J., Matsumoto S., Shimoji T., Tanizawa T., Gokita T., Hayakawa K., Aoki K., Ina S., Kanda H.: Intraneural metastasis of gastric carcinoma leads to sciatic nerve palsy. *BMC Cancer*, 2012; 12: 313
- [19] Iwasa S., Yanagawa T., Fan J., Katoh r.: Expression of CXCR4 and its ligand SDF-1 in intestinal-type gastric cancer is associated with lymph node and liver metastasis. *Anticancer Res.*, 2009; 29: 4751-4758
- [20] Ji r.C.: Hypoxia and lymphangiogenesis in tumor microenvironment and metastasis. *Cancer Lett.*, 2014; 346: 6-16
- [21] Jian P., Yanfang T., Zhuang Z., Jian W., Xueming Z., Jian N.: MMP28 (epilysin) as a novel promoter of invasion and metastasis in gastric cancer. *BMC Cancer*, 2011; 11: 200
- [22] Jung W.C., Jang Y.J., Kim J.H., Park S.S., Park S.H., Kim S.J., Mok Y.J., Kim C.S.: Expression of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in gastric cancer and their clinical significance. *J. Gastric Cancer*, 2012; 12: 140-148
- [23] Kakeji Y., Maehara Y., Sumiyoshi Y., Oda S., Emi Y.: Angiogenesis as a target for gastric cancer. *Surgery*, 2002; 131: S48-S54
- [24] Karayiannakis A.J., Syrgios K.N., Polychronidis A., Zbar A., Kouraklis G., Simopoulos C., Karatzas G.: Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery. *Ann. Surgery*, 2002; 236: 37-42
- [25] Kelley J.R., Duggan J.M.: Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J. Clin. Epidemiol.*, 2003; 56: 1-9
- [26] Kitadai Y.: Cancer-stromal cell interaction and tumor angiogenesis in gastric cancer. *Cancer Microenviron.*, 2010; 3: 109-116
- [27] Kitadai Y., Takahashi Y., Haruma K., Naka K., Sumii K., Yokozaki H., Yasui W., Mukaida N., Ohmoto Y., Kajiyama G., Fidler I.J., Tahara E.: Transfection of interleukin-8 increases angiogenesis and tumorigenesis of human gastric carcinoma cells in nude mice. *Br. J. Cancer*, 1999; 81: 647-653
- [28] Krajewska M., Kim H., Shin E., Kennedy S., Duffy M.J., Wong Y.F., Marr D., Mikolajczyk J., Shabaik A., Meinhold-Heerlein I., Huang X., Banares S., Hedayat H., Reed J.C., Krajewski S.: Tumor-associated alterations in caspase-14 expression in epithelial malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 5462-5471
- [29] Krzakowski M., Kawecki A.: Rak żołądka. W: Nowotwory złośliwe. Postępowanie wielodyscyplinarne. Leczenie systemowe, chirurgia, radioterapia, t. 2, red. C.D. Blanke, D. Citrin., r.E. Schwarz, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012, 189-198
- [30] Kwiatkowski P., Godlewski J., Śliwińska-Jewsiewicka A., Kmieć Z.: Cząsteczki adhezyjne w procesie nowotworzenia i przerzutowania. *Pol. Ann. Med.*, 2009; 16: 128-137
- [31] Lazăr D., Tăban S., Sporea I., Dema A., Cornianu M., Lazăr E., Goldis A., Vernic C.: Ki-67 expression in gastric cancer. Results from a prospective study with long-term follow up. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2010; 51: 655-661
- [32] Lee H.J., Kim S.W., Kim H.Y., Li S., Yun H.J., Song K.S., Kim S., Jo D.Y.: Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. *Int. J. Oncol.*, 2009; 34: 473-480
- [33] Lee H.J., Lee K.S., Ryu H., Song I.C., Huang S.M., Yun H.J., Kim J., Jo D.Y., Kim S.: The combined expression of CXCR7 and its ligand CXCL12 is a marker for unfavorable prognosis in gastric cancer. *Ann. Oncol.*, 2012; 23, Suppl. 9: ix541-ix545
- [34] Lin W., Kao H.W., Robinson D., Kung H.J., Wu C.W., Chen H.C.: Tyrosine kinases and gastric cancer. *Oncogene*, 2000; 19: 5680-5689
- [35] Liu S.I., Lui W.Y., Mok K.T., Wu C.W., Chi C.W.: Effect of hepatocyte growth factor on cell cycle and c-met expression in human gastric cancer cells. *Anticancer Res.*, 1997; 17: 3575-3580
- [36] Łapka A., Goździalska A., Jaśkiewicz J.: Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w nowotworach piersi, ze szczególnym uwzględnieniem roli żelatynazy A oraz żelatynazy B. *Postępy Biol. Kom.*, 2006; 33: 683-695
- [37] Łukaszewicz-Zajac M., Mroczo B., Szmittkowski M.: Gastric cancer – the role of matrix metalloproteinases in tumor progression. *Clin. Chim. Acta*, 2011; 412: 1725-1730
- [38] Maga G., Hübscher U.: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J. Cell Sci.*, 2003; 116: 3051-3060
- [39] Marrelli D., Pedrazzani C., Berardi A., Corso G., Neri A., Garosi L., Vindigni C., Santucci A., Figura N., Roviello F.: Negative *Helicobacter pylori* status is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer*, 2009; 115: 2071-2080
- [40] Meimarakis G., Winter H., Assmann I., Kopp r., Lehn N., Kist M., Stolte M., Jauch K.W., Hatz r.A.: *Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.*, 2006; 7: 211-222
- [41] Moreira I.S., Fernandes P.A., Ramos M.J.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition – a critical review. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2007; 7: 223-245
- [42] Nam S.Y., Ko Y.S., Jung J., Yoon J., Kim Y.H., Choi Y.J., Park J.W., Chang M.S., Kim W.H., Lee B.L.: A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-κB promotes gastric tumor growth and angiogenesis. *Br. J. Cancer*, 2011; 104: 166-174
- [43] Oh S.Y., Kwon H.C., Kim S.H., Jang J.S., Kim M.C., Kim K.H., Han J.Y., Kim C.O., Kim S.J., Jeong J.S., Kim H.J.: Clinicopathologic significance of HIF-1α, p53, and VEGF expression and preoperative serum VEGF level in gastric cancer. *BMC Cancer*, 2008; 8: 123
- [44] Olakowski M.: Rola czynników wzrostu w patogenezie raka trzustki. Część III: Czynniki wzrostu śródbłonna naczyń krwionośnych (VEGF) i insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFs). *Prz. Gastroenterol.*, 2007; 2: 181-184
- [45] Oliveira C., Seruca r., Carneiro F.: Hereditary gastric cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2009; 23: 147-157
- [46] Ozmen F., Ozmen M.M., Ozdemir E., Moran M., Seçkin S., Guc D., Karaagaoglu E., Kansu E.: Relationship between LYVE-1, VEGFR-3 and CD44 gene expressions and lymphatic metastasis in gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2011; 17: 3220-3228
- [47] Ren Y., Cao B., Law S., Xie Y., Lee P.Y., Cheung L., Chen Y., Huang X., Chan H.M., Zhao P., Luk J., Vande Woude G., Wong J: Hepatocyte growth factor promotes cancer cell migration and angiogenic factors expression: a prognostic marker for human esophageal squamous cell carcinomas. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 6190-6197
- [48] Robles Campos r., Pinero Madrona A., Torralba Martínez J.A., Parrilla Paricio P.: Gastric adenocarcinoma in 2 cases of Bloom syndrome. *Med. Clin.*, 1996; 106: 156-157
- [49] Rohrer N., Lobitz S., Daskalow K., Jöns T., Vieth M., Schlag P.M., Kemmner W., Wiedenmann B., Cramer T., Höcker M.: HIF-1α determines the metastatic potential of gastric cancer cells. *Br. J. Cancer*, 2009; 100: 772-781
- [50] Roukos D.H., Agnantis N.J., Fatouros M., Kappas A.M.: Gastric cancer: introduction, pathology, epidemiology. *Gastric Breast Cancer*, 2002; 1: 1-3
- [51] Sceneay J., Smyth M.J., Möller A.: The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev.*, 2013; 32: 449-464

- [52] Seo H.Y., Park J.M., Park K.H., Kim S.J., Oh S.C., Kim B.S., Kim Y.H., Kim J.S.: Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor per platelet count in unresectable advanced gastric cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2010; 40: 1147-1153
- [53] Smith M.G., Hold G.L., Tahara E., El-Omar E.M.: Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 2979-2990
- [54] Smolewski P., Grzybowska O.: Regulacja procesu apoptozy w celach terapeutycznych – dotychczasowe doświadczenia i perspektywy rozwoju. *Acta. Haematol. Pol.*, 2002; 33: 393-401
- [55] Stoeltzing O., McCarty M.F., Wey J.S., Fan F., Liu W., Belcheva A., Bucana C.D., Semenza G.L., Ellis L.M.: Role of hypoxia-inducible factor-1 α in gastric cancer cell growth, angiogenesis and vessel maturation. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004; 96: 946-956
- [56] Szala S.: Komórki mikrośrodowiska nowotworowego: cel terapii przeciwnowotworowej. *Nowotwory*, 2007; 57: 633-645
- [57] Szczeklik A.: Nowotwory żołądka i dwunastnicy. W: *Choroby wewnętrzne*, t.1, red.: Marlicz K. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005, 786-788
- [58] Tachezy M., Zander H., Gebauer F., von Loga K., Pantel K., Izbicki J.R., Bockhorn M.: CXCR7 expression in esophageal cancer. *J. Transl. Med.*, 2013; 11: 238
- [59] Tahara E.: Abnormal growth factor/cytokine network in gastric cancer. *Cancer Microenviron.*, 2008; 1: 85-91
- [60] Tanigawa N., Amaya H., Matsumura M., Shimomatsuya T., Horiuchi T., Muraoka r., Iki M.: Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinomas. *Cancer Res.*, 1996; 56: 2671-2676
- [61] Taniguchi T., Kitamura M., Arai K., Iwasaki Y., Yamamoto Y., Igari A., Toi M.: Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in gastric cancer patients. *Br. J. Cancer*, 1997; 75: 673-677
- [62] Tarnowski M., Grymuła K., Tkacz M., Czerewaty M., Poniewierska-Baran A., Ratajczak M.Z.: Molekularne mechanizmy regulacji przerzutowania komórek nowotworowych na przykładzie mięsaka prążkowanokomórkowego (rhabdomyosarcoma). *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 258-270
- [63] Terendera M.: Badania nad znaczeniem prognostycznym wybranych markerów angiogenezy, proliferacji komórkowej i przerzutowania u chorych operowanych z powodu raka żołądka – aktualny stan wiedzy. *Wiad. Lek.*, 2006; 59: 855-860
- [64] Terry M.B., Gaudet M.M., Gammon M.D.: The epidemiology of gastric cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2002; 12: 111-127
- [65] Wang J.Y., Hsieh J.S., Chen C.C., Tzou W.S., Cheng T.L., Chen F.M., Huang T.J., Huang Y.S., Yang T., Lin S.R.: Alterations of APC, *c-met*, and p-53 genes in tumor tissue and serum of patients with gastric cancer. *J. Surg. Res.*, 2004; 120: 242-248
- [66] Wang L., Yang M., Shan L., Qi L., Chai C., Zhou Q., Yao K., Wu H., Sun W.: The role of SPARC protein expression in the progress of gastric cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 2012; 18: 697-702
- [67] Wang X., Chen X., Fang J., Yang C.: Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2013; 6: 586-597
- [68] Widel M. S., Widel M.: Mechanizmy przerzutowania i molekularne markery progresji nowotworów złośliwych. I. Rak jelita grubego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 453-470
- [69] Wu X., Chen X., Zhou Q., Li P., Yu B., Li J., Qu Y., Yan J., Yu Y., Yan M., Zhu Z., Liu B., Su L.: Hepatocyte growth factor activates tumor stromal fibroblasts to promote tumorigenesis in gastric cancer. *Cancer Lett.*, 2013; 335: 128-135
- [70] Yaghoobi M., Bijarchi r., Narod S.A.: Family history and the risk of gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 2010; 102: 237-242
- [71] Yanchenko N., Sugihara H.: Integrin and E-cadherin expression alterations as a possible reason of undifferentiated-type gastric carcinoma diversity. W: *Gastric Carcinoma – Molecular Aspects and Current Advances*, red.: Lotfy M. *InTech*, 2011, 105-122
- [72] York J.E., Stringer J., Ajani J.A., Wildrick D.M., Gokaslan Z.L.: Gastric cancer and metastasis to the brain. *Ann. Surg. Oncol.*, 1999; 6: 771-776
- [73] Yoo N.J., Lee J.W., Kim Y.J., Soung Y.H., Kim S.Y., Nam S.W., Park W.S., Lee J.Y., Lee S.H.: Loss of caspase-2, -6 and -7 expression in gastric cancers. *APMIS*, 2004; 112: 330-335
- [74] Zhang Z.Y., Ge H.Y.: Micrometastasis in gastric cancer. *Cancer Lett.*, 2013; 336: 34-45
- [75] Zhao B.C., Wang Z.J., Mao W.Z., Ma H.C., Han J.G., Zhao B., Xu H.M.: CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2011; 17: 2389-2396
- [76] Zhao C., Lu X., Bu X., Zhang N., Wang W.: Involvement of tumor necrosis factor- α in the upregulation of CXCR4 expression in gastric cancer induced by *Helicobacter pylori*. *BMC Cancer*, 2010; 10: 419
- [77] Zhu S., Sun P., Zhang Y., Yan L., Luo B.: Expression of c-myc and PCNA in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Exp. Ther. Med.*, 2013; 5: 1030-1034

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.