

Р.Р. Ярема

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького, Львів,
Україна

Ключові слова:

карциноматоз очеревини,
інтраперитонеальний
метастатичний каскад,
пухлинне мікрооточення,
мезотелій.

Карциноматоз очеревини є результатом перемовин між раковими клітинами та клітинами організму. Тільки в тому випадку, коли такий діалог встановлюється успішно, мікроекосистема активується з утворенням нових вторинних пухлин на очеревині — імплантів.

M. Mareel [59]

Метастатичний потенціал вільних інтраперитонеальних злоякісних клітин є значно вищим порівняно з такими, що циркулюють у крові [1, 2]. Тільки 0,01% злоякісних клітин, що надходять у системний кровотік, залишаються життєздатними та можуть реалізуватися у гематогенні метастази. Натомість навіть одиничні інтраперитонеально десквамовані клітини раку шлунка здатні стати джерелом карциноматозу очеревини (КО) [3, 4]. Формування злоякісного фенотипу клітини є складним процесом порушення регуляції функціонування її геному за рахунок генетичних та епігенетичних змін [5]. Пухлинна прогресія та метастазування є наслідком наростання генетичної нестабільності на фоні кумулятивного ефекту пошкодження (структурно або функціонально) багатьох генів і не пов'язані з мутацією одного специфічного «гена метастазування» [6, 7]. В умовах гетерогенності клітинного складу пухлини селективний тиск метастатично активних субпопуляцій клітин призводить до їх домінування та формування метастатичних вузлів у віддалених вторинних осередках [5]. Імплантаційне метастазування є відображенням комплексу поетапних ультраструктурних процесів, що разом об'єднані терміном інтраперитонеальний метастатичний каскад (ІМК). Центральну роль у ньому відіграють молекулярні медіатори [8]. Проблема вивчення молекулярних механізмів імплантаційного метастазування злоякісних пухлин до сьогодні залишається вкрай актуальною, оскільки на цьому етапі у галузі наукових медичних знань залишається неподоланим «глибоке провалля» між онкологами-клініцистами та молекулярними біологами, що різко обмежує розробку нових терапевтичних стратегій для лікування хворих цієї складної категорії [7, 8].

ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ МЕТАСТАТИЧНИЙ КАСКАД: МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ ЧИННИКИ, МЕХАНІЗМИ

Проведено аналітичний огляд сучасної наукової інформації щодо чинників, механізмів, етапів ураження черевної порожнини клітинами злоякісних пухлин травного тракту і геніталій. Злоякісна пухлина є складною динамічною мікрофізіологічною системою, що тісно пов'язана з організмом, в якому розвивається. Реалізація процесів імплантаційного метастазування потребує активації багатьох клітин організму хворого. Здійснення усіх етапів інтраперитонеального метастатичного каскаду відбувається на тлі постійного взаємовпливу пухлинних клітин і всіх елементів пухлинного мікрооточення.

Важливу роль у процесах інтраперитонеального канцерогенезу відіграє *мезотелій очеревини*. Мезотеліальні клітини (МК) вперше описано Vichat у 1827 р., термін «мезотелій» вперше запропоновано у 1890 р. Minot [9]. МК (переважно плоскі клітини діаметром близько 25 мкм) формують моношар, який лежить на базальній мембрані та сполучній тканині, де знаходяться кровоносні та лімфатичні судини, макрофаги, лімфоцити та фібробластоподібні клітини [10]. Клітини мезотелію зміненої кубічної форми формують так звані молочні плями (milky spots), що мають діаметр 15–800 мкм і у великій кількості містяться на ділянках очеревини, де клініцисти найчастіше виявляють імплантаційні метастази — у зоні великого сальника, парієтальної очеревини куполів діафрагми, порожнини малого таза [11]. У межах «молочних плям» кубічний мезотелій формує отвори (стомати) між клітинами шириною до 3–12 мкм (рис. 1), через які відбувається швидко всмоктування рідини з черевної порожнини до субмезотеліальної лімфатичної системи.

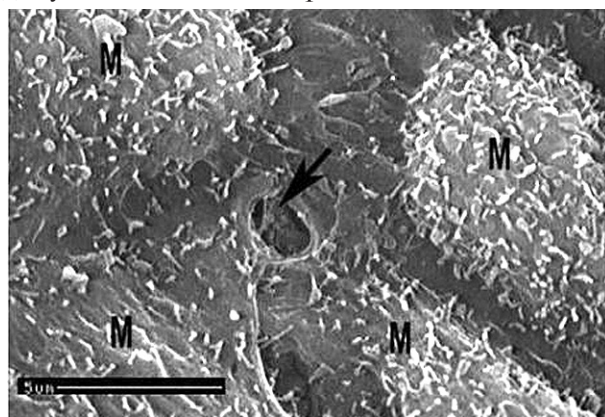


Рис. 1. Лімфатичні стомати очеревини розташовані між мезотеліоцитами (М) (електронна мікроскопія) [12]

Стомати — це прямий шлях також для бактерій і злоякісних клітин із черевної порожнини до початкових лімфатичних судин очеревини та відтак — до глибоких субмезотеліальних шарів [12].

МК володіють цілою низкою функцій, що забезпечують інтраперитонеальний гомеостаз, а саме: 1) утворюють захисний фізіологічний бар'єр на поверхні очеревини, що захищає від проникнення патогенних мікроорганізмів, а також секретує протеоглікани та глікозаміноглікани (в основному гіалуронат), які забезпечують утворення неадгезивної, неабразивної поверхні для вільного внутрішньочеревного ковзання органів [13]; 2) забезпечують транспорт рідини та клітин із черевної порожнини в спосіб активного мікропіноцитозу [14], а також шляхом прямого всмоктування через стомати; 3) беруть участь в ініціації запалення та імунній відповіді шляхом секреції цитокінів, протеаз і макромолекулярних елементів екстрацелюлярного матриксу. Так, експресія інтегринів і деяких молекул адгезії, в тому числі міжклітинної — ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) і судинно-клітинної адгезії — VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule), E-кадгерину, N-кадгерину, забезпечує трансміграцію лейкоцитів із системного кровотоку через моношар мезотелію до місця запалення [15]. МК секретують прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкіни (ІЛ)-6, -1, білки теплового шоку HSP 72/73 (heat-shock proteins), гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor), а також вивільняють протизапальні простагландини та простаглікліни [16]; 4) відіграють важливу роль у репарації тканин шляхом продукування низки ростових факторів: трансформуючого фактора росту β (transforming growth factor beta — TGF- β), тромбоцитарного фактора росту (platelet-derived growth factor — PDGF), фактора росту фібробластів (fibroblast growth factor — FGF), фактора росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor — HGF), гепаринзв'язувального епідермального фактора росту (heparin binding epidermal growth factor — HB-EGF) та фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor — VEGF) [17]. МК синтезують велику кількість компонентів екстрацелюлярного матриксу, що також є важливим для забезпечення репарації серозної оболонки, таких як колаген I, III та IV типу, еластин, фібронектин, ламінін, фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor- α — TNF- α), матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinase — MMP) та тканинні інгібітори металопротеїназ [18, 19]. МК, формуючи більш фібробластоподібний фенотип, здатні включатися до процесів епітеліально-мезенхімальної трансформації, наприклад, під впливом TGF- β [20].

МК беруть активну участь у процесах фібринолізу. Їх фібринолітична активність пов'язана в основному із секрецією активатора плазміногену (plasminogen activator — PA), тканинного активатора плазміногену (tissue-PA — tPA) та активатора плазміногену урокіназного типу (urokinase-PA — uPA). Антифібринолітична регуляція здійснюється через синтез інгібіторів активатора плазміногену

1-го та 2-го типу (plasminogen activator inhibitors — PAI-1, -2) [21].

Значна кількість вищенаведених механізмів і функцій МК у різний спосіб широко залучені до процесів ІМК [8].

Розвиток маніфестованого КО є результатом багатоступеневого процесу подій ІМК, що супроводжується поетапною активацією асоційованих із метастазуванням генів та, як наслідок, дисемінацією пухлинних клітин (ПК) із поверхні первинної пухлини до віддалених ділянок очеревини з утворенням незалежних перитонеальних імплантів. Події ІМК умовно розподіляють на декілька етапів, які часто вивчаються окремо, проте являють собою патогенетично безперервний процес. Отже, сьогодні відомо про 4 основні етапи ІМК [8]: інтраперитонеальна ексфоціація злоякісних клітин з інфільтрованої первинною пухлиною поверхні серозної оболонки та їх міграція; адгезія до дистантних відділів очеревини; субмезотеліальна транслокація; стромальна інвазія, проліферація та неопангіогенез.

Інтраперитонеальна ексфоціація злоякісних клітин (І фаза ІМК). Однією з важливих проблем онкології, від розв'язання якої залежить сприятливий прогноз захворювання, залишається виявлення та знищення метастазів до їх клінічної маніфестації. Виникнення раннього інтраперитонеального рецидиву протягом коротких термінів після радикальних операцій може пояснюватися наявністю на момент втручання мікроскопічного інтраперитонеального пулу ПК, що не діагностується традиційними методами. Пошук таких мікротастазів донедавна здійснювався виключно за допомогою світлової мікроскопії, що нерідко було малоефективним, проте розвиток молекулярно-біологічних технологій зробив можливою ідентифікацію навіть поодиноких ПК чи ізольованої клітинної ДНК [7, 22].

Наявність мінімальної залишкової хвороби в черевній порожнині для більшості пухлин травного тракту та геніталій характеризується домінуючим впливом на перебіг захворювання, прогноз та є потужним предиктором інтраперитонеального рецидиву [23, 24]. Вільні інтраперитонеальні ПК є ознакою субклінічного КО та у більшості випадків — причиною формування макроскопічних метастатичних колоній [25]. Наявність інтраперитонеальної мінімальної резидуальної хвороби може бути пов'язана із 3 групами факторів: асоційованими з пухлинним ростом, асоційованими з хірургічним втручанням, а також післяопераційними факторами.

Пухлиноасоційовані фактори. Наявність вільних злоякісних клітин у черевній порожнині є результатом їх ексфоціації із серозної оболонки ураженого органа за умови її пухлинної інфільтрації чи проростання у суміжні органи [2, 26], ексфоціації з поверхні метастатично уражених лімфатичних вузлів, особливо у випадку перинадальної інфільтрації жирової клітковини [27], а також внаслідок перфорації пухлини [28].

Хірургічноасоційовані фактори. До інтраперитонеального прогресування може призвести умовно-радикальна чи паліативна операція. Інтраперитонеальна дисемінація, окрім доопераційного періоду, може також відбуватися інтраопераційно — під час хірургічних маніпуляцій [8, 29]. Окрім того, перитонеальна дисемінація може бути результатом лімфатичної екстравазації ПК під час проведення лімфодисекції [30]. Захоплення та фіксація мікрометастазів у згортки фібрину в місцях травми очеревини може стимулювати їх проліферацію шляхом приєднання фібрину до ракової клітини через інтегрини та неінтегринові рецептори (ICAM-1, P-selectin) [31]. Деякі експериментальні дані засвідчують, що підвищений інтраабдомінальний тиск при лапароскопічних втручаннях підвищує проліферативну активність ПК багатьох локалізацій [32]. Встановлено також, що ліпополісахариди транслюкованих при втручаннях з приводу колоректального раку бактерій стимулюють адгезію, ріст та інвазію резидуальних інтраперитонеальних клітин [33].

Післяопераційні фактори. Радикальне хірургічне видалення пухлини залишається найбільш потенційно ефективним методом лікування при більшості локалізацій злоякісних пухлин. Однак видалення первинної пухлини може призвести до індукції проліферації резидуальних мікрометастазів внаслідок елімінації факторів-інгібіторів проліферації ПК та ангіогенезу, що продукуються власне первинною пухлиною [29, 34]. Фундаментальні дослідження свідчать, що первинна пухлина може індукувати апоптоз у віддалених мікрометастазах шляхом секреції антиангіогенних сполук — тромбоспондину-1, ендостатину та ангіостатину [35, 36]. Так, в експериментальних моделях колоректального раку у мишей продемонстровано, що наявність клітин первинної пухлини інгібує ріст ліній печінкових метастазів [37].

Іншим можливим шляхом індукції росту мікрометастазів у післяопераційний період може бути запальний процес, асоційований із загоєнням післяопераційної рани чи хірургічними ускладненнями [8]. В експериментальних моделях продемонстровано, що ріст інтраперитонеально введених клітин раку товстої кишки пришвидшувався в умовах паралельного інтраперитонеального введення запального ексудату [38, 39]. Із медіаторами запалення безпосередньо пов'язані більшість етапів ІМК, наприклад, адгезія мікрометастазів до мезотелію відбувається за участю ІЛ-1, -6, TNF- α та EGF [40]. Центральними модераторами процесів запалення є макрофаги, що продукують низку медіаторів і ростових факторів, які можуть впливати на пухлинний ріст [41]. Процеси стимуляції чи інгібіції макрофагами пухлинного росту є амбівалентними та залежать від пухлинного мікрооточення та стромі. Проте, так чи інакше, існує тісний зв'язок між запаленням, яке асоційоване з операційною травмою, та ростом пухлини [8].

Молекулярні чинники утворення субпопуляції вільних інтраперитонеально мігруючих ПК. Змінений про-

філь експресії генів у процесі канцерогенезу та модифіковане мікрооточення стимулюють клональну селекцію в популяції пухлини, що призводить до більш злоякісного фенотипу та метастазування ПК [7]. Цікавими є факти, які підтверджують, що внаслідок ранньої активації в первинній пухлині певних генів вже на етапі початкових стадій процесу певною мірою визначається, куди та коли пухлина буде метастазувати при клінічному прогресуванні [42].

У забезпеченні структурної цілісності епітеліальних тканин центральну ланку обіймає E-кадгерин — трансмембранний адгезивний глікопротеїд, що забезпечує гомотиповий міжклітинний взаємозв'язок (шляхом створення кадгерин-катенінового комплексу) [8]. Злоякісна трансформація та пухлинна прогресія супроводжуються змінами рецепторного статусу поверхні ракової клітини. Фаза дисемінації, очевидно, ініціюється внаслідок порушення регуляції експресії молекул міжклітинної адгезії [43]. Послаблення міжклітинних контактів створює умови для спонтанної експлозіції ПК із поверхні первинної пухлини та їх інтраабдомінального розповсюдження. Мутації гена *CDH1*, що кодує E-кадгерин, асоційовані з формуванням інвазивного фенотипу [44]. Відсутність експресії E-кадгерину спостерігається в первинних ракових пухлинах різних локалізацій: колоректальних [45], шлунка [46], яєчника [47]. Порушення регуляції E-кадгерину може відбуватися на різних рівнях: внаслідок соматичних мутацій гена E-кадгерину чи генів α - та β -катенінів; порушення процесів транскрипції на рівні промотору E-кадгерину; посттрансляційних функціональних порушень на рівні фосфорилування β -катенінів чи ензимного розщеплення екстрацелюлярної частини E-кадгерину [8]. Показово, що для більшості пухлин різке зниження експресії E-кадгерину є процесом зворотним, в імплантаційних метастазах може відбуватися реекспресія E-кадгерину [48].

Посилення анаеробного гліколізу є постійною ознакою неопластичної трансформації ПК, які знаходяться в стані гіпоксії, здатні підвищувати свій метастатичний потенціал, оскільки гіпоксія є потужним «тригерним» фактором зміни експресії багатьох генів і пусковим фактором метастазування. Нині відомо про індуковану гіпоксією інгібіцію експресії генів інтегринів клітинної поверхні, що беруть участь в адгезії ПК [7]. Ключовим фактором, який асоційований із адаптивною реакцією клітин на гіпоксію, є індукований нею фактор HIF-1 α (hypoxia-inducible factor), який у свою чергу індукує експресію більше 30 генів, включно із генами *VEGF*, рецептора урокінази, ендотеліну та ін. [49]. Гіпоксія, шляхом селекції мутантного гена *p53*, може сприяти формуванню більш агресивного фенотипу ПК, які мають знижену здатність до апоптозу або втратили її. З іншого боку, відомо про вплив гіпоксії на експресію генів, які забезпечують аутокринну продукцію низки цитокінів, що створюють у пухлинному мікрооточенні додаткові резерви для росту та роз-

повсюдження ПК [6]. Виявлено досить виражену кореляцію між рівнем експресії HIF-1 α та проліферативною активністю ПК, а також рівнем виживаності хворих [50]. Гіперекспресію HIF-1 α виявлено у 38,9% хворих на рак шлунка, вона прямо корелювала з експресією VEGF і вірогідним погіршенням прогнозу у хворих [51]. Гіпоксія-індуковане метастазування може бути опосередковане через рецептор c-met, що, зв'язуючись із лігандом (HGF), підвищує рухливість та інвазивність злоякісних клітин [5]. Наявність у ПК експресії c-met може бути молекулярним предиктором перитонеальної дисемінації при раку шлунка [7].

Важливу роль у процесах інтраперитонеального канцерогенезу відіграють макрофаги, що містяться в первинній пухлині. Термін «пухлиноасоційовані макрофаги» (ПАМ) застосовується щодо зрілих мононуклеарних фагоцитів, які безпосередньо інфільтрують злоякісну пухлину. В експериментальних дослідженнях отримано суперечливі результати стосовно цитотоксичної дії ПАМ щодо ПК. Продемонстровано, що рівень продукції цитотоксичних цитокінів є нижчим у ПАМ порівняно із макрофагами периферичної крові [52]. Крім того, відповідно до висновків деяких авторів, інтенсивна макрофагальна інфільтрація пухлини асоціюється з агресивним перебігом захворювання та парадоксальною підтримкою пухлинної прогресії ПАМ, особливо на початкових стадіях захворювання [6]. У будь-якому разі, нині відомо, що на фоні низької цитотоксичності ПАМ продукти їх секретії можуть демонструвати стимулюючу щодо пухлинного процесу активність, посилюючи фенотипові прояви злоякісності ПК (проліферативну активність, інвазивність, метастатичний потенціал, індукуючи ангиогенез, протеоліз елементів екстрацелюлярного матриксу).

Перитонеальні макрофаги (субмезотеліальні мононуклеари) володіють цитотоксичною дією щодо ПК, проте їх диференціювання відбувається в умовах імплантаційного прогресування раку під впливом розчинних факторів пухлинного мікрооточення, що призводить до утворення так званих асцитасоційованих макрофагів, близьких за своїм фенотипом до ПАМ. Для асцитасоційованих макрофагів характерні зниження природної цитотоксичності та, відтак, тумороцидного потенціалу [52], а також подальша секреція макрофагальних цитокінів, які можуть стимулювати прогресію та метастазування. Таким чином, асцитасоційовані макрофаги виступають радше як фактор, який забезпечує підтримку імплантаційного метастазування, а не навпаки [6].

У процесах інтраперитонеального канцерогенезу важливу роль відіграють позаклітинні протеолітичні ензими, а саме — сімейство цинкзалежних трансмембранних і секреторних ендопептидаз (ММР), які здатні розщеплювати майже всі види білків екстрацелюлярного матриксу. Висока експресія ММР та одночасна дерегуляція E-кадгерину призводять до клональної селекції більш мобільних клітин із високим потенціалом

до дисемінації, а також сприяє інвазії злоякісних клітин у субперитонеальні тканини під час наступних етапів ІМК. Основним джерелом ММР є безпосередньо ПК або індуковані пухлиноасоційовані фіброласти та ПАМ [53]. Отже, гіперекспресія ММР асоціюється із метастатичним фенотипом пухлини. Так, показано, що підвищений рівень ММР-2 та -9 (желатиназа та желатиназа В, продукуються ПАМ, фібробластами та ПК) корелює із метастазуванням і низьким рівнем виживаності [54, 55]. У дослідженні [56] продемонстровано, що метакронний КО розвивався у 36% хворих на рак шлунка з експресією ММР-7 (матрилізин, продукується ПК) та лише у 8% хворих із ММР-7-негативними пухлинами. У результаті багатого факторного аналізу ММР-7 визначено як один із незалежних факторів ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка. Крім того, ММР-7 може каскадно активувати інші протеїнази — ММР-1, -2, -9, активатор плазміногену урокіназного типу uAP. Показано також, що під впливом TGF- β може відбуватися експресія ММР-1 (колагеназа) та ММР-3 (стромелізин-1) МК, що сприяє субмезотеліальній транслокації мікрометастазів на подальших етапах ІМК [19].

Таким чином, вищенаведені молекулярні механізми призводять до утворення в черевній порожнині окремої субпопуляції клітин — вільних інтраперитонеально мігруючих ПК. Очевидно, інтраперитонеальна десквамація та персистенція залишкових злоякісних клітин, а також імплементація їх метастатичного потенціалу у розвиток маніфестованих імплантаційних метастазів асоційовані з низькою клінічних факторів. До них належать: стадія захворювання та гістологічна структура пухлини, якість і повнота хірургічного втручання, наявність післяопераційних ускладнень, які можуть супроводжуватися ексудацією та запаленням. Популяція таких ексфоліованих ПК є доволі гетерогенною: від клітин із високоінвазивним метастатичним фенотипом до неінвазивних клітин [8]. Значна частина одних та інших клітин елімінується із черевної порожнини по шляхах фізіологічного лімфообігу: через «молочні плями» великого сальника та очеревини правого купола діафрагми, де, окрім того, існує виражений ритмічний респіраторний негативний тиск. Відтак, вільні ПК отримують можливість імплантації у глибоких субмезотеліальних шарах очеревини, минаючи деякі фази ІМК (адгезії та субмезотеліальної транслокації), навіть попри велику кількість макрофагів у зоні «молочних плям» [57]. При проведенні системної хіміотерапії такі вільні інтраперитонеальні мікрометастази є «захищеними» від дії цитостатичних препаратів через низьку інтраперитонеальну концентрацію останніх внаслідок існування перитонеоплазматичного бар'єру та завдяки експресії низки генів, які відповідають за резистентність злоякісних клітин до протипухлинних препаратів [34]. Позаяк, згідно з висновками багатьох авторів, на початкових етапах метастазування ракові клітини потребують підтримки паракринних фак-

торів росту, що вивільняються власними клітинами організму хворого, тоді як на пізніх стадіях дисемінації клітинна гетерогенність пухлини на користь високоагресивних субпопуляцій забезпечує аутокринну стимуляцію росту та прогресії метастазуючої пухлини [6, 58].

Метастатична активність десквамованих із поверхні первинної пухлини вільних інтраперитонеальних ПК знаходиться під активним впливом факторів пухлинного мікрооточення. Так, відомий індуктор апоптозу TNF- α може викликати ефект парадоксальної стимуляції проліферації у доволі широкого спектра пухлинних ліній [5, 60]. Причини такого протилежного впливу TNF- α на злоякісні клітини мішені до сьогодні остаточно не з'ясовані. Більше цього, не виключено, що на різних етапах ІМК участь TNF- α може бути прямо протилежною [6]. Цей цитокін може впливати на активність протеаз, модулювати експресію рецепторів адгезії на поверхні ПК і клітин організму, підвищуючи продукцію ІЛ-6, модулювати метастатичну поведінку пухлини, а також опосередковувати секрецію проангіогенних факторів, таких як VEGF та ІЛ-8 [61, 62]. Відомо про обернену залежність цитотоксичної активності перитонеальних макрофагів і рівня TNF- α в асцитичній рідині. Виявлено, що його концентрація значно вища в асциті хворих на рак яєчника з КО порівняно з концентрацією у плазмі крові цих самих хворих та у перитонеальній рідині здорових людей [63]. Джерелом TNF- α можуть бути як самі ПК, так і інші клітини: МК, ПАМ, перитонеальні макрофаги та фібробласти, лімфоцити, гранулоцити та ін. [8]. Експериментальні дані свідчать про ефекти TNF- α як одного із потужних протипухлинних факторів організму, але, разом із тим, і про високу ймовірність залучення цього цитокіну до процесів пухлинної прогресії та метастазування. При накопиченні в перитонеальній рідині продуктів паракринної активності пухлини, в тому числі TNF- α , інгібується тумороцидна активність перитонеальних макрофагів, натомість зростає синтез ними цитокінів, які, у свою чергу, підтримують імплантацийне метастазування на пізніших стадіях пухлинного процесу. Цей феномен отримав назву «цитокінної підтримки пухлинної прогресії перитонеальними макрофагами» [6].

Онкологам давно відомі факти органоспецифічного метастазування пухлин певних локалізацій з ураженням «улюблених» органів-мішеней. Встановлено, що низка пухлин ще на стадії локального росту за допомогою факторів пухлинного мікрооточення здатні змінювати функції мезотелію очеревини — посилювати його адгезивність, індукувати продукцію ним власних розчинних факторів пухлинного мікрооточення (цитокінів, протеаз), які можуть накопичуватися в черевній порожнині з кумуляцією їх у лімфатичних стомах. Таким чином, вільні ПК, які розповсюджуються різними шляхами метастазування, формують маніфестовані метастази лише імплантацийного характеру в межах листків очере-

вини, тобто в тканинах із певним складом екстрацелюлярного матриксу, певним набором цитокінів і рецепторів адгезії [8, 64, 65].

Ці факти нині обґрунтовано в рамках теорії органоспецифічної колонізації, перші гіпотези якої висунуто ще більше 100 років тому. У 1889 р. англійським хірургом С. Педжетом у журналі «Lancet» вперше сформульовано так звану теорію «зерна та ґрунту» [66], що сьогодні звучить також як теорія «преметастатичної ніші», або «хомінгу» [67]. Так, у класичному дослідженні [68] продемонстровано, що введення лінії клітин з імплантацийного метастазу в селезінку та черевну порожнину призводило до розвитку метастазів виключно по очеревині, тоді як введення лінії клітин із гематогенного метастазу в селезінку та черевну порожнину — до розвитку виключно гематогенних метастазів у печінці лабораторних тварин. Клініцистам давно відомий факт, що після проведення операції перитонеально-венозного шунтування у хворих на раковий асцит, незважаючи на колосальну кількість ПК, які потрапляють у системний кровотік, частота гематогенного метастазування не підвищується [69]. Таким чином, можна припускати, що ще задовго до безпосереднього контакту ракових комплексів з очеревиною розчинні фактори пухлинного мікрооточення модулюють стан структур очеревини, готуючи їх до майбутньої «сприятливої» зустрічі з мікрометастазами, їх імплантациї та прогресування, одночасно пригнічуючи механізми природної протипухлинної резистентності [8].

Адгезія ПК до дистантних відділів очеревини (II фаза ІМК). Наступним етапом ІМК є адгезія ПК до віддалених ділянок очеревини. Наразі розрізняють два основні шляхи адгезії ПК до структур очеревини, що можуть мати місце на різних етапах ІМК: гетеротипова клітинно-клітинна адгезія та клітинно-матриксна адгезія [8].

Одним із механізмів гетеротипової клітинно-клітинної адгезії є фіксація ПК до активованих мезотеліоцитів, що експресують чинник міжклітинної адгезії-1 ICAM-1. Гіперекспресія останнього на поверхні мезотеліоцитів відбувається під впливом ІЛ-1 β , TNF- α та ІЛ-6, що можуть вивільнятися ПАМ і перитонеальними макрофагами [65, 70]. ICAM-1 комплементарно з'єднується з трансмембранним протеїном на поверхні ПК — сіалофорином (CD43) [70, 71].

Іншим можливим шляхом клітинно-клітинної адгезії ПК до мезотеліоцитів є інтегринзалежний шлях. Інтегрини — це кальцій-/магнійзалежні трансмембранні глікопротеїди, які функціонують як міжклітинні та клітинно-субстратні рецептори, що забезпечують адгезію та двосторонню сигнальну трансдукцію до активного цитоскелета ПК, а також міграцію ПК в екстрацелюлярному матриксі на наступних етапах ІМК. Адгезія між ПК (а також макрофагами, лімфоцитами) та мезотеліоцитами відбувається за рахунок зв'язку інтегринів α L β 2 (CD11a) та α M β 2 (CD11b), експресованих на ПК, із експресованими на мезотелії

молекулами ICAM-1 (CD56); а також у спосіб зв'язку інтегринів $\alpha 4\beta 1$ та $\alpha 4\beta 7$, експресованих на ПК, із експресованим на мезотелії чинником судинно-клітинної адгезії VCAM-1 (CD106) [8, 72]. Участь інтегрин-залежного шляху адгезії підтверджено у дослідженнях генезу та клінічного перебігу колоректального раку [73], раку шлунка (інтегрини $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$) [74]. Продемонстровано вірогідний корелятивний зв'язок між експресією інтегринів і ступенем агресивності різних пухлин [75, 76].

Моношар мезотелію очеревини вкритий «ковдрою» перичелюлярного матриксу, що складається в основному з гіалуринової кислоти. Одним із варіантів клітинно-матричної адгезії є фіксація ПК за допомогою її рецептора CD44 до гіалуронату мезотелію. CD44 — це трансмембранний глікопротеїд, що експресується на поверхні багатьох нормальних клітин і ПК, бере участь у активації та міграції лейкоцитів і макрофагів; водночас як рецептор до гіалуронату відіграє важливу роль у матриксній адгезії злочасних клітин до очеревини [77, 78]. Експресія CD44 підвищується під впливом TGF- β , що виділяється внутрішньопухлинними фібробластами, зокрема у хворих на рак шлунка [79]. Перитонеальна адгезія може бути ініційована запаленням, оскільки експресія CD44 підвищується під впливом IL-1 β та TNF- α [65].

Результати багатьох досліджень підтверджують роль CD44 як важливої молекули в процесах ІМК при різних локалізаціях раку [80], проте така закономірність не є обов'язковою, що може бути пов'язано з існуванням різних ізоформ CD44 [81] у результаті альтернативного РНК-сплайсингу та після трансляційних модифікацій. Ізоформа CD44V6 є маркером метастатичної активності пухлин шлунково-кишкового тракту [82]; продемонстровано значно більшу експресію CD44V6 у лінії клітин з імплантаційних метастазів порівняно з лінією із гематогенних метастазів при колоректальному раку [68].

Нині також відомо про низку інших молекул адгезії, що можуть брати участь у процесах ІМК. Мезотелій здатний експресувати Р-кадгерин, що дозволяє адгезувати ПК. Трансмембранна вуглеводнева молекула sialyl Lewis^x, наявна на поверхні ПК, може зв'язуватися з E- та P-селектинами на поверхні мезотеліоцитів [83]. Молекула-представник суперсімейства імуноглобулінів L1 на поверхні ПК здатна зв'язуватися з нейропіліном-1 на поверхні мезотелію, відтак посилювати мезотеліальну адгезію та стимулювати субмезотеліальну міграцію [84]. Трансмембранний глікопротеїд CA125 на поверхні клітин раку яєчника може зв'язуватися з мезотеліоном на поверхні мезотеліоцитів, також спричиняючи міжклітинну адгезію [85].

З іншого боку, продемонстровано участь деяких молекул в антиадгезивних механізмах, а саме: SPARC (host-secreted protein acidic and rich in cysteine) — антиадгезивної молекули, що секретується в субмезотеліальній сполучній тканині [86].

ЕрСAM (epithelial cell adhesion molecule) може підвищувати гомотипову клітинно-клітинну адгезію злочасних клітин у пухлині [87], перешкоджаючи «вивільненню» їх адгезією до мезотелію.

Таким чином, хвилеподібна зміна гомо- та гетеротипової адгезії може призводити до поетапної фіксації та рухливості ПК у процесі зміни фаз ІМК.

Інвазія ПК до субмезотеліальних шарів (III фаза ІМК). Існує 2 можливі шляхи субмезотеліальної міграції ПК після їх адгезії: пряма субмезотеліальна міграція через міжклітинні проміжки між мезотеліоцитами (стомати); субмезотеліальна інвазія через механізми знищення мезотеліального моношару [8].

Продемонстровано морфологічні зміни мезотеліоцитів при їх сумісному культивуванні із ПК, що супроводжуються сепарацією міжклітинних зв'язків між мезотеліоцитами з оголенням субмезотеліальної базальної мембрани, експлозією мезотеліоцитів чи навіть апоптозом мезотелію з руйнацією клітинних мембран і фрагментацією ядер [88, 89].

Активну участь у процесах субмезотеліальної транслокації беруть MMP. Так, MMP-2 руйнує колаген IV типу, ламінін і фібронектин (тобто всі компоненти базальної мембрани), забезпечуючи інвазію ПК у субмезотеліальну строму. У дослідженнях *in vitro* продемонстровано спонтанну експресію мезотеліоцитами MMP-1, -2 після їх контакту з ПК, доведено вірогідний вплив MMP-1, -2, -7 на процеси інтраперитонеального прогресування раку шлунка [56, 90]. Продемонстровано пригнічення процесів перитонеальної дисемінації шляхом застосування інгібіторів MMP [91].

Мезотеліоцити у відповідь на стимуляцію TGF- $\beta 1$, що продукується ПК, підвищують експресію інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitors-1 — PAI-1), який стимулює адгезію, інвазію та перитонеальну дисемінацію [92].

Стромальна інвазія, проліферація та неоангіогенез (IV фаза ІМК). Процеси подальшої міграції ПК у субмезотеліальній стромі та їх фіксація є інтегрин-залежними, пов'язані із взаємодією інтегринів із компонентами екстрацелюлярного матриксу [80]. Перитонеальні ракові клітини експресують такі інтегрини: $\alpha 2\beta 1$ — рецептор, комплементарний до ламініну та колагену; $\alpha 3\beta 1$ — рецептор, комплементарний до ламініну, фібронектину та колагену; $\alpha v\beta 5$ — рецептор, комплементарний до фібронектину, вітронектину та фібриногену; $\alpha 6\beta 4$ — рецептор, комплементарний до проміжних філаментів актину [74, 93]. Активація інтегринових рецепторів ініціює проліферацію ПК через $\beta 1$ -інтегриновий сигнальний шлях. Підтвердженням значення інтегринзалежних механізмів у процесах ІМК є вірогідне зменшення ознак перитонеальної дисемінації при застосуванні анти- $\beta 1$ -інтегринових антитіл у лабораторних щурів в умовах експериментального КО. Прямим шляхом до реалізації інтегринзалежних механізмів інтраперитонеального канцерогенезу є механічне пошкодження моношару мезотелію під час хірургічного втручан-

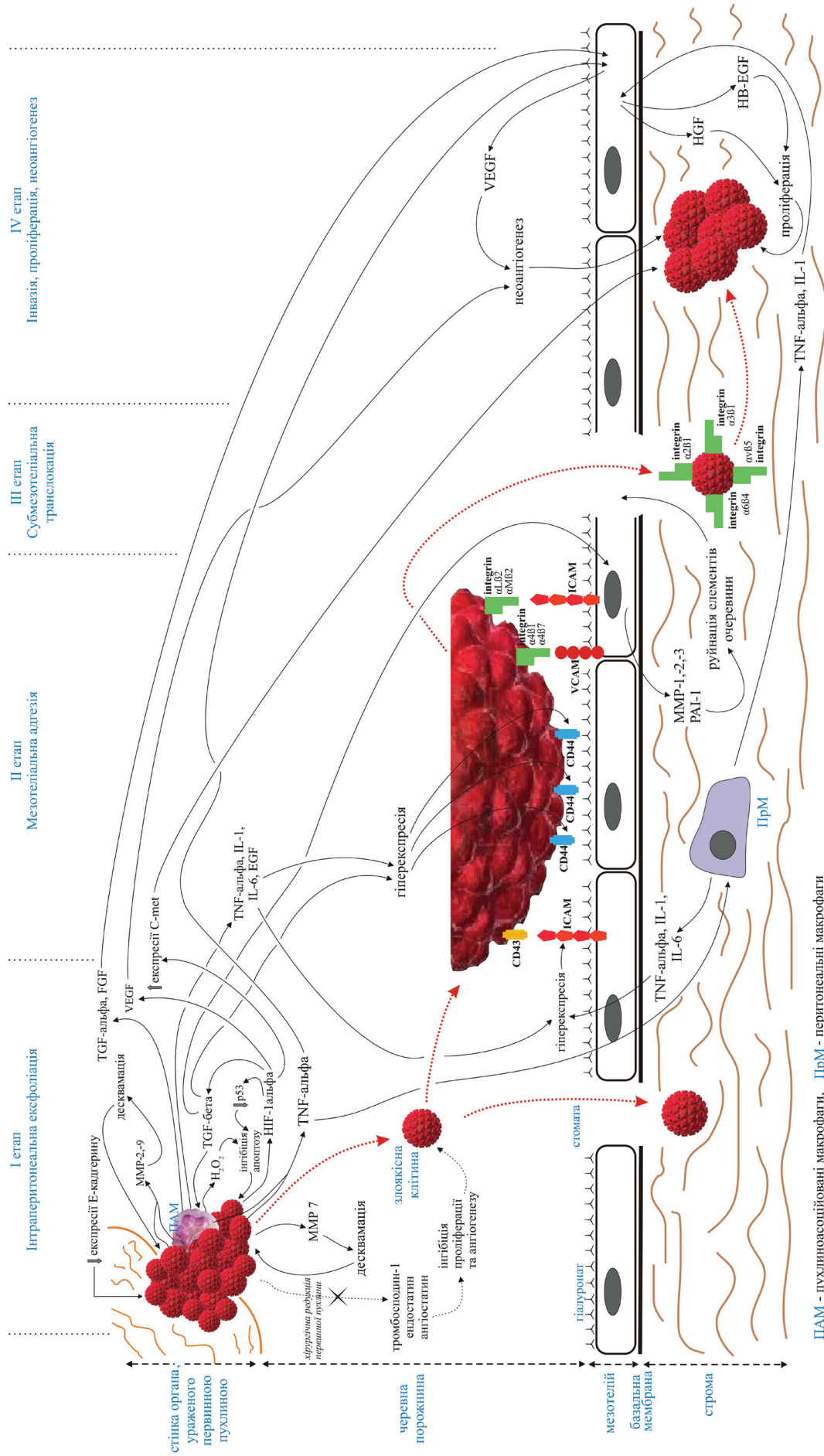


Рис. 2. Схема основных механизмов ИМК

ня. Хірургічна травма очеревини є провідним фактором адгезії ПК до очеревини та імплементації механізмів ІМК [70].

Окрім того, хірургічна травма ініціює продукцію активованими МК низки факторів росту, що можуть стимулювати проліферацію ПК [94]. Так, наприклад, мезотеліоцити здатні синтезувати фактор росту гепатоцитів HGF, який стимулює проліферацію інтраперитонеальних ПК при різних локалізаціях раку [95].

Комплементарним рецептором для HGF є молекула с-met, що гіперекспресована у ПК раку шлунка, підшлункової залози [96, 97]. Активований хірургічною травмою чи запаленням (зокрема цитокінами IL-1 β та TNF- α) мезотелій може продукувати гепаринзв'язувальний епідермальний фактор росту (heparin-binding epidermal growth factor — HB-EGF), що стимулює адгезію, інвазію та проліферацію ПК [72]; продукувати VEGF під впливом фактора росту фібробластів (fibroblast growth factor — FGF)-2, що може ініціювати процеси неангіогенезу в імплантатах [98]. Іншим можливим медіатором перитонеальної стромальної інвазії є рецептор активатора плазміногену урокіназного типу (urokinase plasminogen activator receptor — uPAR), гіперекспресія якого стимулюється під впливом прозапальних цитокінів у післяопераційний період. uPAR взаємодіє з інтегрином $\alpha 5 \beta 5$ екстрацелюлярного матриксу, сприяючи міграції та інвазії ПК [99]. Активація індукovanого гіпоксією рецептора CXCR4 у пухлині шляхом його з'єднання з хемокіном CXCL12 підвищує клітинну рухливість і метастатичний потенціал ПК. Гіперекспресія цього рецептора в первинній пухлині при раку шлунка вірогідно корелює з розвитком КО [100].

Таким чином, субмезотеліальна сполучна тканина, що характеризується високим вмістом мікросудин і факторів росту, в структурі ІМК є кінцевим «домашнім» середовищем для імплантації інтраперитонеальних ПК, їх проліферації та реалізації клінічно маніфестованих імплантаційних метастазів.

Злоякісна пухлина є складною та динамічною мікрофізіологічною системою, що тісно пов'язана з організмом, в якому розвивається. Реалізація процесів метастазування, в тому числі комплексу клітинної взаємодії ІМК, потребує активації багатьох клітин організму хворого. Реалізація всіх етапів ІМК відбувається на фоні модуляції проявів нестабільності геному ПК елементами пухлинного мікрооточення в умовах активації всієї мікроекосистеми (рис. 2).

На основі результатів молекулярних досліджень вже сьогодні формується стратегія превенції інтраперитонеального метастазування, що може включати такі заходи: запобігання інтраопераційній екзофіліації ПК у черевну порожнину через мінімізацію хірургічної травми та пов'язаного з цим запалення, локорегіонарне застосування хіміопрепаратів; застосування таргетної терапії на рівні медіаторів запалення, пухлинної адгезії; модуляція метастатич-

ного фенотипу ПК. Такі напрями нині є предметом активних досліджень.

Так, ефективність застосування інтраперитонеальної хіміотерапії підтверджено в експериментальних моделях КО у тварин [101] і у клінічних дослідженнях [102, 103]. Блокування запальної реакції може мати позитивний вплив на процеси перебігу прогресування злоякісних пухлин. Зокрема, застосування інгібіторів циклооксигеназ в експерименті сповільнювало ріст метастазів [104]. Продемонстровано, що інтраперитонеальне застосування гепарину зменшує пухлинну адгезію на тлі зниження експресії мезотеліоцитами ICAM-1 [72]. В умовах експериментальної моделі КО у щурів продемонстровано вірогідний регрес розмірів імплантаційних метастазів і підвищення виживаності при застосуванні інгібіторів MMP [105].

Отже, подальші фундаментальні дослідження в галузі молекулярної характеристики процесів метастазування пухлин різних локалізацій забезпечать низці молекулярних мішеней і маркерів клінічну імплементацію. Це дозволить клініцистам переглядати нинішню практику стандартів лікування та наблизити реалізацію давньої мрії онкологів — стратегії персоналізованої терапії в онкології [106].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Patel H, Le Marer N, Wharton RQ, *et al.* Clearance of circulating tumor cells after excision of primary colorectal cancer. *Ann Surg* 2002; **235** (2): 226–31.
2. Li C, Ma Y, Xue Y, *et al.* Molecular characterization and significance for prognosis of free gastric cancer cells in the peritoneal cavity. *Hepatogastroenterology* 2009; **56** (91–92): 891–8.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; **100**: 57–70.
4. Litsuka Y, Kaneshima S, Tanida O, *et al.* Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer* 1979; **44**: 1476–80.
5. Чехун ВФ. Онкологія. Вибрані лекції. Київ: Здоров'я України, 2010. 768 с.
6. Володько НА. Метастазування злоякісних пухлин: роль факторів пухлинного мікрооточення. Львів: Медицина світу, 2002. 200 с.
7. Осинский СП, Глузман ДФ, Клифф Й и др. Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применение. Киев: ДИА, 2007. 248 с.
8. Ceelen WP. Peritoneal carcinomatosis: a multidisciplinary approach. New York: Springer Science, 2007. 533 p.
9. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respiratory* 2002; **7** (3): 171–91.
10. Sevin CM, Light RW. Microscopic anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin* 2011; **21** (2): 173–5.
11. Yeung TL, Leung CS, Yip KP, *et al.* Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A review in the theme: cell and molecular processes in cancer metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; **309** (7): 444–56.
12. Wang ZB, Li M, Li JC. Recent advances in the research of lymphatic stomata. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; **293** (5): 754–61.
13. Mutsaers SE. The mesothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; **36** (1): 9–16.
14. Fedorko ME, Hirsch JG. Studies on transport of macromolecules and small particles across mesothelial cells of the mouse omentum. I Morphologic aspects. *Exp Cell Res* 1971; **69** (1): 113–27.

15. Klein CL, Bittinger F, Skarke CC, *et al.* Effects of cytokines on the expression of cell adhesion molecules by cultured human omental mesothelial cells. *Pathobiology* 1995; **63** (4): 204–12.
16. Lanfranccone L, Boraschi D, Ghiara P, *et al.* Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood* 1992; **80** (11): 2835–42.
17. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; **29** (1): 5–17.
18. Saed GM, Kruger M, Diamond MP. Expression of transforming growth factor- β and extracellular matrix by human peritoneal mesothelial cells and by fibroblasts from normal peritoneum and adhesions: effect of Tisseel. *Wound Repair Regen* 2004; **12** (5): 557–64.
19. Ma C, Tarnuzzer RW, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor- β 1. *Wound Repair Regen* 1999; **7** (6): 477–85.
20. Yang AH, Chen JY, Lin JK. Myofibroblastic conversion of mesothelial cells. *Kidney Int* 2003; **63** (4): 1530–9.
21. Sitter T, Toet K, Quax P, Kooistra T. Fibrinolytic activity of human mesothelial cells is counteracted by rapid uptake of tissue-type plasminogen activator. *Kidney Int* 1999; **55** (1): 120–9.
22. Ковалев АА, Грудинская ТВ, Кузнецова ТП, Ковалев КА. Гетерогенность циркулирующих опухолевых клеток. *Онкология* 2012; **14** (2): 126–9.
23. Blatter S, Rottenberg S. Minimal residual disease in cancer therapy — Small things make all the difference. *Drug Resist Updat* 2015; **22**: 1–10.
24. Rosenberg R, Nekarda H, Bauer P, *et al.* Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma. *Br J Surg* 2006; **93** (3): 325–31.
25. Kang Y, Li S, Ge Q, *et al.* Extent of serosal changes predicts peritoneal recurrence and poor prognosis after curative surgery for gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94** (42): e1750.
26. Ludeman L, Shepherd NA. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* 2005; **47** (2): 123–31.
27. Boku T, Nakane Y, Minoura T. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990; **77** (4): 436–9.
28. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. The impact of blood loss, obstruction and perforation on survival in patients undergoing curative resection for colon cancer. *Br J Surg* 2006; **93** (4): 483–8.
29. Baum M. Does surgery disseminate or accelerate cancer? *Lancet* 1996; **347** (8996): 260.
30. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, *et al.* Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999; **72**: 60–5.
31. Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006; **4** (5): 932–9.
32. Wittich P, Steyerberg EW, Simons SH, *et al.* Intraperitoneal tumor growth is influenced by pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2000; **14** (9): 817–9.
33. Wang JH, Manning BJ, Wu QD, *et al.* Endotoxin/lipopolysaccharide activates NF- κ B and enhances tumor cell adhesion and invasion through a beta 1 integrin-dependent mechanism. *J Immunol* 2003; **170** (2): 795–804.
34. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, *et al.* Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol* 2003; **4** (12): 760–8.
35. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995; **1** (2): 149–53.
36. Naumov GN, Bender E, Zurakowski D, *et al.* A model of human tumor dormancy: an angiogenic switch from the nonangiogenic phenotype. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98** (5): 316–25.
37. Guba M, Cernaianu G, Koehl G, *et al.* A primary tumor promotes dormancy of solitary tumor cells before inhibiting angiogenesis. *Cancer Res* 2001; **61** (14): 5575–9.
38. Ceelen W, Pattyn P, Mareel M. Surgery, wound healing, and metastasis: recent insights and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **89** (1): 16–26.
39. van den Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, *et al.* Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. *Ann Surg* 1998; **227** (2): 242–8.
40. van Grevenstein WM, Hofland LJ, van Rossen ME, *et al.* Inflammatory cytokines stimulate the adhesion of colon carcinoma cells to mesothelial monolayers. *Dig Dis Sci* 2007; **52** (10): 2775–83.
41. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, *et al.* Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol* 2005; **23** (5): 953–64.
42. Minn AJ, Kang Y, Serganova I, *et al.* Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest* 2005; **115** (1): 44–55.
43. Yonemura Y, Nojima N, Kaji M, *et al.* E-cadherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma. *Cancer* 1995; **76** (6): 941–53.
44. Fukudome Y, Yanagihara K, Takeichi M, *et al.* Characterization of a mutant E-cadherin protein encoded by a mutant gene frequently seen in diffuse-type human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2000; **88** (4): 579–83.
45. Pocard M, Debruyne P, Bras-Gonçalves R, *et al.* Single alteration of p53 or E-cadherin genes can alter the surgical resection benefit in an experimental model of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; **44** (8): 1106–12.
46. Hippo Y, Yashiro M, Ishii M, *et al.* Differential gene expression profiles of scirrhous gastric cancer cells with high metastatic potential to peritoneum or lymph nodes. *Cancer Res* 2001; **61** (3): 889–95.
47. Elloul S, Elstrand MB, Nesland JM, *et al.* Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer* 2005; **103** (8): 1631–43.
48. Imai T, Horiuchi A, Shiozawa T, *et al.* Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenins in metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas. *Hum Pathol* 2004; **35** (12): 1469–76.
49. Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; **59** (1): 15–26.
50. Semenza GL. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in human cancer. *Intern Med* 2002; **41** (2): 79–83.
51. Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, *et al.* Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1- α overexpression in gastric carcinomas. *J Surg Oncol* 2006; **94** (2): 149–54.
52. Elgert KD, Alleva DG, Mullins DW. Tumor-induced immune dysfunction: the macrophage connection. *J Leukoc Biol* 1998; **64** (3): 275–90.
53. Shay G, Lynch CC, Fingleton B. Moving targets: emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis. *Matrix Biol* 2015; **44–46**: 200–6.
54. Shen W, Xi H, Wei B, Chen L. The prognostic role of matrix metalloproteinase 2 in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; **140** (6): 1003–9.
55. Chen J, Chen LJ, Zhou HC, *et al.* Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in gastric cancer: a meta-analysis. *Hepato-gastroenterology* 2014; **61** (130): 518–24.
56. Yonemura Y, Endou Y, Fujita H, *et al.* Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; **3** (2): 63–70.
57. Oosterling SJ, van der Bij GJ, Bögels M, *et al.* Insufficient ability of omental milky spots to prevent peritoneal tumor out-

growth supports omentectomy in minimal residual disease. *Cancer Immunol Immunother* 2006; **55** (9): 1043–51.

58. **Nicolson GL**. Paracrine and autocrine growth mechanisms in tumor metastasis to specific sites with particular emphasis on brain and lung metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1993; **12** (3–4): 325–43.

59. **Mareel MM, Van Roy FM, De Baetselier P**. The invasive phenotypes. *Cancer Metastasis Rev* 1990; **9** (1): 45–62.

60. **Wu S, Boyer CM, Whitaker RS, et al**. Tumor necrosis factor alpha as an autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor alpha expression. *Cancer Res* 1993; **53** (8): 1939–44.

61. **Yoshida S, Ono M, Shono T, et al**. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol* 1997; **17** (7): 4015–23.

62. **Ferrara N**. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000; **55**: 15–35.

63. **Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T, et al**. Cytokine production profiles in the peritoneal fluids of patients with malignant or benign gynecologic tumors. *Cancer* 1998; **83** (4): 788–96.

64. **Ковалев АА**. Метастатический каскад как терапевтическая и хирургическая мишень. *Здоров'я України (Онкологія)* 2011; **4** (17): 26–8.

65. **van Grevenstein WM, Hofland LJ, Jeekel J, van Eijck CH**. The expression of adhesion molecules and the influence of inflammatory cytokines on the adhesion of human pancreatic carcinoma cells to mesothelial monolayers. *Pancreas* 2006; **32** (4): 396–402.

66. **Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A**. Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med* 2006; **6** (4): 145–9.

67. **Bernards R**. Cancer: cues for migration. *Nature* 2003; **425** (6955): 247–8.

68. **Kotanagi H, Saito Y, Yoshioka T, Koyama K**. Characteristics of two cancer cell lines derived from metastatic foci in liver and peritoneum of a patient with colon cancer. *J Gastroenterol* 1998; **33** (6): 842–9.

69. **Tarin D, Price JE, Kettlewell MG, et al**. Clinicopathological observations on metastasis in man studied in patients treated with peritoneovenous shunts. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; **288** (6419): 749–51.

70. **Ziprin P, Ridgway PF, Pfistermüller KL, et al**. ICAM-1 mediated tumor-mesothelial cell adhesion is modulated by IL-6 and TNF-alpha: a potential mechanism by which surgical trauma increases peritoneal metastases. *Cell Commun Adhes* 2003; **10** (3): 141–54.

71. **Ziprin P, Alkhamisi NA, Ridgway PF, et al**. Tumour-expressed CD43 (sialophorin) mediates tumour-mesothelial cell adhesion. *Biol Chem* 2004; **385** (8): 755–61.

72. **Alkhamisi NA, Ziprin P, Pfistermüller K, et al**. ICAM-1 mediated peritoneal carcinomatosis, a target for therapeutic intervention. *Clin Exp Metastasis* 2005; **22** (6): 449–59.

73. **Peng C, Gao H, Niu Z, et al**. Integrin $\alpha v \beta 6$ and transcriptional factor Ets-1 act as prognostic indicators in colorectal cancer. *Cell Biosci* 2005; **4** (1): 53–62.

74. **Kawamura T, Endo Y, Yonemura Y, et al**. Significance of integrin alpha2/beta1 in peritoneal dissemination of a human gastric cancer xenograft model. *Int J Oncol* 2001; **18** (4): 809–15.

75. **Ha SY, Shin J, Kim JH, et al**. Overexpression of integrin αv correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2014; **67** (7): 576–81.

76. **Zhuang Z, Zhou R, Xu X, et al**. Clinical significance of integrin $\alpha v \beta 6$ expression effects on gastric carcinoma invasiveness and progression via cancer-associated fibroblasts. *Med Oncol* 2013; **30**: 580.

77. **Casey RC, Skubitz AP**. CD44 and beta1 integrins mediate ovarian carcinoma cell migration toward extracellular matrix proteins. *Clin Exp Metastasis* 2000; **18** (1): 67–75.

78. **Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, et al**. CD44H plays an important role in peritoneal dissemination of scirrhous gastric cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1996; **87** (12): 1235–44.

79. **Koyama T, Yashiro M, Inoue T, et al**. TGF-beta1 secreted by gastric fibroblasts up-regulates CD44H expression and stimulates the peritoneal metastatic ability of scirrhous gastric cancer cells. *Int J Oncol* 2000; **16** (2): 355–62.

80. **Skubitz AP**. Adhesion molecules. *Cancer Treat Res* 2002; **107**: 305–29.

81. **Zeng C, Toole BP, Kinney SD, et al**. Inhibition of tumor growth *in vivo* by hyaluronan oligomers. *Int J Cancer* 1998; **77** (3): 396–401.

82. **Wu Y, Li Z, Zhang C, et al**. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8** (3): 3595–606.

83. **Futamura N, Nakamura S, Tatematsu M, et al**. Clinicopathologic significance of sialyl Le(x) expression in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2000; **83** (12): 1681–7.

84. **Novak-Hofer I, Cohrs S, Grünberg J, et al**. Antibodies directed against L1-CAM synergize with Genistein in inhibiting growth and survival pathways in SKOV3ip human ovarian cancer cells. *Cancer Lett* 2008; **261** (2): 193–204.

85. **Scholler N, Garvik B, Hayden-Ledbetter M, et al**. Development of a CA125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery. *Cancer Lett* 2007; **247** (1): 130–6.

86. **Said N, Motamed K**. Absence of host-secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) augments peritoneal ovarian carcinomatosis. *Am J Pathol* 2005; **167** (6): 1739–52.

87. **Mayer B, Klement G, Kaneko M, et al**. Multicellular gastric cancer spheroids recapitulate growth pattern and differentiation phenotype of human gastric carcinomas. *Gastroenterol* 2001; **121** (4): 839–52.

88. **Kimura A, Koga S, Kudoh H, Iitsuka Y**. Peritoneal mesothelial cell injury factors in rat cancerous ascites. *Cancer Res* 1985; **45** (9): 4330–3.

89. **Na D, Song Y, Jiang CG, et al**. Induction of apoptosis in human peritoneal mesothelial cells by gastric cancer cell supernatant promotes peritoneal carcinomatosis. *Tumour Biol* 2014; **35** (8): 8301–7.

90. **Mizutani K, Kofuji K, Shirouzu K**. The significance of MMP-1 and MMP-2 in peritoneal disseminated metastasis of gastric cancer. *Surg Today* 2000; **30** (7): 614–21.

91. **Burleson KM, Hansen LK, Skubitz AP**. Ovarian carcinoma spheroids disaggregate on type I collagen and invade live human mesothelial cell monolayers. *Clin Exp Metastasis* 2004; **21** (8): 685–97.

92. **Hirashima Y, Kobayashi H, Suzuki M, et al**. Transforming growth factor-beta1 produced by ovarian cancer cell line HRA stimulates attachment and invasion through an up-regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in human peritoneal mesothelial cells. *J Biol Chem* 2003; **278** (29): 26793–802.

93. **Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, et al**. Role of alpha 2 beta 1- and alpha 3 beta 1-integrin in the peritoneal implantation of scirrhous gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1996; **74** (9): 1409–12.

94. **Whitworth MK, Sheen A, Rosa DD, et al**. Impact of laparotomy and liver resection on the peritoneal concentrations of fibroblast growth factor 2, vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; **132** (1): 41–4.

95. **Haddad R, Lipson KE, Webb CP**. Hepatocyte growth factor expression in human cancer and therapy with specific inhibitors. *Anticancer Res* 2001; **21** (6B): 4243–52.

96. **Choi J, Lee HE, Kim MA, et al**. Analysis of MET mRNA expression in gastric cancers using RNA in situ hybridization assay: its clinical implication and comparison with immunohistochemistry and silver in situ hybridization. *PLoS One* 2014; **9** (11): e111658. Published online 2014 Nov 3. doi: 10.1371.

97. **Qian LW, Mizumoto K, Inadome N, et al**. Radiation stimulates HGF receptor/c-Met expression that leads to amplifying cel-

lular response to HGF stimulation via upregulated receptor tyrosine phosphorylation and MAP kinase activity in pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 2003; **104** (5): 542–9.

98. **Sako A, Kitayama J, Yamaguchi H, et al.** Vascular endothelial growth factor synthesis by human omental mesothelial cells is augmented by fibroblast growth factor-2: possible role of mesothelial cell on the development of peritoneal metastasis. *J Surg Res* 2003; **115** (1): 113–20.

99. **Silvestri I, Longanesi Cattani I, Franco P, et al.** Engaged urokinase receptors enhance tumor breast cell migration and invasion by upregulating alpha(v)beta5 vitronectin receptor cell surface expression. *Int J Cancer* 2002; **102** (6): 562–71.

100. **Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, et al.** Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res* 2006; **66** (4): 2181–87.

101. **Tang L, Mei LJ, Yang XJ, et al.** Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: evidence from an experimental study. *J Transl Med* 2011; **9**: 53 doi: 10.1186/1479–5876–9–53.

102. **Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D.** Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Overview and rationale. *Eur J Surg Oncol* 2013; **39**: 1309–16.

103. **Razenberg LGEM, van Gestel YRBM, Greemers G-J, et al.** Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41**: 466–71.

104. **Ninomiya I, Nagai N, Oyama K, et al.** Antitumor and anti-metastatic effects of cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib on human colorectal carcinoma xenografts in nude mouse rectum. *Oncol Rep* 2012; **28** (3): 777–84.

105. **Aparicio T, Kermorgant S, Dessirier V, et al.** Matrix metalloproteinase inhibition prevents colon cancer peritoneal carci-

nomatosis development and prolongs survival in rats. *Carcinogenesis* 1999; **20** (8): 1445–51.

106. **Чехун ВФ.** От системной биологии рака до методологии персонализированного лечения. *Онкология* 2012; **14** (2): 84–8.

INTRAPERITONEAL METASTATIC CASCADE: MOLECULAR AND CELLULAR FACTORS, MECHANISMS

R.R. Yarema

Summary. *Malignant tumor is a complex dynamic microphysiological system, which is closely related to the body which develops. Implementation processes implantation metastasis require activation of many cells of the patient. The implementation of all stages of intraperitoneal metastatic cascade occurs on a background of modulation instability of the genome of the tumor microenvironment elements in terms of activating all microecosystem.*

Key Words: peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal metastatic cascade, tumor microenvironment, mesothelium.

Адреса для листування:

Ярема Р.Р.

79000, Львів, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний

університет ім. Данила Галицького

E-mail: yaremarom@rambler.ru

Одержано: 26.10.2015