

Received: 09.10.2017
Accepted: 03.07.2018
Published: 19.09.2018

Ekspresja fascyny w nowotworach złośliwych pochodzenia nabłonkowego

Fascin expression in malignant epithelial tumors

Dorota Lewkowicz, Jarosław Swatek, Lech Wronecki, Justyna Szumiło

Katedra Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Fascyna jest białkiem odpowiedzialnym za agregację aktyny i tworzenie z pęczków aktyny struktur kortykalnych, które odgrywają główną rolę w mechanizmie oddziaływań między komórkami, adhezji, a przede wszystkim w migracji komórek. Wyniki wielu badań sugerują, że fascyna przyczynia się do progresji niektórych nowotworów złośliwych, ponieważ ułatwia naciekanie i powstawanie przerzutów.

W pracy omówiono piśmiennictwo z lat 2003-2016, dotyczące immunohistochemicznej ekspresji fascyny w najczęściej występujących nabłonkowych nowotworach złośliwych: rakach płuca, jelita grubego, żołądka, przełyku, piersi i jajnika. Uwzględniono również mniej liczne publikacje dotyczące ekspresji tego białka w rakach jelita cienkiego, dróg żółciowych, w raku wątrobowokomórkowym, w rakach trzustki, tarczycy, układu moczowego, rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi oraz w raku endometrioidnym trzonu macicy.

Wyniki opublikowanych dotychczas badań nie są w pełni zgodne, sugerują jednak istnienie związku między wzmożoną ekspresją fascyny w wielu nowotworach złośliwych, a wskaźnikami złego rokowania, takimi jak niższy stopień zróżnicowania nowotworu, wyższe stadium zaawansowania miejscowego guza pierwotnego oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Ekspresja fascyny w utkaniu nowotworowym często kojarzy się z niższym wskaźnikiem 5-letnich przeżyć, krótszym czasem wolnym od wznowy i krótszym czasem przeżycia całkowitego, co wskazuje, że ekspresja tego białka w nowotworach złośliwych może mieć niekorzystne znaczenie rokownicze.

Słowa kluczowe: fascyna • immunohistochemia • rak

Summary

Fascin is a protein responsible for the aggregation of actin and the organization of actin filaments into cortical structures that play a key role in the mechanism of interactions between cells, adhesion and, above all, cell migration. The results of many studies suggest that fascin contributes to the progression of some malignancies because it facilitates infiltration and the formation of metastases.

A review of the literature from 2003 to 2016 concerning the immunohistochemical expression of fascin in the most frequent epithelial malignancies, such as lung, colorectal, gastric, esophageal, breast and ovarian carcinomas, was performed. Less numerous reports on the expression of this protein in carcinomas of the small bowel, biliary tract, hepatocellular carcinoma, carcinomas of the pancreas, thyroid, urinary tract, squamous cell carcinomas of the head and neck, and uterine endometrioid carcinoma, were also taken into account.

The results of these studies are not entirely consistent, but they generally suggest a relationship between the increased fascin expression in many malignant tumors and the indicators of poorer prognosis, such as higher grade and stage of primary tumor, and involvement of regional lymph nodes. The expression of fascin in neoplastic tissue is often associated with a lower 5-year survival rate, a shorter recurrence-free survival time, and a shorter overall survival time, suggesting that the expression of this protein in malignant neoplasms may have an unfavorable prognostic significance.

Keywords: fascin • immunohistochemistry • carcinoma

GICID 01.3001.0012.4929
DOI: 10.5604/01.3001.0012.4929
Word count: 4871
Tables: –
Figures: 2
References: 70

Adres autorki: dr n. med. Dorota Lewkowicz, Katedra Patomorfologii Klinicznej UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin; e-mail: dorota.planica@wp.pl

WSTĘP

Nowotwory złośliwe wyróżnia zdolność do naciekania otoczenia, wrastania do naczyń oraz rozsiewu z ogniska pierwotnego drogą chłonki i krwi. Cechy te są podstawową przyczyną niepowodzeń w leczeniu chorych z nowotworami [64]. Dlatego coraz większe znaczenie mają badania nad biomarkerami, które można wykorzystać w diagnostyce, leczeniu, monitorowaniu oraz ocenie rokowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi [58]. Dzięki postępom w tej dziedzinie, działania terapeutyczne stają się coraz bardziej zindywidualizowane, dostosowane do potrzeb danego pacjenta, uwzględniające unikalne cechy danego nowotworu i skierowane przeciwko jego „słabym punktom”. Do biomarkerów, które mogą w przyszłości mieć praktyczne zastosowanie w onkologii, należy m.in. fascyna. Jest to stosunkowo słabo poznane białko cytoplazmatyczne. Wyniki wielu badań sugerują, że ułatwia naciekanie i tworzenie przerzutów przez wpływ na adhezję i ruchliwość komórek nowotworowych i w ten sposób przyczynia się do progresji niektórych nowotworów złośliwych [37]. Zahamowanie jej ekspresji mogłoby spowodować spowolnienie wzrostu guza i powstawania ognisk wtórnych.

W artykule omówiono piśmiennictwo dotyczące ekspresji fascyny w najczęściej występujących nabłonkowych nowotworach złośliwych. Doniesienia z lat 2003-2016 wyszukano z bazy Scopus i Web of Science, z zastosowaniem następujących słów kluczowych: fascin, carcinoma, cancer, immunohistochemistry.

FASCYNY

Fascyny są grupą białek odpowiedzialnych za agregację aktyny w grube, gęsto ułożone, równoległe pęczki [1, 40]. Biorą one udział w organizacji dwóch głównych

struktur aktyny: cytoplazmatycznych wiązek mikrofilamentów i struktur kortykalnych. Cytoplazmatyczne wiązki mikrofilamentów umożliwiają przemieszczanie się organelli wewnątrz cytoplazmy. Struktury kortykalne powstają z kortykalnej (korowej) sieci aktywnej i umożliwiają komórce zmianę kształtu oraz odgrywają rolę w oddziaływaniach między komórkami, ich adhezji i migracji. Do struktur tych należą pseudopodia, mikroskoki oocytu oraz dendryty komórek dendrytycznych i neuronów [1, 4, 34]. Obniżenie poziomu fascyny przez działanie siRNA (small interfering RNA) zmniejsza liczbę pseudopodiów. Cząsteczki siRNA łączą się z kompleksem białkowym o aktywności rybonukleazy. Kompleks wiąże się następnie z komplementarnym mRNA kodującym fascynę, doprowadzając do jego fragmentacji [44].

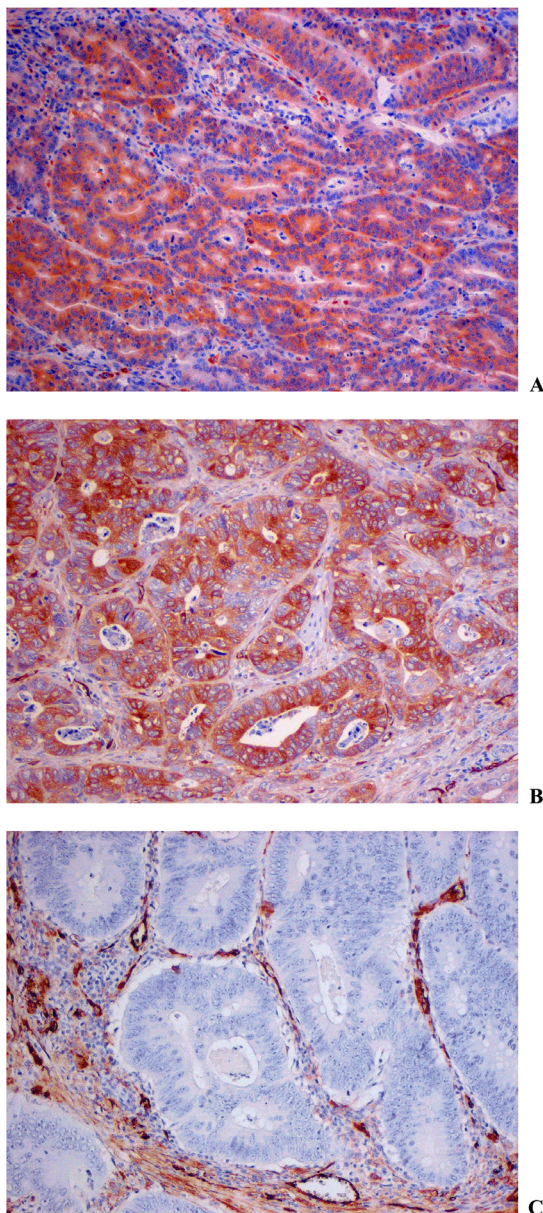
Opisano trzy podtypy fascyny. Ekspresję fascyny-1 (funkcjonującej pod nazwą zwyczajową „fascyna”) wykazują komórki mezenchymalne, w tym śródbłonek naczyń i komórki dendrytyczne oraz neurony. Fascyna-2 jest obecna tylko w komórkach fotoreceptorowych siatkówki, natomiast fascyna-3 w jądrze [59]. Gen *FSCN1*, kodujący ludzką fascynę-1 jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 7 w pozycji 22 (7q22) [60]. Ekspresja genu *FSCN1* w komórkach nowotworowych jest najprawdopodobniej regulowana przez wiele czynników, jednak mechanizm ten nie jest dokładnie poznany. Uważa się, że głównymi, swoistymi regulatorami transkrypcji są CREB (cAMP response element-binding protein) i AhR (arylowy receptor węglowodorowy) [23]. Cząsteczka fascyny-1 składa się z dwóch podjednostek, połączonych w części centralnej. Każda z podjednostek zawiera cztery wzajemnie ze sobą powiązane domeny. Białko ma strukturę β -harmonijki i pętli z małym regionem α -helisy. Masa cząsteczkowa fascyny wynosi 55 kDa. Cząsteczka fascyny zawiera dwa miejsca wiążące aktynę. Jedno z nich (N-końcowe) może być blokowane

w wyniku fosforylacji seryny przez kinazę białkową α (PKC α). Wiązanie faszyny z aktyną jest regulowane przez macierz pozakomórkową za pośrednictwem trombospondyny oraz fibronektyny i zależy od aktywności PKC α i małych GTPaz (obecnych w cytozolu hydrolaz GTP) [40]. Łączenie się faszyny z aktyną jest dodatkowo modulowane przez wzajemne oddziaływania faszyny i innych białek wiążących aktynę [1]. W prawidłowych, dojrzałych nabłonkach nie stwierdza się ekspresji faszyny-1. Wyjątkiem są komórki warstwy podstawnej naskórka. Ekspresja tego białka została natomiast wykazana w wielu nowotworach złośliwych, nie tylko nabłonkowych, np. w nowotworach pochodzenia glejowego, w chłoniaku Hodgkina, w histiocytozie z komórek Langerhansa [1, 23, 58, 59], w czerniaku, a także w guzach pochodzenia mezenchymalnego, takich jak tłuszczakomięsak, mięsak maziówkowy i naczyniakomięsak [19]. Immunohistochemicznie obecność faszyny ujawnia się jako rozlana reakcja cytoplazmatyczna, która może być jednorodna w całym utkanie guza (ryc. 1A) lub może mieć charakter heterogenny (ryc. 1B). Faszyna-2, białko o masie cząsteczkowej 55 kDa, ze względu na umiejscowienie jest również nazywana faszyną siatkówkową. Jest kodowana przez gen *FSCN2*, znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 17 w pozycji 25 (17q25). Mutacje tego genu są przyczyną barwnikowego zapalenia siatkówki, dziedziczonego w sposób autosomalny dominujący [5]. Faszyna-3, o masie cząsteczkowej 56 kDa, kodowana przez gen *FSCN3* umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 17 w pozycji 31 (17q31) [62], została wykryta jedynie w spermatydach, głównie w ich części główkowej, na powierzchni grzbietowej i brzusznej. Dotychczas nie stwierdzono ekspresji faszyny-2 i -3 w żadnym nowotworze.

EKSPRESJA FASZYNY W NABŁONKOWYCH NOWOTWORACH ZŁOŚLIWYCH

Rak płuca

Za pomocą metod immunohistochemicznych ekspresję faszyny stwierdzano istotnie częściej w rakach płaskonabłonkowych niż w gruczolakorakach płuc. Reakcja barwna miała zwykle charakter heterogenny [45, 46, 49, 54]. W grupie raków niedrobnokomórkowych (płaskonabłonkowych i gruczolowych) (ryc. 2), znacząco częściej obserwowano rozlany odczyn cytoplazmatyczny w nowotworach o niższym stopniu zróżnicowania [46, 49] oraz w bardziej zaawansowanym stadium choroby [13, 32, 46], z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [13, 46] i z inwazją naczyń [13]. W rakach wyżej zróżnicowanych odsetek komórek wykazujących reakcję na faszynę był niższy, a odczyn częściej był ziarnisty [46, 49]. Informacje na temat zależności między ekspresją faszyny a rokowaniem u pacjentów z rakami niedrobnokomórkowymi płuc są rozbieżne. Pelosi i wsp. [49] obserwowali silniejszy, rozlany odczyn immunohistochemiczny u pacjentów z krótszym okresem wolnym od wznowy i krótszym czasem całkowitego przeżycia, podczas gdy Roh i wsp. [54] takich zależności nie potwierdzili.

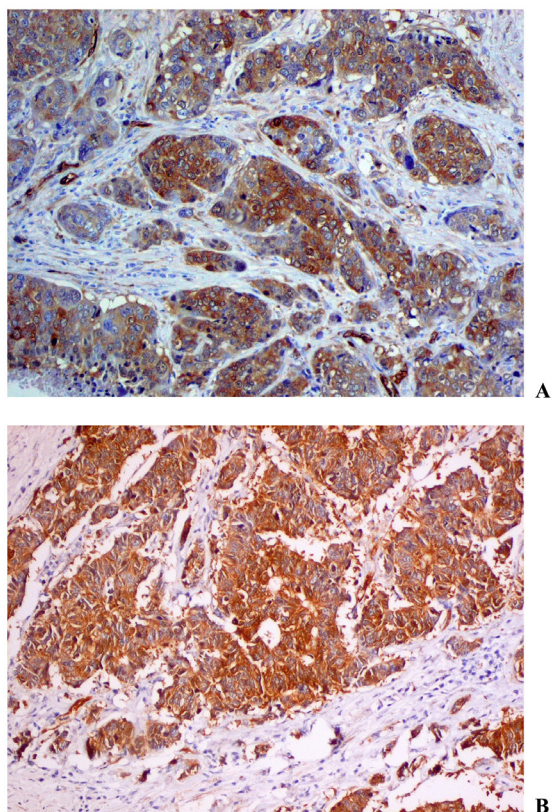


Ryc. 1. Dodatni homogeny (A) i heterogenny (B) oraz ujemny (C) odczyn immunohistochemiczny na faszynę w raku gruczolowym jelita grubego; pow obiektywu: A, B – 20x, C – 40x (zdjęcia wykonane przez autorów pracy z materiału własnego)

Rak jelita grubego

W większości badań nie stwierdzono ekspresji immunohistochemicznej faszyny w prawidłowym nabłonku gruczolowym jelita grubego [8, 25, 29, 47, 50, 51]. Ekspresję faszyny stwierdzono natomiast w gruczolakach [51] i w nieswoistych chorobach zapalnych jelita grubego [52].

Obecność faszyny wykrywano w 35-100% raków gruczolowych jelita grubego [29, 47] (ryc. 1), częściej w nowo-



Ryc. 2. Intensywny odczyn immunohistochemiczny na faszynę w raku płaskonabłonkowym (A) i raku gruczołowym płuca (B); pow. obiektowy: 20x (zdjęcia wykonane przez autorów pracy z materiału własnego)

tworach o proksymalnym umiejscowieniu [8, 25, 47, 50]. Silniejszą ekspresję stwierdzano w rakach głębiej naciekających ścianę jelita [8, 29, 35, 59], w rakach z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [8, 35, 47], a także w rakach bardziej zaawansowanych zgodnie z systemem TNM [35, 59] i z klasyfikacją AJCC [47]. Niektórzy autorzy wykazali, że obecność ekspresji faszyny wiąże się w sposób istotny z niższym wskaźnikiem 5-letniego przeżycia i częstszym występowaniem przerzutów odległych [25, 29, 44]. Obecność immunоекспresji tego białka (w analizie wieloczynnikowej) [44] oraz jej większe nasilenie (zarówno w analizie wielo-, jak i jednoczynnikowej) [29] okazały się niezależnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. Niektóre badania ograniczały się jednak do pacjentów z rakiem w III lub IV stadium zaawansowania [25, 44].

Rak żołądka

W prawidłowym nabłonku gruczołowym żołądka nie stwierdza się ekspresji faszyny [37]. Li i wsp. [37] wykazali dodatni odczyn na faszynę w części gruczolaków tego narządu. Zaskakujące jest jednak to, iż ekspresję obserwowano częściej w gruczolakach (32,6%) niż w rakach (25,7%). Tsai i wsp. stwierdzili obecność faszyny w znacznie wyższym odsetku raków żołądka (77%) [60].

Istnieją pojedyncze doniesienia o częstszym występowaniu dodatniego odczynu immunohistochemicznego na faszynę w raku gruczołowym żołądka u pacjentów w starszym wieku [24, 33, 37] i płci męskiej [33]. Dane dotyczące związku między ekspresją faszyny a stopniem zróżnicowania raka żołądka są rozbieżne. Kim i wsp. wykazali słabszą ekspresję w rakach nisko zróżnicowanych i rozlanych [33], inni natomiast obserwowali odwrotną zależność [24, 60]. Silniejszą ekspresję faszyny wykazano ponadto w rakach o maksymalnym wymiarze ≥ 4 cm [36], głębiej naciekających [24, 33, 37, 60], z cechami inwazji naczyń [33, 37], z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [24, 33, 37, 60] oraz w wyższym stadium zaawansowania wg AJCC [7, 24, 33, 60]. Nie stwierdzono związku między ekspresją faszyny a obecnością przerzutów odległych [24, 60], jednak odnotowano silniejszy odczyn na faszynę we wznowach [23]. Mimo tych obserwacji, w analizie wieloczynnikowej ekspresja faszyny nie była niezależnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z rakiem żołądka [24].

Rak przełyku

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac poświęconych ekspresji faszyny w raku gruczołowym przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Obecność faszyny wykazano natomiast metodą immunohistochemiczną w nabłonku wielowarstwowym płaskim przełyku z cechami dysplazji (neoplazji śródnabłonkowej), gdzie stwierdzono wzrost intensywności reakcji barwnej w miarę progresji zmian od prawidłowego nabłonka przez dysplazję małego, średniego i dużego stopnia do raka naciekającego [57]. W rakach płaskonabłonkowych, wyższy odsetek komórek wykazujących odczyn dodatni występował istotnie częściej u pacjentów płci męskiej, w nowotworach głębiej naciekających, z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i w wyższym stadium zaawansowania [22]. Ponadto wykazano, że intensywna ekspresja faszyny w raku płaskonabłonkowym przełyku wiąże się z krótszym czasem przeżycia pacjentów [22, 26, 69].

Rak piersi

W prawidłowym gruczole piersiowym dodatni odczyn immunohistochemiczny na faszynę obserwowano w komórkach mioepitelialnych oraz w pojedynczych komórkach nabłonkowych nielicznych przewodów i zrazików [68]. Opublikowane doniesienia na temat ekspresji faszyny w rakach piersi dotyczą głównie naciekającego raka przewodowego. Odsetek nowotworów tego typu wykazujących ekspresję faszyny wynosił 16-43% [16, 67, 68]. W grupie pacjentek z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych pozytywną reakcją barwną w guzie pierwotnym obserwowano w 81% przypadków, a w rakach z mikroinwazją i naciekających ze znaczną komponentą *in situ* w 44% [16].

W większości badań stwierdzono, że obecność ekspresji faszyny w naciekających rakach przewodowych piersi

kojarzy się w sposób statystycznie istotny z brakiem ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), nie ma natomiast związku ze statusem receptora HER2 [17, 43, 53, 67, 68]. Jednak w dwóch spośród cytowanych prac reakcję immunohistochemiczną na faszynę obserwowano znacząco częściej w rakach „potrójnie ujemnych” (bez ekspresji ER, PR i HER2) [17, 53]. Stwierdzono również statystycznie istotny związek między obecnością ekspresji faszyny a niższym stopniem zróżnicowania raka [16, 17, 43, 53, 67], wyższym stadium zaawansowania klinicznego [16, 67, 68] oraz obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [68]. Nowotwory wykazujące reakcję immunohistochemiczną z przeciwciałem przeciwko faszynie odznaczały się również gorszym rokowaniem, tj. krótszym czasem wolnym od wznowy miejscowej oraz krótszym całkowitym czasem przeżycia [67].

Rak jajnika

Przy ocenie ekspresji faszyny w zmianach patologicznych jajnika, jako nabłonek prawidłowy traktowano wyściółkę torbieli inkluzyjnych. Poza tym badano gruczolakotorbielaki, guzy o złośliwości granicznej i gruczolakoraki. Do celów analizy statystycznej wyodrębniano różne grupy, jednak wszystkie uzyskane wyniki wskazują na wzrost nasilenia ekspresji faszyny wraz z progresją nowotworu. Reakcja immunohistochemiczna w rakach była silniejsza i obecna w większym odsetku komórek, niż w zmianach niezłośliwych. Badania przeprowadzono na nowotworach surowicznych [39, 63], śluzowych [3, 39], obydwu tych grupach łącznie [30], jak również na guzach endometrioidnych i jasnokomórkowych [39].

W surowicznych guzach o złośliwości granicznej reakcja immunohistochemiczna miała często charakter ogniskowy, a w gruczolakotorbielakorakach surowicznych rozlany [63]. W badaniach na gruczolakotorbielakorakach śluzowych stwierdzono, że silniejsza ekspresja faszyny wiąże się w sposób istotny statystycznie z większą średnicą guza pierwotnego, z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i z wyższym stadium zaawansowania klinicznego wg AJCC. Silniejszą ekspresję obserwowano również w guzach o niższym stopniu zróżnicowania. Intensywniejszy odczyn na faszynę kojarzył się z niższym wskaźnikiem przeżycia 5-letniego. U pacjentek z nisko zróżnicowanymi gruczolakorakami surowiczymi jajnika w III stadium zaawansowania klinicznego, ekspresja faszyny korelowała z krótszym czasem wolnym od wznowy i krótszym całkowitym czasem przeżycia [14]. Podobnych zależności nie stwierdzono w żadnym z pozostałych ocenianych typów histologicznych raka jajnika [38, 39].

Inne raki

Ekspresja faszyny była oceniana również w złośliwych nowotworach nabłonkowych innych narządów. W większości prac, niezależnie od umiejscowienia, stwierdzano silniejszą ekspresję faszyny w nowotworach niż w tkan-

kach prawidłowych, w których odczyn był słabo dodatni lub ujemny.

Wśród raków jelita cienkiego ekspresję faszyny wykazywały guzy nisko zróżnicowane i z komórkami nowotworowymi w świetle naczyń chłonnych. Dodatni odczyn immunohistochemiczny na faszynę korelował ze znacząco krótszym czasem całkowitego przeżycia [20].

Intensywniejszą ekspresję faszyny stwierdzono w rakach wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) o niższym stopniu zróżnicowania, z cechami inwazji naczyń, z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych [41]. Podobne zależności obserwowali autorzy oceniający ekspresję faszyny w rakach zewnątrzwartrobowych dróg żółciowych [45, 65].

Raki wątrobowokomórkowe wykazujące ekspresję faszyny były niżej zróżnicowane, miały większe wymiary, częściej naciekały odgałęzienia żyły wrotnej i wewnątrzwartrobowe przewody żółciowe, częściej dawały przerzuty wewnątrzwartrobowe, kojarzyły się z krótszym czasem wolnym od wznowy i wysokim poziomem α -fetoproteiny. W rakach wysoko zróżnicowanych nie odnotowano ekspresji tego białka [27].

W jednej z prac oceniono ekspresję faszyny w śluzowych wewnątrzprzewodowych nowotworach brodawkowatych trzustki. Znacząco silniejszy odczyn immunohistochemiczny stwierdzano w rakach i w guzach o złośliwości granicznej niż w gruczolakach. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między nowotworami o złośliwości granicznej a rakami [66].

Wśród nowotworów nabłonkowych tarczycy, dodatni odczyn na faszynę ujawniał się istotnie częściej w rakach niż w gruczolakach. W rakach brodawkowatych, silniejsza ekspresja faszyny kojarzyła się z wyższym indeksem proliferacyjnym Ki67 [9].

W naciekających rakach urotelialnych dróg moczowych obserwowano zdecydowanie silniejszą reakcję barwną na faszynę niż w rakach nienaciekających [42, 56]. W kilku doniesieniach wykazano silniejszą ekspresję faszyny w guzach o większych wymiarach [6, 12], głębiej naciekających [6, 7] i bardziej zaawansowanych wg pTNM [12]. Związek między intensywniejszą ekspresją faszyny a większym ryzykiem wznowy stwierdziła tylko jedna grupa badaczy [12]. Bi i wsp. [6] w 2012 r. nie wykazali związku między ekspresją faszyny a stopniem zróżnicowania raka, natomiast rok później przedstawili wyniki badań, w których silniejszą ekspresję tego białka obserwowali w rakach niżej zróżnicowanych [7].

Badania przeprowadzone w grupie pacjentów z rakami nerki (renal cell carcinoma) wykazały silniejszą ekspresję faszyny w nowotworach niżej zróżnicowanych i bardziej zaawansowanych wg pTNM [28, 61]. Silniejsza ekspresja korelowała z krótszym całkowitym czasem przeżycia [61].

W rakach płaskonabłonkowych okolicy głowy i szyi obserwowano silniejszą reakcję barwną w przypadkach z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [2, 11, 15, 18, 36, 70], w bardziej zaawansowanych guzach pierwotnych [2, 11, 15, 18] oraz w nowotworach o wyższym stadium zaawansowania wg AJCC lub pTNM [11, 15, 18]. Tylko w jednym doniesieniu wykazano związek między silniejszą ekspresją fascyny a obecnością przerzutów odległych [11]. W niektórych pracach stwierdzono istotnie silniejszą ekspresję fascyny w nowotworach niżej zróżnicowanych [2, 11, 18, 70], jednak inni autorzy nie potwierdzili takiej zależności [15, 36, 48]. Silniejsza ekspresja fascyny wiąże się także z większym ryzykiem wznowy miejscowej, krótszym czasem wolnym od wznowy i krótszym czasem całkowitego przeżycia [2, 36, 70].

Oceniono również znaczenie ekspresji fascyny w rakach endometrioidalnych trzonu macicy. W tych nowotworach, zwłaszcza nisko zróżnicowanych [21, 31] i z cechami naciekania okołonerwowego [21], reakcja barwna była silniejsza i ujawniła się w większym odsetku komórek niż we wzrostowej błonie śluzowej jamy macicy [21, 31] i w endometrium z cechami rozrostu [31].

PODSUMOWANIE

Opublikowane dotychczas prace dotyczące immunоекспresji fascyny w nowotworach nie są liczne. Ich wyniki wskazują na istnienie związku między wzmożoną ekspresją tego białka w wielu nowotworach złośliwych, a wskaźnikami złego rokowania, takimi jak niższy stopień zróżnicowania, wyższe stadium zaawansowania miejscowego zmiany pierwotnej oraz obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Powiązanie ekspresji fascyny z niższym wskaźnikiem 5-letnich przeżyć oraz krótszym czasem wolnym od wznowy i krótszym czasem przeżycia całkowitego sugeruje, że może być traktowana jako niekorzystny czynnik prognostyczny.

Metodyka dotychczasowych badań i ich wyniki różnią się znacznie między sobą. Stosowano odmienne kryteria w doborze pacjentów, materiał tkankowy opracowywano w różny sposób (wykorzystywano mikromacierze lub całe bloczki parafinowe), a także posługiwano się odmiennymi systemami oceny odczynów immunohistochemicznych. Prawdopodobnie nie bez znaczenia był także wybór odczynników, pochodzących od różnych producentów. Różnice te przekładają się na trudności w porównywaniu wyników.

Rezultaty omówionych badań oraz znajomość funkcji fascyny w tkankach prawidłowych upoważniają do przypuszczeń, że zmniejszenie ilości tego białka w nowotworze mogłoby spowodować zahamowanie syntezy wiązek aktyny, co ograniczyłoby możliwość przemieszczania się komórek i tworzenia przerzutów. Próby takiego oddziaływania w warunkach doświadczalnych przeprowadzono już w 2005 r., stosując makroketon – syntetyczny analog migrastatinu [55]. Związek ten podany myszom z rakiem sutka skutecznie hamował rozwój przerzutów prawie u 80% zwierząt. Nie był znany wtedy mechanizm działania makroketonu. Obecnie wiadomo, że substancja ta hamuje aktywność fascyny [10]. Wyniki badań wydają się obiecujące, jednak dotychczasowe próby podawania makroketonu w nowotworach złośliwych ograniczały się wyłącznie do doświadczeń na zwierzętach.

W celu uzyskania jednoznacznych informacji na temat znaczenia ekspresji fascyny w nowotworach złośliwych i ewentualnej możliwości wykorzystania tej wiedzy w praktyce przez zastosowanie terapii celowanej, ukierunkowanej na zahamowanie aktywności tego białka, konieczne są dalsze badania, z zapewnieniem standaryzacji metod i sposobu oceny odczynów immunohistochemicznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams J.C.: Roles of fascin in cell adhesion and motility. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2004; 16: 590-596
- [2] Alam H., Bhate A.V., Gangadaran P., Sawant S.S., Salot S., Sehgal L., Dange P.P., Chaukar D.A., D'cruz A.K., Kannan S., Gude R., Kane S., Dalal S.N., Vaidya M.M.: Fascin overexpression promotes neoplastic progression in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2012; 12: 32
- [3] Alici O., Kefeli M., Yildiz L., Baris S., Karagoz F., Kandemir B.: Fascin and emmprin expression in primary mucinous tumors of ovary: a tissue microarray study. *Pathol. Res. Pract.*, 2014; 210: 934-938
- [4] Arjonen A., Kaukonen N., Ivaska J.: Filopodia and adhesion in cancer cell motility. *Cell Adh. Migr.*, 2011; 5: 421-430
- [5] Bardiens-Kruger S., Greenberg J., Tubb B., Bryan J., Queimado L., Lovett M., Ramesar R.S.: Refinement of the RP17 locus for autosomal dominant retinitis pigmentosa, construction of a YAC contig and investigation of the candidate gene retinal fascin. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1999; 7: 332-338
- [6] Bi J., Chen X., Zhang Y., Li B., Sun J., Shen H., Kong C.: Fascin is a predictor for invasiveness and recurrence of urothelial carcinoma of bladder. *Urol. Oncol.*, 2012; 30: 688-694
- [7] Bi J.B., Zhu Y., Chen X.L., Yu M., Zhang Y.X., Li B.X., Sun J.W., Shen H.L., Kong C.Z.: The role of fascin in migration and invasion of urothelial carcinoma of the bladder. *Urol. Int.*, 2013; 91: 227-235
- [8] Chan C., Jankova L., Fung C.L., Clarke C., Robertson G., Chapuis P.H., Bokey L., Lin B.P., Dent O.F., Clarke S.: Fascin expression predicts survival after potentially curative resection of node-positive colon cancer. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2010; 34: 656-666
- [9] Chen G., Zhang F.R., Ren J., Tao L.H., Shen Z.Y., Lv Z., Yu S.J., Dong B.F., Xu L.Y., Li E.M.: Expression of fascin in thyroid neoplasms: a novel diagnostic marker. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2008; 134: 947-951
- [10] Chen L., Yang S., Jakoncic J., Zhang J., Huang X.Y.: Migrastatin analogues target fascin to block tumor metastasis. *Nature*, 2010; 464: 1062-1066
- [11] Chen S.F., Yang S.F., Li J.W., Nieh P.C., Lin S.Y., Fu E., Bai C.Y., Jin J.S., Lin C.Y., Nieh S.: Expression of fascin in oral and oropharyngeal

al squamous cell carcinomas has prognostic significance – a tissue microarray study of 129 cases. *Histopathology*, 2007; 51: 173-183

[12] Chen X.L., Li B.X., Shen H.L., Chen Q.G., Zhang Z., Bi J.B., Kong C.Z.: Expression and significance of fascin and ki-67 proteins in bladder carcinoma. *J. China Med. Univ.*, 2010; 39: 135-137

[13] Choi P.J., Yang D.K., Son C.H., Lee K.E., Lee J.I., Roh M.S.: Fascin immunoreactivity for preoperatively predicting lymph node metastases in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2006; 30: 538-542

[14] Daponte A., Kostopoulou E., Papandreou C.N., Daliani D.D., Minas M., Koukoulis G., Messinis I.E.: Prognostic significance of fascin expression in advanced poorly differentiated serous ovarian cancer. *Anticancer Res.*, 2008; 28: 1905-1910

[15] Durmaz A., Kurt B., Ongoru O., Karahatay S., Gerek M., Yalcin S.: Significance of fascin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Laryngol. Otol.*, 2010; 124: 194-198

[16] Erdogan G., Pestereli H.E., Colak T., Karaveli F.S., Akaydin M.: Fascin expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Turk. J. Pathol.*, 2010; 26: 130-135

[17] Esnakula A.K., Ricks-Santi L., Kwagyan J., Kanaan Y.M., DeWitty R.L., Wilson L.L., Gold B., Frederick W.A., Naab T.J.: Strong association of fascin expression with triple negative breast cancer and basal-like phenotype in African-American women. *J. Clin. Pathol.*, 2014; 67: 153-160

[18] Gao W., Zhang C., Feng Y., Chen G., Wen S., Huangfu H., Wang B.: Fascin-1, ezrin and paxillin contribute to the malignant progression and are predictors of clinical prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2012; 7: e50710

[19] Grogg K.L., Macon W.R., Kurtin P.J., Nascimento A.G.: A survey of clusterin and fascin expression in sarcomas and spindle cell neoplasms: strong clusterin immunostaining is highly specific for follicular dendritic cell tumor. *Mod. Pathol.*, 2005; 18: 260-266

[20] Gu M.J., Kim J.Y., Park J.B.: Fascin expression predicts lymph node metastasis and worse survival in small intestinal carcinoma. *Pathology*, 2014; 46: 21-24

[21] Gun B.D., Bahadır B., Bektas S., Barut F., Yurdakan G., Kandemir N.O., Ozdamar S.O.: Clinicopathological significance of fascin and CD44v6 expression in endometrioid carcinoma. *Diagn. Pathol.*, 2012; 7: 80

[22] Hashimoto Y., Ito T., Inoue H., Okumura T., Tanaka E., Tsunoda S., Higashiyama M., Watanabe G., Imamura M., Shimada Y.: Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 2597-2605

[23] Hashimoto Y., Loftis D.W., Adams J.C.: Fascin-1 promoter activity is regulated by CREB and the aryl hydrocarbon receptor in human carcinoma cells. *PLoS One*, 2009; 4: e5130

[24] Hashimoto Y., Shimada Y., Kawamura J., Yamasaki S., Imamura M.: The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma. *Oncology*, 2004; 67: 262-270

[25] Hashimoto Y., Skacel M., Lavery I.C., Mukherjee A.L., Casey G., Adams J.C.: Prognostic significance of fascin expression in advanced colorectal cancer: an immunohistochemical study of colorectal adenomas and adenocarcinomas. *BMC Cancer*, 2006; 6: 241

[26] Hsu K.F., Lin C.K., Yu C.P., Tzao C., Lee S.C., Lee Y.Y., Tsai W.C., Jin J.S.: Cortactin, fascin, and survivin expression associated with clinicopathological parameters in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis. Esophagus*, 2009; 22: 402-408

[27] Iguchi T., Aishima S., Umeda K., Sanefuji K., Fujita N., Sugimachi K., Gion T., Taketomi A., Maehara Y., Tsuneyoshi M.: Fascin expression in progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 2009; 100: 575-579

[28] Jin J.S., Yu C.P., Sun G.H., Lin Y.F., Chiang H., Chao T.K., Tsai W.C., Sheu L.F.: Increasing expression of fascin in renal cell carcinoma

associated with clinicopathological parameters of aggressiveness. *Histol. Histopathol.*, 2006; 21: 1287-1293

[29] Jung E.J., Lee J.H., Min B.W., Kim Y.S., Choi J.S.: Clinicopathologic significance of fascin, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and ezrin expressions in colorectal adenocarcinoma. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2011; 54: 32-36

[30] Kabukcuoglu S., Oner U., Ozalp S.S., Bildirici K., Yalcin O.T., Colak E.: The role of actin bundling protein fascin in the progression of ovarian neoplasms. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2006; 27: 171-176

[31] Kabukcuoglu S., Oner U., Ozalp S.S., Dundar E., Yalcin O.T., Colak E.: Prognostic significance of fascin expression in endometrioid carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2006; 27: 481-486

[32] Kefeli M., Sengul A.T., Yildiz L., Baris S., Basoglu A., Kandemir B.: EMMPRIN and fascin expression in non-small cell lung carcinoma. *Cent. Eur. J. Med.*, 2010; 5: 659-665

[33] Kim S.J., Kim D.C., Kim M.C., Jung G.J., Kim K.H., Jang J.S., Kwon H.C., Kim Y.M., Jeong J.S.: Fascin expression is related to poor survival in gastric cancer. *Pathol. Int.*, 2012; 62: 777-784

[34] Kureishy N., Sapountzi V., Prag S., Anilkumar N., Adams J.C.: Fascins, and their roles in cell structure and function. *Bioessays*, 2002; 24: 350-361

[35] Lee J.M., Lee J.H., Roh M.S., Park K.J.: The prognostic significance of fascin expression in colorectal carcinoma. *Intest. Res.*, 2010; 8: 117-125

[36] Lee T.K., Poon R.T., Man K., Guan X.Y., Ma S., Liu X.B., Myers J.N., Yuen A.P.: Fascin over-expression is associated with aggressiveness of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.*, 2007; 254: 308-315

[37] Li X., Zheng H., Hara T., Takahashi H., Masuda S., Wang Z., Yang X., Guan Y., Takano Y.: Aberrant expression of cortactin and fascin are effective markers for pathogenesis, invasion, metastasis and prognosis of gastric carcinomas. *Int. J. Oncol.*, 2008; 33: 69-79

[38] Lin C.K., Chao T.K., Yu C.P., Yu M.H., Jin J.S.: The expression of six biomarkers in the four most common ovarian cancers: correlation with clinicopathological parameters. *APMIS*, 2009; 117: 162-175

[39] Lin C.K., Su H.Y., Tsai W.C., Sheu L.F., Jin J.S.: Association of cortactin, fascin-1 and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathological parameters. *Dis. Markers*, 2008; 25: 17-26

[40] Machesky L.M., Li A.: Fascin. Invasive filopodia promoting metastasis. *Commun. Integr. Biol.*, 2010; 3: 263-270

[41] Mao X., Chen D., Wu J., Li J., Zhou H., Wu Y., Duan X.: Differential expression of fascin, E-cadherin and vimentin: Proteins associated with survival of cholangiocarcinoma patients. *Am. J. Med. Sci.*, 2013; 346: 261-268

[42] McKnight R., Cohen C., Siddiqui M.T.: Fascin stain as a potential marker of invasiveness in carcinomas of the urinary bladder: A retrospective study with biopsy and cytology correlation. *Diagn. Cytopathol.*, 2011; 39: 635-640

[43] Min K.W., Chae S.W., Kim D.H., Do S.I., Kim K., Lee H.J., Sohn J.H., Pyo J.S., Kim D.H., Oh S., Choi S.H., Park Y.L., Park C.H.: Fascin expression predicts an aggressive clinical course in patients with advanced breast cancer. *Oncol. Lett.*, 2015; 10: 121-130

[44] Oh S.Y., Kim Y.B., Suh K.W., Paek O.J., Moon H.Y.: Prognostic impact of fascin-1 expression is more significant in advanced colorectal cancer. *J. Surg. Res.*, 2012; 172: 102-108

[45] Okada K., Shimura T., Asakawa K., Hashimoto S., Mochida Y., Suehiro T., Kuwano H.: Fascin expression is correlated with tumor progression of extrahepatic bile duct cancer. *Hepatogastroenterology*, 2007; 54: 17-21

[46] Osman N.A., El Hini S.H., El Elwany S.A., Ibrahim M.A.: Significance of immunohistochemical expression of fascin and caveolin-1 in non small cell lung cancer. *Int. J. Canc. Res.*, 2014; 10: 14-26

- [47] Ozerhan I.H., Ersoz N., Onguru O., Ozturk M., Kurt B., Cetiner S.: Fascin expression in colorectal carcinomas. *Clinics*, 2010; 65: 157-164
- [48] Pappaspyrou K., Brochhausen C., Schmidtman I., Fruth K., Gouveris H., Kirckpatrick J., Mann W., Brieger J.: Fascin upregulation in primary head and neck squamous cell carcinoma is associated with lymphatic metastasis. *Oncol. Lett.*, 2014; 7: 2041-2046
- [49] Pelosi G., Pastorino U., Pasini F., Maissonneuve P., Fraggetta F., Iannucci A., Sonzogni A., De Manzoni G., Terzi A., Durante E., Bresola E., Pezzella F., Viale G.: Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 2003; 88: 537-547
- [50] Puppa G., Maissonneuve P., Sonzogni A., Masullo M., Chiappa A., Valerio M., Zampino M.G., Franceschetti I., Capelli P., Chilosi M., Menestrina F., Viale G., Pelosi G.: Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage III-IV colonic adenocarcinoma. *Br. J. Cancer*, 2007; 96: 1118-1126
- [51] Qualtrough D., Singh K., Banu N., Paraskeva C., Pignatelli M.: The actin-bundling protein fascin is overexpressed in colorectal adenomas and promotes motility in adenoma cells in vitro. *Br. J. Cancer*, 2009; 101: 1124-1129
- [52] Qualtrough D., Smallwood K., Littlejohns D., Pignatelli M.: The actin-bundling protein fascin is overexpressed in inflammatory bowel disease and may be important in tissue repair. *BMC Gastroenterol.*, 2011; 11: 14
- [53] Rodriguez-Pinilla S.M., Sarrio D., Honrado E., Hardisson D., Calero F., Benitez J., Palacios J.: Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node negative invasive breast carcinomas. *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 1533-1539
- [54] Roh M.S., Um S.J., Choi Y., Kim K.N., Pil J.C., Lee S.K., Son C., Yang D.: Prognostic significance of fascin expression in stage I non-small cell lung cancer. *Tuberc. Respir. Dis.*, 2008; 65: 105-109
- [55] Shan D., Chen L., Njardarson J.T., Gaul C., Ma X., Danishefsky S., Huang X.Y.: Synthetic analogues of migrastatin that inhibit mammary tumor metastasis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 3772-3776
- [56] Sharma A., Badwal S., Dutta V., Basu A.: Evaluation of fascin-1 expression as a marker of invasion in urothelial carcinomas. *Med. J. Armed Forces India*, 2014; 70: 139-143
- [57] Takikita M., Hu N., Shou J.Z., Giffen C., Wang Q.H., Wang C., Hewitt S.M., Taylor P.R.: Fascin and CK4 as biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.*, 2011; 31: 945-952
- [58] Tan V.Y., Lewis S.J., Adams J.C., Martin R.M.: Association of fascin-1 with mortality, disease progression and metastasis in carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 2013; 11: 52
- [59] Tsai W.C., Chao Y.C., Sheu L.F., Chang J.L., Nieh S., Jin J.S.: Overexpression of fascin-1 in advanced colorectal adenocarcinoma: Tissue microarray analysis of immunostaining scores with clinicopathological parameters. *Dis. Markers*, 2007; 23: 153-160
- [60] Tsai W.C., Jin J.S., Chang W.K., Chan D.C., Yeh M.K., Cherng S.C., Lin L.F., Sheu L.F., Chao Y.C.: Association of cortactin and fascin-1 expression in gastric adenocarcinoma: correlation with clinicopathological parameters. *J. Histochem. Cytochem.*, 2007; 55: 955-962
- [61] Tsai W.C., Sheu L.F., Nieh S., Yu C.P., Sun G.H., Lin Y.F., Chen A., Jin J.S.: Association of EMMPRIN and fascin expression in renal cell carcinoma: correlation with clinicopathological parameters. *World J. Urol.*, 2007; 25: 73-80
- [62] Tubb B., Mulholland D.J., Vogl W., Lan Z.J., Niederberger C., Cooney A., Bryan J.: Testis fascin (FSCN3): a novel paralog of the actin-bundling protein fascin expressed specifically in the elongate spermatid head. *Exp. Cell. Res.*, 2002; 275: 92-109
- [63] Wen Y.H., Yee H., Goswami S., Shukla P.S.: Fascin expression in serous tumors of ovary correlates with aggressiveness of malignancy. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2009; 28: 187-192
- [64] Wideł M.S., Wideł M.: Mechanizmy przerzutowania i molekularne markery progresji nowotworów złośliwych. I. Rak jelita grubego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 453-470
- [65] Won K.Y., Kim G.Y., Lim S.J., Park Y.K., Kim Y.W.: Prognostic significance of fascin expression in extrahepatic bile duct carcinomas. *Pathol. Res. Pract.*, 2009; 205: 742-748
- [66] Yamaguchi H., Inoue T., Eguchi T., Miyasaka Y., Ohuchida K., Mizumoto K., Yamada T., Yamaguchi K., Tanaka M., Tsuneyoshi M.: Fascin overexpression in intraductal papillary mucinous neoplasms (adenomas, borderline neoplasms, and carcinomas) of the pancreas, correlated with increased histological grade. *Mod. Pathol.*, 2007; 20: 552-561
- [67] Yoder B.J., Tso E., Skacel M., Pettay J., Tarr S., Budd T., Tubbs R.R., Adams J.C., Hicks D.G.: The expression of fascin, an actin-bundling motility protein, correlates with hormone-receptor-negative breast cancer and more aggressive clinical course. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 186-192
- [68] Youssef N.S., Hakim S.A.: Association of fascin and matrix metalloproteinase-9 expression with poor prognostic parameters in breast carcinoma of Egyptian women. *Diagn. Pathol.*, 2014; 9: 136
- [69] Zhao Q., Shen J. H., Shen Z.Y., Wu Z.Y., Xu X.E., Xie J.J., Wu J.Y., Huang Q., Lu X.F., Li E.M., Xu L.Y.: Phosphorylation of fascin decreases the risk of poor survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J. Histochem. Cytochem.*, 2010; 58: 979-988
- [70] Zou J., Yang H., Chen F., Zhao H., Lin P., Zhang J., Ye H., Wang L., Liu S.: Prognostic significance of fascin-1 and E-cadherin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2010; 19: 11-17

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.