

*И.В. Василенко  
Р.Б. Кондратюк*

*Донецкий государственный  
медицинский университет  
им. Максима Горького, Донецк,  
Украина*

**Ключевые слова:** *рак желудка,  
строма опухоли, биологические  
особенности опухоли.*

## ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В ОПУХОЛЯХ И ИХ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА КИШЕЧНОГО И ДИФFUЗНОГО ТИПА

**Резюме.** *Приведены современные данные литературы о факторах, выделяемых клетками стромы новообразований, которые могут обуславливать инвазию, метастазирование опухолевых клеток. Установлено, что опухолевые клетки могут в свою очередь содействовать образованию этих факторов клетками стромы, а иногда и сами являются их продуцентами. Проанализированы особенности паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при основных гистологических типах рака желудка — кишечном и диффузном. Представленные в обзоре новые данные могут быть использованы при морфологической диагностике ранних стадий рака, оценке прогноза и разработке новых подходов к лечению больных онкологического профиля.*

Исследование паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в опухолях давно привлекало внимание ученых [2–4, 6]. Применение современных технологий во многом позволило расшифровать сложные взаимные влияния паренхимы и стромы опухоли [55, 68] и установить значение последней в прогрессировании опухолевого процесса. Благодаря выяснению паренхиматозно-стромальных взаимоотношений на современном уровне знаний мишенью терапевтических воздействий становятся не только клетки паренхимы, но и стромы, и даже отдельные структуры экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В экспериментальных системах удалось частично нормализовать фенотип клеток рака молочной железы [71] или повысить дифференцировку трансформированных гепатоцитов через воздействия на систему интегринов [33].

На самых ранних этапах роста опухоли нормальное микроокружение с помощью гуморальных воздействий и регулирующего влияния ЭЦМ препятствует пролиферации опухолевого клона, пока в результате мутаций он не выйдет из-под этого контроля и не приобретет способность к автономному неконтролируемому росту [1]. Однако возможны также изменения в самой строме, мутации в ее клетках, которые могут способствовать росту атипичных клеток паренхимы, прогрессированию опухолевого процесса.

Обмен информацией между клетками паренхимы и стромы происходит посредством прямого клеточно-клеточного контакта, а также растворимых факторов, цитокинов, факторов роста. В сопряженности последовательных изменений в строме и паренхиме при возникновении и росте опухолей большое значение придается влиянию стромы на парен-

химу, опосредованному через фибробласты стенки желудка, которые, продуцируя херегулин-альфа, участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток эпителия слизистой оболочки желудка, а также клеток линии, полученной из рака желудка; через активацию EGFR и рецепторы erbB2 и erbB3 [46]. Важнейшей особенностью фибробластов является выработка ими фактора роста гепатоцитов (HGF), иначе называемого фактором рассеивания, который усиливает инвазивные свойства опухоли [41]. Выраженная секреция HGF отмечается при кокультивировании фибробластов с опухолевыми клетками, которые стимулируют образование фибробластами HGF [41]. Вопрос о возможности выделения HGF самими клетками злокачественной опухоли остается спорным. Одни авторы обнаруживали его в опухолевых клетках [27, 51], другие нет [22, 49]. В зависимости от этого можно выделить два пути влияния HGF на опухоль: если он выделяется фибробластами, то при наличии на опухолевых клетках рецепторов к HGF (Met) его влияние будет паракринным; если опухолевые клетки экспрессируют и HGF, и Met, то действие будет аутокринным. За счет влияния HGF в опухолевых клетках происходит снижение уровня E- и P-кадгерина [59]; последние, являясь молекулами адгезии, воздействуют через катенин-бета на плотные соединения клеток, потеря которых приводит к нарушению связи клеток, их рассеиванию и повышению инвазивности опухоли. HGF усиливает также подвижность клеток.

Механизмом воздействия фибробластов на паренхиму опухоли является также секреция ими трансформирующего фактора роста-бета (TGFβ). TGFβ может выделяться не только фибробластами, оказывая паракринное действие на опухолевые

клетки, но и продуцироваться самими опухолевыми клетками, воздействуя аутокринно [15, 22]. TGF $\beta$  ингибирует пролиферацию клеток, но многие типы опухолей могут не отвечать на это воздействие из-за отсутствия рецептора к фактору TGF $\beta$ RII. Последний подвергается мутации при мутаторном пути онкогенеза с нарушением системы репарации ДНК, основным признаком которого является микросателлитная нестабильность [5, 11]. Показано, что TGF $\beta$ , секретлируемый фибробластами стенки желудка, повышает экспрессию молекул адгезии CD44-клетками скirrрозного рака желудка и стимулирует их адгезию к мезотелию. Таким образом усиливается способность рака желудка к развитию метастазов в брюшине [26]. TGF $\beta$  усиливает ангиогенез в опухолях, который во многом определяет их рост. Ингибитор TGF $\beta$  снижает плотность сосудов в 3,5 раза и уменьшает массу экспериментальных опухолей на 46% по сравнению с контролем [63].

Установлено, что в опухолевой ткани (в частности, при раке шейки матки) экспрессия TGF $\beta$  значимо коррелирует с количеством стромы и коллагена IV типа, существует ее обратная связь с клеточной инфильтрацией стромы, играющей роль в иммунной защите и неспецифической противоопухолевой резистентности. Одновременно с усилением синтеза коллагена TGF $\beta$  ведет к экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI), угнетающего лизис коллагена [19].

Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) и матричные металлопротеиназы (ММР) — ферменты, расщепляющие межклеточный матрикс (коллагеназы, элстазы, желатиназы) и таким образом способствующие инвазии опухоли [10, 48, 64]. TGF $\beta$  усиливает экспрессию uPA и ММР9, которая расщепляет коллаген IV типа, то есть базальные мембраны [28]. Фибробласты продуцируют и другие энзимы: ММР1, интерстициальную коллагеназу, связанную с инвазией и метастазированием, ММР мембранного типа (ММР МТ) [10, 48, 54].

Наконец, TGF $\beta$  стимулирует переключение фибробластов на фенотип миофибробластов, то есть фибробластов, в которых иммуногистохимически определяется, кроме характерного для них виментина, еще и гладкомышечный актин [12, 15, 31, 62, 63]. Такая трансформация характерна для новообразованной стромы инвазивных форм рака различной локализации (желудка, предстательной железы, шейки матки, полости рта, глотки, гортани, поджелудочной железы и др.). Миофибробласты через сигнальную систему N-кадгерина и  $\beta$ -катенина содействуют инвазии опухолевых клеток в ЭЦМ, сосуды, периневральное пространство [15]. Миофибробласты отличаются от фибробластов иным рецептором к FGF10 [72], а также более высокой продукцией HGF [31], способствующего, как уже указывалось, инвазивности опухоли.

Другие, кроме фибробластов и миофибробластов, клетки стромы, в частности клетки воспали-

тельного инфильтрата, продуцируют ММР7. Это матриксдеградирующий энзим, экспрессия которого коррелирует с размерами опухоли, глубиной ее инвазии, метастазированием [7, 32].

Макрофаги являются главным источником uPA [37], и таким образом участвуют в лизисе ЭЦМ и инвазии опухолевых клеток. Опухольассоциированные макрофаги являются одним из факторов, модулирующих прогрессирование рака [38]. Макрофаги с межклеточными интрацеллюлярными адгезивными молекулами (ICAM)-1 обнаруживают вдоль инвазивного края опухоли [38]. Лимфоциты с рецепторами к ICAM также скапливаются вдоль этого края [38]. Опухолевые клетки продуцируют моноцитхематтрактантный белок (MCP-1), его количество возрастает с глубиной инвазии опухоли, как и инфильтрация макрофагами и плотность микрососудов, так как макрофаги продуцируют PD-ECGF — тромбоцитарный эндотелиоцелочный фактор роста [47], стимулирующий ангиогенез.

Макрофаги продуцируют фактор некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ), который может оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки со сверхэкспрессией *Myc* посредством вовлечения генов *p53* дикого типа и *Bax*, что индуцирует апоптоз [50]. Но поскольку в опухолях часто происходит мутация *p53*, этот механизм гибели опухоли может не действовать. Макрофаги стромы часто секретируют H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которая нарушает функцию Т-лимфоцитов и даже приводит к их апоптозу [56]. В макрофагах стромы, эндотелии сосудов может продуцироваться оксид азота, усиливающий рост опухоли, плотность сосудов в ней и инвазивность [60].

Ангиогенез является неотъемлемой частью роста опухолей и метастазирования [39, 57, 58]. Он усиливается выделяемым из фибробластов TGF $\beta$  [63] и продуцируемым макрофагами тромбоцитарным фактором роста эндотелия [47]. Кроме этого, клетки паренхимы опухоли выделяют ряд факторов, усиливающих ангиогенез. Так, в клетках паренхимы экспрессируется фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [47], содержание которого в некоторых опухолях (раке желудка кишечного типа и слабо дифференцированном медуллярном) коррелирует с числом сосудов [17, 57, 58]. Раковые клетки и клетки эндотелия сосудов опухоли продуцируют также ангиопоэтин-2, который способствует ангиогенезу путем повышения экспрессии ММР и uPA, обусловливающих лизис базальных мембран сосудов и рост эндотелия почкованием, а также инвазию сосудов опухолевыми клетками [16, 39].

Таким образом, в процессах инвазии и метастазирования опухоли важную роль играют внеклеточные протеолитические системы, главным образом uPA и ММР, идентифицированные в стромальных клетках — фибробластах, макрофагах, эндотелиоцитах [8, 10, 37, 48, 54]. Выявлено, что опухолевые клетки также могут вырабатывать ММР [48, 75] или усиливать их продукцию клетками стромы [54], од-

нако роль клеток паренхимы опухоли в продукции протеолитических компонентов значительно меньше, чем клеток стромы [9].

Установлено, что MMP1, -2 и -9, MMP MT и тканевой ингибитор матричных протеиназ продуцируются и нормальными клетками фундальных желез — париетальными [48], гастрин индуцирует синтез MMP-9. Возможно, что и эндокринная дифференцировка опухолевых клеток также усиливает продукцию MMP, что и объясняет высокую инвазивность злокачественных новообразований эндокринно-клеточного происхождения.

В паренхиматозно-стромальных взаимоотношениях, кроме лизиса ЭЦМ, существенную роль играет и новообразование стромы.

Ключевой фермент синтеза коллагена (пролил-4-гидроксилаза) обнаруживают как в опухолевых клетках, так и в фибробластах [29]. В скирре отмечается возрастание экспрессии этого фермента в фибробластах стромы по периферии опухоли по сравнению с таковой в фибробластах центральной зоны ее роста. Возрастание биосинтеза коллагена по периферии опухоли может способствовать инвазии опухолевых клеток [34].

Опухолевые клетки наряду с клетками стромы (фибробластами, эндотелиальными клетками) продуцируют факторы роста фибробластов (FGF) [45, 66, 72]. Рецепторы к FGF также обнаруживают в клетках опухоли, эндотелиоцитах, фибробластах [25, 66, 72]. Экспрессию FGF и его рецепторов в клетках паренхимы выявляли в крупных опухолях желудка с инвазией серозной оболочки, метастазах в лимфатических узлах, что обуславливало низкую выживаемость больных [66]. FGF, очевидно, играет роль не только в прогрессировании опухолей, но и в их образовании. Так, при трансфекции cDNA человеческого FGF9 в мышинный клон BALB отмечали морфологическую трансформацию клеток. Трансформанты формировали опухоли при их пересадке мышам nude.

Показано, что антитела против FGF9 останавливают рост человеческой клеточной линии рака желудка AZ521, которая продуцирует FGF9 [36]. Однако эти сложные взаимоотношения между паренхимой и стромой в разных по происхождению и патогенезу опухолях значительно отличаются, различны на разных этапах прогрессирования каждой формы рака.

Представляют интерес данные литературы относительно паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в опухолях у больных раком желудка, в частности в основных гистологических вариантах — кишечном и диффузном по P. Lauren [30]. Эти формы рака существенно различаются: диффузный рак, чаще выявляемый у лиц молодого возраста, имеет строение перстневидноклеточного, полиморфноклеточного, мелкоклеточного рака; рак кишечного типа чаще диагностируют у людей пожилого воз-

раста, он имеет строение высокодифференцированной аденокарциномы [30].

В опухолях желудка кишечного типа чаще, чем в диффузных, в клетках стромы экспрессируются матриксдеградирующие энзимы MMP1, MMP9, uPA [37]. В диффузном раке, кроме низкой экспрессии MMP, выявляют высокую экспрессию тканевого ингибитора MMP-1 в строме, что нарушает баланс между синтезом и деградацией коллагена в сторону новообразования коллагена и определяет скirrosный характер роста опухоли [35].

У больных с диффузной формой рака как в опухолевых клетках, так и в клетках стромы (фибробластах, эндотелиоцитах) чаще, чем у лиц с кишечным типом рака желудка, определяют экспрессию основного FGF2 (в 57 и 22% случаев соответственно) [45]. Для диффузного рака желудка характерна амплификация и сверхэкспрессия гена *FGF2* [24, 65]. Это, очевидно, и создает предпосылки для выраженного стромообразования в опухолях этого типа. Экспрессия FGF2 и его рецептора K-sam важна для прогноза заболевания, в случаях с их экспрессией чаще отмечается инвазия серозы, метастазы в лимфатических узлах, низкая 5-летняя выживаемость больных [45, 66].

Важная роль в росте и инвазии диффузного рака принадлежит HGF, вырабатываемому фибробластами стромы [22]. Рецепторы HGF—Met обнаруживают на опухолевых клетках в 79,5% случаев диффузного рака, при дифференцированном (кишечном типе) раке желудка — в 36,3%. Таким образом, фибробласты стромы диффузного рака желудка через систему HGF—Met стимулируют рост и инвазивные способности опухолевых клеток [41].

В культуре ткани клеточные линии низкодифференцированного рака после обработки HGF отвечают рассеиванием опухолевых клеток. Это сопровождается редукцией E- и P-кадгеринов, которые определяют клеточно-клеточную адгезию в этих клетках. Клеточные линии дифференцированного рака под действием HGF не дают рассеивания и изменений кадгеринов [59], вероятно, из-за отсутствия в них рецептора к HGF.

Мутация E-кадгерина приводит к нарушению адгезии между опухолевыми клетками, возрастанию их подвижности, «рассыпному» типу роста и повышению инвазивности диффузного рака [18].

Секретируемый фибробластами TGFβ повышает экспрессию в клетках скirrosного рака (но не рака кишечного типа) молекул адгезии CD44 и стимулирует способность опухолевых клеток, благодаря адгезии к мезотелию, к метастазированию в брюшину [26]. Клетки кишечного типа рака часто не реагируют на TGFβ, так как при этом типе рака часто происходит мутация генов системы репарации ДНК и формируется микросателлитная нестабильность. При этом часто в опухолевых клетках возникает и мутация рецепторов к TGFβ (TGFβRII) [5].

В ткани рака желудка диффузного типа проявляются и все другие эффекты TGF $\beta$ : угнетение пролиферации опухолевых клеток, снижение клеточной инфильтрации стромы, интенсивное коллагенообразование.

Кишечный тип рака желудка отличается от диффузного появлением в строме миофибробластов на более раннем этапе (в 20% случаев раннего рака кишечного типа при отсутствии их в раннем диффузном раке) и с большей частотой — в опухолях с инвазией мышечного и серозного слоев (95% случаев при кишечном типе и 50% — диффузном) [44]. В опухоли желудка кишечного типа частота экспрессии VEGF выше, а количество сосудов больше, причем в отличие от диффузного типа между этими показателями существует корреляция [57]. Макрофагов в диффузном типе опухоли меньше, чем в кишечном, большинство макрофагов в диффузном раке были дендритными, ICAM — отрицательными. В кишечном типе рака макрофаги с ICAM-1 располагались вдоль инвазивного края опухоли [38].

В исследованиях последних лет установлено отсутствие адвентициальных фибробластных клеток вокруг сосудов стромы кишечного и солидного типа рака желудка [42]. Авторы предполагают, что эти клетки участвуют в образовании стромы опухоли в раке кишечного типа. Изучая рак диффузного типа, авторы установили их сохранность [43]. Нами ранее установлено, что, располагаясь в слизистой оболочке, такие опухоли содержат мало стромы, а в случае локализации в подслизистой основе — много. Данные литературы и наш опыт позволяют предполагать, что строма диффузного рака является отчасти предсуществовавшей, но модифицированной опухолью на разных этапах прогрессирования.

При диагностике наиболее ранних этапов опухолевого роста, так называемой интраэпителиальной неоплазии в предстательной железе (PIN), шейке матки (CIN) в качестве маркера можно использовать появление в строме миофибробластов ( $\alpha$ -актин-гладкомышечно-положительных фибробластов) [12, 61], которых нет в строме нормальных органов и которые возникают в опухолях путем трансформации фибробластов под действием TGF $\beta$ .

Наличие в строме опухоли многих цитокинов, факторов роста, ферментов может служить маркерами прогноза заболевания [63]. Так, например, отмечена связь между уровнем версикана (антиадгезивного гликопротеида), секретируемого фибробластами стромы рака молочной железы, и развитием рецидивов и метастазов в лимфатических узлах [53]. От характера стромы рака прямой кишки зависит 5-летняя выживаемость больных [67]. У больных раком желудка высокая концентрация в плазме крови VEGF отмечается при рецидивах, метастазах в печени, ухудшает послеоперационную выживаемость [74]. В многочисленных работах доказано, что наличие в опухолях матричных металлопротеиназ (MMP1, MMP2, MMP7, MMP9, MMP MT) опре-

деляет более агрессивное течение рака желудка, инвазию сосудов, метастазирование, худший прогноз [8, 20, 23, 32, 52, 54, 61, 64, 75].

Как отмечено ранее, лечебные воздействия могут быть направлены на клетки стромы или факторы паренхиматозно-стромальных взаимодействий. Так, при скirrosном раке желудка применение траниласта, угнетающего пролиферацию фибробластов, приводит к апоптозу раковых клеток, замедлению роста опухоли. Лечение больных раком желудка траниластом и цисплатином способствует уменьшению размера опухоли, фиброза, количества митозов, повышению частоты апоптоза опухолевых клеток [40].

Для уменьшения ангиогенеза в опухолях применяют ингибирующие MMP соединения [69]: антисмысловые олигонуклеотиды к MMP7 супрессируют инвазию рака желудка в эксперименте [73]; R-94138, ингибируя MMP2, препятствует перитонеальной диссеминации в эксперименте [21], конъюгат линоленовой кислоты снижает инвазию линии клеток рака желудка путем ингибиции MMP9 [14]. В экспериментальной аденокарциноме толстой кишки у мышей генетическая модификация путем введения гена, ответственного за секрецию NK4, являющегося антагонистом HGF, обуславливала снижение продукции HGF фибробластами стромы, супрессию роста опухоли и значительное повышение выживаемости животных [27].

Представленные современные данные литературы о взаимоотношениях паренхимы и стромы в опухолях не только раскрывают и углубляют теоретические представления об особенностях роста, развития и прогрессирования опухолей, но и уже сегодня имеют прикладное значение в морфологической диагностике, оценке прогноза и разработке новых подходов к лечению пациентов с этой патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев ГИ. Биохимия 2000; **65** (1): 127–38.
2. Кавецкий РЕ. Взаимодействие организма и опухоли. К: Наук думка, 1977. 235 с.
3. Кавецкий РЕ. Опухоль и организм. К: Госмедиздат УССР, 1962. 301 с.
4. Кавецкий РЕ. Реактивность организма и опухолевый рост. К: Наук думка, 1981. 429 с.
5. Комптоп КК. Прогресс в изучении рака ободочной кишки. Рос журн гатроэнтер гепатол колопроктол 1998; (3): 100–6.
6. Уманский ЮА, Пинчук ВГ. Лимфоциты и опухолевый рост. К: Наук думка, 1982. 255 с.
7. Ajisaka H, Fushida S, Yonemura Y, Miwa K. Expression of insulin-like growth factor-2, c-MET, matrix metalloproteinase-7 and MUC-1 in primary lesions and lymph node metastatic lesions of gastric cancer. Hepatogastroenterology 2001; **48** (42): 1788–92.
8. Albo D, Shinohara T, Tuszynski GP. Up-regulation of matrix metalloproteinase 9 by thrombospondin 1 in gastric cancer. J Surg Res 2002; **108** (1): 51–60.
9. Almholt K, Johnsen M. Stromal cell involvement in cancer. Recent Results Cancer Res 2003; (162): 31–42.
10. Bando E, Yonemura Y, Endou Y, et al. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival analyzed by univariate and multivariate analysis. Oncol Rep 1998; **5** (6): 1483–8.

11. Barlow J, Yandell D, Weaver D, *et al.* Higher stromal expression of transforming growth factor-beta type II receptors is associated with poorer prognosis breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2003; **79** (2): 149–59.
12. Barth PJ, Ramaswamy A, Moll R. CD34(+) fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2002; **441** (6): 564–8.
13. Bordi C, Falchetti A, Buffa R, *et al.* Production of basic fibroblast growth factor by gastric carcinoid tumors and their putative cells of origin. *Hum Pathol* 1994; **25** (2): 175–80.
14. Chen BQ, Yang YM, Gao YH, *et al.* Inhibitory effects of c9, t11-conjugated linoleic acid on invasion of human gastric carcinoma cell line SGC-7901. *World J Gastroenterol* 2003; **9** (9): 1909–14.
15. De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003; **200** (4): 429–47.
16. Etoh T, Inoue H, Tanaka S, *et al.* Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible *in vivo* regulation via induction of proteases. *Cancer Res* 2001; **61** (5): 2145–53.
17. Gruss CJ, Satyamoorthy K, Berking C, *et al.* Stroma formation and angiogenesis by overexpression of growth factors, cytokines, and proteolytic enzymes in human skin grafted to SCID mice. *J Invest Dermatol* 2003; **120** (4): 683–92.
18. Handschuh G, Candidus S, Luber B, *et al.* Tumour-associated E-cadherin mutations alter cellular morphology, decrease cellular adhesion and increase cellular motility. *Oncogene* 1999; **18** (30): 4301–12.
19. Hazelbag S, Gorter A, Kenter GG, *et al.* Transforming growth factor-beta1 induces tumor stroma and reduces tumor infiltrate in cervical cancer. *Hum Pathol* 2002; **33** (12): 1193–9.
20. Huachuan Z, Xiaohan L, Jinmin S, *et al.* Expression of matrix metalloproteinase-7 involving in growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric cancer. *Chin Med Sci J* 2003; **18** (2): 80–6.
21. Igarashi N, Kubota T, Otani Y, *et al.* Preventive effect of matrix metalloproteinase inhibitor, R-94138, in combination with mitomycin C or cisplatin on peritoneal dissemination of human gastric cancer cell line TMK-1 in nude mice. *Jpn J Cancer Res* 1999; **90** (1): 116–21.
22. Inoue T, Chung YS, Yashiro M, *et al.* Transforming growth factor-beta and hepatocyte growth factor produced by gastric fibroblasts stimulate the invasiveness of scirrhous gastric cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1997; **88** (2): 152–9.
23. Inoue T, Yashiro M, Nishimura S, *et al.* Matrix metalloproteinase-1 expression is a prognostic factor for patients with advanced gastric cancer. *Int J Mol Med* 1999; **4** (1): 73–7.
24. Itoh H, Hattori Y, Sakamoto H, *et al.* Preferential alternative splicing in cancer generates a K-sam messenger RNA with higher transforming activity. *Cancer Res* 1994; **54** (12): 3237–41.
25. Jun-Hyeog J, Ki-Hyuk S, Jae-Gahb P. Mutations in Fibroblast Growth Factor Receptor 2 and Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Genes Associated with Human Gastric and Colorectal Cancers. *Cancer Res* 2001; (61): 3541–3.
26. 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.
27. Kubota T, Fujiwara H, Amaike H, *et al.* Reduced HGF expression in subcutaneous CT26 tumor genetically modified to secrete NK4 and its possible relation with antitumor effects. *Cancer Sci* 2004; **95** (4): 321–7.
28. Kuga H, Morisaki T, Nakamura K, *et al.* Interferon-gamma suppresses transforming growth factor-beta-induced invasion of gastric carcinoma cells through cross-talk of Smad pathway in a three-dimensional culture model. *Oncogene* 2003; **22** (49): 7838–47.
29. Kurita A, Kikuchi S, Kakita A. Immunohistochemical study of collagen synthesis in an in-vitro model of scirrhous carcinoma of the stomach. *Hepato-gastroenterology* 2002; **49** (47): 1235–8.
30. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal types carcinoma. *Acta Path Microbiol Scand* 1965; **64** (1): 2900–4.
31. Lewis MP, Lygoe KA, Nystrom ML, *et al.* Tumour-derived TGF-beta1 modulates myofibroblast differentiation and promotes HGF/SF-dependent invasion of squamous carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004; **90** (4): 822–32.
32. Liu XP, Kawachi S, Oga A, *et al.* Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002; **93** (3): 291–5.
33. Lora J., Rowader KE, Soares L, *et al.* Alpha3beta1-integrin as a critical mediator of the hepatic differentiation response to the extracellular matrix. *Hepatology* 1998; **28** (4): 1095–104.
34. Matsui H, Kubochi K, Okazaki I, *et al.* Collagen biosynthesis in gastric cancer: immunohistochemical analysis of prolyl 4-hydroxylase. *J Surg Oncol* 1999; **70** (4): 239–46.
35. Matsui H, Kubochi K, Shimada A, Hasumi A. Desmoplastic response in scirrhous gastric carcinoma: imbalance between collagen synthesis and degradation. *Anticancer Res* 2000; **20** (6C): 4733–8.
36. Matsumoto-Yoshitomi S, Habashita J, Nomura C, *et al.* Autocrine transformation by fibroblast growth factor 9 (FGF-9) and its possible participation in human oncogenesis. *Int J Cancer* 1997; **71** (3): 442–50.
37. Migita T, Sato E, Saito K, *et al.* Differing expression of MMPs-1 and -9 and urokinase receptor between diffuse- and intestinal-type gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1999; **84** (1): 74–9.
38. Mizoi T, Ohtani H, Suzuki Y, *et al.* Interleukin adhesion molecule-1 expression by macrophages in human gastrointestinal carcinoma: possible roles as host immune/inflammatory reaction. *Pathol Int* 1995; **45** (8): 565–72.
39. Mueller MM, Fusenig NE. Tumor-stroma interactions directing phenotype and progression of epithelial skin tumor cells. *Differentiation* 2002; **70** (9–10): 486–97.
40. Murahashi K, Yashiro M, Inoue T, *et al.* Tranilast and cisplatin as an experimental combination therapy for scirrhous gastric cancer. *Int J Oncol* 1998; **13** (6): 1235–40.
41. Murakami N, Koufujii K, Shirouzu K. Influence of hepatocyte growth factor secreted from fibroblasts on the growth and invasion of scirrhous gastric cancer. *Int Surg* 2001; **86** (3): 151–7.
42. Nakayama H, Enzan H, Miyazaki E, *et al.* Lack of CD34 positive stromal cells within angiomomas (vascular leiomyomas). *J Clin Pathol* 2002; (55): 395–6.
43. Nakayama H, Enzan H, Miyazaki E, *et al.* CD34-positive stromal cells in gastric adenocarcinomas. *J Clin Pathol* 2001; (54): 846–8.
44. Nakayama H, Enzan H, Miyazaki E, Toi M. Alpha smooth muscle actin positive stromal cells in gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 2002; **55** (10): 741–4.
45. Noda M, Hattori T, Kimura T, *et al.* Expression of fibroblast growth factor 2 mRNA in early and advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 1997; **36** (7): 695–700.
46. Noguchi H, Sakamoto C, Wada K, *et al.* Expression of heregulin alpha, erbB2, and erbB3 and their influences on proliferation of gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 1999; **117** (5): 1119–27.
47. Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. *Int J Oncol* 2003; **22** (4): 773–8.
48. Ohtani H, Motohashi H, Sato H, *et al.* Dual over-expression pattern of membrane-type metalloproteinase-1 in cancer and stromal cells in human gastrointestinal carcinoma revealed by in situ hybridization and immunoelectron microscopy. *Int J Cancer* 1996; **68** (5): 565–70.

49. Okusa Y, Ichikura T, Mochizuki H, Shinomiya N. Urokinase type plasminogen activator and its receptor regulate the invasive potential of gastric cancer cell lines. *Int J Oncol* 2000; **17** (5): 1001–5.

50. Park IC, Park MJ, Lee SH, *et al.* Increased susceptibility of the c-Myc overexpressing cell line, SNU-16, to TNF- $\alpha$ . *Cancer Lett* 1998; **125** (1–2): 17–23.

51. Park WS, Oh RR, Kim YS, *et al.* Absence of mutations in the kinase domain of the Met gene and frequent expression of Met and HGF/SF protein in primary gastric carcinomas. *APMIS* 2000; **108** (3): 195–200.

52. Rha SY, Jeung HC, Roh JK, *et al.* Biological phenotype determination with ex vivo model in gastric cancer for matrix-metalloproteinase inhibitor treatment. *Int J Mol Med* 2002; **10** (3): 251–6.

53. Ricciardelli C, Brooks JH, Suwiwat S, *et al.* Regulation of stromal versican expression by breast cancer cells and importance to relapse-free survival in patients with node-negative primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8** (4): 1054–60.

54. Sakurai Y, Otani Y, Kameyama K, *et al.* The role of stromal cells in the expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) in the invasion of gastric cancer. *J Surg Oncol* 1997; **66** (3): 168–72.

55. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. «Stromatogenesis» and tumor progression. *Int J Surg Pathol* 2004; **12** (1): 1–9.

56. Takahashi A, Kono K, Ichihara F, *et al.* Macrophages in tumor-draining lymph node with different characteristics induce T-cell apoptosis in patients with advanced stage-gastric cancer. *Int J Cancer* 2003; **104** (4): 393–9.

57. Takahashi Y, Cleary KR, Mai M, *et al.* Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR) in intestinal-type gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1996; **2** (10): 1679–84.

58. Takahashi Y, Ellis LM, Ohta T, Mai M. Angiogenesis in poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Surg Today* 1998; **28** (4): 367–72.

59. Tannapfel A, Wittekind C, Tahara E. Effect of hepatocyte growth factor (HGF)/scatter factor (SF) on cell adhesion in gastric cancer. *J Gastroenterol* 1994; **32** (2): 91–3.

60. Thomsen LL, Miles DW. Role of nitric oxide in tumour progression: lessons from human tumours. *Cancer Metastasis Rev* 1998; **17** (1): 107–18.

61. Tutton MG, George ML, Eccles SA, *et al.* Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2003; **107** (4): 541–50.

62. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, *et al.* Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodelling. *Clin Cancer Res* 2002; **8** (9): 2912–23.

63. Tuxhorn JA, McAlhany SJ, Dang TD, *et al.* Stromal cells promote angiogenesis and growth of human prostate tumors in a differential reactive stroma (DRS) xenograft model. *Cancer Res* 2002; **62** (11): 3298–307.

64. Ueda J, Kajita M, Suenaga N, *et al.* Sequence-specific silencing of MT1-MMP expression suppresses tumor cell migration and invasion: importance of MT1-MMP as a therapeutic target for invasive tumors. *Oncogene* 2003; **22** (54): 8716–22.

65. Ueda T, Sasaki H, Aoyagi K, *et al.* Novel exons located more than 200 kb downstream of the previously described 3' exon of the K-sam gene for generating activated forms of KGF receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **265** (3): 739–45.

66. Ueki T, Koji T, Tamiya S, *et al.* Expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor in advanced gastric carcinoma. *J Pathol* 1995; **177** (4): 353–61.

67. Ueno H, Jones AM, Jass JR, Talbot IC. Clinicopathological significance of the «keloid-like» collagen and myxoid stroma in advanced rectal cancer. *Histopathology* 2002; **40** (4): 327–34.

68. Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, *et al.* Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut* 2004; **53** (4): 581–6.

69. Wada K, Sakamoto C, Matsuda K, *et al.* Gastric epithelial cells secrete a PDGF-like peptide, a potent mitogen for human gastric fibroblasts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; **217** (1): 109–15.

70. Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Relationship of ECL cells and gastric neoplasia. *Yale J Biol Med* 1998; **71** (3–4): 325–35.

71. Weaver VM, Petersen F, Wang F, *et al.* Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. *J Cell Biol* 1997; **137** (1): 231–45.

72. Wu X, Jin C, Wang F, *et al.* Stromal cell heterogeneity in fibroblast growth factor-mediated stromal-epithelial cell cross-talk in pre-malignant prostate tumors. *Cancer Res* 2003; **63** (16): 4936–44.

73. Yonemura Y, Endo Y, Fujita H, *et al.* Inhibition of peritoneal dissemination in human gastric cancer by MMP-7-specific antisense oligonucleotide. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; **20** (2): 205–12.

74. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, *et al.* Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2000; **153** (1–2): 7–12.

75. Zhang S, Li L, Lin JY, Lin H. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; **9** (5): 899–904.

## PARENCHYMATOUS-STROMAL INTERRELATIONS IN TUMORS AND THEIR SPECIFICS IN STOMACH CANCER OF INTESTINAL AND DIFFUSIVE TYPES

*I.V. Vasilenko, R.B. Kondratyuk*

**Summary.** *Modern literature data are discussed which suggest that cells of the neoplasm stroma release factors capable of fostering the invasion and metastasizing of tumor cells. It is established that tumor cells, in turn, are able to stimulate stroma cells to release these factors and even produce them in some cases. Specifics and characteristics of parenchymatous-stromal interrelations are analyzed in the main histological forms of stomach cancer, i.e. intestinal and diffusive types. The data presented in the review can be used in morphological diagnostics of early stages, forecasting, and developing new approaches to the treatment of oncologic patients.*

**Key Words:** stomach cancer, tumor stroma, biological characteristics of the tumor.

**Адрес для переписки:**

Василенко И.В.

83003, Донецк, просп. Ильича, 16

Донецкий государственный медицинский университет им. Максима Горького

E-mail: roman\_k@tcc-online.com