

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАКА ЖЕЛУДКА

Василенко И.В., Гульков Ю.К., Запорожченко Н.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра патоморфологии.

Василенко И.В., Гульков Ю.К., Запорожченко Н.В. Гістологічна гетерогенність раку шлунка // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 26-31.

Гістотопографічно вивчені 263 випадки оперативно видаленого раку шлунка, з них 89 кишечно-го типу, 129 дифузного та 45 змішаного. Оцінювалася ступінь диференціювання раку шлунка на тканинному, клітинному та функціональному рівні (продукція слизу, ендокринне диференціювання) в різних частинах пухлини. Встановлена гетерогенність будови пухлини різного ступеню в залежності від гістологічного типу та вплив її на частоту інвазії судин. У раці шлунка кишечно-го типу виражена гетерогенність на тканинному рівні, високий рівень якої, веде до збільшення частоти інвазії судин (36,1% у порівнянні з 15,8% при слабкій та 17,6% при помірній гетерогенності). У раці шлунка дифузного типу гетерогенність на тканинному рівні не впливає на частоту інвазії судин. Виражена клітинна гетерогенність супроводжується високою частотою і інвазії судин (81,8%) у порівнянні з помірною (46%) та слабкою (37,9%) гетерогенністю. Епітеліально-мезенхімальна трансформація відзеркалює прогресію пухлини, веде до збільшення гетерогенності та інвазивності її.

Ключові слова: шлунок, рак, гістологічна гетерогенність, епітеліально-мезенхімальна трансформація.

Василенко И.В., Гульков Ю.К., Запорожченко Н.В. Гистологическая гетерогенность рака желудка // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 26-31.

Гистотопографически изучены 263 случая оперативно удаленного рака желудка, из них 89 кишечного типа, 129 диффузного и 45 смешанного. Оценивалась степень выраженности тканевого, клеточного и функционального (продукция муцина, эндокринная дифференцировка) атипизма в разных участках опухоли. Установлена гетерогенность строения опухоли разной степени в зависимости от гистологического типа и влияние её на частоту инвазии сосудов. В раке желудка кишечного типа более выражена гетерогенность на тканевом уровне, и высокий уровень её ведёт к увеличению частоты инвазии сосудов (36,1% в сравнение с 15,8% при слабой и 17,6% при умеренной гетерогенности). В раке желудка диффузного типа тканевая гетерогенность не влияет на частоту инвазии сосудов. Выраженная клеточная гетерогенность сопровождается высокой частотой инвазии сосудов (81,8%) по сравнению с умеренной (46%) и слабой (37,9%) гетерогенностью. Отражением прогрессии опухоли может быть эпителиально-мезенхимальная трансформация, усиливающая её гетерогенность и инвазивность.

Ключевые слова: желудок, рак, гистологическая гетерогенность, эпителиально-мезенхимальная трансформация.

Vasilenko I.V., Gulkov U.K., Zaporozhchenko N.V. Histological heterogeneity gastric carcinoma // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 26-31.

263 of gastric carcinoma which were removed by surgical operation were studied. The material included 89 cases of intestinal type gastric carcinoma, 129 cases of diffuse type and 45 cases of mixed type gastric carcinoma. Degree of tissue, cellular and functional (mucous production, endocrine differentiation) atypia in the different tumor areas were estimated. We have revealed different degree of histological heterogeneity of tumors depending of their histological type and influence of heterogeneity on vascular invasion. Tissue heterogeneity is more characteristic of intestinal type gastric carcinoma and its high degree leads to increase in vascular invasion (36,1% comparing with 18,8% in mild degree and 17,6% in moderate degree of tissue heterogeneity). In diffuse and mixed types of gastric carcinoma there is no certain linkage between frequency of vascular invasion and degree of tissue heterogeneity. The frequency of vascular invasion depends on cellular and functional heterogeneity (81,8 in high degree comparing with 46% in moderate degree and 37,9% in mild degree of cellular and functional heterogeneity).

Key words: gastric, carcinoma, histological heterogeneity, vascular invasion, epithelial-mesenchymal transition.

Введение. Рак желудка (РЖ) отличается высокой гетерогенностью как на молекулярно-генетическом уровне, так и в плане морфологических особенностей его, подчеркивается уникальность его по гетерогенности клеточного состава [11]. Высокая частота смешанных по гистологическому строению раков желудка найдена Даниловой И.А. [1]. В основе неоднородности опухоли могут лежать нарастание мутаций и эпигенетических изменений и соответствующих им особенностей морфологии в процессе прогрессии [10,18]. Гетерогенность может быть связана с развитием опухоли из стволовых клеток с последующим различным направлением дифференцировки [2,18,20], либо

приобретением опухолевыми клетками характера стволовых после эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [8]. Гистологическая гетерогенность опухолей может увеличивать частоту инвазии сосудов, что резко ухудшает прогноз [16], снижать чувствительность к различным видам терапии, включая самые современные [4,16]. В раке желудка частота и степень выраженности гетерогенности мало изучены. Нет исследований, посвященных оценке ее на тканевом, клеточном, функциональном уровне, а также влияния на инвазивные потенции опухоли.

Материал и методы исследования. Гистотопографически изучены 263 случая рака желудка, из

них 89 кишечного типа, 129 диффузного и 45 смешанного, что позволило выявлять изменения морфологии опухоли в процессе прогрессии от поверхностных слоев стенки желудка к глубоким и от центра к латеральным краям инвазии. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, для выявления секреции муцина альциановым синим при pH 2,6 и 1,0, ставилась PAS реакция; для обнаружения эндокринной дифференцировки проводилась импрегнация серебром по Гримелнусу и Массону, биогенные амины выявлялись окраской по Севки. На небольшом числе случаев (23) проводилось иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами фирмы ДАКО к панцитокератинам AE1/AE3, виментину, нейронспецифической энolahе, гастрину, хромогранину-А, антигену Ki-67 с системой визуализации En Vision. Степень выраженности атипизма на тканевом и клеточном уровне, функциональной активности клеток оценивалась полуколичественно как слабая, умеренная и выраженная. Наличие в разных участках опухоли, структур одной степени атипизма расценивалось как слабая гетерогенность, соответственно на тканевом, клеточном и функциональном уровне, двух из них одновременно – как умеренная, а всех трех – как выраженная гетерогенность. Критерием выраженности инвазивных потенций опухоли взята инвазия сосудов (лимфатических и/или кровеносных) опухоли, наличие в сосудах опухолевых эмболов.

Результаты и их обсуждение. Выделены критерии оценки гетерогенности рака желудка.

На тканевом уровне при наличии в опухоли только высокодифференцированной (ВДАК) и умереннодифференцированной аденокарциномы (УДАК) или только недифференцированного рака (перстневидноклеточного, мелкоклеточного, полиморфноклеточного – Рис 1а), случаи расценивались как слабо гетерогенные. При наличии в опухоли кроме одной из этих описанных структур еще участков с низкодифференцированной аденокарциномой (НДАК), криброзного, солидного строения случаи отнесены к умеренно гетерогенным на тканевом уровне (Рис 1б). При наличии в опухоли всех трех уровней тканевой дифференцировки – то есть высокой (ВДАК И УДАК), умеренной – (НДАК, солидных, криброзных структур), а также низкой степени тканевой дифференцировки (мелких групп, тяжелей и изолированных опухолевых клеток) случаи расценивались как резко гетерогенные на тканевом уровне (Рис 1в).

На клеточном уровне наличие в опухоли только клеток с мелкими, мономорфными, гиперхромными ядрами и большим количеством цитоплазмы (то есть с высокой степенью клеточной дифференцировки – Рис 1а, 1г) или только клеток с крупными светлыми или умеренно гиперхромными полиморфными ядрами и умеренным до малого количества цитоплазмы (т.е. умеренной степенью клеточной дифференцировки – Рис 1д), расценивалась как слабая гетерогенность на клеточном уровне. Сочетание в опухоли этих двух типов клеток или сочетание умеренной клеточной дифференцировки с низкой, то есть наличием резко полиморфных клеток с крупными, часто резко гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы расценивалось как умеренная гетерогенность опухоли на клеточном уровне

(Рис 1е). Случаи с наличием в опухоли клеток всех трех степеней дифференцировки, отнесены к группе с выраженной гетерогенностью на клеточном уровне.

Функциональная активность опухолевых клеток оценивалось по количеству продуцируемого ими муцина, а также по наличию и выраженности эндокринной дифференцировки. Наличие секреции муцина только одной степени выраженности без эндокринной дифференцировки (ЭКД), расценивалось как слабо выраженная гетерогенность на функциональном уровне. Наличие разной степени секреции муцина в одной опухоли (Рис 2а) или секреции муцина и наличие очаговой ЭКД или небольшого числа опухолевых клеток с ЭКД расценивалось как умеренно выраженная функциональная гетерогенность. Разная степень выраженности секреции муцина, включая высокую, и выраженности эндокринной дифференцировкой позволили говорить о высокой степени гетерогенности опухоли на функциональном уровне (Рис 2б). Полученные результаты о частоте различной степени выраженности гетерогенности в гистологических типах рака желудка на тканевом, клеточном и функциональном уровнях и частоте инвазии сосудов в них представлены в таблице 1.

В раке желудка кишечного типа при оценке гетерогенности на тканевом уровне частота инвазии сосудов незначительно возрастает от слабой (15,8 %) до умеренной (17,6%) гетерогенности, но резко увеличивается, практически вдвое, в группе с выраженной гетерогенностью (36,1%).

Рак желудка диффузного типа отличается более высокой по сравнению с кишечным типом частотой инвазии сосудов, но она не зависела от степени гетерогенности опухоли на тканевом уровне: незначительно возрастала от слабой (48,4 %) до умеренной гетерогенности (53,1 %), частота высокой гетерогенности в этом раке была слишком мала (2,4%), чтобы возрастание инвазивности (66,7 %) было достоверным.

В раке желудка смешанного типа не было случаев со слабой гетерогенностью на тканевом уровне, частота инвазии сосудов мало изменялась при переходе от умеренной (40 %) к выраженной гетерогенности (44,4 %). В раке желудка кишечного типа нарастание гетерогенности на тканевом уровне отражает его прогрессию. Мы наблюдали, увеличение тканевого атипизма по мере прорастания опухоли из слизистой оболочки в глубь. Реже встречались случаи, в которых переход от ВДАК к УДАК и даже недифференцированному раку можно было видеть на небольшом протяжении опухоли, вплоть до одного поля зрения (см. Рис 1в), т.е. вероятно происходила быстрая прогрессия. Появления очагов недифференцированного рака связана с мутацией генов, контролирующих клеточно-клеточную адгезию [12,19] и влияющих на инвазивность опухоли.

Рак желудка диффузного типа часто возникает в связи с мутацией или инактивацией CDH 1 гена, кодирующего молекулу клеточной адгезии E-кадгерин [7,19,21]. Поэтому он отличается более высокой, чем рак кишечного типа инвазивностью, которая не изменяется существенно, поскольку нет нарастания атипизма на тканевом уровне.

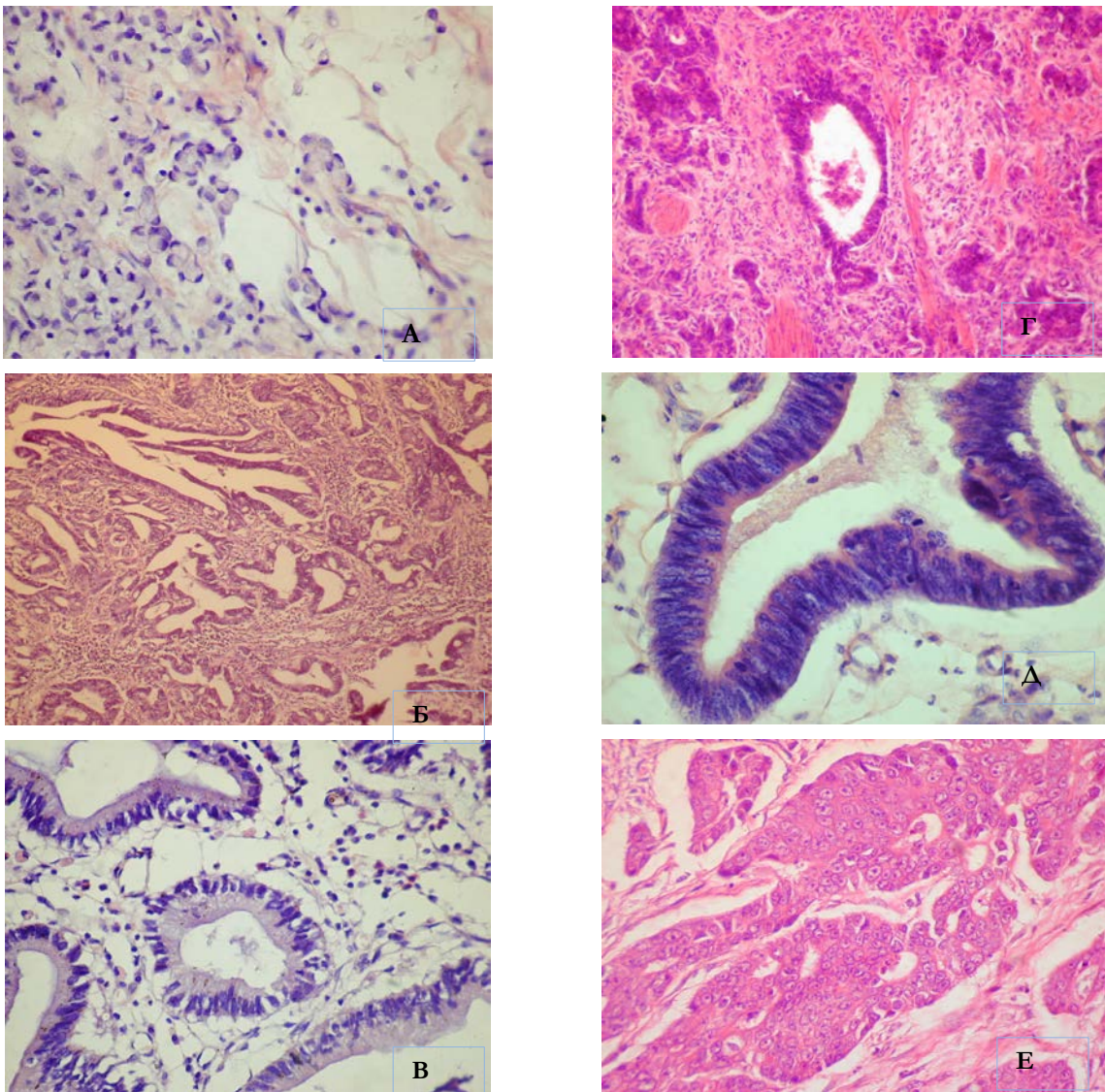


Рис 1. Гетерогенность РЖ на тканевом и клеточном уровне. а. Перстневидноклеточный рак, клетки обособлены. Выражен тканевой атипизм, слабая гетерогенность опухоли на тканевом уровне. Г-э. Ув. x 400 б. Умеренная гетерогенность на тканевом уровне: ВДАК, УДАК и НДАК. Г-э. Ув. x100 в. ВДАК, НДАК и недифференцированный рак с мелкими группами, единичными мелкими клетками в строме Г-э. Ув. x200 г слабо выраженный клеточный атипизм, слабая гетерогенность на клеточном уровне Г-э. Ув. x400 д. Умеренно выраженный клеточный атипизм, слабая клеточная гетерогенность на клеточном уровне Г-э. Ув. x400 е. умеренно и резко выраженный клеточный атипизм, умеренная клеточная гетерогенность Г-э. Ув. x400

Таблица 1. Зависимость частоты инвазии сосудов от выраженности гетерогенности рака желудка.

Тип рака желудка	Выраженность гетерогенности	Уровни гетерогенности					
		тканевой		клеточный		функциональный	
		всего случаев	из них с инвазией сосудов	всего случаев	из них с инвазией сосудов	всего случаев	из них с инвазией сосудов
Кишечный	слабая	19 сл 21,3%	3 сл 15,8%	48 сл 53,9%	10 сл 20,8%	42 сл 47,2%	9 сл 21,4%
	умеренная	34 сл 38,2%	6 сл 17,6%	36 сл 40,5%	12 сл 33,3%	43 сл 48,3%	11 сл 25,4%
	выраженная	36 сл 40,5%	13 сл 36,1%	5 сл 5,6%	-	4 сл 4,5%	2 сл 50%
Диффузный	слабая	62 сл 48%	30 сл 48,4	29 сл 22,5%	11 сл 37,9%	25 сл 19,4%	12 сл 48%
	умеренная	64 сл 49,6%	34 сл 53,1%	78 сл 60,5%	36 сл 46,1%	73 сл 56,6%	33 сл 45%
	выраженная	3 сл 2,4%	2 сл 66,7%	22 сл 17%	18 сл 81,8%	31 сл 24%	21 сл 67,7%
Смешанный	слабая	-	-	7 сл 15,6%	2 сл 28,6%	9 сл 20%	3 сл 33,3%
	умеренная	25 сл 55,6%	10 сл 40%	29 сл 64,4%	11 сл 37,9%	30 сл 66,7%	12 сл 40%
	выраженная	20 сл 44,4%	10 сл 50%	9 сл 20%	7 сл 77,8%	6 сл 13,3%	5 сл 83,3%

При оценке гетерогенности на клеточном уровне в раке желудка кишечного типа преобладала слабая гетерогенность (53,9%), когда отмечался только умеренный или только выраженный клеточный атипизм. Часто встречалась также умеренная гетерогенность клеточного состава (40,5%), когда одновременно, были клетки с высоким и умеренным атипизмом (24 случая), или реже (12 случаев) с умеренным и слабым атипизмом. Частота инвазии сосудов слабо возрастала от слабой (20,8%) к умеренной клеточной гетерогенности (33,3%), а случаев с высокой гетерогенностью на клеточном уровне было мало, всего 5 (5,6%) и в них не было инвазии сосудов. Следовательно, нет четкой зависимости инвазивности рака кишечного типа от выраженности гетерогенности опухоли на клеточном уровне.

В диффузном типе рака желудка гетерогенность на клеточном уровне чаще всего была умеренной (60,5%) при одновременном низком и умеренном атипизме клеток в опухоли, реже встречалась слабая гетерогенность (22,5%), еще реже встречалась выраженная гетерогенность (17%), когда появлялись резко атипичные опухолевые клетки. Частота инвазии сосудов незначительно возрастала в случаях с умеренной гетерогенностью (46 %) по сравнению со слабой гетерогенностью (37,9%), но резко увеличивалась при выраженной гетерогенности клеточного состава (81,8%).

В раке желудка смешанного типа, как и в диффузном, чаще всего встречались случаи с умеренной гетерогенностью клеток (64,4%), значительно реже с высокой (20 %) и низкой (15,6%). Частота инвазии также нерезко возрастала от слабой к умеренной гетерогенности (от 28,6% к 37,9%) и резко при выраженной клеточной гетерогенности (77,8%).

Рак желудка кишечного типа является неоднородным по механизму канцерогенеза. В большинстве случаев он возникает в результате мутации, активации онкогенов (c-erb-B2, K-ras) и инактивации генов – супрессоров (p53, APC) [13], что ведет к выраженной пролиферации клеток [3,7]. Высокую пролиферативную активность в нем, поли- и анеуплоидию клеток, то есть выраженный клеточный атипизм наблюдали и мы (Рис 2в). Но в части случаев, по данным литературы около 20 % [6,9], кишечный тип рака желудка развивается по мутаторному типу (с ошибками репликации RER и микросателлитной нестабильностью MSI). Такие раки отличаются клетками с мелкими одинаковыми ядрами близкими к диплоидному содержанию ДНК и низкой частотой метастазирования в лимфатические узлы. В нашем материале в 17 случаях рака кишечного типа были участки такого строения с низким клеточным атипизмом и низкой пролиферативной активностью (см. Рис 1г). Эти случаи вошли в группу с умеренной клеточной гетерогенностью (12 случаев) и высокой (5 случаев). Таким образом, повышение гетерогенности на клеточном уровне в раке кишечного типа связано не с прогрессией, а с различными путями канцерогенеза и это объясняет отсутствие зависимости инвазивности от возрастания гетерогенности.

В раке желудка диффузного типа, возникающего в результате мутации или инактивации E-кадгерина, по данным литературы ядра мелкие, пре-

имущественно диплоидные [5,9]. По мере прогрессии в раке диффузного типа возможна мутация генов-супрессоров (например, p53), активация и даже амплификация онкогенов (c-met, K-sam) [13], что может сопровождаться усилением пролиферации [17]. Мы наблюдали при общей низкой частоте количества Ki-67 положительных клеток резкое возрастание их числа клеток в крае инвазии опухоли (Рис. 2г). Следовательно, возрастание клеточного атипизма в диффузном типе рака, ведущего к увеличению клеточной гетерогенности, отражает его прогрессию и объясняет возрастание инвазивности.

Характерная для диффузного типа рака желудка мутация или инактивация в результате метилирования промотора CDH1-гена, кодирующего E-кадгерин, ведет к нарушению клеточно-клеточной адгезии и полярности клеток, которая во многом определяет эпителиальный фенотип их, утрата этих свойств ведет к появлению признаков эпителиально-мезенхимального перехода (или трансформации, трансдифференцировки – ЭМТ) [8, 15, 21]. В нашем материале в диффузном раке желудка, при инвазии в мышечный и субсерозный слой мы наблюдали наличие вытянутых фибробластоподобных опухолевых клеток, сохраняющих экспрессию цитokerатинов (Рис. 2д), продукцию муцина и нейроэндокринных гранул (Рис. 2б), иногда с экспрессией виментина в них и перстневидных клетках (Рис. 2е). Эти особенности диффузного типа рака желудка объясняют значительно более высокую инвазивность его по сравнению с кишечным типом, с одной стороны, и зависимость инвазивности от нарастания гетерогенности на клеточном уровне, которая обусловлена увеличением клеточного атипизма, как проявление прогрессии опухоли во многом обусловленной – ЭМТ, с другой стороны. Функциональная гетерогенность опухолевых клеток различных типов рака желудка чаще была умеренной. В раке желудка кишечного типа частота слабой функциональной гетерогенности приближалась к умеренной (47,2% и 48,3% соответственно). В диффузном и смешанном раке частота слабой функциональной гетерогенности была почти одинаковой (19,4% и 20 %) и значительно ниже, чем в кишечном типе. Выраженная гетерогенность функциональной активности опухолевых клеток чаще встречалась в раке диффузного типа (24 %), реже в смешанном (13,3%) и минимальной в кишечном типе (4,5%). Это связано с тем, что в диффузном раке опухолевые клетки часто продуцируют большое количество муцина, характеризуются выраженной эндокринной дифференцировкой, но по мере прогрессии, нарастания клеточного атипизма функциональная активность их снижается, и в опухоли возникают резкие колебания её. В раке желудка кишечного типа редко встречается высокая секреция муцина (слизистый рак) и эндокринная дифференцировка.

Рак желудка диффузного типа часто возникает в связи с мутацией или инактивацией CDH 1 гена, кодирующего молекулу клеточной адгезии E-кадгерин [7,19,21]. Поэтому он отличается более высокой, чем рак кишечного типа инвазивностью, которая не изменяется существенно, поскольку нет нарастания атипизма на тканевом уровне.

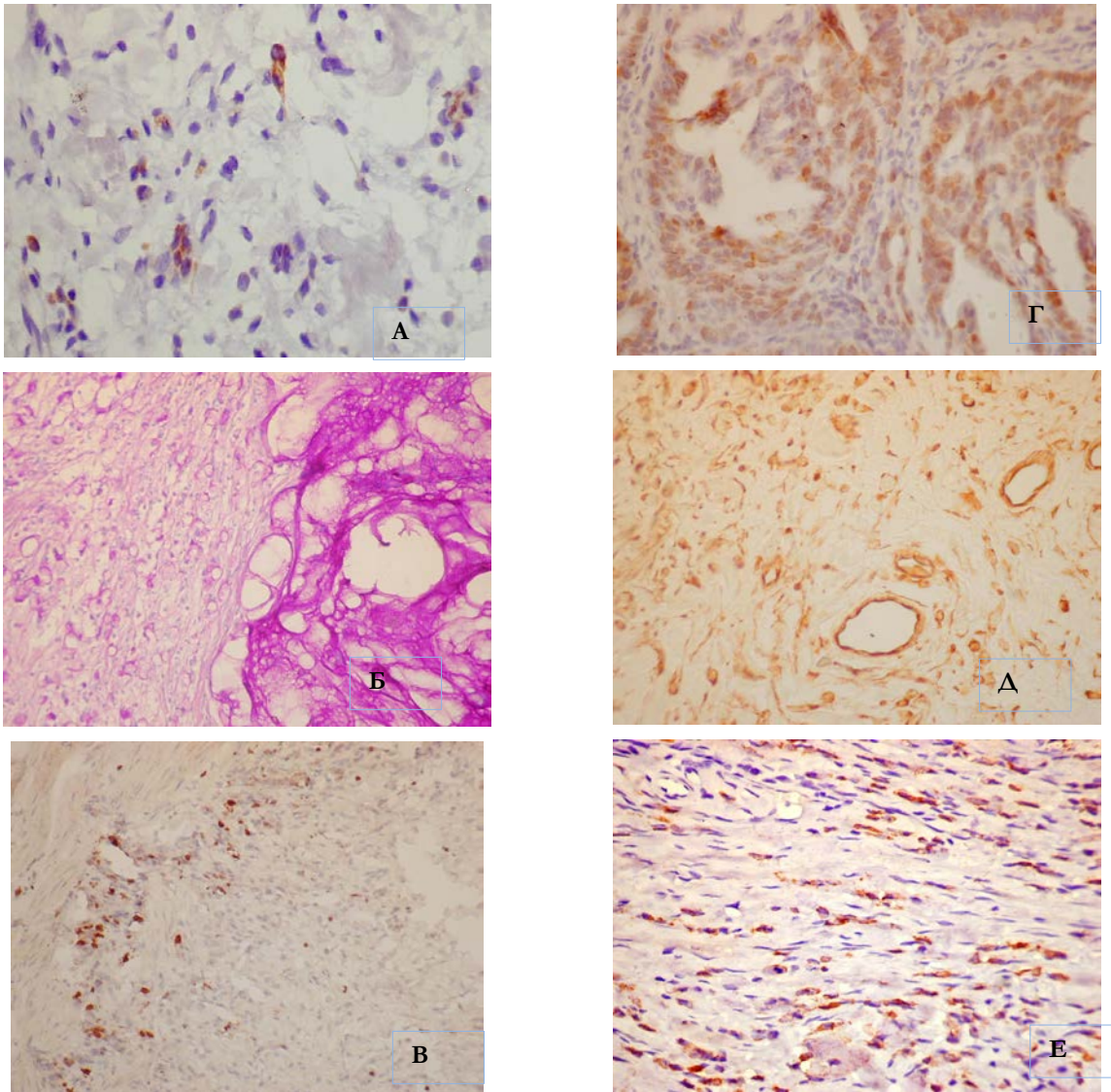


Рис. 2. Гетерогенность опухолевых клеток рака желудка по функциональной активности и иммуногистохимическим особенностям. а. Разное количество муцина в цитоплазме опухолевых клеток, большие внеклеточные скопления муцина, умеренная гетерогенность функциональной активности PAS-реакция, Ув. x200 б Гастрин положительные опухолевые клетки, отдельные из них вытянутые, отростчатые. Выраженная гетерогенность функциональной активности опухолевых клеток. Экспрессия гастрина. Ув. x400. в. Гетерогенность пролиферативной активности в раке кишечного типа, с преобладанием высокой. Экспрессия Ki-67 Ув. x400. г. Резкое увеличение числа пролиферирующих опухолевых клеток в крае инвазии диффузного рака желудка. Экспрессия Ki-67. Ув. x400 д. Экспрессия цитокератинов в вытянутых фибробластоподобных опухолевых клетках, панцитокератин, АЕ 1/АЕ 3, Ув. x400 е. Виментин-положительные вытянутые фибробласто-подобные и перстневидные опухолевые клетки. Ув. x400.

Степень функциональной гетерогенности влияет на инвазивность опухоли, резко возрастая в случаях с выраженной гетерогенностью по сравнению со слабой и умеренной (см. таблицу) во всех типах рака желудка. Высокую продукцию муцина в слизистом, перстневидноклеточном раках желудка связывают с агрессивным течением опухоли, частым метастазированием [22], выраженность эндокринной дифференцировки опухолевых клеток с ухудшением прогноза пациентов с такими опухолями [14]. Это может объяснить более высокую инвазивность рака диффузного типа по сравнению с кишечным типом. В кишечном типе высокая функциональная активность опухолевых клеток встречается редко, обычно в случаях с высокой функциональной гетерогенностью объясняя тенденцию к более

высокой инвазивности таких опухолей. В диффузном раке слабая и умеренная функциональная гетерогенность приводит к значительно меньшей частоте инвазии сосудов (48 % и 45,2%) чем высокая гетерогенность функциональной активности опухолевых клеток (67,7 %), когда появляются клетки с низкой функциональной активностью. Следовательно, сама по себе гетерогенность, отражая разные пути прогрессии опухоли в разных типах рака желудка, имеет значение для инвазивности опухоли.

Выводы: 1. Во всех случаях рака желудка имеется гетерогенность тканевой, клеточной структуры его и функциональной активности опухолевых клеток. Имеется зависимость степени выраженности гетерогенности от гистологического типа рака желудка и частоты инвазии со-

судов от различных видов гетерогенности в этих типах.

2. В раке желудка кишечного типа выраженная гетерогенность чаще встречается на тканевом уровне (40,5%), связана с возрастанием прогрессии опухоли и влияет на значительное увеличение частоты инвазии сосудов, до 36, 1% в сравнении со слабой и умеренной (15, 8% и 17, 6%). Выраженная клеточная гетерогенность встречается редко (5,6%), и отражает различия путей онкогенеза, не влияет на частоту инвазии сосудов.

3. В раке желудка диффузного типа редко встречается выраженная гетерогенность на тканевом уровне (2,4%), и она не влияет на частоту инвазии сосудов. Клеточная и функциональная гетерогенность чаще была умеренной степени выраженности (60,5% и 56,6 % соответственно) реже слабой (22,5% и 19,4%) и выраженной (17% и 24%), последняя сопровождается резким повышением частоты инвазии сосудов (81, 8% и 67,7% соответственно) по сравнению с умеренной гетерогенностью (46% и 45,2 %) и слабой (37, 9% и 48%).

4. Иммуногистохимическое исследование помогает понять причины гетерогенности на разном уровне, выявить дополнительные критерии ее, учитывая не только степень выраженности дифференцировки, но и направление ее (в частности эпителиально-мезенхимальную трансформацию).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Данилова И. А. К вопросу о клинико-морфологических вариантах рака желудка [Текст] / И. А. Данилова // Архив патологии. – 2005. – № 5. – С. 32-34.
2. Райхлин Н. Т. Гетерогенность популяции опухолевых клеток новообразований мягких тканей и возможные причины её развития [Текст] / Н. Т. Райхлин, Д. Катенкамп // Вопросы онкологии. – 1987 – № 3. – С. 7-16.
3. A prospective correlation of Lauren's histological classification of stomach cancer with clinicopathological findings including DNA flow cytometry [Text] / K. H. Lee, J. H. Lee, T. W. Kim [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2001. – V. 197, № 4. – P. 223-229.
4. Combining radioimmunotherapy with antihypoxia therapy 2-deoxy-D-glucose results in reduction of therapeutic efficacy [Text] / J. L. Dearling [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2007. – V. 13, № 6. – P. 1903-1910.
5. Comparison of the intratumor DNA ploidy distribution pattern between differentiated and undifferentiated gastric carcinoma [Text] / O. Sasaki, K. Soejima, D. Korenaga, Y Haraguchi, // Anal Quant Cytol. Histol. – 1999. – V. 21, № 2. – P. 161-165.
6. Distinct clinicopathologic and genetic profiles in sporadic gastric cancer with different mutator phenotypes [Text] / M. S.Wu, C. W. Lee, C. T. Shun, [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2000. – V. 27, № 4. – P.403-411.
7. E-cadherin gene (CDH1) promotor methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma [Text] / J. C. Machado, C. Ociveiza, R. Carvalho [et al.] // Oncogene. – 2001. – V. 20. – P. 1525-1528.
8. Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease [Text] / J.P. Thiery, H. Acloque, R. Huang, M. Nieto. // Cell. –2009.–V. 139, № 5 – P. 871-890.
9. Gross type-matched study of clinicopathologic features of advanced gastric carcinoma with replication error [Text] / G. H. Kang, B. H. Kim, T. J. Lee [et al.] // Pathol. Int. – 1999. – V. 49, № 12. – P. 1053-1059.
10. Intratumoral heterogeneity in microsatellite alterations in BRCA1 and PTEN regions in sporadic colorectal cancer [Text] / J.M. Garcia, R. Rodriguez, J. Silva [et al.] // Ann Surg. Oncol. – 2003. – V. 10, № 8. – P. 876-881.
11. Ming S. C. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions: a critical review [Text] / S. C. Ming // Gastric cancer. – 1998. – V.1, № 1. – P. 31-50.
12. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of gastric carcinoma: interactions between genetic alterations, cellular phenotype and cancer histology [Text] / R. Fiocca, O. Luinetti, L. Villani [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2001. – V. 48, № 42. – P. 1523-1530.
13. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review [Text] / W. Yasui, N. Oue, P. P. Aung [et al.] // Gastric Cancer. – 2005. – V. 8. № 2. – P. 86-94.
14. Morphological, molecular and prognostic of gastric endocrine tumors [Text] / E. Solcia, G. Rindi, S. Larosa, C. Capella [Text] // Microsc. Res. Tech. – 2000. – V. 48, № 6. – P. 339-348.
15. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition [Text] / D. C. Radisky // Journal of Cell Science. – 2005 – V. 118 – P. 4325-4326.
16. Song L. L. Cancer stem cells - an old idea that's new again: implications for the diagnosis and treatment of breast cancer [Text] / L. L. Song, L. Miele // Expert Opin. Biol. Ther. – 2007. – V. 7, № 4. – P. 431-438.
17. Soussi T. p53 alterations in human cancer: more questions than answers [Text] / T. Soussi // Oncogene. – 2007. – V. 26, № 15. – P. 2145-2156.
18. Stem cells and Helicobacter-induced gastric cancer: where do we stand at the end of 2006 [Text] / R. Pellicano, A. Smedile, G. Saracco, M. Rizzetto, // Panminerva Med. – 2006. – V. 48, № 3. – P. 175-179.
19. Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer [Text] / G. Tamura // World J Gastroenterol – 2006. – V. 12. – P. 192-198.
20. Vaish M. Mismatch repair deficiencies transforming stem cells into cancer stem cells and therapeutic implications [Text] / M. Vaish // Mol. Cancer. – 2007. – V. 6. – P. 26.
21. Wang H. D. CDH-1 germline mutations in hereditary gastric carcinoma [Text] / H. D. Wang, J. Ren, L. hang // World J. Gastroenterol. – 2004. – V. 10, № 21. – P. 3083-3093.
22. Woo L. S. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma [Text] / L. S. Woo, D. Y. Kim, S. K. Kim // Dig. Surg. – 2002. – V. 19, № 4. – P. 286-290.

Надійшла 15.11.2010 р.

Рецензент: доц. В.М.Волошин