

ПУТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА.

¹Дубинина В.Г., ^{1,2}Лукьянчук О.В., ^{1,2}Машуков А.А., ²Орел Н.А.,
¹Биленко А.А., ²Згура А.Н., ¹Максимовский В.Е.

¹*Одесский национальный медицинский университет*

²*КУ Одесский областной онкологический диспансер*

Исследование взаимосвязи выраженности тех или иных гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров до сих пор носит в значительной степени умозрительный, теоретизированный характер, оставаясь «кабинетной наукой».

Популяция опухолевых клеток неоднородна, имеются субпопуляции клеток в различных стадиях клеточного цикла, с различной чувствительностью к химиотерапевтическим режимам [1]. Различия между хемонаивными и предлеченными раками (формирование лекарственной устойчивости) мотивируют к получению повторных биопсий и стимулируют постепенное внедрение иммуногистохимического исследования не только удаленных операционных препаратов, но и иммуноцитохимического изучения биоптатов опухолей [2], в т.ч. при раке желудка.

Введение в клиническую практику молекулярной классификации рака желудка [3], наподобие той, которая ныне широко используется при раке молочной железы, делает это направление поиска актуальным.

Уже доступны моноклональные антитела для более широкого исследования микросателлитной нестабильности при РЖ [4]:

Mismatch Repair Protein (MLH1) – антитела ES05

Mismatch Repair Protein (MSH2) – антитела 25D12

Mismatch Repair Protein (MSH6) – антитела PU29

Mismatch Repair Protein (PMS2) – антитела M0R4G.

Все вышесказанное означает перспективность этого направления для анализа даже не в лабораторных, а полевых, клинических условиях.

Имуногистохимические исследования выполнялись для оценки степени экспрессии белковых продуктов p53, VEGFR-3, Ki67 [5], Her2^{new}. Одним из самых важных фактов экспрессии Her2^{new} при раке желудка является более мягкий подход для признания маркера положительным, по сравнению с раком молочной железы [6]. В нашем исследовании маркер

«++» считался положительным. В то время как для рака молочной железы необходимым является критерий «+++».

Перспективным, но не включенным в наше исследование, маркером является Her1 или, как его называет сегодня EGFR. Мы имеем одно наблюдение РЖ с мутацией данного гена и экспрессией соответствующего белкового продукта.

Материалы и методы.

При анализе данных через поисковую систему PubMed и Google Scholar получено следующее количество поисковых запросов:

- `gastric cancer her2/new` – 165 (189) ссылок
- `gastric cancer p53` – 2102 (210 000) ссылки
- `gastric cancer VEGFR` – 263 (19800) ссылки
- `gastric cancer VEGF-C` – 137 (9960) ссылок
- `gastric cancer Ki-67` – 733 (31300) ссылки

Распределение больных РЖ с экспрессией различных факторов было интересно с точки зрения выраженности того или иного маркера в группах. p53+ (49,52%), VEGFR-3+ (43,56%), Ki67+ (33,33%), Her2/new+ (62,22%) больных имели высокую и умеренную степень гистологической дифференцировки от всех ИГХ тестов, имевших положительную экспрессию. Высокий уровень erbB2 конкретно для данной выборки больных являлся синонимом менее агрессивного течения; в противоположность остальным трем показателям. *Почти то же самое, что и для рака молочной железы: Her2/new+, в отличие от тройных негативных раков, все-таки был более благоприятной формой течения (Her2, генетический вид РМЖ, наряду с люминальным А и В типами).*

Подсчет велся не от всех 188 больных, а только от всех позитивных, а потом от всех негативных. p53 – (22,89%), VEGFR-3 – (35,63%), Ki67 – (65,79%), Her2/new – (34,96%) больных имели высокую и умеренную степень гистологической дифференцировки, от всех ИГХ тестов, не имевших экспрессии вообще. Исследовательская работа иногда сопряжена с тем, что какие-то результаты вообще невозможно объяснить, или не хватает данных. Например, ясно почему митотический индекс у большей части g1+g2 больных был менее 30. Такие опухоли медленнее делятся, медленнее прогрессируют, являются более «доброкачественными». Очевидно, что из-за низкого потенциала агрессии, больных с VEGFR-3-позитивными опухолями здесь было меньше. То же самое относится и к еще одному «фактору генетической нестабильности» — белку p53.

p53+ (50,48%), VEGFR-3+(56,43%), Ki67+(66,67%), Her2\new+ (37,78%) больных имели низкую степень или вообще отсутствие гистологической дифференцировки от всех ИГХ тестов, имевших положительную экспрессию (плохой прогноз). Более агрессивные низкодифференцированные опухоли накапливали большее количество белков p53, VEGFR-3 и имели гораздо худшие показатели митотической активности. ИГХ анализ не является генетическим, и по нему нельзя судить о степени мутантности например p53 и о каких именно мутациях шла речь. Иммуногистохимия давала косвенную информацию. Если белка p53 становилось много, значит имеет место повышенная экспрессия гена TP53. Это можно было использовать наряду с обычными гистологическими маркерами.

p53– (77,11%), VEGFR-3– (64,37%), Ki67– (34,21%), Her2\new– (65,04%) больных имели низкую степень или вообще отсутствие гистологической дифференцировки, от всех ИГХ тестов, не имевших экспрессии вообще. Из группы отрицательных негативных значений маркеров наибольшее впечатление произвело то, что *отсутствие erbB2 совпадало с анаплазией опухолей.*

Выводы.

1. Современное бурное молекулярно-генетическое развитие онкологической науки создает предпосылки для более индивидуального воздействия на опухоль.

2. Обширность иммуногистохимических и генетических данных, получаемых при обследовании больных, рано или поздно выльется в более глубокое понимание биологии рака желудка, в том числе в планировании хирургической операции у конкретного больного.

3. Увеличение доступности полногеномного секвенирования в ближайшие (3–5 лет) сроки выведет изучение генетики рака желудка и индивидуализацию лечения на новый уровень.

Литература.

1. Kanayama K., Imai H., Yoneda M., Hirokawa Y.S., Shiraishi T. (2016) Significant intratumoral heterogeneity of human epidermal growth factor receptor 2 status in gastric cancer: A comparative study of immunohistochemistry, FISH, and dual-color in situ hybridization. *Cancer Sci. Apr;107(4):536-42.* doi: 10.1111/cas.12886. Epub 2016 Feb 19.

2. Amato M., Perrone G., Righi D. et al. (2016) HER2 Status in Gastric Cancer: Comparison between Primary and Distant Metastatic Disease. *Pathol Oncol Res.*, 30: 1-7.

3. Chen T., Xu X.Y., Zhou P.H.. (2016) Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin J Cancer*. May 27;35(1):49. doi: 10.1186/s40880-016-0111-5. Review. PMID:27233623.
4. Laghi L., Bianchi P., Malesci A. (2008) Differences and evolution of the methods for the assessment of microsatellite instability. *Oncogene*. 27:6313–6321. doi: 10.1038/onc.2008.217. [PubMed] [Cross Ref].
5. Huang G., Chen S., Wang D., Wang R., Lin L., Chen S., Wang L., Huang Q. (2016) High Ki67 Expression has Prognostic Value in Surgically-Resected T3 Gastric Adenocarcinoma. *Clin Lab*. 62(1-2):141-53.
6. Sheffield B.S., Garratt J., Kalloger S.E., Li-Chang H.H., Torlakovic E.E., Gilks C.B., Schaeffer D.F. (2014) HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. *Arch Pathol Lab Med*. 138(11):1495-502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.