

*А. А. Машуков***МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**Одесский национальный медицинский университет
КУ Одесский областной онкологический диспансер

Рак желудка остается актуальной проблемой в мире из-за его высокой распространенности и агрессивности. Стабильно высокая смертность характерна для РЖ, ее уровень занимает третье место в мире как у мужчин так и у женщин, уступая лишь смертности при раке легкого. В мире ежегодно регистрируется 989 000 случаев заболевания РЖ, на которые приходится 738000 смертельных исходов. [1]. РЖ встречается у мужчин в 1,5-2,5 раза чаще, чем у женщин, эта статистика характерна для всех стран мира. [2] РЖ имеет крайне неудовлетворительный прогноз.

РЖ относится к заболеваниям, которые очень часто выявляются на поздней стадии, когда хирургическое лечение, как правило, нецелесообразно. Около 60 % больных на момент постановки диагноза имеют III или IV стадии РЖ. [3] При первичном обращении 2/3 больных во всем мире имеют запущенные формы РЖ, кроме того до 65 % имеют неоперабельную форму РЖ или отдаленные метастазы. Пятилетняя выживаемость составляет 25-27%, в Японии 60 %. [4]. Химиотерапия улучшает среднюю выживаемость больных с неоперабельным и / или метастатическим РЖ. Но на сегодняшний день нет комбинации химиотерапии, чтобы признать ее «золотым стандартом»[5]. В Украине впервые выявленный РЖ у 30-40 % больных в запущенной IV стадии, у 20 % больных проводить оперативное лечение уже невозможно[6].

Ранний РЖ в Японии составляет 50-56 % в общей доле благодаря государственной программе скрининга РЖ, при этом во всех других странах мира этот показатель не превышает 20 %. Однако и в Японии по-прежнему до 80% пациентов, перенесших резекцию, имеют локорегионарные или отдаленные рецидивы.

Выявление раннего РЖ на начальных стадиях позволяет предупредить прогрессирование заболевания, возможно вылечить с помощью радикальной гастрэктомии [7].

Ранняя диагностика позволяет добиться пяти- и десятилетней выживаемости у 90-95 % больных [8].

При РЖ с метастазами в регионарные лимфотические узлы показано хирургическое лечение. При отдаленных метастазах лучшим считается проведение паллиативных операций, позволяющих обеспечить качество жизни.[9].

Современные методы позволяют определить опухоль и степень ее дифференцировки, распространенность, размер опухоли, морфологические параметры и глубину прорастания новообразования, степень инвазии, локализация образования, гистологический тип [10]. Но спрогнозировать клиническое течение, возможность излечения, исхода выбранного лечения, просчитать показатель выживаемости на сегодняшний день до конца не возможно. Требуется дальнейшее изучение прогностических и диагностических возможностей биологических онкомаркеров РЖ [11].

Исследование взаимосвязи выраженности тех или иных гистологических и иммуногистохимических маркеров до сих пор носит в значительной степени умозрительный, теоретизированный характер, оставаясь «кабинетной наукой». Его клиническое значение раскрывается в основном при прогнозировании химиотерапии или

скрининга. Значимая экспрессия her2/new – назначение трастузумаба, лапатиниба [12]; мутированный ген EGRF – назначение эрлотиниба, gefитиниба, афатиниба; транслокации EML4-ALK – кризотиниба; транслокации BCR-ABL – иматиниба; «дикий» тип генов тирозинных киназ K-RAS и N-RAS – предикторы эффективности терапии цетуксимабом и панитумумабом [13], серин-треониновой киназы B-RAFwt – вемурафенибом; наличие мутации генов CDH-1, BRCA-1, MLH1 [14], MLH3, MSH-2, MSH-6, PMS-1 – аутосомно-доминантное наследование предрасположенности к раннему РЖ и т.д. В процессе разработки находятся новые терапевтические «мишени»: ингибиторы ЦОГ-2 (имеются сообщения об эффективности аспирина при мутированном PIK3CA[15]), металлопротеиназы [16], теломераза, фарнезилтрансфераза [17].

ЦОГ-2 (COX-2), наряду с VEGFR-3 (VEGF-C) считается фактором прогноза при раке желудка [18]. Имеется целый ряд сообщений о прогностической роли маркера HER-2 при РЖ [19, 20, 21, 22].

Экспрессия ERCC1 упоминается как предиктор чувствительности к оксалиплатину [23] при раке желудка.

Уровень информационной РНК (mRNA – messenger RNA) гена BRCA-1 при раке желудка в клинических исследованиях имел негативную корреляцию по отношению к чувствительности РЖ к цисплатину и положительную – по отношению к чувствительности к таксанам. Имеется описанный в литературе случай успешного излечения BRCA-1 положительного метастатического РЖ с поражением печени доцетакселом [24], см. рис. 1.

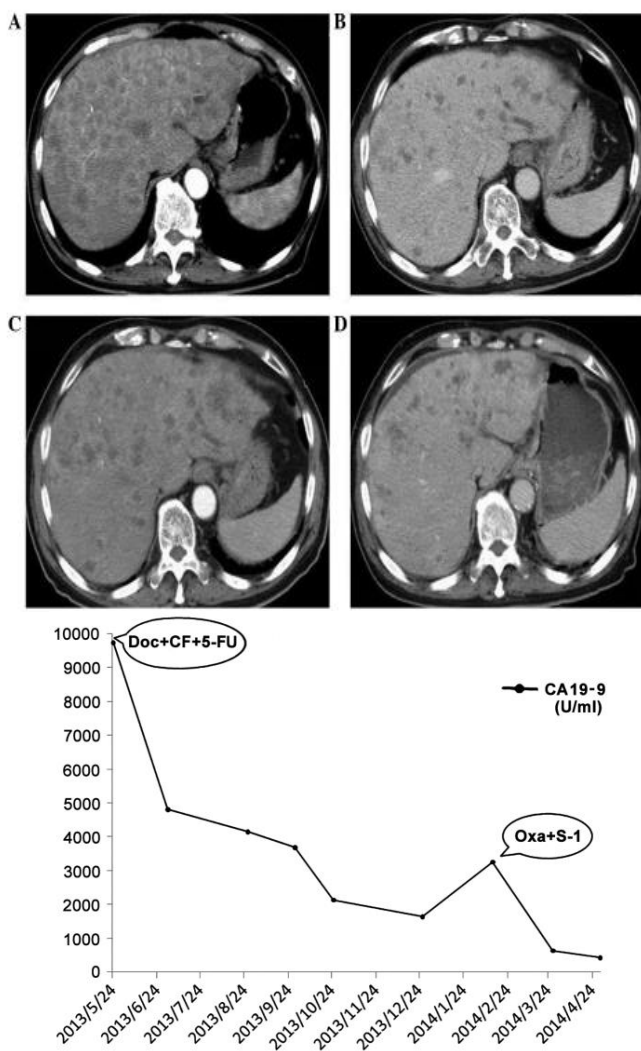


Рис. 1. Полная клинико-инструментальная регрессия у больного с BRCA-1 положительного метастатического РЖ с поражением печени на фоне терапии доцетакселом.

Jong Gwang Kim [25] описывает следующие молекулы-мишени, актуальные при распространенном РЖ (2013 год):

1. Моноклональные антитела к рецептору EGFR (cetuximab/panitumumab).
2. Ингибиторы тирозиновой киназы EGFR (erlotinib/gefitinib).
3. Моноклональные антитела к рецептору Anti-HER-2 mAbs (trastuzumab).
4. Ингибиторы тирозиновой киназы HER-2 TKI (lapatinib)
5. Моноклональные антитела к фактору роста Anti-VEGF (bevacizumab).
6. Моноклональные антитела к рецептору Anti-VEGFR (ramucirumab).
7. Ингибиторы тирозиновой киназы рецептора VEGFR (sunitinib / sorafenib / cediranib / apatinib).
8. Everolimus – ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin), Akt pathway.
9. Onartuzumab – моноклональные антитела к hepatocyte growth factor receptor (HGFR), кодируемому онкогеном c-Met.

И некоторые другие молекулы, еще находящиеся на этапе клинических испытаний. Продолжается мультицентровое исследование KEYNOTE-012 (1b фаза), посвященное перспективности иммунотерапии пембролизумабом у больных распространенным PD-L1+ РЖ [26].

Генетическое тестирование для индивидуализации программы скрининга здоровых людей, - хотя и достаточно дорогостоящее, - делается всего однократно за весь период жизни (полноэкзомное секвенирование). Популяция же опухолевых клеток неоднородна, имеются субпопуляции клеток в различных стадиях клеточного цикла, с различной чувствительностью к химиотерапевтическим режимам [27]. 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 биоптатов опухолей [28], в т.ч. при раке желудка.

Введение в клиническую практику молекулярной классификации рака желудка [29], наподобие той, которая ныне широко используется при раке молочной железы, делает это направление поиска актуальным.

The Cancer Genome Atlas Research Network предлагает молекулярную классификацию РЖ: 1. опухоли положительные на вирус Эпштейна-Барра, которые отображают текущие мутации PIK3CA, крайней гиперметилированием ДНК и амплификации JAK2, CD274 (также известный как PD-L1) и PDCD1LG2 (также известный как PD-L2) - (9%); 2. микросателлитные нестабильные опухоли, которые показывают повышенную частоту мутаций, в том числе мутаций генов, кодирующих онкогенные белки - 22%; 3. genomically стабильные опухоли, которые характерны для диффузного гистологического варианта и мутаций RHOA или слияния с участием Po-семейных ГТФ активации белков - 20% 4. опухоли с хромосомной нестабильностью, которые показывают заметное фокусное усиление рецепторов тирозинкиназ. - 50%. Идентификация этих подтипов обеспечивает дорожную карту для стратификации и испытаний таргетной терапии пациента. (Atlas Research Network, 2014).

Итак, генетическая классификация рака желудка включает четыре разновидности опухолей [30, 31]:

1. Генетически стабильный рак.
2. Микросателлитно-нестабильный.
3. Хромосомно-нестабильный рак желудка.
4. Эпштейн-Барр вирус-ассоциированный РЖ.

Например, при т.н. хромосомно-нестабильном раке желудка (CIN) наблюдается амплификация гена TP53 (короткое плечо 17 хромосомы) и онкогена her2/new (длинное плечо 17 хромосомы) – соответственно при иммуногистохимическом исследовании будут экспрессированы белки p53 и erbB2 (CD 340), см. рисунки №2 и №3. Chromosome instable gastric cancer (CIN) составляет примерно 50% всех злокачественных эпителиальных опухолей желудка, поэтому исследование этих двух маркеров представлялось эффективным.

Три других генетических формы РЖ представлены микросателлитно нестабильным раком (MSI) [32, 33]; генетически стабильным раком («рак Наполеона» [34] – CDH-1 индуцированный, белковый продукт E-кадгерин) или как его еще называют

«кадхериновым» РЖ; и Эпштейн-Барр (EBV) вирус-индуцированным раком желудка [35, 36], в котором наблюдается экспрессия гена из другого сигнального каскада эпидермального рецептора EGRF, - PI3K или PIK3CA, - фосфоинозитол-3-киназы.

Наиболее часто наблюдаемой мутацией при микросателлитно нестабильном РЖ является т.н. «умолкание» (silencing) главного гена репарации ДНК – MLH1. Выключение других генов репарации – MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 (хотя, строго говоря, все гены-супрессоры считаются генами репарации, например BRCA) наблюдается реже.

При CIN чаще имеет место интестинальная форма РЖ по классификации Лорена, при GS (генетически стабильный, кадхериновый вариант) – диффузный тип РЖ. Считается, что именно из-за дефицита или дефектности «межклеточного цемента» E-кадгерина при диффузном РЖ раньше наступает гематогенная диссеминация. MSI связан с гиперметилированием [37] наиболее активных участков ДНК – CpG-островков (участков, где цитозин предшествует гуанину). Имеются отдельные сообщения о большей чувствительности этой генетической категории к химиотерапии иринотеканом. EBV-рак наиболее часто поражает антральный отдел желудка.

Генетический анализ MSI является единственным, который как представляется, может быть использованным в качестве хирургического фактора прогноза, т.к. классическая химиотерапия, особенно у пожилых пациентов, в случае MSI не перспективна [38]. Данный вид опухолей проявляют выраженную локальную иммуносупрессивную активность [39, 40]. Поэтому, как и EBV-РЖ, MSI-РЖ считается перспективным для назначения новых иммунологических препаратов (PD-L1/ PD-L2: ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) [41].

Уже доступны моноклональные антитела для более широкого исследования микросателлитной нестабильности при РЖ [42]:

Mismatch Repair Protein (MLH1) – антитела ES05

Mismatch Repair Protein (MSH2) – антитела 25D12

Mismatch Repair Protein (MSH6) – антитела PU29

Mismatch Repair Protein (PMS2) – антитела M0R4G.

В частности Е. Н. Имянитов так комментирует важность анализа MSI для химиотерапии и его особенную значимость для хирургической онкологии:

1. Большинство микросателлитных - нестабильных карцином (MSI-H KPP, РЖ, РЭ входят в синдром Линча) являются спорадическими. [43, 44].

2. Наследственный колоректальный рак (KPP) поражают относительно молодых субъектов, спорадические же случаи MSI-H (H – high, высокий уровень нестабильности) накапливаются у пациентов пожилого возраста. Наследственные раки возникают из-за мутационной инактивации MLH1, MSH2, PMS2 или MSH6; спорадические опухоли MSI-H обычно возникают в результате метилирования промотора гена MLH1, который может быть следствием широко распространенных нарушений эпигенетической регуляции ("methylator фенотипа"). По неизвестной причине, BRAF мутации происходят только в спорадических, но не в наследственных MSI-H опухолях [45].

3. Хотя MSI-H опухоли низкодифференцированы, они, как правило, характеризуются благоприятным течением заболевания. В частности, MSI-H опухоли демонстрируют относительно низкую частоту рецидивов после хирургического вмешательства [46, 47]; в соответствии с этим, только 4% местно-распространенных KPP имеют MSI-H фенотип [48, 49]. В результате, случаи MSI-H исключительно редки в исследованиях, связанных с метастатическим раком, поэтому прямая клиническая оценка их химиочувствительности является весьма сложным. Большинство данных ответа на лечение для случаев MSI-H является производным от адьювантной терапии, где надежная дифференцировка между прогнозируемой и прогностической значимостью данного параметра не всегда возможна.

4. Чувствительность MMR-дефицитных клеток к различным противоопухолевым препаратам является предметом многочисленных лабораторных исследований. Важно иметь в виду, что естественные раковые клетки с MSI-H имеют исключительно высокую частоту мутаций и, следовательно, накапливается значительное количество "вторичных" генетических поражений; в зависимости от спектра генов-мишеней, эти вторичные повреждения могут существенно изменить ответ на терапию [50]. Кроме того, инактивация различных MMR генов, например, MSH2 и MLH1, может привести к различным моделям химиочувствительности [51].

5. Большинство доклинических исследований указывают на резистентность MSI-H клеток к 5-фторурацилу (5-FU) [48, 52]. MSI-H статус также ассоциируется с низкой чувствительностью к цисплатину, карбоплатину, 6-тиогуанину, однако эти соединения в любом случае не используются для лечения KPP [48, 51-53]. В то время как MMR-дефицитность связана с нечувствительностью к цисплатину [54, 55, 56] и карбоплатину, препарату третьего поколения оксалиплатину. Результаты нескольких исследований показали специфическую чувствительность MSI-H клеток к иринотекану; было показано, что ответ на топоизомеразу I может быть опосредован наличием вторичных мутаций в генах MRE11 и Rad50 [53]. Метотрексат является селективным ингибитором MSH2-дефицитных клеток; MLH1-дефектные клетки не показали специфическую чувствительность к этому соединению [57, 51].

6. Существует консенсус в литературе, что у пациентов MSI-H не пользуются 5-фторурацил в основе адьювантной терапии [58]. Некоторые сообщения предполагают даже худший результат по сравнению с пролеченными пациентами; ПХТ может поставить под угрозу естественный иммунный ответ на MSI-H клеток [48, 59, 60]. Адьювантная химиотерапия пациентов с наследственными случаями KPP также продемонстрировала отсутствие выгоды от 5-фторурацила [61]. Учитывая улучшенный прогноз MSI-H опухолей, по общему мнению, адьювантная терапия должна быть опущена для MSI-H KPP [48, 62, 63]. Комбинация 5-фторурацила с оксалиплатином была недавно включена в руководящие принципы для адьювантной терапии III стадии KPP; так как только несколько MSI-H пациентов в настоящее время доступны, то пока невозможно сделать выводы из существующих наборов данных [64, 65]. Опыты с иринотеканом не квалифицировали этот препарат для использования в адьювантной терапии; Однако, анализ подгруппы пациентов с MSI-H показал, что эта специфическая категория пациентов могут получить выгоду от добавления иринотекана к фторурацилу и лейковорину [66].

7. Данные об использовании химиотерапии для распространенных MSI-H раков ограничены несколькими небольшими исследованиями. Лян и др. [67] и Brueckl и др. [68] сообщили об улучшении отклика микросателлитно нестабильного KPP к 5-фторурацилу. Существует противоречивая информация относительно роли статуса MSI в определении ответа на комбинацию терапии 5-фторурацилом и оксалиплатином [69-71]. Несколько докладов продемонстрировали большую частоту отклика MSI-H для иринотекана [72-74], хотя это утверждение было оспорено недавнем исследовании Ким и др. [75].

Учитывая вышесказанное, MSI-H раки соответствуют достаточно нередкой клинической ситуации, выражаемой словами: «как при таких размерах опухоли до сих пор нет отдаленных метастазов?» (в противоположность, например, когда метастазы множественные, а первичной опухоли не удается найти вообще). При этом гистологически такие раки имеют наихудшие показатели агрессивности гистологии. Они низкодифференцированные, Inf γ микроскопической опухолевой инфильтрации, прорастают в окружающие структуры и могут иметь *множественные* метастазы в регионарные лимфоузлы. При этом, после их удаления, как уже было неоднократно сказано, процент рецидива достаточно низкий.

Еще одной, выявленной недавно, генетической особенностью РЖ является принадлежность части больных (не более 5%) к т.н. «синдрому Анжелины Джоли» [76]: наследственно передаваемой мутации одного из аллелей гена BRCA-1. Другими заболеваниями, относящимся к этому синдрому, является рак молочной железы и рак яичников. Делеция оставшегося здорового аллеля (LOH – loss of heterosigosity, потеря гетерозиготности) ведет ко второму виду наследственного РЖ (первый – CDH1-ассоциированный). Т.к. все наследственные раки относятся к доминантно наследуемым, данная мутация проявляется в относительно раннем возрасте (до 50 лет).

Также, как и для BRCA-ассоциируемого рака молочной железы, наличие амплификации этого гена при РЖ означает резистентность к химиотерапевтическим режимам на основе таксанов [77] и антрациклинов и *чувствительности* к митомицину С [78], цисплатину и PARP-ингибиторам (поли-АДФ-рибоза-полимераза ингибиторы: парибы [79]), перспективность иммунотерапии [80]. Her-2neu позиционируется не только как фактор чувствительности к терапии трастузумабом, но и чувствительности терапии эпирубицином, доксорубицином [81], липосомальным доксорубицином.

Все выше сказанное означает перспективность этого направления для анализа даже

не в лабораторных, а полевых, клинических условиях.

Иммуногистохимические исследования выполнялись для оценки степени экспрессии белковых продуктов p53, VEGFR-3, Ki67 [82], Her2/new (рисунок №4 и №5). Одним из самых важных фактов об экспрессии Her2/new при раке желудка является более мягкий подход для признания маркера положительным, по сравнению с раком молочной железы [83]. В нашем исследовании маркер «++» считался положительным. В то время как для рака молочной железы необходимым является критерий «+++».

Ki67 – ядерный антиген, окраска антителами на который имеется в случае наличия клеток, находящихся в пролиферативной фазе клеточного цикла (G1, S, G2, M). Он также считается митотическим индексом. Renault-Llorca установили [84], что больные, опухоли которых экспрессируют Ki67 больше, чем у 50% клеток, имеют значительный развития рецидива заболевания (не местного, а именно клинического рецидива). Экспрессию Ki67 в исследовании связывали с чувствительностью к химиотерапии доцетакселом [84]. В нашем исследовании положительным считалась экспрессия у более 30% клеток. Использованный реактив – моноклональные антитела MIB-1.

VEGFR-3 и его росткового фактора VEGF-C ассоциирован с очень плохим прогнозом при раке желудка [85]. Наконец, VEGFR-3 является не обычным маркером того дефектного неоангиогенеза, который происходит в опухоли (образование сосудов без перicyтов, только эндотелиоциты). VEGFR, также как и Ki67 не может быть использован в качестве фактора прогноза терапии: назначение бевацизумаба не требует выполнение данного анализа [86]. VEGFR-3 (VEGF-C) является фактором, который может быть использован для анализа процесса образования новых лимфатических сосудов в самой опухоли и вокруг нее – т.к. называемого лимфангиогенеза [87, 88]. В нормальной ситуации VEGFR3 экспрессируется эндотелием ранних эмбрионов.

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

Патогенез РЖ отличается своей многоступенчатостью и разнообразием генетических патологий – мутациях в генах, геномах и хромосомах, эпигеномное ремодулирование хромосом.

Канцерогенез кишечного и диффузного типов РЖ по молекулярно-генетическим показателям имеет отличия. Для интестинального РЖ характерна мутация p53, уменьшение экспрессии p27, процесс малигнции от предракового состояния до развития интестинального РЖ включает экспрессию циклина E и мутацию c-met гена, амплификация Her2. При диффузном РЖ наблюдаются тоже мутация p53, мутация или потеря E-кадгерина и другие мутации [89].

Агрессивность опухолевого процесса при РЖ в значительной степени определяется состоянием слизистой. На молекулярном уровне за этот процесс отвечают онкогены и мутация генов супрессоров, гиперэкспрессия эпидермального фактора роста (EGFR, HER2), сосудистый фактор роста (VEGFR) [90].

Луд А. Н. исследовал связь молекулярно-биологический маркеров ECRC1, HER 2/new, Ki-67 и клиническое течение РЖ, гистологический тип опухоли, резистентность химиотерапии [91].

Одним из видов хромосомной нестабильности является амплификация гена HER2. Это трансмембранный белок с молекулярной массой 185 kDa и он относится к рецепторам эпидермального фактора роста. При РЖ частота мутации достигает 20 % [92].

Иммуногистохимический анализ белков, участвующих в клеточном цикле, таких как ядерный антиген пролиферирующих клеток и p53, степень их экспрессии является прогностическим в современной онкологии [93].

В регуляции клеточной пролиферации, дифференцирования, апоптоза и ангиогенеза принимает участие ген c-MYC- протоонкоген. Экспрессия c-myc позитивные ядро и экспрессия c-myc позитивные цитоплазмы характерны для аденокарциномы с дифференциацией G3 [94].

Науке известны некоторые прогностические методы оценки риска возникновения осложнений течения РЖ. Но они достаточно неоднозначны. Очевидно, что для более полной картины молекулярно-генетических изменений слизистой желудка при РЖ целесообразно использовать не один маркер, а панель биологических маркеров, отвечающих

за разные этапы канцерогенеза. На сегодняшний день нет абсолютных маркеров, позволяющих определить РЖ, но ценность в уточнении диагноза, дополнительная помощь в выборе оптимального лечения несомненно принадлежит молекулярным маркерам [95].

А.А. Налётов, Т.А. Нелюбова, Ю.В. Солнцева, Н.М. Карпова, [96] 2015 изучали роль рецепторов эпидермального фактора роста, пролиферативной активности, сосудистого эндотелиального фактора роста в механизме канцерогенеза, возможность фармакологической коррекции молекулярных механизмов пролиферативных (гиперпластических) процессов, исследовали связь частоты выявления и определения уровней рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР), антигена Ki-67, мутаций онкогенов с агрессивностью опухолевого процесса прогнозом результатов лечения. Всем больным было проведено хирургическое лечение и полихимиотерапия. Уровень экспрессии антигена Ki-67 в клетках опухоли определяли методом иммуногистохимического анализа сразу после оперативного вмешательства и после проведения лечения, с применением полихимиотерапии по классической схеме. Наибольшее значение Ki-67 отмечено при низкодифференцированных опухолях. Наибольшее значение рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) и сосудистого эндотелиального фактора роста отмечено у больных с низкодифференцированной аденокарциномой с высокими значениями Ki-67, p53, что указывает на агрессивный и метастатический характер опухоли. Молекулярно-генетический анализ, проведенный после комбинированного лечения, показал существенное снижение значений мутации генов Ki-67, p53, рецепторов эпидермального фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста. Авторы считают, что мутационный статус по парафиновым образцам опухоли и плазме крови, уровень EGFRs и VEGFRs, индекс пролиферативной активности Ki-67 можно использовать в качестве маркеров для определения эффективности и полноты лечения.

Прогноз пятилетней выживаемости пациентов с РЖ после оперативного лечения в зависимости от гистологического типа опухоли изучал Лазарев А. Ф., Климачев, Зорькин В. Т. и др., 2010. Он исследовал биомолекулярные маркеры Ki-67, PCNA, p53 и уровень ангиогенеза [97].

Уровень экспрессии Ki-67 анализировали, используя поликлональные антитела (MIB 1), уровень PCNA – моноклональные антитела PC 10, а p53 – моноклональные антитела DO 7. При отчетливом ядерном окрашивании клеток (в активных участках без некроза максимального мечения), опухоль считалась «маркер позитивная». Количество внутриопухолевых микрососудов сосудов определяло внутриопухолевую неоваскуляризацию.

В результате исследования авторы пришли к выводу, что при повышении порогового значения Ki-67 более 50 % прогноз пятилетней выживаемости пациентов РЖ после оперативного лечения снижается. При Ki-67 меньше 50 % наблюдался лучший прогноз пятилетней выживаемости, и соответствовал 48,4 %. Экспрессия маркера PCNA, не превышающая 60 %, соответствовала наилучшему прогнозу пятилетней выживаемости, и соответствовал 52,6 %.

В результате исследования авторы отмечают отсутствие связи маркера p53 с прогнозом пятилетней выживаемости. Количество внутриопухолевых микрососудов (ВОМС) может служить прогностическим фактором. При ВОМС меньше трех пятилетняя выживаемость достигает 44 % 10,1, а когда ВОМС уровень пятилетней выживаемости снижается до 29,4 % 7,8.

В исследовании также изучалось сочетание нескольких маркеров. Так, в группе пациентов, имеющих самые низкие показатели послеоперационной выживаемости (при этом опухоль имела большие значения глубины инвазии, присутствовали регионарные метастазы), наблюдалось сразу несколько показателей выше определенного порога, чаще имелось сочетание ВОМС, PCNA и Ki-67, иногда p53. ИМ PCNA наблюдалось в 80 % случаев, Ki-67 в 60 % случаев. В группе пациентов с наивысшими показателями выживаемости, 5 лет и выше, несколько показателей сразу не фиксировались. При этом показатели ИМ PCNA выше порогового значения были в 52 % случаев, а Ki-67 в 29 % случаев.

Зорькин В. Т. [98], 2010 изучали экспрессию биомолекулярных маркеров Her2/new, Ki-67, p53, в аденокарциномах желудка с различной степенью дифференцировки с метастазами в регионарные лимфотические узлы. В результате исследования экспрессия

p53 была достоверно выше в карциноме без метастазов - $64 \pm 6,4\%$, чем в карциномах с метастазами в регионарные узлы - $16 \pm 6,3\%$. При этом наблюдалось возрастание плотности ВОМС, усиление экспрессии Her2/new, увеличение количества раковых клеток, меченных Ki-67, что может в прогнозировании течения заболевания. Чем выше индекс Ki-67 тем ниже значение относительной выживаемости. Лучшая выживаемость $48,4\% \pm 9$ наблюдался при Ki-67 не больше 50%. Когда значение Ki-67 превышает 50% наблюдается снижение 5-летней выживаемости до $21,4\% \pm 7,9$. Маркеры Ki-67 и PCNA коррелируют с выживаемостью при РЖ. Продолжительность жизни в послеоперационный период имеет связь с Ki-67 и PCNA, экспрессия этих маркеров выше в группе с меньшим значением выживаемости. Уровень экспрессии маркеров Ki-67 и PCNA значимо выше в группе с непродолжительным периодом жизни после операции по сравнению с больными с продолжительным периодом послеоперационной жизни.

Базась В.М. [99], изучая 150 историй болезни, исследовал комплекс молекулярных белков, их сочетания при разных фенотипах опухоли, стадиях РЖ. Было отмечено, что при ранних формах РЖ наблюдается экспрессия белка Vcl-2 и молекул межклеточной адгезии. При III и IV стадиях РЖ наблюдается экспрессия p53, Her-2/neu и VEGF. Экспрессия E-кадгерина и α -катенина наблюдается в случаях метастазов в регионарные лимфотические узлы. При экспрессии p53, β -катенина и VEGF – опухоль с метастазами в регионарные лимфотические узлы, но отдаленные метастазы отсутствуют. Когда наблюдается экспрессия Vcl-2 и VEGF, характерно серьезное (T4) поражение слизистой желудка. Экспрессия E-кадгерина и α -катенина при пониженных значениях p53, Vcl-2 и VEGF является благоприятным прогнозом при РЖ.

А.С. Зенюков, Т.Ф. Боровская, И.С. Стилиди, и др., [100] гетерогенность РЖ определяется экспрессией E-cad, MMP-2, MMP-9, p53, EGFR, c-erbB-2, установлены иммуногистохимическими методами. Риск лимфогенного метастазирования зависит от размера опухоли (больше 4 см) и гиперэкспрессии vcat, а риск лимфогенного микрометастазирования от гиперэкспрессии MMP-9 и c-erbB-2. Отсутствие или редукция E-cad, гиперэкспрессия vcat, мембранная экспрессия EGFR, c-erbB-2, p53 указывают на повышенный метастатический статус, понижается уровень общей и безрецидивной выживаемости больных. Лимфогенное метастазирование и глубина инвазии являются независимыми признаками неблагоприятного прогноза.

Прослеженные тенденции как в доступности онкогенетических маркеров, так и в их значимости делают более свежим ощущение перспективы дальнейшего развития онкологической науки. Обилие ежемесячно появляющихся доступных экспериментальных, практических, исследовательских результатов заставляет находиться в обновляющемся потоке медицинской информации. Углубление практической онкологии в генетическую, молекулярную сферу лишь короткое время выглядит отвлеченной от реальностей жизни схоластикой; тут же принося в повседневную клиническую практику новые, еще более эффективные инструменты в борьбе за жизни пациентов. Выход «кабинетной науки» в люди является событием, полезным как для практикующего онколога, так и для пациента.

Литература:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
2. Халилова У. А. Рак желудка / У. А. Халилова, Е. М. Скворцова, В. В. Скворцов // Медицинская сестра. – 2015. – N 1. – С. 12–16.
3. Костюкевич О. И. Ранняя диагностика злокачественных заболеваний желудочно–кишечного тракта / О. И. Костюкевич, Ю. Я. Карагодина // Русский медицинский журнал. – 2011. – N 19. – С. 1213–1216.
4. Технические аспекты лапароскопической дистальной резекции желудка с D2–лимфодиссекцией / К. Суда, В. А. Кащенко, К. Ишикава [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – N 3. – С. 43–57.
5. HER2/neu testing for anti–HER2–based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer / С. Gymez–Martin, E. Garralda, M. J. Echarri [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2012. – Vol. 65, N 8. – P. 751–757.

6. Левик Е. Н. Прогностическое значение иммуногистохимического маркера HER2/NEU у пациентов, радикально прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии / Е. Н. Левик // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – N 2 (83). – С. 44–46.
7. Douglass H. O. Gastric adenocarcinoma: management of the primary disease / H. O. Douglass, D. R. Nava // *Seminars in Oncology*. – 2002. – Vol. 12. – P. 32–45.
8. Зорькин В. Т. Исследование биомолекулярных маркеров и активности неоангиогенеза при раке желудка: автореф. Дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук // Томск, 2010. – 29 с.
9. Кошель А. П. К вопросу о целесообразности выполнения паллиативных операций при неоперабельном раке желудка / А. П. Кошель, Г. К. Жерлов, Е. Б. Миронова // *Паллиативная медицина и реабилитация*. – 2005. – № 2. – С. 56а–56.
10. Comparison of Prognostic MicroRNA Biomarkers in Blood and Tissues for Gastric Cancer / W. Yan, L. Qian, J. Chen [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 7, N 1. – P. 95–106.
11. Оценка молекулярнобиологических маркеров в лечении больных раком желудка / А. А. Налётов, Т. А. Нелюбова, Ю. В. Солнцева, Н. М. Карпова // *Тюменский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 17, N 3. – С. 25–27.
12. De Silva N., Schulz L., Paterson A., Qain W., Secier M., Godfrey E., Cheow H., O'Donovan M., Lao-Sirieux P., Jobanputra M., Hochhauser D., Fitzgerald R., Ford H. (2015) Molecular effects of Lapatinib in the treatment of HER2 overexpressing oesophago-gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer*. Nov 3;113(9):1305-12. doi: 10.1038/bjc.2015.342. Epub 2015 Oct 20. PMID:26484410.
13. Cidon E.U., Ellis S.G., Inam Y., Adeleke S., Zarif S., Geldart T. (2013) Molecular targeted agents for gastric cancer: a step forward towards personalized therapy. *Cancers (Basel)* 5(1):64–91. doi: 10.3390/cancers5010064.
14. Kawata S., Yashima K., Yamamoto S., Sasaki S., Takeda Y., Hayashi A., Matsumoto K., Kawaguchi K., Harada K., Murawaki Y. (2015) AID (activation-induced cytidine deaminase), p53 and MLH1 expression in early gastric neoplasms and the correlation with the background mucosa. *Oncol Lett*. 10(2):737-743.
15. Liao X., Lochhead P., Nishihara R. et al. (2012) Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med*, 367: 1596-1606.
16. Герштейн Е.С., Ли С.Н., Рябов А.Б. и др. (2009) Сравнительное иммуноферментное исследование матричных металлопротеиназ-2, -7, -9 и их тканевого ингибитора 2 типа в опухолях и плазме крови больных раком желудка. *Бюлл. эксп. биол. мед.*, 148(12): 660-663.
17. Ayril-Kaloustian S., Salaski E.J. (2002) Protein farnesyltransferase inhibitors. *Curr Med Chem.*, 9(10): 1003-1032.
18. Hong-Feng Gou, Xin-Chuan Chen, Jiang Zhu, Ming Jiang, Yu Yang, Dan Cao, and Mei Hou. (2011) Expressions of COX-2 and VEGF-C in gastric cancer: correlations with lymphangiogenesis and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30(1): 14. PMID: PMC3037339 (полнотекстовая).
19. Ananiev J., Gulubova M., Manolova I., Tchernev G. (2011). Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. Article (PDF Available) in *Wiener klinische Wochenschrift* 123(13-14):450-4.
20. Jørgensen J. T., Hersom M. (2012) HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer* 3:137-144. doi:10.7150/jca.4090 (полнотекстовая).

Список литературы содержит 100 наименований. Полная версия находится в редакции.

Работа поступила в редакцию 28.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования