

УДК 616.33-006, 6-07-08:577.21

**АШКАЗАН ЗАЛАЛ ШИШИГИНИН ДИАГНОЗДООНУ ЖАНА ДАРЫЛООНУ  
ЖАКШЫРТУУДАГЫ МОЛЕКУЛЯРДЫК БИОЛОГИЯНЫН ЖЕТИШКЕНДИКТЕРИ**  
(АДАБИЯТТЫ ОБЗОРЛОО)**Бакиров Н.Д.**

Улуттук онкология жана гематология борбору

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** Онкогеналардагы, шишик басып туруучу геналардагы, клетканын циклын жөнгө салуучулардагы, адгезив молекулалардыгы көп баскычтуу канцерогенез процессине тартылган ДНКны ондоо геналардагы генетикалык сыныктар туралуу азыркы маалыматтар жалпыланган. Бул геналар тарабынан коддолгон белоктордун өзгөчөлүктөрү ашказан залал шишиги клеткаларындагы иммуногистохимия ыкмалары менен аныкталат жана рак клеткалары биологиялык активдүүлүгүнүн өзгөчө көрсөткүчү болуп эсептелинет. Ашказан залал шишигин эрте диагноз коюу жана ооруну прогноздоо максатында атайын молекулярдык белгилерин колдонуу мүмкүнчүлүгү талкуулананууда.

**Негизги сөздөр:** ашказан залал шишиги, молекулярдык жагдайлар, ген мутациясы, иммуногистохимия.

**ДОСТИЖЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ В УЛУЧШЕНИИ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА**  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**Бакиров Н.Д.**

Национальный центр онкологии гематологии при МЗ КР

г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** Обобщены современные данные о генетических поломках в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК вовлеченных в многоступенчатый процесс канцерогенеза. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими методами в клетках рака желудка и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Обсуждаются возможности использования специфических молекулярных маркеров для ранней диагностики рака желудка и прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** рак желудка, молекулярные факторы, мутации генов, иммуногистохимия.

**ACHIEVEMENTS OF MOLECULAR BIOLOGY IN  
IMPROVING DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF STOMACH CANCER**  
(REVIEW OF LITERATURE)**Bakirov N.D.**

National Hematology Oncology Center at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

**Abstract.** Modern data on genetic breakdowns in oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulators, adhesion molecules, DNA repair genes involved in the multistage carcinogenesis process are summarized. The features of expression of proteins encoded by these genes can be detected by immunohistochemical methods in cells of stomach cancer and serve as specific indicators of the biological activity of cancer cells. The possibility of using specific molecular markers for early diagnosis of gastric cancer and a prognosis of molecular factors is discussed.

**Key words:** stomach cancer, molecular factors, gene mutations, immunohistochemistry.

В мире рак желудка является второй по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний. Наиболее высока (35-85 случаев на 100 тыс. населения) заболеваемость в Японии, Китае, Корее, странах Южной и Центральной Америки, а также в Восточной Европе,

включая бывший СССР. Мужчины заболевают примерно в 2 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет [6]. Хотя в большинстве стран в основных возрастных группах в последние десятилетия наблюдается постепенное снижение частоты заболевания

раком желудка, абсолютный мировой показатель (более 1 млн. человек новых случаев в год) практически не меняется и является причиной, по меньшей мере 750 тысяч случаев смерти в год во всем мире [1]. По сводным статистическим данным доля больных раком желудка в Кыргызстане с III и IV стадией составила соответственно 58.7 и 27.4%, а летальность на 1-м году после постановки диагноза - 76.6% [5].

В западно-европейских странах, в России большинство пациентов в момент обращения за медицинской помощью имеют местно-распространенный рак желудка: в Великобритании у 44% больных определялась глубина инвазии pT3, в Германии и США у 59% и 67% больных соответственно, в момент обращения диагностирована III или IV стадия заболевания [15]. В условиях местной распространенности опухолевого процесса радикальность оперативных вмешательств составляет примерно 50%, более того, 5-летняя выживаемость равна 30% вследствие развития локорегионарных рецидивов и системного прогрессирования заболевания. При этом преобладают агрессивные морфологические формы РЖ (низкодифференцированная, перстневидноклеточная и муцинозная аденокарциномы), характеризующиеся инфильтративным ростом, ранней лимфогенной и перитонеальной диссеминацией и низкой резектабельностью [13, 30]. Результаты лечения распространенных форм РЖ остаются неудовлетворительными: средняя продолжительность жизни больных после операции составляет 13—32 мес. [14, 29], пятилетняя выживаемость — 10—26% [32, 36]. Использование адьювантной химиотерапии и лучевой терапии, по данным большинства рандомизированных исследований, не приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения [16, 17]. Становится очевидным, что при помощи комплексного метода невозможно кардинально изменить существующие результаты лечения рака желудка, что делает актуальным поиск новых подходов к лечению данного заболевания.

В настоящее время проводится активный поиск дополнительных маркеров, которые предсказывают высокий риск опухолевой прогрессии. Правильная оценка биологических факторов, коррелирующих с метастатическим и инвазивным потенциалом опухоли, прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных, так и при местно-распространенных и диссеминированных формах рака

желудка [8].

Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных задач онкологии. Основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов послужило открытие наблюдаемых в процессе развития и прогрессии опухоли структурных и функциональных изменений онкогенов и генов-супрессоров [10]. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими методами в клетках рака желудка и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток.

В литературе описаны данные об экспрессии иммуногистохимических маркеров (E-cadherin, *cer-2* (HER-2/*neu*), MMP-9, p53 и др.) при различных локализациях опухолей [26, 30, 38, 40].

Некоторые исследования подтверждают независимую прогностическую ценность экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток, E-кадгерина, зон ядрышкового организатора, васкуляризации опухоли, эндотелиального фактора роста сосудов, коррелирующих с повышенной биологической агрессивностью рака желудка [19, 20, 27, 39, 42]. Важное прогностическое значение имеет определение индекса апоптоза в опухолевой ткани [2, 18, 39]. Пятилетняя выживаемость больных с высокими значениями данного показателя составляет 82%, у пациентов с низкими его значениями — 60% [18].

**Эпителиальный кадгерин** (E-кадгерин; кодируемый CDH1) относится к семейству классических кадгеринов. Это трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется в различных тканях и играет роль в Ca<sup>2+</sup>-зависимой межклеточной адгезии. Изначально был описан как молекула клеточной адгезии в печени кур, и как увоморулин у мышей. Назван E-кадгерином Такеичи и коллегами в начале 1980-ых годов [31, 34].

Его роль – обеспечение нормальной архитектуры эпителиальных клеток и формирование тканей. Помимо этого, он выступает в роли гена-супрессора при опухолевом росте и опухолевой прогрессии. Клетка-клеточная адгезия – необходимое условие для поддержания взаимосвязи между клетками и сохранения структуры ткани. Также, это имеет большое значение в процессах туморогенеза. E-кадгерин обеспечивает клетка-клеточный контакт на базально-боковых

поверхностях и является отличительным признаком слоев эпителиальных клеток [32, 35, 37]. Многие исследования рака желудка были сосредоточены на семейных случаях и на ассоциированных с ними генетическими мутациями. CDH1 мутации наиболее часто встречаются при диффузном раке желудка, регистрируясь в 50% наблюдений. Повреждения CDH1, включая LOH, точечные мутации и гиперметилирование наблюдается в 29% случаев рака желудка без семейной истории [33]. Случаи структурным повреждением CDH1 демонстрируют худшие показатели выживаемости [26]. Снижение уровня E-кадгерина так же коррелирует с большей частотой смертности от инвазий, метастазов в лимфатические узлы и увеличения стадии заболевания [8]. Согласно данным, в некоторых семьях с предрасположенностью к раку желудка, E-кадгерин играет важную роль опухолевого супрессора, предотвращая развитие заболевания.

**Ядерный антиген пролиферирующих клеток.** Определение клеточной пролиферативной активности клеток дает важную информацию относительно диагностики и прогноза некоторых типов опухолей. Усиление клеточного деления может быть одним из первых индикаторов опухолевой трансформации, что приведет к развитию рака. Актуальным на данный момент является иммуногистохимический анализ белков, которые экспрессируются во время клеточного цикла. Одними из таких белков являются ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и tumor protein 53 (p53) [14, 41]. Белок PCNA впервые выделен К. Miyachi et al. в 1978 г. из сыворотки крови больных системной красной волчанкой [3]. PCNA осуществляет прямую роль в синтезе ДНК, действует как координатор множества различных функций, включая репарацию ДНК, предупреждение ДНК от повреждений, участие в контроле клеточного цикла, сборке хроматина. Несмотря на то, что PCNA – это ядерный белок, некоторые работы рассматривают возможность действия PCNA в цитоплазматическом и внеклеточном пространстве, где он влияет на апоптоз [11] и гликолиз [12]. Возможно, PCNA может служить маркером для определения степени агрессии опухолевого процесса, в частности, при раке желудка.

Белок p53 открыт в 1979 г. D. Lane и L. Crawford. Этот белок кодирует ген tp53, который обозначается как ген опухолевой супрессии. Этот ген может мутировать и вызывать различные опухоли. В здоровых клетках белок p53 быстро

распадается и не может быть определен иммуногистохимически. Мутации гена p53 повышают стабильность кодируемого белка [14], поэтому белок p53 удобно изучать в опухолевых клетках. Кроме того, считают, что положительная иммуногистохимическая реакция на белок p53 обусловлена обнаружением именно мутантного протеина p53. К. Maedera et al. (1994) исследовали пролиферативную активность злокачественных опухолей желудка с использованием иммуногистохимических маркеров PCNA и индекса пролиферативной активности Ki-67 [42]. При этом авторы показали, что у пациентов с инвазией опухоли в мышечном слое показатели PCNA были значительно выше, чем при инвазии опухоли в слизистом и подслизистом слоях. Кроме того, показатели маркера PCNA становились выше с увеличением стадии опухолевого процесса [15]. Также в ряде исследований показано, что высокие показатели экспрессии Ki-67 и PCNA при раке желудка с метастазами в регионарные лимфатические узлы [10, 43].

**Эпидермальный фактор роста** относится к группе ростовых факторов, участвующих в механизмах контроля инвазии, неоваскуляризации и пролиферации опухолей. Наряду с другими онкогенами, супрессорными генами и секреторными белками он является перспективным маркером биологического поведения опухоли. Факторы роста стимулируют рост и пролиферацию клеток путем активации специфических рецепторов на их поверхности, что приводит к генерированию рецептором митогенного сигнала [12]. Онкоген HER2 (erbB-2) был первоначально идентифицирован в опухолях молочной железы. Амплификация и гиперэкспрессия данного гена является относительно специфическим событием для карцином молочной железы и практически не встречается в опухолях других локализаций. Рак желудка представляется одним из немногих исключений: активация HER2 отмечается примерно в 10-15% злокачественных новообразований этого органа и коррелирует с агрессивным течением заболевания [11]. По данным разных авторов при раке желудка гиперэкспрессия белка и амплификация гена HER2 выявляются в 9–38% случаев [21, 22, 25]. Гиперэкспрессия HER2 является фактором неблагоприятного прогноза. По данным разных исследований, амплификация гена HER2 у больных РЖ коррелирует с низкими показателями общей выживаемости [23,24]. В исследовании D.Park и соавт. 5-летняя выживаемость радикально

оперированных больных раком желудка с HER2-положительным статусом опухоли составила 21% и была в 3 раза ниже данного показателя при HER2-отрицательном статусе опухоли (63%,  $p < 0,05$ ) [28]. Для оценки HER2-статуса при раке желудка используют методики, принятые при РМЖ (ИГХ, флуоресцентная гибридизация in situ — FISH), однако опухоли желудка отличаются более высокой частотой неполного мембранного окрашивания при ИГХ по сравнению с опухолями молочной железы. Иммуногистохимическое определение HER2-статуса является валидированным методом.

В настоящее время принято считать, что пациентам с EгB-2/HER2-положительными опухолями следует рекомендовать более интенсивные режимы химиотерапии, чем без повышенной экспрессии этого онкогена. Особый интерес исследование продукции этого рецептора стало вызывать после появления препарата герцептин (трансзумаб), представляющего собой гуманизированные антитела к HER2, и необходимости индивидуализации назначения этого препарата. В ряде исследований продемонстрировано беспрецедентное увеличение медианы общей выживаемости больных HER2-положительным распространенным раком желудка и пищеводно-желудочного пере-

хода. Исследование было разработано для оценки эффективности и безопасности Герцептина в комбинации со стандартной химиотерапией в 1-й линии лечения HER2-положительного распространенного рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. Герцептин в сочетании с химиотерапией достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (до 16 мес.) всех пациентов с HER2-положительным статусом опухоли (ИГХ3+ и/или FISH+)[8].

Таким образом, достижения в молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние на понимание природы инициализации и прогрессирования злокачественных образований, в том числе и при раке желудка. Изучение экспрессии иммуногистохимических маркеров рака желудка может быть важным для лучшего понимания течения и прогнозирования заболевания, в основе которых находится комплекс генетических нарушений, определяющих свойство неконтролируемого роста и способность к метастазированию. Дальнейшее изучение этой проблемы позволит улучшить результаты комплексного лечения рака желудка, как при ранних, так и распространенных, диссеминированных ее формах.

#### **Литература:**

1. Алиев А.Р, Р.С. Зейналов Р.С. Роль расширенно-комбинированных операций в лечении рака желудка // СТМ | 2011 – 4.
2. Белявская В.А., Вадосанидзе В.К., Смирнова О.Ю., Каракин Е.И., Савкин И.В., Гервас П.А., Чердынцева Н.В., Воевода М.И. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм кодона 72 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 2. С. 205–209.
3. Белковец В, Ф., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: Современные молекулярно-генетические данные // Сибирский онкологический журнал. 2014 №2(62).
4. Георгиев Г.П. Механизмы образования раковых клеток. Как нормальная клетка превращается в раковую // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 4. – С. 17–22.
5. Давыдов М.И., Аксель е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009.
6. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д.

Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 1. С. 4–10.

7. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. М.: Научный мир. 2000. С. 26–30;
8. Зенюков А.С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза при раке желудка. Автореферат дисс.к.м.н. М. 2011.
9. Ена И.И., Шаназаров Н.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака желудка // Журнал: фундаментальные исследования №10 2011 (часть 1) Медицинские науки.
10. Лазарев А. Ф. Экспрессия Ki-67 и p53 при дисплазии и раке желудка / А. Ф. Лазарев, В. В. Климачев, А. М. Авдалян // Архив патол. — 2006. -Т. 68, №3.-С. 6-10
11. Луд А.Н, Вахабова Ю.В., Семенов Н.Н., Ганьшина И.П., Степанова Е.В. Значение HER-2/NEU при раке желудка // Современная онкология №02 2010.
12. Пивень Н.В. Бураковский А.И. Прохорова В.И., Красный С.А. Шишло Л.М. // Эпидермальный фактор роста и его рецепторы как перспективные клиничко - диагностические и

- прогностические маркеры онкопатологии. Онкологический журнал, Т.8, №1 (29), 2014.
13. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка // Сибирский онкологический журнал.
  14. Чанг В.Л., Иванников Ф.Ф., Булычева, Огнерубов А. Роль пролиферирующего ядерного антигена и p 53 в опухолевом процессе при раке желудка. // Н. Вестник ТГУ, т.20, вып.1, 2015.
  15. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. // Рос. онкол. журнал. — 1996. — N 2. — С. 18—22.
  16. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Bordogna J. et al. // Proc. ASCO. — 2000. V. 19. — Abstr. 934.
  17. Hallissey M.T., Dunn J.A., Ward L.C., Allum W.N. // Lancet. — 1994. — V. 343. — P. 1309.
  18. Ikeguchi M., Cai J., Yamane N. et al. // Cancer (Philad.). — 1999. — V. 85. — P. 2329—2335(40)
  19. Chen C.N., Cheng Y.M., Lin M.T. et al. // Ann. Surg. — 2002. — V. 235. — P. 512—518.
  20. Kakeji Y., Maehara Y., Sumiyoshi Y. et al. // Surgery. — 2002. — V. 131. — P. 548—554
  21. Kameda T, Yasui W, Yoshida K et al. Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB2 expression and the gene amplification.//Cancer Res 1990; 50: 8002–9.
  22. Jain S, Filipe M, Gullick W et al. C-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinomas: an immunohistochemical study on archival material. Int J Cancer 1991; 48: 668–71.
  23. Yonemura Y, Ninomiya I, Oyohama S et al. Expression of cerbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Cancer 1992; 67: 2914–8.
  24. Ohguri T, Sato Y, Koizumi W et al. An immunohistochemical study of cerbB-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the cerbB-2 protein really a prognostic indicator? Int J Cancer 1993; 53: 75–9.
  25. Lee E, Cibull M, Strodel W et al. Expression of HER-2/neu oncoprotein and epidermal growth factor receptor and prognosis in gastric carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 235–9.
  26. Lazar D, Taban S, Ardeleanu C, Dema A, Sporea I, Cornianu M, Vernic C. The immunohistochemical expression of E-cadherin in gastric cancer; correlations with clinicopathological factors and patients' survival.// Rom J Morphol Embryol. 2008;49(4):459-67.
  27. Maturri L., Biondo B., Cazzullo A. et al. // Anticancer Res. — 1998. — V. 18, N 4B. — P. 2819—2825.
  28. Park D et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. Dig Dis Sci 2006; 51: 1371–9.
  29. Reis E., Kama N.A., Doganay M. et al. // Hepatogastroenterology. — 2002. — V. 49. — P. 1167—1171.
  30. Roukos D.H. // Cancer Treat. Rev. — 2000. — V. 26. — P. 243—255.
  31. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin,  $\beta$ -catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. Cancer Metastasis Rev 2009;28:151–66.
  32. Berx G, Staes K, van Hengel J, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). Genomics 1995; 26:281–9.
  33. Nollet F, Kools P, van Roy F. Phylogenetic analysis of the cadherin upefamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members. J Mol Biol 2000;299:551–72.
  34. Blaschuk OW, Sullivan R, David S, et al. Identification of a cadherin cell adhesion recognition sequence. Dev Biol 1990;139:227–9.
  35. Shapiro L, Fannon AM, Kwong PD, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins. Nature 1995;374:327–37.
  36. Saiura A., Umekita N., Inoue S. et al. // Hepatogastroenterology. — 2002. — V. 49. — P. 1062—1065.
  37. Yap AS, Niessen CM, Gumbiner BM. The juxtamembrane region of the cadherin cytoplasmic tail supports lateral clustering, adhesive strengthening, and interaction with p120ctn. J Cell Biol 1998;141:779–89.
  38. Miyachi K., Fritzler M.J., Tan E.M. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells // J. Immunol. 1978. V. 121 (6). P. 2228-2234.
  39. Tao K., Chen D., Tian Y. et al. // J. Tongji Med. Univ. — 2000. — V. 20. — P.222—224.
  40. Naryzhny S., Lee H. Proliferating cell nuclear antigen in the cytoplasm interacts with components of glycolysis and cancer // FEBS Lett. 2010. V. 584 (20). P. 4292-4298.
  41. Ogden G., Chisholm D., Kiddie R., Lane D. P53 protein in odontogenic cysts: increased expression in some odontogenic keratocysts // J Clin. Pathol. 1992. V. 45 (11). P. 1007-1010.

42. Maedera K., Chung Y., Onoda N. et al. Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis // Cancer. 1994. V. 73 (1). P. 528-533.
43. Joo Y.E., Chung I.-J., Park Y.K. et al. Expression of Cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in gastric cancer // J. Korean Med. Sci. 2006. V. 21 (5). P. 871-876.

**Сведения об авторе:**

**Бакиров Нурбек Дуйшенбаевич**, к.м.н., НЦОГ  
и.о. заведующего отделения анестезиологии и реанимации,  
e-mail: nurbek.bakirov.1977@mail.ru, тел.: +996777354639