[1]Одесский национальный медицинский университет
[2]КУ «Одесский областной онкологический диспансер»
[3]Киевский городской клинический онкологический центр

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГА

В.Г. Дубинина[1],
О.В. Лукьянчук[2], А.Г. Лурин[2],
А.А. Машуков[2], Л.М. Захарцева[3],
Н.А. Орел[2], А.А. Биленко[1],
А.Н. Згура[2], Д.В. Рациборский[2],
В.Е. Максимовский[1], С.В. Мерлич[2],
И.В. Шилин[2], С.Н. Ли[2]

Адрес:
Машуков Артем Алексеевич
65055, Одесса, ул. Неждановой, 32
КУ «Одесский областной онкологический диспансер»
E-mail: mashukster@gmail.com

Ключевые слова: *рак желудка, иммуногистохимия, онкобелки.*

Проведено исследование, посвященное экспрессии онкобелков при раке желудка. Работа отличается обилием цифр и сложностью их интерпретации в ряде случаев. Всего в исследование, проведенное на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер», включено 188 больных, оперированных по поводу рака желудка в период 2007–2011 гг. Во всех случаях выполнены лимфодиссекции по принципиальным соображениям — обширные профилактические биопсии визуально неизмененных лимфоузлов. Проведен многофакторный анализ зависимости экспрессии онкобелков p53, VEGFR-3, erbB2 и пролиферативной опухолевой активности Ki-67 от вовлеченности опухолевого микроциркуляторного русла (ly, V), местного роста (T), наличия резидуальной опухолевой ткани (R), степени дифференцировки опухоли (G), степени вовлеченности регионарных лимфоузлов (N), вида микроинфильтрации (Inf α, β, Inf γ).

Исследование взаимосвязи выраженности тех или иных гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров до сих пор носит в значительной степени умозрительный, теоретизированный характер, оставаясь «кабинетной наукой». Его клиническое значение раскрывается в основном при прогнозировании результатов химиотерапии или скрининга. Например, значимая экспрессия Her2/new — назначение трастузумаба, лапатиниба [1]; мутированный ген *EGFR* — эрлотиниба, гефитиниба, афатиниба; транслокации *EML4-ALK* — кризотиниба; транслокации *BCR-ABL* — иматиниба; «дикий» тип генов тирозиновых киназ *K-RAS* и *N-RAS* — предикторы эффективности терапии цетуксимабом и панитумумабом [2], серин-треониновой киназы B-RAFwt — лечения вемурафенибом; наличие мутации генов *CDH-1*, *BRCA-1*, *MLH1* [3], *MLH3*, *MSH-2*, *MSH-6*, *PMS-1* — аутосомно-доминантное наследование предрасположенности к раннему раку желудка (РЖ) и т.д. В процессе разработки выявляют новые терапевтические «мишени»: ингибиторы ЦОГ-2 (есть сообщения об эффективности ацетилсалициловой кислоты при мутированном *PIK3CA* [4]), металлопротеиназы [5], теломераза, фарнезилтрансфераза [6].

ЦОГ-2, наряду с рецептором к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor — VEGFR)-3 (VEGF-C), считается фактором прогноза при РЖ [7]. Имеется целый ряд сообщений о прогностической роли маркера Her2 при РЖ [8–11]. Экспрессия ERCC1 упоминается как предиктор чувствительности к оксалиплатину [12] при РЖ.

Уровень информационной РНК (mRNA — messenger RNA) гена *BRCA-1* при РЖ в клинических исследованиях имел негативную корреляцию по отношению к чувствительности РЖ к цисплатину и положительную — таксанам. В литературе описан случай успешного излечения доцетакселом *BRCA-1+* метастатического РЖ с поражением печени [13] (рис. 1).

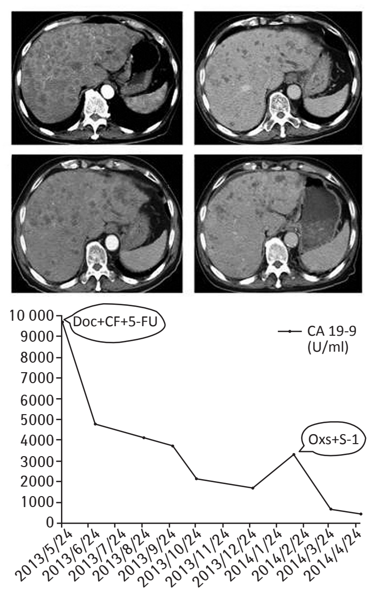

Рис. 1. Полная клинико-инструментальная регрессия у больного с *BRCA-1+* метастатическим РЖ с поражением печени на фоне терапии доцетакселом [13]

J.G. Kim [14] описывает следующие молекулы-мишени, актуальные при распространенном РЖ (2013 г.):

1. Моноклональные антитела к EGFR (цетуксимаб/панитумумаб).

2. Ингибиторы тирозиновой киназы EGFR (эрлотиниб/гефитиниб).

3. Моноклональные антитела к рецептору Anti-Her2 mAbs (трастузумаб).

4. Ингибиторы тирозиновой киназы Her2 TKI (лапатиниб).

5. Моноклональные антитела к фактору роста Anti-VEGF (бевацизумаб).

6. Моноклональные антитела к рецептору Anti-VEGFR (рамуцирумаб).

7. Ингибиторы тирозиновой киназы VEGFR (сунитиниб/сорафениб/седираниб/апатиниб).

8. Эверолимус — ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin), Akt pathway.

9. Онартузумаб — моноклональные антитела к рецептору фактора роста гепатоцитов (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 [15].

Генетическое тестирование для индивидуализации программы скрининга здоровых людей (достаточно дорогостоящая процедура) делается всего один раз за весь период жизни (полноэкзомное секвенирование). Популяция опухолевых клеток неоднородна, имеются субпопуляции клеток в различных стадиях клеточного цикла, с различной чувствительностью к химиотерапевтическим режимам [16]. Различия между хемонаивными и предлеченными видами рака (формирование лекарственной устойчивости) мотивируют к получению повторных биопсий и стимулируют постепенное внедрение ИГХ исследования не только удаленных операционных препаратов, но и биоптатов опухолей [17], в том числе при РЖ.

Введение в клиническую практику молекулярной классификации РЖ [18], наподобие той, которая ныне широко используется при раке грудной железы, делает это направление поиска актуальным.

Невозможно в рамках одного исследования рассмотреть все белковые молекулы, экспрессируемые при РЖ [19, 20]. С учетом новой генетической классификации избраны четыре наиболее известных онкобелка, анализ которых максимально доступен.

Генетическая классификация РЖ включает четыре разновидности опухолей [21, 22]:

- генетически стабильный РЖ;
- РЖ с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability — MSI);
- хромосомно нестабильный (chromosome instable — CIN) РЖ;
- вирус Эпштейна — Барр (EBV)-ассоциированный РЖ.

Например, при так называемом CIN РЖ отмечают амплификацию гена *TP53* (короткое плечо 17-й хромосомы) и онкогена Her2/new (длинное плечо 17-й хромосомы) — соответственно, при ИГХ исследовании будут экспрессированы белки p53 и erbB2 (CD340) (рис. 2 и 3). CIN РЖ составляет примерно 50% всех злокачественных эпителиальных опухолей желудка, поэтому исследование этих двух маркеров представлялось эффективным.

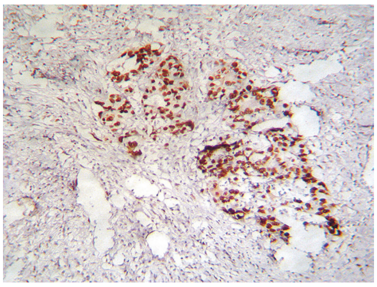

Рис. 2. ИГХ окраска на p53 Protein (DO-7). Уровень экспрессии онкобелка с молекулярной массой 53 кДа — 80%

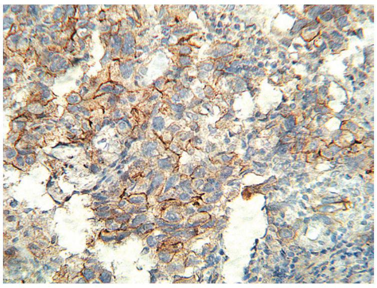

Рис. 3. ИГХ окраска на Her2/neu (c-erB-2 Oncoprotein) — 3+

Три другие генетические формы РЖ представлены опухолями с MSI [3, 23, 24]; генетически стабильным раком («рак Наполеона» [25] — CDH-1-индуцированный, белковый продукт E-кадгерин), или, как его еще называют, кадгериновым РЖ; и EBV-индуцированным РЖ [22, 24, 26, 27], в котором выявляют экспрессию гена из другого сигнального каскада эпидермального рецептора EGFR — PI3K или PIK3CA — фосфоинозитол-3-киназы.

Наиболее часто отмечаемой мутацией при РЖ с MSI является так называемое умолкание (silencing) главного гена репарации ДНК — *MLH1*. Выключение других генов репарации — *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* (хотя все гены-супрессоры считаются генами репарации, например *BRCA*) — фиксируют реже.

При CIN чаще развивается интестинальная форма РЖ по классификации Лорена, при генетически стабильном кадгериновом варианте — диффузный тип РЖ. Считается, что именно из-за дефицита или дефектности «межклеточного цемента» E-кадгерина при диффузном РЖ раньше наступает гематогенная диссеминация. РЖ с MSI связан с гиперметилированием [24, 28] наиболее активных участков ДНК — CpG-островков (участков, где цитозин предшествует гуанину). Имеются отдельные сообщения о большей чувствительности этой генетической категории к химиотерапии иринотеканом. EBV-ассоциированный рак наиболее часто поражает антральный отдел желудка.

Генетический анализ MSI РЖ является единственным, который, как представляется, может быть использован в качестве хирургического фактора прогноза, так как классическая химиотерапия, особенно у пациентов пожилого возраста, в случае MSI не перспективна [29]. Данный вид опухолей проявляет выраженную локальную иммуносупрессивную активность [30, 31]. Поэтому, как и при EBV-ассоциированном РЖ, в лечении пациентов с РЖ с MSI считается оправданным назначение новых иммунологических препаратов (PD-L1/PD-L2: ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) [32].

Уже доступны моноклональные антитела для более широкого исследования MSI при РЖ [33]:

- 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, E.N. Imyanitov [29] следующим образом комментирует важность анализа MSI для химиотерапии и его особенную значимость для хирургической онкологии:

1. Большинство карцином с MSI (колоректальный рак [КРР] с MSI-H [H — high — высокий уровень нестабильности], РЖ, рак эндометрия входят в синдром Линча) являются спорадическими [34, 35].

2. Наследственный КРР поражает относительно молодых субъектов, спорадические же случаи MSI-H накапливаются у пациентов пожилого возраста. Наследственный рак возникает из-за мутационной инактивации *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* или *MSH6*; спорадические опухоли с 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 опухолях с MSI-H [35, 36].

3. Хотя опухоли с MSI-H низкодифференцированы, они, как правило, характеризуются благоприятным течением. В частности, демонстрируют относительно низкую частоту рецидивов после хирургического вмешательства [37, 38]; в соответствии с этим, только 4% местно-распространенного КРР имеют MSI-H фенотип [39, 40]. В результате, случаи MSI-H исключительно редки в исследованиях, связанных с метастатическим раком, поэтому прямая клиническая оценка их химиочувствительности является весьма сложной. Большинство ответов на лечение для случаев MSI-H являются производными от адъювантной 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 [39, 41]. Кроме того, инактивация разных MMR генов, например *MSH2* и *MLH1*, может привести к различным моделям химиочувствительности [42].

5. Большинство доклинических исследований указывает на резистентность MSI-H-клеток к 5-флуороурацилу (5-FU) [39, 43]. MSI-H-статус также ассоциируется с низкой чувствительностью к цисплатину, карбоплатину, 6-тиогуанину, однако эти соединения в любом случае не применяют для лечения КРР [39, 42–44]. В то время как MMR-дефицитность связана с нечувствительностью к цисплатину [45–47] и карбоплатину, а также препарату третьего поколения оксалиплатину. Результаты нескольких исследований показали специфическую чувствительность MSI-H клеток к иринотекану; продемонстрировано, что ответ на топоизомеразу I может быть опосредован наличием вторичных мутаций в генах *MRE11* и *Rad50* [44]. Метотрексат является селективным ингибитором MSH2-дефицитных клеток; MLH1-дефектные клетки не показали специфической чувствительности к этому соединению [42, 48].

6. Существует консенсус в литературе, что у пациентов с MSI-H не применяют 5-флуороурацил в основе адъювантной терапии [49]. В некоторых сообщениях предполагают даже худший результат по сравнению с пролеченными пациентами; полихимиотерапия может поставить под угрозу естественный иммунный ответ на MSI-H клеток [39, 50, 51]. Адъювантная химиотерапия пациентов с наследственным КРР также продемонстрировала отсутствие пользы от 5-флуороурацила [52]. С учетом улучшенного прогноза течения опухолей с MSI-H, по общему мнению, адъювантная терапия должна быть опущена при КРР с MSI-H [39, 53, 54]. Комбинация 5-флуороурацила с оксалиплатином была недавно включена в руководящие принципы для адъювантной терапии III стадии КРР; поскольку только несколько пациентов с MSI-H в настоящее время доступны, то пока невозможно сделать выводы из существующей базы данных [55, 56]. Опыты с иринотеканом не квалифицировали этот препарат для использования в адъювантной терапии; однако анализ подгруппы пациентов с MSI-H показал, что эта специфическая категория больных может получить выгоду от добавления иринотекана к флуороурацилу и лейковорину [57].

7. Данные о применении химиотерапии при распространенном MSI-H раке ограничены несколькими небольшими исследованиями. J.T. Liang и соавторы [58] и W.M. Brueckl и соавторы [59] сообщили об улучшении ответа MSI-КРР на 5-флуороурацил. Существует противоречивая информация относительно роли статуса MSI в определении ответа на комбинацию терапии 5-флуороурацилом и оксалиплатином [60–62]. Несколько докладов продемонстрировали большую частоту ответа MSI-H для иринотекана [63–65], хотя это утверждение было оспорено в недавнем исследованием J.E. Kim и соавторов [66].

Так, рак с MSI-H соответствует достаточно частой клинической ситуации, когда при значительных размерах опухоли нет отдаленных метастазов (в противоположность тому, когда метастазы множественные, а первичной опухоли не удается найти вообще). При этом гистологически такой рак имеет наихудшие показатели агрессивности. Такие опухоли низкодифференцированные, характеризуются микроскопической опухолевой инфильтрацией (Inf γ), прорастают в окружающие структуры и могут иметь множественные метастазы в регионарных лимфоузлах. Однако после их удаления, как уже неоднократно сказано, процент рецидива достаточно низкий.

Еще одной, выявленной недавно, генетической особенностью РЖ является принадлежность части случаев (не более 5%) к так называемому синдрому Анжелины Джоли [67]: наличие наследственно передаваемой мутации одного из аллелей гена *BRCA-1*. Другими заболеваниями, относящимися к этому синдрому, являются рак грудной железы и рак яичника. Делеция оставшегося здорового аллеля (LOH — loss of heterosigosity — потеря гетерозиготности) ведет ко второму виду наследственного РЖ (первый — *CDH1*-ассоциированный). Так как все наследственные виды рака принадлежат к доминантно наследуемым, данная мутация проявляется в относительно раннем возрасте (до 50 лет).

Также, как и для *BRCA*-ассоциированного рака грудной железы, наличие амплификации этого гена при РЖ означает резистентность к химиотерапевтическим режимам на основе таксанов [68] и антрациклинов и чувствительность к митомицину С [69], цисплатину и PARP-ингибиторам (ингибиторы поли-АДФ-рибоза-полимеразы — парибы [70]), перспективность иммунотерапии [71]. Her2/neu позиционируется не только как фактор чувствительности к терапии трастузумабом, но и эпирубицином, доксорубицином [72], липосомальным доксорубицином.

Все вышесказанное свидетельствует о перспективности этого направления для анализа даже не в лабораторных, а полевых, клинических условиях.

ИГХ исследования выполняли для оценки степени экспрессии белковых продуктов p53, VEGFR-3, Ki-67 [73], Her2/new (рис. 4 и 5). Одним из самых важных фактов об экспрессии Her2/new при РЖ является более мягкий подход для признания маркера положительным по сравнению с раком грудной железы [74]. В нашем исследовании маркер «++» считался положительным. В то время как для рака грудной железы необходимым является критерий «+++».

Ki-67 — ядерный антиген, окраска антителами к которому характерна в случае наличия клеток, находящихся в пролиферативной фазе клеточно-

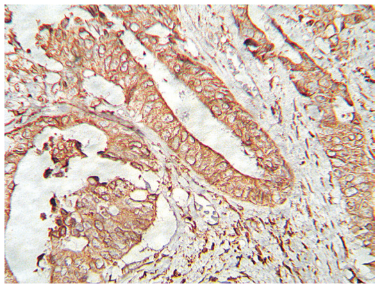

Рис. 4. Исследование экспрессии гена *Her2/neu* (белок c-erB-2 Oncoprotein): «+++»

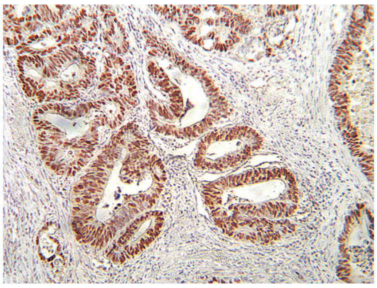

Рис. 5. Изображение ткани с уровнем экспрессии Ki-67 Protein (MIB-1) — 80%

го цикла (G1, S, G2, M). Он также считается митотическим индексом. F. Penault-Llorca и соавторы установили [75], что больные, опухоли которых экспрессируют Ki-67 у >50% клеток, имеют значительный риск развития рецидива заболевания (не местного, а именно клинического рецидива). Экспрессию Ki-67 в исследовании связывали с чувствительностью к химиотерапии доцетакселом [75]. В нашей работе положительной считалась экспрессия у >30% клеток. Использованный реактив — моноклональные антитела MIB-1.

VEGFR-3 и его ростковый фактор VEGF-C ассоциированы с очень плохим прогнозом при РЖ [76]. Наконец, VEGFR-3 не является обычным маркером того дефектного неоангиогенеза, который происходит в опухоли (образование сосудов без перицитов, только эндотелиоциты). VEGFR, так же, как и Ki-67, не может быть использован в качестве фактора прогноза терапии: назначение бевацизумаба не требует выполнения данного анализа [77]. VEGFR-3 (VEGF-C) является фактором, который может быть использован для анализа процесса образования новых лимфатических сосудов в самой опухоли и вокруг нее — так называемого лимфангиогенеза [78, 79]. В нормальной ситуации VEGFR3 экспрессируется эндотелием ранних эмбрионов.

Все микроскопические сосуды в опухоли можно разделить на две группы: щелевидные образования с очень тонкой стенкой и классические микроскопические сосуды. Первые являются микроскопическими лимфатическими капиллярами и содержат лимфу, вторые — кровеносными капиллярами (рис. 6 и 7). Маркер VEGFR3 (рис. 8) имеет отношение к первым. Экспрессия данного маркера в опухоли обратно пропорциональна степени диссеминации по кровеносным капиллярам. Существует как бы компенсаторный механизм: если у опухоли «получалось» создавать новые лимфатические капилляры, диссеминация шла по ним; если нет — начиналась гематогенная диссеминация

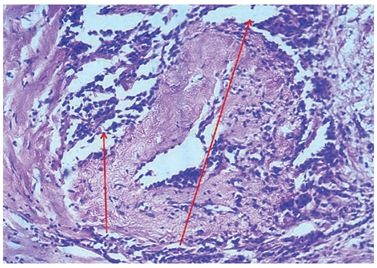

Рис. 6. Микроскопическое отличие лимфатических щелей и капиллярных сосудов. Перифиссуральный рост вдоль лимфатических щелей

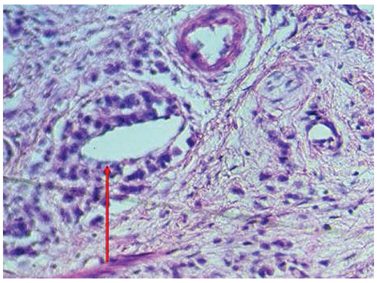

Рис. 7. Микроскопическое отличие лимфатических щелей и капиллярных сосудов (в верхней части фото виден микроскопический капилляр с ярко выраженным мышечным компонентом стенки, чуть ниже — ярко выраженный периваскулярный рост)

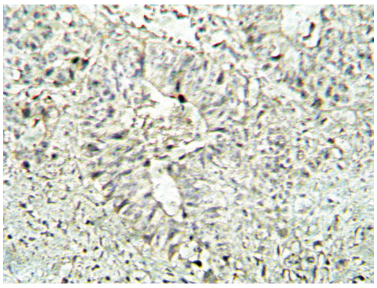

Рис. 8. VEGFR-3 (KLT 9) +

по кровеносным капиллярам. Наличие циркулирующих раковых клеток в кровеносном русле не означает напрямую наличие гематогенных метастазов, но является фактором плохого прогноза [80, 81]. Свойства микрососудов опухоли может определять эффективность того или иного вида химиотерапии [82].

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 (рис. 9).

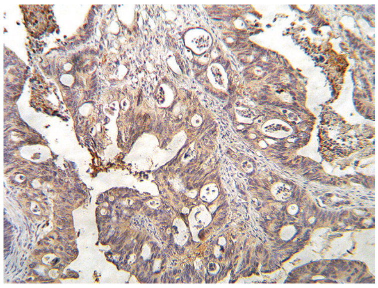

Рис. 9. ИГХ окраска на EGFR (Her1), уровень экспрессии «+»

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных через поисковую систему PubMed и Google Scholar получено следующее количество поисковых запросов (табл. 1):

gastric cancer Her2/new — 165 (189)*;
gastric cancer p53 — 2102 (210 000);
gastric cancer VEGFR — 263 (19 800);
gastric cancer VEGF-C — 137 (9960);
gastric cancer Ki-67 — 733 (31 300);
gastric cancer p53 Ki-67 VEGF — 1 (6730);
gastric cancer p53 Her2 VEGF — 2 (43700);
gastric cancer p53 Her2 Ki-67 — 2 (4620);
gastric cancer Her2 Ki-67 VEGF — 0 (2200);
gastric cancer Her2 p53 Ki-67 VEGF — 0 (1740);
gastric cancer Her2/new p53 Ki-67 VEGF-C — 0 (0).

**В скобках указано количество ссылок на предмет по системе Google Scholar.*

Таким образом, выбранное сочетание ИГХ маркеров в изучаемой теме «РЖ» представлялось оригинальным и в то же время актуальным. Нет исследования, обозначенного в системах поиска PubMed и Google Scholar, включающего все 4 указанных гистохимических критерия при РЖ (см. табл. 1).

Для ИГХ окраски VEGF-C (реактив KLT 9) были использованы парафиновые блоки. Готовили тонкие срезы, которые обрабатывали раствором 0,3% перекиси водорода в течение 10 мин при комнатной температуре. Для выявления антигена срезы обрабатывали раствором цитрата натрия pH 6,0 и помещали в микроволновую печь. В течение 12 ч при температуре 4 °C во влажной среде обрабатывали первичными антителами (козьи поликлональные

Таблица 1. Сочетание 2 и более факторов поиска по PubMed

РЖ	Her2/new	p53	VEGF	Ki-67
Her2/new	–	23	38	10
p53	23	–	60	206
VEGF	38	60	–	33
Ki-67	10	206	33	–

VEGF-C антитела; 1:100, «Биотехнология», Санта-Круз, США). Затем срезы промывали трижды в буферном фосфатном растворе в течение 2 мин, на 30 мин при комнатной температуре помещали в раствор хреносодержащей пероксидазы (Envision, DAKO), меченной козьими антителами. Добавляли 3,3-диаминобензидин. Нормальные козьи IGG служили негативным контролем для выявления VEGF-C. Степень интенсивности прокрашивания классифицировалась по четырем категориям: нет (0), слабое (1), умеренное (2) и сильное (3).

Процедура ИГХ окрашивания для изучения других маркеров отличается практически только видом используемых антител: для p53 — это Do-7, m7001, DAKO, Glostrup, Дания, для Her2/new — это c-erB-2 Oncoprotein, Ki-67 — реактив MIB-1.

И хотя для того, чтобы полностью генетически классифицировать данную группу больных (188 радикально оперированных пациентов), пока не хватает данных, значительный интерес представляет взаимоотношение гистологии и иммуногистохимии РЖ.

При анализе по методике χ^2 изучали следующие характеристики взаимоотношений, возникающих в паре гистологическая/ИГХ структура РЖ. Целью исследования являлось отслеживание тенденций, возможность прогнозирования величины одного теста по показателям другого, а также математическое моделирование возможности использовать новый маркер для клинических потребностей.

Для оценки полученных результатов использовали стандартные описательные статистические маркеры оценки диагностических тестов:

- OR;
- чувствительность;
- специфичность;
- PPV;
- NPV;
- PLR;
- NLR.

OR — odds ratio (отношение шансов) — служит для количественного описания того, насколько наличие либо отсутствие признака X взаимосвязано с наличием или отсутствием свойства Z в некоторой группе. Самое главное, что если OR >1, то данная взаимосвязь считается положительной. В биологических исследованиях OR редко превышает 10. Как будет показано далее, в нашем исследовании ряд OR превосходил 10 в несколько раз. Например, когда речь шла о ценности диагностической взаимосвязи между белком VEGFR-3 и инвазией опухоли в микроскопические сосуды, OR превысил 10 в сотни раз.

Чувствительность — это доля позитивного предиктора в среде тех, где он действительно является позитивным. Например, в случае чувствительности какого-то диагностического маркера 90%, у 9/10 больных он будет изменен (повышен).

Специфичность — это доля нормального значения маркера в среде тех, где он действительно нормален. Например, в случае 80% специфичности, у 8/10 здоровых больных маркер (диагностический тест) будет нормальным. Оба маркера считаются представляющими диагностическую ценность в случае, если они >75%.

Использование нижеследующих маркеров является нововведением в медицинских исследованиях. В научных работах 10–20-летней давности данные маркеры обычно не упоминаются.

PPV — positive predictive value (положительное прогностическое значение) — положительная прогностическая роль или способность правильно прогнозировать положительный результат теста. Это доля больных с положительными результатами теста, у которых установлен верный диагноз с помощью тестируемой диагностической системы.

NPV — negative predictive value (негативное прогностическое значение) — негативная прогностическая роль, способность правильно прогнозировать отрицательный результат теста. Это доля больных с отрицательными результатами теста, у которых с помощью исследуемой диагностической системы правильно установлен отрицательный результат.

Как же истолковывать значения, полученные при исследованиях этих параметров? Четкого ответа в литературе найти не удается. Тем не менее интерпретация другого подобного критерия — знаменитого коэффициента корреляции Пирсона [32] — является таковой:

- <0,2 — очень слабая корреляция;
- 0,2–0,5 — слабая корреляция;
- 0,5–0,7 — средняя корреляция;
- 0,7–0,9 — высокая корреляция;
- >0,9 — очень высокая корреляция.

Однако все гораздо сложнее для следующей группы оценочных критериев.

PLR — positive likelihood ratio (отношение правдоподобия положительного результата теста). Считается, что если результаты отношения правдоподобия >1, то данный положительный результат теста ассоциирован с данным заболеванием. Если же отношение правдоподобия <1, положительный результат ассоциирован с отсутствием заболевания. Таким образом, PLR — это прогнозируемая математически диагностическая ценность вновь открытого маркера для клинических потребностей (табл. 2).

NLR — negative likelihood ratio (отношение правдоподобия отрицательного результата теста). Негативная диагностическая точность теста. Чем данный показатель ниже, тем выше вероятность корректного исключения диагноза.

Оба эти показателя имеют непосредственное отношение к способности теста прогнозировать результаты, то есть значимость его для дальнейшего клинического применения, **важность** для клинической практики.

Например, все тот же вышеупомянутый VEGFR-3 имеет показатель «дальнейшей диагностической клинической ценности» PLR 89,333 с 95% доверительным интервалом (confidence interval — CI) 15,867–1728,203, когда речь идет о его способности «прогнозировать» степень гематогенной диссеминации РЖ.

При этом зависимость носит обратный характер: чем выше (нео)лимфангиогенез, тем меньше гематогенная диссеминация по кровеносным капиллярам (V0–V3) и наоборот. Чем ниже (нео)лимфангиогенез, тем больше опухолевых эмболов в капиллярах (табл. 3).

Клиническим выводом может быть, например, учет концентрации онкобелка VEGFR-3 в гастробиоптате как одного из факторов предоперационного планирования обширности удаления лимфоколлекторов при операциях на желудке, наряду с такими важнейшими факторами, как возраст больного, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний,

Таблица 2. Математическое толкование прироста PLR

Отношение правдоподобия	Примерное изменение [83] вероятности, %
Значения между 0 и 1 уменьшают вероятность наличия заболевания	
0,1	−45
0,2	−30
0,3	−25
0,4	−20
0,5	−15
1	0
Значения >1 увеличивают вероятность наличия заболевания	
2	+15
3	+20
4	+25
5	+30
6	+35
7	
8	+40
9	
10	+45

15

Таблица 3. Исследование гистологических и ИГХ маркеров прогноза при РЖ: опухолевые эмболы и инвазия в кровеносные микрососуды (V)

	p53 V		VEGFR-3 V		Ki-67 V		Her2/new	
	+	–	+	–	+	–	+	–
V0	52	9	67	0	88	0	13	57
V1	9	8	0	27	0	13	0	24
V2	20	41	14	26	50	12	12	46
V3	31	18	0	54	12	13	13	23
Σ	112	76	81	107	150	38	38	150
p	p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p=0,711	

	n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI	
OR	6,452	2,776	15,411	512,071	66,910	10 719, 582	53,935	7,619	1084,591	0,848	0,376	1,899
Чувствительность	0,464	0,409	0,503	0,827	0,774	0,839	0,587	0,560	0,587	0,342	0,209	0,496
Специфичность	0,882	0,800	0,938	0,991	0,951	1,000	1,000	0,893	1,000	0,620	0,586	0,659
PPV	0,852	0,751	0,923	0,985	0,922	0,999	1,000	0,954	1,000	0,186	0,114	0,269
NPV	0,528	0,479	0,562	0,884	0,849	0,892	0,380	0,339	0,380	0,788	0,745	0,838
PLR	3,921	2,049	8,164	89,333	15,867	1728,203	22,88	3,935	442,038	0,900	0,506	1,453
NLR	0,608	0,530	0,738	0,174	0,161	0,237	0,424	0,408	0,516	1,061	0,765	1,348

степень гистологической дифференцировки (имеются сообщения, что при перстневидно-клеточном раке D2 менее эффективны), преддиагностированные гематогенные метастазы (печень, яичники), определение клинического течения, социально-экономические ограничения и т.д.

Вычисления производились с помощью математических мощностей онлайн-калькуляторов, доступных на сайте http://statpages.info/. Полученные результаты, в зависимости от уровня точности, классифицировали на серую, синюю и красные зоны, как это показано в табл. 3. Серая зона — результат незначимый с точки зрения дальнейшего внедрения в клиническую практику, синяя зона — результат значимый в математическом аспекте, красная зона — высокоуровневый результат. Например, OR <1 является неинформативным, >1 информативным, >1 высокоинформативным. Как видно из приложенной табл. 3, высокоинформативные результаты не являлись редкостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование доли больных с различной опухолевой дифференцировкой среди пациентов с РЖ с разной экспрессией ИГХ маркера

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%), Ki-67+ (33,33%), **Her2/new+ (62,22%).** Пациенты имели высокую и умеренную степень гистологической дифференцировки от всех ИГХ тестов с положительной экспрессией. 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 грудной железы: Her2/new+, в отличие от тройного негативного рака, все-таки был более благоприятной формой заболевания (Her2, генетический вид рака грудной железы, наряду с люминальным А и В типами).

Подсчет вели не от всех 188 больных, а только от всех позитивных, а потом от всех негативных. p53– (22,89%), VEGFR-3– (35,63%), **Ki-67– (65,79%)**, Her2\new– (34,96%): пациенты имели высокую и умеренную степень гистологической дифференцировки от всех ИГХ тестов без экспрессии вообще (табл. 4). 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 составлял <30. Такие опухоли медленнее делятся, медленнее прогрессируют, являются, таким образом, более «доброкачественными». Очевидно, что из-за низкого потенциала агрессии больных с VEGFR-3-позитивными опухолями в исследовании было меньше. То же самое относится еще к одному фактору генетической нестабильности — белку p53.

p53+ (50,48%), VEGFR-3+ (56,43%), Ki-67+ (66,67%), Her2/new+ (37,78%): больные имели низкую степень или вообще отсутствовала гистологическая дифференцировка от всех ИГХ тестов с положительной экспрессией (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. Иммуногистохимическое исследование давало косвенную информацию. Если белка p53 становилось много, значит, существует повышенная экспрессия гена *TP53*. Это можно было использовать наряду с обычными гистологическими маркерами.

p53– (77,11%), VEGFR-3– (64,37%), Ki-67– (34,21%), Her2/new– (65,04%): пациенты имели низкую степень или вообще отсутствовала гистологическая дифференцировка от всех ИГХ тестов без экспрессии вообще. Примечательно, что из группы отрицательных значений маркеров отсутствие erbB2 совпадало с анаплазией опухоли.

Исследование онкобелков среди g1g2 и g3g4

Общая процентная структура каждой комбинации маркеров у больных с различной опухолевой дифференцировкой также в ряде случаев требовала истолкования, поскольку здесь соотношение производили со всеми 188 больными, а не отдельно с «положительными» и «отрицательными». Это нужно было для того, чтобы увидеть так называемый общий фон, на котором происходили все события.

Таблица 4. Исследование гистологических и ИГХ маркеров прогноза при РЖ: степень дифференцировки

	p53		VEGFR-3		Ki-67		Her2/new	
	+	–	+	–	+	–	+	–
g1g2	52	19	44	31	50	25	28	50
g3g4	53	64	57	56	100	13	17	93
p	p<0,0001		p=0,298		p<0,0001		p=0,002	

	n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI	
OR	3,305	1,667	6,600	1,394	0,742	2,626	0,260	0,114	0,585	3,064	1,452	6,509
Чувствительность	0,495	0,430	0,552	0,436	0,366	0,503	0,333	0,300	0,372	0,622	0,484	0,746
Специфичность	0,771	0,688	0,843	0,644	0,563	0,722	0,342	0,211	0,496	0,650	0,607	0,689
PPV	0,732	0,636	0,816	0,586	0,493	0,677	0,667	0,600	0,745	0,359	0,280	0,430
NPV	0,547	0,488	0,538	0,496	0,433	0,556	0,115	0,071	0,167	0,845	0,789	0,896
PLR	2,163	1,380	3,510	1,223	0,836	1,808	0,507	0,380	0,739	1,780	1,233	2,400
NLR	0,655	0,532	0,828	0,877	0,689	1,127	1,949	1,265	3,323	0,581	0,369	0,849

Сосудистый белок VEGFR-3 показал позитивную реакцию (из-за редкости его экспрессии положительным считался уровень, начиная с 1+) у g3g4-пациентов в 30,32%, значение 29,79% практически полностью совпало с группой, в которой у таких же больных он был негативным. Отрицательный результат — это тоже результат. В группе с митотическим индексом все было гораздо оптимистичнее: лидер Ki-67+ g3g4 отличался от ближайшего преследователя более чем вдвое с результатом 53,19% больных. Почти то же самое было и в группе Her2/new–: g3g4 — 49,47%.

Исследование доли больных с различной степенью прорастания стенки желудка опухолью среди пациентов с РЖ с разной экспрессией ИГХ маркера

В табл. 5 представлена степень прорастания стенки желудка опухолью у больных РЖ с разной экспрессией ИГХ маркера.

Теоретически p53 и VEGFR-3 могли бы быть использованы как факторы увеличения шансов выполнения более расширенных операций в длинном списке других, несомненно, более важных хирургических критериев, как например, инфильтративный характер роста опухоли (табл. 6), «плохая» гистология (G3, G4), молодой возраст и др. Как мы уже убедились ранее, значение PLR=20,177 дает более чем 45% прироста вероятности выполнения комбинированной операции при повышении в опухоли концентрации белкового продукта p53. То же самое (14,044) оказывается верным и в отношении фактора пролиферации Ki-67.

Кроме определения степени дифференцировки первичной опухоли, распространенности опухоли в желудке, прорастания в окружающие структуры и пр., исследовали количество пораженных лимфоузлов по группам № 1–16, наличие опухолевых эмболов в капиллярном русле (V), резидуальной опухолевой ткани (R) (табл. 7).

Степень сосудистой вовлеченности классифицировали по JRSGC [84]:

V0 — нет сосудистой инвазии;

V1 — минимальная сосудистая инвазия;

V2 — умеренная сосудистая инвазия;

V3 — выраженная (тяжелая) сосудистая инвазия (рис. 10).

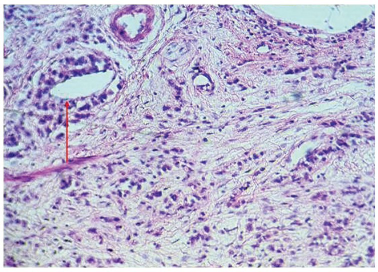

Рис. 10. «Кольцеобразное» окутывание микроскопического сосуда опухолевой тканью (показано стрелкой)

Красным цветом в табл. 5–7 обозначены крупные, с точки зрения медицинской статистики биологических исследований, цифры. Например, OR=27,108 (95% CI 3,803–547,425) для p53 и OR=21,111 (95% CI 2,495–466,305) более характерно для математической точности физико-технических наук. Значительные показатели чувствительности T/VEGFR-3 и специфичности

Таблица 5. Исследование гистологических и ИГХ маркеров прогноза при РЖ: агрессивность местного роста (T)

	p53 T		VEGFR-3 T		Ki-67 T		Her2/new	
	+	–	+	–	+	–	+	–
T1, T2	30	0	19	18	37	0	0	35
T3	19	0	0	20	25	0	13	14
T4	64	75	72	59	75	51	36	90
Σ	113	75	91	97	137	51	49	139
p	p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p<0,001	

	n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI	
OR	27,108	3,803	547,425	21,111	2,495	466,305	18,870	2,655	380,367	0,066	0,003	0,473
Чувствительность	0,265	0,226	0,274	0,950	0,768	0,997	0,270	0,238	0,277	-0,20	0,001	0,109
Специфичность	0,987	0,929	0,999	0,526	0,430	0,551	0,981	0,895	0,999	0,765	0,759	0,795
PPV	0,968	0,825	0,998	0,514	0,415	0,539	0,974	0,856	0,990	0,028	0,001	0,151
NPV	0,475	0,447	0,481	0,952	0,779	0,997	0,338	0,308	0,344	0,699	0,694	0,727
PLR	20,177	3,168	397,774	2,006	1,347	2,223	14,044	14,044	275,279	0,085	0,004	0,53
NLR	0,744	0,727	0,833	0,095	0,005	0,540	0,744	0,744	0,852	–	–	–

Таблица 6. Исследование гистологических и ИГХ маркеров прогноза при РЖ: вид инфильтрирующей активности (Inf) РЖ

	p53		VEGFR-3 Inf α, β Inf γ		Ki-67 Inf α, β Inf γ		Her2/new	
	+	–	+	–	+	–	+	–
Inf α, β	75	41	79	27	122	10	25	90
Inf γ	30	42	28	54	34	22	26	47
p	p=0,002		p<0,0001		p<0,0001		p=0,044	

	n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI	
OR	2,561	1,341	4,907	5,643	2,865	11,191	7,894	3,183	19,954	0,502	0,248	1,014
Чувствительность	0,714	0,648	0,777	0,738	0,674	0,795	0,782	0,747	0,810	0,490	0,369	0,614
Специфичность	0,506	0,422	0,585	0,687	0,581	0,742	0,688	0,518	0,824	0,343	0,298	0,389
PPV	0,647	0,586	0,703	0,745	0,680	0,803	0,924	0,883	0,957	0,217	0,164	0,272
NPV	0,583	0,486	0,674	0,659	0,574	0,733	0,393	0,296	0,471	0,644	0,559	0,730
PLR	1,446	1,120	1,872	2,215	1,609	3,085	2,503	1,552	4,601	0,746	0,526	1,003
NLR	0,565	0,382	0,835	0,393	0,276	0,561	0,317	0,231	0,487	1,486	0,992	2,118

Таблица 7. Исследование гистологических и ИГХ маркеров прогноза при РЖ: резидуальная остаточная опухолевая болезнь (R)

	p53		VEGFR-3 R		Ki-67 R		Her2/new	
	+	–	+	–	+	–	+	–
R–	96	74	98	10	141	28	42	129
R+	9	9	3	17	3	16	8	9
p	p=0,626		p<0,0001		p<0,0001		p=0,045	

	n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI	
OR	1,297	0,445	3,781	7,933	2,080	35,505	26,875	6,709	125,108	0,366	6,120	1,125
Чувствительность	0,914	0,876	0,953	0,970	0,925	0,992	0,979	0,949	0,994	0,840	0,760	0,917
Специфичность	0,108	0,059	0,157	0,195	0,143	0,221	0,364	0,265	0,413	0,065	0,036	0,093
PPV	0,565	0,541	0,589	0,583	0,556	0,596	0,834	0,809	0,847	0,246	0,222	0,268
NPV	0,500	0,274	0,726	0,850	0,624	0,960	0,842	0,614	0,958	0,529	0,295	0,754
PLR	1,025	0,931	1,131	1,206	1,080	1,273	1,539	1,291	1,695	0,899	0,789	1,010
NLR	0,790	0,299	2,091	0,152	0,036	0,520	0,057	0,014	0,192	2,453	0,898	6,593

T/p53, а также показатели T/p53/PPV, T/VEGFR-3/NPV, T/Ki-67/PLR соответствуют высокому качеству выполненного исследования. При этом практическая значимость полученных данных «супервысокой точности» сомнительна: можно было бы попытаться спрогнозировать скорость роста опухолей по критерию T для различных концентраций онкобелков, но для этого не хватает данных (см. табл. 4).

Процентное соотношение больных, имевших в исследовании различную степень прорастания опухолью желудочной стенки, выглядит так: p53+ (43,36%), VEGFR-3+ (20,88%), Ki-67+ (27,00%), Her2/new+ (0%) — при прорастании слизистой и подслизистой оболочки опухолью; p53– (0%), VEGFR-3– (39,18%), Ki-67– (0%), Her2/new– (25,18%) — при прорастании слизистой и подслизистой оболочки опухолью; p53+ (56,64%), VEGFR-3+ (79,12%), Ki-67+ (73,00%), Her2/new+ (100%) — при прорастании серозной оболочки опухолью и прорастании в окружающие органы (плохой прогноз); p53– (100%), VEGFR-3– (60,82%), Ki-67– (100%), Her2/new– (74,82%) — при прорастании серозной оболочки опухолью и прорастании в окружающие органы. В целом, более скоростной местно-деструирующий рост характерен для опухолей с большей мутантностью p53, большим митотическим индексом и высокой склонностью к образованию микроскопических сосудов.

Прорастание всей стенки T4 сравнивали с более ранними стадиями T1–T3. Как свидетельствуют данные табл. 8, концентрация онкобелков в местнораспространенных опухолях является выше, чем в более ранних. Возможно, это связано с более длительным периодом существования опухоли большего размера, накопление факторов агрессии происходит медленно. Примечательно наличие результатов «красной зоны»: OR >1, PPV >1.

В табл. 8 серым цветом обозначены те математически «оптимистичные» маркеры прогрессирования, которые не имели, по нашему мнению, никакого практического приложения. Они не влияли на частоту микроскопической резидуальной опухолевой болезни, а также на метастазирование в лимфатические узлы (табл. 9), а степень и вид инфильтрации желудочной стенки были более зависимы от других факторов. Черным цветом оставлены те соотношения, чья клиническая значимость была сомнительной. И, наконец, темно-красным — то, что может быть использовано при дальнейшем планировании исследования, в том числе с участием более передовых молекулярно-генетических тестов (MSI).

Прослеженные тенденции, как в доступности онкогенетических маркеров, так и в их значимости, открывают перспективы дальнейшего развития онкологической науки. Обилие ежемесячно появляющихся доступных экспериментальных, практических, исследовательских данных постоянно пополняет поток медицинской информации. Углубление практической онкологии в генетическую, молекулярную сферу лишь короткое время выглядит отвлеченной от реальностей жизни схоластикой, тут же привнося в повседневную клиническую практику новые, еще более эффективные инструменты в борьбе за жизни пациентов. Выход «кабинетной науки» в люди является событием, значимым как для практикующего онколога, так и для пациента.

ВЫВОДЫ

1. Современное бурное развитие онкологической науки в сфере молекулярно-генетических исследований создает предпосылки для более индивидуального воздействия на опухоль.

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

3. Повышение доступности полногеномного секвенирования в ближайшие 3–5 лет выведет изучение генетики РЖ и индивидуализацию лечения на новый уровень.

Список использованной литературы: www.clinicaloncology.com.ua

Таблица 8. Поиск диагностически перспективных среди «оптимистичных» пар маркеров

OR	Чувствительность	Специфичность	PPV	PLR	NLR
T/p53 = 27,108 (3,803–547,425)	VEGFR-3/T = 0,952 (0,779–0,997)	VEGFR-3/V = 0,991 (0,951–1,000)	VEGFR-3/V = 0,985 (0,922–0,999)	Ki-67/T = 14,044 (14,044–275,279)	T/VEGF = 0,952 (0,779–0,997)
VEGFR-3/Inf = 5,643 (2,865–11,191)	VEGFR-3/T = 0,950 (0,768–0,997)	Ki-67/V = 1,000 (0,893–1,000)	Ki-67/V = 1,000 (0,954–1,000)	VEGFR-3/V = 89,333 (15,867–1728,203)	
p53/V = 6,452 (2,776–15,411)	VEGFR-3/R = 0,970 (0,925–0,992)	p53/T = 0,987 (0,929–0,999)	PPV/p53/T = 0,968 (0,825–0,998)	Ki-67/V/PLR = 22,88 (3,935–442,038)	
VEGFR-3/T = 21,111 (2,495–466,305)	T/VEGF = 0,950 (0,768–0,99)	T/p53 = 0,987 (0,929–0,99)	T/p53 = 0,968 (0,825–0,998)	p53/T = 20,177 (3,168–397,774)	
VEGFR-3/V = 512,071 (66,910–10 719,582)	Ki-67/R = 0,979 (0,949–0,994)			T/p53 = 20,177 (3,168–397,774)	
p53/T = 27,108 (3,803–547,425)				T/Ki-67 = 14,044 (14,044–275,279)	
Ki-67/Inf = 7,894 (3,183–19,954)					
Ki-67/V = 53,935 (7,619–1084,591)					
Ki-67/R = 26,875 (6,709–125,108)					
VEGFR-3/R = 7,933 (2,080–35,505)					
T/VEGF = 21,111 (2,495–466,305)					

Таблица 9. Исследование гистологических и ИГХ маркеров прогноза при РЖ: наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах

	p53			VEGFR-3			Ki-67			Her2/new		
	+		–	+		–	+		–	+		–
N0	55		22	55		29	11		17	26		58
N1	22		23	42		15	42		19	17		27
N2	22		44	16		28	43		29	15		39
N3	0		0	1		2	20		7	0		6
Σ	99		89	117		71	116		72	58		130
p	p<0,0001			p=0,234			p=0,011			p=1,000		
	n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI		n	95% CI	
OR	3,807	1,952	7,472	1,447	0,766	2,738	0,339	0,137	0,830	1,009	0,516	1,969
Чувствительность	0,556	0,485	0,618	0,482	0,421	0,541	0,095	0,055	0,140	0,448	0,337	0,563
Специфичность	0,753	0,674	0,822	0,608	0,513	0,699	0,764	0,700	0,836	0,554	0,504	0,605
PPV	0,714	0,624	0,794	0,655	0,571	0,735	0,393	0,229	0,579	0,310	0,233	0,388
NPV	0,604	0,541	0,659	0,433	0,365	0,497	0,344	0,315	0,376	0,692	0,630	0,756
PLR	2,247	1,490	3,473	1,231	0,864	1,797	0,402	0,185	0,853	1,005	0,679	1,424
NLR	0,590	0,465	0,763	0,851	0,656	1,129	1,185	1,029	1,349	0,996	0,723	1,315

Молекулярно-генетичні особливості раку шлунка: погляд клінічного онколога

В.Г. Дубініна[1], О.В. Лук'янчук[2], А.Г. Лурін[2], А.О. Машуков[2], Л.М. Захарцева[3], Н.О. Орел[2], О.А. Біленко[1], О.М. Згура[2], Д.В. Рациборський[2], В.Е. Максимовський[1], С.В. Мерліч[2], І.В. Шилін[2], С.Н. Лі[2]

[1]Одеський національний медичний університет
[2]КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер»
[3]Київський міський клінічний онкологічний центр

Резюме. Проведено дослідження, присвячене експресії онкобілків при раку шлунка. Робота відзначається великою кількість цифр і складністю їх інтерпретації в низці випадків. Усього в дослідження, проведене на базі абдомінального онкохірургічного відділення КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер», включено 188 хворих, оперованих з приводу раку шлунка в період 2007–2011 рр. У всіх випадках виконано лімфодисекції з принципових міркувань — великі профілактичні біопсії візуально незмінених лімфовузлів. Проведено багатофакторний аналіз залежності експресії онкобілків p53, VEGFR-3, erbB2 і проліферативної пухлинної активності Ki-67 від залученості пухлинного мікроциркуляторного русла (ly, V), місцевого росту (T), наявності резидуальної пухлинної тканини (R), ступеня диференціювання пухлини (G), ступеня залученості регіонарних лімфовузлів (N), виду мікроінфільтрації (Inf α, β, Inf γ).

Ключові слова: рак шлунка, імуногістохімія, онкобілки.

Molecular genetic characteristics of gastric cancer: clinical oncologist's view

V.G. Dubinina[1], O.V. Lukyanchuk[2], A.G. Lurin[2], A.O. Mashukov[2], L.M. Zaharceva[3], N.A. Orel[2], A.A. Bilenko[1], A.N. Zgura[2], D.V. Racyborskiy[2], V.E. Maksimovskiy[1], S.V. Merlich[2], I.V. Shilin[2], S.N. Lee[2]

[1]Odessa National Medical University
[2]SI «Odessa Regional Oncological Dispensary»
[3]Kyiv Municipal Clinical Oncological Center

Summary. The study on the expression of oncoproteins in patients with gastric cancer was done. The abundance of the results and comprehensive interpretation should be noted. The study based on the abdominal oncosurgical department of SI «Odessa Regional Oncological Dispensary», included 188 patients operated on for gastric cancer in the period 2007–2011. In all cases, a lymphadenectomy for reasons of principle, i.e. an extensive preventive biopsy lymph nodes visually unchanged was made. We spend a multivariate analysis according to the expression of oncoproteins p53, VEGFR-3, the erbB2 and proliferative tumor Ki-67 activity from the involvement of tumor microvasculature (ly, V), the local growth (T), the presence of residual tumor tissue (R), the degree of tumor differentiation (G), the degree of regional lymph nodes involvement (N), type of infiltration (Inf α, β, Inf γ).

Key words: gastric cancer, immunohistochemistry, oncoproteins.