

УДК 616.351–006.6 612.086

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА, ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

К. Смагулова, Д.Р. Кайдарова, Э.К. Макимбетов

Проанализированы иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры колоректального рака и их прогностическая значимость.

Ключевые слова: колоректальный рак; иммуногистохимия; молекулярно-генетические маркеры.

КОЛОРЕКТАЛЫК РАКТЫН ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫК ЖАНА МОЛЕКУЛЯРДЫК- ГЕНЕТИКАЛЫК МАРКЕРЛЕРИ, АЛАРДЫН БОЖОМОЛДООДОГУ МААНИЛҮҮЛҮГҮ

Макалада колоректалдык рактын иммуногистохимиялык жана молекулярдык-генетикалык маркерлери жана алардын божомолдоодогу маанилүүлүгү көрсөтүлгөн.

Түйүндүү сөздөр: колоректалдык рак; иммуногистохимия; молекулярдык-генетикалык маркерлер.

IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF COLORECTAL CANCER, THEIR PREDICTIVE SIGNIFICANCE

K. Smagulova, D.R. Kaydarova, E.K. Makimbetov

The article presents the immunohistochemical and molecular-genetic markers of colorectal cancer and their predictive significance.

Keywords: colorectal cancer; immunohistochemistry; molecular-genetic markers.

Введение. Актуальной проблемой современной онкологии и колопроктологии является колоректальный рак (КРР), занимающий третье место в структуре онкологической патологии. Как известно 99 % этих опухолей являются аденокарциномами, и на сегодняшний день развитие толстокишечных аденокарцином считается хорошо изученной моделью онкогенеза [1]. Концепция онкогенеза “слизистая оболочка – аденома – рак”, предложенная Muto с соавторами (1975), в настоящее время подтверждена на эпидемиологическом, клиническом, морфологическом, молекулярно-биологическом и генетическом уровнях [2].

Колоректальный рак – собирательное понятие для рака ободочной (толстой) и прямой кишки, является злокачественной эпителиальной опухолью. Длительное время может протекать бессимптомно, и лишь на относительно поздних стадиях появляются признаки кишечного кровотечения, запоры, а также боль в животе разной интенсивности.

В развитых странах рак толстой и прямой кишок или КРР – второй по распространенности вид рака и вторая ведущая причина смерти от ра-

ка. Частота развития КРР начинает повышаться в возрастной группе пациентов 40 лет и достигает пика между 60 и 75 годами. Рак толстой кишки чаще встречается у женщин, а рак прямой кишки – у мужчин. Около 5 % больных раком толстой или прямой кишки имеют несколько злокачественных опухолей колоректальной зоны одновременно [3].

В России ежегодно регистрируется 40 тыс. случаев рака толстой кишки, а умирает 31 тыс. больных. Средний показатель заболеваемости колоректальным раком составляет примерно 13,1 на 100 тыс. населения. Прослеживается стойкая тенденция к росту частоты развития опухолей этой локализации во всех развитых странах, в том числе и России. При этом отмечается значительное число случаев с поздней стадией заболевания, когда существенно затрудняется возможность выполнения радикального хирургического вмешательства и оказания полноценной медицинской помощи. Ведущей причиной поздней диагностики новообразований кишечника является разнообразие клинических форм заболевания и скудность их

появлений на ранних стадиях, а как следствие – несвоевременное обращение больных за медицинской помощью [4].

Цель этого исследования заключалась в том, чтобы изучить роль молекулярно-генетических маркеров в прогнозе колоректального рака по данным литературы.

Методы исследования. Для достижения цели этого исследования, мы провели обзор литературы, обобщение доказательств и роли молекулярно-генетических маркеров в прогнозе колоректального рака. Систематический поиск компьютеризированной базы данных, в базе данных MEDLINE и PUBMED был проведен для разных стран с 2011 г. по май 2017 г. включительно, используя следующие ключевые слова: колоректальный рак, молекулярно-генетические маркеры, прогноз.

Результаты исследования. Обзор показал, что КРР является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований человека, показатели заболеваемости и смертности от которого согласно статистическим данным последнего десятилетия неуклонно растут в России и экономически развитых странах мира [1, 2].

В патогенезе данного заболевания главным является пролиферация эпителиальных клеток кишечника. Ранее было показано, что в 80 % случаев КРР имеется гиперэкспрессия EGFR, которая приводит к усиленному росту и делению клеток опухоли вследствие гиперактивации RAS-MAPK сигнального каскада [5]. В последние годы активно развивается так называемая целевая (target) терапия злокачественных опухолей. В ее основе лежит точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые достаточно часто гиперэкспрессируются в опухолях. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы для лечения КРР – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб. Результатом сочетания применения таргетных препаратов со своевременной диагностикой является продление жизней приговоренных пациентов на месяцы, а иногда – годы, что для лечения такого рода заболеваний – огромное достижение. Отмечены такие уникальные особенности таргетных препаратов, как зафиксированное трехкратное увеличение медианы безрецидивной выживаемости больных раком, низкая токсичность, возможность амбулаторного применения для пациентов любого возраста [6].

Однако эффективность лечения этими препаратами зависит от молекулярно-генетических изменений в опухоли: статуса EGFR, наличия мутации в других участниках сигнального каскада – онкогенах KRAS BRAF – и некоторых других факторов. При отсутствии мутации в гене KRAS эффективность лечения КРР очень высокая, увеличивается средняя продолжительность жизни, уменьшается количество рецидивов. В то же время при наличии в клетках опухоли активирующих мутаций в гене KRAS использование анти-EGFR антител не приводит к положительным результатам. В 30–40 % случаев КРР выявляются следующие мутации в 12-м и 13-м кодонах KRAS (85–90 %), которые коррелируют с резистентностью опухолей к анти-EGFR-терапии [7].

Е.Е. Писарева и др. (2016 г.) обследовали образцы опухоли КРР от российских пациентов на наличие мутаций в генах KRAS и BRAF исследовали с помощью двух высокочувствительных методов анализа: аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени (ас-рв ПЦР) и секвенирования по Сэнгеру с блокированием аллеля дикого типа. По данным гистологического заключения, из 80 образцов низкое содержание опухолевых клеток (менее 20 %) было обнаружено в 5 (6 %) случаях. В модельных экспериментах оба метода анализа позволяли детектировать 5 % аллеля с мутацией. Мутации в генах KRAS и BRAF были обнаружены в 37 (46 %) и 3 (3,8 %) случаях, соответственно. Совпадение результатов анализа с помощью обоих методов произошло в 79 (98,8 %) случаях. Расхождение результатов анализа для одного образца связано с тем, что секвенирование ДНК по Сэнгеру обнаружило мутацию KRASG113R, тогда как ас-рв ПЦР не включало методику детекции этой мутации. Кроме того, мутации в гене KRAS были обнаружены в двух образцах с низким содержанием опухолевых клеток. Обнаружены 2 случая с несколькими мутациями: 1 образец с мутациями в гене KRAS12 V and G13D, а также 1 образец с мутациями KRASG13D BRAFV600E. Авторы заключили, что показана сходимость результатов анализа с помощью ас-рв ПЦР секвенирования по Сэнгеру в 98,8 %. Полученные данные о частотах мутаций согласуются с исследованиями в других странах. В исследовании впервые обнаружен КРР, одновременно содержащий мутации KRASG13D и BRAFV600E [8].

Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем 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 [4, 6]. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими методами в клетках КРР и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Кроме того, расширяются возможности для биохимического определения растворимых рецепторов антигенов в сыворотке крови больных КРР и в ткани опухоли с помощью иммуноферментных методов [9].

Большинство работ, посвященных изучению клинической значимости молекулярных маркеров при КРР, сосредоточено на факторах, ответственных за пролиферацию и апоптоз (Ki67, p53). Соотношение скорости клеточной пролиферации и активности индукторов и ингибиторов апоптоза обуславливает опухолевую прогрессию и влияет на развитие дополнительных компонентов злокачественного фенотипа клеток КРР [4, 7, 9].

Заключение. Несмотря на то, что в последние годы накапливается все больше данных о нарушениях нормальной и гиперэкспрессии и функционирования молекулярных факторов при КРР, их влияние на клиническое течение и прогноз заболевания изучено недостаточно. Многие вопросы, касающиеся корреляции клинико-морфологических характеристик опухоли и изменений биологических показателей, происходящих в процессе метастазирования КРР, нуждаются в уточнении. Необходимость поиска новых методов диагностики и более точного прогнозирования течения заболевания определяет актуальность изучения молекулярных критериев, обуславливающих течение заболевания и его дальнейшее лечение. По-видимому, под видом одного и того же морфологического типа опухолей скрывается несколько разновидностей заболевания, отличающихся по своему молекулярному патогенезу. Поэтому, знание молекулярно-биологических и генетических особенностей КРР может способствовать оптимизации лекарственного лечения пациентов данной нозологической группы.

Литература

1. Greenlee H., Shi Z., Sardo Molmenti C.L. et al. Trends in Obesity Prevalence in Adults With a History of Cancer: Results From the US National Health Interview Survey, 1997 to 2014 // *J Clin Oncol.* 2016. V. 10. № 34 (26). P. 3133–40.
2. Lynch P.M. When and how to perform genetic testing for inherited colorectal cancer syndromes // *J Natl Compr Canc Netw.* 2013. V. 1. № 11 (12). P. 1577–83.
3. Sardo Molmenti C.L., Steck S.E., Thomson C.A. et al. Dietary Inflammatory Index and Risk of Colorectal Adenoma Recurrence: A Pooled Analysis // *Nutr Cancer.* 2017. V. 69 (2). P. 238–247.
4. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии / Е.Н. Имянитов // *Вопросы онкологии.* 2012. Т. 58. № 2. С. 153–163.
5. Жабина А.С. Особенности экспрессии предиктивных маркеров у больных различными солидными опухолями / А.С. Жабина, С.А. Проценко В.М. Моисеенко, Е.Н. Имянитов / *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2011. № 3. С. 27–30.
6. Shintani M., Sangawa A., Yamao N., Kamoshida S. Immunohistochemical expression of nuclear and cytoplasmic survivin in gastrointestinal carcinoma // *Int J Clin Exp Pathol.* 2013. V. 15. № 6 (12). P. 2919–27.
7. Jung J.H., Kwon H.J., Kim T.J. et al. Immunohistochemical expression of p53, Bcl-2, and Ki-67 proteins in traditional serrated adenomas of colon // *Korean J Gastroenterol.* 2013. V. 62 (6). P. 336–43.
8. Писарева Е.Е. Анализ мутаций в генах KRAS и BRAF при раке толстой и прямой кишки в Российской популяции / Е.Е. Писарева, Л.Н. Любченко, С.П. Коваленко и др. // *Сибирский онкологический журнал.* 2016. Т. 16. № 2. С. 36–41.
9. Chiang S.C., Han C.L., Yu K.H., et al. Prioritization of cancer marker candidates based on the immunohistochemistry staining images deposited in the human protein atlas // *PLoS One.* 2013. V. 26. P. 8–11.