

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

1 Касимов Абдураззак Абдуганиевич,

2 Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич,

3 Гафур-Ахунов Мирза Алиярович

1,2 Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкентский областной филиал
3 Центр профессионального развития медицинских работников

Резюме:

Рак желудка остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей с высокой смертностью. Современные исследования подтверждают важность молекулярно-генетических маркеров в ранней диагностике, прогнозировании течения заболевания и подборе персонализированной терапии. В статье рассмотрены ключевые молекулярные маркеры, включая HER2, TP53, E-cadherin, MSI и PD-L1, их диагностическое и прогностическое значение, а также применение в лечении. Внедрение молекулярных методов позволяет значительно повысить точность диагностики и эффективность терапии, открывая новые перспективы для борьбы с раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, молекулярно-генетические маркеры, HER2, TP53, E-cadherin, микросателлитная нестабильность, PD-L1, таргетная терапия, иммунотерапия.

Introduction

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, характеризующихся высокой смертностью и агрессивным течением. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак желудка занимает пятое место среди всех онкологических заболеваний по заболеваемости и третье место по смертности. Несмотря на развитие современных методов диагностики и лечения, таких как эндоскопия, компьютерная томография и химиотерапия, прогноз заболевания остается неблагоприятным, особенно на поздних стадиях. Высокая летальность связана с тем, что у большинства пациентов диагноз устанавливается на поздних этапах, когда опухоль уже метастазировала в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы [1.2.4].

В последние годы особое внимание уделяется изучению молекулярно-генетических маркеров, которые могут помочь в ранней диагностике, прогнозировании течения болезни и подборе персонализированной терапии. Молекулярно-генетические исследования позволяют выявлять ключевые генетические мутации, эпигенетические изменения и белковые биомаркеры, которые играют решающую роль в формировании опухолевого фенотипа. Это открывает новые возможности для применения таргетной

терапии, направленной на конкретные молекулярные механизмы, лежащие в основе канцерогенеза[3.5].

Молекулярно-генетические маркеры представляют собой биомолекулы, изменения в которых могут отражать биологические особенности опухоли, ее агрессивность, предрасположенность к метастазированию и чувствительность к различным видам лечения. Их изучение позволяет не только определить риск развития рака желудка, но и выявить опухолевые клоны с неблагоприятными характеристиками, что способствует улучшению персонализированного подхода к терапии. Кроме того, молекулярно-генетические маркеры могут использоваться для мониторинга эффективности лечения и выявления ранних признаков рецидива заболевания[2.4.5].

Современные исследования сосредоточены на поиске новых биомаркеров, которые могли бы улучшить диагностику и прогнозирование рака желудка. Особый интерес представляют такие молекулярные мишени, как HER2, TP53, E-cadherin (CDH1), микросателлитная нестабильность (MSI), PD-L1 и другие. Развитие технологий секвенирования нового поколения (NGS) и жидкостной биопсии открывает новые перспективы в изучении генетических профилей опухолей, что позволяет значительно повысить точность диагностики и персонализировать терапевтические стратегии[5.6].

В данной статье рассматриваются основные молекулярно-генетические маркеры, их диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение, а также перспективы их клинического применения в лечении пациентов с раком желудка.

Основные молекулярно-генетические маркеры при раке желудка

Развитие молекулярной биологии и генетики позволило выявить ряд маркеров, играющих ключевую роль в патогенезе рака желудка. Они оказывают влияние на процессы клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и иммунного ответа. Среди них можно выделить:

1. **HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)** – рецептор эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия которого связана с агрессивным течением заболевания. HER2-позитивные опухоли чаще встречаются у пациентов с аденокарциномой желудка и характеризуются высокой скоростью прогрессии. У таких пациентов отмечается повышенная резистентность к традиционной химиотерапии, однако появление таргетных препаратов, таких как трастузумаб, значительно улучшило прогноз. Исследования показывают, что HER2-статус опухоли определяется иммуногистохимическим анализом (ИHC) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH), что помогает в выборе оптимальной терапии[3.5].

2. **p53** – один из ключевых супрессоров опухолевого роста, регулирующий процессы апоптоза и клеточного цикла. Мутации в гене TP53 обнаруживаются у 40-50% пациентов с раком желудка и связаны с неблагоприятным прогнозом. Дефектный p53 способствует неконтролируемому росту клеток, снижению чувствительности к апоптозу и повышенной агрессивности опухоли. Его инактивация связана с развитием множественных злокачественных новообразований и устойчивостью к химиотерапии. Текущие исследования направлены на поиск молекулярных мишеней, способных активировать p53 и восстановить его функцию в опухолевых клетках[2.4].

3. **E-cadherin (CDH1)** – белок, отвечающий за межклеточные контакты и адгезию клеток. Мутации в гене CDH1 являются причиной наследственной диффузной формы рака желудка, передающейся по аутосомно-доминантному типу. Потеря функции E-cadherin приводит к диссоциации опухолевых клеток, их миграции и формированию метастазов. Генетическое тестирование на мутации CDH1 особенно важно для семей с наследственной предрасположенностью к раку желудка, так как позволяет своевременно определить показания к профилактической гастрэктомии[2.5].

4. **Microsatellite Instability (MSI)** – нарушение в системе репарации ДНК, которое приводит к накоплению мутаций и развитию опухоли. MSI-статус определяется при анализе микросателлитных последовательностей ДНК и имеет важное прогностическое значение. Опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) характеризуются лучшим прогнозом и большей чувствительностью к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, такими как пембролизумаб. Определение MSI-статуса является важным фактором при выборе стратегии лечения[6.7].

5. **PD-L1** – белок, взаимодействующий с PD-1-рецептором на Т-лимфоцитах и подавляющий иммунный ответ. Высокая экспрессия PD-L1 наблюдается у части пациентов с раком желудка и позволяет использовать ингибиторы иммунных контрольных точек. Блокада PD-L1/PD-1 взаимодействия способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа и улучшает выживаемость пациентов с метастатическим раком желудка. Исследования показали, что сочетание ингибиторов PD-L1 с химиотерапией или таргетной терапией может значительно повысить эффективность лечения[7].

Таким образом, молекулярно-генетические маркеры играют ключевую роль в диагностике, прогнозировании и лечении рака желудка. Их изучение позволяет персонализировать терапевтические подходы, повышая эффективность лечения и улучшая качество жизни пациентов.

Диагностическое значение молекулярных маркеров

Традиционные методы диагностики рака желудка включают эндоскопию, гистологическое исследование и визуализационные методы, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако эти методы имеют определенные ограничения, включая невозможность выявления ранних молекулярных изменений и трудности в оценке гетерогенности опухоли. В этом контексте молекулярно-генетическое тестирование играет важную роль в повышении точности диагностики за счет выявления специфических мутаций и биологических характеристик опухоли.

Применение жидкостной биопсии, включающей анализ циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) и циркулирующих опухолевых клеток (CTCs), открывает новые перспективы в раннем выявлении РЖ. Эти методы позволяют определять молекулярные изменения без проведения инвазивных процедур, что особенно важно для пациентов с высоким риском развития заболевания. Жидкостная биопсия также помогает

отслеживать динамику опухоли в режиме реального времени, оценивая чувствительность к терапии и выявляя возможные рецидивы[8.9].

Дополнительно, тестирование на HER2, MSI и PD-L1 может значительно улучшить диагностику и выбор стратегии лечения. Определение HER2-статуса позволяет идентифицировать пациентов, которым показана терапия трастузумабом, а выявление микросателлитной нестабильности (MSI-H) указывает на потенциальную эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Экспрессия PD-L1, определяемая иммуногистохимическим методом, является предиктором успешности лечения моноклональными антителами[78].

Таким образом, молекулярные маркеры играют решающую роль в диагностике рака желудка, позволяя проводить раннее выявление заболевания, стратифицировать пациентов по риску и выбирать наиболее эффективную терапевтическую тактику.

Прогностическое значение молекулярных маркеров

Прогноз при раке желудка зависит от множества факторов, включая молекулярно-генетические характеристики опухоли. Определение этих маркеров позволяет не только спрогнозировать течение заболевания, но и подобрать оптимальную стратегию лечения. Наиболее значимые молекулярные маркеры и их прогностическое значение включают:

- **HER2-позитивные опухоли** ассоциированы с более агрессивным течением, высокой скоростью прогрессирования и неблагоприятным прогнозом. Пациенты с HER2-амплификацией демонстрируют худшие результаты при стандартной химиотерапии, однако могут получать значительную пользу от таргетной терапии анти-HER2 препаратами.
- **Высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H)** связана с более благоприятным прогнозом, медленным прогрессированием опухоли и повышенной чувствительностью к иммунотерапии, особенно к ингибиторам контрольных точек.
- **Мутации в TP53** часто указывают на резистентность к химиотерапии и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, так как p53 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла и апоптозе.
- **Низкая экспрессия E-cadherin (CDH1)** свидетельствует о нарушении межклеточной адгезии, что повышает склонность к инвазивному росту и метастазированию. Такие пациенты имеют более агрессивные формы заболевания.
- **Повышенная экспрессия PD-L1** ассоциирована с возможностью применения иммунотерапии, однако также может свидетельствовать о механизме уклонения опухоли от иммунного надзора[5.9].

Роль молекулярных маркеров в лечении рака желудка

Персонализированный подход к терапии рака желудка основан на использовании молекулярно-генетических данных для подбора оптимального лечения. Это позволяет не только улучшить выживаемость пациентов, но и снизить токсичность лечения, исключая малоэффективные методы. Основные направления включают:

1. Таргетная терапия

- **Анти-HER2 терапия** – применение **трастузумаба** (Herceptin) при HER2-позитивном РЖ. Недавно в клиническую практику вошли новые препараты, такие как **трастузумаб-дерастекан (Enhertu)**, демонстрирующие высокую эффективность при прогрессирующем HER2-позитивном РЖ.
- **Ингибиторы VEGF** – препараты, направленные на подавление ангиогенеза опухоли. К ним относятся **бевацизумаб** и **рамуцирумаб**, которые препятствуют росту новых сосудов, тем самым ограничивая питание опухоли и ее распространение.

2. Иммунотерапия

- **Ингибиторы PD-1/PD-L1** – препараты, блокирующие иммунные контрольные точки и активирующие противоопухолевый иммунный ответ. К ним относятся **пембролизумаб (Keytruda)** и **ниволумаб (Opdivo)**, которые особенно эффективны у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и MSI-H.
- Комбинированная иммунотерапия с таргетными препаратами и химиотерапией также рассматривается как перспективный метод лечения.

3. Генная терапия

- Разработка методов **редактирования генома (CRISPR-Cas9)** для коррекции мутаций в ключевых онкогенах открывает новые перспективы в лечении рака желудка.
- Исследуются экспериментальные подходы, направленные на **перепрограммирование опухолевых клеток** и усиление противоопухолевого ответа организма.

Таким образом, применение молекулярно-генетических маркеров в онкологии не только улучшает диагностику и прогнозирование заболевания, но и позволяет подобрать наиболее эффективные и безопасные схемы лечения, повышая шансы пациентов на успешную борьбу с раком желудка.

Заключение

Использование молекулярно-генетических маркеров в диагностике, лечении и прогнозировании рака желудка является перспективным направлением современной онкологии. Развитие технологий секвенирования и биоинформатики позволяет разрабатывать персонализированные подходы к терапии, что значительно повышает эффективность лечения и улучшает прогноз пациентов.

Внедрение жидкостной биопсии, анализа циркулирующей опухолевой ДНК и изучение экспрессии ключевых онкогенов способствуют раннему выявлению заболевания, выбору оптимального метода лечения и мониторингу эффективности терапии. Разработка новых таргетных препаратов и методов иммунотерапии открывает возможности для более успешного контроля над заболеванием и увеличения выживаемости пациентов.

Несмотря на значительные достижения в области молекулярной онкологии, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с идентификацией новых биомаркеров,

стандартизацией методов их анализа и интеграцией молекулярно-генетических данных в клиническую практику. Дальнейшие исследования в этой области позволят сделать диагностику и лечение рака желудка еще более точными и эффективными.

Литература

1. Белковец, А. В., Решетников, О. В., Курилович, С. А., & Максимов, В. Н. (2014). Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал, (2), 56-64.
2. Быков, И. И. (2012). Роль молекулярно-генетических маркеров в определении тактики хирургического лечения больных раком желудка. Сеченовский вестник, (1 (7)), 59-66.
3. Елистратова, Е. В., Лактионов, П. П., Шелестюк, П. И., Тузиков, С. А., Власов, В. В., & Рыкова, Е. Ю. (2009). Иммунохимические и молекулярно-генетические маркеры в диагностике рака желудка. Биомедицинская химия, 55(1), 15-31.
4. Немцова, М. В., Быков, И. И., Чекунова, Н. В., Залетаев, Д. В., Глухов, А. И., & Хоробрых, Т. В. (2013). Системы молекулярно-генетических маркеров при раке желудка. Клиническая лабораторная диагностика, (11), 12-15.
5. Оганян, К. А., Мусаелян, А. А., Лапин, С. В., Купенская, Т. В., Свечкова, А. А., Беляев, М. А., ... & Орлов, С. В. (2022). Молекулярно-генетические предиктивные маркеры ответа на периоперационную химиотерапию в режиме FLOT при раке желудка. Вопросы онкологии, 68(S3), 341-342.
6. Орлова, Р. В., Кушнирук, Е. К., Соколова, Е. И., Раскин, Г. А., & Имянитов, Е. Н. (2016). МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА. Клиническая больница, (2), 38-42.
7. Степанов, И. В., Завьялова, М. В., Григорьева, Е. С., Букурова, Ю. А., Афанасьев, С. Г., & Чердынцева, Н. В. (2010). Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типа карцином желудка. Сибирский онкологический журнал, (4), 55-66.
8. Чекунова, Н. В., Быков, И. И., Хоробрых, Т. В., & Немцова, М. В. (2014). Молекулярно-генетические изменения в слизистой культы желудка больных, перенесших субтотальную дистальную резекцию желудка по поводу рака. Технологии живых систем, 11(3), 46-51.
9. Шайхаев, Е. Г., & Лыгдынова, Б. Л. (2017). Молекулярно-генетические характеристики рака желудка. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России, 17(3), 3.