

РОЛЯ НА БИОМАРКЕРИТЕ ПРИ КАРЦИНОМА НА СТОМАХА

¹Иван Димитров, ¹Йовчо Йовчев, ¹Емил Енчев, ¹Ален Петров, ¹Евгени Димитров,
¹Георги Минков

¹Катедра Хирургични болести и Анестезиология, Медицински факултет, Тракийски
Университет, 6000, Стара Загора, България
Клиника по хирургически болести при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Куркович“ Стара Загора,
България
ivan.dimitrov@trakia-uni.bg

Абстракт

Ракът на стомаха остава едно от най-често срещаните и агресивно протичащите онкологични заболявания в световен мащаб, въпреки че неговата честота и смъртност са намалели през последните няколко десетилетия. Той все още представлява сериозен, световен, здравен проблем, особено в ниско и средно развитите страни. Стомашният карцином заема 5-то място по честота и 3-то място по смъртност от всички онкологични заболявания. Независимо че преживяемостта на пациентите с рак на стомаха се е увеличила значително за последните няколко десетилетия, той често се диагностицира в напреднал стадий и броя на рецидивите остава висок, затова прогнозата е все още незадоволителна. Биомаркерите могат да бъдат обективно изследвани и оценени, и затова биха могли да се използват като индикатор за определяне биологията на тумора, прогресията на заболяването и терапевтичния отговор към започнато лечение.

Усъвършенстваното използване на биомаркери ще допринесе значително за прогнозата, тактиката на лечение и проследяването на онкологичните заболявания. В този обзор разглеждаме различните видове биомаркери за карцином на стомаха и тяхното значение за оценка на състоянието при такива пациенти.

Ключови думи: карцином на стомаха, биомаркери, значение, прогноза

Въведение

Ракът на стомаха остава едно от най-често срещаните и агресивно протичащите онкологични заболявания в световен мащаб въпреки, че неговата честота и смъртност са намалели през последните няколко десетилетия (1-4). Той все още представлява сериозен, световен, здравен проблем, особено в ниско и средно развитите страни (5, 6). Стомашният карцином заема 5-то място по честота и 3-то място по смъртност от всички онкологични заболявания, като за 2018 г., в световен мащаб, са регистрирани 1 030 000 нови, и 783 000 смъртни случая (7, 8).

В повечето случаи стомашният карцином се развива асимптоматично, докато не достигне до по-напреднали стадии. Ранното диагностициране и използването на ефективен скрининг са важни методи за намаляване на смъртността от рак на стомаха (9). Биомаркерите могат да бъдат обективно изследвани и оценени, затова могат да се използват като индикатор за нормални или патологични процеси в организма, или терапевтичен отговор към дадено лечение. Усъвършенстването в използването на биомаркери ще допринесе значително за прогнозата, тактиката на лечение и проследяването на карцинома на стомаха.

HER2

Рецептор 2 за човешкия епидермален растежен фактор (Human Epidermal growth factor receptor 2) е кодиран от протоонкогена ERBB2 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 2) на дългото рамо на хромозома 17(17q12). Той представлява трансмембранна рецепторна тирозин киназа и принадлежи към семейството на рецепторите за епидермалния растежен фактор (EGFR) (10). Тъй като HER2 не изисква лиганд при свързване, той е предпочитан партньор за хетеродимеризация, от другите членове от HER семейството. Хетеродимерите, включващи

HER2 в образуването си, предават значително по-силни сигнали в сравнение с хетеродимерите образувани без участието на HER2. Свърхекспресията на HER2, която е резултат от амплификацията на ERBB гена, е доказано, че играе роля в клетъчната пролиферация, апоптоза, миграция и диференциация (11, 12).

Свърхекспресията или амплификацията на HER2 гена или протеина участва в образуването на стомашния аденокарцином (13). Въпреки това, за разлика от карцинома на гърдата, прогностичното значение на HER2 статуса при карцинома на стомаха е неизяснено. Някои проучвания сочат, че положителният HER2 статус се свързва с лоша прогноза (12, 14-18), докато други показват, че не е самостоятелен прогностичен фактор, освен при много малки субгрупи пациенти с интестинална хистология (19-21). Честотата на HER2 позитивен статус при пациенти със стомашен карцином е 12%-23% (14,15.20-23). HER2 позитивния статус също така е различен в зависимост хистологичния субтип (интестинален>дифузен) и туморната степен на диференциация (умерено диференциран>слабо диференциран) (15, 20-22). Въпреки полемиката относно значението на HER2 като прогностичен маркер, предиктивната му стойност е доказана чрез проучването ToGA (The Trastuzumab for Gastric cancer). То изследва ефикасността на Trastuzumab, HER2-таргетно моноклонално антитяло, при пациенти с напреднал, HER2 – позитивен рак на стомаха или на гастро – езофагеалната връзка(24).

MSI

Микросателитите са повтарящи се части от ДНК веригата с дължина 1-6 нуклеотида, които могат да бъдат открити както в не-кодиращата, така и в протеин кодиращата последователност от ДНК (36). MSI (microsatellite instability) се определят като соматични изменения в микросателитните последователности поради инсерцията или делецията на именно тези повтарящи се части, което води до геномна нестабилност и повишава предразположеността към образуването на тумор. Тумори имащи 10%-29% нестабилни микросателити се смятат за MSI-low, докато тумори с $\geq 30\%$ нестабилни микросателити се класифицират като MSI-High. Проучванията показват, че MSI се откриват по-често при интестиналния тип стомашен карцином от колкото при дифузния (37). Интересното е, че MSI-high туморите имат по-добра прогноза в сравнение с MSI-low туморите защото MSI-high туморите показват малка способност за инвазия и метастазиране в лимфните възли (38). Рандомизираното клинично проучване MAGIC показа, че прогнозата на пациенти с MSI-High гастроезофагеален карцином е значително по-добра сравнена с тези на пациенти с MSI-low, когато са подложени само на хирургично лечение. За разлика от това, при пациенти които са провели периперативна химиотерапия, освен хирургичното лечение, MSI-High туморите показват по-лоша прогноза. Това подсказва, че при пациенти с MSI-High тумори може би няма полза от периперативна химиотерапия (39). Тези резултати показват, че честотата на MSI може да бъде полезен предиктивен и прогностичен биомаркер при пациенти с карцином на стомаха.

PD-L1

Протеините за програмирана клетъчна смърт 1(PD-1) и 2(PD-2) са ключови имунни чекпойнт рецептори, които се експресират на активирани Т и В лимфоцити, Т клетки естествени убийци и моноцити (40). Свързването на двата им лиганда, лиганд 1 и 2 (PD-L1, PD-L2), с PD-1 активирана Т клетка води до намаляване на активността на цитотоксичните Т клетки и предизвиква имунна толерантност към тумора. Експресията на PD-L1 при пациенти със стомашен карцином варира между 15%-70% и се свързва с по-лоша прогноза (41).

Използването на таргетна терапия срещу сигналния път на PD-1 и блокадата на имунния чекпойнт е съвременен метод за лечение на рака на стомаха. Клиничната ефикасност, на самостоятелната употреба, на пембролизумаб, при пациенти предшествващо лекувани за напреднал карцином на стомаха, бе доказана от проучването II фаза (KEYNOTE-059) (42). Лечението с пембролизумаб показва по-висока обща степен на отговор (ORR) при пациенти с PD-L1 позитивни тумори отколкото при пациенти с PD-L1 негативни тумори. Любопитно е, че пациенти с MSI-High тумори показват по-добър отговор към терапията, в сравнение с тези с non-MSI-High тумори. Това подсказва, че нивата на PD-L1 и MSI-High могат да служат като предиктивни биомаркери за ефикасността на лечение пембролизумаб. Резултатите от тези проучвания доведоха до по-широкото използване на имунните чекпойнт инхибитори при пациенти с рак на стомаха.

T-bet и GATA3

Точният механизъм на развитието на стомашен карцином все още не е напълно изяснен. Въпреки това се приема, че причината е съвместното действие на вътрешни и външни фактори. Един от тях, на който се обръща голямо внимание е промяната в състоянието на имунитета (25-28). Т-хелперните клетки тип 1 (Th1) играят важна роля в осъществяването на клетъчно-медиацията имунен отговор. Т-хелперните клетки тип 2 (Th2) участват в хуморалния имунитет. Взаимната регулация, която тези два типа клетки си налагат едни на други е съществена за поддържането на балансирана имунна система. Общите им предшественици са Т-хелперните клетки тип 0 (Th0). При стимулация от антиген, Th0 клетките се диференцират пропорционално в Th1 и Th2 клетки. T-bet и GATA3 са два транскрипционни фактора, всеки от които отговаря за диференциацията на Th0 клетките в Th1 и Th2 клетки. Когато настъпи някакво нарушение в имуномедиацията се получава превалиране на единия спрямо другия тип Th клетки, причинено от липсата на равновесие в диференциацията на Th0 клетките. Има сведения, че използването на тумора от имунната защита на организма се дължи именно на повишена диференциация на Th2 клетки за сметка на Th1 клетките (29, 30).

T-bet (кодиран от TBx21) е имунен, клетъчно специфичен член на семейство транскрипционни фактори наречено T-box (31). Той е най-специфичният маркер за Th1 клетките, но освен тях CD8+ и CD4+ лимфоцити също експресират T-bet (32). T-bet се регулира от стимулацията на Т-клетъчни рецептори и IL-12 и в последствие регулира последваща Т-клетъчната активация. Активираният Т-клетки изпълняват ролята на антитуморни лимфоцити, тъй като увеличават образуването на цитокини като INF γ . Предишни проучвания сочат, че високият брой T-bet+ интратуморни лимфоидни клетки колерира с по-добри резултати при пациенти със стомашния карцином (33). Въпреки това има само няколко доклада за връзката между експресията на T-bet фактора и прогнозата при рака на стомаха.

GATA свързващ протеин 3 (GATA3) е един от шестте члена на GATA семейството транскрипционни фактори, които съдържат цинков йон в домейна си. Той се свързва с ДНК последователността [A/T]GATA[A/G] и играе важна роля в осъществяването на клетъчната пролиферация и диференциация в много тъкани и клетъчни типове (34, 35). Функциите му са основно проучени в развитието на Th клетките. Има данни, че понижена експресия на GATA3 предполага по-ниска обща преживяемост при пациентите със стомашен аденокарцином. Въпреки това молекулярните механизми свързани с регулирането на GATA3 при карцинома на стомаха не са напълно изяснени. Необходими са допълнителни проучвания за по-доброто разбиране на ролята на GATA3 при карциномите, което има потенциала да доведе до по-добра прогноза и при стомашния карцином.

Заклучение

Независимо, че заболяемостта от рак на стомаха е намаляла през последните години, той си остава на 5-то място по честота от всички онкологични заболявания. Има лоша прогноза и негативен изход от лечението, в отговор на химиотерапия.

Карцинома на стомаха е много хетерогенно заболяване. Въпреки наличието на различни видове маркери, използвани при карцином на стомаха, тяхната прогностична и предиктивна стойност е все още дискутабилна. Не е намерен маркер или панел от маркери, който да ни носи достатъчно информация относно развитието на заболяването. Необходими са задълбочени изследвания на молекулярните механизми на стомашната карциногенеза. Широкото изследване на генома на карциномите може да допринесе за откриването на подходящи кандидати, които да бъдат използвани като маркери.

Литература:

1. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification and treatment. *Cancer Manag Res* 2018;10:239-248
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362.
3. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11:2959-2964.
4. Al-Sukhun S, Temin S, Chavez-MacGregor M, et al. ASCO Resource-Stratified Guidelines: Methods and Opportunities. 2018:1-8.
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27
6. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:357-364.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: stomach cancer fact sheet. 2018.
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
9. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064 [PMID: 20238327 DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub3]
10. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644-1646 [PMID:3012781 DOI: 10.1126/science.3012781]
11. Gallardo A, Lerma E, Escuin D, et al. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/ Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast carcinomas. *Br J Cancer* 2012;106:1367-73.
12. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-9.
13. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:691-697
14. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-a systematic review. *Int J Cancer* 2012;130:2845-2856

15. Gomez-Martin C, Gerralda E, Encharri MJ, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012;65:751-757
16. Jorgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer-a systematic analysis of data from literature. *J Cancer* 2012;3:137-144
17. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:6248-6256
18. Cho JH, Lim JY, Cho JY. Survival analysis based on human epidermal growth factor 2 status in stage II-III gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:74070-7414
19. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value – conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010;32:57-65
20. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA international collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-2662
21. Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in USA population: clinicopathological analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20:13-24.
22. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab.
23. Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, et al. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2010;63:839-842
24. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
25. M. Martinez, N. Ono, M. Planutiene, K. Planutis, E. L. Nelson, and R. F. Holcombe, “Granulocyte-macrophage stimulating factor (GM-CSF) increases circulating dendritic cells but does not abrogate suppression of adaptive cellular immunity in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy,” *Cancer Cell International*, vol. 12, no. 1, p. 2, 2012.
26. D. J. Klinke II, N. Cheng, and E. Chambers, “Quantifying crosstalk among interferon- γ , interleukin-12, and tumor necrosis factor signaling pathways within a TH1 cell model,” *Science Signaling*, vol. 5, no. 220, article ra32, 2012.
27. B. H. Li, S. B. Xu, F. Li et al., “Stat6 activity-related Th2 cytokine profile and tumor growth advantage of human colorectal cancer cells in vitro and in vivo,” *Cell Signaling*, vol. 24, no. 3, pp. 718–725, 2012.
28. K. Johrens, M. Dietel, and I. Anagnostopoulos, “Three different expression patterns of T-bet in angioimmunoblastic T-cell lymphoma,” *Leukemia Lymphoma*, vol. 53, no. 1, pp. 152–155, 2012.
29. L. Hou, E. M. El-Omar, J. Chen et al., “Polymorphisms in Th1- type cell-mediated response genes and risk of gastric cancer,” *Carcinogenesis*, vol. 28, no. 1, pp. 118–123, 2007.
30. J. Zhu, B. Min, J. Hu-Li et al., “Conditional deletion of Gata3 shows its essential function in TH1-TH2 responses,” *Nature Immunology*, vol. 5, no. 11, pp. 1157–1165, 2004.
31. Lazarevic V, Glimcher LH (2011) T-bet in disease. *Nat Immunol* 12(7):597–606
32. Lazarevic V, Glimcher LH, Lord GM (2013) T-bet: a bridge between innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 13(11):777–789

33. Chen LJ, Zheng X, Shen YP et al (2013) Higher numbers of T-bet(+) intratumoral lymphoid cells correlate with better survival in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother* 62(3):553–561
34. Burch JB (2005) Regulation of GATA gene expression during vertebrate development. *Semin Cell Dev Biol* 16: 71–81.
35. Zheng R, Blobel GA (2010) GATA Transcription Factors and Cancer. *Genes Cancer* 1: 1178–1188.
36. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-816 [PMID: 8484121 DOI: 10.1126/science.8484121]
37. Shokal U, Sharma PC. Implication of microsatellite instability in human gastric cancers. *Indian J Med Res* 2012; 135: 599-613 [PMID:22771588]
38. dos Santos NR, Seruca R, Constância M, Seixas M, Sobrinho-Simões M. Microsatellite instability at multiple loci in gastric carcinoma: clinicopathologic implications and prognosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 38-44 [PMID: 8536886 DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536886]
39. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, Fassan M, Rugge M, Valeri N, Okines A, Hewish M, Allum W, Stenning S, Nankivell M, Langley R, Cunningham D. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1197-1203 [PMID: 28241187 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6762]
40. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol* 2007; 8: 239-245 [PMID: 17304234 DOI: 10.1038/ni1443]
41. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, Zhong X, Li X, Qian H, Wang X. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0182692 [PMID:28796808 DOI: 10.1371/journal.pone.0182692]
42. Curea FG, Hebbar M, Ilie SM, Bacinschi XE, Trifanescu OG, Botnariuc I, Anghel RM. Current Targeted Therapies in HER2 - Positive Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2017; 32: 351-363 [PMID: 29265917 DOI: 10.1089/cbr.2017.2249]