

Т.Ф. Боровская<sup>1</sup>, А.Ю. Марочко<sup>2</sup>, Я.А. Машенкина<sup>1</sup>, Э.Х. Курпас<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СУПРЕССИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ИХ РЕГУЛЯТОРОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

*Хабаровский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН<sup>1</sup>, 680042, Воронежское шоссе, 164;  
Дальневосточный государственный медицинский университет<sup>2</sup>,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Меланома кожи (МК) — злокачественная опухоль из клеток меланоцитарной системы и одно из наиболее агрессивно протекающих злокачественных новообразований человека, обладающих высоким метастатическим потенциалом [5, 7].

Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5% (в США — 4%, в России — 3,9%) и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей после рака легкого. В России ежегодно МК заболевают свыше 5700 чел. и более 2200 чел. умирают от нее [6]. Развитие МК является сложным патологическим процессом, сопровождающимся большим числом молекулярных изменений в меланоцитах [4].

За прошедшие годы в изучении патогенеза заболевания, в стадировании и тактике лечения больных МК сделано многое. Однако даже используя современные научные данные и возможности диагностики, прогнозирование течения (рецидивирование, метастазирование) и исхода заболевания остается во многом затруднительным [31]. Одним из вероятных механизмов канцерогенеза является нарушение взаимодействий таких белков, как p53, MDM2, p14ARF, p16Ink4a, COX-2, BMI-1, YB-1 [12, 21, 26].

Клеточный стресс, как ответ на напряжение, регулируется множеством белков, в том числе белком p53 — опухолевым супрессором, необходимым для поддержания геномной целостности и предотвращения опухолевой трансформации [35]. Активированный белок p53 стимулирует экспрессию гена MDM2 [39].

Роль данного маркера остается спорной, поскольку в одних опухолях MDM2 может иметь положительное, а в других отрицательное прогностическое значение [35].

Исследования экспрессии MDM2 проводились зарубежными учеными при раке молочной железы (РМЖ) [16, 30], немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [25, 29], саркомах мягких тканей [17] и глиобластомах [34, 41]. Имеющиеся немногочисленные научные работы по исследованию экспрессии MDM2 еще не совсем способны объяснить основные механизмы, лежащие в основе физических взаимодействий между этими белками (MDM2 и p53), роль модификаций этих белков в изменении их взаимодействий, а также генетические и транскрипционные механизмы дисрегуляции, которые влияют на уровни экспрессии этих белков в опухолях человека [35].

МК — отдельный тип опухоли, в котором p53 мутации являются редкими. В одном из зарубежных исследований МК в различных стадиях меланоцитарного преобразования наблюдалось, что экспрессия MDM2 при иммуногистохимическом анализе присутствовала как в

### Резюме

Развитие меланомы кожи является сложным патологическим процессом, сопровождающимся большим числом молекулярных изменений в меланоцитах. В статье освещены некоторые вероятные молекулярные механизмы, лежащие в основе карциногенеза меланомы кожи, оценено значение процессов пролиферации, супрессии для прогноза течения заболевания.

*Ключевые слова:* меланома кожи, опухолевый супрессор, пролиферация, иммуногистохимические маркеры.

T.F. Borovskayd, A.Y. Marochko,  
Y.A. Mashenkina, E.H. Kurpas

### THE CLINICAL-PREDICTION SIGNIFICATIONS OF MOLECULAR-BIOLOGICAL MARKERS OF TUMORAL GROWTH SUPPRESSION, PROLIFERATION AND THEIR REGULATORS IN CUTANEUS

*Khabarovsk branch of N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center RAMS;  
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk*

### Summary

Development of a cutaneous melanoma is the complex pathological process, accompanied greater number of molecular changes in melanocytes. In the article some probable molecular mechanisms underlying a carcinogenesis of a melanoma of a skin are covered, value of processes proliferation, suppression for the forecast of current disease.

*Key words:* cutaneous melanoma, tumor suppressor, proliferation.

первичной меланоме, так и в метастатической меланоме [40]. Данные автора свидетельствуют о том, что высокая экспрессия MDM2 при МК может быть расценена как прогностический фактор выживания.

Известно, что в процессе прогрессирования опухоли также принимают участие такие онкопротеины, как p14ARF и p16Ink4a [2, 36]. Известно, что экспрессия p14ARF, а также p16Ink4a может быть подавлена таким онкопротеином, как BMI-1 [21]. BMI-1 является промотером туморогенеза и регулирует пролиферацию клеток различных опухолей человека [13, 18, 21]. В отсутствие p16Ink4a, комплекс cyclin D/Cdk4/6 фосфорилирует белок pRb, приводя к E2F-зависимой транскрипции, которая вызывает активацию клеточного цикла и синтез ДНК [28].

Исследования механизмов участия BMI-1 в канцерогенезе проводились только зарубежными учеными [13, 18, 21, 27, 28, 33]. В доступной нам отечественной литературе исследований экспрессии BMI-1 в каких-либо опухолях, в том числе и при МК, мы не нашли. Проводимые за рубежом исследования экспрессии BMI-1 при МК немногочисленны и противоречивы [15, 33]. Данные D. Mihic-Probst et al. [33] свидетельствуют о наличии у клеток меланомы свойств стволовой клетки. Исследование показало, что среди первичных опухолей экспрессия BMI-1 была выше в случаях метастазирования опухоли, чем в случаях течения МК без метастазирования, что позволяет рассматривать данный маркер в качестве прогностического маркера метастазирования.

Данные M.I. Vachmann et al. [15] показали, что экспрессия BMI-1 выше в доброкачественных невусах, чем в меланомах. Уменьшение BMI-1 в меланомах было связано с такими особенностями агрессивных опухолей, как высокая скорость пролиферации клеток опухоли, присутствие некроза и увеличенная экспрессия N-кадгерина и b3-интегрина, что указывало на более агрессивный фенотип. Незначительная экспрессия BMI-1 была связана с низкой экспрессией p14 ARF и CDK4, но не с p16Ink4a. Низкий уровень экспрессии BMI-1 был также связан с уменьшением сроков выживаемости пациентов. В узловой меланоме сильная экспрессия BMI-1 ассоциировалась с сильной экспрессией p14 ARF и CDK4, слабой или отсутствующей экспрессией p53 и отсутствием корреляции с p16Ink4a. Уменьшение экспрессии BMI-1 коррелировало с сильной экспрессией b3-интегрина и N-кадгерина [15].

Если вышеупомянутые маркеры участвуют в опухолевой супрессии и ее регуляции, то фермент циклооксигеназа-2 (COX-2) участвует в пролиферации клетки, ангиогенезе и изменении ответа иммунной системы на злокачественные клетки [24]. Доступные нам данные зарубежных исследователей об экспрессии COX-2 при МК противоречивы [14, 19, 23].

Так, например, результаты исследований A.C. Goulet et al. [23] показывают, что COX-2 экспрессировался только в невусах. Ни в радиальной, ни в вертикальной фазе роста меланомы экспрессии данного маркера обнаружено не было. Кроме того, COX-2 экспрессировался в метастазах меланомы. В то же время при исследовании данного маркера в клеточных линиях меланомы, экспрессия его была выше, чем в нормальных меланоцитах. Результаты исследования говорят о функциональной роли COX-2 в метастатическом процессе при меланоме кожи [23].

Исследования M.R. Becker et al. [14], C. Denkert et al. [19] показали, что COX-2 экспрессировался в меланомах, но не в доброкачественных невусах и меланоцитах здоровой кожи, и коррелировал с толщиной опухоли, уровнем инвазии, а также выживаемостью пациентов.

Кроме того, одним из новых биологических маркеров, участвующих в пролиферации и онкотрансформации, является Y-бокс-связывающий белок (YB-1), принадлежащий семейству мультифункциональных белков, содержащих высококонсервативный домен холодного шока (CSD) [10]. В единичных исследованиях экспрессии данного маркера в опухолях, в том числе и при меланоме [42], содержание белка YB-1, определенное с помощью иммуногистохимического анализа, возрастает

по сравнению с нормальными клетками той же ткани. В различных опухолях часто наблюдают переход белка в ядро, что рассматривается автором как негативный прогностический фактор [32].

Таким образом, p53, p14ARF, p16Ink4a являются супрессорами клеточного цикла, COX-2, YB-1 — активаторами клеточной пролиферации, а одним из потенциально важных маркеров, вовлеченных как в процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, так и контроля метастазирования, является белок nm23, первоначально описанный как супрессор метастазирования [22].

Значительное число nm23-позитивных опухолей среди метастазов колоректального рака не позволяет подтвердить гипотезу об ингибирующей роли белка в метастатическом процессе [3].

Данные зарубежных ученых об экспрессии nm-23 в клетках меланоцитарной системы кожи неоднозначны. Экспрессия данного белка в первичной меланоме была более низкой по сравнению с обычными невусами, а иногда и вообще отсутствовала. В то же время наблюдалась выраженная экспрессия nm-23 в метастазах меланомы [20]. По данным других исследователей, экспрессия nm-23 в первичной меланоме имела выраженную корреляцию с толщиной опухоли по Breslow, уровнем инвазии по Кларку, возрастом пациента и плохим прогнозом заболевания [37].

Работы по исследованию особенностей течения и прогностической значимости меланомы, возникшей de novo и на фоне невуса, в доступной нам литературе освещены слабо [1, 11]. В то же время в других исследованиях было показано, что невогенные меланомы у больных с I стадией болезни имели более благоприятное течение, чем меланомы, возникшие de novo [9].

Имеются тенденции возникновения меланомы de novo у людей старше 60 лет, обычно на нижних конечностях или акрально. Чаще они являются беспигментными, а также более часто метастазируют и связаны с низкой 5-летней выживаемостью больных обоих полов [8, 9].

Таким образом, изучение механизмов супрессии клеточного цикла, пролиферации и корреляции этих процессов при меланоме кожи весьма актуально, поскольку имеет большое прогностическое значение для течения и исхода заболевания и влияет на качество и продолжительность жизни пациентов.

#### Л и т е р а т у р а

1. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 2000. - С. 97.
2. Васильева О.В., Толмачева Е.Н., Малиновская Е.А. и др. Анализ статуса метилирования генов контроля клеточного цикла (p14ARF, CDKN2B, RBI) при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - Прил. 1. - С. 25-26.
3. Делекторская В.В., Перевошиков А.Г., Кушлинский Н.Е. Экспрессия белков nm23 и c-erbB-2 в клетках первичного колоректального рака и его метастазов // Архив патологии. - 2003. - Т. 65, №5. - С. 11-14.
4. Зубова А.В., Рукша Т.Г. Экспрессия периферических бензодиазепиновых рецепторов в клетках меланомы кожи и в клетках невусов // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - Прил. 1. - С. 79.

5. Константинова М.М. Ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала при меланоме: перспективы и разочарования таргетной терапии // Современная онкология. - 2007. - Т. 9, №3. - С. 46.
6. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. - 2001. - Т. 4(8). - С. 3.
7. Малышев А.С., Рукша Т.Г. Применение дерматоскопии для оптимизации ранней диагностики меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - Прил. 1. - С. 80.
8. Марочко А.Ю. Особенности клинического течения невогенной меланомы кожи и возникшей de novo // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - №2. - С. 17-19.
9. Марочко А.Ю. Меланома кожи 1 стадии: факторы прогноза и отдаленные результаты хирургического лечения // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - №1. - С. 23-24.
10. Скабкин М.А., Лябин Д.Н., Овчинников Л.П. Неспецифическое и специфическое взаимодействие Y-боксов-связывающего белка 1 (YB-1) с мРНК и посттранскрипционная регуляция белкового синтеза в животных клетках // Мол. биология. - 2006. - Т. 40, вып. 4. - С. 620-633.
11. Яворский В.В. Некоторые вопросы клиники, диагностики и лечения меланомы кожи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1975. - 36 с.
12. Ball A.J., Levine F. Telomere-independent cellular senescence in human fetal cardiomyocytes // Aging Cell. - 2005. - № 4. - P. 21-30.
13. Bea S., Tort F., Pinyol M. et al. BMI-1 gene amplification and overexpression in hematological malignancies occur mainly in mantle cell lymphomas // Cancer Res. - 2001. - №61. - P. 2409-2412.
14. Becker M.R., Siegelin M.D., Rompel R. et al. COX-2 expression in malignant melanoma: a novel prognostic marker? // Melanoma Res. - 2009. - Vol. 19, №1. - P. 8-16.
15. Bachmann I.M., Puntervoll H.E., Otte A.P. et al. Loss of BMI-1 expression is associated with clinical progress of malignant melanoma // Modern Pathology. - 2008. - Vol. 21. - P. 583-590.
16. Bueso-Ramos C.E., Manshouri T., Haidar M.A. et al. Abnormal expression of MDM-2 in breast carcinomas // Breast Cancer Res. Treat. - 1996. - Vol. 37. - P. 179-188.
17. Cordon-Cardo C., Latres E., Drobnjak M. et al. Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas // Cancer Res. - 1994. - Vol. 54. - P. 794-799.
18. Cui H., Ni B., Li T. et al. Bmi-1 is essential for the tumorigenicity of neuroblastoma cells // Am. J. Pathol. - 2007. - Vol. 170. - P. 1370-1378.
19. Denkert C., Kobel M., Berger S. et al. Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma // Cancer Res. - 2001. - Vol. 61, №1. - P. 303-308.
20. Easty D.J., Maung K., Lasco I. et al. Expression of NM-23 in human melanoma progression and metastatic // British Journal of Cancer. - 1996. - Vol. 74. - P. 109-114.
21. Fan C., He L., Kapoor A. et al. Bmi1 promotes prostate tumorigenesis via inhibiting p16(INK4A) and p14(ARF) expression // Biochim Biophys Acta. - 2008. - Vol. 1782, № 11. - P. 642-648.
22. Forte A., D'Urso A., Gallinaro L.S. NM 23 expression as prognostic factor in colorectal cancer // G.Chir. - 2002. - Vol. 23, №3. - P. 61-63.
23. Goulet A.C., Einspahr J.G., Alberts D.S. et al. Analysis of cyclooxygenase 2 (COX-2) expression during malignant melanoma progression // Cancer Biol. Ther. - 2004. - Vol. 3, №2. - P. 139.
24. Grady A.O., Kelly P.O., Murphy G. et al. COX-2 expression correlates with microvessel density in non-melanoma skin cancer from renal transplant recipients and immunocompetent individuals // Human Pathology. - 2004. - Vol. 35, №12. - P. 1549-1555.
25. Higashiyama M., Doi O., Kodama K. et al. MDM2 gene amplification and expression in non-small-cell lung cancer: immunohistochemical expression of its protein is favourable prognostic marker in patients without p53 protein accumulation // Br. J. Cancer. - 1997. - Vol. 75. - P. 1302-1308.
26. Hori M., Shimazaki J., Inagawa S. et al. Overexpression of MDM2 oncoprotein correlates with possession of estrogen receptor alpha and lack of MDM2 mRNA splice variants in human breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. - 2002. - Vol. 71. - P. 77-83.
27. Kang M.K., Kim R.H., Kim S.J. et al. Elevated Bmi-1 expression is associated with dysplastic cell transformation during oral carcinogenesis and is required for cancer cell replication and survival // Br. J. Cancer. - 2007. - Vol. 96. - P. 126-133.
28. Kim J.H., Yoon S.Y., Jeong S.H. et al. Overexpression of Bmi-1 oncoprotein correlates with axillary lymph node metastases in invasive ductal breast cancer // Breast. - 2004. - Vol. 13. - P. 383-388.
29. Ko J.L., Cheng Y.W., Chang S.L. et al. MDM2 mRNA expression is a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer // Int. J. Cancer. - 2000. - Vol. 89. - P. 265-270.
30. Lukas J., Gao D.Q., Keshmeshian M. et al. Alternative and aberrant messenger RNA splicing of the mdm2 oncogene in invasive breast cancer // Cancer Res. - 2001. - Vol. 61. - P. 3212-3219.
31. Manola J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative oncology Group Trials // J. Clin. Oncology. - 2000. - Vol. 18, №18. - P. 93.
32. Matsumoto K., Bay B.H. Significance of the Y-box proteins in human cancers // J. Mol. Genetic. Med. - 2005. - Vol. 1, №1. - P. 11-17.
33. Mihic-Probst D., Kuster A., Kilgus S. et al. Consistent expression of the stem cell renewal factor BMI-1 in primary and metastatic melanoma // Int. J. Cancer. - 2007. - Vol. 121, №8. - P. 1764-1770.
34. Olson J.J., Barnett D., Yang J. et al. Gene amplification as a prognostic factor in primary brain tumors // Clin. Cancer Res. - 1998. - № 4. - P. 215-222.
35. Onel K., Cordon-Cardo C. MDM2 and Prognosis // Mol. Cancer Res. - 2004. - Vol. 2, №1. - P. 1-8.
36. Park I.K., Morrison S.J., Clarke M.F. Bmi-1, Stem cells and senescence regulation // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 113. - P. 175-179.
37. Pacifico M.D., Grover R., Richman P.I. et al. NM-23 as a prognostic marker in primary cutaneous melanoma: evaluation using tissue microarray in a patient group with long-term follow-up // Melanoma Res. - 2005. - Vol. 15, №5. - P. 435-440.
38. Phelps M., Darley M., Primrose J.N. et al. p53-independent activation of the hDM2-P2 promoter through multiple transcription factor response elements results in elevated

hdm2 expression in estrogen receptor alpha-positive breast cancer cells // *Cancer Res.* - 2003. - Vol. 63. - P. 2616-2623.

39. Piette J., Neel H., Marechal V. Mdm2: keeping p53 under control // *Oncogene.* - 1997. - Vol. 15. - P. 1001-1010.

40. Polsky D., Melzer K., Hazan C. et al. HDM2 protein overexpression and prognosis in primary malignant melanoma // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2002. - Vol. 94. - P. 1803-1806.

41. Schiebe M., Ohneseit P., Hoffmann W. et al. Analysis of mdm2 and p53 gene alterations in glioblastomas and its correlation with clinical factors // *J. Neurooncol.* - 2000. - Vol. 49. - P. 197-203.

42. Schittek B., Psenner K., Sauer B. et al. The increased expression of Y box-binding protein 1 in melanoma stimulates proliferation and tumor invasion, antagonizes apoptosis and

enhances chemoresistance // *Int. J. Cancer.* - 2007. - Vol. 120, №10. - P. 2110-2118.

**Координаты для связи с авторами:** Боровская Татьяна Федоровна — доктор мед. наук, директор Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, тел.: 8-(4212)-41-08-72; Марочко Андрей Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсом радиологии ДВГМУ, тел.: 8-962-500-57-54; Машенькина Яна Анатольевна — науч. сотр. Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, тел.: 8-(4212)-41-06-47; e-mail: kksco@mail.ru; Курнас Элла Ханцевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения патологической анатомии Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, тел.: 8-(4212)-41-08-72.



УДК 616.33 - 006.6 - 07.001.8

Л.В. Никитина

## РАК ЖЕЛУДКА: ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА РАКА И ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЙ

*МУЗ «Центральная районная больница», г. Николаевск-на-Амуре*

По прогнозам специалистов, онкологическая патология в XXI в. станет ведущей причиной смерти [6, 15], а рак органов пищеварения по заболеваемости и смертности к 2010 г. выйдет на первое место [4, 15]. По данным IARS (International Agency for Research on Cancer), рак желудка (РЖ) по заболеваемости среди всех онкологических заболеваний занимает четвертое место, а по смертности — второе место [4, 13, 45], среди органов пищеварения в структуре заболеваемости — второе, в структуре смертности — первое место [4, 15]. Наилучших успехов в выявлении РЖ на ранних стадиях достигла Япония: до 60% случаев диагностируется на стадиях раннего рака, высокая выявляемость пограничных изменений [19, 28, 32, 45]. В России при высоком уровне заболеваемости только в 5-10% рак выявляется на ранних стадиях [2, 4, 6, 19].

В развитии РЖ выделяют взаимодействие трех факторов: генетических, наличие *H. pylori*, повреждающих факторов окружающей среды [7, 10, 11, 13, 32, 46, 49]. У большинства пациентов в анамнезе наблюдались заболевания желудка у ближайших родственников [17]. В 1994 г. международное агентство по изучению рака (IARC) зарегистрировало инфекцию *H. pylori* как канцероген первого порядка. Риск развития рака желудка у лиц, зараженных *H. pylori*, в 2-6 раз больше, чем у неинфицированных [6, 10, 13, 24, 39, 41, 48]. Особо вирулентным считается *СagA*-положительный штамм, который увеличивает риск развития атрофии и метаплазии с последующей злокачественной трансформацией [2, 10, 11, 41].

Примерно 80% всех новообразований возникает под влиянием факторов внешней среды [38, 46]. При этом

самыми распространенными и представляющими реальную опасность для человека являются нитрозосоединения [6, 32]. Особенно чувствительны к их воздействию очаги кишечной метаплазии и дисплазии. Способствуют развитию РЖ дисбаланс в рационе питания, недостаток антиоксидантов; курение повышает риск развития рака желудка в 1,5-3 раза [3, 15]. Увеличение потребления молока и молочных продуктов, свежих фруктов и овощей коррелирует со снижением смертности от РЖ (примерно в 1,4 раза у мужчин и 1,3 раза у женщин) [7, 11, 28, 56].

Большинство авторов указывают на взаимосвязь фоновых заболеваний и РЖ [7, 17, 22, 28, 34, 39, 49, 53]. Предопухолевым (предраковым) состоянием принято считать различные патологические процессы, которые предшествуют развитию злокачественной опухоли, но не обязательно переходят в нее.

Предрак в клиническом аспекте — состояние или заболевание, на фоне которого может развиваться рак, в биологическом и морфологическом расцениваемые как начало рака, характеризующееся появлением клеточной атипии и/или структурных перестроек и изменениями метаболизма [11, 17, 25, 33, 46, 49]. По последней классификации ВОЗ (2000), среди предопухолевых поражений и опухолей желудка выделяют следующие состояния: предшествующие поражения, ранний РЖ и РЖ [46]. К предшествующим поражениям относят хронический атрофический гастрит, кишечную метаплазию, интраэпителиальную неоплазию (дисплазию), аденомы, семейный аденоматозный полипоз, фовеолярную гиперплазию, синдром Пейтца-Еггерса.