

# Молекулярная классификация рака желудка

Демидова ИА

Зав лаб молекулярной диагностики  
ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»

## Классификация спорадического рака желудка

- Крайне гетерогенное заболевание (как, впрочем, большинство злокачественных опухолей)
- Две основные классификации (Lauren + AJCC/UICC TNM , обе основаны на гистологических формах, нет четкой связи с этиологией и патогенезом)
- Определенные формы ассоциируются с прогнозом и этнической принадлежностью
- Неоднозначная ассоциация с терапевтическими возможностями
- По сути – один доказанный предиктивный биологический маркер – гиперэкспрессия/амплификация HER2
- Возможно, проведение дополнительных исследований молекулярно-генетической структуры сможет определить закономерности биологии этих опухолей

Zhang , Chin J Cancer; 2014; Vol. 33 Issue 10

## Исследование генетической структуры опухолей: программа TCGA (The Cancer Genome Atlas)

- Изначально (в 2006 г.) программа предусматривала изучение 20 наиболее распространенных типов опухолей с наихудшим прогнозом, куда вошел в том числе рак желудка как 3 причина онкологической смертности (723 000 смертей в 2012г)
- Первоначально планировалось исследовать по 200 замороженных образцов опухоли (с обязательным здоровым контролем того же пациента), сейчас идет речь об увеличении числа опухолей до 50 и образцов до 2 000
- Программа финансируется государственными учреждениями (NIH и NHGRI)
- Проводится: полногеномное секвенирование, исследование транскриптома, эпигенетики, протеомики, метаболомики и биоинформатическая обработка

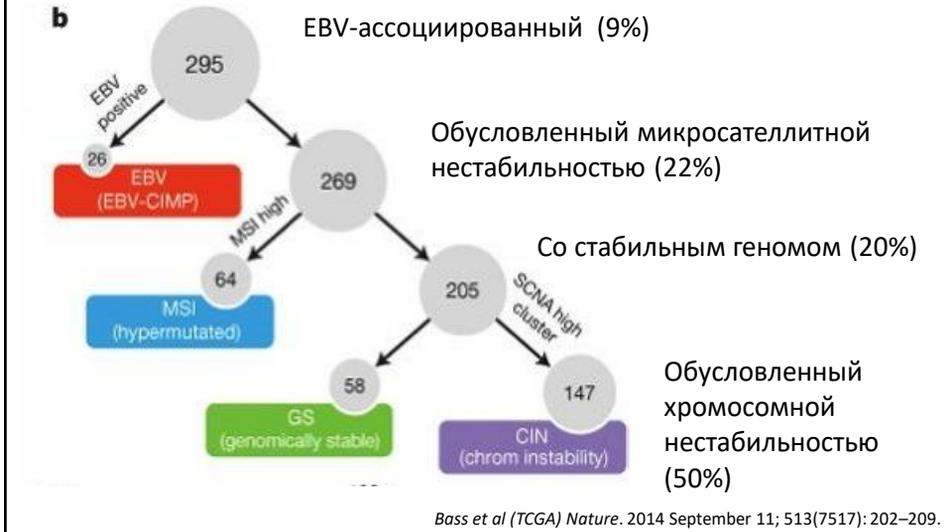
[Cancergenome.nih.gov/abouttcga/overview](http://Cancergenome.nih.gov/abouttcga/overview)

## Что было сделано TCGA по изучению молекулярной структуры рака желудка

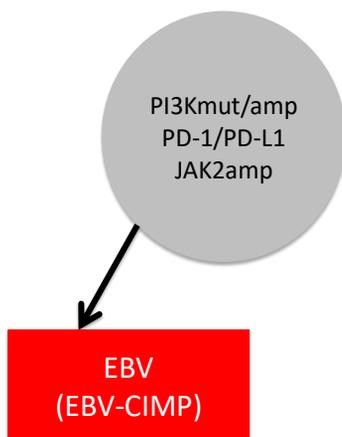
- Исследовалось 295 образцов свежей опухолевой ткани пациентов, не получавших ранее химио- и радио терапию
- В качестве здорового контроля использовались клетки крови или здоровой слизистой желудка пациентов
- Исследование проводилось на 6 платформах: выполнялось секвенирование экзома, сравнительная геномная гибридизация, исследование метилирования ДНК, секвенирование матричной РНК и микро РНК, секвенирование протеинов
- 77% всех образцов было успешно исследовано на всех 6 платформах. Дополнительно в 177 случаях была изучена микросателлитная нестабильность, а для 170 пар опухоль/норма проведено полногеномное секвенирование
- Биоинформатическая обработка проводилась с использованием инструмента iCluster

*Bass et al (TCGA) Nature. 2014 September 11; 513(7517): 202–209.*

## Четыре основных молекулярных подтипа рака желудка по данным TCGA



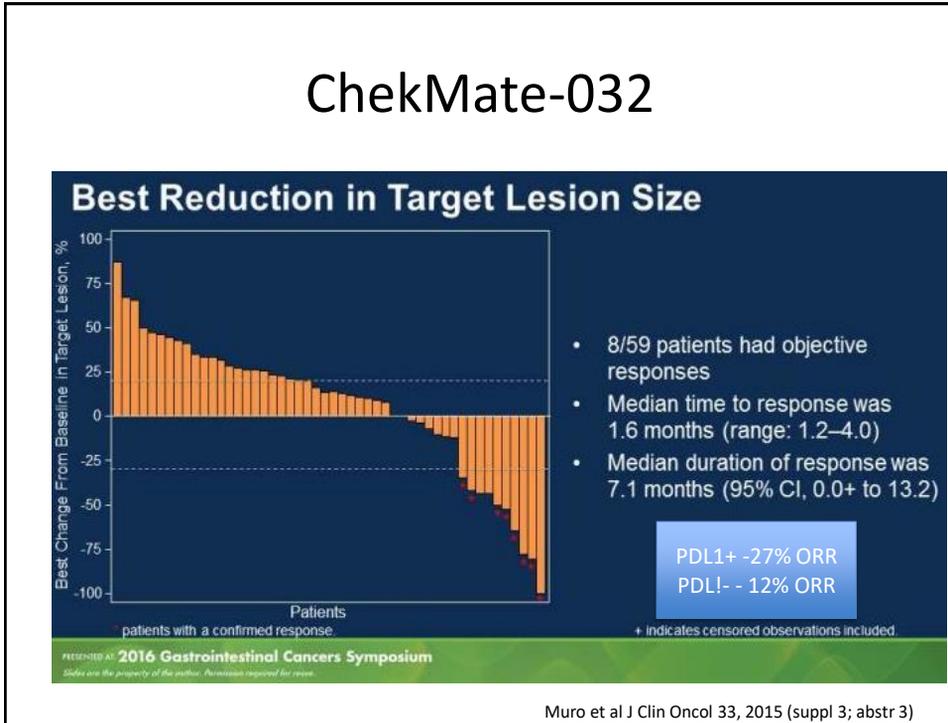
## Подтип, ассоциированный с EBV



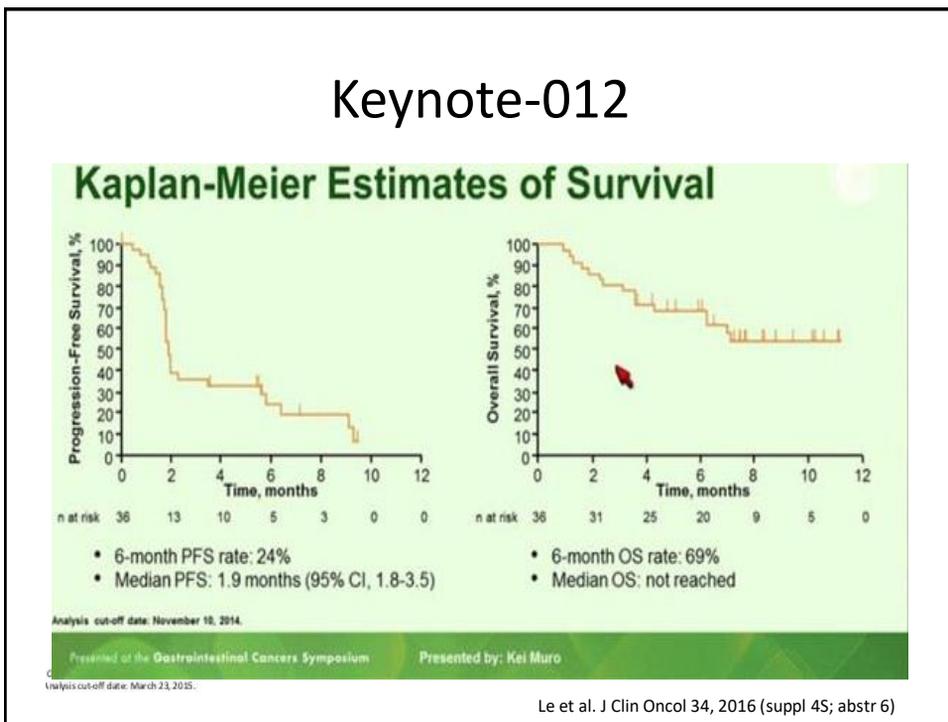
Возможности таргетной терапии –

- Ингибиторы PI3K+/-ХТ
- Новая иммунотерапия
- Блокаторы CDK4/6
- Блокаторы JAK2

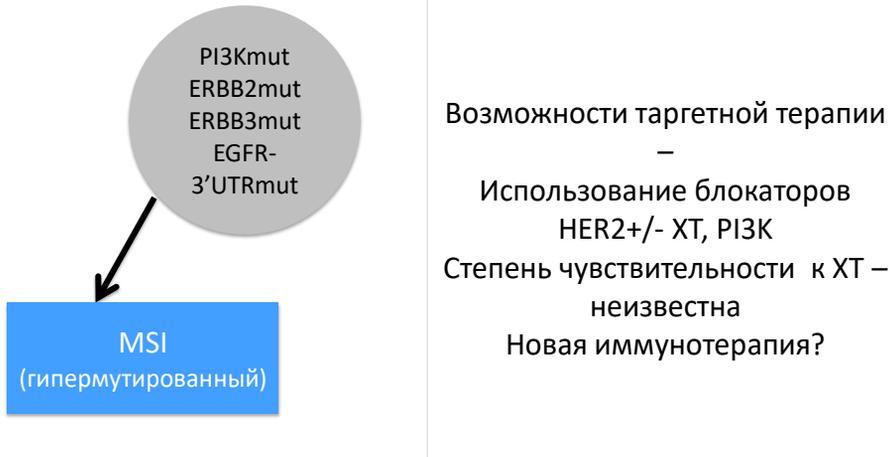
## ChekMate-032



## Keynote-012



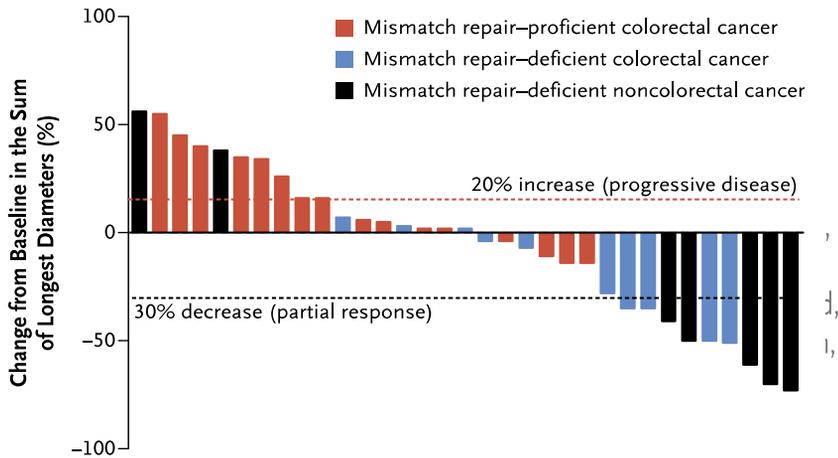
## Подтип, обусловленный микросателлитной нестабильностью



Sunakava & Lenz Curr. Treat. Options in Oncol. (2015) 16:17

## PD-1?

### 3 Radiographic Response



Le et al, N Engl J Med 2015

## Подтип, обусловленный хромосомной нестабильностью

TP53mut  
ERBB2amp  
CMETamp  
CCND1 amp  
VEGFRamp  
FGFR2 amp

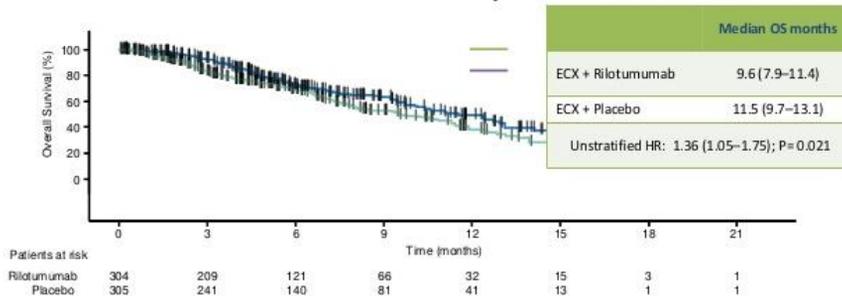
CIN  
(хромосомная  
нестабильность)

Возможности таргетной терапии –  
Использование специфических  
антител против рецепторов:  
трастузумаба, рамуцирумаба,  
препаратов направленных против  
сMET и FGFR2

Razzak, *Nat. Rev. Clin. Onc.* 2014

## C-MET

### Overall Survival: ECX +/- Rilotumumab



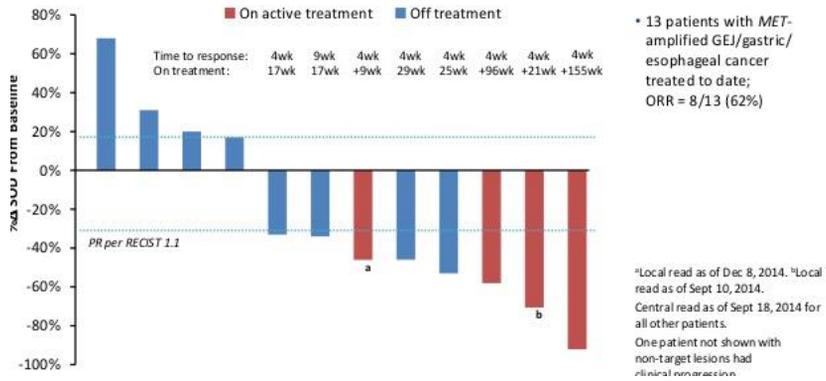
**More deaths in the rilotumumab arm, due to disease progression**

**Study terminated 11/2014 (DSMC)**

Cunningham, D. J *Clin Oncol* 2015;33:4000 [abstr]

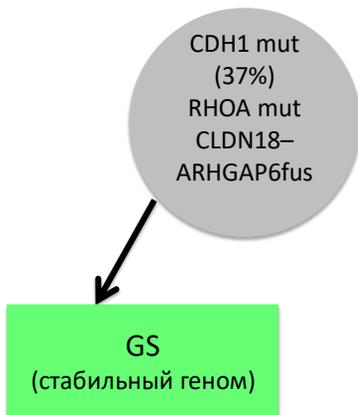
# C-MET

RECIST Responses in Patients With MET-Amplified GEJ/Gastric/Esophageal Cancer



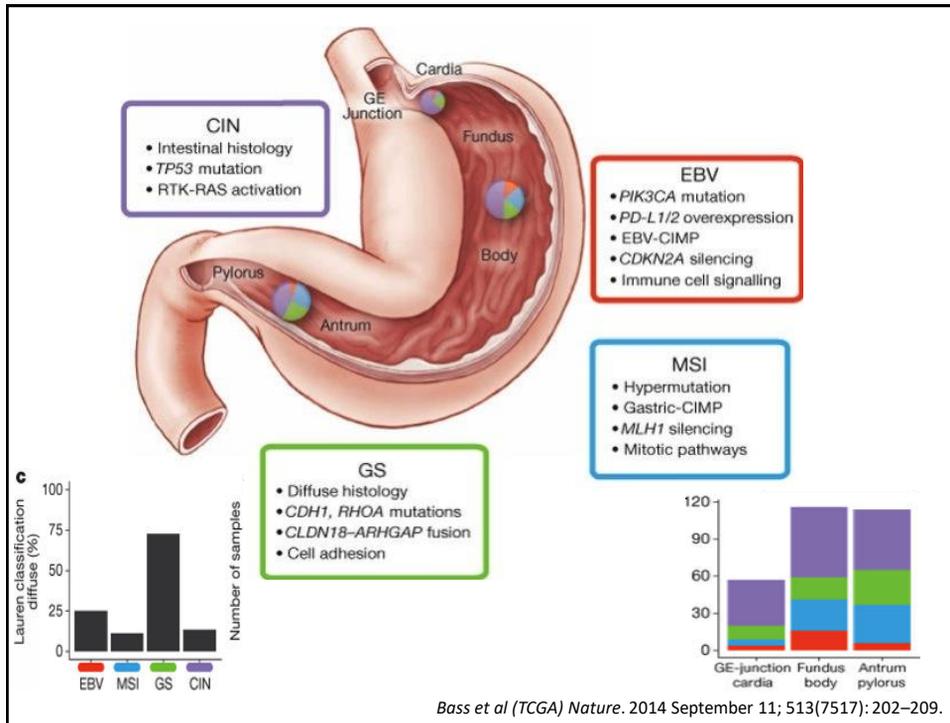
Shah, M. J Clin Oncol 2015;33:4012 [abstr]

## Генетически стабильный подтип



Возможности терапии –  
 Низкая чувствительность к химиотерапии, включающей 5-фторурацил,  
 Возможен эффект от использования режимов с новыми фторурацилами не зависящими от экспрессии DPD (S-1)

Sunakava & Lenz Curr. Treat. Options in Oncol. (2015) 16:17



## Ответы на какие вопросы мы пока не получили?

- Какая связь присутствует между молекулярным и гистологическим подтипами опухоли?
- Какую роль играет топография опухоли в свете молекулярной классификации?
- Почему не выявляются этнические и региональные различия, хорошо известные специалистам?
- Насколько классификация будет пригодна для метастатических форм опухоли?

## Что дает нам полученное знание?

- Представление об основных путях патогенеза рака желудка
- Возможность определения особенностей биологического поведения каждой опухоли
- Логический подход к поиску основных биомаркеров и целей для таргетной терапии в каждой опухоли

Молекулярная классификация – это  
новая ступень,  
находящаяся в самом начале пути.

Спасибо за внимание!