

## СТАТУС РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 ТИПА (HER2) ПРИ ДИСПЛАЗИИ/ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

М.А. Керученко<sup>1,2</sup>, С.Б. Глатко<sup>2</sup>, А.Г. Шиманская<sup>1</sup>, С.И. Мозговой<sup>1</sup>, Г.В. Швец<sup>2</sup>, С.В. Подкорытов<sup>2</sup>, А.В. Кононов<sup>1</sup>

1 – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2 – бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер»

### Автор, ответственный за переписку:

Керученко Мария Александровна, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. mariya\_keruchenk@mail.ru, 8 (3812) 23-48-30

### Резюме

**Цель исследования** - изучить частоту и закономерности экспрессии белка HER2 и амплификации гена HER2, а также оценить клеточный фенотип при выраженных предраковых изменениях: от неопределенной эпителиальной дисплазии до инвазивной аденокарциномы. **Материал и методы:** биопсийный материал слизистой оболочки желудка, полученной при эндоскопическом исследовании у пациентов с клиническими проявлениями диспепсии. Проведено гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследования и усиленная серебром гибридизация in situ (SISH). **Результаты:** при ИГХ- оценке белка HER2 в 23% образцов инвазивных карцином определялась высокая степень выработки HER2, из них 15% соответствовало варианту «3+» и 8% - варианту «2+». Во всех случаях с высокой экспрессией белка HER2 была выявлена амплификация гена HER2, определяемая с помощью SISH. Усиление экспрессии с нарастанием предраковых поражений (от интраэпителиальной дисплазии низкой и высокой степени до аденокарциномы) не выявлено. В 81% случаев дисплазий во всех категориях при ИГХ оценке белка HER2 обнаружилось неканоническое окрашивание. На основании иммуногистохимической оценки экспрессии муцинов желудочный фенотип был обнаружен в 25% случаев дисплазий, кишечный фенотип – в 46%; смешанный фенотип с преобладанием

желудочного в 16%, а смешанный фенотип с преобладанием кишечного в 13% от общего количества случаев. Корреляции, определяемой с помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадрат- $\chi^2$ ) между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2, а также между группами дисплазий по степени градации и соответствующего иммунофенотипа не обнаружено.

**Ключевые слова:** дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) желудка, HER2, иммуногистохимия, SISH, иммунофенотип, канцерогенез

### Сокращения

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2 типа

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

SISH – усиленная серебром гибридизация in situ

### Введение

Рак желудка (РЖ) является агрессивной опухолью, связанной с высоким уровнем смертности - по-прежнему занимает второе место в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (9,5% от всех от злокачественных новообразований по данным МНИОИ им. П.А. Герцена за 2019 год) [2]. Согласно классификации P.A. Lauren [11], два основных подтипа РЖ – кишечный (аденокарцинома) и диффузный существенно различаются по эпидемиологии, патогенезу, морфологии и молекулярным особенностям. Согласно модели P. Correa, РЖ кишечного типа развивается по каскаду поражений, охватывающих хронический поверхностный гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, хронический атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию и, в конечном счете, инвазивную аденокарциному [5].

Важнейшим компонентом патоморфологического мониторинга риска развития аденокарциномы желудка является оценка этапа, следующего за атрофией

слизистой оболочки в каскаде P. Correa, – дисплазии (выраженные предраковые изменения). Желудочная дисплазия (также называемая интраэпителиальной неоплазией) в настоящее время определена как имеющая однозначные неопластические изменения (изменения желудочных желез с наличием 3 вариабельно проявляющихся гистологических признаков: эпителиальная атипия, нарушенная дифференцировка и дезорганизация гистоархитектоники) без достоверных доказательств стромальной инвазии [19]. Исходя из разных комбинаций гистологических изменений, ассоциированных с фенотипом дисплазии, неопластические поражения были сгруппированы по дихотомическому принципу как относящаяся либо к низкой степени, либо к высокой степени раздифференцировки. В тех случаях, когда по гистологическому препарату нельзя однозначно квалифицировать относятся ли обнаруженные изменения к репаративным или уже предопухолевым (опухолевым), их принято называть неопределенной дисплазией [19].

Желудочная дисплазия последовательно показывает прямую корреляцию с риском развития РЖ, является его прямым предшественником: эволюция неопластических очагов имеет только одно направление – в инвазивную карциному [19].

Хотя «каскад» фенотипических изменений, ведущих от неизмененного эпителия к инвазивному раку, был подробно описан, молекулярные события, лежащие в основе неопластической трансформации, по-прежнему являются предметом большого интереса и глубокого детального изучения.

Экспрессия белка HER2 и амплификация гена HER2 происходят преимущественно в раке желудка кишечного типа - аденокарциноме (по классификации Lauren) [10,20]. По данным некоторых исследований амплификация гена HER2 может происходить не только при запущенных прогрессирующих формах рака желудка, но и при раннем неинвазивном раке желудка [8,9]. Таким образом, амплификация гена HER2 может являться скрытой мутацией и возникать на ранних этапах канцерогенеза. Однако информация об избыточной экспрессии белка HER2 или амплификации гена HER2 на этапе выраженных предраковых изменений, участвующих в опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка, представлена крайне скудно.

Наиболее полное и интересное исследование представлено в работе, выполненной в лаборатории M. Rugge [6], где в результате оценки экспрессии белка и амплификации гена HER2 в образцах желудка, полученных при эндоскопической биопсии (неизмененная слизистая, метаплазия, дисплазия низкой и высокой степени, аденокарцинома) сформировалась следующая тенденция: интенсивность экспрессии нарастала от дисплазии низкой степени к высокой, и никогда не встречалась в интактной слизистой оболочке или в участках кишечной метаплазии.

Установленная тенденция хороша для объяснения общих биологических закономерностей канцерогенеза, но в конкретной диагностической работе, когда речь идет о персонифицированном подходе, значительный разброс экспрессии рецепторов при дисплазии низкой и высокой степени, является препятствием для их использования с позиции прогноза скорости развития инвазии, и применяется исключительно при метастазирующем раке желудка с целью уточнения его метастатического потенциала. Однако в сегодняшней патоморфологической практике никто не пытается оценивать степень опухолевой прогрессии по количеству белка на стадиях интраэпителиальных неоплазий/ дисплазий.

**Цель:** изучить частоту и закономерности экспрессии белка HER2 и амплификации гена HER2, а также оценить фенотип на всем спектре морфологических изменений, участвующих в канцерогенезе рака желудка кишечного типа от неопределенной дисплазии до инвазивной аденокарциномы.

### **Материал и методы**

*Подбор диагностических случаев и изготовление гистологических препаратов*  
В совокупности в исследование было включено 80 образцов слизистой оболочки желудка - биопсийный материал, полученный в результате проведения пациентам с наличием диспептических жалоб фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) в различных клиниках г. Омска между 2016 и 2019 годами, и исследуемый в Академическом центре патологической анатомии, являющимся структурным подразделением Омского государственного медицинского университета с соблюдением этических норм. Исследуемые образцы отражали основные состояния, предложенные международной Венской классификацией [17], и включали: 35 биопсий неопределенной неоплазии (гиперпролиферативная кишечная метаплазия), (категория 2 по Венской классификации); 9 случаев интраэпителиаль-

ной неоплазии низкой степени; (категория 3 по Венской классификации); 9 случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени (категория 4.1 по Венской классификации); 5 случаев, подозрительных в отношении карциномы с инвазией (категория 4.3 по Венской классификации); 2 случая интрамукозальной инвазивной карциномы (категория 4.4 по Венской классификации); и 13 случаев субмукозальной инвазивной карциномы (категория 5 по Венской классификации), Образцы биопсии нормальной слизистой оболочки антрального отдела желудка (7 случаев), полученные у пациентов с диспепсией, использовали в качестве нормальных контролей (категория 1 по Венской классификации).

Все фрагменты фиксировали в нейтральном забуференном формалине в течение 24-48 часов, отправляли в рутинную проводку и помещали в парафиновый блок. Серийные срезы ткани толщиной 3 мкм для гистологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином; срезы толщиной 4 мкм использовали для иммуногистохимического исследования (ИГХ).

#### *Иммуногистохимия*

Демаasking антигена проводили в цитратном буфере (pH=6,0) при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. В качестве первичных антител использовали мышинные и кроличьи моноклональные антитела (против HER2 (клон 4B5), против MUC5AC (клон CLN2), против MUC6 (клон CLN5), против MUC2 (клон Csr58) в разведении 1:100). Биотинированные антитела второго слоя и стрептавидин, меченный пероксидазой входили в систему визуализации KP-500 ("Diagnostic Biosystems", США). В качестве хромогена использовался 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид, входящий в коммерческий указанный выше набор детекции. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера в течении 30 секунд – 2 минут.

Согласно ИГХ шкале оценки HER2 - статуса [1] 0 балл присуждался в случае пол-

ного отсутствия окрашивания или мембранной метки более чем в 10% опухолевых клеток. ИГХ балл 1+ соответствовал слабой или едва обнаруживаемой исключительно мембранной метке, обнаруживаемой более чем 10% опухолевых клетках. ИГХ балл 2+ оценивался в случае обнаружения слабой полной или базолатеральной мембранной метки более чем в 10% опухолевых клеток. ИГХ балл 3+ присваивался в случае обнаружения от умеренной до сильной полной или базолатеральной мембранной метки более чем в 10% опухолевых клеток. Позитивным HER2-статус считается при ИГХ оценке 3+ или 2+, подтвержденной дополнительным положительным результатом SISH. Внутритропухлевая гетерогенность HER2 была определена в тех образцах, где 10 - 60% опухолевых клеток демонстрировали положительный HER2-статус. Гетерогенными HER2-опухолями считали смешанные опухоли, в которых присутствовали HER2-негативные опухолевые клетки, независимо от процента HER2-позитивных опухолевых клеток. Гомогенными HER2-опухолями считали случаи, в которых все опухолевые клетки были HER2-позитивны.

Степень позитивности для MUC2, MUC5AC, MUC6 оценивали в соответствии с процентом окрашенных неопластических клеток: 0 - нет или практически нет (до 5%) положительных клеток; 1 - низкое количество положительных клеток (5-30%); 2 - хорошо определенные области положительных клеток (30-60%); 3 - обширные области положительных клеток (60%). В соответствии с суммами баллов желудочных маркеров (MUC5AC и MUC6) и кишечного маркера (MUC2) каждый случай фенотипически классифицировали как полный кишечный фенотип, смешанный (с преобладанием кишечного и с преобладанием желудочного) фенотип или полный желудочный фенотип.

#### *Усиленная серебром гибридизация in situ (SISH)*

С парафиновых блоков, исследуемых образцов методом тканевых матриц (tissue



microarray) было изготовлено 2 мультиблока, с которых выполнили срезы толщиной 5 мкм. Автоматическое окрашивание проводили с использованием системы INFORM FISH HER2 (Ventana Medical Systems). По протоколу исследования была проведена расширенная предварительная обработка цитратным буфером Cell Conditioning 2 (Ventana Medical Systems), pH 6,0, с последующей обработкой ISH-протеазой 3 в течение 12 минут, а затем инкубация с мечеными динитрофенилом ДНК-зондами в течение 6 часов. Осаждение серебра в копиях HER2 приводит к появлению единичных черных точек в ядрах; одиночные копии хромосомы CEP17 визуализируются красными точками. Срезы дополнительно контрастировали гематоксилином. Образец с заведомо известной амплификацией HER2 (один случай рака молочной железы) был использован в качестве положительного контроля.

Соотношение HER2 / CEP17 определялся путем подсчета сигналов HER2 и сигналов CEP17 более чем в 40 ядрах для каждого среза ткани. Амплификация гена HER2 была определена как отношение HER2 / CEP17 выше 2,2. Отсутствие амплификации гена HER2 было определено как отношение HER2 / CEP17 менее 1,8. Когда отношение HER2 / CEP17 находилось между 1,8 и 2,2, подсчитывались сигналы еще в 20 ядрах, и отношения HER2 / CEP17, равные 2,0 или выше, определялись, как позитивная амплификация гена HER2.

#### *Статистический анализ*

Различия и корреляции между группами были протестированы с помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадрат -  $\chi^2$ ). Значения  $P < 0,05$  считались статистически значимыми.

### **Результаты и обсуждение**

#### *Иммуногистохимия*

Избыточная экспрессия HER2 (2+ и 3+) с наличием мембранной или базолатеральной иммуногистохимической метки

обнаружилась в 3 случаях 5 категории - субмукозальной инвазивной карциномы. Внутриопухольевая гетерогенность была обнаружена во всех 3 положительных случаях субмукозальной инвазивной карциномы. В одном случае, подозрительном в отношении инвазивной карциномы, отмечалась 1+ -экспрессия HER2 (рисунок 1). В остальных случаях отмечалось полное отсутствие экспрессии (таблица 1).

Однако в 65 случаях (81% от общего числа) обнаружилось, описываемое ранее [6] и интерпретируемое, как фоновое окрашивание HER2-статуса, распределение по категориям отражено в таблице 2. Отмечалось наличие следующих вариантов окрашивания (и их сочетания) различной степени выраженности (от слабой до выраженной, от очаговой до диффузной), обозначенных далее, как паттерны (рисунок2):

- апикальная метка (частичное мембранное окрашивание апикального края клетки),
- цитоплазматическое (диффузное окрашивание цитоплазмы клетки),
- в виде «полоски» (очаговое цитоплазматическое окрашивание клетки, образующая в контуре железы полоску),
- ядерное (окрашивание ядра клетки).

На основании оценки экспрессии муцинов желудочный фенотип был обнаружен в 15 случаях (25% от общего количества), из них неопределенная дисплазия составила 66%, дисплазия низкой степени - 13%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы), а также аденокарцинома - по 7%. Кишечный фенотип был обнаружен в 28 случаях (46% от общего количества), из них неопределенная дисплазия составила 64%, дисплазия низкой степени - 11%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы) - по 7%, аденокарцинома - 11%. Смешанный фенотип (с преобладанием желудочного) был обнаружен в 10 случаях (16% от общего количества), из

них неопределенная дисплазия составила 40%, дисплазия низкой степени – 20%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы) – по 10%, аденокарцинома – 20%. Смешанный фенотип (с преобладанием кишечного) был обнаружен в 8 случаях (13% от общего количества), из них неопределенная дисплазия составила 37%, дисплазия низкой степени – 24%, дисплазия высокой степени (в т.ч. с подозрением в отношении аденокарциномы), а также аденокарцинома – по 13% (таблица 3).

#### Амплификация гена HER2

Амплификация гена HER2, определяемое с помощью SISH, наблюдалось во

всех случаях, оцененных как 2+ и 3+ в результате проведенного ИГХ-исследования (рисунок 3). Во всех остальных образцах не наблюдалось сигнала HER2.

#### Статистический анализ

При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2 с помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин (хи-квадрат  $\chi^2$ ) сила связи оказалась от слабой до незначительной. Значения  $P > 0,05$  оказались статистически незначимыми (таблица 4).

Таблица 1. Экспрессия HER2, исследуемая в категориях интраэпителиальной неоплазии желудка

Категории интраэпителиальной неоплазии		ГЭ	ИГХ шкала оценки HER2 – статуса				Амплификация гена HER2 (SISH)
			0	1+	2+	3+	
		Абсолютное количество случаев /% от общего числа					
1	Неоплазии нет	7/ 9%	7/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
2	Неопределенная неоплазия	35/ 44%	35/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
3	Интраэпителиальная неоплазия низкой степени	9/ 11%	9/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
4.1	Интраэпителиальная неоплазия высокой степени	9/ 11%	9/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
4.3	Подозрение в отношении инвазивной карциномы	5/ 6%	4/ 80%	1/ 20%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
4.4	Интрамукозальная карцинома	2/ 3%	2/ 100%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
5	Субмукозальная карцинома	13/ 16%	10/ 77%	0/ 0%	1/ 8%	2/ 15%	3/ 23%
<b>Всего</b>		<b>80/ 100%</b>	<b>76/ 95%</b>	<b>1/ 1%</b>	<b>1/ 1%</b>	<b>2/ 3%</b>	<b>3/ 4%</b>

Таблица 2. ИГХ- паттерны HER2-статуса интраэпителиальных неоплазий желудка

Категории интраэпителиальной неоплазии		Количество случаев/ % от общего числа						
		ГЭ	Характеристика ИГХ-метки HER2 (паттерна)					
			Мембранная	Базолатеральная	Апикальная	Цитоплазматическая	«Полоска»	Ядерная
1	Неоплазии нет	7/ 9%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	1/ 14%	0/ 0%	0/ 0%
2	Неопределенная неоплазия	35/ 44%	0/ 0%	0/ 0%	5/ 14%	9/ 26%	2/ 6%	1/ 3%
3	Интраэпителиальная неоплазия низкой степени	9/ 11%	0/ 0%	0/ 0%	2/ 22%	8/ 89%	4/ 44%	2/ 22%
4.1	Интраэпителиальная неоплазия высокой степени	9/ 11%	0/ 0%	0/ 0%	2/ 22%	7/ 78%	2/ 22%	1/ 11%
4.3	Подозрение в отношении инвазивной карциномы	5/ 6%	1/ 20%	1/ 20%	3/ 60%	2/ 40%	0/ 0%	0/ 0%
4.4	Интрамукозальная карцинома	2/ 3%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%	0/ 0%
5	Субмукозальная карцинома	13/ 16%	3/ 23%	3/ 23%	2/ 15%	3/ 23%	0/ 0%	1/ 7%
<b>Всего</b>		<b>80/ 100%</b>	<b>4/ 5%</b>	<b>4/ 5%</b>	<b>14/ 18%</b>	<b>30/ 38%</b>	<b>8/ 10%</b>	<b>5/ 6%</b>
		<b>65/81%</b>						

Таблица 3. Иммунофенотип интраэпителиальных неоплазий желудка

Категории интраэпителиальной неоплазии	Количество случаев/ процент от общего числа				
	Иммунофенотип				ГЭ
	желудочный	кишечный	смешанный		
			с преобладанием желудочного	с преобладанием кишечного	
Неопределенная неоплазия	18/ 64%	10/66%	3/37%	4/40%	35/ 57%
Интраэпителиальная неоплазия низкой степени	3/11%	2/13%	2/24%	2/20%	9/ 15%
Интраэпителиальная неоплазия высокой степени	2/7%	1/7%	1/13%	1/10%	5/ 8%
Подозрение в отношении инвазивной карциномы	2/7%	1/7%	1/13%	1/10%	5/ 8%
Карцинома	3/11%	1/7%	1/13%	2/20%	7/ 11%
Всего	28/46%	15/25%	8/13%	10/16%	61/ 100%



Таблица 4. Критерии оценки силы связи между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2

Категории сравнения		Неканонический паттерн		Значение критериев				
		обнаружен	отсутствует	критерий хи-квадрат	точный критерий Фишера (двусторонний)	уровень значимости	минимальное значение ожидаемого явления	сила связи
1	дисплазия низкой степени	9	2	0.007	1.00000	p>0,05	0.94	несущественная
	дисплазии нет	4	1					
2	дисплазия низкой степени	9	2	0.113	1.00000	p>0,05	2.36	несущественная
	неопределенная дисплазия	13	4					
3	дисплазия низкой степени	9	2	0.257	0.67391	p>0,05	2.54	слабая
	дисплазия высокой степени	11	4					
4	дисплазия высокой степени	11	4	0.089	1.00000	p>0,05	1.25	несущественная
	дисплазии нет	4	1					
5	дисплазия высокой степени	11	4	0.042	1.00000	p>0,05	3.75	несущественная
	неопределенная дисплазия	13	4					
6	дисплазия высокой степени	11	4	0.490	0.66682	p>0,05	3.20	слабая
	карцинома	6	4					

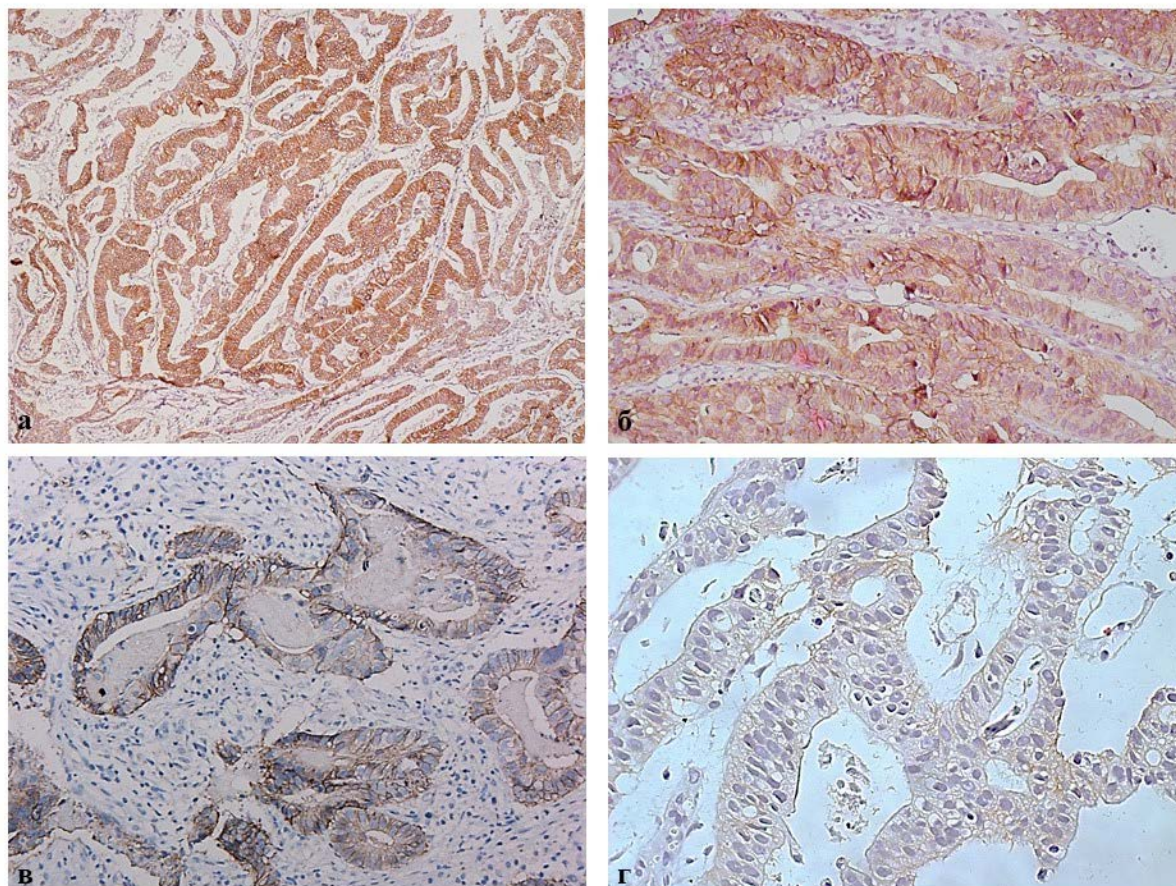


Рис. 1. ИГХ-экспрессия HER2: инвазивная карцинома, 3+ (а – биоптат слизистой оболочки желудка, x10; б - биоптат слизистой оболочки желудка, x20, в – биоптат слизистой оболочки желудка, x10); дисплазия высокой степени, подозрительная в отношении инвазивной карциномы, очаговая экспрессия 1+ (г – биоптат слизистой оболочки желудка, x40).



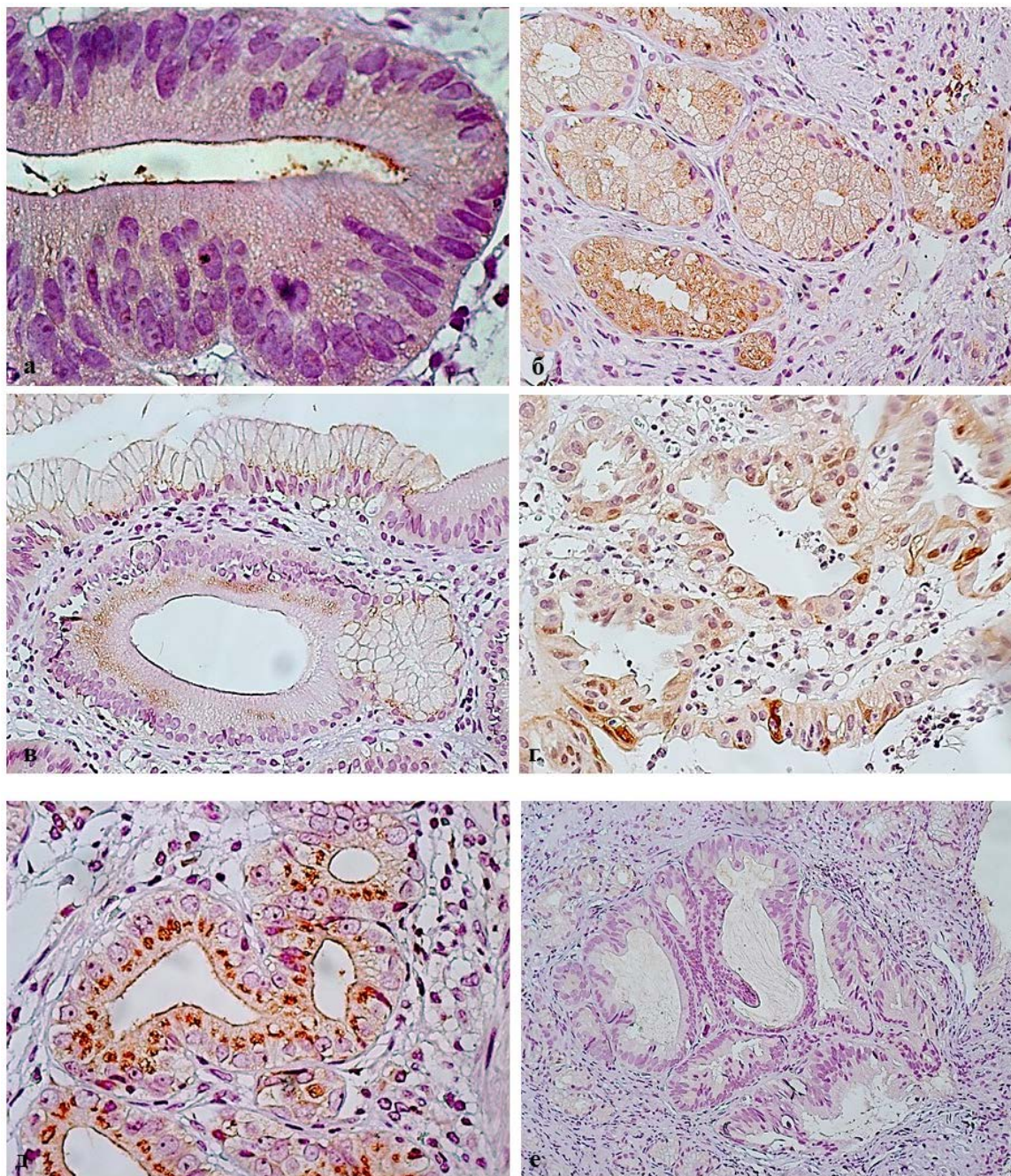


Рис. 2. ИГХ- паттерны экспрессии белка HER2 (а – интрамукозальная карцинома, х100, апикальная метка; б – дисплазия высокой степени, х40, цитоплазматическая метка; в – дисплазия низкой степени, х40, очаговое цитоплазматическое окрашивание в виде «полоски»; г – неопределенная дисплазия, х40, слабая очаговая ядерная метка; д - дисплазия высокой степени, х63, очаговое цитоплазматическое окрашивание в виде «полоски» в сочетании с апикальной меткой; е - дисплазия высокой степени, х20, отсутствие окрашивания в очаге дисплазии).



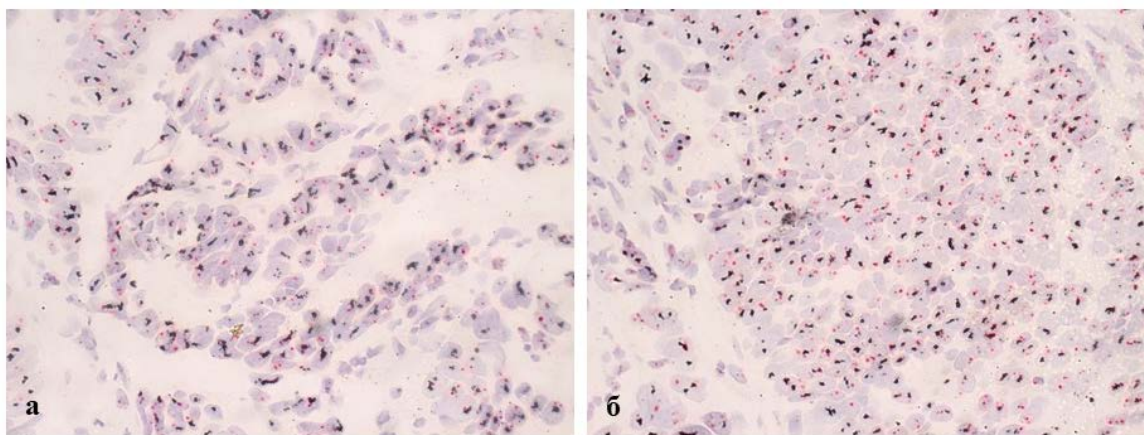


Рис. 3. а, б - HER2 и Chr17 в карциноме слизистой оболочки желудка, х63; амплификация HER2 (множественные одиночные копии).

При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и соответствующего иммунофенотипа связь между факторным и результивным признаками также оказалась статистически не значима, уровень значимости  $P > 0,05$ . Число степеней свободы равно 12. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 4.181. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $P > 0,05$  составляет 21.026.

### Заключение

При иммуногистохимической оценке белка HER2 в 23% образцов инвазивных карцином определялась высокая степень выработки HER2, из них 15% соответствовало варианту «3+/позитивный», что выражалось в виде сильного (выраженного полного мембранного и базолатерального) окрашивания более чем в 10% опухолевых клеток и 8% - варианту «2+», что выражалось в виде слабой (полной мембранной и базолатеральной) метки более чем в 10% опухолевых клеток. Во всех случаях с высокой экспрессией белка HER2 была выявлена амплификация гена HER2, определяемая с помощью SISH.

Отсутствие нарастания экспрессии с нарастанием градации предраковых поражений (от дисплазии низкой и высо-

кой степени до аденокарциномы), вероятно, можно объяснить наличием множества молекулярно-биологических событий, которые лежат в основе канцерогенеза. Например, согласно классификации рака желудка на основе мРНК и белкового профиля [16] молекулярный патогенез лишь части опухолей желудка связан с повышенной экспрессией HER2 и aberrантной экспрессией P53. В раке желудка с aberrантной экспрессией p53, потенциальной мишенью может быть блокада рецепторов тирозинкиназ (т.е. к HER2, EGFR, VEGFR, C-Met, fibroblast growth factor receptor 2, и медиаторов клеточного цикла (CCNE1, CCND1 и CDK6)), экспрессия которых усилена в этом типе. При мутациях в TP53 отмечается тенденция к увеличению HER2; тем не менее, в общем, экспрессия HER2 отмечается нечасто.

В 81% случаев дисплазий во всех категориях при иммуногистохимической оценке белка HER2 обнаружилось неканоническое (цитоплазматическое, апикальное, ядерное), но не мембранное окрашивание, что представляет собой отрицательный результат и соответствует варианту «0/отрицательный». При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и обнаруженных в них неканонических паттернов экспрессии белка HER2 с

помощью распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин ( $\chi^2$ ) ассоциации между ними не обнаружено.

На основании иммуногистохимической оценки экспрессии муцинов желудочный фенотип был обнаружен в 25% случаев дисплазий, кишечный фенотип – в 46%; смешанный фенотип с преобладанием желудочного в 16%, а смешанный фенотип с преобладанием кишечного в 13% от общего количества случаев. При оценке различий и корреляции между группами дисплазий по степени градации и соответствующего иммунофенотипа связь между факторным и результативным признаками также оказалась статистически не значима.

Таким образом, экспрессия белка HER2 не может являться альтернативным мар-

кером в дифференциальной диагностике: неопределенная дисплазия/ дисплазия низкой, высокой степени градации. Однако, высокий уровень экспрессии HER2, подтвержденный гибридизацией *in situ*, даже неожиданно обнаруженный в диспластическом эпителии, может обоснованно отражать подозрение в отношении состоявшейся аденокарциномы. Что, безусловно требует выполнения дополнительных гистологических срезов для поиска стромальной инвазии. Следует констатировать, что оценка гистологических признаков эпителиальной дисплазии по-прежнему остается основным методом диагностики (дифференциальной диагностики) выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rukovodstvo po interpretatsii HER2-statusa raka molochnoy zhelezy i zheludka immunogistohimicheskim metodom s ispolzovaniem krolichih monoklonalnyih antitel VENTANA HER2 (4B5). Perv. s angl pod red. Franka G. A, Zavalishinoy L. E. M.: Roche; 2011. Russian. (Руководство по интерпретации HER2-статуса рака молочной железы и желудка иммуногистохимическим методом с использованием кроличьих моноклональных антител VENTANA HER2 (4B5). Перев. с англ под ред. Франка Г. А, Завалишиной Л. Э. М.:Roche; 2011.)
2. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2020. – 239с. Russian. (Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2020. – 239 с.)
3. Abraham S.C., Montgomery E.A., Singh V.K. et al. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(10):1276-1285. doi:10.1097/00000478-200210000-00004
4. Bang Y.J., Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. ToGA Trial Investigators. 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(9742):687–697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
5. Correa P. A human model of gastric cancerogenesis. *Cancer Res.* 1988; 48(13): 3554–3560.
6. Fassan M, Mastracci L, Grillo F et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis. *Histopathology.* 2012; 61(5): 769–776. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04272.x
7. Garcia-Garcia E, Gomez-Martin C, Angulo B et al. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-coloursilver in-situ hybridization method. *Histopathology.* 2011; 59(1): 8–17. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03894.x
8. Kanayama K, Imai H, Usugi E et al. Association of HER2 gene amplification and tumor progression in early gastric cancer. *Virchows Arch.* 2018; 473(5): 559-565. doi:10.1007/s00428-018-2433-y
9. Kanayama K, Imai H, Yoneda M et al. Significant intratumoral heterogeneity of human epidermal growth factor receptor 2 status in gastric cancer: a comparative study of immunohistochemistry, FISH, and dual-color in situ hybridization. *Cancer Sci.* 2016; 107(4):536–542. doi:10.1111/cas.12886
10. Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A et al. HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013; 16(1):84–93. doi:10.1007/s10120-012-0150-9

11. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31-49. [doi:10.1111/apm.1965.64.1.31](https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31)
12. Lee S, de Boer W.B., Fermoy S et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology.* 2011; 59(5):832–840. [doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x)
13. Nishimura R, Mukaisho K, Yamamoto H. et al. Precursor-derived versus de-novo carcinogenesis depends on lineage-specific mucin phenotypes of intramucosal gland-forming gastric neoplasms. *Histopathology.* 2013; 63(5): 616-629. [doi:10.1111/his.12208](https://doi.org/10.1111/his.12208)
14. Park Y.S., Hwang H.S., Park H.J. et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum. Pathol.* 2012; 43(3): 413–422. [doi:10.1016/j.humpath.2011.05.019](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.05.019)
15. Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer.* 2012; 15(3):313–322. [doi:10.1007/s10120-011-0118-1](https://doi.org/10.1007/s10120-011-0118-1)
16. Setia N, Agoston A.T., Han H.S. et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod. Pathol.* 2016;29(7):772-784. [doi:10.1038/modpathol.2016.55](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.55)
17. Stolte M. The new Vienna classification of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch.* 2003; 442(2): 99-106. [doi:10.1007/s00428-002-0680-3](https://doi.org/10.1007/s00428-002-0680-3)
18. Valente P, Garrido M, Gullo I, Baldaia H, Marques M, Baldaque-Silva F, Lopes J, Carneiro F. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer.* 2015; 18(4): 780–788. [doi:10.1007/s10120-014-0416-5](https://doi.org/10.1007/s10120-014-0416-5)
19. WHO Classification of tumours. Digestive system tumours/ WHO// IARC. – 2019. – 5th ed. – Vol.1. – 635p.
20. Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H et al. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2014;465(2):145–154. [doi:10.1007/s00428-014-1597-3](https://doi.org/10.1007/s00428-014-1597-3)