

Н.Ю. Лук'янова  
В.М. Базась  
К.О. Галахін

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Український ННЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак шлунка, прогностичні маркери, імуногістохімія, p53, Bcl-2, EGFR, Her2/neu.

## ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ БІЛКІВ p53, Bcl-2 ТА РЕЦЕПТОРНИХ ТИРОЗИНКІНАЗ У ПУХЛИНАХ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

**Резюме.** Проведено імуногістохімічне дослідження експресії білків-регуляторів апоптозу (p53, Bcl-2) та рецепторних тирозинкіназ (EGFR, Her2/neu) у 150 пухлинах хворих на рак шлунка. Встановлено, що рівень експресії досліджених маркерів корелює з гістологічним типом пухлини, наявністю регіонарних метастазів, ступенем ураження стінок шлунка, стадією хвороби та тривалістю життя хворих.

### ВСТУП

Розвиток молекулярної біології і генетики сприяв більш глибокому розумінню механізмів малігнізації клітини та виникнення неоплазій [1]. Протягом останніх років досягнуто значного прогресу в ідентифікації генів, порушення яких призводять до розвитку новоутворень. Важливу роль у виникненні та подальшому рості пухлин відіграють порушення контролю клітинного циклу, регуляції процесів апоптозу та активація шляхів внутрішньоклітинної передачі мітогенного сигналу [2]. Проапоптотичний білок p53 активується у відповідь на численні несприятливі впливи, які можуть призводити до різних генетичних порушень (поява розривів у ланцюгах ДНК, нестача нуклеотидів, руйнування мікротрубочок, відсутність сегрегації хромосом під час мітозу, тощо) [3]. p53 в свою чергу активує білок p21<sup>Waf1/Cip1</sup> (інгібітор цикліна залежної кінази cdk2 і відповідно її комплексів з циклінами E, A, B), який спричиняє зупинку клітинного циклу у фазі G1, блокуючи перехід у S-фазу [1]. p21 може також взаємодіяти з білками, які приймають участь у синтезі та репарації ДНК (PCNA, GADD45), а також з рецепторами апоптогенних чинників і регуляторами апоптозу (Fas, Bcl-2, Вах) [4]. Внаслідок мутацій у гені p53 кодований ним білок втрачає здатність нормально виконувати свої функції, що призводить до неконтрольованого росту пухлин [5]. Bcl-2 (білок з родини регуляторів апоптозу Bcl-2) володіє сильною антиапоптотичною дією, оскільки має здатність зв'язувати принаймні п'ять інших білків цієї родини, які виконують проапоптотичні функції. Запуск цього механізму призводить до порушення формування мітохондріальних пор та блокує вихід з мітохондрій цитохрому С та АРАФ-1, які активують каспазу-9 і запускають процеси власне апоптозу [6–9]. Така активність Bcl-2 зумовлює виживання пухлинних клітин при застосуванні протипухлинних препаратів, дія яких спрямована на активацію апоптозу [10], а також за інших умов, що зумовлюють

такі процеси (оксидативний стрес, вірусні інфекції, активація p53 тощо) [11].

Серед рецепторів, які активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, важливе місце посідають рецепторні тирозинкінази родини ErbB, а саме рецептор епідермального фактору росту (EGFR) та Her-2/neu [12–14]. Сигнал з активованих рецепторів передається на мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК), фосфатиділінозитол-3-кіназу (PI3K) та фосфоліпазу С, що призводить до різноманітних змін у процесах апоптозу, поділу, рухливості, диференціювання клітин, секреції білків [15].

У доступній нам літературі існують поодинокі повідомлення щодо важливості визначення білків-регуляторів апоптозу та тирозинкіназних рецепторів у злоякісних новоутвореннях шлунка. Поряд з цим дані щодо особливостей зв'язку між наявністю цих білків у пухлинних клітинах та клінічними прогностичними факторами, а також виживаністю хворих досить суперечливі, або фокусуються навколо характеристик, які відображають лише один із параметрів, пов'язаних з біологічною активністю раку шлунка (РШ) [14, 16–18]. Мета дослідження — вивчити особливості експресії пухлинними клітинами білків-регуляторів апоптозу (p53 та Bcl-2) і рецепторних тирозинкіназ (EGFR і Her-2/neu), оцінити їх зв'язок з клініко-морфологічними характеристиками та показниками виживаності у хворих на РШ II–IV стадії.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Використані зразки пухлин 150 хворих на РШ II–IV стадії, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України у період з 1998 по 2004 р. Парафінові блоки пухлин було отримано з архіву цієї медичної установи. За стадіями хвороби пацієнти розподілені за класифікацією TNM [19]: II — 39 (26%), III — 54 (36%) та IV — 57 (38%). Залежно від гістологічного типу за Lauren [20] 117 (78%) хворих мали кишковий тип РШ, 33 (22%) — дифузний. Розподіл хворих на РШ залежно від Т-критерію, сту-

пеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) та наявності віддалених метастазів наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на РШ

Критерії розповсюдженості пухлинного процесу за TNM		Кількість хворих, n
Ступінь ураження шарів стінки шлунка (Т)	T1-2	12
	T3	80
	T4	58
Ступінь ураження регіонарних ЛВ (N)	N0	63
	N1	45
	N2	42
Наявність віддалених метастазів (M)	M0	134
	M1	16

Для виявлення досліджуваних білків імуногістохімічним (ІГХ) методом застосовані MkAT («Dako Cytoautomation», Denmark) специфічні до p53, Bcl-2 (клони DO-7 та 124 відповідно) та EGFR і Her-2/neu (клони 3B5, E30 відповідно). Для візуалізації реакції у препаратах використовували набір реактивів Envision+ та 3,3-діамінобензидин («Dako Cytoautomation», Denmark), після чого зрізи забарвлювали гематоксиліном [21]. Пухлини вважали p53-позитивними, якщо кількість клітин, у ядрах яких виявляли білок p53, була більшою за 5%, і позитивними за іншими дослідженими маркерами, якщо цитоплазматична реакція була присутня більше, ніж у 20% клітин [22]. Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми STATISTICA 6.0, кореляційний аналіз виконано з використанням коефіцієнта асоціації Пірсона з урахуванням поправки Йетса (rA) та коефіцієнта взаємної спряженості Чупрова (K). Значимість коефіцієнтів оцінена за допомогою критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ), виживаність хворих — за допомогою теста Каплана — Майєра. Порівняння кривих виживаності хворих проведено за допомогою U-тесту Уїлкоксона [23].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз результатів ІГХ-визначення досліджених маркерів у загальній групі хворих на РШ показав, що позитивну реакцію з MkAT, специфічними до p53, спостерігали в ядрах пухлинних клітин 48,0% хворих. Bcl-2 було виявлено в цитоплазмі пухлинних клітин у 30,0% випадків. Експресію рецепторних тирозинкіназ також спостерігали у цитоплазмі пухлинних клітин: EGFR — у 31,3%, Her-2/neu — у 33,3% випадків.

Відомо, що білки p53 та Bcl-2 відіграють важливу роль у регуляції апоптозу [24]. Ген p53 постійно транскрибується і транслюється, однак його білок швидко деградує у протеосомах і у більшості тканин не визначається [25]. Мутантна форма p53 не виконує функцій нормального («дикого») білка. Згідно з даними літератури мутації у цьому гені можуть ініціювати канцерогенез (синдром Лі-Фраумені) [5], а також виникати під час росту пухлини, спричиняючи появу її нових агресивних властивостей. Мутантний p53 має тривалий період напіврозпаду (до 24 год) [26]. Вважають, що позитивна ІГХ-реакція з MkAT, специфічними до цього білка (зокрема з MkAT клону DO-7), повністю залежить від наявності мутантного типу p53 [27].

При аналізі впливу стадії хвороби на експресію досліджених білків визначено, що максимальна експресія p53 (75,4%) має місце у хворих на РШ IV стадії, тоді як експресію антиапоптотичного онкопротеїну Bcl-2 визначали переважно (72,4%) у хворих на РШ ранніх стадій (табл. 2).

Таблиця 2

Експресія білків-регуляторів апоптозу у пухлинах хворих на РШ залежно від розповсюдженості процесу та гістологічного типу пухлин

Критерії оцінки		% пухлин, позитивних за	
		p53	Bcl-2
Стадія хвороби за класифікацією TNM	II	24,14 ± 5,62	72,41 ± 5,87
	III	31,48 ± 4,47	75,44 ± 4,03
	IV	75,44 ± 4,03	15,79 ± 3,42
K <sup>1</sup>		0,34*	0,32*
Ступінь ураження шарів стінки шлунка (Т)	T2	54,55 ± 10,62	27,27 ± 9,50
	T3	53,75 ± 3,94	23,75 ± 3,36
	T4	43,10 ± 4,60	39,66 ± 4,54
K <sup>1</sup>		0,06*	0,12*
Ступінь ураження регіонарних ЛВ (N)	N0	41,27 ± 4,39	38,10 ± 4,33
	N1	55,56 ± 5,24	17,78 ± 4,03
	N2	50,00 ± 5,46	30,95 ± 5,04
K <sup>1</sup>		0,10*	0,16*
r <sub>A</sub> <sup>2</sup>		0,10*	0,14*
Наявність віддалених метастазів (M)	M0	47,76 ± 3,05	30,60 ± 2,81
	M1	37,50 ± 8,56	25,00 ± 7,65
r <sub>A</sub> <sup>2</sup>		0,04	0,00
Гістологічний тип пухлин за Laurén	Кишковий	17,95 ± 2,51	54,55 ± 6,13
	Дифузний	72,73 ± 5,48	46,15 ± 3,26
r <sub>A</sub> <sup>2</sup>		0,48*	0,05*

У табл. 2 і 3: \*p < 0,01. <sup>1</sup>Значення коефіцієнта взаємної спряженості Чупрова між наявністю дослідженого маркера та наявністю метастатичного ураження ЛВ за класифікацією TNM. <sup>2</sup>Значення коефіцієнта асоціації Пірсона з урахуванням поправки Йетса між наявністю дослідженого маркера та ступенем ураження ЛВ.

Встановлена наявність вірогідних кореляційних зв'язків середньої сили між присутністю у зразках пухлин p53 (K = 0,34), Bcl-2 (K = 0,32) та стадією хвороби. Загалом, у групі хворих на РШ спостерігали достовірний кореляційний зв'язок середньої сили (r = 0,32) між наявністю у пухлинах експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 та відсутністю експресії p53. Вірогідно, що у пухлинній клітині блокування процесів апоптозу відбувається на одному з двох етапів росту пухлини за різними механізмами: на ранніх стадіях активується антиапоптотичний Bcl-2, на пізніх стадіях виникають мутації у гені p53, що призводить до втрати функціональних властивостей білка, який він кодує. Це відповідає даним літератури щодо зміни апоптотичних індексів на пізніх стадіях РШ порівняно з ранніми [28]. Дослідження впливу клініко-морфологічних факторів, на яких базується класифікація TNM, показало тенденцію щодо збільшення відсотка Bcl-2-позитивних пухлин при ураженнях м'язового шару стінки шлунка (T4) (до 39,66%). Крім цього, відзначали тенденцію до збільшення експресії мутантної форми p53 при зростанні ступеня метастатичного ураження регіонарних ЛВ (з 41,27% при N0 до 50,00 % при N2). Водночас, ми не отримали достовірних результатів щодо впливу віддалених метастазів на експресію цих білків, що, вірогідно, можна пояснити недостатнім розміром вибірки.

Аналіз експресії рецепторних тирозинкіназ родини ErbB (EGFR та Her-2/neu) демонструє (табл. 3), що для

пухлин хворих на РШ II стадії характерною є негативна реакція з МкАТ, специфічними до Her-2/neu.

Таблиця 3

**Експресія рецепторних тирозинкіназ у пухлинах хворих на РШ залежно від розповсюдженості процесу та гістологічного типу пухлин**

Критерії оцінки		% пухлин, позитивних за	
		EGFR	Her-2/neu
Стадія хвороби за класифікацією TNM	II	34,48 ± 6,24	17,24 ± 4,96
	III	29,63 ± 4,39	27,78 ± 4,31
	IV	33,33 ± 4,42	49,12 ± 4,68
K <sup>1</sup>			0,25*
Ступінь ураження шарів стінки шлунка (T)	T2	45,45 ± 10,62	36,36 ± 10,26
	T3	38,75 ± 3,85	35,00 ± 3,77
	T4	18,97 ± 3,64	29,31 ± 4,23
K <sup>1</sup>			0,05
Ступінь ураження регіонарних ЛВ (N)	N0	39,68 ± 4,36	28,57 ± 4,02
	N1	20,00 ± 4,22	33,33 ± 4,97
	N2	30,95 ± 5,04	40,48 ± 5,36
K <sup>1</sup>			0,09*
r <sub>A</sub> <sup>2</sup>			0,07*
Наявність віддалених метастазів (M)	M0	29,85 ± 2,77	32,84 ± 2,87
	M1	43,75 ± 8,84	37,50 ± 8,56
r <sub>A</sub> <sup>2</sup>			0,01
Гістологічний тип пухлин за Laurén	Кишковий	69,70 ± 5,66	72,73 ± 5,48
	Дифузний	20,51 ± 2,64	22,22 ± 2,72
r <sub>A</sub> <sup>2</sup>			0,50*

Натомість пухлинні клітини хворих на РШ IV стадії характеризуються підвищеною експресією Her-2/neu. Присутність Her-2/neu на пізніх стадіях РШ може бути пов'язана з тим, що у цей період відбувається ампліфікація гену *c-erbB2*, який кодує досліджений рецептор [29]. Існують також дані, що Her-2/neu виявляють переважно на пізніх стадіях захворювання, для яких характерною є наявність значних метастатичних уражень ЛВ за рахунок здатності Her-2/neu здійснювати фосфорилування білка адгезії β-катеніну [30]. Ми виявили достовірні слабкі кореляційні зв'язки між експресією Her-2/neu та стадією хвороби (K = 0,25). Відзначали зростання експресії цього білка з 28,57% за відсутності ураження ЛВ (N0) до 40,48% при N2, що узгоджується з наведеними вище результатами щодо зв'язку між експресією досліджених маркерів та стадією хвороби. Тенденцію до зниження експресії EGFR до 18,97%, за отриманими нами даними, відзначали при дифузному ураженні стінки шлунка (у тих випадках, коли мало місце ураження суміжних анатомічних структур). Не знайдено кореляційної залежності між ступенем ураження стінки шлунка (T), ураженням регіонарних ЛВ (N) та експресією EGFR та Her-2/neu. Вірогідно, такий результат може бути пов'язаний з тим, що ці білки безпосередньо не залучені до процесів інвазії та розвитку метастазів [29, 31].

Ще одним із клінічних факторів прогнозу у хворих на РШ є гістологічний тип пухлини. У клінічній практиці широко застосовується гістологічна класифікація РШ за Laurén, згідно з якою виділяють два основних гістологічних типи РШ: дифузний та кишковий. У нашому дослідженні наявність мутантного p53 була характерною для РШ дифузного типу (r = 0,48), що співпадає з даними літератури щодо зниження активності процесів апоптозу при дифуз-

ному типі РШ [32, 33]. Експресія ж Bcl-2 достовірно не відрізнялась у зразках пухлин дифузного (54,55%) і кишкового (46,15%) гістотипів (див. табл. 2). При аналізі експресії рецепторних тирозинкіназ залежно від гістологічного типу пухлин ми встановили, що для РШ кишкового типу, який вважається більш чутливим до лікування, характерна наявність обох рецепторів (69,70% для EGFR і 72,73% для Her-2/neu). Аналіз кореляційних зв'язків між наявністю досліджених маркерів та гістологічним типом пухлин підтвердив ці дані (r<sub>A</sub> = 0,42 для EGFR, r<sub>A</sub> = 0,50 для Her-2/neu). При РШ дифузного типу експресія обох маркерів була відсутньою або вкрай низькою. Отже, можна зробити висновок, що для РШ кишкового типу характерне посилення експресії рецепторів ростових факторів; це узгоджується з клінічними спостереженнями, що пухлини цього гістологічного типу активно діляться і є чутливими до дії протипухлинних препаратів [34].

Знайдено відмінності між експресією досліджуваних молекулярних маркерів та виживаністю хворих на РШ (табл. 4).

Таблиця 4

**Розподіл пухлин із позитивною експресією досліджених маркерів залежно від тривалості життя хворих на РШ**

Досліджений маркер	% позитивних випадків при тривалості життя			K*	P
	0–1 рік	1–3 роки	>3 років		
p53	67,53 ± 3,77	26,67 ± 4,66	28,57 ± 6,04	0,34	<0,01
Bcl-2	41,56 ± 3,97	11,11 ± 3,91	14,29 ± 4,68	0,30	<0,01
EGFR	40,26 ± 3,95	24,44 ± 4,53	17,86 ± 5,12	0,17	<0,05
Her-2/neu	41,56 ± 3,97	26,67 ± 4,66	21,43 ± 5,48	0,15	>0,05

\*Коефіцієнт взаємної спряженості Чупрова.

Зокрема, встановлено, що у хворих, які прожили < 1 року, переважно виявляли мутантний p53 і Bcl-2, тоді як у хворих, які прожили > 3 років, експресія цих білків була відсутньою; це підтверджується розрахунками відповідних коефіцієнтів кореляції (K = 0,34 для p53; K = 0,30 для Bcl-2). У пухлинних клітинах хворих на РШ, які прожили < 1 року, виявляли експресію переважно обох типів рецепторів (EGFR — 40,26% та Her-2/neu — 41,56%), що співпадає з даними [35, 36]. Але кореляційні зв'язки між присутністю цих білків та тривалістю життя були слабкими і недостовірними (K = 0,15 для Her-2/neu, K = 0,17 для EGFR). Аналіз кривих виживаності, побудованих за методом Каплана — Майєра, також не показав достовірних відмінностей між групами хворих, які відрізняються за наявністю у пухлинах досліджених маркерів.

## ВИСНОВКИ

1. На підставі клінічних даних та ІГХ-дослідження встановлено, що відсутність експресії в пухлинних клітинах РШ білків апоптозу-регуляторів p53 і Bcl-2 є сприятливою прогностичною ознакою.

2. Несприятливою прогностичною ознакою ранніх стадій РШ є підвищений рівень експресії Bcl-2.

3. Присутність у пухлинах шлунка обох досліджених рецепторних тирозинкіназ (EGFR та Her-2/neu), за отриманими нами даними, вказує на несприятливий клінічний прогноз перебігу РШ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Scartozzi M, *et al.* Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treatment Rev* 2004; **30** (5): 451–9.
2. Yasui W, *et al.* Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; **8**: 86–94.
3. Hasegawa S, *et al.* Genome-Wide Analysis of Gene Expression in Intestinal-Type Gastric Cancers Using a Complementary DNA Microarray Representing 23,040 Genes. *Cancer Res* 2002; **62**: 7012–7.
4. Harris CC. Structure and Function of the p53 Tumor Suppressor Gene: Clues for Rational Cancer Therapeutic Strategies. *J National Cancer Ins* 1996; **88** (20): 1442–55.
5. Xi Y-G, *et al.* p53 polymorphism and p21<sup>WAF1/CIP1</sup> haplotype in the intestinal gastric cancer and the precancerous lesions. *Carcinogenesis* 2004; **25** (11): 2201–6.
6. Soini Y, *et al.* Histopathological Evaluation of Apoptosis in Cancer. *Am J Pathol* 1998; **153**: 1041–53.
7. Thomenius MJ, Distelhorst CW. Bcl-2 on the endoplasmic reticulum: protecting the mitochondria from a distance. *J Cell Science* 2003; **116**: 4493–9.
8. Michael C, *et al.* Mitochondria primed by death signals determines cellular addiction to antiapoptotic Bcl-2 family members. *Cancer Cell* 2006; **9** (5): 351–65.
9. Yang J, *et al.* Prevention of apoptosis by bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science* 1997; **275**: 1129–32.
10. Nagashima F, *et al.* Biological Markers as a Predictor for Response and Prognosis of Unresectable Gastric Cancer Patients Treated with Irinotecan and Cisplatin. *Japan J Clin Oncol* 2005; **35** (12): 714–9.
11. Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood* 1996; **88**: 386–401.
12. Lin W, *et al.* Tyrosine kinases and gastric cancer. *Oncogene* 2000; **19** (49): 5680–9.
13. Arnold D, *et al.* Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Present and Future Role in Gastrointestinal Cancer Treatment: A Review. *The Oncologist* 2006; **11** (6): 602–11.
14. Hirata A, *et al.* HER2 Overexpression Increases Sensitivity to Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, through Inhibition of HER2/HER3 Heterodimer Formation in Lung Cancer Cells. *Cancer Res* 2005; **65**: 4253–60.
15. Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu Oncogene in Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Cancer Investigation* 2001; **19** (5): 554–68.
16. Fondevila C, *et al.* p53 and VEGF expression are independent predictors of tumor recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; **90**: 206–15.
17. Gamboa-Dominguez A, *et al.* Prognostic significance of p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, p53 and E-cadherin expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2007; **60**: 756–61.
18. Zhou YN, *et al.* Expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival. *World J Gastroenterol* 2002; **8**: 987–93.
19. TNM classification of malignant tumours (5<sup>th</sup> ed) / Eds: LH Sobin, C Wittekind / New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: Wiley-Liss, 1997. 285 p.
20. Laurén 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.
21. Никулин МП, и др. Наследственный рак желудка: молекулярно-генетические и клинические аспекты. *Современ онкол* 2006; **8** (2): 48–55.
22. Lee KE, *et al.* Prognostic Significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in Gastric Cancer. *Japan J Clin Oncol* 2003; **33**: 173–9.
23. Лакин ГФ. Биометрия: учебное пособие для биол спец вузов. Москва: Высшая школа, 1990. 352 с.
24. Рыжов СВ, Новиков ВВ. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. *Росс биотерапевт журн* 2002; **1** (3): 27–33.
25. Hsieh L-L, *et al.* p53 mutations in gastric cancers from Taiwan. *Cancer Lett* 1996; **100** (1–2): 107–13.
26. Soong R, *et al.* Concordance between p53 protein overexpression and gene mutation in a large series of common human carcinomas. *Human Pathol* 1996; **27** (10): 1050–5.
27. Levesque AA, Eastman A. p53-based cancer therapies: is defective p53 the Achilles heel of the tumor? *Carcinogenesis* 2007; **28** (1): 13–20.
28. Kasagi N, *et al.* Apoptotic cell death in human gastric carcinoma: analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labelling. *J Cancer Res* 1994; **85**: 939–45.
29. Garcia I, *et al.* Clinical Significance of the Epidermal Growth Factor Receptor and HER2 Receptor in Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 234–41.
30. Shankaran H, *et al.* Quantifying the effects of EGFR–HER2 co-expression on HER activation and trafficking. *Biochem Biophys Res Communications* 2008; **371** (2): 220–4.
31. Überall I, *et al.* The status and role of ErbB receptors in human cancer. *Exp Mol Pathol* 2008; **84** (2): 79–89.
32. Seruca R, *et al.* p53 alterations in gastric carcinoma: A study of 56 primary tumors and 204 nodal metastases. *Cancer Gen Cytogen* 1994; **75** (1): 45–50.
33. Stoicov C, *et al.* Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 2004; **341**: 1–17.
34. Tanner M, *et al.* Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II $\alpha$  gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; **16** (3): 273–8.
35. Funato T, *et al.* Increased Sensitivity to Cisplatin in Gastric Cancer by Antisense Inhibition of the HER-2/neu (c-erbB-2) Gene. *Chemother* 2001; **47**: 297–303.
36. Tanner M, *et al.* Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *Am J Pathol* 2000; **157**: 1467–72.

### SPECIFIC PATTERNS OF THE EXPRESSION OF p53, Bcl-2 AND RECEPTOR TYROSINE KINASES IN STOMACH CANCER

N.Y. Lukyanova, V.M. Bazas', K.O. Galakhin

**Summary.** *The paper presents findings of an immunohistochemical analysis of the expression of apoptosis regulating proteins (p53, Bcl-2) and receptor tyrosine kinase (EGFR, Her2/neu) in 150 stomach tumors. The level of expression of the markers analyzed is shown to correlate with the tumor's histological type, presence of regional metastases, degree of involvement of the stomach walls, stage of disease and the patient's lifespan.*

**Key Words:** stomach cancer, prognostic markers, immunohistochemistry, p53, Bcl-2, EGFR, Her2/neu.

#### Адреса для листування:

Лук'янова Н.Ю.

03022 Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

НАН України