

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА-2 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА С ВОЗРАСТОМ И ПОЛОМ ПАЦИЕНТА, СТАДИЕЙ И СТЕПЕНЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ

Ж.Е. КОМЕКБАЙ¹, А.Р. КАЛИЕВ¹, Г.А. КАЗБЕКОВА², Г.А. ТЕМИРОВА¹, Л.С. ДЖУНУСОВА¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

²ГКП на ПХВ «Областное патологоанатомическое бюро» ГУ «Управление здравоохранения Актюбинской области», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак желудка (РЖ) представляет собой гетерогенное злокачественное заболевание. При различных формах РЖ, например, карциноме, биомаркеры рецепторов эпидермального фактора роста человека Her2/neu выполняют роль онкогенного фактора, в основе которого лежит процесс высокой амплификации гена с переходом в злокачественную клетку. Сверхэкспрессия белка происходит на поверхности клеточной мембраны. В связи с этим необходимо расставить приоритеты по прогнозу, патогенезу и представить наиболее оптимальный по эффективности вариант лечения для пациентов с РЖ.

Цель исследования – оценить уровень экспрессии Her2/neu при раке желудка с учётом пола и возраста пациента, стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли.

Методы: Нами было проведено сравнительное описательное исследование операционного материала, полученного от 109 пациентов с раком желудка со стадиями 0-III после операций по поводу данного заболевания из патологоанатомического отделения НАО МЦ «ЗКМУ имени Марата Оспанова» в 2021-2022 гг. Различные гистологические и иммуногистохимические исследования проводили на кафедре гистологии морфологической лаборатории ЗКМУ им. Марата Оспанова. Полученные результаты обработаны различными методами статистической обработки.

Результаты: Настоящее исследование показало, что показатели положительной экспрессии Her2/neu при РЖ статистически значимо различаются в зависимости от возраста ($p=0,026$) и пола ($p=0,023$) пациента, но статистически не различаются в зависимости от локализации, гистопатологической дифференцировки опухоли и стадии заболевания.

Заключение: Учитывая тенденцию к значимости положительной экспрессии Her2/neu при низкодифференцированном РЖ (50%) и II-III стадиях заболевания, маркер Her2/neu можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень, требующую предварительного тестирования при назначении таргетной терапии.

Ключевые слова: рак желудка (РЖ), морфология, гистология, иммуногистохимия, Her2/neu.

Введение: Рак желудка (РЖ) представляет собой гетерогенное злокачественное заболевание. При различных формах РЖ, например, карциноме, ряд биомаркеров HER2 выполняют роль онкогенного фактора, в основе которого лежит процесс высокой амплификации гена с переходом в злокачественную клетку. В 2022 году в публикации Ж.Е. Комекбай и соавт. отмечено: «Сверхэкспрессия белка происходит на поверхности клеточной мембраны при использовании маркера Her2/neu. Ранее мы провели обзор литературы о применении и идентификации новых и эффективных биомаркеров для улучшения диагностики рака желудка, более точного определения прогноза, предсказания патогенеза, а также установления нового и эффективного варианта лечения пациентов с РЖ» [1].

Исследователь Н.Д. Бакиров [2] отметил, что для решения проблемы «позволит улучшить результаты комплексного лечения рака желудка как при ранних, так и при распространенных, диссеминированных ее формах». Ранее в своей работе в 2015 году Л.А. Наумова и О.Н. Осипова пояснили: «Понимание биологии рака формируется сегодня по пути интеграции данных геномной экспрессии с сетью молекулярных взаимодействий» [3].

По данным Н.Д. Бакирова, РЖ включает комплекс генетических нарушений, определяющих свойство неконтролируемого роста и способность к метастазированию [2], тогда как Л.А. Наумова и О.Н. Осипова указывают на гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами [3]. Тесты на биомаркеры также являются надежными методами выявления предраковых поражений желудка. Эндоскопический скрининг по-прежнему является золотым стандартом диагностики РЖ [4]. Роль HER2 в развитии многих типов рака у человека отметил К. Mandlewala с соавторами: «Стратегии визуализации на основе антител, специфичные для определенных ГК со сверхэкспрессией антигена, позволяют визуализировать первичные опухоли и метастазы с высокой контрастностью. В этом контексте ПЭТ-антитело и ОФЭКТ-антитело обладают потенциальным преимуществом неинвазивного определения изменений экспрессии антигена (например, HER2) и взаимодействия с мишенью как в первичной опухоли, так и в метастазах. Новая интеграция антител, помеченных флуоресценцией, и конфокальной лазерной эндоскопии для быстрой визуализации» [3].

лизации динамического молекулярного следа также представляет собой многообещающий путь к индивидуализированной терапии» [5].

Анализ доступной литературы показал, что избыточная экспрессия Her2/neu связана с плохим прогнозом у пациентов мужского пола с локализацией РЖ в проксимальных отделах, кишечным типом опухоли, на поздних стадиях заболевания, с метастазированием в лимфатические узлы, а также с хорошо дифференцированным РЖ с отдаленными метастазами [2, 6].

Кроме того, результаты экспрессии Her2/neu оказались количественно выше в азиатских исследованиях по сравнению с европейскими. Y.Y. Lei и соавт. в 2017 году показали, что уровень экспрессии HER2 у азиатов может быть выше, чем у европейцев, и предложили удобный способ отбора пациентов для соответствующего выявления HER2 и последующего лечения [6].

Позже в 2019 году M. Smolińska и соавт. обнаружили, что HER2 и SATB1 сверхэкспрессируются в тканях опухоли при раке желудка по сравнению с нормальной слизистой оболочкой желудка. Было замечено, что экспрессия первого белка различается в зависимости от некоторых клинико-патологических особенностей, но без статистической значимости, в то время как экспрессия второго белка не была существенно связана ни с одной из них [7].

Как отметили ряд исследователей, общая надежность иммуногистохимической (ИГХ) оценки HER2 может испытывать влияние различных преаналитических, аналитических и постаналитических вариаций, о чем говорилось ранее. Таким образом, РЖ нуждается в стандартизированной единой системе оценки ИГХ-экспрессии HER2, а также экспертном уровне интерпретации этих данных [8].

Другие же авторы отмечают, что «уровень совместности результатов ИГХ и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) составил более 90%. Однако, согласно литературным данным, частота ложноотрицательных результатов при анализе биопсии слизистой оболочки была низкой. Чтобы исключить ложноотрицательный результат, возникающий из-за неоднородности опухоли, ИГХ следует применять ко всей площади опухоли. Амплификация гена HER-2/neu коррелировала с гистологическим типом опухоли. Шесть из 21 случая, в которых проводился анализ FISH, были диффузного типа, и все они были FISH-отрицательными. Девять (60%) из 15 случаев с кишечным типом были FISH+ ($p=0,019$)» [9].

H.B. Wang и соавт. показали, что согласно исследованию ToGA, положительной реакцией на HER2 был либо IHC3 (+), либо IHC2 (+) с DISH (+). Не наблюдалось взаимосвязи между положительной реакцией на HER2 и глубиной инвазии опухоли, а также венозной инвазией и лимфатической инвазией ($p>0,05$). Однако у мужчин при раке кишечного типа и умеренно/высокодифференцированном РЖ частота HER2-положительного ответа была выше, чем у женщин при диффузном/смешанном типе и малодифференцированном раке [10].

В исследовании Park D.I. с соавт. показано, что при раке кишечного типа частота амплификации HER-2/neu была выше, чем при раке диффузного типа ($P<0,05$). Опухоли с амплификацией HER-2/neu были связаны с низкой средней выживаемостью (922 против 3243 дней) и

5-летней выживаемостью (21,4% против 63,0%; $P<0,05$). Согласно данным авторов, с помощью многофакторного анализа было обнаружено, что возраст, стадия TNM и амплификация HER-2/neu независимо связаны с выживаемостью. Амплификация HER-2/neu может представлять собой независимый прогностический фактор у пациентов с РЖ, а пациенты с амплификацией HER-2/neu могут представлять собой потенциальных кандидатов для новой адъювантной терапии, которая включает использование гуманизированных моноклональных антител [11].

Y. Li и соавт. предложили прогностическую модель статуса HER2 при резектабельном РЖ с использованием многофазных КТ-изображений с контрастным усилением и сывороточных опухолевых маркеров. «Мы обнаружили, что коэффициент усиления в артериальной фазе, внутриопухолевый некроз, границы опухоли и уровень СА125 были независимыми факторами риска положительной экспрессии HER2 при РЖ» [12].

Еще в 2022 году D. Bao и соавт. высказали мнение, что «модель прогнозирования, построенная на основе предоперационной инвазии опухоли и сывороточных маркеров СА125 и СА72-4, демонстрирует высокую специфичность и точность в отношении частоты развития перитонеальной диссеминации. Мы ожидаем, что результаты нашего исследования могут обеспечить клиническую ценность для предоперационной оценки состояния пациентов с РЖ и выбора индивидуального лечения для пациентов» [13].

Иранские ученые A. Feizy и соавт. отметили «значительную взаимосвязь в положительной экспрессии гена HER2/neu между мужчинами и женщинами (46,2% у мужчин по сравнению с отсутствием у женщин) ($p<0,05$)» [14]. В совокупности это исследование показало отсутствие статистических различий между двумя группами пациентов со сверхэкспрессией HER2 и без нее по таким переменным, как выживаемость, гистопатологический тип рака (согласно классификации Лорена) и первичная анатомическая область опухоли. Также отмечено, что в результатах была обнаружена очень тесная ($p=0,051$) связь между экспрессией HER2 и степенью злокачественности опухоли. Эта связь может быть статистически незначимой, но, по-видимому, клинически важной. Более того, было показано, что результаты текущего исследования отличаются от результатов других исследований, особенно на пациентах неиранского происхождения. Авторы настоятельно рекомендуют в будущих исследованиях сосредоточиться на расовой принадлежности пациентов с более точной оценкой статуса экспрессии HER2, а также его полиморфизма. Авторы утверждают, что из-за генетического разнообразия пациентов лучше проводить метаанализ по той же расе или, по крайней мере, с географическими ограничениями [14].

Ранее в нашей работе (Ж.Е. Комекбай, Г.А. Темирова) при РЖ выявили тесную взаимосвязь между экспрессией Ki-67 и степенью гистопатологической дифференцировки опухоли ($P=0,039$). Однако не удалось установить статистически значимой разницы с возрастом ($p=0,664$), полом пациентов ($P=0,928$), локализацией опухоли ($p=0,860$) и стадией заболевания ($p=0,894$). Таким образом, целесообразность применения таргет-

ной терапии при РЖ основана на результатах гистологических и ИГХ исследований содержимого опухолевого материала [15].

Уровни онкомаркеров меняются при разных заболеваниях, результат может быть ложноотрицательным или ложноположительным.

Цель исследования – оценить уровень маркера представителя семейства рецепторов эпидермального фактора роста человека (Her2/neu) у мужчин и женщин с учетом их возраста, стадий заболевания и степени дифференцировки опухоли при раке желудка.

Материалы и методы: Исследование проведено на когорте пациентов с РЖ, ранее отобранной для анализа экспрессии маркера Ki-67 [15].

Дизайн исследования: Данное сравнительное описательное исследование проводилось в соответствии с протоколом Сектора биостатистики и клинической эпидемиологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова». Получено одобрение Локальной комиссии по биоэтике ЗКМУ имени Марата Оспанова (Протокол №8 от 15.10.2021 г.) по выбору материала и методам исследования.

Генеральная совокупность: Сплошная выборка. Операционный материал отбирали у 109 пациентов с различными формами РЖ стадий 0-IIIС после операций по поводу данного заболевания из патологоанатомического отделения НАО МЦ «ЗКМУ имени Марата Оспанова» в 2021-2022 гг. **Критерии включения:** Пациенты всех возрастов, оперированные по поводу РЖ стадий 0-IIIС. **Критерии исключения:** РЖ IV стадии, а также наличие любых других злокачественных новообразований [15].

Методы исследования: Гистологические и ИГХ исследования проводили в морфологической лаборатории кафедры гистологии ЗКМУ им. Марата Оспанова. Исследование проводилось согласно СОП «И ЗКМУ 65-03» от 10.01.2020г. При определении области анатомического расположения опухоли (кардиальный отдел, тело, дно, антральный или пилорический отдел) руководствовались рекомендациями ВОЗ и клиническим протоколом по РЖ №174 от 21.11.2022 г. Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК [15].

В работе проведена сравнительная характеристика случаев РЖ согласно гистопатологической классификации опухоли желудка: G1 (высокодифференцированная), G2 (среднедифференцированная), G3 (низкодифференцированная) и G4 (недифференцированная) [15].

Фиксацию операционного материала проводили в 10% растворе забуференного формалина. Для приготовления гистологических срезов использовали санный микротом. После этапа парафинизации из парафиновых блоков подготовлены гистологические срезы желудка толщиной 4-5 мкм [16]. Для подтверждения, что вырезки являются тканями желудка, окраску микропрепаратов проводили гематоксилин-эозином. Материал оценивали с помощью лабораторного медицинского видеомикроскопа AxioLab A1 (Carl Zeiss Mi-

croscopy GmbH, Германия) при различном увеличении ($\times 50$; $\times 100$; $\times 400$; $\times 1000$) [15].

Для исследования пролиферативной активности использовали моноклональные кроличьи антитела RMAb (clone: RBT-Her2) к Her2 и систему детекции Mouse/Rabbit PolyDetector Plus DAB HRP Brown Detection System (Immuno DNA Washer 20x, Tinto Deparaffinator EDTA 20x (Bio SB, Santa Barbara, CA, США). Все реагенты перед использованием хранили при температуре 4°C. ИГХ исследование проводили согласно протоколу ручной ИГХ окраски с применением системы детекции. Окрашенные срезы оценивали при большом увеличении микроскопа в 400 раз и подсчитывали 100 клеток в каждом поле. При этом случайным образом выбирали и исследовали 5 полей для каждого среза, количество и интенсивность положительно окрашенных клеток регистрировали и усредняли [15].

Уровень положительности экспрессии Her2neu определяли соответственно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) [17]. Экспрессию HER2 оценивали как 3+ при интенсивном непрерывном мембранном окрашивании более 10% опухолевых клеток, 2+ соответствовало умеренной непрерывной мембранной окраске более 10% клеток или интенсивной непрерывной мембранной окраске менее 10% клеток [15]. Степень 1+ выставлялась при слабом прерывистом мембранном окрашивании более чем 10% клеток. Степень 0 соответствовала наблюдениям, где слабое мембранное окрашивание менее чем у 10% клеток или отсутствовало. Степени 2+ и 3+ классифицировались как гиперэкспрессия HER2. В качестве внешнего контроля служили микропрепараты с известным проверенным результатом гиперэкспрессии HER2 [18, 19].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи компьютерной программной системы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и SPSS 25 с доверительным интервалом 95% (ДИ). Исследуемые непараметрические группы анализировали с использованием критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента и хи-квадрата Пирсона. Для статистического анализа использовали программу StatTech v.3.0.9 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели с нормальным распределением описаны на основании средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные рассчитаны с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона [15].

Результаты: Всего в исследование включено 109 случаев РЖ, в том числе 77 мужчин (70,6%) и 32 женщины (29,4%). Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 27 до 81 года (медиана: 63 года) (таблица 1).

Таблица 1 – Возраст пациентов (описательная статистика количественных переменных)

Показатель	Медиана, Me	Квартиль, Q ₁ -Q ₃	Объем выборки, n	Минимальный диапазон, min	Максимальный диапазон, max
Возраст	63	59-70	109	27	81

Опухоли преимущественно обнаружены в теле желудка (47,7%), реже – в кардиальном (38,5%) и антральном (13,8%) отделах. Согласно гистопатологической классификации РЖ, выявлены следующие типы опухолей: высокодифференцированные – 4 (3,7%), среднедифференцированные – 27 (24,8%), низкодифференцированные – 46 (42,2%) и недифференцированные – 32 (29,4%).

В данном исследовании случаи РЖ распределились согласно классификации TNM следующим образом: I стадия – 6 (5,5%), II стадия – 45 (41,3%), III стадия – 58 (53,2%) [15].

Уровень экспрессии Her2/neu показал «отсутствие мембранной реактивности» в 57 (52,3%) случаях, «+» слабую или едва заметную мембранную реактивность – в 19 (17,4%), «++» «умеренную или латеральную мембранную» реакцию – в 21 (19,3%) и «+++», что означает «полная базолатеральная» экспрессия – только в 12 (11,0%) случаях (таблица 2).

Как показано в таблице 3 и на рисунке 1, установлены статистически значимые различия уровней экспрессии Her2 в зависимости от возраста ($p=0,026$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) [15].

Таблица 2 – Клинико-патологические данные и экспрессия маркера HER2 (описательная статистика категориальных переменных)

Показатель	Категория	Абс.	Процент (%)	Доверительный интервал (95% ДИ)
Пол (Ж, М)	жен	32	29,4	21,0-38,8
	муж	77	70,6	61,2-79,0
Локализация опухоли	кардиальный отдел	42	38,5	29,4-48,3
	тело желудка	52	47,7	38,1-57,5
	антральный и пилорический отделы	15	13,8	7,9-21,7
Гистопатологическая дифференцировка (высокая G1, средняя G2, низкая G3, недифференцируемая G4)	G1	4	3,7	1,0-9,1
	G2	27	24,8	17,0-34,0
	G3	46	42,2	32,8-52,0
	G4	32	29,4	21,0-38,8
Стадия pTNM (I, II, III)	I	6	5,5	2,0-11,6
	II	45	41,3	31,9-51,1
	III	58	53,2	43,4-62,8
Экспрессия Her2	негатив (-; +)	76	69,7	59,2-77,3
	позитив (++; +++)	33	30,3	22,7-40,8

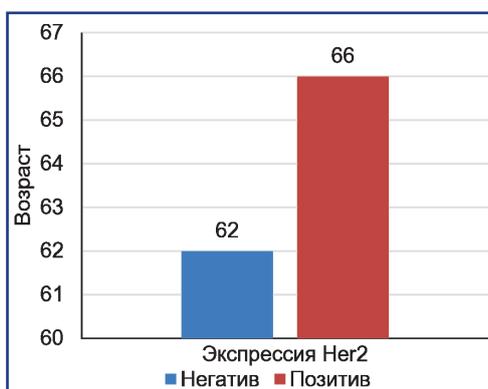


Рисунок 1 – Соотношение показателей «Возраст» и «Экспрессия Her2 (негатив, позитив)» при раке желудка

Таблица 3 – Экспрессия Her2 (негатив, позитив) в зависимости от возраста пациента

Показатель	Категории	Возраст			Уровень значимости, p
		Медиана, Me	Квартиль, Q ₁ -Q ₃	Объем выборки, n	
Экспрессия Her2	негатив	62	54-69	75	0,026*
	позитив	66	62-72	34	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Как показано в таблице 4 и рисунке 2, установлены статистически значимые различия уровней экспрессии Her2 в зависимости от пола ($p=0,023$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [15].

Сравнение показателя локализации опухоли и уровней экспрессии Her2 (негатив, позитив) методом Хи-квадрат Пирсона не показало статистически значимых различий ($p=0,148$) (таблица 5, рисунок 3) [15].

Сравнение показателей гистопатологической дифференцировки и экспрессии Her2 (негатив, позитив) методом Хи-квадрат Пирсона не показало статистически значимых различий ($p=0,441$) (таблица 6, рисунок 4).

Сравнение показателей стадийности опухоли и экспрессии Her2 (негатив, позитив) не показало значимых различий ($p=0,683$) (таблица 7, рисунок 5).

Таблица 4 – Уровень экспрессии Her2 (негатив, позитив) при раке желудка в зависимости от пола пациента

Показатель	Категории	Экспрессия Her2		Уровень значимости, p
		негатив	позитив	
Пол (Ж, М)	жен	17 (22,7)	15 (44,1)	0,023*
	муж	58 (77,3)	19 (55,9)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

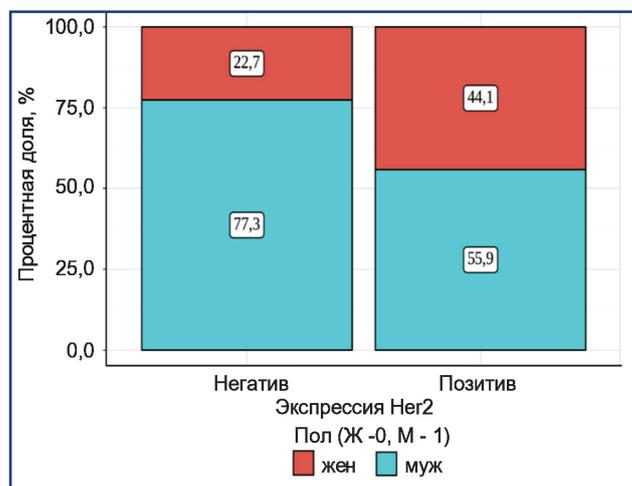


Рисунок 2 – Соотношение показателей экспрессии Her2 (негатив, позитив) в зависимости от пола пациента при раке желудка

Таблица 5 – Уровень экспрессии Her2 (негатив, позитив) при раке желудка в зависимости от локализации опухоли

Показатель	Категории	Экспрессия Her2		Уровень значимости, p
		негатив	позитив	
Локализация опухоли	кардиальный отдел	33 (44,0)	9 (26,5)	0,148
	тело желудка	34 (45,3)	18 (52,9)	
	пилорический и антральный отделы	8 (10,7)	7 (20,6)	

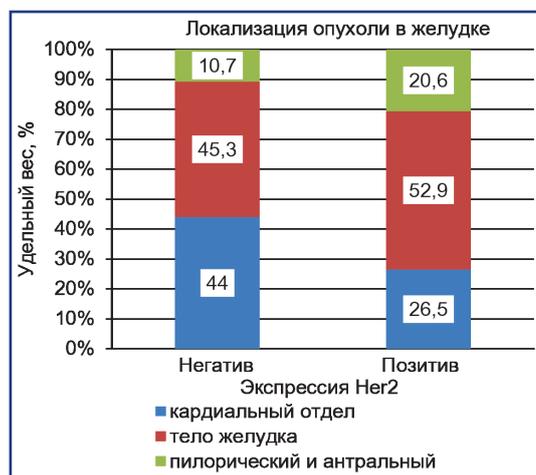


Рисунок 3 – Соотношение показателей «Локализация опухоли» и «Экспрессия Her2 (негатив, позитив)» при раке желудка

Таблица 6 – Уровень экспрессии Her2 (негатив, позитив) при раке желудка в зависимости от гистопатологической дифференцировки опухоли

Показатель	Категории	Экспрессия Her2		Уровень значимости, p
		негатив	позитив	
Гистопатологическая дифференцировка опухоли (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемая – G4)	G1	2 (2,7)	2 (5,9)	0,441
	G2	19 (25,3)	8 (23,5)	
	G3	29 (38,7)	17 (50,0)	
	G4	25 (33,3)	7 (20,6)	

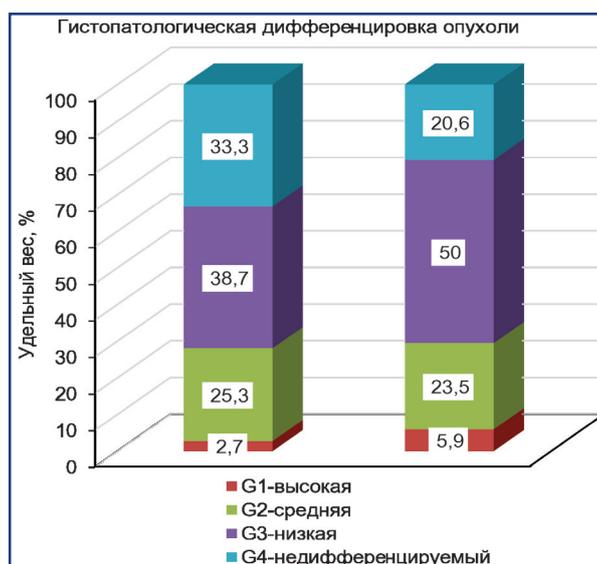


Рисунок 4 – Гистопатологическая дифференцировка рака желудка в зависимости от показателя «Экспрессия Her2 (негатив, позитив)»

Таблица 7 – Уровень экспрессии маркера Her2 при раке желудка

Показатель	Категории	Экспрессия Her2		Уровень значимости, p
		негатив	позитив	
Стадии pTNM	I	4 (5,3)	2 (5,9)	0,683
	II	29 (38,7)	16 (47,1)	
	III	42 (56,0)	16 (47,1)	

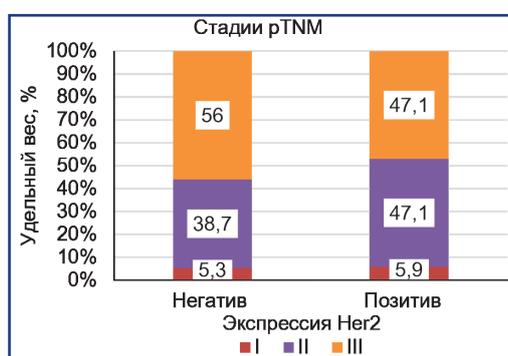


Рисунок 5 – Удельный вес случаев рака желудка по стадиям заболевания в зависимости от показателя «Экспрессия Her2 (негатив, позитив)»

Обсуждение: Z. Wei и соавт. отметили, что «при нематастатической аденокарциноме желудка экспрессия Her2 и комбинированная экспрессия Her2 и Ki-67 были связаны с несколькими клинико-патологическими факторами, включая дифференцировку и стадию опухоли, и только +++ экспрессия Her2 связана с худшим прогнозом при многофакторном анализе с незначительной значимостью в их исследовании, тогда как только Ki-67 имел ограниченную клинико-патологическую и прогностическую ценность» [20]. Сверхэкспрессия HER2 приводит к тому, что рецепторы передают избыточные сигналы для клеточной пролиферации в ядро. Выдвинуто предположение, что HER2-позитивные клетки непосредственно вносят вклад в патогенез и клиническую

агрессивность опухолей. В 2020 году исследователи из Университета Южного Китая (Ye D.M., Xu G., Ma W., Li Y., Luo W., Xiao Y., Liu Y. и Zhang Z.) отметили, что «идентификация новых и эффективных биомаркеров необходима для улучшения диагностики рака желудка с целью повышения точности диагностики рака желудка, определения прогноза и прогнозирования патогенеза...» [21].

Сверхэкспрессия HER2 при РЖ связана с плохим прогнозом. Так, по данным M. Razmi и соавт., выявление маркеров опухоли клеток в основном связано с худшими результатами лечения пациентов с раком желудка, как в целом, так и в индивидуальном порядке. Выявление комбинированной панели маркеров может быть целесообразным в качестве прогностического маркер-

ра для определения агрессивности опухоли и неблагоприятного прогноза у пациентов с раком желудка, что, вероятно, позволит выявить новые потенциальные мишени для терапевтических подходов [22].

Экспрессия HER2 при РЖ известна уже много лет. Помимо того, что HER2 вовлечен в патогенез раковых заболеваний, он также был оценен в таргетной терапии. HER-2 в настоящее время рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень, требующая предварительного тестирования на статус HER2. В 2018 году малазийские исследователи P. Rajadurai с соавт. указали, что избыточная экспрессия HER2 была значительно более распространенной ($p < 0,001$) при опухолях диффузного типа (39,8%), чем при опухолях кишечного типа (14,9%) [23]. Египетские исследователи R.A. Abdel-Salam и соавт. отметили высокую частоту HER2/неу-положительных результатов при резектабельных статистически значимая связь обнаружена между положительной экспрессией Her2/neu и кишечным типом Лорена [24]. В нашем исследовании наблюдался общий уровень HER2-позитивности в 30,3%. При этом в работе A. Shabbir и соавт. HER2 значительно экспрессирован при низкодифференцированном РЖ, преимущественно наблюдаемом у женщин в возрасте >60 лет и опухоли стадии IIIC [25], тогда как по данным Y.Y. Lei и соавт. сверхэкспрессия HER2 коррелировала с различными клинико-патологическими параметрами у пациентов с РЖ: мужской пол, проксимально расположенная опухоль, низкодифференцированная опухоль [6]. В нашем исследовании имелась статистически значимая связь между положительной экспрессией HER2 и возрастом пациентов, которые преимущественно наблюдались в возрасте <66 ($p=0,026$), а также установлены статистически значимые различия ($p=0,023$) при оценке показателя «пол пациентов», однако, мы не обнаружили какой-либо значимой корреляции между сверхэкспрессией HER2 и локализацией опухолей, гистопатологической дифференцировкой опухоли, а также со стадией заболевания по TNM. Наблюдается тенденция к значимости HER2, положительная экспрессия при низкодифференцированном РЖ (50%) и II-III стадии заболевания. Многие авторы не сообщали о какой-либо значимой связи между локализацией опухоли и HER2-позитивностью, сообщалось о противоречивых результатах относительно локализации опухоли и экспрессии HER2. В нашем исследовании опухоли, расположенные в теле желудка, составляют 52,9% случаев, что может быть причиной более высокого показателя HER2-позитивности ($p=0,148$), хотя это показатель статистически незначимый.

Заключение: В данном исследовании при раке желудка определена зависимость экспрессии маркера HER2 от возраста, пола, стадии заболевания и степени дифференцировки у 109 пациентов, оперированных по поводу РЖ стадии 0-IIIC. Так, положительная экспрессия HER2/neu при РЖ зависит от возраста ($p=0,026$) и пола ($p=0,023$) пациента, но не зависит от локализации и гистопатологической дифференцировки опухоли и стадии заболевания. Учитывая положительную экспрессию HER2/neu при низкодифференцированном РЖ (50%) и II-III стадиях

заболевания, этот маркер можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень, требующую предварительного тестирования при назначении таргетной терапии.

Список использованных источников:

1. Комекбай Ж.Е., Жунусова Л.С., Егембердиева Р.Е., Бердалинова А.К., Сарина А.А. Человеческий рецептор эпидермального фактора роста HER2/NEU и его прогностическая значимость при раке желудка // Астана медициналық журналы. – 2022. – №1. – С. 206-212 [Kemekbai J.E., Junusova L.S., Egemberdieva R.E., Berdalina A.K., Sarina A.A. Chelovecheskii receptor epidermalnogo faktora rosta HER2/NEU i ego prognosticheskaya znachimost pri rake jeludka // Astana medicinaliq jurnali. – 2022. – №1. – S. 206-212 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.54500/2790-1203.S1.2022>
2. Бакиров Н.Д. Достижения молекулярной биологии в улучшении диагностики и лечения рака желудка // Здравоохранение Кыргызстана. – 2018. – №1. – С. 94-99 [Bakirov N.D. Dostizheniya molekulyarnoj biologii v uluchshenii diagnostiki i lecheniya raka zheludka // Zdravooxranenie Kyrgyzstana. – 2018. – №1. – S. 94-99 (in Russ.)]. <https://zdrav.kg/images/PDFs/Obzornye/2018/1.pdf>
3. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Рак желудка: отдельные механизмы патогенеза // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1072-1079 [Naumova L.A., Osipova O.N. Rak zheludka: ot del'nye mexanizmy patogeneza // Fundamental research. – 2015. – № 1. – S. 1072-1079 (in Russ.)]. <https://fundamental-research.ru/article/view?id=37519>
4. Cheng X.J., Lin J.C., Tu S.P. Etiology and Prevention of Gastric Cancer // Gastrointest Tumors. – 2016. – Vol. 3(1). – P. 25-36. <https://doi.org/10.1159/000443995>
5. Mandleywala K., Shmuel S., Pereira P.M.R., Lewis J.S. Antibody-Targeted Imaging of Gastric Cancer // Molecules. – 2020. – Vol. 25(20). – Art. no. 4621. <https://doi.org/10.3390/molecules25204621>
6. Lei Y.Y., Huang J.Y., Zhao Q.R., Jiang N., Xu H.M., Wang Z.N., Li H.Q., Zhang S.B., Sun Z. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature // World J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 15(1). – P. 68. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1132-5>
7. Smolińska M., Grzanka D., Antosik P., Kasperska A., Neska-Długosz I., Józwicki J., Klimaszewska-Wiśniewska A. HER2, NF- κ B, and SATB1 Expression Patterns in Gastric Cancer and Their Correlation with Clinical and Pathological Parameters // Dis. Markers. – 2019. – Vol. 2019. – Art. no. 6315936. <https://doi.org/10.1155/2019/6315936>
8. Ротин Д.Л., Паклина О.В., Тинькова И.О., Греков Д.Н., Сетдикова Г.П. Современные представления о прогностической/предиктивной роли и оценке рецептора HER2 при раке желудка. Обзор литературы // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19, №2. – С. 6-12 [Rotin D.L., Paklina O.V., Tin'kova I.O., Grekov D.N., Setdikova G.R. Sovremennye predstavleniya o prognosticheskoy/prediktivnoy roli i ocenke receptora HER2 pri rake zheludka. Obzor literatury // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. – 2020. – T 19, № 2. – S. 6-12 (in Russ.)]. <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/1198/1178>
9. Genc A.Z., Koseoglu R.D., Arici A., Demir O. HER-2/neu gene analysis on endoscopic biopsy samples and gastric resection materials in gastric carcinomas // Rus. Open Med. J. – 2019. – Vol. 8 (4). – Art. no. CID e0410. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0410>
10. Wang H.B., Liao X.F., Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96 (44). – Art. no. e8437. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008437> Correction: *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. (52):e9530. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009530>

11. Park D.I., Yun J.W., Park J.H., Oh S.J., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., Kim B.I., Yoo C.H., Son B.H., Cho E.Y., Chae S.W., Kim E.J., Sohn J.H., Ryu S.H., Sepulveda A.R. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer // *Dig Dis Sci.* – 2006. – Vol. 51(8). – P. 1371-1379. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-9057-1>
12. Li Y., Dai W.G., Lin Q., Wang Z., Xu H., Chen Y., Wang J. Predicting human epidermal growth factor receptor 2 status of patients with gastric cancer by computed tomography and clinical features // *Gastroenterol. Rep. (Oxf).* – 2024. – Vol. 12. – Art. no. goae042. <https://doi.org/10.1093/gastro/goae042>
13. Bao D., Yang Z., Chen S., Li K., Hu Y. Construction of a Nomogram Model for Predicting Peritoneal Dissemination in Gastric Cancer Based on Clinicopathologic Features and Preoperative Serum Tumor Markers // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 844786. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.844786>
14. Feizy A., Karami A., Eghdamzami R., Moghimi M., Taheri H., Mousavinasab N. HER2 Expression Status and Prognostic, Diagnostic, and Demographic Properties of Patients with Gastric Cancer: a Single Center Cohort Study from Iran // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19(6). – P. 1721-1725. <https://doi.org/10.22034/2FAPJCP.2018.19.6.1721>
15. Комекбай Ж.Е., Темирова Г.А. Связь экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли // *Онкология и радиология Казахстана* – 2024. – №1 (71). – С. 22-29 [Комекбай Ж.Е., Темирова Г.А. Svyaz' e'kspressii markera kletochnoj proliferacii Ki-67 pri rake zheludka s vozrastom, polom, stadij zabolovaniya i stepen'yu differencirovki opruxoli // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana* – 2024. – №1 (71). – S. 22-29 (in Russ.)]. <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/248/88>
16. Cheng X.J., Lin J.C., Tu S.P. Etiology and Prevention of Gastric Cancer // *Gastrointest. Tumors.* – 2016. – Vol. 3(1). – P. 25-36. <https://doi.org/10.1159/000443995>
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Stomach cancer. – 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
18. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., Offerhaus G.J.A., Maciejewski R., Polkowski W.P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment // *Cancer Manag. Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 239-248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
19. Игисинов Н.С., Кожахметов С.К., Малаев Н.Б., Тасжанов Р.С., Билялова З.А., Игисинова Г.С., Бейсебаев Е.Н., Мур М.Э., Лея М.Ю. Оценка заболеваемости раком желудка Казахстана // *Медицина (Алматы).* – 2018. – №9 (195). – С. 30-36 [Igisinov N.S., Kozhaxmetov S.K., Malaev N.B., Tazhjanov R.S., Bilyalova Z.A., Igisinova G.S., Bejsebaev E.N., Mur M.E., Leya M.Yu. Ocenka zabolvaemosti rakom zheludka Kazaxstane // *Medicina (Almaty).* – 2018. – №9 (195). – S. 30-36 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36289696>
20. Wei Z., Huang L., Zhang X., Xu A. Expression and significance of Her2 and Ki-67 in gastric adenocarcinoma without distant metastasis: a cohort study // *BMC Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 343. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01484-9>
21. Ye D.M., Xu G., Ma W., Li Y., Luo W., Xiao Y., Liu Y., Zhang Z. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer // *Oncol. Lett.* – 2020. – Vol. 19(1). – P. 17-29. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11078>
22. Razmi M., Ghods R., Vafaei S., Sahlolbei M., Saeednejad Zanjani L., Madjd Z. Clinical and prognostic significances of cancer stem cell markers in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Cell. Int.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 139. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01840-z>
23. Rajadurai P., Fatt H.K., Ching F.Y. Prevalence of HER2 Positivity and Its Clinicopathological Correlation in Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients in Malaysia // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2018. – Vol. 49(2). – P. 150-157. <https://doi.org/10.1007/s12029-017-9921-1>
24. Abdel-Salam R.A., El-Hawary A., Mohamed MA, Gamil T. Immunohistochemical expression of Her2/neu in gastric carcinomas in Egyptian patients // *J. Clin. Pathol. Diagn.* – 2018. – Vol.1(3). – P. 1-6. [https://www.researchgate.net/publication/333310268-immunohistochemical-expression-of-her2neu-in-gastric-carcinomas-in-egyptian-patients](https://www.researchgate.net/publication/333310268_immunohistochemical-expression-of-her2neu-in-gastric-carcinomas-in-egyptian-patients)
25. Shabbir A., Qureshi M.A., Khalid A.B., Mirza T., Shaikh A., Hasan S.M. Gastric adenocarcinoma expressing human epidermal growth factor receptor in South Asian population // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – P. 289-293. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_23_18

АҚДАТПА

АСҚАЗАННЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕ АДАМНЫҢ ЭПИДЕРМАЛЫҚ ӨСУ ФАКТОР-2 РЕЦЕПТОР ЭКСПРЕССИЯСЫНЫҢ АУРУДЫҢ ЖАСЫМЕН, ЖЫНЫСЫМЕН, ІСІКТІҢ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛЫҚ САТЫСЫ ЖӘНЕ ДӘРЕЖЕСІМЕН БАЙЛАНЫСЫ

Ж.Е. Комекбай¹, А.Р. Калиев¹, Г.А. Казбекова², Г.А. Темирова¹, Л.С. Джунусова¹

¹«М.Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;

²«Ақтөбе облысының денсаулық сақтау басқармасы» ММ ШЖҚ «Облыстық патологоанатомиялық бюросы» МКК, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Асқазанның қатерлі ісігі (АҚІ) – гетерогенді қатерлі ауру. Карциномаларда HER2 онкоген ретінде әрекет етеді, себебі геннің жоғары күшейтілуі жасуша мембранасындағы ақуыздың шамадан тыс экспрессиясын және кейіннен қатерлі жасуша үшін пайдалы қасиеттерді алуды тудырады. Жаңа және тиімді биомаркерлерді анықтау асқазан обырының диагностикасын жақсарту, асқазан обыры диагностикасының дәлдігін жақсарту, болжамды анықтау және патогенезді болжау, асқазан обыры бар науқастарды емдеудің жаңа және тиімді нұсқасын құру үшін қажет.

Зерттеудің мақсаты: асқазан обырындағы HER2 маркерінің экспрессиясын аурудың жасы, жынысы, ісік дифференциациясының сатысы және дәрежесі арасындағы байланысты бағалау.

Әдістері мен материалдары: Зерттеу дизайны салыстырмалы сипаттамалық зерттеу болып табылады. Зерттеуге 2021-2022 жылдар аралығында Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің медициналық орталығының патологоанатомиялық бөлімінен асқазан обырына операция жасау кезінде алынған асқазан обырының 0-III сатысы бар 109 науқастың хирургиялық материалы қолданылды. Гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер Марат Оспанов атындағы БҚМУ гистология кафедрасының морфологиялық зертханасында жүргізілді. Алынған мәліметтер статистикалық өңдеуден өтті.

Нәтижелері: Осы зерттеуде GC-де оң Her2/neu экспрессиясының көрсеткіштері науқастың жасына ($p=0,026$) және жынысына ($p=0,023$) байланысты статистикалық түрде айтарлықтай ерекшеленді, бірақ локализацияға, ісіктің гистологиялық дифференциациясына және аурудың сатысына байланысты статистикалық айтарлықтай ерекшеленбеді.

Қорытынды: Төмен дифференцирленген асқазан обырында (50%) және аурудың II-III сатыларында Her2/neu оң экспрессиясының маңыздылығына тенденцияны ескере отырып, Her2/neu маркері мақсатты терапияны тағайындау кезінде алдын ала тестілеуді қажет ететін әлеуетті терапевтік мақсат ретінде қарастырылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: асқазанның қатерлі ісігі, морфология, гистология, иммуногистохимия, Her2/neu.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR-2 RECEPTOR EXPRESSION IN GASTRIC CANCER WITH AGE, GENDER, STAGE AND DEGREE OF TUMOR DIFFERENTIATION

Zh.E. Komekbay¹, A.R. Kaliev¹, G.A. Kazbekova², G.A. Temirova¹, L.S. Junussova¹

¹Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

²Regional Pathological Bureau under the Aktobe Region Health Administration, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Gastric cancer is a heterogeneous malignant disease. In carcinomas, HER2 functions as an oncogene, primarily due to high gene amplification, which leads to protein overexpression in the cell membrane, enhancing malignant cell properties. Identifying new and effective biomarkers is essential for improving gastric cancer diagnosis, refining prognostic accuracy, predicting disease progression, and developing more effective treatment strategies for patients.

The study aimed to assess the correlation between HER2 expression in gastric cancer and key clinical factors, including age, gender, disease stage, and tumor differentiation degree.

Methods: This comparative descriptive study analyzed surgical specimens from 109 patients with gastric cancer (stages 0-IIIc), collected from the pathology department of Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University (WKMU) Medical Center following gastric cancer surgeries performed between 2021 and 2022. Histological and immunohistochemical studies were conducted in the morphological laboratory of the WKMU Department of Histology. The collected data underwent statistical processing.

Results: In the present study, the rates of positive Her2/neu expression in GC statistically significantly differed depending on the age ($p=0.026$) and gender ($p=0.023$) of the patient, but did not statistically significantly differ depending on the localization, histopathological differentiation of the tumor, and the stage of the disease.

Conclusions: Considering the tendency towards the significance of positive expression of Her2/neu in low-differentiated gastric cancer (50%) and stages II-III of the disease, the Her2/neu marker can be considered as a potential therapeutic target that requires preliminary testing when prescribing targeted therapy.

Keywords: gastric cancer, morphology, histology, immunohistochemistry, Her2/neu.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение и интерпретацию заявленного научного исследования и подготовку данной научной статьи.

Сведения об авторах:

Көмекбай Ж.Е. – к.м.н., руководитель кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77012430772, e-mail: Zhanat.ru@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1075-5680;

Калиев А.Р. – к.м.н., руководитель кафедры патологической анатомии и судебной медицины, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77015969996, e-mail: balam.63@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4192-0025;

Казбекова Г.А. – к.м.н., руководитель ГКП «Областное патологоанатомическое бюро» на ПХВ ГУ «Управление здравоохранения Актыбинской области», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77758913644, e-mail: opaburo_aktobe@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2753-5323;

Темирова Г.А. (корреспондирующий автор) – к.м.н., профессор кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77011488810, e-mail: gulnara_acnara@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0186-2465;

Джунусова Л.С. – м.м.н., старший преподаватель кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77015502537, e-mail: Lyazzat_dzhunusova@mail.ru, ORCID: 0009-0006-7178-7308.

Адрес для корреспонденции: Темирова Г.А., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.