

УДК 616-091

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ТАРГЕТНЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Алиса Кирилловна Кожевникова<sup>1</sup>, Анастасия Викторовна Мелькова<sup>1</sup>, Юлия Алексеевна Ситникова<sup>2</sup>, Ирина Евгеньевна Валамина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Изучение вопроса выявления ранних маркеров рака органов ЖКТ является актуальной проблемой в современной онкологии. **Цель исследования** - определить частоту выявления MSI и гиперэкспрессии HER2/neu на морфологическом опухолевом материале у пациентов с онкологическими заболеваниями органов ЖКТ. **Материал и методы.** В исследовании были использованы результаты гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования биопсийного и операционного материала при раке органов ЖКТ, проведенные в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО "Областной детской клинической больницы" за период 2021 – 2022 года. В ходе работы был использован метод обработки статистических данных с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel версии 2010. **Результаты.** Микросателлитная нестабильность (MSI) высокой степени обнаружена в 5,8% случаев, при этом в 70% случаях опухолевый процесс локализовался в желудке, а в 30% - в толстой кишке. При исследовании экспрессии HER2/neu методом иммуногистохимии (ИГХ) в 8,8% случаев опухоль оказалась HER2/neu-позитивной, все эти случаи были представлены раком желудка. Только в одном случае была обнаружена микросателлитная нестабильность высокой степени и HER2/neu-позитивный статус опухоли. **Выводы.** Наиболее частой локализацией опухолей в органах желудочно-кишечного тракта с микросателлитной нестабильностью или экспрессией HER2/neu в нашем исследовании является желудок. Несмотря на высокую эффективность иммунотерапии при опухолях с MSI, на сегодняшний день нет достаточных доказательств, позволяющих предсказывать ее действенность.

**Ключевые слова:** MSI, HER2/neu, опухоль.

## PROGNOSTIC AND TARGETED MARKERS IN GASTROINTESTINAL CANCER

Alisa K. Kozhevnikova<sup>1</sup>, Anastasia V. Melkova<sup>1</sup>, Yulia A. Sitnikova<sup>2</sup>, Irina E. Valamina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ural state medical university

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** The study of the issue of detecting early markers of gastrointestinal cancer is an urgent problem in modern oncology. **The purpose of the study** to determine the frequency of detection of MSI and hyperexpression of HER2/neu on morphological tumor material in patients with oncological diseases of the gastrointestinal tract. **Materials and methods.** The study used the results of histological and immunohistochemical (IHC) studies of biopsy and surgical material for gastrointestinal cancer, conducted in the laboratory of molecular Biology, immunophenotyping and pathomorphology of the Regional Children's Clinical Hospital for the period 2021-2022. In the course of the work, the method of processing statistical data using the Microsoft Excel 2010 application software package was used. **Results.** Microsatellite instability (MSI) of a high degree was detected in 5.8% of cases, while in 70% of the results the process was localized in the stomach, and in 30% in the colon. When studying the expression of HER2/neu by immunohistochemistry (IHC) in 8.8% of cases, the tumor is HER2/neu-positive, while in all these results the tumor process is localized in the stomach. In only one case, high-grade microsatellite instability and HER2/neu-positive tumor status was detected. **Conclusions.** The most common localization among the organs of the gastrointestinal tract, where microsatellite instability and HER2/neu are detected, is the stomach. Despite the high effectiveness of immunotherapy in tumors with MSI, there is currently insufficient evidence to predict its effectiveness.

**Keywords:** MSI, HER2/neu, tumor.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) входит в число основных причин смерти от онкозаболеваний. Стандартом лечения при раке органов ЖКТ является хирургическое вмешательство с дополнительной химиотерапией. Но иногда, когда заболевание выявлено на поздней стадии, основным методом ведения пациентов становится консервативная терапия [1].

Исследования в области создания новых лекарственных препаратов терапии солидных опухолей в данный момент сосредоточены вокруг поиска «мишеней» на опухолевых клетках: особенных молекул, присутствующих только в измененных клетках или синтезирующихся в них в большем количестве, чем в нормальной ткани. В последнее время разрабатываются и внедряются в практику новые противоопухолевые средства. К ним относятся препараты таргетной терапии: чаще всего это ингибиторы тирозинкиназы и моноклональные антитела.

Одним из тирозинкиназных рецепторов, наиболее известных в онкологии, является HER2/neu. Доказана эффективность анти-HER2/neu моноклонального антитела при раке желудка. Но не до конца изученным остается вопрос о частоте встречаемости и связи гиперэкспрессии HER2/neu с клиническими и морфологическими параметрами при других злокачественных новообразованиях, при которых это явление встречается, например, при раке ободочной кишки.

Также важно изучение системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR), которая является одной из составляющих сложного

механизма поддержания стабильности генома клетки. Ее функция заключается в устранении ошибок репликации ДНК, возникающих в процессе деления клеток. Микросателлитная нестабильность (MSI) в опухоли является отражением дефицита системы MMR. Микросателлиты – короткие некодирующие последовательности в ДНК, которые состоят из повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Дефицит белков MMR приводит к тому, что в опухоли накапливается большое число ошибок в микросателлитах, что приводит к формированию MSI фенотипа.

У больных с раком желудка, колоректальным раком (КРР) с MSI при ранних стадиях заболевания отмечается лучший прогноз. Например, у пациентов с КРР или раком желудка при II–III стадии заболевания MSI ассоциирована с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемостью [2].

Таким образом изучение вопроса выявления ранних маркеров рака органов ЖКТ является актуальной проблемой в современной онкологии.

**Цель исследования** – определить частоту выявления MSI и гиперэкспрессии HER2/neu на морфологическом опухолевом материале у пациентов с онкологическими заболеваниями органов ЖКТ.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследовании были использованы результаты гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования биопсийного и операционного материала при раке органов ЖКТ, проведенные в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО "Областной детской клинической больницы". Результаты исследований были собраны за период 2021-2022 года.

Были проанализированы результаты исследований 171 человека, из них: 95 мужчин (55,6%), 76 женщин (44,4%). Средний возраст составил  $61,84 \pm 0,83$ . В работе были использованы данные гистологического и ИГХ исследования в том случае, если локализация опухолевого процесса – органы ЖКТ. Это являлось критерием включения в исследование.

В ходе работы применялся статистический метод исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel версии 2010. Также применялся коэффициент корреляции Пирсона, где значение коэффициента +1 означает наличие полной положительной линейной связи, а значение -1 – наличие полной отрицательной линейной связи.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В ходе нашего исследования мы проанализировали 171 результат гистологического исследования и получили следующее распределение локализаций опухолевого процесса: желудок 60,8% (n=104), толстая кишка 31% (n=53), поджелудочная железа 4,1% (n=7), желчные протоки 2,3% (n=4), желчный пузырь 0,6% (n=1), пищевод 0,6% (n=1), большой дуоденальный сосочек 0,6% (n=1).

Микросателлитная нестабильность (MSI) в опухолях обнаружена в 5,8% случаев (n=10), при этом в 70% (n=7) результатов процесс локализован в желудке, а в 30% (n=3) – в толстой кишке.

При исследовании экспрессии HER2/neu методом иммуногистохимии (ИГХ) были получены следующие результаты: в 8,8% (n=15) случаев опухоль является HER2/neu-позитивной, при этом во всех 15 результатах (100%) опухолевый процесс локализован в желудке.

В ходе нашей работы только в одном случае (0,6%) была обнаружена микросателлитная нестабильность и HER2/neu-позитивный статус опухоли. Данный опухолевый процесс был локализован в желудке.

Мы провели корреляционный анализ, чтобы определить взаимосвязь между выявлением MSI и локализацией опухолевого процесса. Были получены следующие результаты: значение коэффициента корреляции Пирсона составило -0,067, что свидетельствует в данном случае об отсутствии линейной связи между выявлением MSI и локализацией опухоли.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Частота MSI существенно различается в зависимости от вида опухоли и стадии. Полноэкзомное секвенирование 18 видов опухолей от 5930 пациентов (у большинства — с ранними стадиями заболевания) показало, что наиболее часто в органах ЖКТ MSI обнаруживается при раке желудка (18%) и раке толстой кишки (19%) [2], что подтверждает наши результаты.

Диагностика дефицита системы MMR проводится при помощи двух основных тестов – иммуногистохимическом и ПЦР. При ИГХ в клетках опухоли проводится оценка экспрессии 4 генов: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. ПЦР диагностика построена на выявлении специфических последовательностей микросателлитов. Чувствительность данных методик составляет около 93% при близкой к 100% специфичности. В редких случаях ИГХ тест может оказаться ложноотрицательным, если имеет место некоторые миссенсмутации или метилирование промотера MLH1. ПЦР диагностика MSI может не идентифицировать часть больных с мутациями MSH6 и MSH2. Именно поэтому данные методы являются взаимодополняющими [3].

HER2/neu присутствует в большинстве нормальных тканей организма. Но в тканях злокачественных новообразований наблюдается гиперэкспрессия данного рецептора. Для диагностики активно применяются иммуногистохимические методы с антителами к HER2/neu для количественной оценки уровня экспрессии. Результаты оценки для ИГХ: опухоль HER2/neu-отрицательна при оценке 0, низкая экспрессия her2neu при значении 1+, результат неясен и требует тестирования FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) при оценке 2+, при обнаружении амплификации гена ERBB2 или при оценке 3+ опухоль является HER2/neu-положительной.

Для изучения эффективности таргетной терапии у пациентов с HER2/neu-позитивной опухолью было организовано многоцентровое, международное рандомизированное исследование ToGA (Trastuzumab for Gastric Adenocarcinoma), в результате которого был проведен скрининг 3807

пациентов, у 810 из них (22,1%) выявили HER2/neu-положительный статус опухоли желудка, что также подтверждает наши результаты [4].

Эффективность анти-HER2/neu терапии при аденокарциноме желудка была доказана различными исследованиями [4]. Но при этом исследований по применению такой терапии при HER2/neu-позитивных опухолях толстой кишки не так много. Также, несмотря на высокую эффективность иммунотерапии при опухолях с MSI, на сегодняшний день нет надежных признаков, позволяющих предсказывать ее действенность у таких пациентов [2]. Именно поэтому изучение маркеров рака органов ЖКТ остается необходимым и актуальным для определения прогноза выживаемости и назначения таргетной терапии.

### **ВЫВОДЫ**

1. Выявление ранних маркеров рака органов ЖКТ остается актуальной проблемой на сегодняшний день.

2. Наиболее частой локализацией рака в органах желудочно-кишечного тракта, где обнаруживается микросателлитная нестабильность, является желудок.

3. При иммуногистохимическом исследовании позитивный HER2/neu статус (гиперэкспрессия или амплификация HER2/neu) чаще всего определялся в опухолях, локализованных в желудке, так же, как и микросателлитная нестабильность.

4. Несмотря на высокую эффективность иммунотерапии при опухолях с микросателлитной нестабильностью, на сегодняшний день нет достаточных доказательств, позволяющих предсказывать ее действенность.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Персонализация лечения больных раком желудка путем использования молекулярно-генетических маркеров / И. И. Быков, М. В. Немцова, Т. В. Хоробрых [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – № 7(4). – С. 20-25.

2. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии / А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, А. С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 59-69.

3. Revised bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability / A. Umar, C. R. Boland, J. P. Terdiman [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2004. – № 96(4). – P. 261-268.

4. Горбунова В. А. Роль трастузумаба (Герцептина) в персонализации лекарственной терапии рака желудка / В. А. Горбунова // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. – 2011. – № 2. – С. 32-35.

### **Сведения об авторах**

А.К. Кожевникова – студент

А.В. Мелькова\* – студент

Ю.А. Ситникова – врач-патологоанатом

И.Е. Валамина – доцент, кандидат медицинских наук

### **Information about the authors**

A.K. Kozhevnikova – student

A.V. Melkova\* – student

Yu.A. Sitnikova – pathologist

I.E. Valamina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

\***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

nastyamelk2002@gmail.com

**УДК 611.96**

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ОСАНКИ И  
АНАТОМИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИИ ТАЗА У СТУДЕНТОК УГМУ**

Алина Ринатовна Кутлюярова, Мария Романовна Магон, Алексей Сергеевич  
Пономарев

Кафедра анатомии человека

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия.

**Аннотация**

**Ведение.** Осанка – это привычное положение тела при сидении, стоянии, ходьбе и других видах деятельности, которое человек принимает без излишнего мышечного напряжения. Нарушения осанки могут приводить к заболеваниям внутренних органов, в частности нарушения строения костного таза у женщин связаны с патологией органов репродуктивной системы. Поэтому очень важно проводить профилактическое исследование для своевременной диагностики и коррекции нарушений осанки и костного таза у девушек. **Цель исследования** – оценить состояние осанки и анатомической конструкции таза у студенток 1 курса УГМУ, дать рекомендации по предотвращению и коррекции их нарушений. **Материал и методы.** В исследовании осанки и наружных размеров таза приняли участие 24 девушки в возрасте от 18 до 23 лет. Все они являлись студентками медицинского университета. **Результаты.** Нарушения осанки выявлены у 22 (92%) девушек. Отклонения от нормы наружных размеров таза были выявлены у 21 (88%) девушки. **Выводы.** Проведенное исследование подтверждает высокую актуальность коррекции осанки и строения таза у девушек, в частности для профилактики нарушений репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** осанка, таз, зачатие.

**PREVENTIVE RESEARCH OF THE STATE OF POSTURE AND THE  
ANATOMICAL STRUCTURE OF THE PELVIS IN FEMALE STUDENTS OF  
USMU**

Alina R. Kutluyarova, Maria R. Magon, Alexey S. Ponomarev.

Department of Human Anatomy

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Posture is the habitual position of the body when sitting, standing, walking and other activities, which a person accepts without excessive muscle