Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд HER2 илрэлийг эмнэлзүйн ач холбогдолтой уялдуулан судалсан дүн

Н.Оюунчимэг[1,2], О.Ундрах[3], С.Наранзул[4], П.Долгорсүрэн[4], Т.Ундармаа[6], Х.Гэрэлээ[5], М.Адилсайхан[1], Б.Энхжаргал[4]

[1]АШУҮИС, АУС, Хавдар судлалын тэнхим
[2]ХСҮТ, Хагалгаа мэдээгүйжүүлгийн тасаг
[3]ХСҮТ-ийн Хавдар судлаач эмчийн резидентын сургалтын II дамжааны резидент эмч
[4]ХСҮТ, Эмнэл зүйн эмгэг судлал, Молекул генетикийн нэгдсэн лабораторийн тасаг
[5]ХСҮТ, Эмгэг судлалын тасаг
[6]ХСҮТ, Хорт хавдар, эрт илрүүлгийн бүртгэл тандалтын алба
Цахим шуудан: nanzadchimka13@gmail.com, Утас: 99859757

Түлхүүр үг:
IHC
CISH
CA72-4
CA19-9
CEA

Товч утга:

Үндэслэл: Дэлхийд жилд ходоодны хорт хавдар өвчлөл 1,089,000 шинэ тохиолдол, 769,000 нас баралт бүртгэгдэж байгаа бөгөөд нийт хорт хавдрын өвчлөлийн 5-р байранд, хавдрын шалтгаант нас баралтын 3-р байранд орж байна. Манай улсын хувьд ходоодны хорт хавдрын молекул генетикийн хэв шинжийг тодорхойлсон судалгаа хомс байна. Энэхүү судалгааны зорилго ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд HER2-ын илрэлийг тодорхойлж эмнэлзүй болон иммунологийн биомаркеруудын хамаарал цаашидын лабораторийн оношлогооны хэрэгцээг үнэлэх шаардлага зүй ёсоор тавигдаж байгаа нь энэхүү судалгааны ажлын үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд HER2-ын илрэлийг тодорхойлж эмнэлзүй болон иммунологийн биомаркеруудын хамаарал цаашидын лабораторийн оношлогооны хэрэгцээг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** ХСҮТ-ийн эмнэлзүйн эмгэг судлал молекул генетикийн лаборатори болон эмгэг судлалын лабораторит 2019–2025 оны 6 сар хүртэл хийгдсэн ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн архивын материалыг ашиглан ретроспектив аргаар судалгааг хийсэн болно. Хавдрын эдэд уургийн илрэлийг тодорхойлох HER-2 иммуногистохимийн шинжилгээний арга, хавдрын эдэд уургийн илрэлийг тодорхойлох хромогенийн insitu гибриджүүлгийн шинжилгээний аргаар (CISH-HER2) хийж Prisma-10 программ ашиглан статистик боловсруулалтыг хийсэн. **Үр дүн:** Бидний судалгаанд ходоодны хавдрын үед иммуногистохимийн шинжилгээгээр HER2 хийгдсэн нийт 210 тохиолдолд HER2 эерэг 46 (21.9%), HER2 сөрөг 164 (78.1%) байсан. HER2 IHC шинжилгээнд хамрагдсан хийт ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийг HER2 1+ (сөрөг) болон HER2 3+ (эерэг) гэсэн бүлэг болгон харьцуулахад нас, хүйс, мэс заслаар авсан эдийн байрлал, морфологи, үе шатны хувьд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа ($p<0.05$) ажиглагдаагүй. Хүйсийн хувьд ($p=0.0879$) HER2 3+ бүлэгт эрэгтэйчүүдийн эзлэх хувь (80.9%) өндөр байсан. Харин хавдрын маркеруудын хувьд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа илэрсэн. Үүнд ийлдсийн CA-72-4 (>5 нг/мл) үед HER2 3+-д (58.8%) өндөр хувьтай буюу $p=0.0069$ хамааралтай гарсан. Ийлдсийн CA-19-9 (>35 нэгж/мл) үед HER2 1+-д (93.5%) өндөр хувьтай гарсан нь хоорондоо $p=0.0117$ хамааралтай байна гэж үзэж байна. Ийлдсийн CEA (>6.9 нэгж/мл) үед HER2 1+-д (90.6%) өндөр хувьтай гарч байгаа нь $p=0.002$ хамаарал байна гэж дүгнэж байна. Эндээс дүгнэхэд HER2 3+ статус нь CA-72-4 маркер ихэссэн бүлэгт давамгай байсан бөгөөд энэ нь оношлогоо болон HER2-д чиглэсэн бай эмчилгээний стратегид (жишээ нь trastuzumab) нөлөөлж болно. Харин ийлдсийн CA-19-9, CEA маркерууд ихэссэн нь HER2 1+-д илүү их байсан нь эдгээр маркеруудын HER2 статустай холбоотой байдлыг нарийвчлан судлах шаардлагатайг харуулж байна. HER2-ийн илрэлийг тодорхойлох CISH шинжилгээнд хамрагдсан нийт ходоодны хорт хавдар оноштой өвчтөнүүдийг мөн адил HER2 эерэг болон сөрөг бүлгүүдэд хувааж харьцуулан судлахад нас, хүйс, мэс заслаар авсан эдийн байрлал, морфологи, үе шат, ийлдсийн хавдрын маркерууд (CA-72-4, CA-19-9, CEA)-ын хувьд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа ($p<0.05$) ажиглагдаагүй бөгөөд энэ нь HER2-ын илрэл (эерэг / сөрөг) эдгээр хувьсагчдад хамааралгүй байж болохыг харуулж байна. Эсийн ялгарагүй хэлбэрт HER2 эерэг (48%), сөрөг (30.6%) байсан ч $p=0.1414$ утга нь статистикийн ач холбогдолгүй байсан. IV үе шат HER2 эерэг (50%) сөрөг (39.3%)-тэй харьцуулахад өндөр хувьтай байсан ч $p=0.2607$ утга нь мөн ач холбогдолгүй байв. Ийлдсийн маркерууд (CA-72-4, CA-19-9, CEA) ихэссэн байна. **Дүгнэлт:** Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн молекулын хэв шинжийг тодорхойлсоноор эмнэлзүйн оношилгоо болон эмчилгээний стратеги боловсруулах, эмчилгээний үр дүнг нэмэгдүүлэх, өвчтөний амьдралын чанарыг сайжруулахад чухал хувь нэмэр оруулж болохыг харуулж байна.

Үндэслэл: Олон улсын хавдрын судалгааны агентлагийн эрхлэн гаргадаг GLOBOCAN 2022 оны мэдээллээр зонхилох байрлалын хорт хавдрын өвчлөлд уушги, хөх, бүдүүн шулуун гэдэс, түрүү булчирхай, ходоодны хорт хавдрууд байна. Дэлхийд жилд ходоодны хорт хавдар өвчлөл 1,089,000 шинэ тохиолдол, 769,000 нас баралт бүртгэгдэж байгаа бөгөөд нийт хорт хавдрын өвчлөлийн 5-р байранд, хавдрын шалтгаант нас баралтын 3-р байранд орж байна.[1] Өвчлөлийн түвшингээр Зүүн Ази (БНХАУ, Япон, Солонгос), Зүүн Европ болон Өмнөд Америкийн зарим бүс нутагт хамгийн өндөр тархалттай байна. Энэ нь хеликобактерийн халдвар, хоол хүнс, хүрээлэн буй орчны нөлөөлөл, эрүүл мэндийн тогтолцооны ялгаатай байдалтай холбоотой.[1,2] Харин Хойд Америк болон Африкийн ихэнх хэсэгт өвчлөл харьцангуй бага боловч хожуу үе шатанд оношлогддог тул нас баралт өндөр хэвээр байна.[3]

Монгол Улсад ходоодны хорт хавдрын хүн амд суурилсан цогц судалгаа хязгаарлагдмал хэдий ч Хавдар судлалын үндэсний төвийн 2024 оны Хорт хавдрын бүртгэлийн тайлангаас харахад ходоодны хорт хавдар нь хамгийн түгээмэл тохиолддог 5 хавдрын нэг бөгөөд сүүлийн жилүүдэд тохиолдол нэмэгдэх хандлагатай байна.[4] Гэвч молекулын түвшний эпидемиологийн судалгаа дутмаг, молекул генетикийн биомаркерыг тодорхойлох шинжилгээ хүртээмж хангалтгүй байна. Энэ нь Монгол Улсад ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд хийх бай эмчилгээг өргөтгөх боломжийг хязгаарлаж байна.

Сүүлийн жилүүдэд ходоодны хорт хавдрын эмчилгээний удирдамжинд молекул биомаркерыг тодорхойлох нь зайлшгүй чухал болсон. Эпидермисийн өсөлтийн хүчин зүйлийн рецептор 2 (HER2/ERBB2) уургийн хэт идэвхижил эсвэл генийн амплификаци ходоод болон ходоод-улаан хоолойн холбогч хэсгийн аденокарциномын 10–20%-д илэрдэг.[5,6] TCGA судалгааны тайлангаас харахад HER2-ын илрэл ихэссэн ходоодны хорт хавдарт трастузумабийг хими эмчилгээтэй хавсран хэрэглэх нь нийт амьдрах хугацааг уртасгах ач холбогдолтой гэсэн үр дүн гарсан байна.[7,8,9] Олон улсын оношлогоо эмчилгээний удирдамжууд HER2-ын үнэлгээнд IHC ба CISH аргыг хавсран хэрэглэхийг зөвлөдөг ба HER2-ын илрэлийг хавдрын эдэд иммуногистохими (IHC)-ийн шинжилгээгээр үнэлээд тодорхойгүй буюу IHC 2+ тохиолдолд генийн амплификацыг *in situ* гибриджүүлгийн аргаар баталгаажуулдаг. Флюоресцент *in situ* гибридизаци (FISH)-ийн оронд хромоген (CISH) болон мөнгөн (SISH) арга нь гэрлийн микроскопоор үнэлэх боломжтой, өндөр нарийвчлалтай аргууд орчин үед оношлогоонд нэвтэрч байна.[10,11,12]

The Cancer Genome Atlas (TCGA)-ийн геномийн судалгаагаар ходоодны хорт хавдар генетикийн хувьд маш олон хэв шинжтэй болохыг харуулсан бөгөөд KRAS мутацийг хромосомын тогтворгүй (CIN) хэв шинжийн нэг хэсэг болгон ангилсан.[13] Манай улсын хувьд ходоодны хорт хавдрын молекул генетикийн хэв шинжийг тодорхойлсон судалгаа хомс байна. Энэхүү судалгааны зорилго ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд HER2-ын илрэлийг тодорхойлж эмнэлзүй болон иммунологийн биомаркеруудын хамаарал цаашидын лабораторийн оношлогооны хэрэгцээг үнэлэх шаардлага зүй ёсоор тавигдаж байгаа нь энэхүү судалгааны ажлын үндэслэл боллоо.

Зорилго: Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд HER2-ын илрэлийг тодорхойлж эмнэлзүй болон иммунологийн биомаркеруудын хамаарал цаашидын лабораторийн оношлогооны хэрэгцээг үнэлэх.

Арга, аргачлал: ХСҮТ-ийн эмнэлзүйн эмгэг судлал молекул генетикийн лаборатори болон эмгэг судлалын лабораторит 2019–2025 оны 6 сар хүртэл хийгдсэн ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн лабораторийн цахим болон цаасан бүртгэл, өвчний түүхийн архивын материалыг ашиглан ретроспектив аргаар судалгааг хийсэн болно.

Эдийн шинжилгээний арга: Эдийн шинжилгээг Монгол улсын эрүүл мэндийн сайдын тушаал А/447 дугаар болон MNS7015:2023 дугаар стандартын дагуу бэлтгэв. Судалгаанд Хавдар Судлалын Үндэсний Төвийн эмгэг судлалын тасагт ирсэн мэс заслын эдийн материалыг эдийн дамжлагын стандартын дагуу бэлтгэсэн. Бэлэн болсон бэлдцийг Carl Zeiss маркийн гэрлийн микроскопоор 5, 10, 20, 40 өсгөлтөөр өсгөн харж үнэлгээ өгсөн.

Хавдрын эдэд уургийн илрэлийг тодорхойлох HER-2 (DO7 SN201098) иммуногистохимийн шинжилгээний арга: Эд дэх эсийн байрлал тэдгээрийн гадаргуугийн байрлал болон эс доторх эрхтэнцэрүүдийн гадаргуугын антигенийг тэдгээрийн өвөрмөц флюорхром болон фермент зүйсэн эсрэг бие ашиглан тодорхойлох арга юм. Эсрэг бие тус бүрийн үйлдвэрлэгчээс заасан зааврын дагуу дараах дамжлагаар шинжилгээг гүйцэтгэсэн. Шинжилгээнд эерэг болон сөрөг хяналтыг ашигласан болно. 2024 оны ASCO/CAP-ийн ходоодны хорт хавдрын иммуногистохимийн үнэлгээ хийх протоколын дагуу үнэлсэн.

Хавдрын эдэд уургийн илрэлийг тодорхойлох хромогенийн insitu гибриджүүлгийн шинжилгээний арга (CISH-HER2): Эдийн сорьц: Ходоодны хорт хавдрын формалинаар бэхжүүлсэн, парафинд цутгасан (FFPE) эдийн блокийг эмгэг судлалын архивээс сонгон авсан. 3–4 μm зузаантай зүсмэлүүдийг тусгай бүрээстэй шилэн слайд дээр бэлтгэж, HER2 шинжилгээнд ашиглав. HER2 генийн илэрлийг тодорхойлох ZytoDot® 2C CISH Implementation Kit (ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany) иж бүрдлийг ашиглан үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу хийсэн. Үр дүнг 2024 оны ASCO/CAP-ийн ходоодны хорт хавдарт HER2 молекулын шинжилгээ хийх зөвлөмжийн дагуу үнэлсэн.

Ийлдсэнд CA 19-9, CEA, CA72-4 уургийг тодорхойлох электрохимилюмнесценцийн (ECLIA) шинжилгээний арга: Cobas e 411 бүрэн автомат анализатор ашиглан ийлдсэнд агуулагдах CA19-9 -ийг тодорхойлсон. Roche/Hitachi cobas c систем нь сорьц тус бүрийн аналитын концентрацийг автоматаар тооцоолж гаргана

Статистак боловсруулалт: Судалгааны ажлын үр дүнг биостатистикийн үндсэн аргаар арифметик дундаж, стандарт хазайлт, стандарт алдаа, итгэмжлэх хязгаар тооцож дундаж тооны үнэн магадлалыг One-way ANOVA шалгууруар шалган, статистик боловсруулалтыг Prisma-10 программ ашиглан хийсэн.

Судалгааны ажлын ёс зүй: Судалгааг Хавдар Судлалын Үндэсний Төв эмнэлэгт (ХСҮТ) хэвтэн эмчлүүлж буй үйлчлүүлэгчдийг хамруулсан тул ХСҮТ-ийн Нийгэмийн эрүүл мэнд, сургалт, мэдээлэлийн албанд танилцуулан судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Судалгааны арга зүйг Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль (АШУҮИС)-ийн Судалгааны Ёс Зүйн Хяналтын Хорооны хурлаар хэлэлцүүлэн ёс зүйн зөвшөөрөл (№2019/Д-06) авсан.

Үр дүн: Судалгаанд ходоодны хорт хавдар оношлогдсон 210 өвчтөн хамрагдсан бөгөөд 2024-2025 онд хийгдсэн IHC аргаар тодорхойлсон 170 өвчтөн (Хүснэгт 1) болон молекул биологийн лабораторид 2019-2025 онд хийгдсэн CISH шинжилгээний үр дүн (61 өвчтөн, Хүснэгт 2) гэсэн хоёр хэсэгт хуваан судалсан. Зарим өвчтөн зөвхөн IHC эсвэл CISH шинжилгээнд хамрагдсан тул дээжийн хэмжээ харилцан адилгүй байв. Дутуу өгөгдөл (шинжилгээ аваагүй өвчтөнүүд) зарим үзүүлэлт дээр хасагдсан. HER2 IHC шинжилгээнд хамрагдсан нийт өвчтөнүүдийг HER2 1+ (сөрөг) болон HER2 3+ (эерэг) гэсэн бүлэг болгон харьцуулахад нас, хүйс, мэс заслаар авсан эдийн байрлал, морфологи, үе шатны хувьд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа ($p<0.05$) ажиглагдаагүй. Хүйсийн хувьд ($p=0.0879$) HER2 3+ бүлэгт эрэгтэйчүүдийн эзлэх хувь (80.9%) өндөр байсан. Харин хавдрын маркеруудын хувьд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа илэрсэн. Үүнд ийлдсийн CA-72-4 (>5 нг/мл) үед HER2 3+-д (58.8%) өндөр хувьтай буюу $p=0.0069$ хамааралтай гарсан. Ийлдсийн CA-19-9 (>35 нэгж/мл) үед HER2 1+-д (93.5%) өндөр хувьтай гарсан нь хоорондоо $p=0.0117$ хамааралтай байна гэж үзэж байна. Ийлдсийн CEA (>6.9 нэгж/мл) үед HER2 1+-д (90.6%) өндөр хувьтай гарч байгаа нь $p=0.002$ хамаарал байна гэж дүгнэж байна.

Эндээс дүгнэхэд HER2 3+ статус нь CA-72-4 маркер ихэссэн бүлэгт давамгай байсан бөгөөд энэ нь оношлогоо болон HER2-д чиглэсэн бай эмчилгээний стратегид (жишээ нь trastuzumab) нөлөөлж болно. Харин ийлдсийн CA-19-9, CEA маркерууд ихэссэн нь HER2 1+-д илүү их байсан нь эдгээр маркеруудын HER2 статустай холбоотой байдлыг нарийвчлан судлах шаардлагатайг харуулж байна. Дээжийн хэмжээ бага, зарим өгөгдөл дутуу байгаа нь хязгаарлалт болж байгаа тул цаашдын том хэмжээний судалгаагаар баталгаажуулах шаардлагатай. Дурангийн оношлогоо бүх бүлэгт 100% хийгдсэн тул харьцуулалт хийх боломжгүй байв. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Ходоодны хорт хавдрын үеийн HER2-ын илрэл, нас, хүйс, хавдрын байрлал, үе шат, ийлдсийн маркерын хамаарал.

Үзүүлэлт		HER2 1+ Сөрөг (N=128)	HER2 2+ Эргэлзээтэй (N=21)	HER2 3+ Эерэг (N=21)	P утга
Нас	0-39	16 (12.5%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	0.2766
	40-49	18 (14.1%)	4 (19.1%)	3 (14.3%)	
	50-59	36 (28%)	3 (14.3%)	6 (28.6%)	
	60-69	44 (34.4%)	5 (23.8%)	8 (38%)	
	70+	14 (11%)	7 (33.3%)	3 (14.3%)	
Хүйс	Эр	77 (60.2%)	13 (61.9%)	17 (80.9%)	0.0879
	Эм	51 (39.8%)	8 (38.1%)	4 (19.1%)	
		88 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	
Хавдрын байрлал /анатоми/	Body	49 (55.6%)	6 (50%)	9 (75%)	0.3229
	Cardia	22 (25%)	2 (16.7%)	1 (8.33)	
	EGJ	3 (3.4%)	4 (33.3%)	1 (8.33)	
	Antrum	14 (16%)	0 (0%)	1 (8.33)	
Дурангийн оношлогоо хийгдсэн		36 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	
Эсийн ялгарал	Сайн	6 (4.8%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0.1578
	Дунд	12 (9.7%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	
	Муу	51 (41.1%)	10 (47.6%)	4 (19.1%)	
	Ялгаралгүй	55 (44.4%)	6 (28.6%)	13 (61.9%)	
		119 (100%)	19 (100%)	20 (100%)	
Үе шат	I	21 (17.6%)	1 (5.3%)	2 (10%)	0.7853
	II	17 (14.3%)	1 (5.3%)	2 (10%)	
	III	41 (34.5%)	7 (36.8%)	7 (35%)	
	IV	40 (33.6%)	10 (52.6%)	9 (45%)	
		106 (100%)	14 (100%)	17 (100%)	
Маркер CA-72-4	6.9u/ml≤	81 (76.4%)	1 (7.1%)	7 (41.2%)	0.0069
	6.9u/ml>	25 (23.6%)	13 (92.9%)	10 (58.8%)	
Маркер CA-19-9	35u/ml≤	107 (100%)	3 (21.4%)	5 (29.4%)	
	35u/ml>	7 (6.5%)	11 (78.6%)	12 (70.6%)	0.0117
		100 (93.5%)			
Маркер CEA	5ng/ml≤	106 (100%)	4 (28.6%)	7 (41.2%)	0.002
	5ng/ml>	10 (9.4%)	10 (71.4%)	10 (58.8%)	
		96 (90.6%)			

HER2-ийн илрэлийг тодорхойлох CISH шинжилгээнд хамрагдсан нийт ходоодны хорт хавдар оношгой өвчтөнүүдийг мөн адил HER2 эерэг болон сөрөг бүлгүүдэд хувааж харьцуулан судлахад нас, хүйс, мэс заслаар авсан эдийн байрлал, морфологи, үе шат, ийлдсийн хавдрын маркерууд (CA-72-4, CA-19-9, CEA)-ын хувьд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа ($p<0.05$) ажиглагдаагүй бөгөөд энэ нь HER2-ын илрэл (эерэг / сөрөг) эдгээр хувьсагчдад хамааралгүй байж болохыг харуулж байна. Эсийн ялгаралгүй хэлбэрт HER2 эерэг (48%), сөрөг (30.6%) байсан ч $p=0.1414$ утга нь статистикийн ач холбогдолгүй байсан. IV үе шат HER2 эерэг (50%) сөрөг (39.3%)-тэй харьцуулахад өндөр хувьтай байсан ч $p=0.2607$ утга нь мөн ач холбогдолгүй байв. Ийлдсийн маркерууд (CA-72-4, CA-19-9, CEA) ихэссэн байгаа нь HER2-ын илрэлтэй хамааралгүй байсан бөгөөд судалгааны түүврийн хэмжээ бага (нийт 61), зарим хувьсагчийн дэд бүлэгт өгөгдөл дутмаг байгаа нь судалгааны хязгаарлалт болж байна. Дурангийн шинжилгээний дээжид (100%) хийгдсэн тул харьцуулалт хийх боломжгүй. HER2-ийн илрэлээс хамаарсан эмнэлзүйн ач холбогдлыг тодорхойлохын тулд том хэмжээний судалгаа, ялангуяа HER2-д чиглэсэн эмчилгээний хариу урвалтай холбон судлах шаардлагатай байна. (Хүснэгт 2)

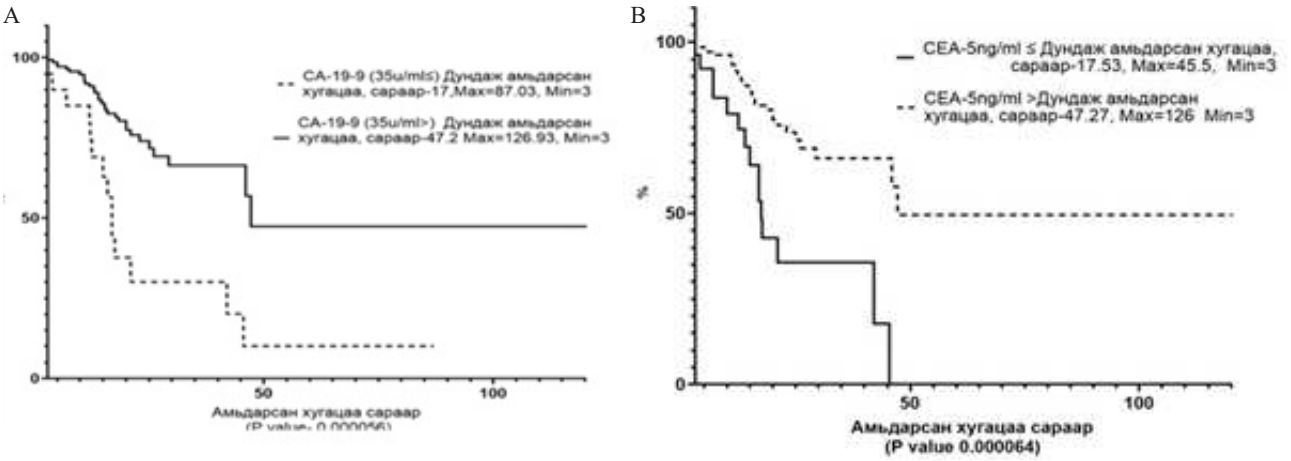
Хүснэгт 2. Ходоодны хорт хавдрын тохиолдол, нас, хүйс, үе шат, ийлдсийн маркер

Үзүүлэлт		Нийт (N=61)	Эерэг N(=25)	Сөрөг (N=36)	P value
Нас	0-39	3 (4.92%)	2 (8%)	1 (2.8%)	
	40-49	13 (21.31%)	5 (20%)	8 (22.2%)	
	50-59	12 (19.67%)	4 (16%)	8 (22.2%)	0.8937
	60-69	20 (32.79)	9 (36%)	11 (30.6%)	
	70+	13 (21.31%)	5 (20%)	8 (22.2%)	
хүйс	Эр	48 (78.7%)	20 (80%)	28 (77.8%)	
	Эм	13 (21.3%)	5 (20%)	8 (22.2%)	>0.9999
		38 (100%)	18 (47.5%)	20 (52.6%)	
Хавдрын байрлал	Body	14 (36.8%)	7 (38.9%)	7 (35%)	
/анатоми/	Cardia	5 (13.2%)	1 (5.6%)	4 (20%)	
	EGJ	3 (7.9%)	2 (11.1%)	1 (5%)	0.7052
	Antrum	9 (23.7%)	4 (22.2%)	5 (25%)	
	Stomach	7 (18.4%)	4 (22.2%)	3 (15%)	
Дурангийн оношлогоо хийгдсэн		23 (100%)	7 (30.4%)	6 (69.6%)	
Эсийн ялгарал	Сайн	5 (8.2%)		5 (13.9%)	0.1414
	Дунд	11 (18%)	3 (12%)	8 (22.2%)	
	Муу	2 (36.1%)	10 (40%)	13 (33.3%)	
	Ялгаралгүй	23 (37.7%)	12 (48%)	11 (30.6%)	
		52 (100%)	24 (100%)	28 (100%)	
Үе шат	I	11 (21.2%)	4 (16.66%)	7 (25%)	
	II	5 (9.6%)	4 (16.66%)	1 (3.6%)	
	III	13 (25%)	4 (16.66%)	9 (32.1%)	0.2607
	IV	23 (44.2%)	12 (50%)	11 (39.3%)	
		42 (100%)	17 (40.5%)	25 (59.5%)	
Маркер CA-72-4	6.9u/ml≤	8 (19%)	3 (17.6%)	5 (20%)	>0.9999
	6.9u/ml>	34 (81%)	14 (82.4%)	20 (80%)	
Маркер CA-19-9	35u/ml≤	8 (19%)	4 (23.5%)	4 (16%)	0.6939
	35u/ml>	34 (81%)	13 (76.5%)	21 (84%)	
Маркер CEA	5ng/ml≤	17 (40.5%)	3 (17.6%)	7 (28%)	0.4901
	5ng/ml>	25 (59.5%)	14 (82.4%)	18 (72%)	

Энэхүү судалгаа нь ходоодны хорт хавдрын үеийн ийлдсийн CA-19-9, CEA, CA72-4, болон HER2 гэсэн дөрвөн биомаркерын үзүүлэлт болон өвчтөнүүдийн амьдарсан хугацаа (prognosis) хоорондын хамаарлыг Kaplan-Meier аргыг ашиглан үнэлсэн. Судалгаанаас харахад зарим маркерууд өвчтөний амьдрах хугацааг таамаглах чухал ач холбогдолтой болохыг харууллаа. CA-19-9 маркер нь амьдарсан хугацаанд статистикийн хувьд маш өндөр ач холбогдолтой гарсан. Лавлах хэмжээнд (≤35 нэгж/мл) байгаа үед дундаж амьдарсан хугацаа 47.0 сар, харин лавлах хэмжээнээс (>35 нэгж/мл) ихэссэн үед дундаж амьдарсан хугацаа 17 сар байгаа нь статистик ач холбогдолтой P=0.000056 байна. Энэ нь ийлдсийн CA-19-9 ихсэх нь хавдрын явц муу байгааг харуулж байна. (Зураг 1a)

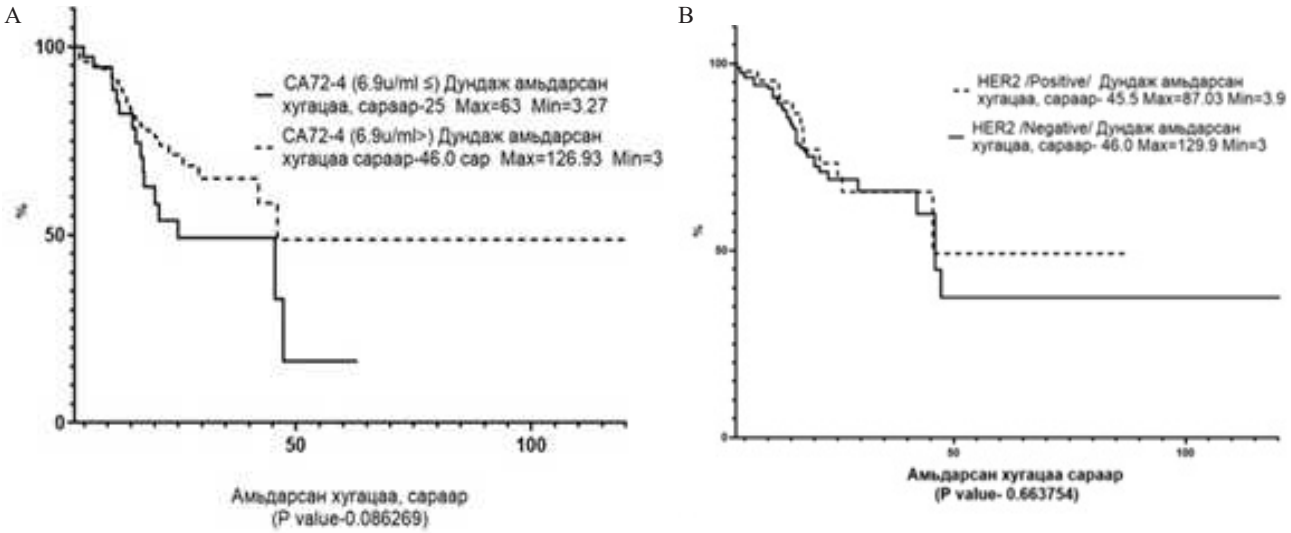
CEA маркер нь CA-19-9-ийн нэгэн адил үр дүнтэй байсан. Үүнд p value P=0.000064 (Маш өндөр ач холбогдолтой). CEA маркерын түвшин өндөр (>5 нг/мл) байгаа өвчтөнүүдийн дундаж амьдарсан хугацаа (47.27 сар) нь түвшин бага (≤5 нг/мл) байгаа өвчтөнүүдээс (17.53 сар) мөн л ойролцоогоор гурав дахин урт байсан нь CEA маркер нь энэхүү өвчний үед таамаглалын чухал индикатор болохыг харуулж байна. (Зураг 1b)

CA72-4 маркерын ялгаа нь амьдарсан хугацаанд статистикийн хувьд ач холбогдолгүй байв. Хяналтын түвшин (≤6.9 нэгж/мл) үед дундаж амьдарсан хугацаа 25.0 сар байхад түвшин (>6.9 нэгж/мл) үед дундаж амьдарсан хугацаа 46.0 сар байна. Хэдийгээр дундаж амьдарсан хугацаа (46.0 сар) урт байсан ч, хамаарлын утга p=0.086269 гарч ялгаа нь санамсаргүй тохиолдлоос үүссэн байх магадлалтай тул таамаглалын индикатор болгон ашиглах үндэслэл хангалтгүй байна. (Зураг 2a)



Зураг 1. **a**. Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн ийлдсийн CA19-9 амьдарсан хугацааны хамаарал **b**. Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн ийлдсийн CEA ийлдсийн болон амьдарсан хугацааны хамаарал

HER2-ын илрэл нь амьдарсан хугацаанд статистикийн хувьд ач холбогдолгүй P=0.663754 байв. HER2 эерэг дундаж амьдарсан хугацаа 45.5 сар, HER2 сөрөг дундаж амьдарсан хугацаа 46.0 сар байна. HER2-ын илрэл (эерэг / сөрөг) нь өвчтөнүүдийн амьдарсан хугацаанд (45.5 сар ба 46.0 сар) статистик ач холбогдол бүхий ялгаа үүсээгүй. (Зураг 2b)



Зураг 2. а. Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн ийлдсийн CA72-4 болон амьдарсан хугацааны хамаарал **b**. Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн HER2-ийн илрэл болон амьдарсан хугацааны хамаарал

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаа нь ходоодны хорт хавдрын үеийн HER2 уургийн илрэлийг ийлдсийн CA-19-9, CEA, CA72-4, болон бусад эмнэл зүйн үзүүлэлтүүдтай харьцуулан судалж өнөөгийн лабораторийн оношлогооны түвшин болон хэрэгцээг үнэлсэн. Ходоодны хорт хавдрын тархалт улс орон бүрт харилцан адилгүй ба тухайлбал Чили, Костарика, зүүн Европ зэрэг оронуудад ходоодны хорт хавдар хойд Америкаас 20 дахин өндөр тохиолддог бол Япон зэрэг өндөр хөгжилтэй оронд ходоодны хорт хавдрын тохиолдол өндөр байдаг боловч нийт шинэ тохиолдлын 50% нь эрт үедээ оношлогддог байна.[15,16] Судалгаагаар эрт үедээ оношлогдож эмчлэгдсэн ходоодны хавдартай өвчтөнүүдийн 5 жил амьдрах хугацаа 90% байна.[5] Хавдрын хэмжээ 2см-ээс том байх нь судас болон тунгалгийн нэвчилт өгсөн байх магадлал ихэсч эрт үеийн төгс эмчилгээ хийх магадлал буурдаг байна.[6-10] Бидний энэ судалгаанд ходоодны хавдрын мэс засал болон дурангийн оношилгооны эдийн шинжилгээний 170 материалын 65 (38,2%) нь эсийн ялгарал муу, 74(43.5%) нь эсийн ялгаралгүй хавдар байсан. Хавдрын эсийн ялгарал муудах тусам илүү хоруу явцтай байна. Хавдрын байршлын хувьд Япон, Солонгос зэрэг өндөр өвчлөлтэй бусад оронтой харьцуулахад их бие хэсгийн хавдар дийлэнхи тохиолдлыг эзэлж байгаа нь хавдрын шалтгаан эмгэг жам ялгаатай байж болохыг харуулахын зэрэгцээ цаашид илүү нарийн судалгаа шаардлагатай байгааг харуулж байна.[9,16] Бидний судалгаанд ходоодны хорт хавдрын тохиолдлын 60% нь 50-69 насны хооронд тохиолдсон, хүйсээр авч үзвэл эрэгтэйчүүд (62.9%) эмэгтэйчүүдээс (37.1%) 2 дахин их тохиолдсон байна. Бидний судалгаанд ходоодны хавдрын үед иммуногистохимийн шинжилгээгээр HER2 хийгдсэн нийт 210 тохиолдолд HER2 эерэг 46 (21.9%), HER2 сөрөг 164 (78.1%) байсан ба олон улсын судалгаатай дүйж байна. Тухайлбал TCGA судалгааны дүгнэлтээс харахад Европ болон Азийн популяцид HER2 эерэг тохиолдол 23.6-23.9% байсан бол дэлхийд дунджаар 17.9% гэж бүртгэгджээ. Манай судалгааны үр дүн олон улсын судалгаатай ойролцоо байгаа нь HER2-д чиглэсэн бай эмчилгээний боломжийг нэмэгдүүлж болохыг харуулж байна.

Судалгааны дүнгээс харахад иммуногистохимийн шинжилгээгээр HER2 2+ гарсан үед ходоодны хавдартай өвчтөнүүдэд бай эмчилгээний хэрэгцээг тодорхойлохын тулд зайлшгүй insitu эрлийзжүүлгийн шинжилгээг хийх шаардлагатай байгаа нь харагдаж байна. HER2 CISH нийт 61 тохиолдолд хийгдсэнээс эерэг 25 сөрөг 36 байна. Зохилон тохиолдож байгаа нас 60-69 бөгөөд HER2 эерэг 9(36%), сөрөг 11(30.6%), хүйсээр авч үзвэл эрэгтэй 48(78.7%), эмэгтэй13(21.3%) буюу эр хүйсэнд зохилон тохиолдож байна. Kaplan-Meier муруйнууд болон статистикийн шинжилгээний үр дүн нь CA-19-9 (P=0.000056) болон CEA (P=0.000064) маркерууд ихсэх нь амьдрах хугацаа уртсах буюу таивланд эерэг нөлөөтэй байгааг баталж байна. Иймд ийлдсийн CA-19-9, CEA маркеруудыг өвчтөнүүдийн тавиланг таамаглах зорилгоор эмнэлзүйд ашиглах нь өндөр ач холбогдолтой юм.

Дүгнэлт: Ходоодны хорт хавдартай өвчтөнүүдийн молекулын хэв шинжийг тодорхойлсоноор эмнэлзүйн оношилгоо болон эмчилгээний стратеги боловсруулах, эмчилгээний үр дүнг нэмэгдүүлэх, өвчтөний амьдралын чанарыг сайжруулахад чухал хувь нэмэр оруулж болохыг харуулж байна.

Ном зүй:

1. *Хавдар Судлалын Үндэсний Төв, хавдрын бүртгэл тандалтын албаны мэдээ. 2016.*
2. *Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015; p771.*
3. *Nagata K, Shimizu M. Pathological evaluation of gastrointestinal endoscopic submucosal dissection materials based on Japanese guidelines. World J Gastrointest Endosc. 2012 Nov 16;4(11):489-99.*
4. *Oyama T, Tomomatsu M, Satoh E, Inoue H, Gotoda T, Hotta K, et al. How to establish endoscopic submucosal dissection in Western countries. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40):11209-20.*
5. *Uedo N, Kawahara Y, Ishihara R, Iishi H, Tatsuta M. Endoscopic diagnosis and management of early gastric cancer. Annals of Gastroenterology. 2012;25(4):281-90.*
6. *Abe N, Watanabe T, Suzuki K, Machida H, Toda H, Nakaya Y, et al. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. Am J Surg. 2002;183:168-72.*
7. *Kunisaki C, Takahashi M, Nagahori Y, Fukushima T, Makino H, Takagawa R, et al. Risk factors for lymph node metastasis in histologically poorly differentiated type early gastric cancer. Endoscopy. 2009;41(6):498-503.*
8. *Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D, Yamaguchi H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. Cancer. 1996;77(4):602-6.*
9. *Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. J Gastroenterol. 2001;36(10):661-8.*
10. *Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. Endoscopy. 2010;42(12):1030-6.*
11. *Jancik, S., Drabek, J., Radzioch, D., & Hajduch, M. (2010). Clinical relevance of KRAS in human cancers. J Biomed Biotechnol, 2010, 150960.*
12. *Singh, H., Longo, D. L., & Chabner, B. A. (2015). Improving prospects for targeting RAS. J Clin Oncol, 33(31), 3650–3659.*
13. *Hewitt, L. C., Hutchins, G. G., Melotte, V., Saito, Y., & Grabsch, H. I. (2015). KRAS, BRAF and gastric cancer. Transl Gastrointest Cancer, 4(6), 429–447.*
14. *Er, T. K., Chen, C. C., Bujanda, L., & Herreros-Villanueva, M. (2014). Current approaches for predicting a lack of response to anti-EGFR therapy in KRAS wild-type patients. BioMed Res Int, 2014, 591867.*
15. *Ferro, A., Pelele, D., Malvezzi, M., Bosetti, C., et al. (2014). Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. European Journal of Cancer, 50(7), 1330–1344.*
16. *Hamashima, C. (2022). Gastric Cancer Screening in Japan: A Narrative Review. Cancers, 14(15), 3672.*

HER2 expression in patients with gastric cancer and Its clinical significance

Oyunchimeg N[1,2], Undrakh O[3], Naranzul S[4], Dolgorsuren P[4], Undarmaa T[5], Gerelee Kh[6], Adilsaikhan M[1], Enkhjargal B[4]

[1]Department of Oncology, School of Medicine, MNUMS
[2]Department of Surgery and Anesthesiology, NCCM
[3]resident of oncology, NCCM
[4]Department Laboratory, NCCM
[5]Department of Pathology, NCCM
[6]Department of Cancer registry, NCCM
E-mail: nanzadchimka13@gmail.com, Tel: +976-99859757

Abstract:

Background: Globally, gastric cancer accounts for 1,089,000 new cases and 769,000 deaths annually, ranking fifth in overall cancer incidence and third in cancer-related mortality. The aim to determine HER2 expression in patients with gastric cancer and to evaluate its correlation with clinical and immunological biomarkers, as well as the need for further laboratory diagnostics.

Aim: To determine HER2 expression in patients with gastric cancer and to evaluate its association with clinical and immunological biomarkers, as well as the potential need for further laboratory diagnostics.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted using archived materials from patients with gastric cancer at the Clinical Pathology, Molecular Genetics, and Pathology Laboratories of the National Cancer Center of Mongolia, covering the period from 2019 to June 2025. HER2 protein expression in tumor tissue was assessed using immunohistochemistry (IHC), and chromogenic in situ hybridization (CISH-HER2) was employed to confirm gene amplification. Statistical analysis was performed using the Prisma-10 software.

Results: In our study, among 210 cases of gastric cancer evaluated by IHC for HER2, 46 (21.9%) were HER2-positive and 164 (78.1%) were HER2-negative. When comparing patients with gastric cancer stratified into HER2 1+ (negative) and HER2 3+ (positive) groups, no statistically significant differences ($p < 0.05$) were observed in age, sex, tumor location (surgically resected tissue), morphology, or disease stage. However, a higher proportion of males was noted in the HER2 3+ group (80.9%), though this did not reach statistical significance ($p = 0.0879$). Significant associations were found with tumor markers. Elevated serum CA-72-4 (>5 ng/mL) was more frequent in the HER2 3+ group (58.8%; $p = 0.0069$). In contrast, elevated CA-19-9 (>35 U/mL) was more common in the HER2 1+ group (93.5%; $p = 0.0117$), and elevated CEA (>6.9 U/mL) was also predominant in the HER2 1+ group (90.6%; $p = 0.002$). These findings suggest that HER2 3+ status predominates in cases with elevated CA-72-4, which may influence diagnostic strategies and HER2-targeted therapies (e.g., trastuzumab). Conversely, elevated CA-19-9 and CEA were more associated with HER2 1+ status, indicating a need for further detailed investigation of these markers in relation to HER2 expression. In patients evaluated by CISH for HER2 expression, stratification into HER2-positive and HER2-negative groups revealed no statistically significant differences ($p < 0.05$) in age, sex, tumor location, morphology, stage, or serum tumor markers (CA-72-4, CA-19-9, CEA). This suggests that HER2 status (positive/negative) may be independent of these variables. Although HER2 positivity was higher in poorly differentiated tumors (48% vs. 30.6% negative; $p=0.1414$) and in stage IV disease (50% vs. 39.3% negative; $p=0.2607$), these differences were not statistically significant. Elevated serum markers (CA-72-4, CA-19-9, CEA) were observed but showed no significant correlation with HER2 status.

Conclusion: Determining the molecular profile of gastric cancer patients can significantly contribute to refining clinical diagnosis, developing treatment strategies, enhancing therapeutic outcomes, and improving patients' quality of life.

Keywords: IHC, CISH, CA72-4, CA19-9, CEA