# Ходоодны эрт үеийн хорт хавдрын иммуногистохимийн оношлогооны ач холбогдол

*Х.Жанибек[1], Ш.Болортуяа[1], С.Анхтуяа[1], М.Цэцэгдэлгэр[1]*

*[1]Нэгдсэн Лабораторийн Тасаг, УХТЭ*
*Цахим хаяг: khukhuujanibyek@gmail.com*

**Түлхүүр үг:**

Хүний хучуур эдийн өсөлтийн хүчин зүйл
Ходоодны эрт үеийн хорт хавдар
Дурангаар салстын доод давхарга хуулах хагалгаа

**Товч утга:** Ходоодны хорт хавдар Монгол улсад зонхилон тохиолддог хорт хавдрын 2рт, хавдрын нас баралтын 1рт орж цаашид өсөх хандлагатай байна. Иммуногистохимийн арга нь эдийн биопсид даавар, рецепторууд, ферментүүд, иммуноглобулинуудыг амьд эд эс дээр харж байгаа юм шиг боломжийг эмгэг судлаач эмчид олгодог юм. Энэ аргаар хавдрын эдийн гарвалыг тодорхойлох, ялган оношлох, үсэрхийллийн анхдагч голомтыг илрүүлэх, хавдрын дааврын идэвхижил, хавдрын биологийн шинж чанарыг үнэлэн өсөлтийн идэвхижилийг тодорхойлж, тавилан тогтоох зэрэг олон эмгэг судлалын оношлогоонд хэрэглэж байна. Ялангуяа ходоодны эрт үеийн хорт хавдрын үед Ki67, HER 2, AMACR зэрэг маркеруудыг тодорхойлдог. 2015-2020 оны хооронд УХТЭ-ийн дурангийн тасагт салст хуулах мэс засалд орсон нийт 20 эмчлүүлэгчийн эдийн шинжилгээний материалыг хамруулан судлахад: AMACR фермент нийт 13 тохиолдлын 84.6% -д +2, +3 оноотой будагдсан нь булчирхайлаг эсийн гаралтай хорт хавдрыг, Ki67 эсийн үржлийг үзэхэд 20% -д нь сул ялгаралтай хорт хавдар +2 оноотой будагдсан нь хору чанар өндөр, дахилт өгөх магадлалтайг, HER2 үнэлэхэд 15% -д нь +2, +3 оноотой будагдсан нь тухайн хорт хавдрын явц тавилан муутайг илэрхийлж байна. Иймд эдгээр эерэг тохиолдолуудыг дараагийн шатлалын нарийвчилсан шинжилгээнд илгээх нь зүйтэй гэж дүгнэлээ.

**Үндэслэл:** Үндэсний статистикийн хорооны 2010-2019 оны дүн мэдээгээр ходоодны хорт хавдраар шинээр өвчлөгчдийн тоо сүүлийн 10 жилд 2.3-3.2 пункт (10000 хүн амьд ноогдох) хүртэл нэмэгдэж тархалтаараа Монгол улсад зонхилон тохиолддог хорт хавдрын хоёрдугаарт, мөн хавдрын нас баралтын түвшингээр хоёрдугаарт орж цаашид өсөх хандлагатай байна. Өвчлөл, нас баралт өндөртэй энэ эмгэгийн эмчилгээний зарчим нь хавдрын үе шат, эдийн гарал, ялгарал зэргээс шалтгаалдаг бөгөөд ходоодны эрт үеийн хорт хавдрын орчин үеийн эмчилгээний чиг хандлага нь ESD (Endoscopic submucosal dissecion) буюу дарангаар салстын доод давхарга хуулах мэс засал юм. ESD аргаар тайрагдсан ходоодны эрт үеийн хорт хавдрын эмгэг судлалын оношлогоо түүний дотор иммуногистохимийн оношлогооны арга нь эмчилгээний үр дүн, хяналт болон тавилан тодорхойлох гол үзүүлэлт болоод байна.

Иммуногистохимийн арга нь бэхжсэн болон хөлдөөсөн /Biopsy/ эдийн шинжилгээнд даавар рецепторууд, ферментүүд, иммуноглобулинуудыг амьд эд эс дээр харж байгаа шиг боломжийг эмгэг судлаач эмчид олгодог эмгэг судлалын шинжилгээний нэг төрөл юм. 1941 онд Albert Hewett Coons энэхүү аргыг анх нэвтрүүлсэн бөгөөд орчин үед энэхүү шинжилгээний аргаар хавдрын эдийн гарвалыг тодорхойлох, ялган оношлох, үсэрхийллийн анхдагч голомтыг илрүүлэх, хавдрын дааврын идэвхижил, хавдрын биологийн шинж чанарыг үнэлэн өсөлтийн идэвхижилийг тодорхойлж, тавилан тогтоох зэрэг олон эмгэг судлалын оношлогоонд хэрэглэж байна. Түүний дотор ходоодны эрт үеийн хорт хавдрын үед Ki67, HER 2, AMACR, CD34, BCL-2, p53, Cyclin D1 зэрэг маркеруудыг тодорхойлж байна.

Ki67 бөөмийн уураг, 2 төрлийн изоформтой 345 ба 395 кда, үжлийн Ki67 уураг нь эсийн үржилд оролцдог уураг бөгөөд хүний бие махбодод “MKi67 ген” хэмээн кодлогддог. Ki67 антиген идэвхигүйжихэд

Интерфазийн үед Ki67 антиген эсийн бөөмд их хэмжээгээр илэрч, митоз идэвхжилийн нөлөөгөөр уургийн ихэнх хэсгүүд хромосомын гадаргуу руу шилжиж байрладаг. Ki67 уураг нь эсийн идэвхитэй мөчлөгийн бүх үед G(1), S, G(2), ба митоз илэрч, харин эс тайван үед (G0) ялгардаггүй байна Ki67 эсийн үржил нь хорт хавдрын үе шат, ялгарал зэрэгтэй эн тэнцүү бие даасан тавилан тодорхойлогч хүчин зүйл юм.

HER2-боловсорсон уураг, 1233 хүчлээс тогтоно, молекул жин нь 137.9 кда, мөн өөртөө эсийн бус домен агуулах ба тэдгээр нь 7 хэсгээс N-гликозжих хэсэг, трансмембраны хэсэг, цитозолийн домен зэргээс бүрдэнэ. Энэ эсрэг бие хөхний хорт хавдрын 30%-д ялгарна, энэ уураг их хэмжээгээр ялгарах нь тухайн хорт хавдрын явц тавиланг муутайг тодорхойлоно. HER2 гол төлөв өндгөвчний, ходоодны, умайн хорт хавдрын үед тодорхойлоно. Судлаачид сүүлийн үед HER2-ийн илрэлээс хамаарч цаашдын эмчилгээний тактикийг сонгох түүний дотор хими эмчилгээний сонголтонд чухал нөлөөтэй шинжилгээний нэг төрөл болоод байна. Иймд pT0, pTis, pT1a, pT1b үе шатанд буй ходоодны эрт үеийн хорт хавдрын эдийн шинжилгээнд Ki67, AMACR, HER2 зэрэг маркеруудыг тодорхойлох нь эмнэлзүйн чухал ач холбогдолтой байгаа нь бидний судалгааны үндэслэл болсон юм.

**Шинэлэг тал:** Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлэгт иммуногистохимийн шинжилгээг иж бүрэн нутагшуулсан.

**Зорилго:** Ходоодны эрт үеийн хорт хавдар оноштой дурангаар салст хуулсан мэс заслын дараах эдийн шинжилгээнд иммуногистохимийн аргаар фермент, уураг, рецепторуудыг тодорхойлох

**Зорилт:**

1. AMACR фермент тодорхойлж эдийн гарвалыг үнэлэх
2. Ki67 эсийн үржлийг тодорхойлж эдийн ялгаралыг үнэлэх
3. HER2 үнэлж хорт хавдрын тавилан тодорхойлох

**Судалгааны арга аргачлал:** 2015-2020 оны хооронд УХТЭ-ийн дурангийн тасагт салст хуулах мэс засалд орсон нийт 20 эмчлүүлэгчийн эдийн шинжилгээний материалыг хамруулан проспектив эмнэлзүйн ажиглалтын нэг агшингийн загвараар судлав. Иммуногистохимийн шинжилгээний дээжийг 4 микроны зузаантай зүсэж ксилолд парафингүйжүүлж, 96% Этанол, 100% Метанолын цуваагаар дамжуулсан. Антиген илчлэлтийг тусгай зориулалтын даралтат агшагч (Tinto Retriever Pressure Cooker) ашиглан цитрат буферийн уусмалд (ImmunoDNA Retriever Citrate) 15 минут буцалгаж дотоод периоксидазыг устөрөгчийн хэт ислээр (PolyDetector Peroxidase Blocker) 10 минут хориглосон. Туулайн моноклон аргаар гаргаж авсан эсрэг биетийг дусааж инкубаторт 60 минут боловсруулж DAB kit-г үйлдвэрлэгчийн зааврааар хагас автомат (Bio SB TintoDetector Mini Immuno System) будагч иж бүрдэлд будсан. Эцэст нь дэвсгэр будалтыг GIL-II хематоксилиноор будаж 100% Метанол, 96% Этанолын цуваагаар дамжиж бэхжүүлэн ксилолоор тунгалагжуулж бүрхүүл шил нааж Olympus BX41 гэрлийн микроскопоор үнэлсэн. Иммуногистохимийн чанарын үнэлгээ өгөхдөө сөрөг (-) сул эерэг (+) дунд зэрэг эерэг (++) хүчтэй эерэг (+++) гэж тооцов. Будагдалтын үнэлгээг өгөхдөө +1 нь x20, x40 өсгөлтөөр харах талбайн 25%-аас бага эерэг, +2 нь x10, x20 өсгөлтөөр харах талбайн 26-50% дунд зэрэг эерэг, +3 нь x10 өсгөлтөөр 50%-аас их буюу хүчтэй эерэг гэж үнэлнэ. HER2 рецепторын үнэлгээг ToGA Trial[6] for Scoring HER2 удирдамжын иммуногистохимийн үнэлгээгээр мэс заслын дараах дээжид (хавдрын эс ≥5) сул эсвэл дунд зэрэг эерэг, харах талбайн ≥10% будагдсан бол +2 оноо, хүчтэй эерэг, харах талбайн ≥10% будагдсан бол +3 оноо буюу эерэг гэж дүгнэсэн болно.

**Үр дүн:** Анатомын байрлалаар ходоод-улаан хоолойн зааг 10%(2), амсар 40%(8), ёроол 10%(2), их бие 30%(6), нугалуур 10%(2) Ходоодны хавдрын эрт үеийн макро ангиллаар үнэлэхэд I хэлбэр 20%(4), IIa хэлбэр 20%(4), IIb хэлбэр 25%(5), IIc хэлбэр 20%(4), III хэлбэр 15%(3) тодорхойлогдов. Хөнгөн зэргийн гажигшил 10%(2) хүнд зэргийн гажигшил 25%(5) булчирхайлаг эсийн гаралтай хорт хавдар 65%(13) илэрсэн. Тухайн булчирхайлаг эсийн гаралтай хорт хавдарт AMACR фермент тодорхойлоход 84.6%(11) тохиолдолд +2, +3 оноотой будагдсан. Булчирхайлаг эсийн гаралтай хорт хавдрын ялгаралын зэрэглэлээр авч үзвэл өндөр 25%(5) дунд 20%(4) сул 20%(4) илэрч Ki67 уураг +1, +2 оноотой үнэлэгдсэн. pTNM үе шатаар ангилахад 0 үе шатанд 35%(7), pTis үе шатанд 25%(5), pT1a үе шатанд 20%(4), pT1b үе шатанд 20%(4) байна. Хавдрын гүнийг хэмжихэд дундаж 350±48 микрон, тусгай будгийн аргаар салстаас доош нэвчсэн эсэхийг Вангинзон, 3 өнгөт Массон, PAS зэрэг гистохимийн будагуудаар будахад салстын доод давхарт нэвчээгүй байв. HER2 үнэлэх шинжилгээнд +2 оноотой 10%(2), +3 оноотой 5%(1)-д илэрч нийт 20 тохиолдолын 15%(3)-д HER2 эерэг илрэв.

**Хэлцэмж:** 2016 онд Бразил улсын Barretos Cancer Hospital-ын Lucas Faria Abrahao-Machado and Cristovam Scapulatempo-Neto нарын 12749 өвчтөнг хамарсан судалгаагаар ходоод, ходоод-улаан хоолойн хорт хавдрын 4.4%-53.4%-д дундаж нь 17.9%-д HER2 эерэг илэрсэн байна. Манай улсад 2019 онд хийгдсэн Б.Анархүү, Л.Саямаа, Э.Баярмаа нарын 51 өвчтөний эдийн шинжилгээг хамруулсан судалгаагаар ходоодны хорт хавдрын 9%-д HER2 эерэг илэрсэн байна.

**Дүгнэлт:**

1. AMACR фермент нийт 13 тохиолдолд тодорхойлоход 84.6% (11) тохиолдолд +2, +3 оноотой будагдсан нь булчирхайлаг эсийн гаралтай хорт хавдрыг илэрхийлж байна. Будагдаагүй 15.3%(3) тохиолдолыг цаашид ялган оношлох шаардлагатай гэж дүгнэлээ.
2. Ki67 эсийн үржлийг тодорхойлоход 20%(4) тохиолдолд сул ялгаралтай хорт хавдар +2 оноотой будагдсан нь хору чанар өндөр, дахилт

өгөх магадлалтайг илэрхийлж байна. Хүнд зэргийн гажигшилтай 10%(2) тохиолдолд +2 оноотой будагдсан нь хорт хавдарт шилжиж байна гэж дүгнэлээ.

3. HER2 үнэлэхэд 15% (3) тохиолдолд +2, +3 оноотой будагдсан нь тухайн хорт хавдрын явц тавилан муутайг илэрхийлж байна. Иймд эдгээр эерэг тохиолдолуудыг дараагийн шатлалын нарийвчилсан шинжилгээнд илгээх нь зүйтэй гэж дүгнэлээ.

**Талархал:** Эмнэлгийн захиргаа, Монбиофарм ХХК-д талархал илэрхийлэе

**Ном зүй:**


1. *Аъяасүрэнгийн Баттулга1, Ядамсүрэнгийн Энх-Амар2 Ходоодны эрт үеийн хавдрыг дурангаар эмчлэх боломж Инноваци - Шинэ Санаа, Шинэ Нээлт, 2007, 1(4-1)*
2. *Ono H1,2, Yao K1,2, Fujishiro M1,2, Oda I1,2, Nimura S2, Yahagi N1,2, Iishi H1,2, Oka M1,2, Ajioka Y2, Ichinose M1, Matsui T1.Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer.*
3. *Tsuneoka K, Uchida T. Fibergastroscopic polypectomy with snare method and its significance developed in our department - polyp resection and recovery instruments (in Japanese with English abstract) Gastroenterol Endosc. 1969;11:174–184.*
4. *Tada M, Shimada M, Murakami F, Shimada M, Mizumachi M, Arima T, Yanai H, Oka S, Shigeeda M, Ogino M, et al. Development of the strip-off biopsy (in Japanese with English abstract) Gastroenterol Endosc. 1984;26:833–839.*
5. *Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. Gastrointest Endosc. 1993;39:58–62. [PubMed]*
6. *Hirao M, Masuda K, Asanuma T, Naka H, Noda K, Matsuura K, Yamaguchi O, Ueda N. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. Gastrointest Endosc. 1988;34:264–269. [PubMed]*


# Importance of immunohistochemical diagnosis of early gastric cancer

*Kh.Janibek[1], Sh.Bolortuya[1], S.Ankhtuya[1], M.Tsetsegdelger[1]*

*[1]Laboratory Department, Second State Central Hospital*
*Email: khukhuujanibyek@gmail.com*

**Abstract:** Gastric cancer is the second most common cancer in Mongolia and the first leading cause of cancer death. Immunohistochemistry allows the pathologist to see hormones, receptors, enzymes, and immunoglobulins on the tissue biopsies of as if they were being seen on living tissue. This method is used in many pathological diagnoses, such as identifying and differentiating the origin of cancer tissue, detecting primary metastatic foci, assessing tumor hormone activity and tumor biological properties, and determining growth prognosis. Markers such as Ki67, HER 2, and AMACR have been identified, especially in early gastric cancer. A study of 20 patients who underwent mucosal resection in the endoscopic department of the Second State Central Hospital between 2015 and 2020 included: AMACR enzyme stained in 84.6% of 13 cases with a score of +2 and +3, indicating glandular cell carcinoma and Ki67 cell proliferation. In 20% of cases, low-grade cancer with a score of +2 was found to be highly toxic and likely to recur, and in a HER2 score of 15%, a score of +2 and +3 was a sign of poor prognosis. Therefore, it is concluded that these positive cases should be referred to the next level of detailed analysis.

**Keywords:** Human epidermal growth factor receptor 2, Early gastric cancer, Endoscopic submucosal dissection