

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА С ВОЗРАСТОМ, ПОЛОМ, СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТЕПЕНЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ

Ж.Е. КОМЕКБАЙ¹, Г.А. ТЕМИРОВА¹

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак желудка (РЖ) продолжает занимать лидирующее положение в структуре онкозаболеваемости. Одним из направлений комплексного плана по снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями является развитие высокоэффективной ранней диагностики на основании связи экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли по результатам иммуногистохимического анализа.

Цель исследования – изучить взаимосвязь экспрессии маркера Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли.

Методы: Дизайн исследования – сравнительное описательное исследование. Для исследования использовался операционный материал 109 пациентов с раком желудка стадий 0-IIIС, полученный при операциях по поводу рака желудка из патологоанатомического отделения Медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова в период с 2021 по 2022 гг. Гистологические и иммуногистохимические исследования проводились в морфологической лаборатории кафедры гистологии ЗКМУ им. Марата Оспанова. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Результаты: Настоящее исследование показало значимую статистическую корреляцию между уровнем Ki-67 и гистопатологической степенью дифференцировки рака желудка ($p=0,039$). При сравнении показателей «Стадия рТНМ» ($p=0,894$), «Возраст» ($p=0,664$), «Пол (Ж – 1, М – 2)» ($p=0,928$), «Локализация (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3)» ($p=0,860$) не удалось установить статистически значимых корреляций с уровнем экспрессии Ki-67.

Заключение: Взаимосвязь между экспрессией Ki-67 и степенью гистопатологической дифференцировки ($p=0,039$) при раке желудка помогает выявлять пациентов с агрессивными опухолями, нуждающихся в адьювантной терапии.

Ключевые слова: рак желудка (РЖ), морфология, гистология, иммуногистохимия (ИГХ), Ki-67, пролиферация.

Введение: По прогнозам Международного агентства по изучению рака, в 2040 году будет зарегистрировано около 1,8 миллиона новых случаев рака желудка (РЖ) и около 1,4 миллиона человек погибнут от данной патологии [1]. В мире ежегодно регистрируется около 1 млн. случаев РЖ, а ежегодная смертность в абсолютных числах превышает 700 тысяч случаев. В 2020 году РЖ занимал пятое место в мире по частоте среди других злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Исследования по онкологической заболеваемости в разных странах указывают на снижение частоты РЖ, но, несмотря на это, РЖ продолжает занимать лидирующее положение в структуре онкозаболеваемости. Следует отметить, что выявление РЖ I стадии растёт, а III-IV стадии – снижается [1]. РЖ чаще встречается у населения Восточной Азии, с самыми высокими показателями заболеваемости в Японии, Корее, Китае и странах Восточной Европы, включая Россию. Низкая заболеваемость отмечается в Северной Америке и Австралии. Предраковые поражения и ранний рак – это гетерогенные заболевания, заболеваемость которыми имеет значительные географические особенности [3].

В Республике Казахстан (РК) отмечаются высокие показатели заболеваемости и смертности от РЖ. Необходимо отметить, что показатель заболеваемости

РЖ у мужчин в 2,6 раза выше, чем у женщин [4]. По данным The Global Cancer Observatory, в 2020 году в РК зарегистрировано 35 366 новых случаев РЖ и 20 959 смертей от данного заболевания. РЖ занимает третье место в структуре онкозаболеваемости у обоих полов (9,5%) после рака легкого (13,1%) и молочной железы (12,4%). У мужчин РЖ находится на 2 месте после рака легкого, у женщин – на 4 месте после рака молочной железы, толстой кишки и шейки матки. По показателям смертности РЖ занимает 2 место после рака легких.

Меры по совершенствованию оказания онкологической помощи в стране осуществлялись в рамках реализации задач Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы, утвержденного постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 года № 395, целью которого являлось снижение бремени ЗНО, в частности, снижение бремени семи заболеваний и развитие высокоэффективной ранней диагностики ЗНО [5]. Необходимо отметить низкие показатели ранней диагностики РЖ в Актыубинской – 17,4% – худший результат по стране (2021 год – 16,2%), Атырауской – 17,5% (14,1%) и Туркестанской – 19,0% (16,0%) областях. В указанных регионах имеются проблемы соблюдения маршрута па-

циента в рамках «Стандарта организации оказания онкологической помощи населению Республики Казахстан», затруднено проведение диагностических обследований из-за недооснащенности оборудованием по требованиям Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы [6]. Учитывая реализацию комплексного плана по Актюбинской области в 2018-2022 годах, в возрастной структуре заболевших 55,8% составляют лица трудоспособного возраста (18-64 лет).

На сегодня для прогнозирования клинического течения РЖ широко используются морфологические критерии злокачественности процесса, такие как размер, глубина инвазии, макроскопический и гистологический тип опухоли [7]. Необходимо отметить, что течение заболевания существенно варьирует в пределах одного гистологического типа. При раке иммуногистохимические (ИГХ) методы позволяют прогнозировать клиническое течение заболевания у разных индивидуумов. В связи с этим требуется подбор наиболее информативных маркеров [8], а также учёт различных осложнений со стороны других органов при раке [9].

Одним из ключевых показателей, характеризующих эффективную работу онкологической службы, является ранняя выявляемость онкопатологий (на 0-I стадиях). В 2021 и 2022 годах ранняя выявляемость возросла и к уровню базового 2019 года увеличилась с 27,1 до 29,0%, но не достигла планового уровня 33,5% [6]. В связи с этим возникла необходимость провести комплексный анализ использования онкомаркеров для более глубокого исследования РЖ, сопоставляя результаты одновременных макроскопических, гистологических и ИГХ исследований при РЖ на примере экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Цель исследования – изучить взаимосвязь экспрессии маркера Ki-67 при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли.

Материалы и методы: Для исследования использовался операционный материал по РЖ, полученный из патологоанатомического отделения Медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова (Актобе, РК) в период с 2021 по 2022 гг. Данные о возрасте и поле пациентов, анатомической локализации опухолей, результаты макроскопического исследования получены из историй болезни и патологоанатомических отчетов.

Дизайн исследования: Данное сравнительное описательное исследование проводилось в соответствии с протоколом Сектора биостатистики и клинической эпидемиологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова».

Генеральная совокупность: Исходная популяция включала в себя сплошную выборку, операционный

материал отбирали у 109 пациентов с различными формами РЖ стадий 0-IIIС.

Критерии включения: пациенты всех возрастов, оперированные по поводу РЖ стадий 0-IIIС.

Критерии исключения: РЖ IV стадии; наличие любых других ЗНО.

Гистологические и ИГХ исследования проводили в морфологической лаборатории кафедры гистологии ЗКМУ им. Марата Оспанова. При проведении исследований придерживались инструкции (И ЗКМУ 65-03, 10.01.2020 г.) по стандартным операционным процедурам.

После вырезки материала проводили фиксацию 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 [10]. Для подтверждения, что вырезки являются тканями желудка, окраску микропрепаратов проводили гематоксилин-эозином. Материал оценивали с помощью лабораторного медицинского видеомикроскопа AxioLab A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) при различном увеличении (x50; x100; x400; x1000).

При проведении исследования, в том числе 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. В работе проведена сравнительная характеристика случаев РЖ согласно гистопатологической классификации опухоли желудка: G1 (высокодифференцированная), G2 (среднедифференцированная), G3 (низкодифференцированная) и G4 (недифференцированная). Для исследования пролиферативной активности использовали моноклональные кроличьи антитела (RMab (clone: EP5)) к Ki-67 и систему детекции Mouse/Rabbit PolyDetector Plus DAB HRP Brown Detection System (ImmunoDNA 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. Пролиферативную активность клеток желудка оценивали по индексу экспрессии маркера Ki-67, данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Пролиферативная активность Ki-67 при раке желудка по определению позитивных клеток

Знак активности	Активность пролиферации	Доля Ki-67-позитивных клеток (%)
Отрицательная «-»	Очень низкая	<25%
Положительная «+»	Низкая	25-50%
Положительная «++»	Умеренная	50-75%
Положительная «+++»	Высокая	>75%

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи специального пакета компьютерной программной системы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с использованием библиотеки программы и SPSS 25. Все результаты представлены в виде доверительного интервала 95% (ДИ). Исследуемые группы были независимыми друг от друга, то есть непараметрическими, в связи с чем сравнительную оценку проводили с использованием критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента и хи-квадрата Пирсона. Также статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.3.0.9 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства

дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Получено одобрение Локальной комиссии по биоэтике ЗКМУ имени Марата Оспанова (Протокол №8 от 15.10.2021 г.) по выбору материала и методам исследования.

Результаты: Всего в исследование были включены 109 пациентов с РЖ, из них 77 мужчин (70,6%) и 32 женщины (29,4%). На момент постановки диагноза возраст пациентов варьировал от 27 лет до 81 года (медиана – 63 года, Q₁-Q₃: 59-70, min – 27, max – 81).

Чаще всего опухоли располагались в теле желудка (47,7% случаев) по сравнению с кардиальным (38,5%) и антральным отделами (13,8%) (таблица 2).

Таблица 2 – Клинико-патологические данные и экспрессия маркера Ki-67 (описательная статистика категориальных переменных)

№	Показатель	Категория	Абс.	Процент (%)	Доверительный интервал (95% ДИ)
1	Пол (Ж – 1, М – 2)	жен	32	29,4	21,0-38,8
		муж	77	70,6	61,2-79,0
2	Локализация по отделу желудка	кардиальный	42	38,5	29,4-48,3
		тело желудка	52	47,7	38,1-57,5
		антральный и пилорический	15	13,8	7,9-21,7
3	Гистопатологическая дифференцировка (высокая G1, средняя G2, низкая G3, недифференцируемый 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
4	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
5	Экспрессия Ki-67	негатив (-; +)	32	29,3	19,4-36,9
		позитив (++; +++)	77	70,7	63,1-80,6

Согласно гистопатологической классификации РЖ, самый большой процент составили случаи низкодифференцированного рака (n=46; 42,2%), на втором месте были недифференцированные опухоли (n=32; 29,4%). Далее выявлены случаи средней дифференцировки (n=27; 24,8%) и высокодифференцированной опухоли РЖ (n=4; 3,7%).

В нашем исследовании случаи РЖ согласно классификации TNM распределились следующим образом: I стадия – 6 (5,5%), II стадия – 45 (41,3%), III стадия – 58 (53,2%). ИГХ анализ опухолей желудка по пролиферативной активности Ki-67 показал 70,7% положительных

случаев (77) и 29,3% (32) отрицательных. В результате исследования пропорций Ki-67 негативных и положительных клеток было выявлено 11 негативных («-», 10,1%) случаев, низкая активность пролиферации с долей Ki-67-позитивных клеток – у 21 пациента («+», 21%), умеренная активность – у 58 («++», 53,2%) и высокая активность – у 19 («+++», 17,4%) пациентов (таблица 2).

При анализе показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» нам не удалось установить статистически значимых различий (p=0,664) (используемый метод: t-критерий Стьюдента) (таблица 3, рисунок 1).

Таблица 3 – Экспрессия Ki-67 (негатив, позитив) при РЖ в зависимости от возраста пациента

Показатель	Категории	Возраст			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Экспрессия Ki-67	негатив	64±10	60-67	30	0,664
	позитив	63±10	60-65	79	

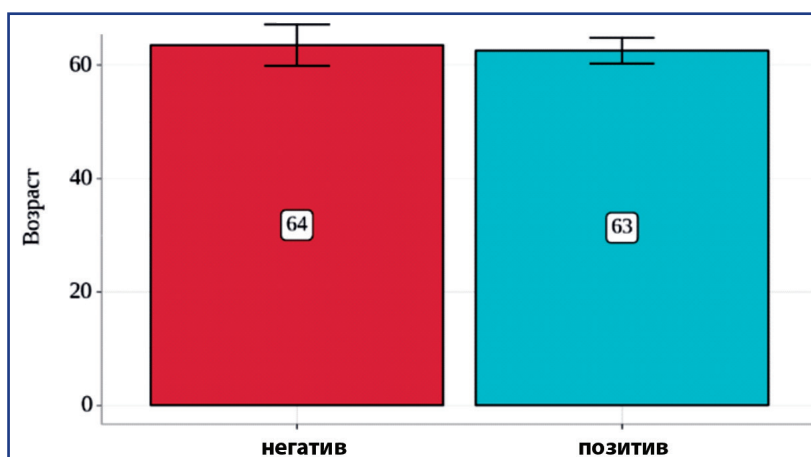


Рисунок 1 – Анализ показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)»

При оценке показателя «Пол (Ж – 1, М – 2)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)», не удалось установить

статистически значимых различий ($p=0,928$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 4, рисунок 2).

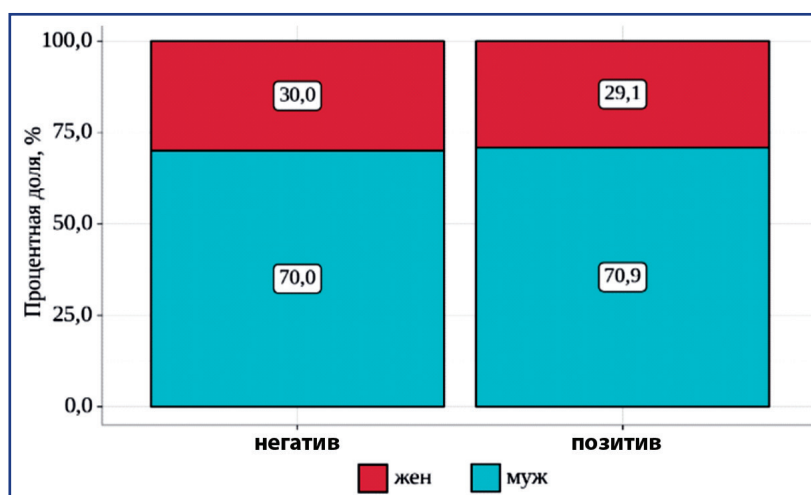


Рисунок 2 – Анализ показателя «Пол (Ж – 1, М – 2)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)»

Таблица 4 – «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» при раке желудка в зависимости от показателя «Пол (Ж – 1, М – 2)»

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)		p
		негатив	позитив	
Пол (Ж – 1, М – 2)	жен	9 (30,0)	23 (29,1)	0,928
	муж	21 (70,0)	56 (70,9)	

При сопоставлении показателя «Локализация (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив –

1, позитив – 2)» не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,860$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 5, рисунок 3).

Таблица 5 – Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2) при раке желудка в зависимости от локализации опухолевого процесса (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3)

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)		p
		негатив	позитив	
Локализация (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3)	кардиальный	11 (36,7)	31 (39,2)	0,860
	тело	14 (46,7)	38 (48,1)	
	пилорический и антральный	5 (16,7)	10 (12,7)	

В результате оценки показателя «Гистопатологическая дифференцировка (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)» в зависимости от показателя

«Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» установлены существенные различия ($p=0,039$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 6, рисунок 4).

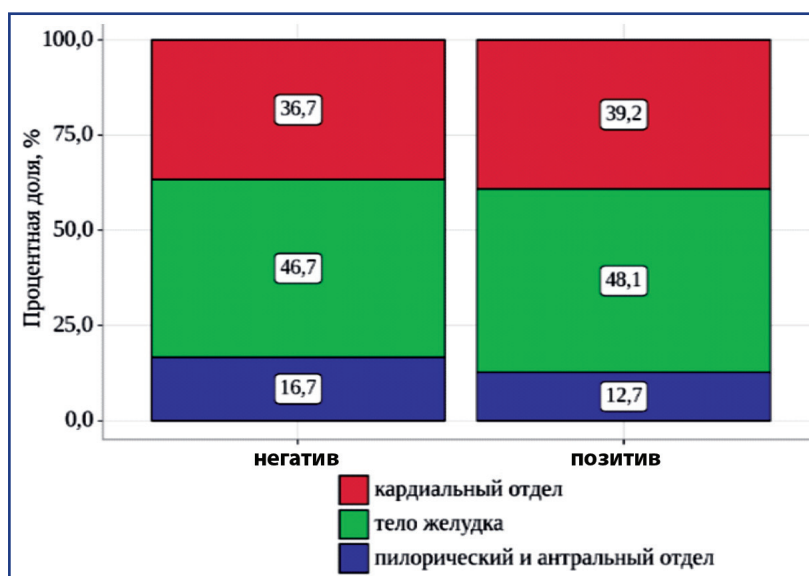


Рисунок 3 – Анализ показателя «Локализация (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)»

Таблица 6 – «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» при раке желудка в зависимости от гистопатологической дифференцировки опухоли (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)»

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)		p
		негатив	позитив	
Гистопатологическая дифференцировка (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)	G1	2 (6,7)	2 (2,5)	0,039*
	G2	12 (40,0)	15 (19,0)	
	G3	7 (23,3)	39 (49,4)	
	G4	9 (30,0)	23 (29,1)	

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

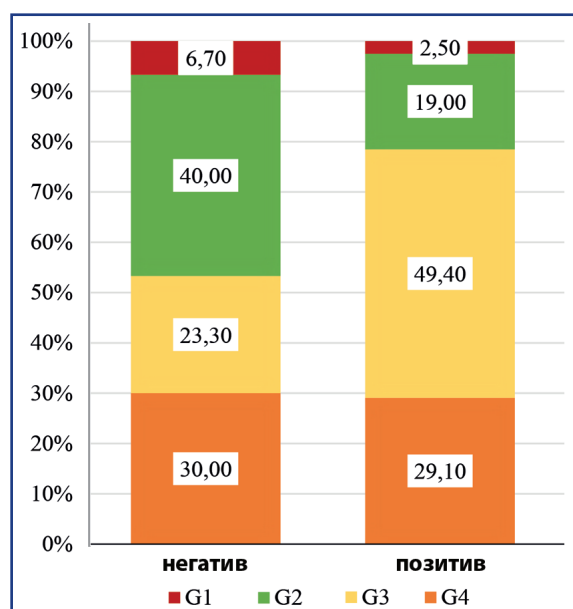


Рисунок 4 – Анализ показателя «Гистопатологическая дифференцировка (высокая – G1, средняя – G2, низкая – G3, недифференцируемый – G4)» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)»

При сравнении показателя «Стадии pTNM» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» не удалось установить

статистически значимых различий (p = 0,894) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 7, рисунок 5).

Таблица 7 – «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)» при раке желудка в зависимости от стадии опухоли по классификации pTNM

Показатель	Категории	Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)		p
		негатив	позитив	
Стадии pTNM	I	2 (6,7)	4 (5,1)	0,894
	II	13 (43,3)	32 (40,5)	
	III	15 (50,0)	43 (54,4)	

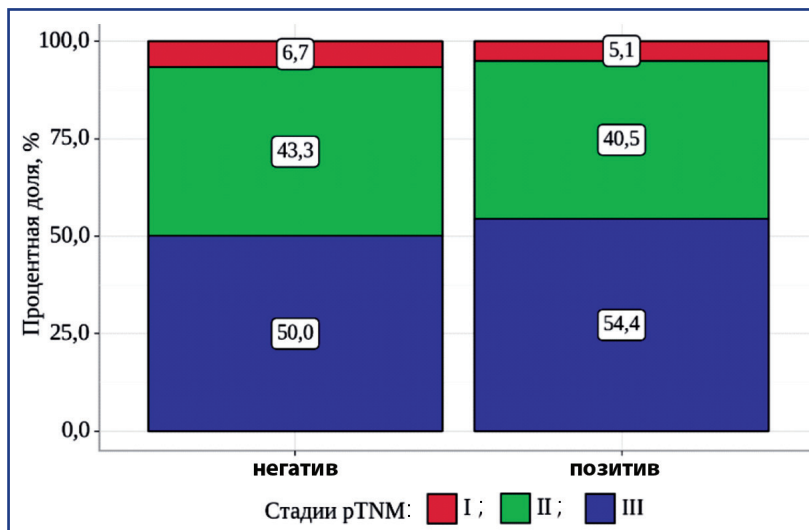


Рисунок 5 – Анализ показателя «Стадии pTNM» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67 (негатив – 1, позитив – 2)»

Обсуждение: В настоящем исследовании изучалась экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 при РЖ у пациентов с целью получения информации о патогенезе и поиска прогностического биомаркера для этой агрессивной карциномы.

ИГХ методы занимают важное место в современной диагностической онкоморфологии и представляют собой фундаментальный молекулярный метод. ИГХ предоставляет информацию о степени экспрессии различных генов пролиферации и апоптоза в морфологии ткани, об особенностях гистогенеза опухолей, что позволяет определить прогноз двадцати пяти течений заболевания. При этом ИГХ метод является вспомогательным, требующим высокого уровня критической интерпретации в контексте с многими другими данными, в том числе с клиническими [10, 11].

Консенсусный диагноз с использованием поверхностной экспрессии маркера Ki-67 в качестве вспомогательного маркера при дисплазии низкой степени злокачественности помогает идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования дисплазии до высокой степени и аденокарциномы пищевода.

Предотвращение РЖ остается приоритетом, поэтому пациентов с более высоким риском следует обследовать для раннего выявления и химиопрофилактики. Исследователи кратко суммировали наиболее важные аспекты РЖ, которые включают эпидемиологию, факторы риска, классификацию, диагностику, профилактику и лечение. [12]. Однако многие вопросы тактики и стратегии остаются предметом активных дискуссий и клинических исследований. Как отметили Liu и др., новый показатель ИГХ оценки по маркерам – маркер микросателлитной нестабильности (MSI), транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл (P53) и белок пролиферативной ак-

тивности (Ki-67) (MSI-P53-Ki-67) позволяет эффективно прогнозировать послеоперационный показатель общей выживаемости и безрецидивной выживаемости у пациентов с РЖ, стратифицировать по риску послеоперационных пациентов и выявлять послеоперационных пациентов высокого риска для более точного их ведения [13]. Существует тесная корреляция между степенью дифференцировки опухоли и показателем Ki-67 ($p < 0,001$) [14]. В исследованиях Solhjo et al. взаимосвязь между Ki-67 и степенью заболевания была значимой ($p = 0,03$), но взаимосвязь между Ki-67 и локализацией опухоли ($p = 0,3$), типом патологии ($p = 0,3$) и стадией опухоли ($p = 0,4$) не была значимой [15]. В наших исследованиях большее количество опухолей расположено в теле желудка (47,7%), за которым следует кардиальный отдел (38,5%) и затем антральный отдел (13,8%). Это не согласуется с данными Pranjali et al., в чьем исследовании опухоль в основном была расположена в антральном или пилорическом отделе. В исследовании приняли участие 57 больных с аденокарциномой желудка, средний возраст 56,12 года. Не было обнаружено значимой корреляции CDX2 и Ki-67 с клиническими, общими и микроскопическими параметрами, за исключением местоположения опухоли и глубины инвазии. Ими обнаружена значительная корреляция между CDX2 ($p = 0,04$) и Ki-67 ($p = 0,03$) с расположением опухоли. Глубина опухолевой инвазии значимо связана с Ki-67 ($p = 0,013$). Никакой значимой связи между CDX2 и Ki-67 не наблюдалась [16].

Настоящее исследование показало значимость статистической корреляции между уровнем Ki-67 и гистопатологической степенью дифференцировки РЖ ($p = 0,039$). Эти результаты согласуются с El-Gendi et al. [17], которые обнаружили, что «высокий уровень экспрессии Ki-67 был достоверно связан с более высокой

степенью злокачественности опухоли». При этом, Luo et al. сообщили, что высокая экспрессия Ki-67 может служить прогностическим биомаркером плохого прогноза у пациентов с РЖ. Стратификация по экспрессии Ki-67 может быть фактором выбора терапевтического режима и комплексного лечения [18].

Исследование Altabrouk et al. показало статистически значимую корреляцию повышенной экспрессии Ki-67 с расположением опухолей на дне и в теле желудка, а также с наличием отдаленных метастазов. Также установлена статистически значимая корреляция между более высоким средним процентом Ki-67-положительных клеток и наличием аденокарциномы pT1 с локо-регионарным рецидивом ($p < 0,001$, $p = 0,02$). Более высокий процент экспрессии Ki-67 был обнаружен в случаях аденокарциномы III степени и случаях с положительной перинеуральной инвазией по сравнению с другими случаями, однако корреляция была статистически недостоверной [19]. Этот показатель согласуется с полученными нами данными. В наших исследованиях при сравнении показателя «Стадии pTNM» в зависимости от показателя «Экспрессия Ki-67» тоже не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,894$), при этом уровень экспрессии был выше при РЖ степени III.

Заключение: В результате анализа экспрессии Ki-67 при РЖ была установлена взаимосвязь между экспрессией Ki-67 и степенью гистопатологической дифференцировки опухоли ($p = 0,039$), что помогает выявлять пациентов с агрессивными опухолями, нуждающихся в адьювантной терапии. 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 таргетной терапии при РЖ основана на результатах гистологических и ИГХ исследований содержимого опухолевого материала. При этом клеточная пролиферация демонстрирует степень злокачественности опухоли.

Список использованных источников:

1. Тасжанов Р.С., Игисинов Н.С., Кожахметов С.К., Кобландин С., Игисинова Г.С., Билялова З.А., Кульмирзаева Д.М. Динамика некоторых показателей онкологической служ-бы при раке желудка в Казахстане // Медицина (Алматы). – 2020. – № 1-2 (211-212). – С. 21-25 [Tashtanov R.S., Iginisov N.S., Kozhahmetov S.K., Koblandin S., Iginisova G.S., Biljalova Z.A., Kul'mirzaeva D.M. Dinamika nekotorykh pokazatelej onkologicheskoi sluzhby pri rake zheludka v Kazahstane. Medicina (Almaty). – 2020. – № 1-2 (211-212). – S. 21-25 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-21-25>
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Stomach Fact Sheet. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
3. Михалёва Л.М., Бирюков А.Е., Полянко Н.И. Предраковые поражения и ранний рак желудка: современные клинико-морфологические данные // Клиническая медицина. – 2017. – №95(100). – С. 881-887 [Mixaleva L.M., Biryukov A.E., Polyanko N.I. Precancerous lesions and early gastric cancer: modern clinical-morphological data // Clinical medicine. – 2017. – №95(100). – S. 881-887 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/predrakovyie-porazheniya-i-ranniy-rak-zheludka-sovremennye-kliniko-morfologicheskie-dannye>
4. Жылкайдарова А.Ж. Оценка динамики показателей заболеваемости и смертности от рака желудка в Казахстане за 2004-2014 годы // Онкология и радиология Казахстана. – 2017. – №1(43). – С. 12-20 [Jylkaidarova A. Zh. Otsejka dinamiki pokazatelej zabolevaemosti i smertnosti ot raka jelydka v Kazahstane za 2004-2014 gody // Onkologija i radiologija Kazahstana. – 2017. – №5(43). – S.12-20 (in Russ.)]. https://oncojournal.kz/docs/2017.1.43_02.pdf
5. Об утверждении комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы. Пост-е Прав-ва Республики Казахстан от 29 июня 2018

года №395, с изм. по сост. на 29.12.2020 [Ob utverzhenii Kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazahstan na 2018-2022 gody. Post-e Prav-e Respubliki Kazahstan ot 29 iyunya 2018 goda №395, s izm. po sost. na 29.12.2020 (in Russ.)]. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35255787&pos=4-88#pos=4-88

6. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы. Пост-е Прав-ва Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874 [Ob utverzhenii Kompleksnogo plana po borbe s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazahstan na 2023-2027 gody. Post-e Prav-va Respubliki Kazahstan ot 5 oktyabrya 2023 goda № 874 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>

7. Самханбаев А.З., Тажимурадов Р.Т., Жанабаев Н.С., Аннаоразов Ы.А., Илес Н.Т., Тагаров У.Х., Ескендіров Б.Б. Эффективность применения комплексных методов исследования для выявления в ранних признаках малигнизации при предраковых заболеваниях желудка // Вестник КазНМУ. – 2019. – №1. – С. 128-132 [Sathanbaev A.Z., Tazhimuradov R.T., Zhanabaev N.S., Annaorazov Y.A., Iles N.T., Tagarov U.H., Eskendirov B.B. //Mezhdunarodnyj Kazahsko-Turekijj universitet im. H.A.Yassavi effektivnosti primeneniya kompleksnyh metodov issledovaniya dlya vyyavleniya v rannih priznakov malignizacii pri predrakovyih zabolevaniyah zheludka // Vestnik KazNMU. – 2019. – №1. – S. 128-132 (in Russ.)]. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2019/04/Vestnik-KazNMU-№1-2019-3.pdf>

8. 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 (Review) // Oncol. Let. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 17-29. <https://doi.org/10.3892%2Fol.2019.11078>

9. Мыльников А.Г., Климов А.Е., Курбаниёзов Т.Ш., Буймestру Н.В., Черняева А.А., Гусарова Т.А. Экстренная тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного метастазами рака почки в поджелудочную железу // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27, №2. – С. 246-253 [Myl'nikov A.G., Klimov A.E., Kurbanniyozov T.Sh., i dr. Ekstrennaya totalnaya duodenopankreatektomiya po povodu profuznogo zheludochno-kishechnogo krvotocheniya, vyzvanogo metastazami raka pochki v podzhe'ludochnyuyu zhelezu // Vestnik RUDN. Seriya: Medicina. – 2023. – T. 27, №2. – S. 246-253 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253>.

10. Луньков А.Е., Гладили Ю.А., Ибрагимова К.Е. Исследование зависимости размеров измеряемых микроскопических объектов от положения плоскости среза // Морфологические ведомости. – 2019. – №27(4). – С. 55-60 [Lunkov A.E., Gladilin Yu.A., Ibragimova K.E. //Issledovanie zavisimosti razmerov izmeryaemyh mikroskopicheskikh obektov ot polozheniya ploskosti sreza. Morfologicheskie vedomosti. – 2019. – №27(4). – S. 55-60 (in Russ.)]. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).04.55-60](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).04.55-60).

11. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Мозерова Е.С. и др. Иммуногистохимия против степени патоморфоза злокачественных новообразований // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №11. – С. 108-116 [Mozerov S.A., Komin Yu.A., Mozerova E.S. i dr. Immunogistoximiya protiv stepeni patomorfoza zlokachestvennykh novoobrazovanij. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – 2016. – T. 18, №11. – S. 108-116 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogistohimiya-v-otsenke-stepeni-patomorfoza-zlokachestvennykh-novoobrazovanij>

12. 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>

13. Liu F., Wu X., Wang W., Chang J. A novel immunohistochemical score predicts the postoperative prognosis of gastric cancer patients // World J. Surg. Oncol. – 2023. – №21(1). – Art. no. 220. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03113-7>

14. Ko G.H., Go S.I., Lee W.S., Lee J.H., Jeong S.H., Lee Y.J., Hong S.C., Ha W.S. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer—the importance of depth of invasion and histologic differentiation // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96(25). – Art. no. e7181. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007181>

15. Solhjo M., Haghi A.R., Golchin N., Golchin N., Shanbazi R. Expression of E-cadherin and Ki-67 in Gastric Cancer Patients and Correlation with Clinicopathological Factors // Mathews J. Cancer Sci. – 2018. – Vol. 3(1). – Art. no. 015. <https://www.mathewsoopenaccess.com/full-text/expression-of-e-cadherin-and-ki-67-in-gastric-cancer-patients-and-correlation-with-clinicopathological-factors>

16. Pranjali C., Sulatha K., Vijaya V.M. CDX2 and Ki-67 Expression in Gastric Carcinoma and Its Association with Clinicopathological Parameters // Asian Pac. J. Cancer Biol. – Vol. 7 (3). – P. 255-263. <https://doi.org/10.31557/apjcb.2022.7.3.255-263>.

17. El-Gendi S., Talaat I., Abdel-Hadi M. HER-2/Neu Status in Gastric Carcinomas in a Series of Egyptian Patients and Its Relation to Ki-67 Expression // Open J. Pathol. – 2015. – Vol. 5 (4). – P.101-113. <http://dx.doi.org/10.4236/ojpathology.2015.54014>.

18. Luo G., Hu Y., Zhang Z., Wang P., Luo Z., Lin J., Cheng C., Yang Y. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8(30). – P. 50273-50283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17305>

19. Almarbrouk N.M., El-Maraghy M.N.E., Mohy Eldin Badr A., Meckawy G.R., Shakweer M.M. Prognostic utility of Ki-67 in gastric carcinoma // *Immunopathol. Persa*. – 2022. – Vol. 8 (1). – Art. no. e14. <https://pdfs.semanticscholar.org/c462/e6d32205fd2726f14a32a36e7d886728fd58.pdf>

АНДАТПА

АСҚАЗАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ ЖАСУША ПРОЛИФЕРАЦИЯСЫНЫҢ МАРКЕРІ (Ki-67) МЕН ЖАСЫ, ЖЫНЫСЫ, АУРУДЫҢ САТЫСЫ ЖӘНЕ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ДӘРЕЖЕСІ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

Ж.Е. Көмекбай¹, Г.А. Темирова¹

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

Өзектілігі: Асқазанның қатерлі ісігі (АҚІ) қатерлі ісік ауруының құрылымында жетекші орынды иеленуін жалғастыруда. Қатерлі жаңа түзілімдермен сырқаттанушылықты төмендету бойынша кешенді жоспардың бағыттарының бірі – жас, жыныс, аурудың сатысымен асқазан ісігіндегі Ki-67 жасушалық пролиферация маркерінің экспрессиясының арасындағы байланыс негізінде жоғары тиімді ерте диагностикуаны әзірлеу. Және иммуногистохимиялық әдістің нәтижелері бойынша ісіктердің дифференциациялану дәрежесі.

Зерттеудің мақсаты: асқазан қатерлі ісігіндегі Ki-67 маркерінің экспрессиясы мен жасы, жынысы, аурудың сатысы және ісіктердің дифференциация дәрежесі арасындағы байланысты зерттеу болды.

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

Нәтижелері: Осы зерттеу Ki-67 деңгейі мен асқазан обырының гистологиялық дәрежесі арасында маңызды статистикалық корреляцияны көрсетті ($p=0,039$). «pTNM сатысы» ($p=0,894$), «Жасы» ($p=0,664$), «Жынысы (F – I, M – 2)» ($p=0,928$), «Орналасу (кардиальды – I, дене – 2, антральды және пилорикалық – 3)» ($p=0,860$) Ki67 көрсеткіштерін салыстыру кезінде өрнек деңгейімен статистикалық маңызды корреляцияны орнату мүмкін болмады.

Қорытынды: Асқазан қатерлі ісігіндегі Ki-67 экспрессиясы мен гистологиялық дифференциация дәрежесі ($p=0,039$) арасындағы байланыс адьювантты терапияны қажет ететін агрессивті ісіктері бар науқастарды анықтауға көмектеседі.

Түйінді сөздер: Асқазан қатерлі ісігі, морфология, гистология, иммуногистохимия, Ki-67, пролиферация.

ABSTRACT

CORRELATION OF Ki-67 CELL PROLIFERATION MARKER EXPRESSION WITH AGE, SEX, DISEASE STAGE, AND TUMOR DIFFERENTIATION IN GASTRIC CANCER

Zh.E. Komekbay¹, G.A. Temirova¹

¹«West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Gastric cancer continues to lead the cancer incidence structure. One of the directions of a comprehensive plan to reduce the incidence of malignant neoplasms is the development of a highly efficient early diagnostics based on the relationship between the expression of the cell proliferation marker Ki-67 in gastric cancer with age, sex, stage of the disease and the degree of tumor differentiation according to immunohistochemical analysis.

The study aimed to study the relationship between the expression of the Ki-67 marker in gastric cancer and age, sex, stage of the disease, and the degree of tumor differentiation.

Methods: The research design is a comparative descriptive study. For the study, surgical material was used from 109 patients with gastric cancer stages 0-IIIС, obtained during gastric cancer operations from the pathology department of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University (WKMOMU) Medical Center from 2021 to 2022. Histological and immunohistochemical studies were conducted at the morphological laboratory of the Department of Histology of WKMOMU. The obtained data was statistically processed.

Results: The present study showed a significant statistical correlation between the Ki-67 level and the histopathological grade of gastric cancer ($p=0.039$).

The indicators such as 'pTNM stage' ($p=0.894$), 'Age' ($p=0.664$), 'Sex (F – I, M – 2)' ($p=0.928$), and 'Tumor localization (cardiac – I, body – 2, antral and pyloric – 3)' ($p=0.866$) did not statistically significantly correlated with the Ki-67 expression level.

Conclusions: The relationship between Ki-67 expression and histopathological grade ($p=0.039$) in gastric cancer helps identify patients with aggressive tumors that require adjuvant therapy.

Keywords: gastric cancer, morphology, histology, immunohistochemistry, Ki 67, proliferation.

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», Ақтөбе, Республика Қазақстан, тел. +77012430772, e-mail: Zhanat.ru@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-1075-5680;
Темирова Г.А. (корреспондирующий автор) – к.м.н., профессор кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Ақтөбе, Республика Қазақстан, тел. +77011488810, e-mail: gulnara_acnara@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0186-2465.

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