

УДК 616-006.04

https://doi.org/10.33619/2414-2948/123/27

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА MMR-БЕЛКОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

- ©**Кудайбергенова И. О.**, ORCID: 0000-0003-3007-8127, SPIN-код: 8107-2508, д-р мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, k_io2403@mail.ru
- ©**Чакеев И. Ш.**, ORCID: 0000-0001-7821-9000, SPIN-код: 9499-9910, канд. мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, isk17c@yandex.ru
- ©**Осомбаев М. Ш.**, ORCID: 0009-0008-9443-6003, канд. мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан
- ©**Кемельбекова А. К.**, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек Кыргызстан, aynura.kemelbekova@mail.ru
- ©**Камчибекова А. К.**, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, aigerimkam28@gmail.com
- ©**Асаналиева А. Б.**, ORCID: 0000-0001-7340-4573, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, asanalieva.adelya@gmail.com

IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF MMR PROTEINS AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF COLON CARCINOMAS

- ©**Kudaibergenova I.**, ORCID: 0000-0003-3007-8127, SPIN-code: 8107-2508, Dr. habil., Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, k_io2403@mail.ru
- ©**Chakeev I.**, ORCID: 0000-0001-7821-9000, Ph.D., Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, isk17c@yandex.ru
- ©**Osombaev M.**, ORCID: 0009-0008-9443-6003, Ph.D., Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan
- ©**Kemelbekova A.**, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, aynura.kemelbekova@mail.ru
- ©**Kamchibekova A.**, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, aigerimkam28@gmail.com
- ©**Asanalieva A.**, ORCID: 0000-0001-7340-4573, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, asanalieva.adelya@gmail.com

Аннотация. Цель исследования — определить частоту микросателлитной нестабильности (МСН) при карциномах толстой кишки, охарактеризовать морфологические особенности dMMR/MSI-H опухолей и оценить их диагностическую и прогностическую значимость. Проведён ретроспективный анализ 43 случаев колоректального рака. Оценивали морфологические параметры (муцинозный компонент, медуллярный тип, Crohn-подобную реакцию, TILs, tumor budding), иммуногистохимическую экспрессию MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6. Частота dMMR составила 18,6%. MSI-H опухоли чаще локализовались в правых отделах, характеризовались низкой степенью дифференцировки, выраженными TILs и Crohn-подобной лимфоидной реакцией. Уровень budding преобладал Bd1, что коррелировало с благоприятным биологическим профилем. Полученные результаты согласуются с международными данными и подчёркивают необходимость обязательного включения MMR-панели в рутинную диагностику КРР.

Abstract. The study aimed to determine the frequency of microsatellite instability (MSI) in colorectal carcinomas, characterize morphological features of dMMR/MSI-H tumors, and assess their diagnostic and prognostic value. A retrospective analysis of 43 colorectal cancer cases was performed. Morphological parameters (mucinous component, medullary type, Crohn-like reaction, TILs, tumor budding) and immunohistochemical expression of MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 were evaluated. The frequency of dMMR was 18,6%. MSI-H tumors were more frequently right-sided, showed low/intermediate differentiation, pronounced TILs and Crohn-like lymphoid reaction. Tumor budding was predominantly Bd1, consistent with a favorable biological profile. The findings support the necessity of routine MMR testing in colorectal cancer diagnostics.

Ключевые слова: колоректальный рак, микросателлитная нестабильность, система репарации несоответствий ДНК, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, иммуногистохимия, морфологические признаки.

Keywords: colorectal cancer, microsatellite instability, DNA mismatch repair system, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, immunochemistry, morphological signs.

Колоректальный рак (КРР) остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований во всём мире [1, 2].

Согласно современным представлениям, КРР является гетерогенным заболеванием, развивающимся по нескольким молекулярно-генетическим путям, среди которых важное место занимает путь микросателлитной нестабильности (МСН). МСН обусловлена нарушением работы системы репарации несоответствий ДНК (mismatch repair, MMR), в которую входят белки MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 и ряд других. Герминальные мутации в генах MMR лежат в основе синдрома Линча, тогда как в спорадических опухолях дефект MMR чаще связан с эпигенетической инактивацией промотора MLH1 и сопутствующей мутацией BRAF V600E [3, 4].

Опухоли с высоким уровнем МСН (МСН-Н) составляют около 10–15% спорадических карцином толстой кишки и большинство опухолей при синдроме Линча. Для них описан характерный морфологический фенотип: локализация в правых отделах ободочной кишки, низкая или промежуточная степень дифференцировки, медулярное или муцинозное строение, выраженные опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и Crohn-подобная лимфоидная реакция[4–6].

С практической точки зрения, определение статуса МСН/дефекта MMR необходимо для идентификации пациентов с синдромом Линча и последующего генетического консультирования семьи, прогностической стратификации (опухоли с МСН-Н ассоциированы с более благоприятным прогнозом на ранних стадиях), а также предикции ответа на иммунотерапию ингибиторами PD-1/PD-L1, так как dMMR/MSI-H-опухоли демонстрируют высокую чувствительность к данным препаратам[7, 8].

Молекулярные методы (PCR-панели микросателлитов, NGS) считаются «золотым стандартом» определения МСН, но в рутинной практике наиболее широко используется иммуногистохимическое исследование экспрессии MMR-белков, отличающееся высокой чувствительностью и специфичностью и рекомендованное международными руководствами для скрининга всех случаев КРР [9, 10].

Несмотря на большое количество работ, вопросы сопоставления ИГХ-статуса MMR с детально описанными морфологическими характеристиками опухоли в конкретных популяциях остаются актуальными. Это особенно важно для регионов, где частота МСН,

структура морфологических вариантов КРР и доступность молекулярных методов могут отличаться от данных крупных западных когорт.

Цель настоящего исследования — оценить частоту МСН-ассоциированных карцином толстой кишки по данным ИГХ-анализа белков системы MMR и выявить морфологические признаки, ассоциированные с дефектом репарации несоответствий ДНК в выборке пациентов в Кыргызской республике.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. В анализ включены 43 пациента с верифицированной карциномой толстой кишки, оперированных в НЦОиГ МЗ КР в период с 2023 по 2024 гг. Критерии включения: наличие архивного материала FFPE, первичная резекция опухоли до начала системного лечения, наличие клинико-патологических данных (стадия, локализация, возраст, пол). Критерии исключения: рецидивные опухоли, биопсийный материал без радикальной резекции, низкое качество фиксации.

Все препараты пересмотрены двумя независимыми патологоанатомами. Проводилась оценка локализации опухоли (правая/левая ободочная кишка, прямая кишка); гистологического типа согласно классификации ВОЗ (5-е издание)[11]: аденокарцинома NOS, муцинозная аденокарцинома, медуллярная карцинома и др.; степени дифференцировки (G1–G3) по доле железистых структур; наличия и доли муцинозного компонента (>50%); опухолевого типа роста (инфильтративный/экспансивный); выраженности TILs (балльная шкала, например 0–3); наличия Crohn-подобной лимфоидной реакции (≥ 3 лимфоидных агрегатов на $4\times$ в подлежащей стенке); наличия и степени budding (по рекомендациям ITBCC). Стадирование опухолей проводили по системе TNM [12].

ИГХ-исследование выполнено на серийных срезах FFPE-блоков толщиной 4-5 мкм панели антител: anti-MLH1 (клон ES05), anti-PMS2 (клон EP 51), anti-MSH2 (клон FE 11), anti-MSH6 (клон EP 49). В качестве системы детекции использовался Dako REAL Detection System, AP-RED. Протокол окраски соответствовал инструкции производителя.

Оценка проводилась вслепую относительно клинических данных. Отсутствие или резкое снижение ядерного окрашивания опухолевых клеток при сохранении экспрессии в строме, лимфоцитах и нормальном эпителии расценивалось как потеря экспрессии соответствующего белка (deficient MMR — dMMR). Сохранённая экспрессия всех четырёх белков — как профицитная (pMMR).

Результаты и обсуждение

В исследование включены 43 пациента (55,8% мужчин, 44,2% женщин), медианный возраст составил 61 год (интервал 34-79). Опухоли локализовались в правых отделах у 62%, в левых — у 38%, в прямой кишке — у 46,5%. Аденокарцинома NOS выявлена в 76,7% случаев, муцинозная аденокарцинома — в 23,3%. Большинство опухолей имели стадию II–III по TNM.

Профицитная экспрессия всех четырёх белков (pMMR) отмечена в 72,1% (n=31) опухолей. Потеря экспрессии всех белков (dMMR) — в 18,6% (n=8).

Опухоли с dMMR статистически значимо чаще локализовались в правых отделах толстой кишки (62% vs 38% при pMMR); имели муцинозный компонент, демонстрировали медуллярный тип строения, характеризовались выраженными TILs. Степень budding у dMMR-опухолей была ниже, чем у pMMR, что согласуется с более экспансивным типом роста и меньшей склонностью к локальному инвазивному распространению (Рисунок).

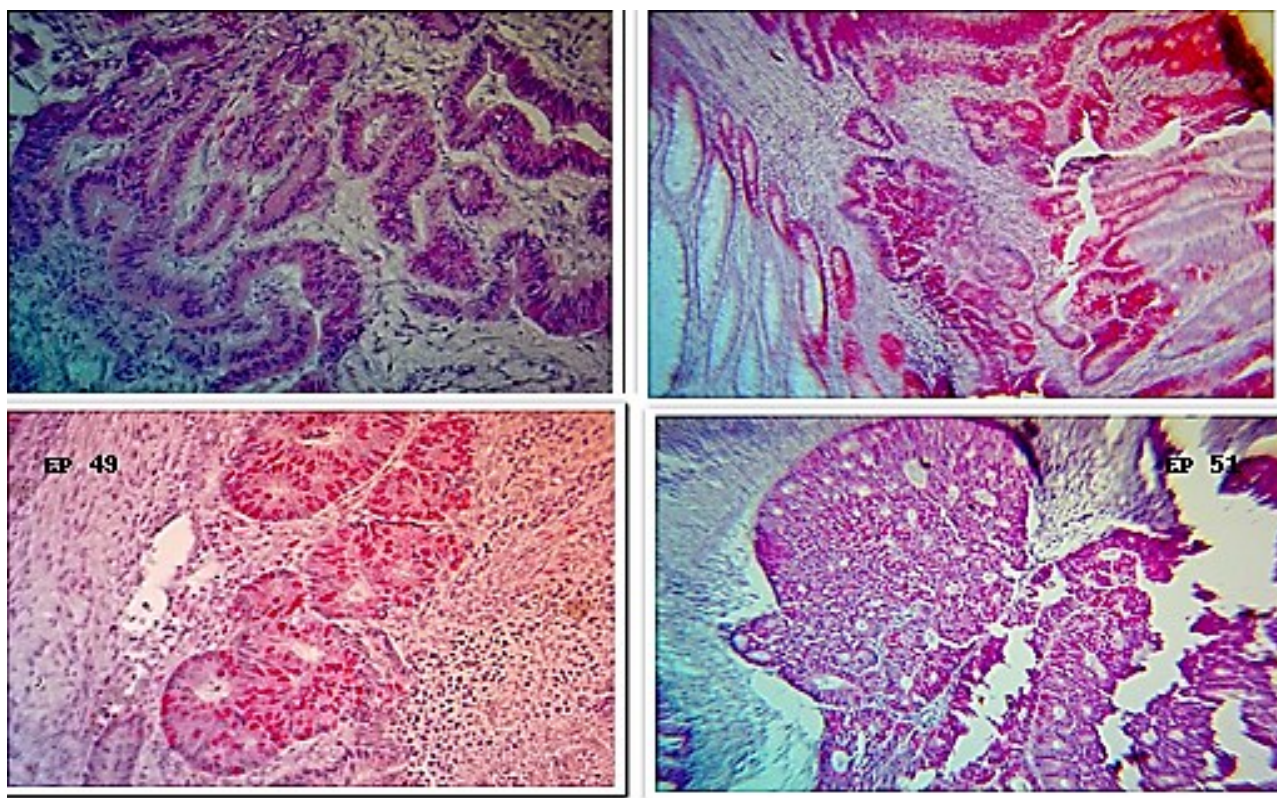


Рисунок. Экспрессия белков MMR (положительная реакция – pMMR)

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что доля dMMR/MSI-H-опухолей в выборке пациентов Кыргызской республики составила 18,6%, что сопоставимо с данными крупнейших популяционных серий, где частота МСН-Н КРР варьирует от 10% до 15%. Полученные морфологические характеристики dMMR-опухолей — преобладание правосторонней локализации, медуллярного и/или муцинозного строения, выраженных TILs и Crohn-подобной лимфоидной реакции — согласуются с классическим фенотипом MSI-H карцином толстой кишки, описанным в ряде работ.

Результаты подчёркивают, что морфологическая оценка остаётся важным инструментом предварительного отбора случаев для МСН-тестирования, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Тем не менее, эффективность одной лишь морфологической оценки недостаточна из-за субъективности и возможных ложно-отрицательных и ложно-положительных заключений. В этой связи оптимальным подходом представляется сочетание стандартизированной морфологической оценки и универсального ИГХ-скрининга MMR-белков.

В соответствии с международными рекомендациями (NCCN, CAP и др.) целесообразно внедрение универсального ИГХ-скрининга MMR-белков во всех случаях колоректального рака, что позволяет систематически выявлять пациентов с подозрением на синдром Линча, выделять когорту больных с MSI-H/dMMR-опухолями, потенциально чувствительными к терапии ингибиторами PD-1/PD-L1, а также уточнять прогноз, особенно на ранних стадиях заболевания.

Особый интерес представляет сопоставление ИГХ-статуса MMR с Ki-67, p53, мутационным статусом KRAS/BRAF и другими маркерами, что может стать перспективным направлением дальнейших исследований. Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер, ограниченный объем выборки, а также отсутствие молекулярного подтверждения МСН. В будущем целесообразно проведение многоцентровых исследований с включением расширенных панелей маркеров и сопоставлением с ответом на терапию.

Заключение

1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 является информативным методом скрининга микросателлитной нестабильности в карциномах толстой кишки и может быть внедрено в рутинную практику патологоанатомической лаборатории.

2. Опухоли с dMMR/MSI-H-фенотипом в нашей выборке характеризуются типичным морфологическим профилем: преобладанием правосторонней локализации, медуллярным и/или муцинозным строением, выраженными TILs и Crohn-подобной лимфоидной реакцией, более низкой частотой поражения лимфатических узлов.

3. Выявление dMMR/MSI-H-статуса имеет важное прогностическое и предиктивное значение, позволяя выделять пациентов с возможным синдромом Линча и определять кандидатов для иммунотерапии ингибиторами контрольных точек.

4. Комбинация стандартизованной морфологической оценки и ИГХ-статуса MMR должна стать неотъемлемой частью комплексного патологического отчёта при колоректальном раке.

Список литературы:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. 2021. V. 71. №3. P. 209-249.

2. Каприн А. Д., Старинский В. В. Злокачественные опухоли в России. М., 2023.

3. Dunne P. D., Arends M. J. Molecular pathological classification of colorectal cancer — an update // Virchows Archiv. 2024. V. 484. №2. P. 273-285. <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03746-3>

4. Румянцева М. Б., Авдалян А. М., Иванов А. А., Проценко Д. Н., Бакланова Т. Н. Значение опухолевого микроокружения и молекулярно-биологических параметров в оценке прогноза заболевания у больных раком желудка на ранних стадиях // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023. Т. 12. №4. С. 78-85. <https://doi.org/10.17116/onkolog20231204178>

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. 2024.

6. Bartley A. N., Mills A. M., Konnick E., Overman M., Ventura C. B., Souter L., Broaddus R. R. Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: guideline from the College of American Pathologists in collaboration with the Association for Molecular Pathology and Fight Colorectal Cancer // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2022. V. 146. №10. P. 1194-1210. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0632-CP>

7. Chen K., Collins G., Wang H., Toh J. W. T. Pathological features and prognostication in colorectal cancer // Current Oncology. 2021. V. 28. №6. P. 5356-5383. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060447>

8. Молчанов А. Д., Андрианов А. С., Васильева А. С., Буре И. В., Кузнецова Е. Б., Алексеева Е. А., Немцова М. В. Микросателлитная нестабильность у российских больных с

раком желудка // Медицинская генетика. 2024. Т. 23. №3. С. 31-37. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.03.31-37>

9. Le D. T., Uram J. N., Wang H., Bartlett B. R., Kemberling H., Eyring A. D., Diaz Jr L. A. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // New England Journal of Medicine. 2015. V. 372. №26. P. 2509-2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>

10. Цуканов А. С., Демидова И. А., Цаур Г. А., Друй А. Е., Ольшанская Ю. В., Кекеева Т. В., Имянитов Е. Н. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69. №1. С. 7-14. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>

11. Nagtegaal I. D., Odze R. D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Cree I. A. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Histopathology. 2019. V. 76. №2. P. 182. <https://doi.org/10.1111/his.13975>

12. Brierley J. D. et al. (ed.). TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2025.

References:

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

2. Каприн А. Д., Старинский В. В. Злокачественные опухоли в России. М., 2023.

3. Dunne, P. D., & Arends, M. J. (2024). Molecular pathological classification of colorectal cancer — an update. *Virchows Archiv*, 484(2), 273-285. <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03746-3>

4. Rumyantseva, M. B., Avdalyan, A. M., Ivanov, A. A., Protsenko, D. N., & Baklanova, T. N. (2023). Znachenie opukholevogo mikrokruzheniya i molekulyarno-biologicheskikh parametrov v otsenke prognoza zabolevaniya u bol'nykh rakom zheludka na rannikh stadiyakh. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 12(4), 78-85. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog20231204178>

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. 2024.

6. Bartley, A. N., Mills, A. M., Konnick, E., Overman, M., Ventura, C. B., Souter, L., ... & Broaddus, R. R. (2022). Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: guideline from the College of American Pathologists in collaboration with the Association for Molecular Pathology and Fight Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 146(10), 1194-1210. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0632-CP>

7. Chen, K., Collins, G., Wang, H., & Toh, J. W. T. (2021). Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Current Oncology*, 28(6), 5356-5383. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060447>

8. Molchanov, A. D., Andrianov, A. S., Vasil'eva, A. S., Bure, I. V., Kuznetsova, E. B., Alekseeva, E. A., & Nemtsova, M. V. (2024). Mikrosatellitnaya nestabil'nost' u rossiiskikh bol'nykh s rakom zheludka. *Meditinskaya genetika*, 23(3), 31-37. (in Russian). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.03.31-37>

9. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., ... & Diaz Jr, L. A. (2015). PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509-2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>

10. Tsukanov, A. S., Demidova, I. A., Tsaur, G. A., Drui, A. E., Ol'shanskaya, Yu. V., Kekeeva, T. V., ... & Imyaninov, E. N. (2023). Diagnostika sindroma Lincha u onkologicheskikh patsientov: pozitsiya Mezhregional'noi organizatsii molekulyarnykh genetikov v onkologii i onkogematologii. *Voprosy onkologii*, 69(1), 7-14. (in Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>

11. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., ... & Cree, I. A. (2019). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
12. Brierley, J. D., Van Eycken, E., Rous, B., & Giuliani, M. (Eds.). (2025). *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons.

Поступила в редакцию
09.12.2025 г.

Принята к публикации
17.12.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Кудайбергенова И. О., Чакеев И. Ш., Осомбаев М. Ш., Кемельбекова А. К., Камчибекова А. К., Асаналиева А. Б. Иммуногистохимическая оценка MMR-белков и морфологические особенности карцином толстой кишки // Бюллетень науки и практики. 2026. Т. 12. №2. С. 231-237. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/123/27>

Cite as (APA):

Kudaibergenova, I., Chakeev, I., Osombaev, M., Kemelbekova, A., Kamchibekova, A., & Asanalieva, A. (2026). Immunohistochemical Assessment of MMR Proteins and Morphological Features of Colon Carcinomas. *Bulletin of Science and Practice*, 12(2), 231-237. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/123/27>