

## **Экспрессия различных иммуногистохимических маркеров в аденомах и раке прямой кишки**

*УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»  
ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и  
экологии человека»*

Введение. Профилактика рака прямой кишки (РПК) является одной из актуальных проблем онкологии. В настоящее время значение аденом прямой кишки в развитии РПК подтверждено на клинико-морфологическом, молекулярно-биологическом и генетическом уровнях [1]. Морфологическим эквивалентом предраковых изменений в аденомах является дисплазия. Для оценки потенциала малигнизации аденом используются различные методы, в том числе иммуногистохимические. Маркером пролиферативной активности является иммуногистохимически определяемый антиген Ki-67, который выявляется во всех стадиях клеточного цикла, кроме G0. Экспрессия Ki-67 в высокодифференцированных аденокарциномах прямой кишки (grade 1) значительно больше, чем в ворсинчатых аденомах с различной степенью дисплазии. По данным ряда авторов, экспрессия p53 обнаруживается в 65% случаев колоректального рака (КРК). При этом пролиферативная активность Ki-67 при КРК составила 55% и обратно коррелировала со степенью дифференцировки опухоли. Высокая пролиферативная активность опухоли (более 70%) в большинстве случаев сочеталась с экспрессией p53 [2]. Гиперэкспрессия p53 играет значительную роль в развитии РПК и выявляется в 43,4- 65 % случаев, в то же время гиперэкспрессия p53 в аденомах встречается значительно реже и выявляется непостоянно [1,2,3].

Известно, что антиген-представляющие дендритические клетки (ДК), экспрессирующие белок S 100, а также опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ), экспрессирующие CD 68, играют важную роль в клеточном противоопухолевом иммунном ответе. Наличие данных клеток коррелирует с увеличением выживаемости при РПК [4]. В 17,7% случаев при РПК определяются рассеянные хромогранин А-позитивные клетки, которые могут встречаться в виде скоплений и составляют менее 10% паренхиматозных опухолевых клеток. Повышенное количество хромогранин А- позитивных клеток в РПК ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, в то же время роль и частота встречаемости подобных клеток в аденомах прямой кишки изучены недостаточно. По данным ряда авторов, повышенное количество CD3+ , CD20+ , IgA+ клеток в ткани РПК связаны с хорошим прогнозом [5] .

Цель исследования – сравнительный анализ экспрессии некоторых иммуногистохимических маркеров в аденомах прямой кишки и при РПК. Материалы и методы. Проведено исследование 20 случаев тубулярно-ворсинчатых и ворсинчатых аденом прямой кишки (ВАПК) с дисплазией эпителия 2-й степени после эндоскопической аденомэктомии в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере (ГОКОД), а также

исследование операционного материала 16 больных РПК ( I-III стадии), которые были радикально оперированы в ГОКОД с 1996 по 2001 годы. Гистологически все опухоли имели строение аденокарциномы (grade 1-3).

Иммуногистохимическим методом определялась экспрессия CD20, Ki-67, p53, CD68 , Chromogranin A с использованием моноклональных мышиных антител, соответственно, клоны L26, MIB-1, DO-7, PG-M1, DAK-A3 корпорации «DAKO Citomation». Использовались также поликлональные кроличьи антитела S100 , IgA, CD3 и визуализирующая система LSAB-2 корпорации « DAKO Citomation». Показатели экспрессии Ki-67 и p53 выражали в процентах, остальные маркеры – на единицу площади. Обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, USA ). Вычисляли среднее значение показателя, ошибку среднего арифметического, для статистической обработки результатов использовали U-тест Манна-Уитни.

Результаты исследования.

Проведенное исследование показало статистическую значимость всех используемых иммуногистохимических маркеров. Результаты определения экспрессии иммуногистохимических маркеров представлены в таблице 1.

Таблица 1- Экспрессия некоторых иммуногистохимических маркеров у пациентов с аденомами прямой кишки и больными РПК

Показатель	Вид опухоли		p-level
	Аденомы	РПК	
CD3	93,82±5,86	65,91±1,99	0,005
CD20	61,75±3,15	2,83±0,32	0,001
Ki-67	20,90±1,80	43,89±3,42	0,001
P53	10,10±1,83	41,52±6,48	0,001
IgA	84,90±1,74	28,69±2,76	0,001
CD68	103,05±3,27	129,19±9,04	0,004
S100	18,34±0,82	8,86±0,22	0,001
Chromogranin A	0,13±0,01	4,78±0,68	0,001

Так, индекс метки пролиферативной активности, определяемый по экспрессии Ki-67 и выражаемый в процентах, в тканях РПК был в 2 раза выше по сравнению с ВАПК ( $p < 0,001$ ). Уровень экспрессии мутированного протеина апоптоза p53, гиперэкспрессия которого по мнению большинства авторов, является фактором неблагоприятного прогноза при РПК [2,3,4], превысил таковой в ВАПК более чем в 4 раза ( $p < 0,001$ ).

Особый интерес представляло изучение показателей местного противоопухолевого иммунитета. Так, содержание антиген- представляющих ДК (S-100-позитивных) в ВАПК более чем в два раза превышал аналогичный показатель при РПК ( $p < 0,001$ ). Количество опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68+) в тканях РПК значимо превышала аналогичные показатели в тканях ВАПК ( $p < 0,004$ ). При изучении показателей местного Т- и В-

клеточного иммунитета выявлены следующие закономерности: содержание Т-лимфоцитов (CD3+) и В-лимфоцитов (CD20+) в тканях РПК было значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями в тканях ВАПК, соответственно ( $p < 0,005$  и  $p < 0,001$ ). Содержание IgA в тканях ВАПК было больше, чем в тканях РПК ( $p < 0,001$ ). Показатель экспрессии Chromogranin A в тканях РПК был значимо больше, чем в тканях ВАПК ( $p < 0,001$ ).

#### Выводы

1. Ткани РПК характеризуются существенными изменениями показателей местного иммунитета, что проявляется в подавлении Т- и В-клеточного звена, снижении уровня секреции IgA, уменьшении количества ДК и увеличении количества ОАМ.
2. Одной из особенностей канцерогенеза при РПК является увеличение в тканях опухолей количества Chromogranin A-позитивных клеток с нейроэндокринной дифференцировкой.
3. Полученные данные позволяют при дальнейших исследованиях проводить дифференциальную диагностику между РПК и предопухоловой патологией прямой кишки.

#### Литература

1. Особенности пролиферативной активности в аденомах и раке толстой кишки / А. Ф. Лазарев [и др.] // Рос.онкол.журнал. 2005. № 5. С. 23–26.
2. Прогностическое значение маркеров пролиферативной активности и апоптоза при аденоматозном полипозе и колоректальном раке / О. Н. Касьяненко [и др.] // Сахаровские чтения 2008 года: экологические проблемы XXI века: материалы 8-й Междунар. науч. конф., 22–23 мая 2008 г., г. Минск, Республика Беларусь / под ред. С. П. Кундаса. Минск: МГЭУ им А. Д. Сахарова, 2008. С. 63.
3. Expression of p53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic features / M. R. Ghavam-Nasiri [et al.] // Arch.Iran Med. 2007. Vol. 10. P. 38–42.
4. Dendritic cells in colorectal cancer correlate with other tumor-infiltrating immune cells / A. R. Dadabayer [et al.] // Cancer Immunol.Immunother. 2004. Vol. 53. P. 978–86.
5. Колоректальный рак: факторы прогноза в онкологии / П. Херманек [и др.]; под ред. В. Е. Кратенка. Минск, 1999. С. 79–99.