

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОНКОМАРКЕРА P53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ

Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.

ТЎҒРИ ИЧАК САРАТОНИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛЛАРНИНГ РЕЦИДИВЛАНИШ ХАВФИНИ БАҲОЛАШДА P-53 ОНКОМАРКЕРИНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF P53 ONCOMARKER IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER IN ASSESSING THE RISK OF RECURRENCE

Nishanov D.A., Madaliev A.A., Khamidov S.Yu.

Республиканский онкологический научный центр

Мақсад: тўғри ичак саратоми билан касалланган беморларнинг рецидивланиш хавфини баҳолашда p53 онкомаркерининг прогностик аҳамиятини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тўғри ичак саратоми билан касалланган T3-4N0-1M0 даражасидаги 54 та беморнинг анализларида p53 онкомаркерининг прогностик аҳамияти ўрганилди. **Натижа:** P53 оқсиллиги ўсма препаратларининг деярли ярми (45,3%) да саратон хужайраларининг ядросида тўпланади, ундан ташқари уларнинг лимфа тузун метастазларида (51,4%) ва рецидивларида (48,6%) тўпланади. Рецидив билан касалланган беморларнинг 73,0% да p53 экспрессиясининг юқори кўрсаткичи кузатилди, шу билан бир қаторда 21,4% рецидивланиш кузатилмаган беморларда ҳам онкомаркернинг ошиши кузатилди. **Хулоса:** тўғри ичак ўсмаларининг ичак деворига чуқур инвазияси ва ўсманинги қўшни аъзоларга ва тўқималарга ўсиб ўтиши бўлганда p53 оқсиллигининг сақланиш тенденциясининг ошиши аниқланади.

Калит сўзлар: тўғри ичак, экспрессия, p53, метастаз.

Objective: To study the prognostic significance of the p53 oncomarker in patients with rectal cancer in assessing the risk of recurrence. **Materials and Methods:** The analysis of prognostic significance of p53 oncomarker was carried out in 54 patients with rectal cancer with T3-4N0-1M0 disease stages. **Results:** p53 protein accumulates in the nuclei of cancer cells in approximately half of the tumor preparations (45.3%), as well as their lymph node metastases (51.4%) and local relapses (48.6%). A high level of p53 expression was found in 73.0% of patients with relapses of the disease, while in the absence of relapses, an increase in the tumor marker level was noted in 21.4% of patients. **Conclusions:** The content of p53 protein trends to increase in patients with colorectal cancer with large depth of invasion into the intestinal wall, as well as when the tumor grows into neighboring organs and tissues.

Key words: rectum, cancer, expression, p53, metastasis.

Неуклонный рост заболеваемости и смертности населения от рака прямой кишки (РПК), высокий процент местно-распространенных и метастатических форм делает актуальным разработку стратегии и тактики лечения этой категории больных. По-прежнему основным методом лечения данной этих пациентов остается хирургический. Широкое внедрение в клиническую практику сфинктеросохраняющих операций при РПК диктует необходимым изучение распространенности ракового процесса в проксимальном направлении от верхнего края видимой опухоли. Результаты таких исследований необходимы для определения минимального расстояния, которое определяется отступом от верхнего края опухоли при пересечении кишки для соблюдения принципов онкологического радикализма [1,3].

В оценке опухолевого потенциала, помимо традиционных критериев (возраст пациента, размер опухоли, форма и темп роста, локализация опухоли в различных отделах прямой кишки, наличие регионарных и отдаленных метастазов, гистологическая форма, степень злокачественности), используют молекулярно-генетические маркеры. Одной из актуальных задач современной онкологии является поиск дополнительных параметров опухолей, на основе которых можно было бы оценить прогноз заболевания и определить адекватную тактику лечения [1,2].

Опухолевый супрессор p53 является центральным интегратором клеточного ответа на стресс, повреждения ДНК, а также играет важную роль в процессах канцерогенеза. В результате мутаций p53 трансформируется в онкоген, запуская экспрессию генов, негативно регулирующих клеточный цикл или вызывающих апоптоз. Белок p53 способствует остановке клеточного цикла в ответ на повреждение

ДНК [4,6]. В различных исследованиях было показано, что гиперэкспрессия p53 в ткани РПК, которая встречается в 43-59% случаев, ассоциируется с низкой дифференцировкой опухоли, распространенной стадией опухолевого процесса, ранним развитием рецидивов и метастазов, что свидетельствует об ухудшении прогноза опухоли и повышении резистентности клеток к противоопухолевой терапии [2,5].

Цель исследования

Изучение онкомаркера p-53 в гистологических препаратах РПК для индивидуальной оценки пролиферативного потенциала опухоли и определения тактики хирургического лечения.

Материал и методы

В нашей работе были проанализированы клинические данные 54 больных РПК с T3-4N0-1M0 стадиями заболевания, которые находились на лечении в отделении онкоколопроктологии РОНЦ МЗ РУз в 2010-2015 гг.

Больные были разделены на две основные группы сравнения. 1-я группа – 26 больных, у которых после выполнения сфинктеросохраняющих операций возникли рецидивы и метастазы, 2-я группа – 28 больных, у которых после выполнения сфинктеросохраняющих операций рецидивов и метастазов не наблюдалось. Средний возраст больных основных групп составил 49,1±0,8 года, контрольной группы – 48,9±0,7 года.

У наблюдаемых нами больных преимущественно было дистальное расположение опухоли. Так, ректоскопия показала, что у 49,3% больных РПК опухоль ограничивалась локализацией в анальном канале. У 38,9% пациентов при ректоскопии опухолевый процесс определялся на расстоянии 5-9 см от ануса, 11,8% – на расстоянии 10 см от уровня ануса и более.

При оценке степени распространенности заболевания использовали систему TNM (7.0, 2010) [1,3]. У всех больных имелись распространенные стадии заболевания (Т3-4). В случае Т3 стадии (IIa и IIIb клинические стадии) наблюдалось распространение опухоли на другие сегменты прямой кишки, а также распространение опухоли на другие органы и структуры без прорастания (инвазии). К местно-распространенному РПК мы относили случаи со стадией Т4 (IIb и IIIb клинические стадии), когда отмечалось прорастание (инвазия) опухоли в соседние органы и структуры.

Клиническая IIa стадия заболевания встречалась у 30,9% пациентов, IIb – у 19,1%, IIIb стадия – у 50,0%.

Изучение гистологической структуры опухолей показало, что у всех больных имела место аденокарцинома, в том числе умеренно дифференцированная аденокарцинома диагностирована у 36,8% пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома – у 26,5%, и высокодифференцированная аденокарцинома – у 21,0%.

Микроскопическую структуру опухоли оценивали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кишечника. В обязательном порядке изучали глубину прорастания опухоли в стенку прямой кишки, определяли наличие метастазов рака в параректальных лимфатических узлах и их количество. С целью выявления лимфогенного метастазирования гистологическому исследованию подвергали не менее 8-12 параректальных лимфатических узлов.

Иммуногистохимические исследования (ИГХ) проводили на парафиновых срезах ткани опухолей прямой кишки, их лимфогенных метастазов, нормальной слизистой оболочки прямой кишки с использованием системы визуализации Super Sensitive Polymer-HRP IHC Detection System/DAV (BioGenex) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Изучали экспрессию p53, интенсивность окрашивания при ИГХ реакции оценивали полуколичественным методом [5,6].

Результаты и обсуждение

Удаленный операционный материал исследован на расстоянии 0,5 см с края опухолевого процесса до линии разреза. Как показали проведенные исследования, на расстоянии 0,5 см от опухолевого края в большинстве гистологических препаратах прямой кишки, взятых у больных РПК, обнаруживаются отдельные фрагменты опухолевой инфильтрации и остатки опухолевых клеток.

Известно, что подавление p53-зависимого апоптоза увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток и ведет к значительному повышению вероятности метастазирования [3,4,6]. Полученные нами данные указывают, что белок p53 накапливается в ядрах раковых клеток примерно в половине исследованных первичных аденокарцином прямой кишки (45,3%), а также их метастазов в лимфатических узлах (51,4%) и местных рецидивов (48,6%). В этих препаратах ядро клеток окрашивалось в коричневый цвет (рисунок).

При этом была обнаружена связь экспрессии p53 со степенью дифференцировки опухоли.

Была выявлена зависимость между наличием экспрессии протеина p53 в клетках АК ПК и клинической стадией опухоли, а также степенью дифференцировки опухолей. При увеличении клинической стадии и снижении степени дифференцировки опухоли и количество p53-положительных случаев увеличиваются.

Было показано, что высокий уровень онкомаркера p53 отмечался у 73,0% больных с рецидивами заболевания и у 21,4% пациентов с РПК без рецидивов.

В наших исследованиях положительная реакция на онкомаркер p53 наблюдалась в основном при дифференцировке G3. При этом у больных РПК, у которых в последую-

щие 3 года наблюдения выявлялся рецидив заболевания, уровень экспрессии p53 был максимально высоким (табл.).

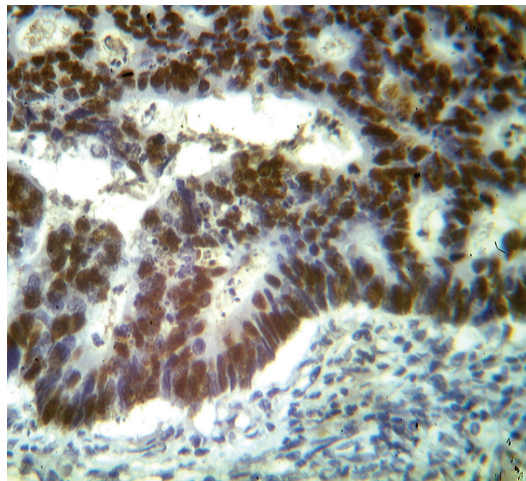


Рисунок. Иммуногистохимический препарат опухоли прямой кишки. Умеренно-дифференцированная аденокарцинома. p53-положительные ядра клеток окрашены в коричневый цвет.

Таблица
Дифференцировки опухоли у больных РПК, %

Дифференцировка аденокарциномы	Больные РПК с рецидивами, n=26	Показатель p53, n=54	Больные РПК без рецидивов, n=28
G-1	11,5	7,4	3,6
G-2	19,2	13,0	7,1
G-3	26,9	16,7	7,1
G-4	15,4	9,3	3,6
Всего	73,0	46,3	21,4

Отмечается тенденция к увеличению содержания белка p53 у больных РПК с большой глубиной инвазии в кишечную стенку, а также при наличии местных рецидивов и прорастания опухоли в соседние органы и ткани. Аккумуляция p53 в ядрах опухолевых клеток (>10%) ассоциировалась не только с признаками местной и отдаленной распространенности опухоли, но и с ухудшением показателей общей (p=0,023) и безрецидивной (p=0,034) выживаемости больных РПК. У пациентов с низкой выживаемостью медиана экспрессии p53 составила 44,20 (27,6-59,8), в то же время в группе пациентов с высокой выживаемостью медиана p53 была значимо ниже – 15,3 (6,5-32,30) (p<0,001, z=4,131).

Таким образом, гиперэкспрессия p53 ассоциируется с высоким риском развития отдаленных метастазов, местных рецидивов и низкой безрецидивной выживаемостью больных РПК.

Выводы

1. Белок p53 накапливается в ядрах раковых клеток примерно в половине исследованных препаратов первичных аденокарцином прямой кишки (45,3%), а также их метастазов в лимфатические узлы (51,4%) и местных рецидивов (48,6%).

2. Высокий уровень экспрессии p53 встречался у 73,0% больных, у которых в последующие 3 года развились рецидивы заболевания, в то же время повышение уровня данного онкомаркера отмечалось у 21,4% больных без развития рецидивов.

3. Отмечается тенденция к увеличению содержания белка p53 у пациентов с РПК с большой глубиной инвазии в кишечную стенку, а также при прорастании опухоли в соседние органы и ткани.

4. Аккумуляция p53 в ядрах опухолевых клеток (>10%) ассоциировалась не только с признаками местной и отдаленной распространенности опухоли, но и с ухудшением показателей общей (p=0,023) и безрецидивной (p=0,034) выживаемости больных РПК.

Литература

1. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Современ. онкол. – 2006. – Т. 8, №2. – С. 7-16.
2. Завалишина Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 292 с.
3. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // Практик. онкол. – 2012. – Т. 6, №2. – С. 65-70.
4. Huh J.W., Lee J.H., Kim H.R. Expression of p16, p53, and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma: a study of 356 surgically resected cases // Hepatogastroenterology. – 2011. – Vol. 57 (101). – P. 734-40.
5. Gurzu S., Jung J., Mezei T., Pávai Z. The correlation between the immunostains for p53 and Ki67 with bcl-2 expression and classical prognostic factors in colorectal carcinomas // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2007. – Vol. 48, №2. – P. 95-99.
6. Conradi L.C., Blekmann A., Schirmer M. et al. Thymidylate synthase as a prognostic biomarker for locally advanced rectal cancer after multimodal treatment // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18, №9. – P. 2442-2452.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОНКОМАРКЕРА P53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ

Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.

Цель: изучение прогностической значимости онкомаркера p-53 у больных раком прямой кишки в оценке риска рецидивирования. **Материал и методы:** проведен анализ прогностической значимости онкомаркера p-53 у 54 больных раком прямой кишки с T3-4N0-1M0 стадиями заболевания. **Результаты:** белок p53 накапливается в ядрах раковых клеток примерно в половине препаратов опухолей (45,3%), а также их метастазов в лимфатических узлах (51,4%) и при местных рецидивах (48,6%). Высокий уровень экспрессии p53 встречался у 73,0% больных с рецидивами заболевания, в то же время как при отсутствии рецидивов повышение уровня онкомаркера отмечалось у 21,4% пациентов. **Выводы:** отмечается тенденция к увеличению содержания белка p53 у больных раком прямой кишки с большой глубиной инвазии в кишечную стенку, а также при прорастании опухоли в соседние органы и ткани.

Ключевые слова: прямая кишка, рак, экспрессия, p53, метастазы.

