

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ I-III СТАДИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ачинович С.Л., Нальров Э.А., Пригожая Т.И., Пителиш В.Э., Бондаренко В.М.

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

Введение. У пациентов с РПК и радикально удаленной опухолью (R0) прогноз зависит от степени анатомического распространения процесса, классифицированного по системе TNM, степени гистологической злокачественности, наличия метастазов в лимфоузлах [1]. По данным некоторых авторов, лимфоидная инфильтрация по периферии опухоли оказывает влияние на выживаемость [2]. Гиперэкспрессия хромогранина А (ХГА), CD34, Ki-67, циклина D1, p53 в структурах РПК могут служить прогностическими факторами, но данные литературы противоречивы, требуют дальнейшего изучения [3].

Целью нашего исследования явилось изучение корреляционных взаимосвязей между некоторыми прогностическими факторами при раке прямой кишки (РПК) I-III-й стадии после радикального лечения.

Материалы и методы. Материалом для исследования стали 154 случая рака прямой кишки (РПК) I-III-й стадии, выявленные у жителей Гомельской области в 1996–2002 гг. и подвергнутые радикальному лечению в ГОКОД. В 64 случаях исследовался операционный материал РПК I-III-й стадии после комбинированного лечения (КЛ) и 90 случаев РПК I-III-й стадии после хирургического лечения (ХЛ). Все пациенты находились в возрасте от 40 до 70 лет. Медиана возраста составила 63,0 (58,0–67,0) лет. Соотношение между мужчинами и женщинами – 1,3/1,0. В исследование были включены только опухоли, имеющие гистологическое строение аденокарциномы. Исследовались срезы опухолевой ткани после иммуногистохимической (ИГХ) реакции с помощью стрептавидин-биотинового метода. В качестве хромогена использовался диаминобензидин. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы STATISTICA 6.0. Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициента Тау Кендалл (τ). За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Длительность жизни пациентов от начала лечения была прослежена во всех наблюдениях в сроки от 2 до 168 месяцев. В нашем исследовании наибольший интерес представляло изучение взаимосвязей между такими ИГХ маркерами как CD20, хромогранин А (ХГА), BCL2, циклин Д1, Ki-67, S100, CD34, CD68, CD3, IgA, p53 и клинико-морфологическими факторами: категории Т, N, G, ПРО. Из 154 пациентов до 3-х лет прожили 55 (35,7%) и более 3-х лет – 99 (64,3%) больных. Были изучены корреляционные зависимости у пациентов с РПК, проживших более 3-х лет после радикальной операции (таблица 1). Таблица 1 – Характер корреляционных связей в подгруппе пациентов проживших более 3-х лет

Показатель	Тау Кендалл	z	p
T vs G	0,195	2,854	0,004
ПРО vs N	0,244	3,584	<0,001
ПРО vs G	0,168	2,461	0,014
Ki-67 vs BCL2	-0,196	-2,875	0,004
Ki-67 vs CD34	0,137	2,013	0,044
p53 vs G	0,175	2,570	0,010
Циклин Д1 vs BCL2	-0,143	-2,095	0,036
Циклин Д1 vs IgA	-0,150	-2,201	0,028
Циклин Д1 CD34	0,218	3,204	0,001
Циклин Д1 vs S100	-0,144	-2,115	0,034
BCL2 vs T	-0,182	-2,670	0,008
CD3 vs CD20	0,228	3,343	<0,001
CD3 vs ХГА	-0,136	-1,993	0,046
CD3 vs CD68	0,318	4,671	<0,001
CD3 vs G	-0,155	-2,276	0,023
CD20 vs CD68	0,167	2,448	0,014
IgA vs CD34	-0,208	-3,051	0,002
IgA vs G	-0,140	-2,054	0,040
ХГА vs CD68	-0,208	-3,053	0,002
CD68 vs N	-0,135	-1,984	0,047
S100 vs G	-0,140	-2,038	0,041

По данным исследования, была выявлена слабая прямая связь между степенью прорастания опухолью стенки кишки (Т) и степенью дифференцировки (G) ($\tau=0,195$; $p=0,004$). Также была обнаружена слабая прямая связь между ПРО и наличием метастазов в регионарных ЛУ (N) ($\tau=0,244$; $p<0,001$), и слабая прямая связь между ПРО и степенью дифференцировки (G) ($\tau=0,168$; $p=0,014$). В исследовании было подтверждено наличие слабой прямой связи между маркером пролиферации Ki-67 и относительной плотностью сосудов микроциркуляторного русла (ОПСМР), определяемой по экспрессии CD34 ($\tau=0,137$; $p=0,044$), что подчеркивает значимость повышенного индекса пролиферации и ОПСМР для прогноза заболевания. Определялась слабая обратная связь между маркером пролиферации Ki-67 и экспрессией фактора апоптоза BCL2 ($\tau=-0,196$; $p=0,004$), что подчеркивает

разнонаправленность влияния повышенной экспрессии Ki-67 и BCL2 на исходы РПК.

В результате нашего исследования была выявлена слабая прямая связь между экспрессией транскрипционного фактора p53 и степенью дифференцировки G ($\tau=0,175$; $p=0,010$). Нами была обнаружена слабая обратная связь между экспрессией фактора, регулирующего клеточный цикл циклин D1 и фактором апоптоза BCL2 ($\tau=-0,143$; $p=0,036$). В нашем исследовании была выявлена слабая обратная связь между экспрессией циклина D1 и IgA ($\tau=-0,150$; $p=0,028$), что отражает разнонаправленность влияния повышенного ИП клеток РПК и повышенного количества плазматических клеток по периферии опухоли, экспрессирующих IgA на исход заболевания, а также была выявлена слабая обратная связь между экспрессией циклина D1 и количеством дендритных клеток, определяемых по экспрессии S100 ($\tau=-0,144$; $p=0,034$). Определялась слабая обратная связь между экспрессией фактора апоптоза BCL2 и категорией T ($\tau=-0,182$; $p=0,008$). Повышенная экспрессия маркеров T- и B-лимфоцитов является предиктором благоприятного прогноза течения РПК [194, 195, 198, 199]. По нашим данным была обнаружена слабая прямая связь между количеством T-лимфоцитов (CD3+) и B-лимфоцитов (CD20+) ($\tau=0,228$; $p<0,001$). Также была выявлена слабая обратная связь между CD3 и ХГА ($\tau=-0,136$; $p=0,046$). Имела место умеренной силы прямая связь между экспрессией CD3 и CD68 ($\tau=0,318$; $p<0,001$), а также слабая обратная связь между CD3 и G ($\tau=-0,155$; $p=0,023$). Выявлялась слабая прямая связь между CD20 и CD68 ($\tau=0,167$; $p=0,014$) и слабая обратная связь между количеством плазмоцитов, экспрессирующих IgA и CD34 ($\tau=-0,208$; $p=0,002$). Определялась обратная связь между IgA и G ($\tau=-0,140$; $p=0,040$). Кроме того, имелась слабая обратная связь между ХГА и CD68 ($\tau=-0,208$; $p=0,002$), а также слабая обратная связь между экспрессией CD68 и наличием метастазов в регионарных ЛУ (N) ($\tau=-0,135$; $p=0,047$). По данным нашего исследования была определена слабая обратная связь между S100 и категорией G ($\tau=-0,140$; $p=0,041$).

Относительно большое количество зависимостей (13 из 21) между показателями клеточного и гуморального иммунитета и других ИГХ и клиничко-морфологических показателей подтверждают значение иммунных реакций в течении РПК у пациентов, проживших более 3-х лет после радикальной операции.

Выводы:

1. В группе пациентов, проживших более 3-х лет чаще определялась гиперэкспрессия BCL2 и реже выявлялась гиперэкспрессия Ki-67 и циклина D1.
2. Увеличение количества корреляционных зависимостей, между показателями CD3, CD20, CD68, S100, IgA у пациентов с РПК, проживших более 3-х лет, свидетельствуют о важной роли иммунного ответа в случаях с относительно благоприятным течением заболевания.

Литература:

1. Hermanek P., Sobin L.H. Колоректальный рак // Факторы прогноза в онкологии: пер. с англ. / под ред. В.Е. Кратенка. – Минск: БелЦНМИ, 1999. – С.79–99.
2. Zlobec, I. Invasive front of colorectal cancer: dynamic interface of pro-/anti-tumor factors / I. Zlobec, A. Lugli // World. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P. 5898–5906.
3. P53 mutation analysis of colorectal liver metastases: relation to actual survival, angiogenic status, and p53 overexpression / K.P. de Jong [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 4067–4073.
4. Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer / P. Grabovski [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13. – P. 405–411.
5. Maksimovic, S. Laboratory-immunology indicators according as prognostic factors of patients with colon and rectum cancer / S. Maksimovic // Med. Arch. – 2005. – Vol. 59. – P. 7–10.