

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА P53 В РАКЕ ЯИЧНИКОВ РАЗЛИЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

Шульга А.В., Басинский В.А., Савицкий С.Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»
УОЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

Продукт гена p53 – наиболее известный супрессор опухолей, играющий ключевую роль в клеточном цикле и развитии апоптоза, получивший символическое название «хранитель генома». Высокая частота поломок гена p53, выявляемая при онкологических заболеваниях, предопределяет повышенный интерес к данной проблеме и в настоящее время [1,2].

Публикации, посвященные изучению p53 в раке яичников (РЯ), часто носят противоречивый характер. Большинство исследователей отмечают гиперэкспрессию указанных маркеров в РЯ по сравнению с доброкачественными, пограничными опухолями. Некоторые авторы отмечают связь экспрессии p53 со степенью дифференцировки, клинической стадией [3], гистологическим типом, выживаемостью [4]. В других работах отрицается связь с данными клинико-морфологическими параметрами [5].

Цель исследования: провести сравнительный анализ экспрессии p53 опухолевыми клетками в РЯ разных гистологических типов, степени дифференцировки и клинической стадии.

Материал и методы. Исследование выполнено на архивном гистологическом материале 69 больных, оперированных по поводу РЯ в Гродненском областном онкологическом диспансере в период с 1999 по 2002 г. Анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводился согласно классификации ВОЗ (2003).

ИГХ исследование материала проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с использованием мышиных моноклональных антител к p53 (клон D0-7, разведение 1:100, "Dako"). Проводили положительные и отрицательные контрольные реакции.

Для оценки ядерной экспрессии p53 использовали индекс метки (ИМ), высчитывая процент позитивно окрашенных опухолевых клеток от общего количества в зонах с наибольшим их содержанием (позитивной считали реакцию при коричневой окраске более 10% ядер опухолевых клеток). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Анализ данных ИГХ исследований показал, что положительная реакция с антителами к mt p53 была обнаружена в 62,3% случаев РЯ. Окрашивание наблюдалось в ядрах

опухолевых клеток, при этом реакция с антителами к данному онкопротеину отсутствовала в других клетках (стромальных, эндотелиальных, лимфоцитах). В клетках светлоклеточного РЯ помимо ядерного наблюдалось цитоплазматическое окрашивание с Ат. Следует отметить, что гиперэкспрессия mt p53 чаще всего наблюдалась в серозных опухолях поздних клинических стадий (78,4%, ИМ = $45,2 \pm 5,7\%$), а отсутствие данного маркера – в эндометриоидном и светлоклеточном гистологических типах РЯ (62,5% и 57,1%, соответственно). Однако статистически достоверной зависимости экспрессии p53 онкопротеина от гистологического типа найдено не было ($N=4,6$, $p=0,21$).

При серозных овариальных карциномах гиперэкспрессия mt p53 (при наличии более 10% позитивных клеток) была достоверно связана с клинической стадией ($N=10,1$, $p=0,018$) и наличием метастазов ($U=49,5$, $p=0,046$). Все серозные аденокарциномы IV клинической стадии имели гиперэкспрессию mt p53, а при III стадии такая же картина наблюдалась в 75% случаев (рисунок 4.30 А). При отсутствии метастазов РЯ в клетках первичной опухоли в 75% случаев не наблюдалась гиперэкспрессия изучаемого маркера (рисунок 4.30 Б). Зависимость гиперэкспрессии mt p53 от степени дифференцировки ($N=3,1$, $p=0,22$) и возраста ($r_s=0,14$, $p=0,34$) была статистически несущественной.

В муцинозном раке положительная реакция с антителами к mt p53 отмечалась в 60% наблюдений, а ИМ был относительно низким и составил $19,6 \pm 7,2$. Подобные результаты получены авторами ряда работ, но в нашем исследовании гиперэкспрессия данного онкопротеина наблюдалась только в группе с наличием метастазов ($N = 4$, $p=0,05$). Полученные данные, прежде всего в связи с малым количеством наблюдений, требуют подтверждения на большем количестве случаев.

При эндометриоидном и светлоклеточном РЯ статистически значимой связи экспрессии маркера с клинико-морфологическими параметрами в нашей работе не наблюдалось. Подобные результаты получены рядом исследователей, которые изучали p53 при данных гистологических типах, но публикации, посвященные изучению этой проблемы, носят противоречивый характер.

Исследование общей и безрецидивной пятилетней выживаемости больных РЯ с помощью метода Каплана-Мейера показало, что в группе пациентов с гиперэкспрессией mt p53 отмечалось менее благоприятное течение заболевания, чем в группе с отсутствием реакции с данными антителами. Достоверные значения наблюдались при серозном РЯ, причем mt p53 имел прогностическое значение только для общей выживаемости больных ($p=0,02$).

Результаты проведенного исследования подчеркивают связь изученного маркера с некоторыми клинико-морфологическими параметрами РЯ и прогнозом. Такое отличие в оценке прогностического

значения p53 при опухолях яичников в различных работах, по нашему мнению, можно объяснить различием контингентов больных, использованием разных систем оценки степени дифференцировки РЯ, определением критериев позитивности антител, а также применяемых методов статистической обработки полученных данных.

Заключение. Таким образом, определение уровня экспрессии p53 в РЯ имеет несомненное практическое значение. Однако полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки характера экспрессии данного онкопротеина с обязательным учетом гистологического варианта новообразования, а не в общей группе, что приводит многих исследователей к противоречивым данным. В частности, если для серозного РЯ уровень экспрессии маркера связан с агрессивным фенотипом и снижением выживаемости, то при эндометриоидном и светлоклеточном гистологических типах это не имело прогностического значения. Гетерогенность характера экспрессии p53, а также противоречивость имеющихся литературных данных об его роли в оценке прогноза новообразования, свидетельствует о необходимости стандартизации проведения иммуногистохимических исследований и интерпретации результатов.

Литература:

1. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза: учеб. пособие / А.А. Новик [и др.] ; под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 224 с.
2. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study / L. Havrilesky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, № 20. – P. 3814-3825.
3. Distribution of p53 expression in tissue from 774 Danish ovarian tumour patients and its prognostic significance in ovarian carcinomas / E.V. Hogdall [et al.] // APMIS. – 2008 – Vol. 116, № 5. – P. 400–409.
4. Clinicopathologic analysis of early-stage sporadic ovarian carcinoma / M.J. Leitao [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 147–159.
5. Relationship between expressions of p53, c-erbB2 genes, proliferating cell nuclear antigen and prognosis of patients with ovarian epithelial carcinoma / J.D. Li [et al.] // Chinese J. of Cancer. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 292–296.