

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-655-3-18>

**ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF CYCLIN D1
AND P53 MARKERS IN NOT OTHERWISE SPECIFIED
COLORECTAL CARCINOMAS**

**АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ ЦИКЛІН D1 ТА P53
У НЕСПЕЦИФІКОВАНИХ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ КАРЦИНОМАХ**

Kharkhalis I. K.

*Doctor of Philosophy,
Associate Professor at the Department
of Human Anatomy and Histology
State University «Uzhhorod National
University»
Uzhhorod, Ukraine*

Хархалис І. К.

*доктор філософії,
доцент кафедри анатомії людини
та гістології
ДВНЗ «Ужгородський національний
університет»
м. Ужгород, Україна*

Вступ. Колоректальний рак (КРР) є однією із найбільш поширених онкопатологій сьогодення і займає провідне місце серед показників захворюваності й смертності в Україні та світі. За даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2023 рік, захворюваність на КРР в Україні становить 37 нових випадків на 100 тис. населення [1]. КРР – це злоякісна пухлина, яка розвивається із залозистого епітелію слизової оболонки товстої та прямої кишок і при мікроскопічному дослідженні представлена різними гістологічними видами аденокарцином (АК).

Неспецифікована аденокарцинома (NOS АК) (not otherwise specified carcinoma, згідно WHO класифікації пухлин шлунково-кишкового тракту, п'ятий перегляд) [2] морфологічно характеризується продукцією позаклітинного та внутрішньоклітинного слизу, але назвати її муцинозною неможливо, оскільки ділянок, що продукують і містять слиз, менше 50 % пухлинної тканини, а також не має типових морфологічних ознак інших гістологічних видів аденокарцином.

Серед причин розвитку КРР є мутації в гені TP53, які призводять до утворення онкогенних форм білка з втратою функції p53 і, як наслідок, клітинний цикл стає неконтрольований, порушується апоптоз, клітини з мутаціями безконтрольно діляться, що призводить до виникнення злоякісних пухлин [3]. Циклін D1 – це також білок, який регулює клітинний цикл, вважається драйвером розвитку раку, а його надмірна експресія є типовою для КРР [4].

Тому вивчення ступеня експресії маркерів p53 та циклін D1 є важливим для визначення прогнозу та прогресування КРР.

Мета дослідження. Аналізуючи результати імуногістохімічного дослідження гістологічних препаратів NOS АК товстої кишки, встановити особливості експресії маркерів p53 та циклін D1, щоб модернізувати та систематизувати тактику імуногістохімічного аналізу біопсійного матеріалу хворих із даною патологією.

Методи та матеріали. Проаналізовано результати біопсійного післяопераційного матеріалу 37 пацієнтів, у яких було діагностовано КРР. Для гістологічного та імуногістохімічного досліджень було забрано шматочки тканини пухлин та тканини країв резекції вільних від пухлинного росту. Із забраного матеріалу було виготовлено гістологічні препарати забарвленні гематоксилін й еозином [5] та проведено імуногістологічні реакції з маркерами p53 та циклін D1. Результати реакцій оцінювалися згідно рекомендацій ряду авторів [6, 7]. Гістологічний аналіз показав, що 19 випадків колоректальних карцином представлені NOS АК товстої кишки. Для визначення відсотку ядерних реакцій з маркерами p53 та циклін D1 в анаплазованих клітинах КРР, було застосовано автоматизований підрахунок зафарбованих ядер додатком ImmunoRation платформи Fijі. З отриманих показників експресії цикліну D1 та онкопротеїну p53 у клітинах слизової оболонки товстої кишки вільної від пухлинного росту було сформовано контрольну групу для порівняння з показниками виявленими при аналізі тканини NOS АК товстої кишки.

Результати дослідження. Провівши імуногістохімічне дослідження слизової оболонки товстої кишки для визначення характеру експресії маркерів p53 та циклін D1 у тканині вільній від пухлини, було діагностовано інтрануклеарну експресією цикліну D1 в межах від 10% до 35% ядерних реакцій та дикий тип експресії онкопротеїну p53, який коливався в діапазоні від 5% до 9% зафарбованих ядер.

При імуногістохімічному дослідженні експресії цикліну D1 виявилося, що 78,95% (15 випадків) NOS АК мали типові внутрішньоядерні реакції і лише у 21,05% (4 випадки) було виявлено аберантну експресію цикліну D1. Нетипова експресія цикліну D1 проявилася ядерно-цитоплазматичними, ядерними dot-like та цитоплазматичними з порожніми ядрами реакціями, які не спостерігалися у клітинах слизової оболонки товстої кишки вільної від пухлинного росту. Оцінюючи середній відсоток зафарбованих клітин при експресії цикліну D1, встановлено, що 57,89% випадків NOS АК товстої кишки характеризувалися низьким рівнем експресії цикліну D1 ($\leq 25\%$ зафарбованих клітин) і 42,11% NOS АК мали високий рівень експресії цикліну D1 ($> 25\%$ позитивних реакцій в клітинах КРР).

Досліджуючи експресію онкопротеїну p53 встановлено, що 63,16% (12 випадків) NOS колоректальних карцином характеризувалися

мутантним типом експресії p53, який проявився абсолютно негативною ядерною реакцією та відсотком зафарбованих ядер, який становив $\geq 10\%$ (до 90,6% забарвлених ядер пухлинних клітин). У 36,84% (7 випадків) досліджених NOS АК була виявлена експресія маркеру p53, яка коливалася в межах більше 0, але менше 10% ядерних реакцій (дикий тип експресії).

Висновки. Таким чином, проведене дослідження показало, що NOS АК колоректального фенотипу характеризуються домінуванням внутрішньоядерної експресії маркеру циклін D1 низького рівня та переважанням атипової мутантної експресії онкопротеїну p53, що необхідно брати до уваги при визначенні прогнозу та прогресування колоректального раку.

Література:

1. Федоренко З. П., Сумкіна О. В., Горох Є. Л., Гулак Л. О. та ін. Рак в Україні, 2022–2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-ресстру України № 25*. 2024. 129 с.
2. Odze R.D., Cree I.A., Klimstra D.S., Nagtegaal I.D., eds. World Health Organisation Classification of Tumours of the Digestive System. 5th edition. Lyon : IARC, 2019. 635 p.
3. Bazan V., Migliavacca M., Tubiolo C. et al. Have p53 gene mutations and protein expression a different biological significance in colorectal cancer. *Journal of Cellular Physiology*. 2002. Vol. 191, Issue 2. P. 237–246.
4. Jun S.-Y., Kim J., Yoon N., Maeng L.-S., Beun J.H. Prognostic potential of cyclin D1 expression in colorectal cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, Issue 2. 572.
5. Варенюк І. М., Держинський М. Е. Методи цито-гістологічної діагностики: навчальний посібник. Київ : Інтерсервіс, 2019. 256 с.
6. Nakayama M, Oshima M. Mutant p53 in colon cancer. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2019. Vol. 11, Issue 4. P. 267–276.
7. Albasri A. M., Elkablawy M. A., Ansari I. A., Alhujaily A. S. Prognostic Significance of Cyclin D1 Over-expression in Colorectal Cancer: An Experience from Madinah, Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20, Issue 8. P. 2471–2476.