

Whitney U Test) для математико-статистической обработки полученных результатов является высокоинформативным и позволяет выявить достоверные различия стромальных показателей в опухолевой ткани РЛ.

2. На примере различных гистологических типов немелкоклеточного РЛ, имеющих разную степень гистологической дифференцировки (высокая, средняя, низкая), показана общая для всех типов немелкоклеточного РЛ устойчивая тенденция к увеличению в стромальном клеточном инфильтрате показателей лимфоцитов и макрофагов по мере понижения дифференцировки карциномы легкого.

3. Полученные результаты, видимо, могут быть использованы при построении индивидуального прогноза при РЛ в совокупности с данными о возрасте и характере лимфогенного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. — М.: Медицина, 1984. — 288 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002.
3. Двойрин В. В., Трапезников Н.Н. Статистика рака легкого в России // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1996. — № 2. — С. 3–12.
4. Дзюбан В.П. Центральный рак легкого // Новости лучевой диагностики. — 2001. — № 1–2. — С. 11–15.
5. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
6. Dumont P., Gasser B., Rouge C et al. Bronchioloalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in series of 105 surgically treated patients // Chest. — 1998. — Vol. 113. — № 2. — P. 391–395.

Поступила 12.07.2005

УДК 616.24 - 006.6-18-07

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАК ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА ЛЕГКОГО

А.А. Окбах, О.А. Голубев, Р.В. Дорошенко

Гомельский государственный медицинский университет

Иммуногистохимические характеристики карцином вместе с их традиционными патоморфологическими параметрами, такими как размер, гистологический тип, степень дифференцировки, пути метастазирования и другими находят широкое применение в клинической практике как для уточнения прогноза, так и выбора наиболее адекватной схемы лечения.

Ключевые слова: рак легкого, иммуногистохимическое исследование, прогноз.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS AS ONE OF POSSIBLE PROGNOSTIC MARKERS FOR LUNG CANCER

A.A. Okbah, O.A. Golubev, R.V. Doroshenko

Gomel State Medical University

Immunohistochemical research of various types of carcinoma is widely spread together with routine study of their common morphological parameters, such as the size, histological type, a degree of a differentiation, a metastatic routes and others. Both of these methods are of great importance in clinical oncology for specification of the forecast, and a choice of the most adequate circuit of treatment.

Key words: lung cancer, immunohistochemical research, prognosis.

Введение

Иммуногистохимические методы с применением моноклональных антител создают условия для быстрого и эффективного обна-

ружения очагов дисплазии эпителия [4] и выявления карциномы, определения степени злокачественности (дифференцировки) опухоли [2] и прогноза [5]. В ряде случаев им-

муногистохимические методы позволяют определить гистогенез, гистологическую форму и локализацию первичной опухоли, тогда как другие способы для уточнения этих данных оказываются несостоятельными [7]. Большие потенциальные возможности иммуногистохимических методов с применением моноклональных антител не вызывают сомнений, так как данный метод позволяет уточнить многообразие биологии опухолей [6]. Для оценки степени злокачественности и ростовых характеристик используют иммуногистохимические окраски на онкофетальные антигены, моноклональные антитела Ki-67, а также ростовые факторы (онкогены, рецепторы трансферина) [3]. Показано, что возможна морфологическая оценка прогрессии рака легкого (РЛ) с помощью иммуногистохимической окраски на раково-эмбриональный антиген (СЕА) и исследования маркеров пролиферативной активности [3]. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено постепенное увеличение экспрессии СЕА от участков в периферических отделах опухолевого узла, морфологически трудноотличимых от атипической аде-

номатозной гиперплазии, к солидным тяжам в центральной части РЛ на примере бронхиолоальвеолярного варианта. Интенсивность окрашивания соответствует усилению ядерной атипии и клеточного полиморфизма. Показано, что в узлах РЛ (на примере аденокарцином) участки с более выраженной атипией показывают увеличение числа клеток, экспрессирующих Ki-67, то есть пролиферирующих клеток, находящихся в G1-, G2- и S-фазе митотического цикла [3]. Обнаружены при РЛ и изменения некоторых онкогенов и продуцируемых ими белков, включая c-Ki-ras, c-myc, c-erb-B2, p53 [8].

Цель исследования: определение иммуногистохимических характеристик рака легкого в различных гистологических типах опухоли для возможного использования при индивидуальном прогнозировании.

Материалы и методы

Использовался операционный материал 89 больных центральным и периферическим РЛ. Конкретное количество пациентов и распределение их по гистологической форме РЛ представлено в таблице 1. Возраст большинства больных на момент исследования составлял от 51 года до 70 лет.

Таблица 1

Характеристики групп исследования

Гистологические формы рака легкого	Всего случаев	Проведено иммуногистохимическое исследование
Плоскоклеточный ороговевающий рак	27	14
Плоскоклеточный неороговевающий рак	28	15
Аденокарцинома	13	13
Железисто-плоскоклеточный рак	12	7
Низкодифференцированный рак	9	9

Вырезка кусочков проводилась в день операции. При этом вне зависимости от локализации новообразования вырезались фрагменты в направлении от периферии опухолевого узла к центру. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии, определения гистологического типа опухоли. Для детализа-

ции структур стромы и паренхимы срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Гомори [1].

Материал из центральных зон опухолевых узлов РЛ (табл. 1) подвергнут иммуногистохимическому исследованию с помощью непрямого иммунопероксидазного-антипероксидазного метода, при котором изучали детекцию Ki-67 и p53, используя моноклональные антитела фирмы ДАКО. Исследование экспрессии мутантного гена апоптоза Р-53 (Clone DO-7) и маркера пролиферации Ki-67 проводилось

иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител корпорации DAKO. Иммуногистохимическая экспрессия мутированного гена — супрессора выражалась в отчетливом ядерном окрашивании коричневого цвета. Далее в произвольно выбранных участках при увеличении микроскопа $\times 900$ производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов, несущих в ядрах специфические антигены в 10 полях зрения. Чтобы убедиться в достоверности положительных результатов, полученных при проведении иммуногистохимического исследования, исключалась возможность не-

специфических реакций с помощью контрольных анализов. Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6,0 с применением непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В результате иммуногистохимического исследования гетерогенной группы РЛ, в которую были объединены: плоскоклеточный ороговевающий РЛ, плоскоклеточный неороговевающий РЛ, аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный РЛ и низкодифференцированный РЛ, были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Иммуногистохимические характеристики компонентов паренхимы и стромы при раке легкого

Объект исследования	Показатели элементов паренхимы, стромы (M + m)	
	Ki-67	P 53
Фибробласты	3,69 + 2,01	0,51 + 0,31
Эндотелиальные клетки	7,96 + 2,91	3,89 + 1,60
Паренхиматозные клетки	19,76 + 1,86	15,44 + 1,18

Показано, что при применении непараметрических методов (Mann-Whitney U Test) выявляются достоверные различия показателей компонентов паренхимы и стромы, дающих детекцию Ki-67 и p53 в разных гистологических типах РЛ. Выявлены достоверные различия между показателями фибробластов, эндотелиоцитов и эпителиальных клеток экспрессирующих Ki-67 ($p < 0,05$) при плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающем РЛ. При этом количество фибробластов и эндотелиальных клеток в строме плоскоклеточного РЛ по мере понижения дифференцировки уменьшается, а паренхиматозных клеток — увеличивается. Достоверно больше ($p < 0,05$) показатели паренхиматозных клеток, дающих детекцию Ki-67 при плоскоклеточном неороговевающем РЛ по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим РЛ. В тканях высокодифференцированной аденокарциномы легких содержится больше эндотелиоцитов экспрессирующих Ki-67 и p53 по сравнению с низкодифференцированным РЛ ($p < 0,05$). В тканях низкодифференцированной аденокарциномы содержится больше паренхиматозных клеток, дающих детекцию

Ki-67 и p53 ($p < 0,05$) по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раками, а также низкодифференцированным РЛ. Среди паренхиматозных клеток в железисто-плоскоклеточном РЛ содержится больше клеток экспрессирующих Ki-67 и p53 по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раками ($p < 0,05$). В то же время в тканях последних выше экспрессия Ki-67 в эндотелии ($p < 0,05$).

Выводы

1. Иммуногистохимический анализ с применением непараметрических методов (Mann-Whitney U Test) для математико-статистической обработки полученных результатов позволяет провести не только качественный, но и количественный учет факторов пролиферации (Ki-67 и p53) и выявить достоверные различия их экспрессии в различных гистологических типах РЛ.

2. Повышенная экспрессия Ki-67 и p53 в паренхиматозных клетках низкодифференцированной аденокарциномы легкого по сравнению с другими гистологическими типами РЛ может быть использована для индивидуального прогнозирования течения РЛ в совокупности с данными о возрасте,

путях метастазирования, продолжительности жизни после оперативного лечения.

3. Иммуногистохимические характеристики железисто-плоскоклеточного рака требуют дальнейшего уточнения, так как указывают на высокую степень злокачественности данной формы РЛ, но этот факт в доступной нам литературе до сих пор не получил необходимой оценки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
2. Пожарисский К.М., Семиглазов В.Ф., Упоров А.В. Современные методы определения пролиферативной активности опухолей (на примере рака молочной железы) // Съезд Международного Союза ассоциаций патологоанатомов, 2-й: Тезисы. — М., 1999. — С. 238–239.
3. Чучалин А.Г., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак // Пульмонология. — 2001. — Т. 10. — № 2. — С. 12–20.
4. Inohara H., Honjo Y., Yoshii T. Expression of galectin 3 in fine needle aspirates as a differential diagnostic marker between benign and malignant thyroid neoplasms // Cancer. — 1999. — Vol. 85. — P. 2475–2484.
5. Jansen P.L., Hupperets P.S., Arends J.W. et al. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78. — № 4. — P. 460–465.
6. Melanie A. Lynch, Trevor A. Petre, Huijuan Song et al. Growth Factor (TGF)-Mediated Growth Inhibition Is a Function of Membrane-Bound TGF Type II Receptor in Human Breast Cancer Cells // Gene Expression. — 2001. — Vol. 9. — № 4 (5). — P. 157–171.
7. Ronay G., Zimmermann H.D., Tulusan A.H. Lymphknotenmetastase lines «plattenepithelkarzinoms» als manifestation lines okkulten mammarkarzinoms // Pathologie. — 1988. — Vol. 9. — № 5. — P. 309–312.
8. Westra W.H., Baas I.O., Hruban R.H. et al. K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasias of the human lung // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 2224–2228.

Поступила 10.08.2005

УДК 616.24-006.6-07 (476.2):572.7

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ЛЕГКОГО У НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.В. Дорошенко, О.А. Голубев, С.Л. Ачинович

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В последние годы проблема рака легкого (РЛ) привлекает пристальное внимание врачей и исследователей самых различных специальностей. В настоящее время РЛ находится на первом месте как в общей структуре онкологической заболеваемости, так и причин смертности населения планеты, особенно его мужской популяции.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость, возрастные группы, световая микроскопия.

CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF LUNG CANCER IN POPULATION OF GOMEL REGION

R.V. Doroshenko, O.A. Golubev, S.L. Achinovich

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

Over the last recent years the lung cancer has been a subject to scrutinize by doctors and investigators of many fields. At present, lung cancer rates the first both within the general structure of oncological diseases and reasons of mortality of the world's population, especially in males.

Key words: lung cancer, morbidity, age groups, light microscopy.

Введение

Рак легкого (РЛ) — это злокачественная опухоль, возникающая из эпителиаль-

ных клеток крупных (главный, долевого, промежуточный, начало сегментарного) и сегментарных бронхов и их ветвей, а также