

## Brak przydatności klinicznej wspólnego oznaczania białek: c-erbB2 i p53 w raku jelita grubego

Wiesław Janusz Kruszewski<sup>1</sup>, Robert Rzepko<sup>2</sup>, Cezary Warężak<sup>1</sup>, Jacek Zieliński<sup>1</sup>, Tomasz Jastrzębski<sup>1</sup>, Andrzej Kopacz<sup>1</sup>, Kazimierz Jaśkiewicz<sup>2</sup>

*Wstęp.* Wybrane białka onkogenne mogą wskazywać na bardziej agresywny przebieg choroby nowotworowej oraz wpływać na sposób leczenia i obserwacji chorego. Jednoczasowa ocena więcej niż jednego czynnika o potencjalnej wartości rokowniczej tworzy większą szansę na bardziej dokładne poznanie rokowania choroby.

*Materiał i metody.* Immunohistochemicznie oceniono błonową nadekspresję białka c-erbB2 oraz ekspresję białka p53 w 107 resekcyjnych rakach jelita grubego.

*Wyniki.* Nadekspresję c-erbB2 w stopniu 2+/3+ zaobserwowano w 26 nowotworach (24%). Białko p53 wykryto w 62 guzach (58%). Nadekspresję c-erbB2 (2+/3+) wraz z obecnością p53 stwierdzono w 16 przypadkach. Nie wykryto zależności istotnych statystycznie zarówno pomiędzy występowaniem c-erbB2 i p53, jak i ekspresją badanych białek a powszechnie ocenianymi w raku jelita grubego cechami patoklinicznymi choroby i czasem przeżycia.

*Wniośki.* Wspólne oznaczanie c-erbB2 i p53 nie posiada wartości rokowniczej u chorych z rakiem jelita grubego.

**Słowa kluczowe:** c-erbB2, p53, rak jelita grubego, rokowanie

### Wstęp

Rak jelita grubego stanowi drugą z kolei przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami w populacji krajów Unii Europejskiej [1]. Nadziejemy na wyjaśnienie wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za kancerogenezę w jelicie grubym oraz za dalszą progresję choroby nowotworowej wiąże się z biologią molekularną. Pomimo znaczących osiągnięć w tej dziedzinie, wciąż nie udało się wyjaśnić istoty wielu interakcji pomiędzy zmianami na poziomie cząsteczkowym a cechami patologicznymi i klinicznymi chorób nowotworowych [2, 3].

Odzwierciedleniem zaburzeń genowych może być ekspresja określonych białek onkogennych [2, 4-6]. Korelacja ekspresji wybranych białek onkogennych z określonymi cechami patologicznymi i klinicznymi chorób nowotworowych stanowi przedmiot licznych badań [2, 6, 7]. Obserwacje takich białek w przypadku różnych nowotworów mogą pomagać w przewidywaniu bardziej agresywnego przebiegu choroby lub w określaniu potencjalnej odpowiedzi na leczenie. Blokowanie receptora białka c-erbB2 kodowanego przez gen *c-erbB2* (znany również jako *Her-2/neu*) na powierzchni komórek nowotworowych przy użyciu trastuzumabu stało się elementem standardowego postępowania leczniczego u chorych na raka piersi [8-

-10]. Zakłócenie szlaku sygnalizacyjnego EGFR poprzez podanie cetuksymabu zmniejsza oporność lekową w terapii raka jelita grubego, natomiast zablokowanie VEGF bewacizumabem hamuje neoangiogenezę, zarówno w guzie pierwotnym, jak i w ogniskach wtórnych raka jelita grubego [8, 11]. Obecność wybranych komponentów antygenowych z grupy nabłonkowych czynników wzrostu na powierzchni komórek guza pierwotnego, jak i ognisk przerzutowych raka piersi, jelita grubego czy raka trzustki sugeruje celowość badań nad immunoterapią tych nowotworów [6, 12-15]. Do grupy nabłonkowych czynników wzrostu należą cztery różne receptory z aktywnością kinazy tyrozynowej: c-erbB1 (EGFR), c-erbB2, c-erbB3 i c-erbB4, spośród których c-erbB1 i c-erbB2 wykazują istotne podobieństwo strukturalne [13, 16]. c-erbB2 jest glikoproteiną błony komórkowej o ciężarze 185 kDA. Odgrywa rolę w przełączeniu regulacyjnym pomiędzy różnicowaniem a proliferacją komórek nabłonkowych [13, 17]. Aktywność c-erbB2 sprzyja proliferacji komórek i wydłużeniu ich czasu przeżycia, a ponadto promuje neoangiogenezę i powstawanie przerzutów [7, 9, 16].

Gen *c-erbB2* mieści się na chromosomie 17 razem z genem supresorowym *p53* pełniącym bardzo ważną rolę w onkogenezie [2, 18, 19]. Ekspresja zmutowanego białka p53 w komórkach pierwotnego raka jelita grubego może wskazywać na gorsze rokowanie. Wciąż jednak nie ustalono jednoznacznie wartości rokowniczej oznaczania tego białka [20-22]. Zaburzenia na poziomie genu *p53* mogą wpływać na chemio- i radiowrażliwość licznych nowotworów, w tym – raka jelita grubego [18, 23, 24]. Kore-

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Patomorfologii  
Akademia Medyczna w Gdańsku

lacje pomiędzy ekspresją białek p53 i c-erbB2 a rokowaniem odnotowano u chorych na raka piersi oraz u pacjentów z rakiem żołądka [25, 26]. Stwierdzono, że mutacja genu *p53* u chorych na raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych wykazuje niezależną, niekorzystną wartość rokowniczą wyłącznie w przypadku, gdy obecna jest również amplifikacja genu *c-erbB2* [27].

U blisko 1/3 pacjentów z rakiem jelita grubego w stopniu B w skali Dukesa'a dochodzi do nawrotu choroby [28]. Przerzuty odległe pojawiają się w okresie obserwacji u prawie połowy radykalnie leczonych chorych z powodu tej choroby [29]. Pewną rolę w onkogenezie omawianego nowotworu, jak i w procesie szerzenia się choroby nowotworowej, odgrywa zarówno białko c-erbB2 jak i zmutowane białko p53 [2, 30, 31]. Celem omawianego badania było oszacowanie wartości rokowniczej ocenianych równocześnie białek c-erbB2 i p53 u chorych z resekcyjnym rakiem jelita grubego.

## Materiały i metody

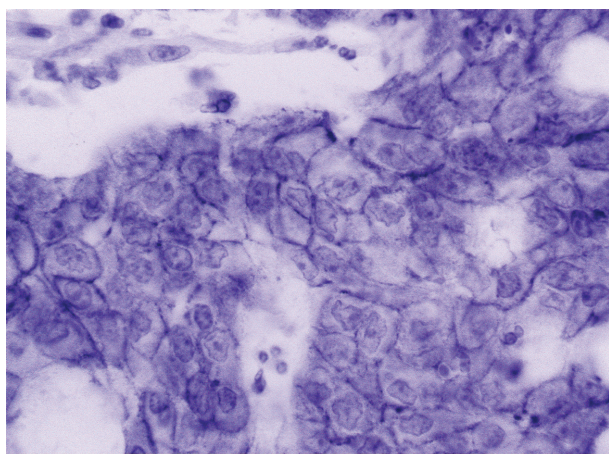
### Pacjenci

Do badania włączono kolejnych 107 chorych z zaawansowanym w stadium T2-T4 resekcyjnym gruczolakorakiem jelita grubego. Pacjentów operowano w Klinice Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, w okresie od października 1997 r. do grudnia 2000 r. Wiek chorych wynosił od 31 do 85 lat, średnia 64,8 lat i mediana 67 lat. Do badania włączono 45 kobiet (42,1%) i 62 mężczyzn (57,9%). Guz pierwotny był umiejscowiony w obrębie okrężnicy u 53, a w odbytnicy u 54 osób. Okres obserwacji zakończono z końcem listopada 2004 r. Osiemdziesięciu ośmiu pacjentów leczono metodą radykalnej resekcji (38 z guzem okrężnicy i 50 z guzem odbytnicy). W grupie tej wykonano: 16 prawostronnych i 5 lewostronnych hemikolektomii, 17 sigmoidektomii, 34 resekcje przednie, 11 zabiegów Miles'a i 5 zabiegów Hartmanna. U trzech chorych z pojedynczymi przerzutami do wątroby wykonano radykalną resekcję przerzutów. Dziewiętnastu pacjentów zostało poddanych paliatywnej resekcji guza: u 12 stwierdzono rozsiew nowotworu, przy czym nieradykalną resekcję R1 wykonano w 7 przypadkach. Do badania nie włączano osób poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu. Zastosowano standardowe leczenie wspomagające z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby [32]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 48 miesięcy. Mediana czasu przeżycia sięgała 59 miesięcy. Z grupy 107 pacjentów zmarło 56 (52%) (50 z powodu na-

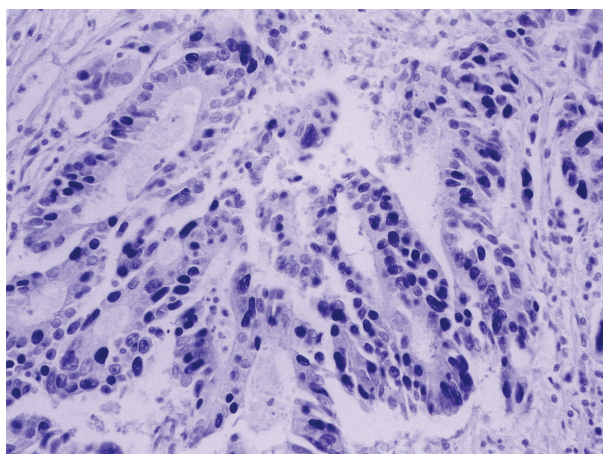
wrotu raka jelita grubego, 1 z powodu rozsiewu raka płuca będącego drugim stwierdzonym nowotworem, a u 5 pacjentów nie udało się określić przyczyny zgonu). Typ histologiczny guza oceniano zgodnie z klasyfikacją WHO [33]. W 91 przypadkach (85%) rozpoznano gruczolakoraka kanalikowego, a w 16 (15%) gruczolakoraka śluzowego. Stopnie złośliwości histologicznej określono jako G1 w 13 przypadkach (12,1%), G2 w 64 (59,8%) i G3 w 30 (28,8%). Wszystkie gruczolakoraki śluzowe zaklasyfikowano do stopnia G3 [34]. Zaawansowanie kliniczne choroby oceniano według klasyfikacji pTNM [35]. Stwierdzono 23 nowotwory w stadium T2 (21,5%), 77 w stadium T3 (72%), i 7 w stadium T4 (6,5%). W 50 przypadkach (46,7%) obserwowano przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych: N1 – 31 (29%), N2 – 19 (17,7%). Pierwszy stopień zaawansowania choroby rozpoznano u 17 chorych (15,9%), drugi u 38 (35,5%), trzeci u 37 (34,6%), czwarty u 15 pacjentów (14%).

### Analiza immunohistochemiczna

Oceniano wycinki z utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie materiału uzyskanego z archiwów Katedry i Zakładu Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku pod kątem ekspresji białek c-erbB2 i p53. Do badań immunohistochemicznych wybrano próbki bez ognisk martwicy. Oceniano barwienie u podstawy guza oraz w miejscu najgłębszego naciekania przez guz. Do barwienia immunohistochemicznego na obecność białka c-erbB2 zastosowano poliklonalne przeciwciała królicze A 0486 (DAKO), które rozcieńczono w stosunku 1:40. Barwienie immunohistochemiczne na obecność białka p53 wykonano z użyciem mysiego przeciwciała monoklonalnego M 7001 (klon DO-7) rozcieńczonego w stosunku 1:50. Wszystkie etapy badania immunohistochemicznego przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producentów przeciwciał. Obecność kompleksów antygen-przeciwciało wykrywano poprzez dodanie biotynylowanych przeciwciał wtórnych i kompleksu streptawidyny-peroksydazy (system LSAB, DAKO K0675). Jako chromogen zastosowano diaminobenzydynę (DAB). Dodatkowo wycinki wybarwiano kontrastowo hematoksyliną Meyera. Zgodnie z powszechnie stosowaną techniką wybarwienie błon oceniano półilościowo, szacując ekspresję białka c-erbB2 w komórkach guza według skali: 0 – brak wybarwienia lub wybarwienie błon w mniej niż 10% komórek; 1+ – niepełne wybarwienie błon obserwowane w ponad 10% komórek; 2+ – słabe lub umiarkowane, pełne wybarwienie błon wykryte w ponad 10% komórek; 3+ – silne, pełne wybarwienie błon wykryte w ponad 10% komórek (14,36). Punktację 2+ i 3+ uznano za nadekspresję białka. Ekspresję białka p53 uważano za dodatnią, gdy wykryto wybarwienie jąder w ponad 30% komórek [37]. Ryciny 1 i 2 pokazują kolejno przydatki nadekspresji białek c-erbB2 i p53.



Ryc. 1. Błonowa nadekspresja c-erbB2 (3+) w komórkach raka (x400)



Ryc. 2. Ekspresja p53 w komórkach raka (x200)

## Analiza statystyczna

Analiza danych została przeprowadzona przy użyciu programu Statistica 7.0 (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA). Korelacje pomiędzy badanymi parametrami ( $n=107$ ) były badane przy użyciu dokładnego testu Pearsona  $\chi^2$  z poprawką Yatesa ( $p<0,01$  dla różnic istotnych statystycznie). Analiza przeżycia ( $n=88$ ) została wykonana metodą Kaplana-Meiera, z porównaniem przy użyciu logarytmicznego testu rang ( $p<0,05$  dla różnic istotnych statystycznie).

## Wyniki

W 49 przypadkach (45,8%) nie obserwowano ekspresji błonowej białka c-erbB2 (stopień 0), stopień 1+ stwierdzono u 32 (29,9%) chorych, stopień 2+ odnotowano w 20 przypadkach (18,7%), a stopień 3+ w 6 (5,6%). Nadekspresję białka c-erbB2 (przypadki w stopniu 2+ i 3+) zauważono w 26 guzach pierwotnych (24,3%). Ekspresję zmutowanego białka p53 stwierdzono w 62 próbkach (57,9%). Oba białka łącznie: nadekspresję c-erbB2 i obecność p53 obserwowano w 16 przypadkach (15%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy ekspresją białek c-erbB2 i/lub p53, zarówno porównując wzajemne występowanie obu białek, jak i w odniesieniu do porównania stopnia ekspresji badanych białek, a ocenionymi w pracy cechami patoklinicznymi choroby nowotworowej, jak: rodzaj guza wg klasyfikacji WHO, głębokość naciekania ściany jelita, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych, zróżnicowanie nowotworu oraz wiek i płeć pacjenta ( $n=107$ ). Obserwowano jedynie słabe tendencje w kierunku częstszej nadekspresji białka c-erbB2, jak i p53 u młodszych pacjentów ( $p=0,07$ ), w przypadku gruczolakoraka śluzowego ( $p=0,08$ ) oraz gdy guz był zlokalizowany w odbytnicy ( $p=0,06$ ) (Tabela I). Analiza jednoczynnikowa przeprowadzona w grupie pacjentów leczonych radykalnie

Tab. I. Rodzaj ekspresji c-erbB2 i p53 a wybrane cechy patokliniczne ( $n=107$ )

Badana cecha	0	1	2	Wartość p
wiek $\leq 67$ lat	17	25	9	p=0,07
wiek $> 67$ lat	18	31	7	
okrężnica	23	24	6	p=0,06
odbytnica	12	32	10	
adenocarcinoma	29	51	11	p=0,08
adenocarcinoma mucinosum	6	5	5	

Legenda.

0 – c-erbB2 0/1+ i brak p53

1 – c-erbB2 2+/3+ i/lub p53 obecne

2 – c-erbB2 2+/3+ i p53 obecne

( $n=88$ ) nie wykazała istnienia powiązań pomiędzy ekspresją badanych białek i czasem przeżycia, również w przypadku łącznej ekspresji białek p53 i c-erbB2 (Tabela II). Zgodnie z tą obserwacją stwierdzono, że analiza wieloczynnikowa z użyciem wieloczynnikowego modelu

Tab. II. Analiza jednoczynnikowa badanych czynników ( $n=88$ )

Badana cecha	Wartość p
c-erbB2 0/1+ vs. c-erbB2 2+/3+	0,75
p53 (-) vs. p53 (+)	0,26
p53 (+) i c-erbB2 2+/3+ vs pozostałe przypadki	0,78

regresji Coxa będzie nieprzydatna w odniesieniu do naszego badania.

## Omówienie wyników

Rutynowe czynniki rokownicze uzyskiwane na podstawie klasyfikacji TNM nie pozwalają na precyzyjne przewidzenie przebiegu choroby nowotworowej oraz wrażliwości komórek guza na terapię adiuwantową w radykalnie leczonym raku jelita grubego [29]. Za zróżnicowanie przebiegu choroby u chorych z podobnymi patoklinicznie nowotworami jelita grubego prawdopodobnie odpowiada różnorodność alternatywnych szlaków kancerogenezy w obrębie tego narządu oraz heterogenność genetyczna tkanki nowotworowej [3, 38]. Rozpoznanie dodatkowych czynników odpowiedzialnych za rozwój guza podstawowego i rozsiew choroby może pomóc w planowaniu właściwego leczenia i obserwacji chorych na raka jelita grubego. Ogromnym sukcesem diagnostycznym i terapeutycznym stało się ustalenie roli błonowej nadekspresji białka c-erbB2 w przewodowym raku piersi jako wskaźnika większej agresywności choroby nowotworowej i jej wrażliwości na trastuzumab i inne leki [8-10]. Rozpowszechnienie ujednoliconych metod oceny ekspresji białka c-erbB2, między innymi poprzez test HercepTest® ułatwiło osiągnięcie powyższych wyników [14, 36, 39]. Podjęto również badania kliniczne nad stosowaniem trastuzumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z nadekspresją białka c-erbB2 w guzie nowotworowym i zaobserwowano pewne korzyści kliniczne po terapii tym lekiem [32].

Stosowanie poliklonalnych przeciwciał A 0485 firmy DAKO daje podobne wyniki oceny błonowych białek c-erbB2, jak po zastosowaniu przeciwciał z oryginalnego testu HercepTest®, przy czym metoda ta jest tańsza [40]. Dlatego właśnie w naszym badaniu użyliśmy przeciwciał A 0485 firmy DAKO.

Ze względu na to, że nadekspresja błonowa białek c-erbB2 w komórkach raka piersi wynika z amplifikacji genu *c-erbB2*, do oznaczenia liczby kopii genu *c-erbB2* i do potwierdzenia nadekspresji białka rozpoznanej immunohistochemicznie stosuje się metodę FISH (*fluorescence in situ hybridization*). Zarówno metoda FISH, jak i metody immunohistochemiczne są równoważne w przypadku nadekspresji białka c-erbB2 w stopniu 3+ w raku piersi [39]. W przypadkach ocenianych na 2+ istnieją istotne różnice pomiędzy tymi dwiema metodami pod względem uzyskiwanych wyników, w związku z czym zaleca się dodatkowe oszacowanie wyniku metodą FISH, w uzupełnieniu do oceny immunohistochemicznej ekspresji białka. Zwiększa to jednak znacznie koszt diagno-

styki [39, 41]. Amplifikację genową można również potwierdzić metodą PCR (*polymerase chain reaction*) [41]. W odróżnieniu od komórek raka piersi, w komórkach raka jelita grubego z błonową nadekspresją białka c-erbB2 amplifikację genu *c-erbB2* obserwuje się bardzo rzadko lub nie obserwuje się jej wcale, a jeżeli się ją obserwuje, to niekoniecznie koreluje ona z nadekspresją błonową białka c-erbB2 [41-43]. Tym samym kosztowna metoda FISH wydaje się nie być w przypadku raka jelita grubego tak przydatna, jak w raku piersi, toteż nie stosowano jej w ocenie naszego materiału. Mechanizmy prowadzące do gromadzenia się białka c-erbB2 w komórkach raka piersi i jelita grubego się różnią. W przypadku pierwszego z tych nowotworów sugeruje się zmiany na poziomie transkrypcyjnym, a zmiany potranslacyjne w przypadku drugiego z nich [43]. Istnieją jednak również dobrze udokumentowane doniesienia mówiące, że to amplifikacja genu *c-erbB2* poprzedza błonową nadekspresję białka c-erbB2 w komórkach raka jelita grubego [41, 44, 45]. Autorzy tych doniesień szacowali częstość nadekspresji białkowej na poziomie nie przekraczającym 3-5% przypadków.

Według wielu badań nadekspresję błonową białka c-erbB2 w komórkach raka jelita grubego obserwuje się dużo rzadziej niż w komórkach raka piersi [14, 41-43]. Większość autorów stwierdzała ją na poziomie od kilku do kilkunastu procent przypadków [14, 32, 41, 42, 44-47]. Istnieją jednak również doniesienia o wykryciu błonowej nadekspresji białka c-erbB2 w ponad 40, a nawet 60% przypadków [6, 48]. Różnice te mogą częściowo wynikać z różnorodności przeciwciał i zastosowania odmiennych metod badania. Rzadkie występowanie c-erbB2 w nadekspresji w raku jelita grubego stanowi istotne ograniczenie badań klinicznych nad przydatnością stosowania trastuzumabu w leczeniu chorych z tym nowotworem [32].

W naszym materiale nadekspresję białka c-erbB2 obserwowaliśmy w 24,3% przypadków, przy czym jedynie w 5,6% guzów oceniono ją na stopień 3+. Obserwacja ta nie różni się istotnie od obserwacji innych autorów. Podobnie jak w przypadku innych prac nie stwierdziliśmy istotnej statystycznie korelacji pomiędzy nadekspresją tego białka, a czasem przeżycia czy też powiązań z innymi czynnikami patoklinicznymi związanymi z chorobą nowotworową [30, 47-49]. Niektórzy autorzy wskazują na istnienie gorszego rokowania w przypadku błonowej nadekspresji białka c-erbB2 w raku jelita grubego (6). Podtrzymują oni hipotezę, że nadmierna aktywność genu *c-erbB2* jest związana z progresją guza i z jego fenotypem przerzutowym, ponieważ obserwowali oni zazwyczaj również wydłużenie chromosomu 17q w regionie *c-erbB2* w obrębie pierwotnych i wtórnych guzów. Inni autorzy zauważyli pewną tendencję w kierunku poprawy przeżycia chorych w przypadku nadekspresji białka c-erbB2 na podstawie analizy materiału 156 pacjentów z rakiem jelita grubego [49]. Różni autorzy wykazali istnienie dodatniej korelacji pomiędzy białkiem c-erbB2 i lepszym zróżnicowaniem guza, pomimo różnic metodologicznych w ich badaniach. Nie wykryli jednak związku ekspresji białka z czasem przeżycia i innymi parametrami patoklinicznymi

[30, 44]. W ich opinii białko c-erbB2 może mieć znaczenie w kształtowaniu morfologii nowotworu i tworzeniu cew gruczołowych.

Wiele badań przemawia za słusznością teorii o powstawaniu raka jelita grubego w sekwencji gruczołak – rak [2, 31]. Bardzo ważną rolę odgrywają w tym procesie zmiany genu *p53*, tak zwanego „strażnika genomu” [2, 18, 19, 31]. Prowadzą one na ogół do wytworzenia i kumulacji zmutowanego białka *p53* [5, 31]. Chociaż brak jest zgody co do roli rokowniczej białka *p53* w raku jelita grubego, większość doniesień wskazuje na jego związek z pogorszeniem rokowania [20, 22, 31]. Prawdopodobieństwo prawidłowej oceny rokowania można zwiększyć poprzez połączenie danych na temat ekspresji białka *p53* z danymi wynikającymi z analizy innych, potencjalnych czynników prognostycznych [21]. Uważa się, że równoczesne istnienie mutacji genu *p53* i amplifikacji genu *c-erbB2* ma niezależną, negatywną wartość rokowniczą u pacjentów z rakiem piersi bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [27]. Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy ekspresją białek *p53* i c-erbB2 w raku żołądka [25]. Współistnienie obu tych zmian wiązało się z agresywniejszym zachowaniem się guza, ale autorzy tej pracy nie przedstawili wyjaśnienia tego zjawiska. Inni autorzy wykryli metodą immunohistochemiczną ekspresję pięciu białek w resekcyjnym raku jelita grubego: nm23, *p53*, c-erbB2, u-PA i VEGF [7]. Ekspresja białka *p53* wykazywała tendencję do korelacji z przerzutami do wątroby, a ekspresja białka c-erbB2 nie wykazywała jakiegokolwiek zależności od innych czynników. W badaniu obejmującym 156 guzów jelita grubego leczonych radykalnie nie stwierdzono korelacji pomiędzy białkami *p53* i c-erbB2, a białko *p53* wykazywało tendencję do korelacji z gorszym rokowaniem [49]. Stwierdziliśmy ekspresję białka *p53* w 57,9% nowotworów. Nie wykazaliśmy istnienia istotnych statystycznie zależności, ani pomiędzy łączną ekspresją obu badanych białek, ani pomiędzy ich ekspresją i czasem przeżycia pacjentów, czy też w odniesieniu do występowania określonych cech patoklinicznych, jak: umiejscowienie nowotworu, rodzaj guza wg klasyfikacji WHO, głębokość naciekania ściany jelita, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych, zróżnicowanie histologiczne oraz wiek i płeć pacjenta. Obserwowano jedynie słabe tendencje w kierunku częstszej nadekspresji zarówno białka c-erbB2, jak i *p53* u młodszych chorych ( $p=0,07$ ), w przypadku gruczolakoraka śluzowego ( $p=0,08$ ) oraz gdy guz był zlokalizowany w odbytnicy ( $p=0,06$ ) (Tabela I). Niewielka liczba guzów z nadekspresją białka c-erbB2 w naszym materiale jest zapewne jedną z przyczyn braku zależności istotnych statystycznie pomiędzy badanymi cechami.

W odróżnieniu od komórek raka piersi, w komórkach raka jelita grubego stwierdza się głównie cytoplazmatyczną ekspresję białka c-erbB2 [42-44, 48]. Można ją wykazać nawet w 68,5–87% raków jelita grubego. Oceniana wartość rokownicza cytoplazmatycznej ekspresji białka c-erbB2 u chorych na raka jelita grubego jest bardzo zróżnicowana w zakresie od negatywnej do pozytywnej [42, 48].

Istnienie różnych mechanizmów prowadzących do gromadzenia się białka c-erbB2 w komórkach raka jelita grubego i raka piersi oraz zróżnicowanie dystrybucji komórkowej c-erbB2 sugeruje odmienną rolę tego białka w biologii każdego z tych nowotworów. Istnieje konieczność podjęcia działań mających na celu ujednoczenie metodologii badania ekspresji białka c-erbB2 w komórkach raka jelita grubego. Pomogłoby to w zebraniu dużej liczby pacjentów z jednolicie ocenioną ekspresją białka i tym samym ułatwiło uzyskanie bardziej miarodajnych danych statystycznych odnoszących się do jego roli rokowniczej. Nie stwierdziliśmy, aby nadekspresja błonowa białka c-erbB2 wykazywała jakąkolwiek wartość prognostyczną w resekcyjnym raku jelita grubego. Równoczesna ocena ekspresji białka p53 nie przyczyniła się do lepszego poznania rokowania w badanej grupie chorych.

**Dr hab. n. med. Wiesław Janusz Kruszewski**  
ul. Moniuszki 4/2, 81-432 Gdynia  
e-mail: wjkruz@amg.gda.pl

## Piśmiennictwo

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-8.
- Leslie A, Carey FA, Pratt NR i wsp. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89: 845-60.
- Ilyas M, Straub J, Tomlinson IPM i wsp. Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35:335-51.
- Caldes T, Iniesta P, Vega F i wsp. Comparative survival analysis of p53 gene mutation and protein accumulation in colorectal cancer. *Oncology* 1998; 55: 249-57.
- Kaserer K, Schmaus J, Bethge U i wsp. Staining patterns of p53 immunohistochemistry and their biological significance in colorectal cancer. *J Pathol* 2000; 190: 450-6.
- Knösel T, Yu Y, Stein U i wsp. Overexpression of c-erbB2 protein correlates with chromosomal gain at the c-erbB2 locus and patient survival in advanced colorectal carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 401-7.
- Berney ChR, Fisher RJ, Yang J-I i wsp. Protein markers in colorectal cancer. Predictors of liver metastasis. *Ann Surg* 1999; 230: 179-84.
- Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 292-302.
- Menard S, Pupa S, Campiglio M i wsp. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6570-8.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak I. Addition of HerceptinTM (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2 + /MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 98a.
- O'Neil BH, Goldberg RM. Novel chemotherapeutic and targeted agents in metastatic colorectal cancer: the time has arrived. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12: 1939-49.
- Baxevasis CN, Sotiropoulou PA. Immunobiology of HER-2/neu oncoprotein and its potential application in cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 166-75.
- Hung M-C, Lau Y-K. Basic science of HER-2/neu: a review. *Semin Oncol* 1999; 26: 51-9.
- Koepfen HKW, Wright BD, Burt AD i wsp. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology* 2001; 38: 96-104.
- Perez SA, Sotiropoulou PA, Sotiriadou NN i wsp. HER-2/neu – derived peptide 884-889 is expressed by human breast colorectal and pancreatic adenocarcinomas and is recognized by in-vitro – induced specific CD4+ T cell clones. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 50: 615-24.
- Marmor MD, Skaria KB, Yarden Y. Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 58: 903-13.
- Ramsauer VP, Carothers Carraway CA, Salas PJI i wsp. Muc4/Sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, translocates ErbB2 to the apical surface in polarized epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 30142-7.
- Bargonetti J, Manfredi JJ. Multiple roles of the tumor suppressor p53. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 86-91.
- Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999; 187: 112-26.
- Bouzourene H, Gervaz P, Cerottini JP i wsp. p53 and Ki-ras as prognostic factors for Dukes' stage B colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1008-15.
- Diez M, Pollán M, Miguera JM i wsp. Time-dependency of the prognostic effect of carcinoembryonic antigen and p53 protein in colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 35-41.
- Petersen S, Thames AD, Nieder C i wsp. The results of colorectal cancer treatment by p53 status: treatment specific overview. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 322-33.
- Bunz F, Hwang PM, Torrance Ch i wsp. Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J Clin Invest* 1999; 104: 263-9.
- Luna-Perez P, Arriola EL, Cuadra Y i wsp. p53 protein overexpression and response to induction chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 203-8.
- Pinto-de-Sousa J, Silva F, David L i wsp. Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 2004; 44: 323-31.
- Tsutsui S, Ohno S, Murakami S i wsp. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 165-7.
- Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwege D i wsp. The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 86-96.
- Fielding LP, Philips RKS, Fry JS i wsp. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986; 2: 904-7.
- Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391-9.
- Lee JC, Wang S-T, Chow N-H i wsp. Investigation of the prognostic value of overexpressed erbB family members for the survival of colorectal patients after curative surgery. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1065-71.
- Mulder JWR, Wielenga VJM, Pals ST i wsp. p53 and CD44 as clinical markers of tumour progression in colorectal carcinogenesis. *Histochem J* 1997; 29: 439-52.
- Ramanathan RK, Hwang JJ, Zamboni WC i wsp. Low overexpression of HER-2/neu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin) and irinotecan as therapy. A phase II trial. *Cancer Invest* 2004; 22: 858-65.
- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S i wsp. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, (eds.). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000, s. 105-19.
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ i wsp. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-94.
- Sobin LH, Wittekind Ch (eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. New York: Wiley-Liss, 2002, s. 72-6.
- Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H i wsp. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1983-7.
- Baas I, Mulder J, Offerhaus A i wsp. An evaluation of six antibodies for immunohistochemistry of mutant p53 gene product in archival colorectal neoplasms. *J Pathol* 1994; 172: 5-12.
- Baisse B, Bouzourene H, Saraga EP i wsp. Intratumor genetic heterogeneity in advanced human colorectal adenocarcinomas. *Int J Cancer* 2001; 93: 346-2.
- Mrozkowiak A, Olszewski WP, Piaszcik A i wsp. HER2 status in breast cancer determined by IHC and FISH: comparison of the results. *Pol J Pathol* 2004; 55: 165-71.
- Selvarajan S, Bay BH, Chng MJ i wsp. The HercepTest and routine c-erbB2 immunohistochemistry in breast cancer; any difference? *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 473-6.
- Nathanson DR, Culliford AT, Shia J i wsp. HER 2/neu expression and gene amplification in colon cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 796-802.
- Osako T, Miyahara M, Uchino S i wsp. Immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in colorectal cancer and correlation with patient survival. *Oncology* 1998; 55: 548-55.
- Vernimmen D, Gueders M, Pisvin S i wsp. Different mechanisms are implicated in ERBB2 gene overexpression in breast and in other cancers. *Br J Surg* 2003; 89: 899-906.
- Half E, Broaddus R, Danenberg KD i wsp. HER-2 receptor expression, localization, and activation in colorectal cancer cell lines and human tumors. *Int J Cancer* 2004; 108: 540-8.

45. Ooi A, Takehana T, Li X i wsp. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004; 17: 895-904.
46. Kim JY, Lim SJ, Park P. Cyclooxygenase-2 and c-erbB-2 expression in colorectal carcinoma assessed using tissue microarrays. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12: 67-70.
47. Ochs AM, Wong L, Kakani V i wsp. Expression of vascular endothelial growth factor and HER2/neu in stage II colon cancer and correlation with survival. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 262-7.
48. Essapen S, Thomas H, Green M i wsp. The expression and prognostic significance of HER-2 in colorectal cancer and its relationship with clinicopathological parameters. *Int J Oncol* 2004; 24: 241-8.
49. Rossi HA, Liu Q, Banner B i wsp. The prognostic value of invariant chain (Ii) and Her-2/neu expression in curatively resected colorectal cancer. *Cancer J* 2002; 8: 268-75.

Otrzymano: 22 lutego 2006 r.

Przyjęto do druku: 11 kwietnia 2006 r.