

М.А. Шишкин
Т.А. Хрыстенко

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье

Надійшла: 04.04.2020

Прийнята: 08.05.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.2.44-50>

УДК: 616.345-006.66-074/-078-091.8

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИ- МИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ CD44 В КО- ЛОРЕКТАЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ

Shyshkin M.A. ✉, Khrystenko T.A.  Immunohistochemical study of CD44 in colorectal adenocarcinoma. Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Over the last decade, a significant amount of data supporting the cancer stem cell hypothesis has been accumulated. Despite the large number of works devoted to the study of the stem cell marker CD44 in colorectal adenocarcinoma, the question of the prognostic value of this marker is still controversial. **Objective.** To study CD44 immunohistochemical expression in colorectal adenocarcinoma on the I, II, III, IV stages (pTNM). **Methods.** Pathohistological and immunohistochemical studies of surgical material from 30 patients that underwent surgical treatment of colorectal adenocarcinoma (I–IV stages) were carried out. Polyclonal antibodies CD44 (CD44 Std. / HCAM Ab-4, Thermo Scientific, USA) were used for immunohistochemical study. **Results.** 16,7% of all the studied cases were stage I colorectal adenocarcinomas, 26,7% – stage II colorectal adenocarcinomas, 33,3% – stage III colorectal adenocarcinomas, and 23,3% – stage IV colorectal adenocarcinomas. It was established that colorectal adenocarcinoma is characterized by the medium membrano-cytoplasmic expression of CD44 with the median 90,49 (62,19; 110,15) CUOD that statistically significantly higher than CD44 expression level in non-changed mucosa of the distal colon. There is a tendency to increasing of expression level of the marker in sequence of the stages of colorectal adenocarcinoma development, wherein median of CD44 expression in stage II carcinomas is significantly higher than the same characteristic in stage I carcinomas (70,32 (55,13; 90,56) CUOD vs. 51,12 (31,14; 60,32) CUOD, $p < 0,05$), and median of CD44 expression in stage III carcinomas is significantly higher than the same characteristic in stage II carcinomas (104,76 (90,03; 112,26) CUOD vs. 70,32 (55,13; 90,56) CUOD, $p < 0,05$). Furthermore, correlations between CD44 expression level and depth of tumor's invasion ($r = 0,48$, $p < 0,05$), presence of regional metastases ($r = 0,53$, $p < 0,05$), presence of distant metastases ($r = 0,38$, $p < 0,05$), histological grade of the tumor ($r = 0,27$, $p < 0,05$) were revealed. **Conclusion.** CD44 immunohistochemical expression increases significantly during the progression of colorectal adenocarcinoma from stage I to stage III (pTNM), as well it correlates with depth of the tumor's invasion, presence of regional and distant metastases, and with histological grade of the tumor.

Key words: colorectal cancer, CD44 Antigen.

Citation:

Shyshkin MA, Khrystenko TA. [Immunohistochemical study of CD44 in colorectal adenocarcinoma]. Morphologia. 2020;14(2):44-50. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.2.44-50>

 Khrystenko T.A. 0000-0003-3364-3339

✉ Shyshkin.stomat@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

Колоректальная аденокарцинома (КРА) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей человека. В развитых странах КРА, а именно метастатическая форма заболевания, составляет около 25% онкологической смертности [1]. Клиническое прогнозирование, как правило, базируется на стадии КРА, установленной после ее резекции, степени дифференцировки опухоли, а также уровне СЕА в сыворотке крови больного. Однако, точность такой оценки варьирует, а поведение опухоли является трудно

предсказуемым, в связи с чем актуален поиск дополнительных прогностических маркеров [2].

В течение последнего десятилетия накоплено значительное количество данных, подтверждающих гипотезу о субпопуляции раковых стволовых клеток (РСК) и их роли в инициации опухолевого роста, прогрессии, рецидивировании, химиорезистентности злокачественных опухолей [3-7]. При этом найти универсальный маркер РСК не удалось. Среди наиболее часто используемых маркеров для выявления пула РСК в различных видах рака – CD44, CD133, EpCAM,

ALDH1 [6]. По данным мета-анализа Wang Z. et al. (2019) CD44 является маркером, о котором чаще всего сообщалось как о маркере РСК в КРА. Известны также варианты изоформы CD44 (CD44v2, CD44v3, CD44v5 и т.д.), которые являются результатом альтернативного сплайсинга. Но именно стандартная изоформа CD44 (CD44s) чаще всего применяется для изучения РСК [8].

CD44 – мембранный гликопротеин, обладающий широким спектром функциональных свойств. Роль CD44 опосредуется его способностью связывать различные компоненты внеклеточного матрикса, включая гиалуроновую кислоту и остеопопин, а также молекулы «мессенджеры», такие, как факторы роста, присутствующие в опухолевом микроокружении. Гиалуроновая кислота и остеопопин, в свою очередь, избивают в нише лейкемических стволовых клеток и различных солидных опухолях, где они способствуют поддержанию популяций РСК [9]. Кроме того, в ряде работ было показано, что CD44 участвует в активации нескольких сигнальных путей, включая MAPK-, PI3K/Akt- и Wnt-каскады. Последние, как хорошо известно, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз и эпителиально-мезенхимальный переход, т.е. ключевые механизмы, дисрегуляция которых приводит к опухолевой прогрессии [10-15]. Кроме того, была доказана взаимосвязь между экспрессией CD44 и активностью MMP-9, т.е. вовлечение данной молекулы в регуляцию инвазивных свойств опухолей [12]. Однако, несмотря на большое число работ, посвященных изучению CD44 в КРА, вопрос о прогностической ценности данного маркера все еще остается спорным.

Цель

Изучить особенности иммуногистохимической экспрессии CD44 в колоректальной аденокарциноме на I, II, III, IV стадиях (pTNM).

Материал и методы

Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование операционного материала КРА 30 пациентов. На основании результатов патоморфологического исследования, с учетом действующей классификации pTNM [16], сформировано 4 группы наблюдения: I стадия ($T_{1-2} N_0 M_0$), II стадия ($T_{3-4} N_0 M_0$), III стадия ($T_{1-4} N_{1-3} M_0$), IV стадия ($T_{1-4} N_{1-3} M_1$). В качестве группы контроля использовано секционный материал – 10 фрагментов стенки толстого кишечника (дистальные отделы) обычной гистологической структуры.

Операционный и секционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследованных образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. ИГХ исследование проводили по стандарт-

ной методике, что предусмотрено производителем антител. Использовали поликлональные антитела к CD44 (CD44 Std. / HСAM Ab-4, Thermo Scientific, USA). Результаты ИГХ-исследования оценивали в микроскопе Axioplan-2 (Carl Zeiss, Germany) при увеличении $\times 200$. В каждом случае оценивали 5 полей зрения. Уровень экспрессии ИГХ-маркеров оценивали методом фотоцифровой морфометрии и выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП): 0-20 УЕОП – негативная реакция, 21-50 УЕОП – низкий уровень экспрессии, 51-100 УЕОП – умеренный уровень экспрессии, более 100 УЕОП – высокий уровень экспрессии.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета «STATISTICA® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., лицензия № JPZ804I382130ARCN10-J). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_3); сравнение между двумя группами наблюдений проводили при помощи критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами наблюдений – при помощи критерия Краскела-Уоллиса; корреляционный анализ проведен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95% ($p < 0,05$).

Результаты

В результате патогистологического исследования операционного материала КРА было установлено, что I стадия заболевания ($T_{1-2} N_0 M_0$) имела место в 16,7% случаев, II стадия ($T_{3-4} N_0 M_0$) – в 26,7% случаев, III стадия ($T_{1-4} N_{1-2} M_0$) – в 33,3% случаев и IV стадия заболевания ($T_{1-4} N_{1-2} M_1$) имела место в 23,3% случаев. При этом случаи высокодифференцированной (G_1) КРА составили 16,7% от общего числа исследованных случаев, умереннодифференцированной (G_2) КРА – 16,7% и низкодифференцированной (G_3) КРА – 66,6%.

При ИГХ исследовании с использованием антитела к CD44s положительная реакция выявлялась в виде мембранно-цитоплазматического окрашивания клеточных элементов стромы (как в неизменной слизистой, так и в опухоли). 80% изученных случаев группы контроля характеризовались низким уровнем экспрессии CD44, 20% – средним (медиана составила 47,54 (30,13; 62,56) УЕОП). В 13,3% случаев КРА был выявлен низкий уровень экспрессии маркера, в 40% случаев – средний, в 46,7% случаев – высокий уровень экспрессии маркера. Распределение уровней экспрессии CD44 в исследованных случаях КРА относительно стадии заболевания показано на рис. 1.

Медиана экспрессии CD44 в КРА составила 90,49 (62,19; 110,15) УЕОП, что соответствует среднему уровню экспрессии маркера. При этом установлена тенденция к возрастанию уровня экспрессии CD44 в ассоциации с прогрессией

КРА от I к IV стадии: медиана экспрессии маркера в КРА I стадии составила 51,12 (31,14; 60,32) УЕОП, что соответствует умеренной экспрессии, в КРА II стадии – 70,32 (55,13; 90,56) УЕОП, что также соответствует умеренной экспрессии (рис. 2), в КРА III стадии – 104,76 (90,03; 112,26) УЕОП, что соответствует высокому уровню экспрессии, и в КРА IV стадии ме-

диана экспрессии маркера составила 106,53 (99,05; 115,54) УЕОП, что также соответствует высокому уровню экспрессии (рис. 3). Кроме того, имеет место статистически значимая разница между медианой экспрессии CD44 в неизмененной слизистой и КРА (47,54 (30,13; 62,56) vs. 90,49 (62,19; 110,15) УЕОП, $p < 0,05$).

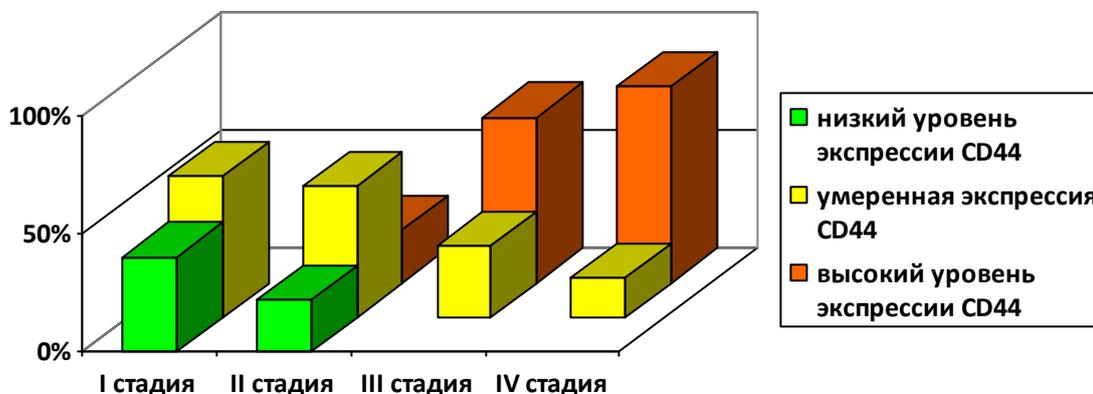


Рис. 1. Распределение уровней экспрессии CD44 относительно стадий колоректальной аденокарциномы.

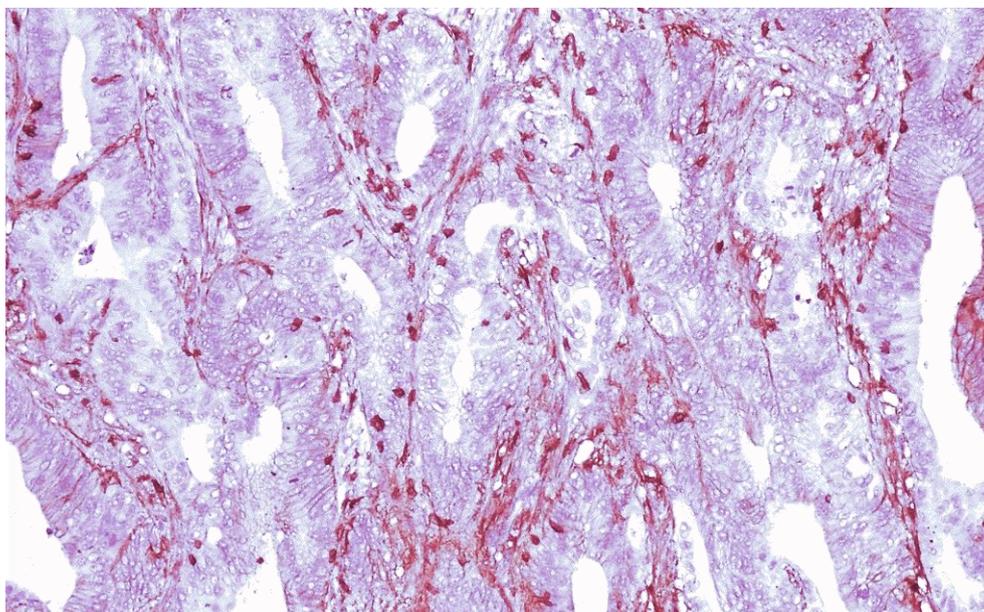


Рис. 2. Экспрессия CD44 в колоректальной аденокарциноме II стадии. CD44 Std. / HCAM Ab-4 (Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

При проведении сравнительного анализа данных для отдельных стадий КРА выявлено: для I и II стадий – 51,12 (31,14; 60,32) УЕОП vs. 70,32 (55,13; 90,56) УЕОП, $p < 0,05$; для II и III стадий – 70,32 (55,13; 90,56) УЕОП vs. 104,76 (90,03; 112,26) УЕОП, $p < 0,05$; для III и IV стадий – 104,76 (90,03; 112,26) УЕОП vs. 106,53 (99,05;

115,54) УЕОП, $p > 0,05$. Таким образом, установлено наличие достоверной разницы между уровнями экспрессии маркера на I и II, а также II и III стадиях КРА (рис. 4).

Кроме того, был проведен корреляционный анализ уровня экспрессии CD44 и показателей pTNM в изученных случаях.

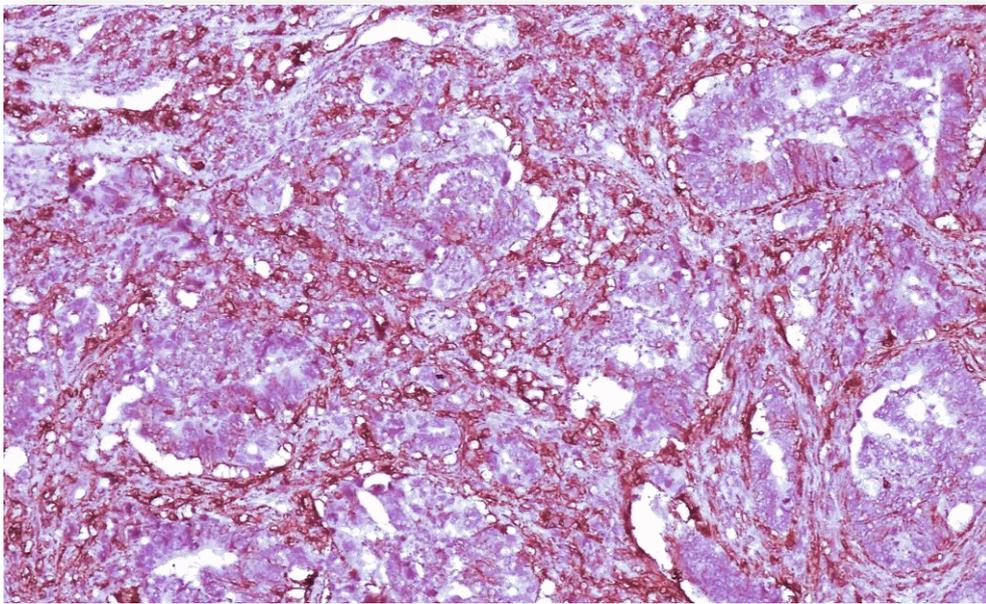


Рис. 3. Экспрессия CD44 в колоректальной аденокарциноме IV стадии. CD44 Std. / HCAM Ab-4 (Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

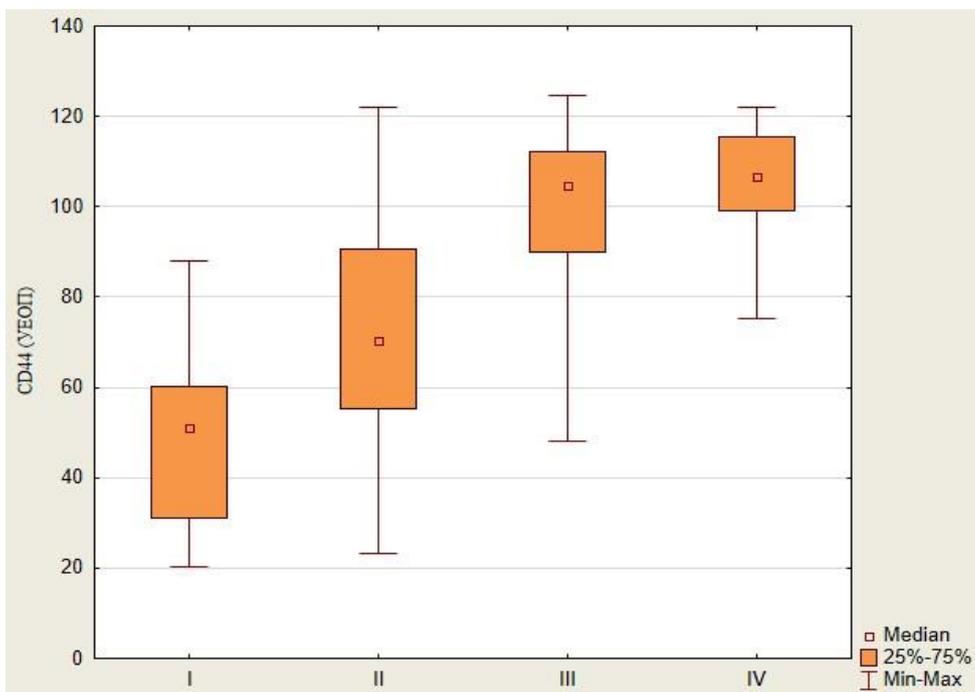


Рис. 4. Показатели уровня экспрессии CD44 в колоректальной аденокарциноме I, II, III, IV стадий (pTNM).

При этом было установлено наличие прямых статистически значимых связей различной силы между экспрессией данного маркера и каждым из показателей pTNM: прямая слабая связь между уровнем экспрессии CD44 и глубиной инвазии опухоли (pT), $r=0,48$ ($p<0,05$); прямая средней силы связь между уровнем экспрессии CD44 и наличием регионарных метастазов (pN), $r=0,53$ ($p<0,05$); прямая слабая связь между уровнем экспрессии CD44 и наличием отдаленных метастазов (pM), $r=0,38$ ($p<0,05$); прямая слабая связь между уровнем экспрессии CD44 и степе-

ню гистологической дифференцировки опухоли (G), $r=0,27$ ($p<0,05$). Также установлено наличие прямой средней силы корреляции между уровнем экспрессии CD44 и стадией КРА ($r=0,68$, $p<0,05$), что согласуется с приведенными выше данными.

Обсуждение

Согласно полученным данным, КРА характеризуется средним уровнем мембранно-цитоплазматической экспрессии CD44 клетками стромального компонента опухоли. По данным литературы, молекула CD44 состоит из HA (hya-

luronic acid) - связывающего экстрацеллюлярного домена, трансмембранного домена и цитоплазматического хвоста, связанного с цитоскелетом [14-15], что лежит в основе мембранно-цитоплазматического паттерна экспрессии соответствующего маркера. Известно также, что CD44 экспрессируется различными клетками стромы солидных опухолей, включая лимфоциты и РСК [9].

В данной работе был показан статистически значимо больший уровень экспрессии CD44 в КРА, при сравнении с неизменной слизистой. По данным молекулярно-иммуногистохимического исследования Р. Xia, X. Xu (2016) [14] сравнение образцов нормальной слизистой толстой кишки и КРА выявило достоверно большую экспрессию мРНК гена CD44 и кодируемого им белка в карциноме. Большая экспрессия изученного маркера в карциноме, в сравнении с неизменной слизистой, отражает: 1) большее число молекул CD44 в структуре клеточных мембран, что связано с большей потребностью в них, обусловленной рядом специфических функций, о которых будет сказано далее; 2) наличие пула РСК, в то время как в неизменной слизистой маркер экспрессируется преимущественно нормальными клетками стромы [9, 12].

Выявленная тенденция к возрастанию экспрессии CD44 в последовательных стадиях прогрессии КРА, а также установленные корреляции между уровнем экспрессии маркера и показателями pTNM опухоли указывают на возрастающую функциональную активность молекулы CD44 в колоректальном онкогенезе. Полученные данные находят обоснование в современной литературе. Известно, что CD44 может как активировать, так и угнетать пролиферативную активность раковых клеток в зависимости от плотности клеток микроокружения опухоли: при низкой их плотности белок merlin фосфорилируется и образует комплексы с ERM и CD44. Комплекс merlin + CD44 связывается с RTK-рецепторами, что приводит к активации Ras/Raf/Mek/Erk-сигнального пути, среди эффектов которой – стимуляция пролиферации; при высокой плотности клеток микроокружения угнетается фосфорилиция белка merlin, соответственно, «выключается» описанный выше вариант активации Ras/Raf/Mek/Erk-каскада [15].

Также описаны механизмы взаимодействия CD44 с рядом факторов роста и их рецепторов. CD44 формирует комплексы с EGFR (HER1), HER2, HER3, and HER4. Ассоциация CD44 с HER2 и / или с HER3 приводит к их гетеродимеризации при связывании с молекулами нейрегулинов, что приводит к апоптозо-резистентности [9]. Молекулы CD44 также способны связывать HGF (hepatocyte growth factor), роль которого в колоректальном канцерогенезе хорошо известна, что приводит к MET-фосфорилированию с акти-

вацией одноименного сигнального каскада [12]. Кроме того, молекулы CD44 могут связываться с IGF-1, TGFb, PDGF-R, выполняя роль медиатора передачи сигналов [15].

Описано, что CD44 служит «якорной» молекулой для MMP-9. Такая ассоциация стабилизирует протеолитическую активность металлопротеиназы и содействует деградации коллагена IV типа, что лежит в основе инвазивного роста рака. Более того, ассоциация CD44 с MMP-9 и / или MMP-2 способствует активации латентных форм TGFb-1 и TGFb-2, что также служит опухолевой прогрессии [12, 17].

CD44 задействован и в ЭМП (эпителиально-мезенхимальном переходе), который, согласно современным представлениям, служит базисом для метастазирования рака. Одним из драйверных факторов транскрипции ЭМП служит ZEB1. ЭМП-индуцированная супрессия ESRP1 (epithelial splicing regulatory protein 1) контролирует альтернативный сплайсинг CD44, что служит причиной сдвига в экспрессии CD44 от вариантных (v) к стандартной (s) изоформе. Что интересно, CD44s обладает способностью самостоятельно активировать экспрессию ZEB1, способствуя таким образом запуску (поддержанию) ЭМП и поддержанию экспрессии CD44s. Описанный механизм называют CD44s-ZEB1-регуляторной петлей, ключевая роль которой заключается в стимуляции ZEB1, независимой от внешних стимулов, угнетении ESRP1 и последующей промоции синтеза CD44s [18].

Относительно корреляций между экспрессией CD44 в КРА и показателями pTNM литературные данные варьируют: описана прямая связь между экспрессией маркера и глубиной инвазии опухоли [8, 12, 14]; связь между экспрессией CD44 и показателями метастазирования была описана в ряде работ [8, 12, 14], но и не выявлена в отдельных исследованиях [11]. Полученные в проведенном исследовании данные подтверждают литературные данные об ассоциации экспрессии CD44 с колоректальным канцерогенезом. При этом все больший интерес вызывают вопросы, связанные с ролью CD44 как маркера РСК. Описанные выше механизмы, вероятно, реализуются именно РСК, поскольку значимо большая экспрессия CD44 обеспечивается наличием этих клеток в строме опухоли (по данным литературы [9, 12]). Однако, как уже говорилось ранее, в настоящее время не существует маркера, который позволил бы выявлять исключительно РСК [6]. Для выделения пула РСК применяют комбинацию маркеров и комплексный анализ, что планируется выполнить в контексте данного исследования.

Выводы

1. Колоректальная аденокарцинома характеризуется средним уровнем мембранно-цитоплазматической экспрессии CD44 клетками

стромального компонента опухоли.

2. Иммуногистохимическая экспрессия CD44 значимо возрастает при прогрессии колоректальной аденокарциномы от I до III стадии (pTNM), прямо коррелирует с глубиной инвазии опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов, а также степенью гистологической дифференцировки опухоли.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется дальнейшее изучение роли раковых стволовых клеток в прогрессии колоректальной аденокарциномы с использованием дру-

гих иммуногистохимических маркеров (ALDH1, EPCAM), анализа корреляций между ними, а также их корреляций с пролиферативной и апоптотической активностью раковых клеток. Кроме того, планируется характеристика иммуногистохимической экспрессии CD44, ALDH1, EPCAM в полипах-прекурсорах колоректальной аденокарциномы.

Информация о конфликте интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Литературные источники References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L., Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394-424.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019;14(2):89-103.
3. Moharil RB, Dive A, Khandekar S, Bodhade A. Cancer stem cells: An insight. J Oral Maxillofac Pathol. 2017;21(3):463.
4. Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. J Cell Physiol. 2019;234(6):8381-95.
5. Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers. Life Sci. 2019;234:116781.
6. Kuşoğlu A., Biray Avcı Ç. Cancer stem cells: A brief review of the current status. Gene. 2019;681:80-5.
7. Capp J. Cancer Stem Cells: From Historical Roots to a New Perspective. Journal of Oncology. 2019;2019:1-10.
8. Wang Z, Tang Y, Xie L, Huang A, Xue C, Gu Z, Wang K, Zong S. The Prognostic and Clinical Value of CD44 in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Frontiers in Oncology. 2019;9:309.
9. Morath I, Hartmann T, Orian-Rousseau V. CD44: More than a mere stem cell marker. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2016;81:166-73.
10. Wang L, Zuo X, Xie K, Wei D. The Role of CD44 and Cancer Stem Cells. Methods Mol Biol. 2018;1692:31-42.
11. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. J Hematol Oncol. 2018;11(1):64.
12. Senbanjo LT, Chellaiah MA. CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells. Front Cell Dev Biol. 2017;5:18.
13. Zhou Y, Xia L, Wang H, Oyang L, Su M, Liu Q, Lin J, Tan S, Tian Y, Liao Q, Cao D. Cancer stem cells in progression of colorectal cancer. Oncotarget. 2017;9(70):33403-15.
14. Xia P, Xu X. Prognostic significance of CD44 in human colon cancer and gastric cancer: Evidence from bioinformatic analyses. Oncotarget. 2016;7(29):45538-46.
15. Inoue K, Fry E. Aberrant Splicing of Estrogen Receptor, HER2, and CD44 Genes in Breast Cancer. Genetics & Epigenetics. 2015;7:19-32.
16. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. New York: Wiley-Blackwell, 2009, 50 pp.
17. Dayer C, Stamenkovic I. Recruitment of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) to the Fibroblast Cell Surface by Lysyl Hydroxylase 3 (LH3) Triggers Transforming Growth Factor-β (TGF-β) Activation and Fibroblast Differentiation. The Journal of Biological Chemistry. 2015;290:13763-78.
18. Preca BT, Baidak K, Mock K, Sundararajan V, Pfannstiel J, Maurer J, Wellner U, Hopt U, T, Brummer T, Brabletz S, Brabletz T, Stemmler MP. A self-enforcing CD44s/ZEB1 feedback loop maintains EMT and stemness properties in cancer cells. Int J Cancer. 2015;137(11):2566-77. <https://doi.org/10.1002/ijc.29642>

Шишкін М.А., Христенко Т.О. Особливості імуногістохімічної експресії CD44 в колоректальній аденокарциномі.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Протягом останнього десятиліття накопичено значну кількість даних, що підтверджують гіпотезу ракових стовбурових клітин. Незважаючи на велику кількість робіт, присвя-

чених вивченню маркера стовбурових клітин CD44 в колоректальній аденокарциномі, питання прогностичної цінності цього маркера все ще лишається спірним. **Мета.** Вивчити особливості імуногістохімічної експресії CD44 в колоректальній аденокарциномі на I, II, III, IV стадіях (pTNM). **Методи.** Проведено комплексне патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 30 пацієнтів, прооперованих з приводу колоректальної аденокарциноми I–IV стадій. Для проведення імуногістохімічного дослідження було використано поліклональні антитіла CD44 (CD44 Std. / HСAM Ab-4, Thermo Scientific, USA). **Результати.** Випадки I стадії колоректальної аденокарциноми склали 16,7% від загального числа досліджених випадків, II стадії – 26,7% випадків, III – 33,3% випадків і IV стадія – 23,3%. Встановлено, що колоректальна аденокарцинома характеризується середнім рівнем мембранно-цитоплазматичної експресії CD44 з медіаною 90,49 (62,19; 110,15) УООЩ, що статистично перевищує показники експресії маркера в незмінній слизовій оболонці дистальної товстої кишки. Має місце тенденція до підвищення рівня експресії маркера в послідовності стадій розвитку колоректальної аденокарциноми, при цьому медіана експресії CD44 в карциномах II стадії статистично значуще більше аналогічного показника в карциномах I стадії (70,32 (55,13; 90,56) УООЩ vs. 51,12 (31,14; 60,32) УООЩ, $p < 0,05$), а в карциномах III стадії статистично значуще більше аналогічного показника в карциномах II стадії (104,76 (90,03; 112,26) УООЩ vs. 70,32 (55,13; 90,56) УООЩ, $p < 0,05$). Окрім того, встановлено кореляції між рівнем експресії CD44 і глибиною інвазії пухлини ($r = 0,48$, $p < 0,05$), наявністю регіонарних метастазів ($r = 0,53$, $p < 0,05$), наявністю віддалених метастазів ($r = 0,38$, $p < 0,05$), ступенем гістологічного диференціювання пухлини ($r = 0,27$, $p < 0,05$). **Підсумок.** Імуногістохімічна експресія CD44 значуще збільшується при прогресії колоректальної аденокарциноми від I до III стадії (pTNM), прямо корелює з глибиною інвазії пухлини, наявністю регіонарних і віддалених метастазів, а також зі ступенем гістологічного диференціювання пухлини.

Ключові слова: колоректальний рак, CD44 антиген.

Шишкин М.А., Христенко Т.А. Особенности иммуногистохимической экспрессии cd44 в колоректальной аденокарциноме.

РЕФЕРАТ. Актуальность. В течение последнего десятилетия накоплено значительное количество данных, подтверждающих гипотезу о раковых стволовых клетках. Несмотря на большое число работ, посвященных изучению маркера стволовых клеток CD44 в колоректальной аденокарциноме, вопрос о прогностической ценности этого маркера все еще остается спорным. **Цель.** Изучить особенности иммуногистохимической экспрессии CD44 в колоректальной аденокарциноме на I, II, III, IV стадиях (pTNM). **Методы.** Проведено комплексное патогистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала 30 пациентов, прооперированных по поводу колоректальной аденокарциномы I–IV стадий. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали поликлональные антитела к CD44 (CD44 Std. / HСAM Ab-4, Thermo Scientific, USA). **Результаты.** Случаи I стадии колоректальной аденокарциномы составили 16,7% от общего числа исследованных случаев, II стадия – 26,7% случаев, III стадия – 33,3% случаев и IV стадия – 23,3% случаев. Установлено, что колоректальная аденокарцинома характеризуется средним уровнем мембранно-цитоплазматической экспрессии CD44 с медианой 90,49 (62,19; 110,15) УЕОП, что статистически значимо превышает показатель экспрессии маркера в неизменной слизистой оболочке дистальной толстой кишки. Имеет место тенденция к возрастанию уровня экспрессии маркера в последовательности стадий развития колоректальной аденокарциномы, при этом медиана экспрессии CD44 в карциномах II стадии статистически значимо больше таковой в карциномах I стадии (70,32 (55,13; 90,56) УЕОП vs. 51,12 (31,14; 60,32) УЕОП, $p < 0,05$), а в карциномах III стадии статистически значимо больше таковой в карциномах II стадии (104,76 (90,03; 112,26) УЕОП vs. 70,32 (55,13; 90,56) УЕОП, $p < 0,05$). Кроме того, установлены корреляции между уровнем экспрессии CD44 и глубиной инвазии опухоли ($r = 0,48$, $p < 0,05$), наличием регионарных метастазов ($r = 0,53$, $p < 0,05$), наличием отдаленных метастазов ($r = 0,38$, $p < 0,05$), степенью гистологической дифференцировки опухоли ($r = 0,27$, $p < 0,05$). **Заключение.** Иммуногистохимическая экспрессия CD44 значимо возрастает при прогрессии колоректальной аденокарциномы от I до III стадии (pTNM), прямо коррелирует с глубиной инвазии опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов, а также степенью гистологической дифференцировки опухоли.

Ключевые слова: колоректальный рак, CD44 антиген.