

## ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА РЕЦЕПТОРА НА ЕПИДЕРМАЛНИЯ РАСТЕЖЕН ФАКТОР ПРИ БОЛНИ С КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО, ПОДЛОЖЕНИ НА ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Емил Кънчев<sup>1</sup>, Георги Кобаков<sup>1</sup>, Кирил Киров<sup>1</sup>, Даниел Янков<sup>2</sup>, Петя Колева<sup>1</sup>,  
Снежана Вичева<sup>1</sup>, Даниел Костов<sup>2</sup>, Николай Георгиев<sup>1</sup>, Здравко Димитров<sup>1</sup>,  
Йордан Борисов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по хирургия, СБАЛОЗ “д-р Марко А. Марков” ЕООД-Варна и <sup>2</sup>Катедра по  
хирургия, МБАЛ-Варна, ВМА-София

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR IN COLON CANCER PATIENTS ON SURGICAL TREATMENT

Emil Kanchev<sup>1</sup>, Georgi Kobakov<sup>1</sup>, Kiril Kirov<sup>1</sup>, Daniel Yankov<sup>2</sup>, Petya Koleva<sup>1</sup>,  
Snezhana Vicheva<sup>1</sup>, Daniel Kostov<sup>2</sup>, Nikolay Georgiev<sup>1</sup>, Zdravko Dimitrov<sup>1</sup>,  
Yordan Borisov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Surgery, Marko A. Markov Specialized Hospital of Oncological Diseases of Varna  
and <sup>2</sup>Department of Surgery, Naval Hospital of Varna, Military Medical Academy of Sofia

### РЕЗЮМЕ

Патологичната експресия на рецептора на епидермалния растежен фактор (epidermal growth factor receptor, EGFR) напоследък се използва все по-широко при диагностиката на различни епидермални тумори. Целта на настоящото проучване е да се анализира ролята на EGFR при съпоставка с p53 като прогностичен маркер при болни с рак на дебелото черво, подложени на хирургично лечение.

При 120 болни с хистологично верифициран (с оцветяване с хематоксилин-еозин) карцином на дебелото черво са проведени два типа имунохистохимични изследвания - за EGFR и p53.

Получените резултати показват, че експресията на EGFR е налице при 18 болни (при 15% от случаите). Тя се среща по-често при болните във втори стадий по TNM и по-специално - при тези в трети стадий по TNM, както и относително по-често - при болните на възраст между 51 и 70 г., при които туморът е умерено диференциран. Освен това тази експресия се свързва непосредствено с рецидив на заболяването и с влошено клинично протичане. Съществува корелация между повишената

### ABSTRACT

Recently, pathological expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) is increasingly used in the diagnosis of various epidermal tumours. The aim of this study is to analyze the role of EGFR in comparison to p53 as a prognostic marker in patients with colon cancer who undergo surgical treatment.

Two types of immunohistochemical examinations (for EGFR and p53) have been performed in 120 patients with colon cancer histologically verified by using of hematoxylin-eosin staining.

Our results clearly demonstrate that EGFR expression is present in 18 patients (in 15% of the cases). It occurs much more often in the patient with TNM stage II and especially in those with TNM stage III and relatively more frequently in the patients aged between 51 and 70 years and presenting with a moderately differentiated tumour. Besides, this expression immediately relates to a recurrence of the disease and worsened clinical course. There exists a correlation between the enhanced expression of EGFR and that of p53. Because of the small sample, our results are not statistically significant.

EGFR can serve as an independent prognostic factor and indicator of more common recurrences of

експресия на EGFR и тази на p53. Поради малката извадка, нашите резултати се са статистически значими.

EGFR може да служи като независим прогностичен фактор и индикатор за по-чести рецидиви на заболяването, по-кратка преживяемост, по-лошо качество на живот и по-лоша прогноза при болните с рак на дебелото черво. Необходимо е по-нататъшно сътрудничество между колопроктолозите и патолозите за съвършенстване на индивидуализираното хирургическо поведение при болните с рак на дебелото черво.

**Ключови думи:** онкогенни протеини, рецептор на епидермалния растежен фактор, p53, рак на дебелото черво, прогноза

*the disease, worse quality of life and poorer prognosis in colon cancer patients. Further intensive collaboration between coloproctologists and pathologists is needed to improve the individualized surgical behaviour in such patients.*

**Key words:** oncogenic proteins, epidermal growth factor receptor, p53, colon cancer, prognosis

## ВЪВЕДЕНИЕ

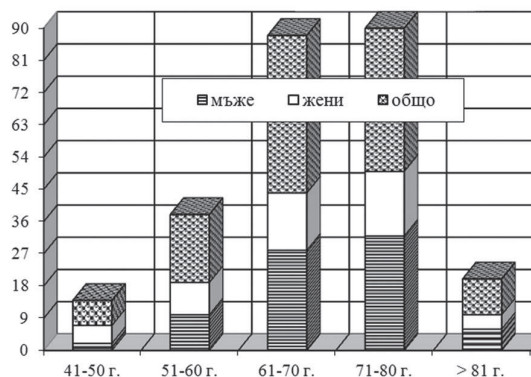
Епидермалният растежен фактор рецептор (epidermal growth factor receptor, EGFR) представлява трансмембранен гликопротеин с мол. т. 170 kD. Той участва в синтеза на ДНК, клетъчната пролиферация и диференциация. Патологичната експресия на EGFR напоследък се използва все по-широко при диагностиката на различни епидермални тумори (5,15), в това число - и на коло ректалния рак (КРР) (6,8,10,17). Наред с това са анализирани ко-експресията, прогностичното значение и предсказващата стойност на няколко молекулярни маркера (EGFR, EGFRvIII и фосфорилирания EGFR) при болни с КРР (3). Експресията на EGFR при болните с КРР е мембранна и/или предимно цитоплазматична (4). При болните с рак на дебелото черво тя е статистически значимо свързана със свръхекспресията на p53 и прогресивното развитие на тумора (7).

Целта на настоящото проучване е да се анализира ролята на експресията на EGFR при съпоставка с p53 като прогностичен маркер при болни с рак на дебелото черво, подложени на хирургично лечение.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 120 болни с хистологично верифициран (с оцветяване с хематоксилин-еозин) карцином на дебелото черво са проведени два типа имунохистохимични изследвания. EGFR и p53 са изследвани полуколичествено според 4-степенна скала. Демографската характеристика на изследваните болни е представена на фиг. 1. Общо 26 болни или 21,67% от случаите са в активна и творческа възраст. Мъжете преобладават (56,67%

спрямо 43,33%), особено във възрастовата група от 61 до 70 г. (23,33% спрямо 13,33%). Данните от нашето проучване показват, че патологичната експресия на EGFR е налице при 18 болни с рак на дебелото черво (при 15% от случаите). Тази експресия е по-честа при жените (при 19,23%), отколкото при мъжете (при 11,76% от случаите). При тези болни се установява патологична експресия и на p53.



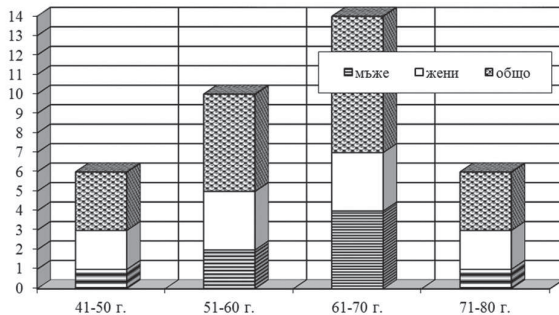
Фиг. 1. Разпределение на болните по пол и възраст

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

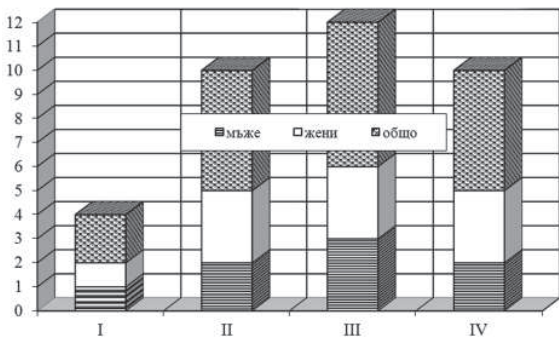
В настоящото кратко съобщение представяме в систематизиран вид само някои от получените от нас резултати.

Разпределението на болните с положителна експресия на EGFR според пола и възрастта се вижда на фиг. 2. Следва да се подчертае, че при това тя се свързва непосредствено с рецидив на заболяването и с влошено клинично протичане. Разпределението на болните мъже и жени с положителна експресия на EGFR според стадия по

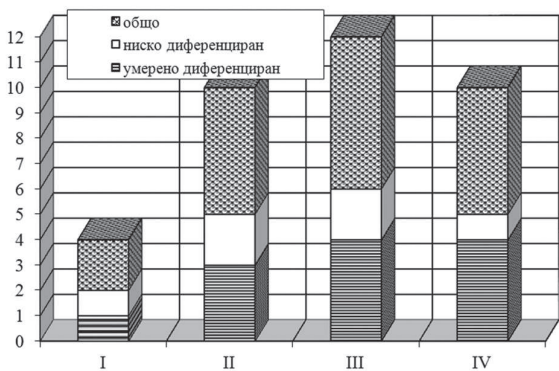
TNM е представено на фиг. 3, според стадия по TNM и степента на диференциация на неопластичния процес - на фиг. 4, а според степента на диференциация на неопластичния процес и възрастта на болните - на фиг. 5.



Фиг. 2. Разпределение на болните с положителна експресия на EGFR по пол и възраст



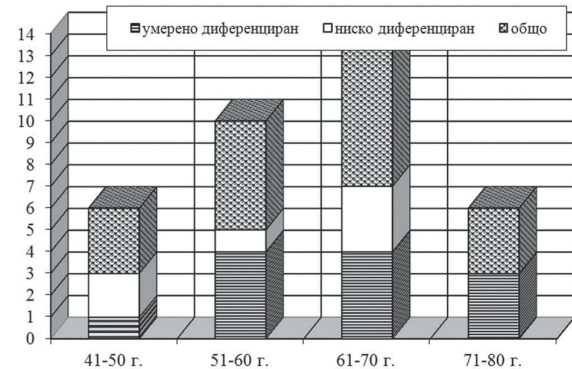
Фиг. 3. Разпределение на болните с положителна експресия на EGFR според стадия по TNM



Фиг. 4. Разпределение на болните с положителна експресия на EGFR според стадия по TNM и степента на диференциация на тумора

Ние установяваме корелация между повишената експресия на EGFR и тази на p53. При това тя се среща много по-често при болните във II и особено - в III стадий, както и сравнително.

по-често - при болните с умерено диференциран тумор. Тя преобладава при болните на възраст между 51 и 70 г. Нашите резултати не са статистически достоверни поради малкия брой на наблюдаваните случаи.



Фиг. 5. Разпределение на болните с положителна експресия на EGFR според степента на диференциация на тумора и възрастта на болните

Приложението на EGFR и на някои други молекулярни маркери - p53, с-MET, бета-катенин, рецептора на инсулино-подобния растежен фактор (insulin-like growth factor receptor, IGF-IR), рецептор-2 на човешкия епидермален растежен фактор (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) и др. за идентифициране на агресивните туморни фенотипове може да подпомогне осъществяването на индивидуализиран подход при хирургическото лечение на болните с рак на дебелото черво във втори стадий по класификацията TNM (4,11). Описани са значителни вариации в алтерацията на p53-гена при карциномите на черния дроб, дебелото и правото черво и пикочния мехур (1,2). Друг онкоген, участващ в процеса на малигнизация при неоплазми в човека и бозайниците, е bcl-2. Свърхекспресията на този онкогенен протеин е описана при Неходжкинови лимфоми, ниско диференцирани аденокарциноми на стомаха и преканцерози на черния дроб (2,9). Антителата спрямо UEA-1 (мембранно свързания лептин) се използват за преценка на малигнения потенциал на КРР. Имунохистохимично е установена силно положителна и интензивна реакция спрямо UEA-1 при слабо и умерено диференцираните колоректални аденокарциноми (2).

Ко-експресия на IGF-IR, EGFR и HER-2 се открива при 75% от болните с тумори на дебелото и правото черво (4). Установява се експресия на EGFR при 35% от случаите с рак на дебелото черво във втори стадий по класификацията

та TNM (11). В нашия контингент тази експресия се среща при 5 болни в този стадий и при 6 болни - в стадий III на заболяването. Честотата ѝ е два пъти по-висока при умерено, отколкото при ниско диференцирания тумор (при 12 спрямо 6 болни). Експресия на EGFR е доказана при 53 от общо 154 лекувани болни с рак на дебелото черво (при 35,6% от случаите). Тя е изразена в различна степен: слаба - при 24, умерена - при 23 и силна - при 6 болни (7). Редица статии са посветени на съвременните аспекти на ролята на EGFR при болните с рак на дебелото черво (12-14,16). Броят на публикациите върху ролята на прицелните онкогенни протеини при прецизното определяне на терапията със специфични антитела непрекъснато расте.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на получените данни може да се направи заключението, че EGFR може да служи като независим прогностичен фактор и индикатор за по-чести рецидиви на заболяването, по-кратка преживяемост, по-лошо качество на живот и по-лоша прогноза при болните с рак на дебелото черво. Необходимо е по-нататъшно сътрудничество между колопроктолозите и патолозите за усъвършенстване на индивидуализираното хирургическо поведение при болните с рак на дебелото черво.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджиолов, Н. Д. Онкогенни протеини, клетъчна пролиферация и апоптоза в хода на туморогенезата. Дисертация за степен „доктор на медицинските науки”. София, 2006.
2. Хаджиолов, Н. Експресия на онкогенни протеини при преканцерози на дебелото черво и при колоректален карцином (КРК).- В: Онкологична хирургия - съвременен стандарт. Под ред. Д. Дамянов. София, Медарт, 2009, 240-246.
3. Cunningham, M. P., S. Essapen, H. Thomas, N. Green, D. P. Lovell, C. Topham, C. Marks, H. Modjtahedi. Coexpression, prognostic significance and predictive value of EGFR, EGFRvIII and phosphorylated EGFR in colorectal cancer.- *Int. J. Oncol.*, **27**, 2005, No 2, 317-325.
4. Cunningham, M. P., S. Essapen, H. Thomas, M. Green, D. P. Lovell, C. Topham, C. Marks, H. Modjtahedi. Coexpression of the IGF-IR, EGFR and HER-2 is common in colorectal cancer patients.- *Int. J. Oncol.*, **28**, 2006, No 2, 329-335.
5. Cunningham, M. P., H. Thomas, C. Marks, M. Green, Z. Fan, H. Modjtahedi. Co-targeting the EGFR and IGF-IR with anti-EGFR monoclonal antibody ICR62 and the IGF-IR tyrosine kinase inhibitor NVP-AEW541 in colorectal cancer cells.- *Int. J. Oncol.*, **33**, 2008, No 5, 1107-1113.
6. de Castro-Carpeño, J., C. Belda-Iniesta, E. Casado Sáenz, E. Hernández Agudo, J. Feliu Batlle, M. González Barón. EGFR and colon cancer: a clinical view.- *Clin. Transl. Oncol.*, **10**, 2008, No 1, 6-13.
7. Galizia, G., E. Lieto, F. Ferraraccio, F. De Vita, P. Castellano, M. Orditura, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in colon cancer patients undergoing curative surgery.- *Ann. Surg. Oncol.*, **13**, 2006, No 6, 823-835.
8. Giannopoulou, E., A. Antonacopoulou, K. Floratou, A. G. Papavassiliou, H. P. Kalofonos. Dual targeting of EGFR and HER-2 in colon cancer cell lines.- *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **63**, 2009, No 6, 973-981.
9. Hadjiolov, N., A. Bitsch, H. G. Neumann. Early initiating and promoting effects in 2-AAF induced rat liver carcinogenesis: an immunohistochemical study.- *Cancer Lett.*, **98**, 1995, No 1, 39-46.
10. Kuwai, T., T. Nakamura, T. Sasaki, Y. Kitadai, J. S. Kim, R. P. Langley, et al. Targeting the EGFR, VEGFR, and PDGFR on colon cancer cells and stromal cells is required for therapy.- *Clin. Exp. Metastasis*, **25**, 2008, No 4, 477-489.
11. Resnick, M. B., J. Routhier, T. Konkin, E. Sabo, V. E. Pricolo. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study.- *Clin. Cancer Res.*, **10**, 2004, No 9, 3069-3075.
12. Tavolari, S., A. Munarini, G. Storci, S. Laufer, P. Chieco, T. Guarnieri. The decrease of cell membrane fluidity by the non-steroidal anti-inflammatory drug Licofelone inhibits epidermal growth factor receptor signalling and triggers apoptosis in HCA-7 colon cancer cells.- *Cancer Lett.*, **321**, 2012, No 2, 187-194.
13. Vial, D., P. J. McKeown-Longo. Epidermal growth factor (EGF) regulates  $\alpha 5 \beta 1$  integrin

- activation state in human cancer cell lines through the p90RSK-dependent phosphorylation of filamin A.- *J. Biol. Chem.*, **287**, 2012, No 48, 40371-40380.
14. Wang, J., J. Hollingshead, N. El-Masry, D. Horncastle, I. Talbot, I. Tomlinson, M. R. Alison, M. El-Bahrawy. Expression of EGFR, HER2, phosphorylated ERK and phosphorylated MEK in colonic neoplasms of familial adenomatous polyposis patients.- *J. Gastrointest. Cancer*, **43**, 2012, No 3, 444-455.
15. Wong, R., D. Cunningham. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies.- *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2008, No 35, 5668-5670.
16. Xie, G., Z. Peng, J. P. Raufman. Src-mediated aryl hydrocarbon and epidermal growth factor receptor cross talk stimulates colon cancer cell proliferation.- *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **302**, 2012, No 9, G1006-G1015.
17. Yantiss, R. K., M. Goodarzi, X. K. Zhou, H. Rennert, E. C. Pirog, B. F. Banner, Y. T. Chen. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma.- *Am. J. Surg. Pathol.*, **33**, 2009, No 4, 572-582.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Георги Л. Кобаков, д.м.

Клиника по хирургия

СБАЛОЗ "д-р Марко А. Марков" ЕООД - Варна  
гр. Варна 9002, бул. „Цар Освободител“ № 100

Mobile: 0888951390

E-mail: glkobakov@yahoo.co.uk