

На правах рукописи



Алтыбаев Сельвер Рафаэлевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЯМОЙ КИШКИ, СВЯЗАННЫЕ
С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ**

14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Научные руководители:

Завьялова Марина Викторовна,
доктор медицинских наук, профессор

Афанасьев Сергей Геннадьевич,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Надеев Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и лучевой терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского научно-исследовательского института онкологии www.tnimc.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



И.Г. Фролова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно данным мировой статистики злокачественные новообразования занимают лидирующие позиции как по заболеваемости, так и по смертности, уступая лишь патологии сердечно-сосудистой системы. Отмечается ежегодный прирост опухолевой патологии, несмотря на успехи современной онкологии в отношении скрининга, диагностики и лечения. Кроме того, прогноз исследователей всего мира неутешителен и характеризуется прогрессирующим ростом числа вновь выявленных случаев онкологических заболеваний и летальных исходов. Максимально высокие уровни заболеваемости приходятся на экономически развитые страны (Allison J.E., Siegel R. et al., 2014). Данное обстоятельство обусловлено разработкой и внедрением различных скрининговых программ, нацеленных на раннее выявление неоплазий у работоспособного населения (De Angelis R., Ito Y. et al., 2014). Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта являются наиболее часто встречаемой опухолевой патологией среди лиц мужского и женского пола (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014). При этом рак прямой кишки выявляется примерно с равной частотой как у мужчин, так и у женщин. Поздняя обращаемость больных раком прямой кишки, несмотря на наличие ранних признаков болезни, является первостепенной проблемой диагностики и лечения опухолей данной локализации в России. Зачастую на момент обращения пациента злокачественный процесс в прямой кишке имеет местно-распространенный характер с наличием лимфогенных и гематогенных метастазов (Каприна А.Д., Старинский В.В., 2015).

Знание механизмов регуляции и реализации процессов канцерогенеза позволяет изучить клиничко-морфологические особенности опухолевой ткани, механизмы инвазивного компонента, взаимодействия между паренхиматозным и стромальным компонентом, а также влияние на данные процессы элементов микроокружения.

На протяжении последнего десятилетия все большая роль отводится изучению прогностических параметров лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки, причем как морфологических, так и молекулярно-генетических. Морфологическими параметрами считают глубину инвазии опухоли, степень дифференцировки, выраженность воспалительной инфильтрации и стромы, а также количество пораженных метастазами лимфоузлов. В зарубежных и отечественных публикациях обсуждается значимость феномена ретракции, представляющего собой перитуморальную щель, по периферии различных опухолевых структур паренхиматозного компонента опухоли (Acs G. et al., 2007). Наличие ретракционной щели наблюдается при многих типах рака, однако единого мнения о его роли нет (Acs G. et al., 2012). Одни исследователи связывают данный феномен с дефектами изготовления микроскопических препаратов, другие рассматривают как этап лимфоваскулярной инвазии, эпителиально-мезенхимального перехода (Akiyoshi T. et al., 2015). Немаловажным в формировании значимых предикторов

лимфогенного метастазирования является наличие или отсутствие пораженных метастазами лимфоузлов. При этом основное значение имеет количество пораженных лимфоузлов, их размер, локализация (Madbouly K.M., 2014; Zhou D., 2015; Kusters M. et al., 2017). Подробная детализация морфологических маркеров прогноза может предопределить тактику лечения рака прямой кишки. Помимо описанных выше морфологических параметров прогноза лимфогенного метастазирования, немаловажное значение отводится молекулярным маркерам. Однако, несмотря на многообразие имеющихся на сегодняшний день иммуногистохимических маркеров, экспрессирующихся в аденокарциномах прямой кишки, значимость экспрессии многих из них не определена. Важными предикторами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки являются пролиферативная активность опухоли, состояние системы апоптоза, ангиогенеза, а также эпителиально-мезенхимального перехода, которые в совокупности позволяют опухолевым клеткам осуществлять инвазию и диссеминацию за пределы зоны первичного роста.

Пролиферация опухолевых клеток карцином прямой кишки – неотъемлемый процесс, постепенно увеличивающий первичный очаг и обуславливающий его распространение за пределы первоначальной локализации (Sandra F. et al., 2015). По данным многих исследований пролиферативный индекс сопряжен со многими прогностически значимыми выводами, однозначной интерпретации роли которых пока нет. В ходе последовательных и взаимосвязанных процессов онкогенеза злокачественная клетка становится неуязвимой к внешним регулирующим стимулам и поэтому способна ускользать от генетически запрограммированной гибели (Chen M.V. et al., 2012; Xu H.Y. et al., 2014). Маркерами, характеризующими апоптотическую активность опухоли, являются p53, Bcl2, экспрессия которых по мере нарастания глубины инвазии и формирования лимфогенных метастазов при раке прямой кишки обладает предикторной ролью (Nuh J.W. et al., 2013; Tu H. et al., 2015). Оксигенация первичной опухоли осуществляется посредством неоангиогенеза, необходимость которого заключается в адекватном кровоснабжении, формировании путей лимфооттока опухолевых клеток для дальнейшей диссеминации (Oklu R. et al., 2010). С активацией ангиогенеза увеличивается риск развития лимфогенных и гематогенных метастазов (Martins S.F. et al., 2011). Эпителиально-мезенхимальный переход как механизм клеточной миграции приводит к утрате опухолевой клеткой эпителиальных свойств и приобретению свойств мезенхимальных, способствующих формированию инвазивного компонента. Реализация эпителиально-мезенхимального перехода при раке прямой кишки сопровождается распространением опухоли в глубжележащие слои, а также лимфогенным метастазированием (Drebber U. et al., 2011; Garcia-Solano J. et al., 2012). Поддержание гомеостаза опухолевые клетки осуществляют за счет выработки собственных ростовых факторов, придающих им автономность. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1) в ткани первичной опухоли ассоциируется с прогрессированием злокачественного новообразования (Han W. et al., 2012; Minder P. et al., 2015). Молекулярно-генетические факторы в совокупности с морфологическими

параметрами опухоли прямой кишки позволяют в настоящее время добиться определенных успехов в прогнозировании инвазивных свойств опухолевой ткани, а также лимфогенных метастазов.

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что достижения современной онкологии и патоморфологии как в диагностике, так и в лечении злокачественных новообразований прямой кишки высоки, изучение опухолей данной локализации продолжает оставаться актуальным. Данное обстоятельство обусловлено неуклонным ростом заболеваемости раком прямой кишки (Almendro V. et al., 2014).

К настоящему времени хирургия рака прямой кишки претерпела немало изменений, нацеленных минимизировать осложнения и сохранить функцию прямой кишки, тазовых органов. Тотальная мезоректумэктомия является сегодня «золотым стандартом» хирургического лечения рака прямой кишки (Оношко М.В., 2013). Высокий процент рецидивов рака прямой кишки не позволяет ограничиться оперативным иссечением опухоли (Kanso F. et al., 2016). Как правило, рецидивы рака прямой кишки связаны с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (Albandar M.H. et al., 2016).

Проблеме лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки посвящено много исследований, нацеленных на прогнозирование развития лимфогенных метастазов (Huh J.W. et al., 2015). Однако единое мнение по поводу прогностических предикторов лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки между учеными всего мира в настоящий момент отсутствует.

Из вышеизложенного следует, что существует необходимость дальнейшего изучения проблемы лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки для выявления морфологических и молекулярно-генетических предикторов, позволяющих прогнозировать течение злокачественного процесса на дооперационном этапе.

Цель исследования

Изучить клинко-морфологические и молекулярные характеристики первичной опухоли при раке прямой кишки, сопоставить их с частотой лимфогенного метастазирования.

Задачи исследования

1. Исследовать клинко-морфологические особенности первичной опухоли при раке прямой кишки.
2. Сопоставить клинические и морфологические особенности первичной опухоли с частотой лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки.
3. Изучить особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от определяемых экспрессионных параметров новообразования при раке прямой кишки.
4. Построить математическую модель для прогнозирования риска развития лимфогенного метастазирования у больных раком прямой кишки на основе клинко-морфологических характеристик и экспрессионных особенностей первичной опухоли.

Научная новизна

Впервые показано, что морфологическая гетерогенность аденокарциномы прямой кишки, проявляющаяся наличием разных многоклеточных структур (железистых, криброзных) и дискретных клеток, сопряжена с иммунофенотипом опухолевых клеток и прогрессией опухолевой болезни.

Впервые обнаружено, что опухолевые структуры, прорастающие в серозную оболочку кишки, иммунофенотипически отличаются от опухолевых элементов, расположенных в других слоях стенки прямой кишки, что, по-видимому, и связано с агрессивным поведением опухоли.

Впервые установлено, что с лимфогенным метастазированием преимущественно связаны фенотипические характеристики опухолевых элементов, располагающихся в серозной оболочке прямой кишки.

Впервые выявлено, что часть морфологических признаков опухолевых элементов, связанных с лимфогенным метастазированием, возникает уже в слизистом слое стенки прямой кишки и может быть обнаружена при исследовании биоптата.

Для аденокарциномы прямой кишки впервые установлено, что ретракция вокруг разных структур паренхиматозного компонента опухоли связана с большей частотой и выраженностью (критерий N2) лимфогенного метастазирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы следует учитывать при исследовании механизмов инвазивного роста аденокарцином прямой кишки, основываясь на иммунофенотипических особенностях опухолевых элементов, достигших серозной оболочки.

На дооперационном этапе для оценки вероятности наличия и выраженности лимфогенного метастазирования, а также планирования объема операции целесообразно учитывать морфологические и иммуногистохимические признаки, выявляемые при исследовании биопсийного материала.

Методология и методы исследования

В основу методологии диссертационной работы положены современные практические и теоретические представления о методах морфологического и молекулярного изучения процессов лимфогенного метастазирования.

Исследование выполнялось в несколько этапов. Проводился отбор парафиновых блоков операционного материала с последующей морфологической оценкой микроскопических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. В каждом случае рака прямой кишки оценивался паренхиматозный и стромальный компонент опухоли с элементами микроокружения, количество пораженных метастазами лимфатических узлов. Следующий этап включал иммуногистохимическое исследование операционного материала, где определялись пролиферативный индекс, параметры апоптоза, ангиогенез, а также рецепторы ростовых факторов. Полученные результаты были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами.

Положения, выносимые на защиту

1. Способностью к инвазии в серозную оболочку прямой кишки обладают опухолевые элементы, отличающиеся по иммунофенотипу от структур опухоли, расположенных в других слоях стенки органа.

2. Лимфогенное метастазирование связано с иммунофенотипом опухолевых структур, прорастающих в серозную оболочку прямой кишки.

Степень достоверности результатов

Достоверность проведенного исследования подтверждается достаточным числом больных, высоким методологическим уровнем с применением современных информативных методов исследования: клинических, диагностических, морфологических, молекулярно-генетических. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на I международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа практической медицины», посвященной памяти профессора М.Я. Субботина, 8 декабря 2016 г., Новосибирск; на II всероссийской конференции по молекулярной онкологии, 6–8 декабря 2016 г., Москва.

Внедрение результатов исследования в практику

Выявленные морфологические и молекулярно-биологические особенности аденокарциномы прямой кишки могут использоваться как дополнительные критерии прогноза лимфогенного метастазирования. Результаты внедрены для практического применения в отделении патологической анатомии и цитологии и торако-абдоминальном отделении Томского НИМЦ, а также используются для преподавания раздела «Эпителиальные злокачественные опухоли» на кафедрах патологической анатомии, морфологии и общей патологии и онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 4 журнальных статьи в рекомендованных ВАК изданиях, 2 тезисных работы в материалах региональных и международных конференций.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно изучена и проанализирована литература по теме диссертации, выполнено морфологическое исследование операционного материала 100 пациентов с раком прямой кишки, включающего препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, из первичной опухоли, ткани прямой кишки вне образования, линий резекции и всех удаленных лимфатических узлов. Проведено иммуногистохимическое исследование препаратов первичной опухоли, проанализированы данные амбулаторных карт и историй болезней пациентов, включенных в исследование. На основании полученных результатов создана электронная база, содержащая данные клинических, морфологических,

иммуногистохимических исследований, проведена статистическая обработка данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 11 рисунками. Список литературы содержит 282 источника, из них 22 отечественных и 260 зарубежных.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 100 больных раком прямой кишки T1-4N0-2M0 в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст составил $58,7 \pm 9,4$ года), получавших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2000 по 2015 годы. Всем пациентам проводилось оперативное лечение в радикальном объеме. Сроки наблюдения за больными составили 3 года. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты.

Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (7-е издание, принято в 2009 году).

Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Материал фиксировался в 10–12% растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа CarlZeissAxio Lab.A1 (Германия).

Морфологическое исследование ткани первичной опухоли проводилось согласно следующему алгоритму.

1. Определение гистологического типа рака.
2. Определение выраженности стромального компонента опухоли.
3. Определение степени дифференцировки опухоли (высокая, умеренная, низкая).
4. Характеристика паренхиматозного компонента:
 - а) определение типов опухолевых структур на различной глубине инвазии;
 - б) подсчет количества митозов в различных типах опухолевых структур на различной глубине инвазии;
 - в) определение наличия и характера ретракции вокруг разных структур на различной глубине инвазии.

Гистологический тип рака прямой кишки устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2010 г.). В исследование включались только случаи с аденокарциномой.

Соотношение паренхиматозного и стромального компонентов новообразования оценивалось по 3-балльной системе. Одним баллом (слабо выраженная строма) оценивались случаи, когда строма составляла менее 30% от

паренхимы опухоли, двумя баллами (умеренно выраженная строма) – 30–70%, тремя баллами (резко выраженная строма) – более 70%.

В паренхиматозном компоненте опухоли на разной глубине инвазии (в слизистой, подслизистой, мышечной и серозной) выделяли железистоподобные, криброзные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Железистоподобными называли структуры, напоминающие железы, построенные из крупных или мелких мноморфных клеток. Криброзными считались структуры в виде пластов опухолевых клеток с наличием просветов между ними. Группами клеток называли скопления от 1 до 4 клеток, различных по своему строению.

В большинстве случаев паренхиматозный компонент опухоли инвазии имел смешанное строение, при котором широко варьировалось сочетание разных типов перечисленных структур. В каждом случае определялось количество разных типов структур на разной глубине инвазии.

Вокруг каждого из изучаемых типов структур инфильтративного компонента определялось наличие ретракции. Ретракцией считали артефициальную щель между клетками структур паренхиматозного компонента и окружающей стромой. При этом делался акцент на отсутствие экспрессии CD34 и LYVE1 по периметру данной артефициальной щели.

Выраженность ретракции оценивали по 3-балльной системе полуколичественным методом. При этом 1 баллом (слабо выраженная ретракция) обозначали случаи, когда ретракция присутствовала менее чем в 30% определенного типа структур, 2 баллами (умеренно выраженная ретракция) – в 30–70% определенного типа структур, 3 баллами (резко выраженная ретракция) – более чем в 70% определенного типа структур.

В строме опухоли оценивалась выраженность воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе: 1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражена.

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Diagnostic Biosystems к EGFR1 (клон P-GF.44C, мышинные, 1:50), к CD 34 (клон QBEnd-10, мышинные), к Ki67 (клон MIB-1, мышинные, RTU), к p53 (клон DO-7, RTU), к Bcl2 (Clone 124, RTU, человеческий), фирмы Abcam к LYVE1 (Rabbitpolyclonal).

Экспрессия Ki67 оценивалась в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли рака прямой кишки (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении x400).

Экспрессия EGFR1, p53, Bcl2 в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли рака прямой кишки оценивалась по следующим параметрам: наличие или отсутствие экспрессии (1 – нет, 2 – есть); интенсивность экспрессии (1 балл – слабо выражена, 2 балла – умеренно выражена, 3 балла – резко выражена); процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении x400).

Подсчитывалось количество сосудов с позитивной экспрессией CD 34 в 10 полях зрения на разной глубине инвазии при увеличении $\times 400$.

В лимфатических узлах оценивалось наличие метастатического поражения, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами. Проводился анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , метод логистической регрессии. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-морфологические особенности рака прямой кишки

Гистологическое исследование аденокарциномы прямой кишки позволило выявить ряд особенностей. Паренхиматозный компонент опухоли был представлен железистоподобными, криброзными структурами и дискретными группами опухолевых клеток. Частота встречаемости разных структур на разной глубине инвазии новообразования не различалась (таблица 1).

Таблица 1 – Морфологическое строение аденокарциномы прямой кишки с учетом глубины инвазии опухоли

Тип структур	Глубина инвазии			
	слизистая (T ₁)	подслизистая (T ₂)	мышечная (T ₃)	серозная (T ₄)
Железистоподобные	95/100 (95%)	90/100 (90%)	96/100 (96%)	97/100 (97%)
Криброзные	96/100 (96%)	96/100 (96%)	96/100 (96%)	95/100 (95%)
Группы клеток	92/100 (92%)	97/100 (97%)	97/100 (97%)	97/100 (97%)

Чаще (83%) выявлялись опухоли с наличием ретракции вокруг паренхиматозных структур в сравнении со случаями, когда подобного рода феномен отсутствовал (17%; $p = 0,04$) (таблица 2).

Таблица 2 – Наличие ретракции в ткани аденокарциномы прямой кишки

Наличие ретракции	Количество больных (а.ч., %)
Нет	17/100 (17%)
Есть	83/100 (83%) $p_1 = 0,04$

Ретракция чаще наблюдалась вокруг железистоподобных и криброзных структур в сравнении с локализацией вокруг дискретных групп опухолевых клеток. Ретракция чаще обнаруживалась в подслизистом и мышечном слоях, чем в слизистой и серозной оболочках. Причем данная закономерность отмечалась вокруг всех изучаемых вариантов структур (таблица 3).

Таким образом, в исследуемой группе больных частота встречаемости разных типов структур паренхиматозного компонента новообразования не зависела от глубины инвазии опухоли.

Таблица 3 – Наличие ретракции вокруг разных структур аденокарциномы прямой кишки с учетом глубины инвазии опухоли

Тип структур	Количество больных (а.ч., %)			
	слизистая (Т ₁)	подслизистая (Т ₂)	мышечная (Т ₃)	серозная (Т ₄)
	а	б	в	г
Железистоподобные	16/97 (16%) p ₂ =0,0004 p ₃ =0,0060	48/90 (53%) p ₃ =0,0000 p _a =0,0000 p _r =0,0000	55/96(57%) p ₃ =0,0000 p _a =0,0000 p _r =0,0000	16/97 (16%) p ₃ =0,0060
Криброзные	9/95 (9%) p ₁ =0,010	48/96 (50%) p ₃ =0,0000 p _a =0,0000 p _r =0,0000	55/96 (57%) p ₃ =0,0000 p _a =0,0000 p _r =0,0000	10/95 (11%) p ₃ =0,060
Группы клеток	5/97 (5%)	16/97 (16%) p _a =0,0060 p _r =0,0060	26/97 (27%) p _a =0,0000 p _r =0,0060	5/97 (5%)

Чаще выявлялись опухоли с наличием ретракции вокруг паренхиматозных структур в сравнении со случаями, когда подобного рода феномен отсутствовал. Ретракция чаще наблюдалась вокруг железистоподобных и криброзных структур в сравнении с локализацией ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток независимо от глубины инвазии новообразования.

Экспрессионные особенности аденокарциномы прямой кишки

Пролиферативная активность аденокарциномы прямой кишки не различалась в зависимости от глубины инвазии опухоли (таблица 4).

Таблица 4 – Пролиферативная активность опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M.±S.D.)
Слизистая (Т ₁)	33,4±23,2 (n=58)
Подслизистая (Т ₂)	36,2±22,0 (n=65)
Мышечная (Т ₃)	38,6±21,1 (n=69)
Серозная (Т ₄)	28,3±18,2 (n=16)

Также не было различий в проценте экспрессии Ki67 в зависимости от локализации в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли, находящихся на разной глубине инвазии (таблица 5).

Процент экспрессии p53 был ниже в ткани опухоли, располагающейся в серозной оболочке кишки, в сравнении со случаями, когда опухоль находилась в слизистом, подслизистом или мышечном слое (таблица 6).

Таблица 5 – Экспрессия Ki67 в разных структурах в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M.±S.D.)		
	железистоподобные	крибровые	группы клеток
Слизистая (T ₁)	33,3±23,1 (n=58)	33,4±23,3 (n=58)	33,5±23,4 (n=58)
Подслизистая (T ₂)	36,2±22,1 (n=65)	36,2±22,0 (n=65)	36,1±21,9 (n=65)
Мышечная (T ₃)	38,6±21,1 (n=69)	38,6±21,1 (n=69)	38,7±21,0 (n=69)
Серозная (T ₄)	28,3±18,2 (n=16)	28,8±18,4 (n=16)	28,3±17,7 (n=16)

Таблица 6 – Экспрессия p53 в ткани опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии p53 (M.±S.D.)
Слизистая (T ₁)	45,6±33,8 (n=32)
Подслизистая (T ₂)	49,0±30,9 (n=48)
Мышечная (T ₃)	52,7±36,8 (n=44)
Серозная (T ₄)	19,5±9,3 (n=14) p ₁ =0,0030 p ₂ =0,0004 p ₃ =0,0008

Подобного рода закономерность не изменялась в зависимости от локализации экспрессии p53 в разных структурах аденокарциномы прямой кишки, находящихся на разной глубине инвазии (таблица 7).

Таблица 7 – Экспрессия p53 в разных структурах в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии p53 (M.±S.D.)		
	железистоподобные	крибровые	группы клеток
Слизистая (T ₁)	45,7±33,8 (n=32)	45,9±33,8 (n=32)	45,0±33,8 (n=32)
Подслизистая (T ₂)	49,3±37,0 (n=48)	48,9±36,8 (n=48)	48,8±37,1 (n=48)
Мышечная (T ₃)	52,8±36,9 (n=44)	52,7±36,7 (n=44)	52,6±36,7 (n=44)
Серозная (T ₄)	19,7±10,1 (n=14) p ₁ =0,000 p ₂ =0,0004 p ₃ =0,0010	19,0±8,0 (n=14) p ₁ =0,0030 p ₂ =0,0004 p ₃ =0,0010	18,6±8,2 (n=14) p ₁ =0,0030 p ₂ =0,0004 p ₃ =0,0010

В опухоли, располагающейся в серозной оболочке, наблюдался более низкий процент экспрессии Vcl2 в сравнении с локализацией новообразования в других слоях стенки кишки (таблица 8).

Таблица 8 – Экспрессия Vcl2 в ткани опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Vcl2 (M.±S.D.)
Слизистая (T ₁)	14,2±4,5 (n=34)
Подслизистая (T ₂)	16,2±3,1 (n=47)
Мышечная (T ₃)	13,9±3,2 (n=49)
Серозная (T ₄)	3,6±0,5 (n=11) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0000

Данная закономерность не изменялась в зависимости от локализации экспрессии Vcl2 в разных структурах паренхиматозного компонента новообразования (таблица 9).

Таблица 9 – Экспрессия Vcl2 в разных структурах в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Vcl2 (M.±S.D.)		
	железистоподобные	крибровые	группы клеток
Слизистая (T ₁)	14,2±6,5 (n=34)	14,5±5,1 (n=34)	14,3±4,3 (n=34)
Подслизистая (T ₂)	16,3±3,2 (n=47)	16,0±3,1 (n=47)	16,2±3,0 (n=47)
Мышечная (T ₃)	13,9±3,3 (n=49)	13,9±3,4 (n=49)	13,6±3,1 (n=49)
Серозная (T ₄)	3,7±1,7 (n=11) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0000	3,6±1,9 (n=11) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0000	3,1±0,8 (n=11) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0000

Позитивная экспрессия EGFR1 в железистоподобных структурах встречалась чаще при локализации опухоли в серозной оболочке. Частота встречаемости позитивной экспрессии EGFR1 в крибровых структурах и дискретных группах опухолевых клеток не была связана с глубиной инвазии опухоли.

Сопоставление частоты встречаемости случаев с позитивной экспрессией EGFR1 в разных структурах паренхиматозного компонента показало, что позитивная экспрессия EGFR1 реже наблюдается в клетках железистоподобных структур в сравнении с локализацией в крибровых структурах и в дискретных группах опухолевых клеток (таблица 10).

Таким образом, процент экспрессии p53 и Vcl2 был ниже в ткани опухоли, располагающейся в серозной оболочке кишки, в сравнении со случаями, когда опухоль находилась в слизистом, подслизистом или мышечном слое. Данная закономерность не зависела от локализации экспрессии p53 и Vcl2 в разных структурах аденокарциномы прямой кишки на разной глубине инвазии.

Позитивная экспрессия EGFR1 в железистоподобных структурах чаще встречалась при локализации опухоли в серозной оболочке. Частота встречаемости позитивной экспрессии EGFR1 в крибровых структурах и дискретных группах опухолевых клеток не была связана с глубиной инвазии

опухоли. Позитивная экспрессия EGFR1 реже наблюдалась в клетках железистоподобных структур в сравнении с локализацией в криброзных структурах и в дискретных группах опухолевых клеток. Процент экспрессии EGFR1 не различался в разных структурах аденокарциномы прямой кишки, располагающихся на разной глубине инвазии.

Таблица 10 – Наличие экспрессии EGFR1 в разных структурах опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

Тип структур	Количество больных (а.ч., %)			
	слизистая (Т ₁)	подслизистая (Т ₂)	мышечная (Т ₃)	серозная (Т ₄)
	а	б	в	г
Железистоподобные	38/89 (43%) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000	20/89 (22%) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000	36/89 (40%) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000	78/89 (88%) p _а =0,0000 p _б =0,0000 p _в =0,0000
Криброзные	84/89 (94%)	78/89 (88%)	76/89 (85%)	84/89 (94%)
Группы клеток	81/89 (91%)	65/89 (73%)	69/89 (77%)	81/89 (91%)

Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от морфологического строения аденокарциномы прямой кишки

Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов наблюдалось чаще при наличии ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток. Причем данная закономерность прослеживалась при локализации дискретных групп опухолевых клеток в слизистой, подслизистой, мышечной или серозной оболочке (таблица 11).

Таблица 11 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся на разной глубине инвазии

Наличие ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток			Наличие лимфогенных метастазов	
			Количество больных (а.ч., %)	
			нет (N0)	есть (N+)
Слизистая (Т ₁)	1	нет	54/92 (58%)	38/92 (42%)
	2	есть	1/5 (20%)	4/5 (80%) p ₁ =0,040
Подслизистая (Т ₂)	3	нет	50/81 (62%)	31/81 (38%)
	4	есть	2/16 (12%)	14/16 (88%) p ₃ =0,0002
Мышечная (Т ₃)	5	нет	47/71 (66%)	24/71 (34%)
	6	есть	10/26 (38%)	16/26 (62%) p ₅ =0,0070
Серозная (Т ₄)	7	нет	56/92 (61%)	36/92 (39%)
	8	есть	1/5 (20%)	4/5 (80%) p ₇ =0,030

При изолированном сопоставлении выраженности лимфогенного метастазирования с наличием ретракции вокруг отдельных типов структур паренхиматозного компонента опухоли, располагающихся на разной глубине инвазии, оказалось, что в случаях с наличием ретракционной щели вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистой и серозной оболочках стенки кишки, определяется большее число пораженных метастазами лимфоузлов в сравнении со случаями, когда ретракция отсутствовала ($4,0 \pm 1,2$ и $3,0 \pm 1,1$; $p=0,03$ и $4,8 \pm 1,3$ и $2,7 \pm 1,1$; $p=0,00$ соответственно) (таблица 12).

Таблица 12 – Количество пораженных метастазами лимфоузлов в зависимости от наличия ретракции вокруг железистоподобных структур паренхиматозного компонента аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Ретракция		Количество лимфоузлов с метастазами (M. \pm S.D.)
Слизистая (T ₁)	нет	1	$3,0 \pm 1,1$ (n=33)
	есть	2	$4,0 \pm 1,2$ (n=7) $p_1=0,030$
Подслизистая (T ₂)	нет	3	$2,8 \pm 1,1$ (n=16)
	есть	4	$3,3 \pm 1,2$ (n=21)
Мышечная (T ₃)	нет	5	$3,1 \pm 1,1$ (n=14)
	есть	6	$3,2 \pm 1,7$ (n=25)
Серозная (T ₄)	нет	7	$2,7 \pm 1,1$ (n=31)
	есть	8	$4,8 \pm 1,3$ (n=9) $p_7=0,00$

При наличии ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистой, мышечном и серозном слоях стенки кишки, определялось большее количество пораженных метастазами лимфоузлов, чем в случаях, когда феномен ретракции отсутствовал (таблица 13).

Таблица 13 – Количество пораженных метастазами лимфоузлов в зависимости от наличия ретракции вокруг дискретных групп клеток паренхиматозного компонента аденокарциномы прямой кишки

Глубина инвазии	Ретракция		Количество лимфоузлов с метастазами (M. \pm S.D.)
Слизистая (T ₁)	нет	1	$2,9 \pm 0,9$ (n=38)
	есть	2	$7,5 \pm 2,9$ (n=2) $p_1=0,0000$
Подслизистая (T ₂)	нет	3	$2,9 \pm 2,2$ (n=31)
	есть	4	$4,1 \pm 1,3$ (n=9) $P_3=0,060$
Мышечная (T ₃)	нет	5	$2,4 \pm 1,4$ (n=24)
	есть	6	$4,2 \pm 1,5$ (n=16) $p_5=0,0002$
Серозная (T ₄)	нет	7	$3,0 \pm 1,2$ (n=36)
	есть	8	$4,5 \pm 2,5$ (n=4) $p_7=0,020$

Следует отметить, что количество пораженных метастазами лимфоузлов при наличии ретракции соответствовало критерию N2. Таким образом, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов наблюдается чаще в случаях наличия ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистой, подслизистой, мышечной или серозной оболочке прямой кишки.

Большее количество лимфоузлов, пораженных метастазами (N2), наблюдалось при наличии ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистом и серозном слоях стенки кишки, а также вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистом, мышечном и серозном слоях стенки органа.

Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от экспрессионных параметров аденокарциномы прямой кишки

Сопоставление экспрессионных характеристик аденокарциномы прямой кишки с частотой лимфогенного метастазирования показало, что в случаях с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов пролиферативная активность в опухолевых клетках, располагающихся в серозной оболочке, ниже ($21,4 \pm 11,6$) в сравнении со случаями, когда лимфогенных метастазов не было ($40,0 \pm 22,2$; $p=0,02$) (таблица 14).

Таблица 14 – Процент экспрессии Ki67 на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M. \pm S.D.)	
	Наличие лимфогенных метастазов	
	нет (N0)	есть (N+)
	1	2
Слизистая (T ₁)	34,7 \pm 22,1 (n=34)	31,6 \pm 25,0 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	37,6 \pm 23,0 (n=34)	34,8 \pm 21,0 (n=31)
Мышечная (T ₃)	37,4 \pm 21,7 (n=36)	39,9 \pm 20,7 (n=33)
Серозная (T ₄)	40,0 \pm 22,2 (n=6)	21,4 \pm 11,6 (n=10) $p_1=0,020$

Данная закономерность не зависела от локализации экспрессии Ki67 в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли при раке прямой кишки (таблица 15).

При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов наблюдался более низкий процент экспрессии Vcl2 в опухолевых клетках, располагающихся в мышечном слое стенки кишки, в сравнении со случаями, когда лимфогенных метастазов не было (таблица 16).

Таблица 15 – Процент экспрессии Ki67 в разных структурах на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M.±S.D.)	
	Наличие лимфогенных метастазов	
	нет (N0)	есть (N+)
	1	2
Железистоподобные структуры		
Слизистая (T ₁)	34,5±22,9 (n=34)	31,5±25,1 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	37,6±23,1 (n=34)	34,8±21,1 (n=31)
Мышечная (T ₃)	37,4±21,7 (n=36)	39,9±20,7 (n=33)
Серозная (T ₄)	40,0±22,2 (n=6)	21,4±11,6 (n=10) p ₁ =0,020
Криброзные структуры		
Слизистая (T ₁)	34,7±22,3 (n=34)	31,5±25,0 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	37,4±23,1 (n=34)	34,9±21,1 (n=31)
Мышечная (T ₃)	37,3±21,7 (n=36)	39,9±20,6 (n=33)
Серозная (T ₄)	41,1±21,8 (n=6)	21,4±11,7 (n=10) p ₁ =0,010
Дискретные группы опухолевых клеток		
Слизистая (T ₁)	35,0±22,5 (n=34)	31,1±24,4 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	37,6±23,0 (n=34)	34,6±20,8 (n=31)
Мышечная (T ₃)	37,5±21,6 (n=36)	40,9±20,7 (n=33)
Серозная (T ₄)	39,5±21,4 (n=6)	21,5±11,7 (n=10) p ₁ =0,020

Таблица 16 – Процент экспрессии Vcl2 на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии		Процент экспрессии Vcl2 (M.±S.D.)	
		Наличие лимфогенных метастазов	
		нет (N0)	есть (N+)
		1	2
Слизистая (T ₁)	а	13,7±10,1 (n=21)	15,1±10,3 (n=13)
Подслизистая (T ₂)	б	18,2±5,1 (n=26)	13,7±6,6 (n=21)
Мышечная (T ₃)	в	18,4±7,6 (n=24)	9,5±5,6 (n=25) p ₁ =0,0000 p _а =0,020 p _б =0,010
Серозная (T ₄)	г	3,6±0,5 (n=6)	3,4±0,2 (n=5) p _а =0,020 p _б =0,0050 p _в =0,050

Данная закономерность не была связана с локализацией экспрессии Vcl2 в разных структурах новообразования (таблица 17).

Таблица 17 – Процент экспрессии Vcl2 в разных структурах на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Vcl2 (M.±S.D.)		
	Наличие лимфогенных метастазов		
	нет (N0)	есть (N+)	
	1	2	
Железистоподобные структуры			
Слизистая (T ₁)	а	13,7±10,1 (n=21)	15,1±11,3 (n=13)
Подслизистая (T ₂)	б	18,2±5,1 (n=26)	13,9±10,8 (n=21)
Мышечная (T ₃)	в	18,6±7,6 (n=24)	9,5±7,6 (n=25) p ₁ =0,0001 p _а =0,0200 p _б =0,0100
Серозная (T ₄)	г	3,6±0,5 (n=6)	3,4±0,4 (n=5) p _а =0,0200 p _б =0,0050 p _в =0,0500
Криброзные структуры			
Слизистая (T ₁)	а	13,9±10,4 (n=21)	15,5±12,2 (n=13)
Подслизистая (T ₂)	б	18,2±5,2 (n=26)	13,4±10,4 (n=21)
Мышечная (T ₃)	в	18,4±7,7 (n=24)	9,8±6,6 (n=25) p ₁ =0,0001 p _а =0,0200 p _б =0,0100
Серозная (T ₄)	г	3,4±0,3 (n=6)	3,6±0,6 (n=5) p _а =0,0200 p _б =0,0050 p _в =0,0500
Дискретные группы опухолевых клеток			
Слизистая (T ₁)	а	13,7±9,9 (n=21)	15,1±11,1 (n=13)
Подслизистая (T ₂)	б	18,2±5,1 (n=26)	13,7±10,4 (n=21)
Мышечная (T ₃)	в	18,3±7,5 (n=24)	9,2±7,3 (n=25) p ₁ =0,0000 p _а =0,0200 p _б =0,0100
Серозная (T ₄)	г	3,6±0,8 (n=6)	3,4±0,2 (n=5) p _а =0,0200 p _б =0,0050 p _в =0,0500

В случаях с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов определялся больший процент экспрессии p53 в клетках опухоли, располагающихся в мышечном или серозном слое стенки кишки в сравнении со случаями, когда лимфогенных метастазов не было (таблица 18).

Таблица 18 – Процент экспрессии p53 на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии p53 (M. \pm S.D.)	
	Наличие лимфогенных метастазов	
	нет (N0)	есть (N+)
	1	2
Слизистая (T ₁)	43,3 \pm 14,7 (n=22)	50,7 \pm 12,8 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	18,2 \pm 5,1 (n=26)	13,7 \pm 7,6 (n=21)
Мышечная (T ₃)	46,3 \pm 10,6 (n=26)	62,0 \pm 6,2 (n=18) p ₁ =0,0000
Серозная (T ₄)	15,1 \pm 3,8 (n=9)	27,4 \pm 9,2 (n=5) p ₁ =0,0020

С локализацией экспрессии p53 в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли данная закономерность не была связана (таблица 19).

Таблица 19 – Процент экспрессии p53 в разных структурах на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии p53 (M. \pm S.D.)	
	Наличие лимфогенных метастазов	
	нет (N0)	есть (N+)
	1	2
Железистоподобные структуры		
Слизистая (T ₁)	43,3 \pm 14,7 (n=22)	50,8 \pm 13,0 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	40,9 \pm 16,2 (n=31)	64,5 \pm 14,1 (n=17) p ₁ =0,0000
Мышечная (T ₃)	46,3 \pm 16,6 (n=26)	62,1 \pm 16,1 (n=18) p ₁ =0,0010
Серозная (T ₄)	15,0 \pm 3,4 (n=9)	28,4 \pm 11,1 (n=5) p ₁ =0,0020
Крибровые структуры		
Слизистая (T ₁)	43,5 \pm 14,7 (n=22)	51,1 \pm 13,0 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	40,6 \pm 16,2 (n=31)	64,0 \pm 13,9 (n=17) p ₁ =0,0000
Мышечная (T ₃)	46,5 \pm 16,6 (n=26)	61,7 \pm 15,8 (n=18) p ₁ =0,002
Серозная (T ₄)	15,6 \pm 4,6 (n=9)	25,2 \pm 15,7 (n=5) p ₁ =0,050
Дискретные группы опухолевых клеток		
Слизистая (T ₁)	42,8 \pm 34,9 (n=22)	49,9 \pm 32,5 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	40,5 \pm 16,3 (n=31)	63,9 \pm 14,5 (n=17) p ₁ =0,0000
Мышечная (T ₃)	46,2 \pm 16,6 (n=26)	61,8 \pm 15,8 (n=18) p ₁ =0,0010
Серозная (T ₄)	14,1 \pm 2,7 (n=9)	26,8 \pm 17,8 (n=5) p ₁ =0,020

Отмечалась тенденция к более частому обнаружению случаев с позитивной экспрессией EGFR1 в железистоподобных структурах опухоли, располагающихся в серозной оболочке кишки, в группе пациентов с лимфогенными метастазами (таблица 20).

Таблица 20 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах опухоли, располагающихся на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Экспрессия EGFR1 в железистоподобных структурах			Наличие экспрессии EGFR1 (а.ч., %)	
			Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	нет	1	23/38 (61%)	15/38 (39%)
	есть	2	27/51(52%)	24/51 (48%)
Подслизистая (T ₂)	нет	3	10/20 (50%)	10/20 (50%)
	есть	4	40/69 (57%)	29/69 (43%)
Мышечная (T ₃)	нет	5	22/36 (61%)	14/36 (39%)
	есть	6	28/53 (52%)	25/53 (48%)
Серозная (T ₄)	нет	7	46/78 (58%)	32/78 (42%)
	есть	8	4/11 (36%)	7/11 (64%)
p ₇ =0,080				

В случаях с наличием метастатического поражения лимфоузлов чаще обнаруживались опухоли с позитивной экспрессией EGFR1 в криброзных структурах, располагающихся в слизистой или серозной оболочке (таблица 21).

Таблица 21 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия экспрессии EGFR1 в криброзных структурах опухоли, располагающихся на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Экспрессия EGFR1 в криброзных структурах			Наличие экспрессии EGFR1 (а.ч., %)	
			нет (N0)	есть (N+)
Слизистая (T ₁)	нет	1	49/84 (58%)	35/84 (42%)
	есть	2	1/5 (20%)	4/5 (80%)
p ₁ =0,05				
Подслизистая (T ₂)	нет	3	46/78 (58%)	32/78 (42%)
	есть	4	4/11 (36%)	7/11 (64%)
p ₃ =0,08				
Мышечная (T ₃)	нет	5	45/76 (59%)	31/76 (41%)
	есть	6	5/13 (38%)	8/13 (62%)
p ₅ =0,08				
Серозная (T ₄)	нет	7	49/84 (58%)	35/84 (42%)
	есть	8	1/5 (20%)	4/5 (80%)
p ₇ =0,05				

Подобного же рода закономерность отмечалась и в отношении локализации экспрессии EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток. В случаях с наличием лимфогенных метастазов чаще обнаруживалась позитивная

экспрессия EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток, располагающихся в серозной оболочке (таблица 22).

Таблица 22 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия экспрессии EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток, располагающихся на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Экспрессия EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток			Наличие экспрессии EGFR1 (а.ч., %)	
			нет (N0)	есть (N+)
Слизистая (T ₁)	нет	1	46/81 (56%)	35/81 (44%)
	есть	2	4/8 (50%)	4/8 (50%)
Подслизистая (T ₂)	нет	3	37/65 (56%)	28/65 (44%)
	есть	4	13/24 (54%)	11/24 (46%)
Мышечная (T ₃)	нет	5	41/69 (59%)	28/69 (41%)
	есть	6	9/20 (45%)	11/20 (55%)
Серозная (T ₄)	нет	7	49/81 (60%)	32/81 (40%)
	есть	8	1/8 (12%)	7/8 (88%)

p₈=0,004

На основании полученных в ходе исследования данных была построена математическая модель для прогнозирования вероятности риска развития лимфогенного метастазирования в группе пациентов с аденокарциномой прямой кишки, не получавших предоперационного лечения.

В качестве независимых признаков в модель вошли такие параметры, как общее количество разных типов структур в опухоли в слизистой оболочке, наличие ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистой оболочке кишки, наличие и интенсивность экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой оболочке стенки кишки. Расчет степени риска лимфогенного метастазирования следует проводить по формуле

$$Y = 3 - 2X_1 - 0,3X_2 + 3,4X_3 - 1,3X_4,$$

где Y – значение уравнения регрессии; 3 – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X₁ – общее количество разных типов структур в опухоли в слизистой оболочке (1 – один тип, 2 – два типа, 3 – три типа), -2 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X₂ – наличие ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистой оболочке кишки (1 – нет, 2 – есть), -0,3 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X₃ – наличие экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой оболочке кишки (1 – нет, 2 – есть), 3, 4 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X₄ – интенсивность экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой оболочке кишки (1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – интенсивная), -1,3 – значение коэффициента регрессии этого признака.

Вероятность развития лимфогенных метастазов определяется по формуле

$$P = e^Y / (1 + e^Y),$$

где P – значение вероятности развития признака; Y – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития лимфогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ – низкий риск развития лимфогенных метастазов (степень достоверности $\chi^2 = 436,6$; $p = 0,0000$; чувствительность модели составляет 65%, специфичность – 81%).

ВЫВОДЫ

1. Фенотип опухолевых клеток при раке прямой кишки зависит от местной распространенности опухоли. При поражении серозной оболочки (критерий T_4) наблюдается наименьшее количество клеток, экспрессирующих p53 (19%, $p_1=0,003$) и Bcl2 (3%, $p_1=0,0000$), по сравнению с инвазией слизистого (критерий T_1) – 45% и 14%, подслизистого (критерий T_2) – 49% и 16%, мышечного (критерий T_3) – 52% и 13%, слоев стенки органа соответственно.

2. Аденокарцинома прямой кишки характеризуется внутриопухолевой морфологической и иммунофенотипической гетерогенностью, связанной с глубиной инвазии опухолевых элементов в стенку органа. Позитивная экспрессия EGFR1 в клетках железистоподобных структур, поражающих серозную оболочку (критерий T_4), наблюдается чаще (88%) в сравнении с аналогичными структурами опухоли, располагающимися в слизистом (критерий T_1) – 43% ($p=0,0000$), подслизистом (критерий T_2) – 22% ($p=0,0000$) и мышечном (критерий T_3) – 40% ($p=0,0000$), слоях стенки прямой кишки.

3. Большая лимфогенная распространенность (метастазы в 4 и более лимфатических узлах, критерий N2) наблюдается при наличии ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистом и серозном слоях стенки прямой кишки, а также вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистом, мышечном и серозном слоях стенки органа.

4. Риск возникновения лимфогенных метастазов в наибольшей степени сопряжен со следующими характеристиками опухолевых элементов, прорастающих в серозную оболочку прямой кишки: высоким процентом опухолевых клеток, экспрессирующих p53, низкой долей пролиферирующих клеток (Ki67+), высокой частотой экспрессии EGFR1 в криброзных структурах и дискретных клетках опухоли.

5. Разработана математическая модель, позволяющая с чувствительностью 65% и специфичностью 81% прогнозировать при исследовании биопсийного материала вероятность риска развития лимфогенного метастазирования у пациентов с аденокарциномой прямой кишки, не получавших предоперационного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов при исследовании биопсийного материала у больных аденокарциномой прямой кишки, не получавших предоперационного лечения, необходимо оценивать общее количество разных типов структур в опухоли в слизистой оболочке, наличие ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистой оболочке кишки, наличие и интенсивность экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой оболочке стенки кишки.

Расчет степени риска лимфогенного метастазирования следует проводить по формуле

$$Y = 3 - 2X_1 - 0,3X_2 + 3,4X_3 - 1,3X_4,$$

где Y – значение уравнения регрессии; 3 – значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – общее количество разных типов структур в опухоли в слизистой оболочке (1 – один тип, 2 – два типа, 3 – три типа), -2 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 – наличие ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистой оболочке кишки (1 – нет, 2 – есть), $-0,3$ – значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 – наличие экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой оболочке кишки (1 – нет, 2 – есть), 3, 4 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_4 – интенсивность экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой оболочке кишки (1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – интенсивная), $-1,3$ – значение коэффициента регрессии этого признака.

Вероятность развития лимфогенных метастазов определяется по формуле

$$P = e^Y / (1 + e^Y),$$

где P – значение вероятности развития признака; Y – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития лимфогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ – низкий риск развития лимфогенных метастазов (степень достоверности $\chi^2 = 436,6$; $p = 0,0000$; чувствительность модели составляет 65%, специфичность – 81%).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алтыбаев, С.Р. Молекулярно-генетические маркеры опухолевого ответа при неoadьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки [Текст] / С.Р. Алтыбаев, С.Г. Афанасьев, М.В. Завьялова, И.В. Степанов, Д.А. Сорокин // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 65–72.

2. Алтыбаев, С.Р. Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия феномена ретракции в ткани опухоли при раке прямой кишки [Текст] / И.В. Степанов, С.Р. Алтыбаев, К.В. Рачковский, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, С.Г. Афанасьев // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – Т. 27, № 5. – С. 12–18.

3. Алтыбаев, С.Р. Особенности экспрессии EGFR при раке прямой кишки, связь с частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [Текст] / И.В. Степанов, С.Р. Алтыбаев, Н.В. Крахмаль, К.В. Рачковский, Д.А. Сорокин, С.Г. Афанасьев, С.В. Вторушин, М.В. Завьялова // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 42–49.

4. Алтыбаев С.Р. Связь параметров опухолевого неоангиогенеза с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки [Текст] / И.В. Степанов, Н.В. Крахмаль, К.В. Рачковский, Д.А. Сорокин, С.Г. Афанасьев, С.В. Вторушин, М.В.Завьялова // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Том 16, №3. – С. 46-51.

5. Алтыбаев, С.Р. Связь процессов неоангиогенеза с параметрами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки [Текст] / С.Р. Алтыбаев, И.В. Степанов, Н.В. Крахмаль, К.Ю. Христенко, М.В. Завьялова, С.Г. Афанасьев // Материалы I международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа практической медицины»/ сост. А.П. Надеев. – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2016. – С. 20–23.

6. Алтыбаев, С.Р. Связь лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки с параметрами опухолевого неоангиогенеза [Текст] / С.Р. Алтыбаев, И.В. Степанов, К.В. Рачковский, С.Г. Афанасьев, С.В. Вторушин, М.В. Завьялова // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- а.ч. – абсолютное число
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 MMP – матриксная металлопротеиназа
 EGFR1 (epidermal growth factor receptor1) – рецептор эпидермального фактора роста 1
 LYVE1 – эндотелиальный гиалуроновый рецептор 1 к лимфатическим сосудам
 p – критерий значимости различий

Заказ Тираж экз.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.