

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Завьялова Марина Викторовна
доктор медицинских наук, профессор
Афанасьев Сергей Геннадьевич

Томск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
§ 1.1 Эпидемиологическая характеристика рака прямой кишки.....	10
§ 1.2 Морфологические варианты рака прямой кишки	10
§ 1.3 Лимфогенное метастазирование при раке прямой кишки	13
§ 1.4 Варианты лечения рака прямой кишки в зависимости от параметров лимфогенного метастазирования	20
§ 1.5 Гистологические маркеры прогноза при раке прямой кишки	24
§ 1.6 Молекулярные факторы прогноза при раке прямой кишки.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
§ 2.1 Материалы исследования.....	40
§ 2.2 Методы исследования	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
§ 3.1 Клинико-морфологические особенности рака прямой кишки	50
§ 3.2 Экспрессионные особенности аденокарциномы прямой кишки.....	54
§ 3.3 Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от морфологического строения аденокарциномы прямой кишки.....	59
§ 3.4 Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от экспрессионных параметров аденокарциномы прямой кишки.....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Согласно данным мировой статистики злокачественные новообразования занимают лидирующие позиции как по заболеваемости, так и по смертности, уступая лишь патологии сердечно-сосудистой системы [6, 13, 21]. Отмечается ежегодный прирост опухолевой патологии, несмотря на успехи современной онкологии в отношении скрининга, диагностики, лечения. Кроме того, прогноз исследователей всего мира неутешителен и характеризуется прогрессирующим ростом числа вновь выявленных случаев и летальных исходов. Максимально высокие уровни заболеваемости приходятся на экономически развитые страны [36, 61, 93, 233]. Данное обстоятельство обусловлено разработкой и внедрением различных скрининговых программ, нацеленных на раннее выявление неоплазий среди работоспособного населения [79, 134]. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта являются наиболее часто встречаемой опухолевой патологией среди лиц мужского и женского пола [10]. При этом рак прямой кишки встречается 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 [14, 22].

Знание механизмов регуляции и реализации процессов канцерогенеза позволяет изучить клинико-морфологические особенности опухолевой ткани, механизмы инвазивного компонента, взаимодействия между паренхиматозным и стромальным компонентами, 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 [24]. Наличие ретракционной щели наблюдается при многих типах рака, однако единого мнения среди ученых о его роли нет [11, 24, 25, 27]. Одни исследователи связывают данный феномен с дефектами изготовления микроскопических препаратов, другие – как этап лимфоваскулярной инвазии, эпителиально-мезенхимального перехода [27, 33, 275]. 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 [163, 178, 278, 280]. Подробная детализация морфологических маркеров прогноза может позволить 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, в совокупности позволяющие опухолевым клеткам осуществлять инвазию и диссеминацию за пределы зоны первичного роста.

Пролиферация опухолевых клеток карцином прямой кишки является неотъемлемым процессом, в результате которого первичный очаг постепенно увеличивается и распространяется за пределы первоначальной локализации [221]. По данным многих исследований пролиферативный индекс сопряжен со многими

прогностически значимыми выводами, однозначной интерпретации 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 [70, 268]. 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 [128, 231, 253]. Оксигенация первичной опухоли осуществляется посредством неоангиогенеза, необходимость которого заключается в адекватном кровоснабжении, формировании путей лимфооттока опухолевых клеток для дальнейшей диссеминации [197]. С активацией ангиогенеза увеличивается риск развития лимфогенных и гематогенных метастазов [181]. 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 [85, 98]. Поддержание гомеостаза опухолевые клетки осуществляют за счет выработки собственных ростовых факторов, придающих им автономность. Экспрессия эпидермального фактора роста (EGFR1) в ткани первичной опухоли ассоциируется с прогрессированием злокачественного новообразования [111, 187]. Молекулярно-генетические факторы в совокупности с морфологическими параметрами опухоли прямой кишки позволяют в настоящее время добиться определенных успехов в отношении прогнозирования инвазивных свойств опухолевой ткани, а также формирования лимфогенных метастазов.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Исследовать клинико-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 клинико-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, 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.

Практическая значимость

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.

Основные 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.

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

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

Личный вклад автора в получение новых результатов исследования

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.

Публикации

По исследуемой теме 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.

Объем и структура 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.

§ 1.1 Эпидемиологическая характеристика рака прямой кишки

Рак прямой кишки (РПК) является одним из наиболее частых злокачественных новообразований [5, 13, 18]. Согласно различным литературным данным в мире ежегодно регистрируется от 800000 до 1000000 и более случаев РПК и 440 000 смертей от данной патологии [12]. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПК приходятся на Северную Америку, Европу и Австралию [36, 61, 92, 233]. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации РПК занимает 6-е место среди мужчин (5,2%) и 7-е место среди женщин (4,7%). Последнее десятилетие (2003–2013 гг.) характеризуется подъемом заболеваемости РПК на 17,90% и смертности на 2,28%, что обусловлено неправильно поставленным диагнозом на ранней стадии заболевания и поздней обращаемостью населения за медицинской помощью [10, 14, 22].

Максимально высокие показатели 5-летней выживаемости при РПК наблюдаются в Японии – 93%, тогда как в странах Европы данный показатель не превышает 73% [79, 128]. Активное внедрение скрининговой программы по ранней диагностике РПК у лиц трудоспособного возраста, основанной на гемокульт-тесте и оптической колоноскопии, позволило Японии возглавить позиции по раннему выявлению данной патологии [118, 220, 234].

§ 1.2 Морфологические варианты рака прямой кишки

Согласно отечественным и зарубежным литературным данным больший процент составляют больные с опухолевым поражением среднеампулярного и нижеампулярного отделов прямой кишки [2, 174, 198]. В России у большинства пациентов с первично выявленным РПК злокачественный процесс имеет местно-распространенный характер (III–IV стадия), что является прогностически

неблагоприятным фактором. Поздняя обращаемость больных РПК за медицинской помощью с момента появления первых симптомов заболевания является основной причиной диагностики заболевания на поздних стадиях [9, 10].

Сегодня существует множество классификаций РПК: по макроскопической форме роста и виду опухоли (Холдин, Steamler); международная гистологическая классификация; Японская классификация колоректальной карциномы; Парижская классификация; стадийная классификация рака прямой кишки по С.Е. Dukes.

Предложенная С.А. Холдиным в 1955 году макроскопическая классификация опухолей прямой кишки основана на внешнем виде образования, направлении его роста и лишена многих недостатков [19]. В соответствии с ней выделяют следующие формы РПК:

I – экзофитный рост, полипообразные, ворсинчато-папиллярные, узловатые опухоли;

II – эндофитный рост, язвенные, диффузно-инфильтративные опухоли;

III – диффузный, инфильтрующий рост, опухоли фиброзного и коллоидного типа;

IV – плоскоклеточные опухоли (аноперинеальной области).

Японская ассоциация по изучению рака толстой и прямой кишки разработала протокол классификации колоректальных карцином [137, 189]. Особое внимание в нем уделяется выявлению раннего РПК [188]. Под ранним РПК подразумевается ограничение опухолевого процесса в пределах слизистой оболочки и подслизистой основы [276]. Описываемые при эндоскопическом исследовании неопластические образования подразделяются на подтипы: подтипу 0 соответствует поверхностная инвазия в пределах слизистого и подслизистого слоя, а подтипам I–V – инвазия, распространяющаяся за пределы подслизистого слоя. Согласно данной классификации выделяют следующие разновидности подтипа 0:

0-I – выступающие (полиповидные) образования, небольшая опухоль, несколько возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки. При этом

полиповидные образования могут быть на ножке (0-Ip), на широком основании (0-Is) и смешанными (0-Isp);

0-II – плоские (не возвышающиеся) образования, которые разделяют на слегка приподнятые (0-IIa), полностью плоские (0-IIb) и слегка углубленные (0-IIc).

Парижская классификация, в отличие от японской, выделяет еще подтип 0-III в виде изъязвленных, подрывтых, встречающихся крайне редко образований. Кроме того, данная классификация подразумевает трансформацию неполиповидных образований в зависимости от начального подтипа в полиповидные, распространяющиеся в латеральном направлении или углубленные смешанного строения [247].

Согласно международной гистологической классификации ВОЗ 2010 года [204] выделяют следующие виды злокачественных эпителиальных опухолей.

1. Аденокарцинома:
 - а) муцинозная аденокарцинома;
 - б) перстневидно-клеточный рак;
2. Мелкоклеточный рак.
3. Плоскоклеточный рак.
4. Железисто-плоскоклеточный рак.
5. Медуллярный рак.
6. Недифференцированный рак.

Помимо гистологического строения опухолевой ткани, гистологическая классификация ВОЗ предусматривает несколько вариантов степени дифференцировки РПК:

- высокодифференцированная аденокарцинома;
- умереннодифференцированная аденокарцинома;
- низкодифференцированная аденокарцинома.

Разработанная для РПК классификация С.Е. Dukes учитывает два основных патоморфологических признака: глубину инвазии опухоли в стенку кишки и

наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) [86]. В соответствии с ней выделяют стадии А, В, С.

Предложенная несколько позже классификация С.Е. Dukes в модификации Astler и Coller (1954 г.) предполагает выделение шести стадий РПК, каждая из которых соответствует международной классификации TNM [46, 196]:

А – опухоль распространена в пределах слизистой и подслизистой оболочки и соответствует T1N0M0;

В1 – опухоль прорастает в собственную мышечную пластинку и соответствует T2N0M0;

В2 – опухоль распространяется на брюшину и параректальную клетчатку и соответствует T3N0M0;

В3 – опухоль прорастает в соседние органы, соответствует T4N0M0;

С1 – опухоль соответствует T1-2N1M0;

С2 – опухоль соответствует T3-4N1M0;

Д – любая Т, любая N, M1.

§ 1.3 Лимфогенное метастазирование при раке прямой кишки

Эффективность комбинированной терапии РПК зависит от ряда факторов: во-первых, от стадии злокачественного процесса; во-вторых, от опухолевого ответа на проводимое химиолучевое воздействие; в-третьих, от выбора оперативной тактики [110, 124, 156]. Стадийность во многом определяется глубиной инвазии опухоли, наличием экстраорганных метастазов в лимфатическом аппарате пораженного органа и вторичным вовлечением других органов.

Известно, что метастазирование – маркер злокачественности, а также неблагоприятный фактор прогноза выживаемости пациентов [121, 138]. Рецидивы после оперативного удаления опухоли прямой кишки обусловлены метастатическим поражением регионарных ЛУ [32]. Лимфогенная диссеминация опухолевых клеток в ЛУ ректальной, выше- и нижележащих зон определяется

путями лимфооттока прямой кишки [186]. На основании изучения зон метастазирования при РПК Miles определил восходящий, латеральный и нисходящий пути распространения метастазов. Восходящий путь включает верхнеректальные, нижние брыжеечные ЛУ, идущие вдоль верхней прямокишечной артерии. Поражение среднеректальных, запирающих, внутренних подвздошных и общих подвздошных ЛУ относят к латеральному пути. В случае нисходящего пути лимфооттока наблюдается распространение метастазов в паховые ЛУ. Так, Miles определил, что в случае локализации опухолевого процесса в верхнеампулярном отделе прямой кишки лимфогенная диссеминация осуществляется по восходящему пути с вовлечением ЛУ, расположенных по периферии верхней ректальной и нижней мезентериальной артерий, в случае поражения ниже- и среднеампулярных отделов поражаются ЛУ латеральной группы [222]. Дальнейшие исследования лимфатического аппарата при РПК основаны на особенностях ее кровоснабжения [43, 54].

Японское общество по изучению рака толстой и прямой кишки (JSCCR) придерживается собственных принципов классификации лимфогенного метастазирования РПК, основывающейся не только на количестве пораженных ЛУ, но и на степени их удаленности от зоны опухолевого роста [136]. Согласно данной классификации выделяют три стадии для восходящего и латерального путей метастазирования. Так, для восходящего пути стадия N1 характеризуется поражением ЛУ по ходу верхней прямокишечной артерии, а также параректальной группы ЛУ; стадия N2 включает ЛУ вдоль основного ствола нижней брыжеечной артерии; N3 – ЛУ, локализованные у основания нижней брыжеечной артерии. Латеральное метастазирование включает ЛУ, расположенные вдоль средней и верхней прямокишечной артерии (стадия N1), внутренней подвздошной артерии (стадия N2), запирающей артерии (стадия N3). Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) объединяет ЛУ бассейна внутренней подвздошной, запирающей артерии в латеральную группу [103]. Хотя в некоторых руководствах по стадированию рака прямой кишки группа внутренних подвздошных ЛУ является регионарной, однако значимость

ЛУ бассейна общей, наружной подвздошной артерии, а также запирающей артерии четко не определена [200].

Было показано, что частота лимфогенных метастазов зависит от проводимой терапии. Так, после неoadьювантной химиолучевой терапии (НАХЛТ) поражение ЛУ восходящей группы составляет 2,9%, ЛУ за пределами мезоректальной зоны – 21,0% случаев. В ряде исследований установлена зависимость между глубиной инвазии опухоли и частотой поражения латеральных групп ЛУ. Было обнаружено, что частота латерального метастазирования у пациентов со стадией T2–T3 РПК составляет 20,1%, тогда как при IV стадии РПК численность пораженных ЛУ возрастает в два раза (44,4%) [242, 263]. При локализованных формах роста опухоли высокой и умеренной степени дифференцировки лимфогенного метастазирования не наблюдалось [167]. Ряд исследователей полагает, что поражение латеральной группы ЛУ связано с особенностями кровоснабжения прямой кишки, а именно с присутствием средней прямокишечной артерии на стороне поражения [7]. Частота поражения ЛУ латеральной группы значительно выше в случаях средне- и нижеампулярного РПК [33]. Поражение парааортальных ЛУ наблюдается значительно реже, чем поражение восходящей и латеральной групп ЛУ [241]. Отмечено, что локализация лимфогенных метастазов прямо коррелирует с безрецидивной выживаемостью больных РПК. Так, в исследовании Nuh et al. показано, что общая безрецидивная выживаемость больных РПК выше в случаях метастатического поражения параректальных ЛУ, чем при лимфогенном метастазировании ЛУ вышележащих зон [127]. В исследовании Nagasaki et al. были получены аналогичные результаты [193].

Оперативное иссечение первичной опухоли неотъемлемая часть для достижения успеха в лечении злокачественных новообразований. Выбор оперативной тактики и объема лимфодиссекции при РПК является определяющим звеном в снижении частоты рецидивов.

На основании изучения путей лимфоотока при различных вариантах РПК Miles впервые предложил радикальный вариант брюшно-промежностной

экстирпации (БПЭ) прямой кишки [78, 114, 165]. Данная методика предполагала удаление всех групп ЛУ, расположенных по ходу сосудов, питающих прямую кишку. Moynihan дополнил БПЭ высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии с целью удаления апикальных нижебрыжеечных ЛУ [78, 165, 222]. Передняя резекция прямой кишки позволяла достичь сфинктерсохраняющего результата, однако в случаях с нижеампулярным РПК сохранялся высокий процент пораженных регионарных ЛУ [83, 84].

В настоящее время стандартом в хирургии РПК является тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ), заключающаяся в полном иссечении прямой кишки с мезоректальной фасцией единым блоком [171]. Обоснованием для ТМЭ явилось экстрамуральное распространение злокачественной опухоли с вовлечением ЛУ клетчатки, окруженной собственной фасцией прямой кишки [122]. ТМЭ была принята в качестве «золотого стандарта» при средне- и нижеампулярном РПК, однако применение данной методики в отношении вышеампулярного РПК остается спорным [105].

Выполнение одной лишь ТМЭ также сопровождается высоким процентом рецидивов РПК, что связано с поражением ЛУ латеральной группы. Японская группа исследователей считает необходимым дополнять ТМЭ латеральной лимфодиссекцией при местно-распространенном РПК, что приводит к снижению частоты локальных рецидивов [96, 263]. В другом исследовании достоверных различий результатов между ТМЭ с латеральной лимфодиссекцией или без нее выявлено не было [101]. В случае поражения ЛУ восходящей группы проводят низкое лигирование нижней брыжеечной артерии с последующей лимфодиссекцией из данного бассейна и ТМЭ [45].

Количество пораженных ЛУ является важным параметром в отношении прогноза РПК [278]. Кроме того, вовлечение регионарных ЛУ напрямую связано с распространением опухолевой ткани в нижележащие слои стенки прямой кишки. Развитие лимфогенных метастазов на ранней стадии РПК (стадия Т1) сведено к минимуму, тогда как при стадии Т2 на долю лимфогенных метастазов приходится 19% случаев и данный показатель возрастает до 50% при стадиях Т3, Т4 [151,

214]. Было отмечено, что на ранней стадии РПК инвазия в подслизистый слой, лимфоваскулярная инвазия, нижеампулярная локализация опухоли увеличивают риск лимфогенного метастазирования [153, 192]. Обнаружена корреляция между размерами исеченных ЛУ и частотой рецидива РПК. Так, частота локальных рецидивов была выше в группе с диаметром ЛУ более 10 мм, чем в группе с меньшим диаметром ЛУ [163]. По мере увеличения глубины инвазии опухоли, численности пораженных метастазами ЛУ возрастает риск рецидива РПК [125]. Низкая дифференцировка опухоли, воспалительная инфильтрация сосудистой стенки в зоне опухолевого роста являются значимыми предикторами при стадии T2 РПК [223].

Таким образом, несмотря на значительные успехи в изучении путей лимфоотока, локализации лимфогенных метастазов, а также в разработке хирургических методик с максимально возможной лимфодиссекцией для предупреждения последующих рецидивов, невозможно в полной мере предсказать развитие лимфогенного распространения опухоли РПК. Кроме того, обследование больных РПК после НАХЛТ также не позволяет выявить наличие лимфогенных микрометастазов с целью определения дальнейшей тактики лечения.

В результате канцерогенеза злокачественная клетка наделяется рядом свойств, благодаря которым способна контролировать собственный рост, репликативную активность, процессы ангиогенеза, уклоняться от апоптоза, становится нечувствительной к ингибирующим рост сигналам [112]. Немаловажным в определении прогностических параметров лимфогенного метастазирования является изучение молекулярно-генетических маркеров РПК.

Дисбаланс между процессами пролиферации и клеточной гибели свойствен многим карциномам. Оценка пролиферативной активности заключается в применении маркеров клеточного деления, таких как Ki67, избыточная экспрессия которого предполагает нарушение митотической активности [229]. Показаны различные уровни экспрессии между нормальной слизистой, аденомой и колоректальным раком (КРР), что подтверждается увеличением процента

экспрессии по мере прогрессирования злокачественного потенциала ткани [94, 105]. Отмечена связь между экспрессией Ki67, степенью дифференцировки и метастатическим процессом при аденокарциноме толстой кишки [89, 229]. Сравнительная экспрессия Ki67 между раком толстой кишки и лимфогенными метастазами в ЛУ брыжейки показала снижение экспрессии данного маркера по сравнению с первичной опухолью [270]. Однако при раке молочной железы были описаны противоположные результаты: экспрессия Ki67 в пораженных метастазами ЛУ превышала экспрессию в опухолевой ткани, что может быть связано с более агрессивным течением злокачественного процесса [243]. Martins et al. не выявили корреляцию между экспрессией Ki67 в ректальной аденокарциноме и метастатических ЛУ [119]. Было выдвинуто предположение, что низкий процент экспрессии Ki67 в пораженных опухолью ЛУ ассоциирован с резистентностью к химиотерапии [117, 160, 182].

Несмотря на многообразие генов, вовлеченных в онкогенез, фактору транскрипции p53 отводится ключевая роль в регуляции опухолевой супрессии [168]. Инактивация p53 и экспрессия мутантного типа p53 способствуют клеточной пролиферации, уходу от апоптоза, а также химиорезистентности [62]. *In vitro* было показано, что экспрессия мутантного типа p53 сопровождается повышением миграции и инвазивных свойств опухолевых клеток [28, 190]. Инактивация p53 в сочетании с экспрессией H-RAS активирует синтез хемокинов, интерлейкинов, стимулирующих ангиогенез, инвазию и метастазирование [65, 235]. Кроме того, утрата экспрессии p53 способствует ослаблению межклеточных контактов, тем самым нарушая непрерывность клеточного пласта, что приводит к распространению атипичных клеток за пределы первичной опухоли [210]. Однако во многих исследованиях, посвященных изучению p53 в качестве предиктора лимфогенного метастазирования при РПК, прогностической значимости выявлено не было [129, 130, 153]. Кроме того, Toth et al., оценивая экспрессию p53 в случаях гематогенного метастазирования РПК, не выявили ее прогностической значимости [245]. Nuh et al. установили корреляцию между глубиной инвазии,

лимфогенным метастазированием, уровнем экспрессии p53 дикого типа. Так, усиление уровня экспрессии p53 дикого типа наблюдалось по мере увеличения стадии КРР [128]. Было отмечено, что позитивная экспрессия p53 ассоциирована с развитием регионарных рецидивов КРР [231].

Помимо регулятора транскрипции, обсуждается прогностическая значимость в отношении РПК другого регулятора апоптоза – белка Bcl2, блокирующего запрограммированную клеточную гибель. В исследовании Tsamandas et al. было показано, что негативная экспрессия Bcl2 отмечается при местных или отдаленных рецидивах РПК [252]. Poincloux et al., оценивая прогностическое значение Bcl2 при КРР, пришли к заключению, что утрата экспрессии данного белка является фактором рецидива опухоли [211]. Theodoropoulos et al. не выявили связей между экспрессией Bcl2 и лимфогенным метастазированием [246].

Эпидермальный фактор роста (EGF), связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, стимулирует дальнейшую передачу сигнала, тем самым способствуя поддержанию их жизнедеятельности. Активация рецептора EGF (EGFR) в опухолевых клетках ведет к их пролиферации, выживанию и метастазированию [183]. Применение некоторых моноклональных антител в лечении КРР нацелено на ингибирование EGFR для торможения роста и прогрессии опухолевых клеток. В метаанализе Chan et al. отметили, что применение антиEGFR моноклональных антител в лечении РПК сопровождалось снижением экспрессии данного маркера при местно-распространенных опухолях прямой кишки, а также уменьшением процента рецидивов и метастазов [68]. Согласно литературным данным EGFR индуцирует метастазирование путем активации матриксных металлопротеиназ, эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза, а также лимфангиогенеза [60, 115, 141, 152]. Обнаружено, что высокий уровень экспрессии p53, позитивная экспрессия EGFR, а также лимфоваскулярная инвазия в значительной степени связаны с рецидивом рака толстой кишки [217].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, посвященные

поиску прогностических маркеров метастазирования РПК, полученные результаты остаются противоречивыми, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

§ 1.4 Варианты лечения рака прямой кишки в зависимости от параметров лимфогенного метастазирования

Комбинированное лечение РПК заключается в применении хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов [20, 191, 216]. В конце XVIII – начале XIX века были предприняты первые попытки хирургического лечения РПК. До начала XX века применение различных хирургических методик по удалению первичной опухоли прямой кишки сопровождалось развитием множества осложнений [16]. На сегодняшний день ТМЭ, низкая передняя резекция, экстралеваторная цилиндрическая БПЭ являются стандартом радикального лечения РПК во многих странах [1, 2, 31, 82, 207]. Однако высокий процент рецидивов и метастазов не позволяет ограничиться только оперативным лечением [23, 100, 148, 213]. Попытки удаления злокачественного процесса на ранней стадии посредством локальной резекции также сопровождаются развитием местных рецидивов [205].

Комбинированное лечение РПК позволяет достичь регрессии, стабилизации злокачественного процесса и повысить безрецидивную выживаемость пациентов [8, 15, 166]. Лучевое воздействие на хорошо оксигенированные зоны роста злокачественных клеток ведет к изменению биологических свойств опухоли. Следствием облучения является снижение пролиферативной активности атипичных клеток, их способности к лимфогенной и гематогенной диссеминации [6, 17]. Спорным остается вопрос о предоперационной или послеоперационной лучевой терапии больных РПК. Проведение предоперационной лучевой терапии показано на начальных стадиях РПК, в то время как адьювантная лучевая терапия (АЛТ) целесообразна при местно-распространенных формах [4]. Кроме того, преимуществом предоперационного лучевого воздействия является уменьшение

объема опухоли, что позволяет выполнять сфинктерсохраняющие операции [3]. Применение химиотерапевтических препаратов позволило разработать новые схемы комбинированного лечения РПК. В зависимости от наличия или отсутствия лимфогенных метастазов при РПК выстраивается определенная тактика комбинированного лечения с применением химиотерапевтических препаратов и лучевого воздействия. Исследователи разных стран придерживаются определенных схем терапии локализованного и местно-распространенного РПК в зависимости от лимфогенной и гематогенной диссеминации злокачественного процесса.

В исследовании Zhang Q. et al. проводился сравнительный анализ комбинированного лечения ректальных аденокарцином с участием 148 больных локализованным и местно-распространенным РПК с положительным N-статусом. В ходе исследования формировались две группы независимо от стадии процесса. Первый этап включал ТМЭ во всех случаях РПК. В последующем первая группа получала АХЛТ, второй группе, помимо АХЛТ, проводили интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) с разовой лучевой дозой 10–20 Гр. Локального контроля и низкого процента рецидивов удалось достичь в группе больных с ИОЛТ [279].

В крупном исследовании, проведенном ретроспективно (1996–2012 гг.), оценивалось влияние ИОЛТ на частоту рецидивов у больных РПК независимо от наличия или отсутствия лимфогенных метастазов, когда инвазивный компонент распространялся за пределы стенки прямой кишки. Исследуемая группа состояла из 409 пациентов с местно-распространенным РПК. Всем пациентам проводилась предоперационная короткофракционная (25 Гр по 5 фракций) или крупнофракционная (44,6–50 Гр по 19–20 фракций) лучевая терапия. Химиотерапия включала пероральный прием радиосенсибилизатора капецитабина. Хирургический этап состоял из ТМЭ с оценкой циркулярного края резекции. Больным с циркулярным краем резекции (95 пациентов) проводилась интраоперационная высокодозная брахитерапия. Значимых различий в безрецидивной выживаемости у больных с узким циркулярным краем резекции с

ИОЛТ и без нее не наблюдалось. Частота рецидивов была выше в группе без ИОЛТ, когда у пациентов наблюдалось вовлечение циркулярного края резекции при микроскопической оценке опухоли прямой кишки [34].

Целью исследования AlGizawy S.M. et al. (2010–2014 гг.) с участием 45 больных РПК со стадией II/III и наличием пораженных метастазами ЛУ латеральной группы было изучение эффективности агрессивного лекарственного воздействия в виде НАХТ с шестью циклами FOLFOX 6 (без лучевой терапии) и адьювантной химиотерапии (АХТ), дополнительными шестью циклами FOLFOX 6. Критерием включения пациентов в исследование являлось отсутствие сопутствующей тяжелой органной патологии, гематогенных метастазов, предшествующая ХЛТ РПК. На дооперационном этапе полная регрессия наблюдалась в 4,4%, частичная регрессия – в 64,4% случаев, стабилизация – в 31,2% случаев. В послеоперационном периоде полный ответ возрос до 17,8%. Трехлетняя общая выживаемость составила 80,8%, а безрецидивная выживаемость – 67,9% [35].

Проведенное в 2009–2013 гг. проспективное исследование посвящалось оценке результатов высокодозного облучения и химиотерапии до хирургического вмешательства у больных с низким РПК. В исследовании приняло участие 55 пациентов с аденокарциномой стадий T2–T3, N0–N1. Длительность облучения составила 6 недель, дистанционно 60 Гр за 30 фракций в зону опухоли, 50 Гр за 30 фракций избирательно для пораженных метастазами регионарных ЛУ, а также проводилась эндоректальная брахитерапия в дозировке 5 Гр. Химиотерапия включала пероральный прием тегафуруацила. В 40 случаях наблюдался полный клинический ответ, после чего в течение 23,9 месяцев проводилась выжидательная тактика. Локальные рецидивы в течение первого года составили 15,5%. Смертельных и острых осложнений, за исключением кровотечений из слизистой оболочки прямой кишки, в наблюдаемой группе больных не отмечалось [41].

Chang et al. (2003–2008 гг.) ретроспективно оценивали влияние продолженного послеоперационного курса 5-фторурацила в сочетании с НАХЛТ

в группе из 119 больных РПК T2–4N0–2M0. Всем пациентам проводилась предоперационная двухнедельная инфузия 5-фторурацила и лучевая терапия на протяжении 5–6 недель. Полный и частичный ответ после проводимого лечения наблюдался в 24,4% и 54,6% случаев соответственно. Общая 5-летняя выживаемость составила 80,6%, безрецидивная – 72,9% [69].

Корейским обществом по изучению колоректального рака и Корейским колопроктологическим обществом проведено исследование по оценке значимости локальной резекции РПК после НАХЛТ. Для исследования было отобрано 49 больных РПК с локализацией опухолевого процесса в пределах стенки кишки. Случаи с лимфогенными и гематогенными метастазами не наблюдались. Лечение проводилось в неoadьювантном режиме по схеме 5-фторурацил/капецитабин + облучение в дозе 4,6 Гр с последующей локальной резекцией опухоли. Рецидив заболевания наблюдался у четырех пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 85,9% [277].

Германское общество по изучению РПК провело исследование (2006–2010 гг.), в котором оценивалось влияние НАХЛТ и АХЛТ на РПК. Было отобрано 823 пациента с аденокарциномой прямой кишки, прорастающей во все слои стенки и за ее пределы, с наличием лимфогенной диссеминации в регионарных ЛУ. Первой группе, состоящей из 404 человек, проводилась НАХЛТ по схеме СОД 1,8 Гр – 28 фракций + фторурацил, вторая группа из 395 человек получала АХЛТ по аналогичной схеме. Существенных различий в 10-летней выживаемости не было, в первой группе она составила 59,6%, а во второй – 59,9%. Местные рецидивы в отдаленном 10-летнем периоде в случае НАХЛТ составили 7,1%, при АХЛТ – 10,1% [224].

Таким образом, несмотря на многообразие имеющихся схем комбинированного лечения РПК, единого мнения между исследователями в выборе конкретной тактики ведения данных больных нет. Выбор комбинаций химиопрепаратов, доз облучения, а также оперативного пособия регламентируется рядом факторов, а именно глубиной инвазии опухолевой ткани, наличием лимфогенных метастазов. Назначение агрессивной ХЛТ как в

неoadьювантном, так и в адьювантном режиме также имеет ограничения, самым главным из которых является сопутствующая органная патология.

§ 1.5 Гистологические маркеры прогноза при раке прямой кишки

С распространением злокачественного процесса в глубжележащие слои стенки прямой кишки возрастает Т- и N-статус больного, что связано с увеличением количества пораженных опухолью ЛУ вследствие лимфогенного метастазирования [80, 250, 251]. Рост Т- и/или N- стадии сопровождается возрастанием частоты рецидивов, низким процентом пятилетней выживаемости после комбинированного лечения [202, 203]. Debove et al. показали, что развитие лимфогенных метастазов при раннем РПК в большей степени зависит от лимфоваскулярной инвазии, чем от протяженности распространения опухоли в подслизистый слой [80]. В исследовании Madbouly et al. отмечается, что число позитивных ЛУ возрастает с увеличением Т-стадии [178]. При этом количество пораженных после НАЛТ ЛУ менее 12 прогностической значимости не имеет, а превышение этого показателя является независимым фактором риска рецидива. В другом исследовании метастатическое поражение ЛУ независимо от их количества при местно-распространенных формах РПК на безрецидивную выживаемость не влияло [282]. Ряд исследователей считает, что дополняющим прогностическим фактором рецидива и общей выживаемости является изучение коэффициента пораженных ЛУ, представляющего собой отношение ЛУ с метастазами к общему количеству выделенных ЛУ [278, 280]. При этом период безрецидивной выживаемости тем меньше, чем выше среднее значение соотношения позитивных ЛУ.

Проблемой терапии злокачественных опухолей является диссеминация раковых клеток с развитием метастатических очагов. В механизме развития метастазов играют роль последовательные и взаимосвязанные процессы, ассоциированные с синтезом проангиогенных факторов, а также с экспрессией ряда ферментов, способствующих инвазии клеток опухоли в окружающую строму

и сосуды [93]. Считается, что ранней опухолевой прогрессией является лимфогенное метастазирование в регионарные ЛУ. Необходимость изучения факторов, способствующих лимфогенному метастазированию, обусловлена развитием данного явления на ранних стадиях опухолевого процесса [63, 179, 185]. Особый интерес вызывает исследование механизмов инвазии атипичных клеток в стенку лимфатических сосудов опухолевой ткани [74, 206]. Обнаружение опухолевых клеток в пределах эндотелиальной выстилки лимфатических сосудов именуется как лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ), а в их просветах – как опухолевая эмболия [66, 116, 179]. Мнения исследователей в отношении критериев микроскопической диагностики ЛВИ неоднозначны [116, 159]. Это связано в том числе с наличием перитуморальной ретракционной щели, отделяющей опухолевые структуры или группы опухолевых клеток от окружающей стромы. Ретракционная щель проявляется в гистологических срезах опухолевой ткани как пустое пространство, частично или полностью окружающее гнезда опухолевых клеток, и в ряде случаев этот феномен может имитировать ЛВИ и наличие опухолевых эмболов в просвете лимфатических сосудов [24]. Yeh I. et al. связывали образование данной щели с артефициальными изменениями, возникающими в результате дефектов фиксации и изготовления гистологических срезов [275]. Позднее было установлено, что образование ретракционного пространства вокруг опухолевых структур может быть результатом взаимодействий атипичных клеток с элементами опухолевого микроокружения, в частности со стромальными компонентами, и связано с неблагоприятным прогнозом [27, 133]. Феномен ретракции наблюдается при опухолях различных локализаций: раке желудка, предстательной железы, молочной железы, раке яичников [11, 24, 25, 27]. При плоскоклеточной карциноме пищевода наблюдается зависимость между феноменом ретракции, глубиной инвазии опухоли, лимфогенным метастазированием в регионарные ЛУ. Более выраженная ретракционная щель наблюдалась при инвазии опухолевой ткани во все слои стенки пищевода и метастатическом поражении ЛУ [66]. Acs G. et al. показали, что степень выраженности феномена ретракции при

микропапиллярной карциноме молочной железы коррелирует с размером и гистологическими параметрами опухоли, а также имеет связь с началом инвазии в лимфатические сосуды и метастазированием в ЛУ [25]. Дальнейшие исследования в этом направлении продемонстрировали взаимосвязь наличия перитуморальной ретракционной щели при инвазивной карциноме молочной железы с лимфангиогенезом и лимфогенной диссеминацией опухоли. Кроме того, имеются данные о возможной связи феномена ретракции с ранним этапом развития ЛВИ, обусловленного синтезом опухолевыми клетками факторов роста и стимуляцией опухольассоциированного лимфангиогенеза путем активации эндотелизации этих перитуморальных пространств [26, 51].

Имеются сведения о необходимости проведения дополнительного иммуногистохимического исследования (CD31, D2-40) для подтверждения ЛВИ с целью исключения артефициальных изменений и выбора дальнейшей тактики лечения на ранней стадии процесса [139, 159]. Jeon S.R. et al. высказались о необходимости дополнения обычного гистологического исследования опухолевой ткани иммуногистохимическим с целью определения опухолевых эмболов в просветах лимфатических и кровеносных сосудов.

Опубликованы противоречивые результаты, касающиеся прогностической значимости наличия ретракционной щели, в отношении ЛВИ при ацинарной аденокарциноме предстательной железы. В одних исследованиях ее возникновение связывают с отсутствием базальных клеток в сочетании с рядом стромальных изменений вокруг ацинусов [91]. При этом оценка экспрессии мукопротеина D2-40 (Podoplanin), тропного к эндотелию лимфатических сосудов, выявила низкую плотность последних в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью предстательной железы. С другой стороны, отмечено, что количество истинных лимфатических сосудов в опухоли выше, чем количество сосудов, имитирующих ретракционное пространство. В целом экспрессия мукопротеина D2-40 в перитуморальных щелях, имитирующих лимфатические сосуды, была достаточно низкой. В ряде других исследований обсуждается возникновение ретракционной щели при аденокарциноме предстательной железы

в результате структурных изменений в строме, окружающей ацинарные структуры, и отсутствие ее связи с инвазией в лимфатические сосуды [259].

Таким образом, приведенные данные о возможной роли феномена возникновения ретракционной щели в качестве раннего маркера лимфогенного метастазирования противоречивы.

Согласно последним литературным данным внимание исследователей направлено на изучение низкодифференцированных кластеров poorly differentiated clusters (PDCs), рассматривающихся в качестве гистопатологического предиктора РПК. PDCs представляет собой группу из пяти и более раковых клеток в виде инвазивного компонента в условиях отсутствия железистой паренхимы опухоли [50, 52, 158, 255, 258]. Несмотря на схожесть, низкодифференцированные кластеры и опухолевые почки представляют собой две различные сущности. Опухолевые почки меньше, чем PDC, и состоят из отдельных изолированных клеток/небольших кластеров, включающих менее пяти атипичных клеток. Из этого следует, что PDC являются более узнаваемым компонентом опухоли и их легко распознать по иммуногистохимической окраске [255].

Отсутствие данных, касающихся развития PDC, позволило выдвинуть различные гипотезы относительно их генеза. Морфологическая картина PDC и опухолевых почек позволяет предположить, что это последовательные стадии роста опухоли. Данная гипотеза подтверждается наличием обоих морфологических изменений в одной и той же опухоли, что может свидетельствовать о трансформации опухолевых почек в низкодифференцированные кластеры. *In vivo* было показано, что опухолевые клетки способны к групповой либо одиночной миграции в десмопластическую строму через коллективную миграцию/мезенхимально-амебовидную трансформацию, связанную с процессами эпителиально-мезенхимального перехода [113, 149, 212, 257]. В соответствии с выдвинутой гипотезой PDC могут представлять трансформацию опухолевых почек или опухолевых ножек, пока последние приобретают пролиферативную и агрегатную способность. Было

показано, что PDC ассоциированы с регуляцией MMP, дизинтегрин, L1-молекулы клеточной адгезии и β -катенина, а также с утратой E-кадгерина, клаудина [145, 146, 147, 228, 257]. Эти данные позволяют поддержать PDC в качестве непосредственного участника диссеминации опухолевой ткани и развития метастазов путем ЛВИ, а также маркера для прогнозирования течения злокачественного процесса.

По мнению ряда исследователей, наличие PDC можно рассматривать в качестве морфометрического параметра оценки риска метастатического поражения ЛУ [48]. Кроме того, имеются сведения о роли PDC в качестве предиктора скрытых микрометастазов как небольших фокусов опухолевых клеток менее 2 мм в наибольшем диаметре, определяемых при иммуногистохимическом исследовании удаленных ЛУ [49, 256].

§ 1.6 Молекулярные факторы прогноза при раке прямой кишки

Характерной чертой злокачественных новообразований является дисбаланс между регуляцией пролиферативной активности и клеточной гибелью, поэтому оценка пролиферативного индекса может иметь значение в определении опухолевой прогрессии, эффектов проводимой терапии, тем самым выступать в качестве прогностического маркера [221]. Некоторые молекулы, такие как Ki67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), являются маркерами, наиболее ярко отражающими процессы клеточной пролиферации. Ki67 – белок массой 395 кДа, кодируемый геном *MKI67*, локализующимся на 10-й хромосоме (10q25-qter), относится к семейству перихромонуклеиновых протеинов, окружающих хромосомы в течение митоза. Экспрессия Ki67 наблюдается во всех фазах клеточного цикла (G1, S, M и G2), но отсутствует в покоящихся клетках (G0) [102]. Являясь маркером деления, Ki67 стал широко использоваться для определения количества пролиферирующих клеток [58]. Согласно литературным данным высокая экспрессия Ki67 имеет связь с неблагоприятным исходом многих злокачественных новообразований [176, 201, 209]. Имеются сведения о

корреляции экспрессии Ki67 с дифференцировкой опухоли, рецидивом, выживаемостью пациентов, количеством пораженных ЛУ, инвазией в стенку при РПК [102, 221]. Однако существующие данные, касающиеся прогностической роли Ki67 в отношении ответа на НАХЛТ, носят противоречивый характер. В исследовании Suzuki et al. связь позитивной экспрессии Ki67 до лечения и после НАХЛТ с опухолевым ответом, изменением размера, а также уменьшением Т-стадии не обнаружена [237, 238]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Terzi, Kudrimoti [161, 244]. В ранее проводимом исследовании экспрессия Ki67 в операционном материале преобладала в группе пациентов, получавших 5-фторурацил и лучевое воздействие в неoadьювантном режиме [135]. Данное обстоятельство свидетельствует, что экспрессия этого белка ассоциирована с отсутствием эффекта от проводимого лечения. Havelund et al. наблюдали уменьшение экспрессии Ki67 в биоптатах, взятых с интервалом 2, 4, 6 недель после НАХЛТ, однако связи с лечебным патоморфозом в операционном материале выявлено не было [120]. Nur H. et al. показали, что индекс Ki67 преобладал в случаях с выраженным опухолевым ответом, проявившимся уменьшением TN-стадии после НАХЛТ (СОД до 45 Гр, 5-флюорацил и лейковорин). Кроме того, в этом же исследовании было показано, что, наряду с высокой пролиферативной активностью, случаи с выраженной регрессией ткани первичной опухоли сопровождались высоким процентом экспрессии VEGF и p21 и низкой экспрессией p53 [132]. Несколько позже этой же группой исследователей было показано, что уровни мРНК p53, p21, Ki67 и CD133 достоверно коррелируют с регрессом и опухолевым ответом. Низкий уровень p53, мРНК и/или высокие уровни p21, Ki67 и CD133 наблюдались при выраженной регрессии опухоли прямой кишки и выраженном опухолевом ответе после неoadьювантного лечения [131]. Gasinska A. et al. отметили увеличение процента экспрессии Ki67 опухолевыми клетками местно-распространенного РПК по мере увеличения интервала между НАХЛТ и резекцией опухоли, что может свидетельствовать о прогрессировании злокачественного процесса [99].

Циклооксигеназы (COXs) представляют собой семейство миелопероксидаз, локализованных в люминальной зоне эндоплазматической сети, ядерной мембране. Ключевое значение COXs (регуляторы метаболитов арахидоновой кислоты) – синтез простагландинов из арахидоновой кислоты [29, 173, 281]. Выделяют две изоформы COX – COX1 и COX2 [108, 195, 264]. COX1 – конститутивно вырабатываемый фермент, отвечающий за выработку цитопротективных простагландинов, тогда как экспрессия COX2 наблюдается при злокачественных процессах [47, 39, 232]. COX 2 (Cyclooxygenase-2) участвует в канцерогенезе, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, повышает их выживаемость, инвазию, активирует ангиогенез и тем самым способствует прогрессированию злокачественного процесса [150]. Отмечена корреляция между уровнем экспрессии COX2 и стадией, лимфогенным метастазированием, рецидивом РПК [90]. Снижение уровня экспрессии COX2 наблюдалось по мере возрастания стадии РПК, при наличии лимфогенного метастазирования и рецидивов. В другом исследовании местно-распространенные опухоли с высоким уровнем экспрессии COX2 часто давали ранние рецидивы КРР, при этом в случаях с лимфогенным метастазированием экспрессия COX2 была позитивной [37]. Мнение многих исследователей склоняется к тому, что экспрессия COX2 ассоциирована с эффективностью ХЛТ РПК. Shinto et al., оценивая степень фиброза после ХЛТ, пришли к заключению, что предварительная сверхэкспрессия COX2 является маркером радиорезистентности РПК [230]. Также было показано, что экспрессия COX2 при РПК после НАХЛТ становилась вариабельной [80]. Однако имеются публикации, в которых экспрессия COX2 независимо от ее уровня не имеет прогностического значения [67].

HER-2/neu – член семейства трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, участвует в передаче сигнала, влияющего на пролиферацию, дифференцировку опухолевых клеток. Наиболее часто положительная экспрессия HER-2 наблюдается при раке молочной железы [271]. Амплификация гена и/или сверхэкспрессия белка HER-2 связана с агрессивным течением опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом КРР. Выраженность позитивной

экспрессии данного маркера коррелирует с глубиной инвазии в стенку кишки, а также с лимфогенным метастазированием [123]. В исследовании Conradi et al. положительный HER-2-статус как до, так и после комбинированного лечения был связан с высокой 5-летней выживаемостью. Выживаемость пациентов с отрицательным HER-2-статусом несколько ниже [77]. Было отмечено, что экспрессия HER-2 наблюдается в 15% случаев РПК после проведенной НАЛТ. При сверхэкспрессии HER-2 и слабом ответе опухоли на НАЛТ у больных РПК наблюдалось развитие отдаленных метастазов [274].

Регуляция генетически запрограммированной гибели клеток осуществляется апоптотическими белками на разных уровнях. Дефект механизма регуляции апоптоза и его путей одна из причин резистентности опухолевых клеток к терапии [113, 236]. Митохондриальный путь апоптоза играет важную роль в гибели клеток, вызванной химиотерапией [172]. Клеточный стресс, лежащий в основе данного процесса (митохондриального механизма апоптоза), запускается активацией белков семейства Bcl, включающего в себя как антиапоптотические (Bcl-2, Bclx), так и проапоптотические (Bax) белки [72, 240]. В исследовании Fucini et al. показана прямая корреляция между экспрессией белка Bax и ответом опухоли на предоперационное химиолучевое воздействие. Повышенная экспрессия Bax наблюдалась в случае снижения T-стадии после терапии РПК, а также была связана с длительной выживаемостью пациентов. Кроме того, повышение выживаемости коррелировало с уменьшением размера опухоли и очень низким уровнем экспрессии белка p53 [95]. В исследовании Ozden et al. экспрессия Bcl-2 в ответ на НАХЛТ у пациентов с РПК не имела прогностического значения [227]. Flanagan et al. отметили, что низкий процент экспрессии Bcl-2 или полное ее отсутствие сопровождалось отсутствием чувствительности к проводимой НАХЛТ РПК [93].

Фактор транскрипции p53 участвует в регуляции клеточного цикла и является супрессором опухолевого роста. В результате мутаций в гене p53 поврежденная клетка перестает быть уязвимой к действию сигналов, индуцирующих апоптоз, и тем самым приобретает свойство неконтролируемой

пролиферации [70, 268]. Наличие мутантного типа гена p53 в злокачественных клетках способствует резистентности к альтеративным изменениям в ДНК под влиянием радиации и химиотерапии [70, 87]. В дальнейших исследованиях были получены аналогичные результаты в отношении связи между сверхэкспрессией p53 и резистентностью к НАХЛТ [132]. Экспрессия мутантного типа гена опухолевой супрессии сопровождается накоплением опухолевых клеток, содержащих его, и объясняет отсутствие эффекта от проводимой ХЛТ [221, 240]. Однако некоторым исследователям корреляцию между экспрессией p53 и опухолевым ответом после НАХЛТ установить не удалось [95]. Huh et al. отметили, что по мере нарастания экспрессии p53 при местно-распространенной форме РПК происходит увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов, получавших химиотерапию в адьювантном режиме [128].

Основным условием для дальнейшего роста первичного опухолевого узла является ангиогенез (неоангиогенез), характеризующийся формированием новых сосудов из существующих [197]. Регуляция неоангиогенеза заключается в балансе между ингибирующими и стимулирующими факторами роста [104]. Совместно с фактором роста фибробластов, трансформирующим фактором роста, фактором некроза опухоли и другими ангиопоэтинами сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является мощными индуктором ангиогенеза. Данный процесс характеризуется последовательностью событий: начинается с расширения сосудов, отделения перицитов от сосудистой стенки с последующей пролиферацией эндотелиоцитов и формированием сосудистых клубочков, окруженных стромальными клетками [21].

Определение плотности микрососудов, сосудистых «почек» (кластеры эндотелиоцитов) наиболее широко используемый метод количественной оценки внутриопухолевого ангиогенеза [180]. CD34 – поверхностный антиген, экспрессирующийся в гемопоэтических клетках-предшественниках, в последующем эндотелиальных клетках, сохраняет свою экспрессию на протяжении всей жизни клетки. Хотя CD 34 и обладает высокой чувствительностью, специфичностью, но избирательности в отношении

эндотелия нормальных сосудов и сосудов опухоли не имеет. Другим иммуногистохимическим маркером для изучения выделения эндотелия микрососудов является CD 105 (эндоглин), экспрессирующийся только в эндотелии сосудов опухолевой ткани [194, 226]. Svagzdys et al., определяя плотность микрососудов после длительной лучевой терапии РПК, отметили, что период выживаемости увеличивался по мере уменьшения плотности сосудов в опухоли [239].

Имеются сведения о прогностической значимости плотности микрососудов при некоторых злокачественных новообразованиях, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы, почечно-клеточный рак. В исследовании Luengo-Gil et al. НАХТ рака молочной железы сопровождалась развитием выраженного антиангиогенного эффекта, проявившегося уменьшением плотности микрососудов. Данный ответ коррелировал с увеличением экспрессии антиангиогенных факторов [175]. При раке мочевого пузыря экспрессия CD 34 в эндотелии микрососудов ассоциирована с рецидивом [30]. В исследовании Arimoto et al. было показано, что прием бевацизумаба перед операцией сопровождается уменьшением плотности микрососудов в опухоли прямой кишки [42]. Martins et al. отметили, что экспрессия VEGF независимо от наличия или отсутствия лимфогенного метастазирования одинакова, при этом экспрессия данного маркера возрастала по мере увеличения глубины инвазии опухоли [181]. В исследовании Kimura et al. обнаружена связь между экспрессией VEGF и метастатическим поражением ЛУ при РПК. Выраженность экспрессии VEGF преобладала в группе пациентов с короткой выживаемостью при метастатическом поражении ЛУ, тогда как экспрессия в группе с более продолжительной выживаемостью имела менее выраженный характер. При этом плотность микрососудов преобладала в случаях выраженной экспрессии VEGF [155].

Результаты многих исследований показывают, что ангиогенез играет важную роль в процессах роста опухолевой ткани и метастазировании. Помимо цитотоксического влияния на атипичные клетки, химиолучевая терапия подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток и тем самым способствует снижению

плотности микрососудов в паренхиматозном компоненте опухоли [46]. При длительной лучевой терапии в неоадьювантном режиме наблюдается меньшая плотность микрососудов, чем во фрагментах опухоли без проведения НАЛТ [239]. Имеются сведения о прогностической роли VGFR и плотности микрососудов в отношении выживаемости пациентов. Так, Barresi et al. отметили, что экспрессия VGFR и плотность микрососудов коррелирует с короткой выживаемостью больных с I стадией РПК. Сверхэкспрессия VGFR наблюдалась значительно чаще в случаях летальных исходов. Плотность микрососудов при этом была существенно выше у пациентов с коротким периодом выживаемости [53].

Процессы дифференцировки, пролиферации, миграции, ангиогенеза, апоптоза во многом зависят от продукции опухолевыми клетками ростовых факторов и их рецепторов. Рецептор эпидермального фактора роста EGFR представляет собой тирозинкиназный рецептор, участвующий посредством каскада сигнальных путей в регуляции основных клеточных функций, таких как пролиферация, миграция, инвазия, уклонение от апоптоза [111, 187]. Исследования, посвященные изучению экспрессии EGFR в опухолевых клетках, свидетельствуют о его цитопротективной и пролиферативной роли после проведенного облучения. Увеличение численности популяции злокачественных клеток во время лучевой терапии способствует сохранению клона и развитию радиорезистентности [218]. Согласно литературным данным НАХЛТ с применением моноклональных антител в лечении РПК направлена против EGFR. Однако результаты данных исследований оказались неудовлетворительными, что выразилось в виде низкого процента полного опухолевого ответа и выживаемости больных [56, 219]. Ряд авторов считают сверхэкспрессию EGFR прогностически значимой, а также неблагоприятной, связанной с низкой безрецидивной выживаемостью [88, 218]. Высокая экспрессия EGFR в случае регрессии опухоли (объем остаточной опухоли менее 10%) пищевода и желудка после НАХЛТ сопровождалась развитием ранних рецидивов [199]. Сравнение выживаемости при экспрессии EGFR в ткани первичной аденокарциномы прямой кишки с назначением и без назначения моноклональных антител не выявило

существенных количественных различий в определяемом параметре [154, 184]. В исследовании Kurt et al. случаи полного патологического ответа сопровождалось низким процентом экспрессии EGFR в биоптатах, взятых накануне НАХЛТ РПК [162].

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) состоит из 18 лигандов, оказывающих действие посредством трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, в том числе через рецепторы фактора роста фибробластов FGFR 1, FGFR 2, FGFR 3 и FGFR 4. Факторы роста фибробластов и их рецепторы контролируют множество клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, выживание и подвижность. Было показано, что система FGF/FGFR восприимчива к аберрации в опухолевых клетках, отсутствию регуляции FGFR сигнального пути, что играет важную роль при многих видах злокачественных новообразований [254]. Мутация и амплификация, а также сверхэкспрессия рецепторов факторов роста фибробластов первого, второго, третьего и четвертого типов встречаются при злокачественном процессе многих органов и систем. Абберрации FGFR сигнального пути были отмечены и при РПК, однако их прогностическая значимость в отношении ответа опухоли при комбинированном лечении остается не совсем ясной. В исследовании Tian et al. было показано, что сверхэкспрессия FGFR2 наблюдается в опухолях с плохим ответом на ХЛТ [248]. Позже Li et al. получили аналогичные результаты. Кроме того, они отметили, что возрастание сверхэкспрессии FGFR2 происходит по мере распространения процесса, в том числе и при наличии метастазов, и в случае низкой выживаемости пациентов [169].

В последнее время вызывает повышенный интерес изучение маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и молекул межклеточной адгезии в качестве предикторов ответа РПК на химиолучевую терапию. Помимо регуляции транскрипции, β -катенин является структурным адаптером, который связывает кадгерин цитоскелета актина и таким образом влияет на межклеточную адгезию. E-кадгерин – регулятор межклеточной адгезии, и утрата его экспрессии связана с прогрессией опухолевого процесса [98]. В исследовании Drebber et al. была

показана корреляция между уровнем первичной экспрессии β -катенина и опухолевым ответом при местно-распространенном РПК. Так, опухолевый ответ на НАХЛТ был значительно выше в случае низкой экспрессии β -катенина перед проводимым лечением [85]. Bhangu et al. отметили, что ядерная экспрессия β -катенина в сочетании с низкой экспрессией E-кадгерина связана с отсутствием эффекта на ХЛТ [57]. В случае предоперационного облучения зоны роста аденокарциномы прямой кишки обнаружена сверхэкспрессия β -катенина при низком ответе на лечение, что может свидетельствовать о радиорезистентности [261]. В дальнейшем были получены аналогичные результаты, подтверждающие прогностическое значение сверхэкспрессии β -катенина в отношении радиорезистентности [106, 260].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, синтезирующиеся в матриксе различных тканей. Основная роль ММР заключается в деградации внеклеточного матрикса [59, 215]. В настоящее время известно порядка 26 ММР, имеющих структурные и функциональные сходства, но кардинально отличающихся своей субстратной спецификой. Помимо регуляции физиологических процессов, ММР участвуют в процессах онкогенеза, метастазирования, ангиогенеза, инвазии [71, 107]. *In vivo* сверхэкспрессия белка ММР 1 сопровождается развитием метастатического процесса посредством деградации межклеточного матрикса, повышением проницаемости эндотелия и развитием сосудистой инвазии [140]. Отмечено, что ряд ММР обладает прогностическим значением в отношении рака прямой кишки. Уровень экспрессии ММР 2 значительно выше при местно-распространенных формах РПК. Низкие уровни экспрессии ММР 2 ассоциированы с местным рецидивом в III–IV стадии РПК [265]. Сверхэкспрессия ММР 7, ММР 13 коррелирует с низкой дифференцировкой опухоли прямой кишки, а также с лимфогенным метастазированием [272, 273]. В исследовании Koskensalo et al. отмечена двоякая роль ММР9: в одном случае экспрессия данного маркера сопровождалась развитием сосудистой инвазии, в другом была ассоциирована с развитием гематогенных метастазов [158]. В исследовании Buhmeida et al.

экспрессия MMP 9 коррелировала с развитием локальных рецидивов, а также с коротким периодом безрецидивной выживаемости пациентов с КРР [64]. В другом исследовании отсутствие экспрессии MMP9 коррелировало с более длительной безрецидивной выживаемостью, чем при позитивной экспрессии [55]. Имеются сведения о прогностической роли MMP в отношении резистентности КРР к проводимому лечению. Так, Gallego et al. отметили, что по мере проведения химиотерапии РПК и прогрессирования заболевания сывороточный уровень MMP 7 нарастал [97].

Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF β 1) – полипептид, построенный из 112 аминокислот, закодированных в гене длинного плеча 19-й хромосомы. TGF существует в пяти изоформах: TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3, TGF β 4, TGF β 5. В человеческой популяции преобладает изоформа TGF β 1, присутствующая в большинстве клеток. TGF β 1 – гомодимер массой 25 кДа, синтезирующийся в основном тромбоцитами, макрофагами/моноцитами, лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками [142, 177]. TGF β 1 участвует в регуляции пролиферативной активности, роста, дифференцировки, а также движения клеток. Влияние на клеточную активность осуществляется путем воздействия фактора роста на покоящиеся клетки/клетки G0 фазы клеточного цикла [143, 144]. В отсутствие патологического процесса TGF β 1 является мощным ингибитором роста многих типов клеток, включая атипичные. Измененная экспрессия TGF β 1 является элементом опухолевой трансформации и прогрессии опухоли. Данное обстоятельство обусловлено отсутствием чувствительности злокачественных клеток к ингибирующему влиянию TGF β 1. При этом опухоль приобретает свойство синтезировать собственный TGF β 1, обладающий иммуносупрессивной активностью, способностью стимулировать ангиогенез, что увеличивает сродство раковых клеток с молекулами межклеточной адгезии и создает микросреду, благоприятную для прогрессии процесса [142, 143, 144]. По мнению Tu et al., избыточная экспрессия TGF β 1 слизистой толстой и прямой кишки является предшествующим этапом в развитии колоректальных неоплазий [253]. Chun et al. отметили, что низкий уровень

экспрессии TGF β 1 ассоциирован со снижением безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным РПК [73]. Высокий уровень экспрессии TGF β 1 связан с риском возникновения лимфогенных метастазов в зависимости от глубины инвазии РПК [164]. Лучевое воздействие на зону опухолевого роста в прямой кишке сопровождается снижением уровня экспрессии TGF β 1 относительно предоперационных биоптатов. Однако экспрессия TGF β 1 на диагностическом этапе преобладает у пациентов с лимфогенными метастазами [40].

Резюме

Местно-распространенный РПК все чаще становится объектом дискуссий, так как ведение больных с этой патологией имеет определенные трудности и на момент обращения злокачественный процесс сопровождается развитием лимфогенных и гематогенных метастазов. Изучение клинико-морфологических, молекулярно-генетических характеристик первичной опухоли прямой кишки становится все более актуальным, поскольку отмечается неуклонный рост частоты заболеваний и летальных исходов РПК, а также все чаще регистрируются случаи, резистентные к лечению РПК.

Конечным продуктом многоэтапных механизмов канцерогенеза является опухолевая клетка, обладающая многими свойствами, в том числе и склонностью к прогрессии. Инвазия и метастазирование – процессы, свойственные только злокачественным опухолям. Кроме того, в ходе взаимодействия паренхимы опухоли со стромой и ее микроокружением отмечается отделение атипичных клеток от соседних с формированием отдельно расположенной многоклеточной структуры, окруженной опухолевой стромой. Подтверждением данных взаимодействий служит формирование перитуморального ретракционного пространства, считающегося косвенным признаком проявления эпителиально-мезенхимального перехода, а также ЛВИ. Дальнейшая судьба злокачественной клетки зависит от ангиогенеза, выработки ростовых факторов, пролиферативной

активности, позволяющих ей продолжать инвазию или диссеминировать лимфогенным и/или гематогенным путем.

Исследование молекулярно-генетических характеристик опухолей прямой кишки приблизило исследователей к прогнозированию их течения. Большое внимание уделяется иммуногистохимическим маркерам, отражающим пролиферативную активность, состояние апоптоза, выработку различных факторов роста. Экспрессия данных маркеров при различной глубине инвазии и лимфогенном метастазировании оказывается неодинаковой. Кроме того, понимание механизмов канцерогенеза позволит более отчетливо представлять формирование инвазивного компонента и лимфогенной диссеминации при РПК.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1 Материалы исследования

В исследование было включено 100 больных раком прямой кишки T1–4N0–2M0 в возрасте от 32 до 80 лет, проходивших лечение в отделении торакоабдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2000 по 2015 годы. Из них 45 (45%) пациентам была выполнена операция брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, 46 (46%) – передней резекции прямой кишки, 2 (2%) – трансанальной резекции прямой кишки, 3 (3%) – эвисцерации малого таза, 4 (4%) – операция Гартмана. Предоперационное лечение больные не получали. Сроки наблюдения за больными составили 3 года. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты.

Средний возраст пациентов составил $58,7 \pm 9,4$ лет. Среди пациентов было 39 (39%) женщин и 61 (61%) мужчина.

Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (7-е издание, принято в 2009 году). Чаще выявлялись I (28%), ПА (20%) и ПБ (20%) стадии заболевания. Реже диагностировались ПВ (8%), ПС (6%), ША (9%) и ШС (9%) стадии процесса (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных раком прямой кишки в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Количество больных	
	абс. ч.	%
I (T1N0M0, T2N0M0)	28	28
ПА (T3N0M0)	20	20
ПВ (T4bN0M0)	8	8
ПС (T4bN0M0)	6	6
ША (T1N1M0, T2N1M0, T1N2aM0)	9	9
ШВ (T3N1M0, T4aN1M0, T2N2aM0, T3N2aM0, T1N2bM0, T2N2bM0)	20	20

Стадия заболевания	Количество больных	
	абс. ч.	%
IIIС (Т4аN2аM0, Т3N2bM0, Т4аN2bM0, Т4bN1M0, Т4bN2M0)	9	9
Всего	100	100

В исследование были включены опухоли, располагающиеся в верхнеампулярном отделе прямой кишки.

§ 2.2 Методы исследования

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 Carl Zeiss Axio Lab.A1 (Германия).

Морфологическое исследование ткани первичной опухоли выполнялось 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 мономорфных клеток (рисунок 1). Криброзными считали структуры в виде пластов опухолевых клеток с наличием просветов между ними (рисунок 2). Группами клеток называли скопления от 1 до 4 клеток, различных по своему строению (рисунок 3).

В большинстве случаев паренхиматозный компонент опухоли 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 (рисунки 4, 5, 6). Причем делался акцент на отсутствие экспрессии CD 34 и LYVE1 по периметру артефициальной щели.

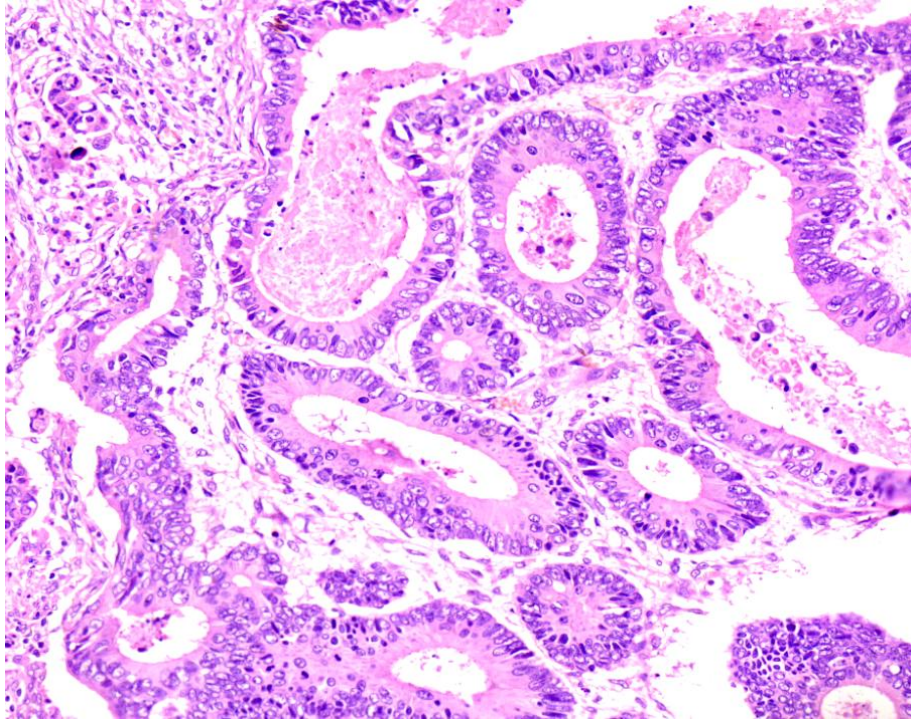


Рисунок 1 – Железистоподобные структуры в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

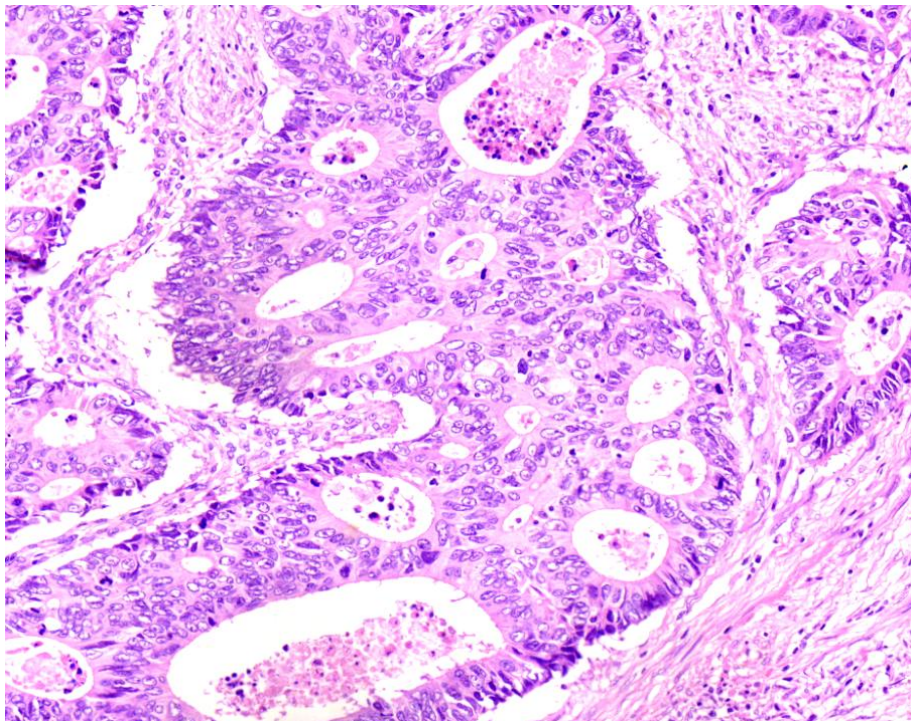


Рисунок 2 – Крибровые структуры в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

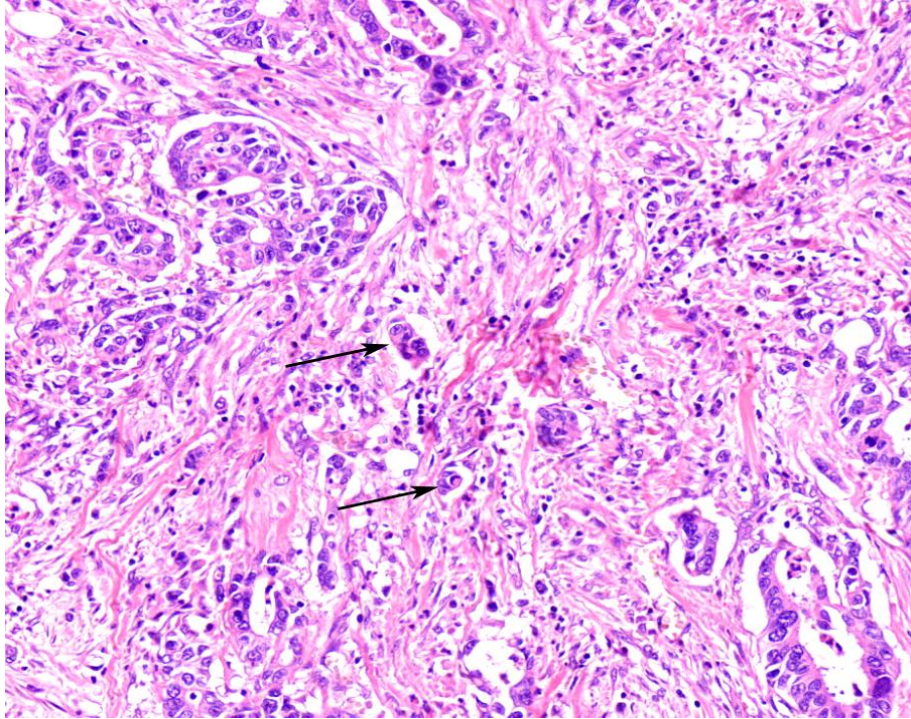


Рисунок 3 – Группы клеток в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

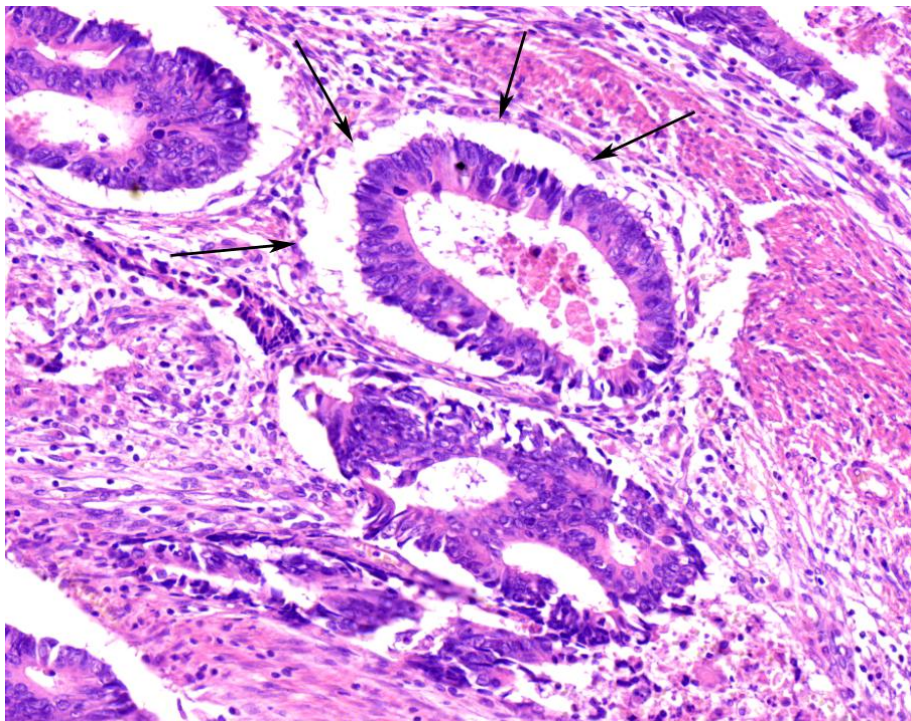


Рисунок 4 – Ретракция вокруг железистоподобной структуры в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

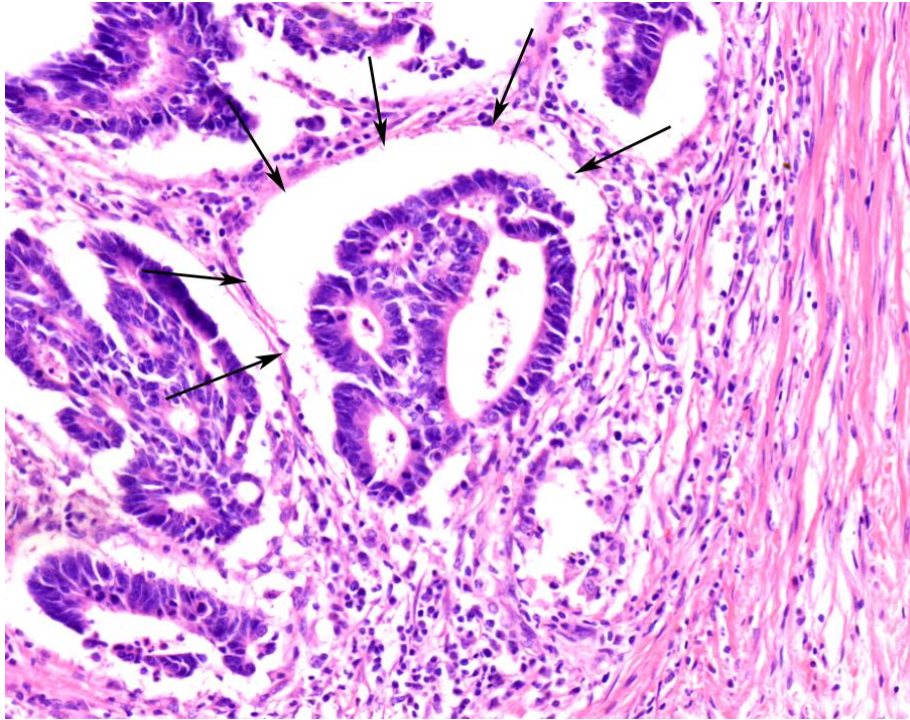


Рисунок 5 – Ретракция вокруг криброзной структуры в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

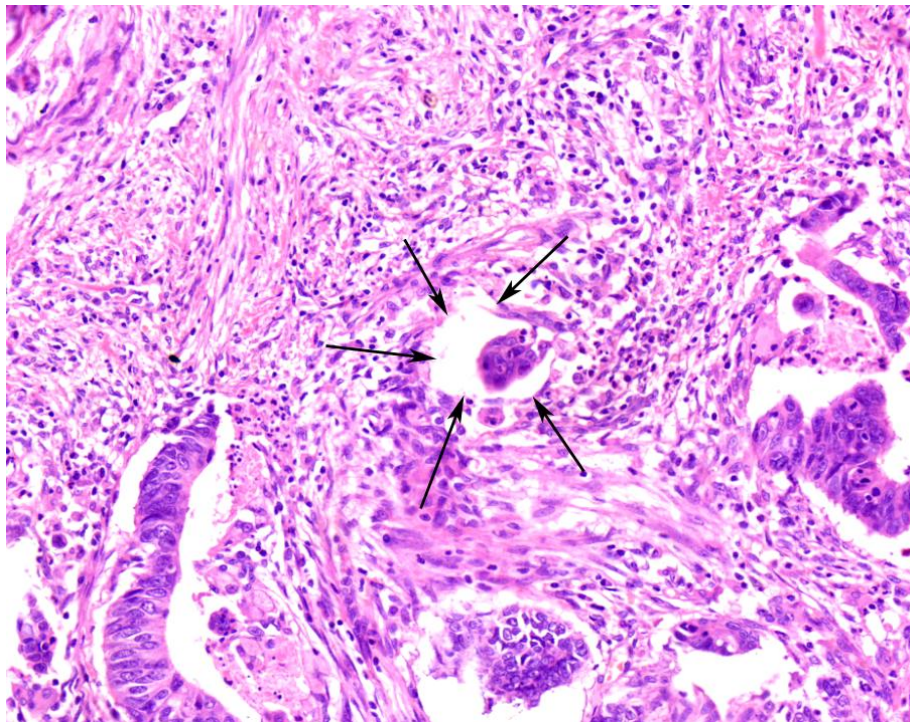


Рисунок 6 – Ретракция вокруг дискретной группы опухолевых клеток в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

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, мышиные, 1:50), к CD 34 (клон QVEnd-10, мышиные), к Ki67 (клон MIB-1, мышиные, RTU), к p53 (клон DO-7, RTU), к Bcl2 (Clone 124, RTU, человеческий), фирмы Abcam к LYVE1 (Rabbit polyclonal).

Экспрессия Ki67 оценивалась в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли РПК (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$).

Экспрессия EGFR1, p53, Bcl2 в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли РПК 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 $\times 400$).

Подсчитывалось количество сосудов с позитивной экспрессией CD 34 в 10 полях зрения на разной глубине инвазии при увеличении $\times 400$ (рисунки 7–11).

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

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 $p < 0,05$.

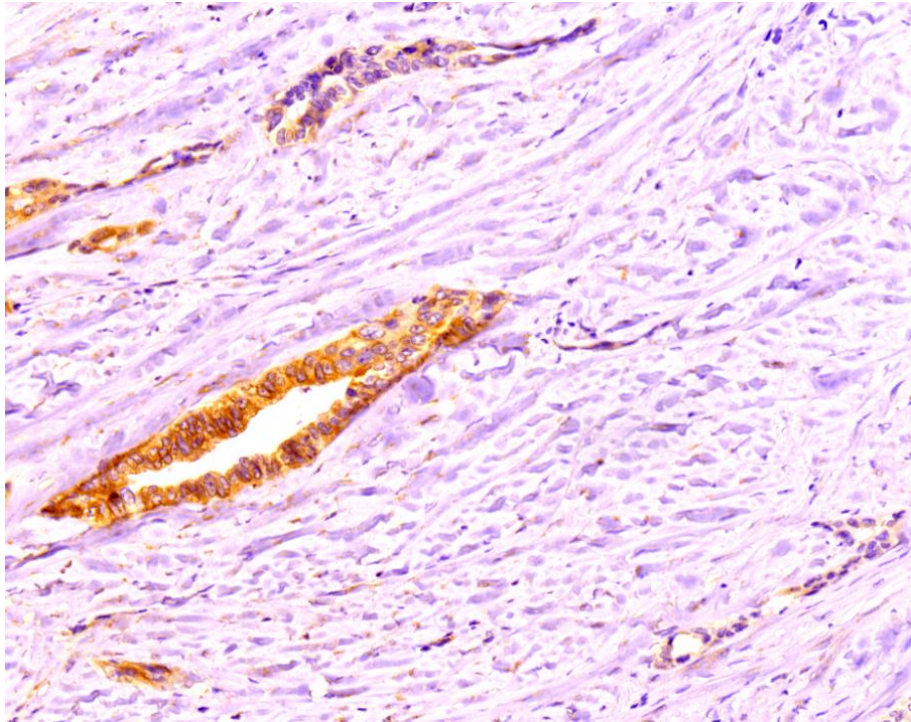


Рисунок 7 – Позитивная экспрессия EGFR1 в железистоподобной структуре паренхиматозного компонента аденокарциномы прямой кишки.
Увеличение x400

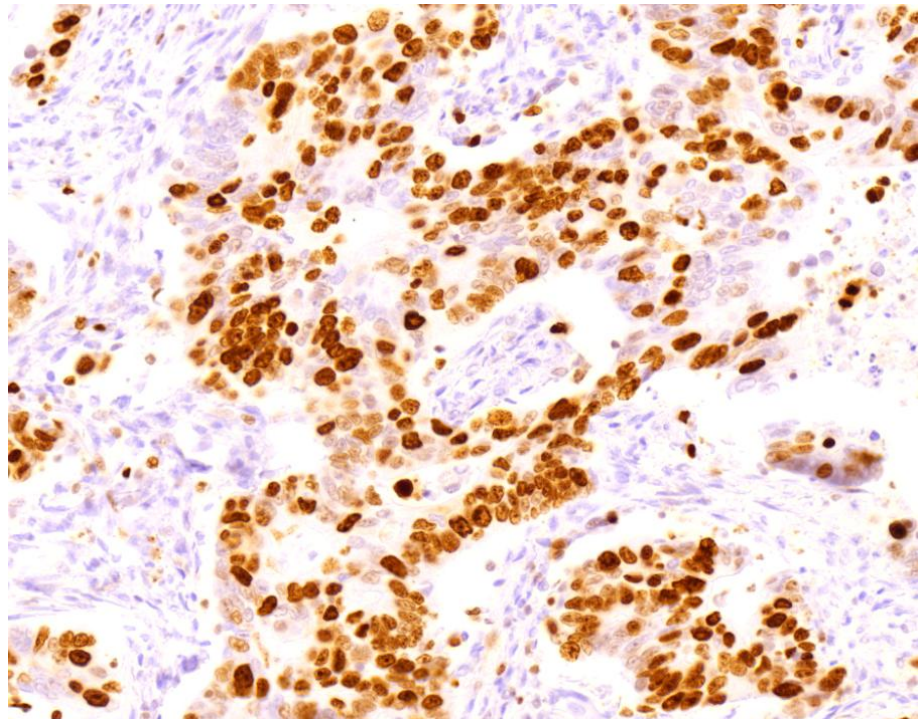


Рисунок 8 – Позитивная экспрессия Ki67 в криброзной структуре паренхиматозного компонента аденокарциномы прямой кишки.
Увеличение x400

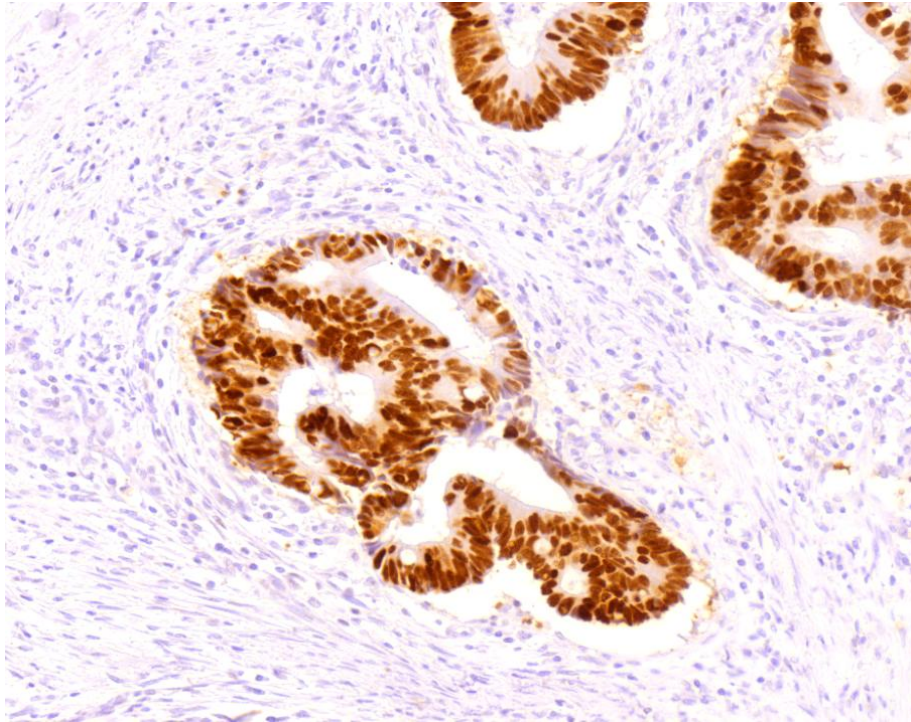


Рисунок 9 – Позитивная экспрессия p53 в крибровой структуре паренхиматозного компонента аденокарциномы прямой кишки. Увеличение x400

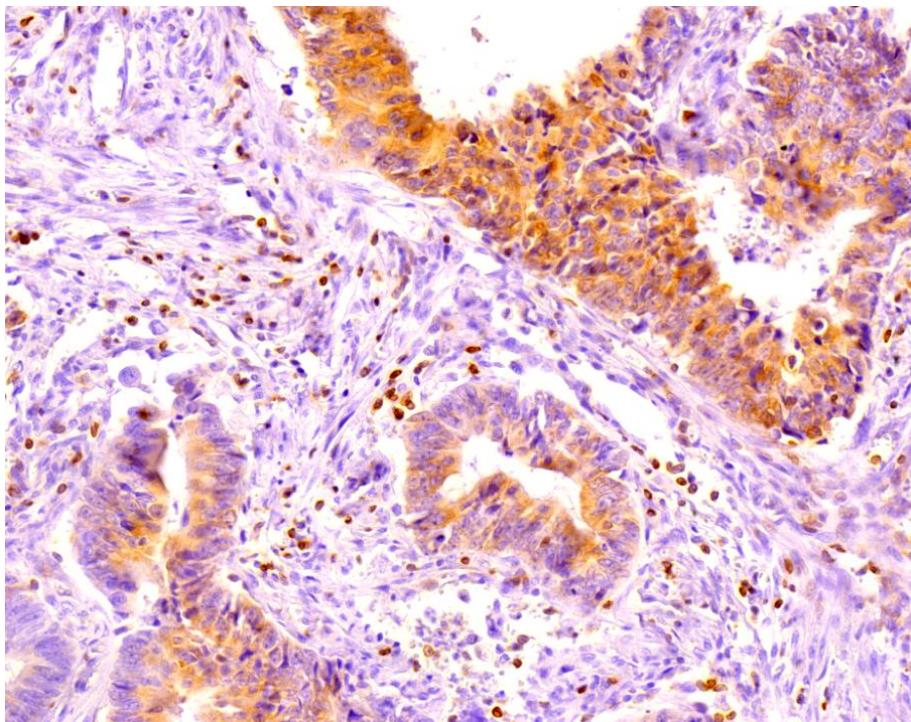


Рисунок 10 – Позитивная экспрессия Vc12 в ткани аденокарциномы прямой кишки. Увеличение x400

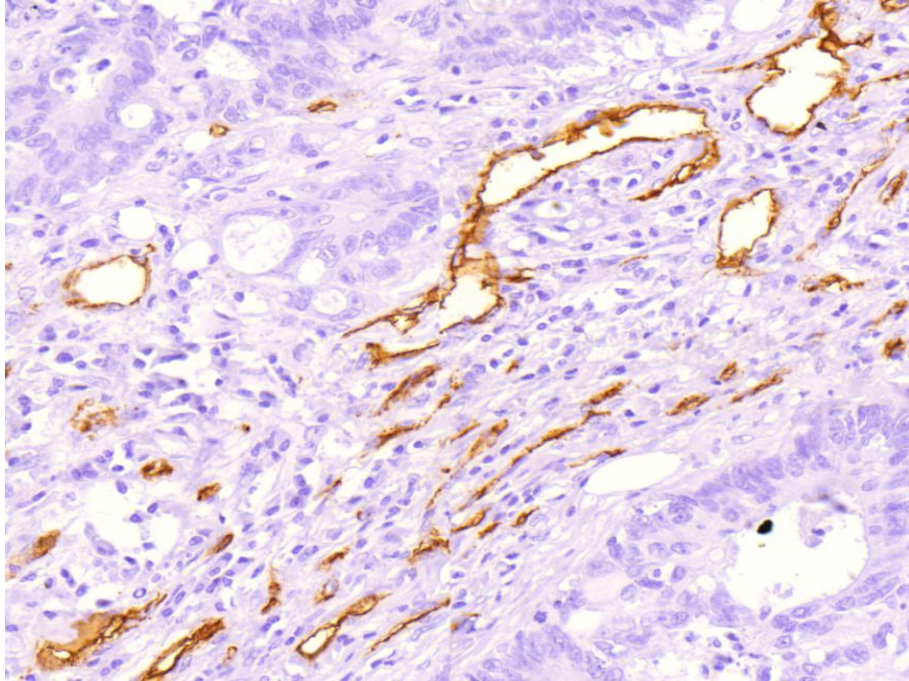


Рисунок 11 – Позитивная экспрессия CD 34 в ткани аденокарциномы прямой кишки.
Увеличение x400

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§ 3.1 Клинико-морфологические особенности рака прямой кишки

Гистологическое исследование аденокарциномы прямой кишки позволило выявить ряд особенностей. При изучении соотношения паренхиматозного и стромального компонентов чаще встречались случаи со слабо или умеренно выраженной стромой, чем случаи, когда строма была резко выражена (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность стромы аденокарциномы прямой кишки

№	Выраженность стромы	Количество больных (абс.ч., %)
1	Слабо выражена (менее 30%)	59/100 (59%) $p_3=0,0006$
2	Умеренно выражена (30–70%)	37/100 (37%) $p_1=0,010$
3	Резко выражена (более 70%)	4/100 (4%)

Чаще (77%) обнаруживались опухоли с умеренной степенью дифференцировки в сравнении со случаями, когда выявлялись высоко- и низкодифференцированные аденокарциномы прямой кишки (таблица 3).

Таблица 3 – Степень дифференцировки аденокарциномы прямой кишки

№	Степень дифференцировки	Количество больных (абс.ч., %)
1	Высокая	16/100 (16%)
2	Умеренная	77/100 (77%) $p_1=0,0000$ $p_2=0,0000$
3	Низкая	7/100 (7%)

С полом, возрастом, стадией заболевания степень дифференцировки новообразования не была связана.

Выраженность стромы аденокарциномы прямой кишки не была связана с полом, возрастом пациентов, стадией заболевания.

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 4).

Таблица 4 – 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)
1	Железистоподобные	95/100 (95%)	90/100 (90%)	96/100 (96%)	97/100 (97%)
2	Криброзные	96/100 (96%)	96/100 (96%)	96/100 (96%)	95/100 (95%)
3	Группы клеток	92/100 (92%)	97/100 (97%)	97/100 (97%)	97/100 (97%)

Морфологическое строение опухоли не было связано с полом, возрастом.

Реже встречались случаи с резко выраженной воспалительной инфильтрацией стромы в сравнении со случаями, когда воспалительная инфильтрация стромы была слабо или умеренно выражена (таблица 5).

Таблица 5 – Выраженность воспалительной инфильтрации стромы аденокарциномы прямой кишки

№	Выраженность воспалительной инфильтрации стромы	Количество больных (абс.ч., %)
1	Слабо выражена (1 балл)	40/100 (40%)
2	Умеренно выражена (2 балла)	50/100 (50%)
3	Резко выражена (3 балла)	10/100 (10%) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000

Выраженность воспалительной инфильтрации стромы аденокарциномы прямой кишки не была связана с полом, возрастом больных, стадией заболевания.

Чаще (83%) выявлялись опухоли с наличием ретракции вокруг паренхиматозных структур в сравнении со случаями, когда подобного рода феномен отсутствовал (17%; p=0,040) (таблица 6).

Таблица 6 – Наличие ретракции в ткани аденокарциномы прямой кишки

№	Наличие ретракции	Количество больных (абс.ч., %)
1	Нет	17/100 (17%)
2	Есть	83/100 (83%) $p_1=0,040$

Реже обнаруживались новообразования с резко выраженной ретракцией, чем со слабо или умеренно выраженной ретракцией вокруг паренхиматозных структур аденокарциномы прямой кишки (таблица 7).

Таблица 7 – Выраженность ретракции в ткани аденокарциномы прямой кишки

№	Выраженность ретракции	Количество больных (абс.ч., %)
1	Слабо выражена (1 балл)	44/100 (44%)
2	Умеренно выражена (2 балла)	36/100 (36%)
3	Резко выражена (3 балла)	3/100 (3%) $p_1=0,040$ $p_2=0,040$

С полом, возрастом, стадией заболевания наличие и выраженность ретракции не были связаны.

Ретракция чаще наблюдалась вокруг железистоподобных и криброзных структур в сравнении с локализацией вокруг дискретных групп опухолевых клеток независимо от глубины инвазии опухоли (таблица 8).

Таблица 8 – Наличие ретракции вокруг разных структур аденокарциномы прямой кишки с учетом глубины инвазии опухоли

№	Тип структур	Количество больных (абс.ч., %)			
		Слизистая (T ₁)	Подслизистая (T ₂)	Мышечная (T ₃)	Серозная (T ₄)
		а	б	в	г
1	Железисто-подобные	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%) $p_3=0,0060$
2	Криброзные	9/95 (9%) $p_1=0,010$	48/96 (50%) $p_3=0,0000$	55/96 (57%) $p_3=0,0000$	10/95 (11%) $p_3=0,0600$

№	Тип структур	Количество больных (абс.ч., %)			
		Слизистая (Т ₁)	Подслизистая (Т ₂)	Мышечная (Т ₃)	Серозная (Т ₄)
		а	б	в	г
			$p_a=0,0000$ $p_r=0,0000$	$p_a=0,0000$ $p_r=0,0000$	
3	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%)

Достоверных различий в выраженности ретракции вокруг разных структур аденокарциномы прямой кишки, располагающихся на разной глубине инвазии, обнаружено не было (таблица 9).

Таблица 9 – Выраженность ретракции вокруг разных структур аденокарциномы прямой кишки с учетом глубины инвазии опухоли

№	Тип структур	Выраженность ретракции, баллы (M±S.D.)			
		Слизистая (Т ₁)	Подслизистая (Т ₂)	Мышечная (Т ₃)	Серозная (Т ₄)
1	Железисто-подобные	1,2±0,3 (n=16)	1,3±0,4 (n=48)	1,4±0,5 (n=55)	1,2±0,4 (n=16)
2	Криброзные	1,2±0,4 (n=9)	1,4±0,5 (n=48)	1,4±0,5 (n=55)	1,3±0,4 (n=10)
3	Группы клеток	1,4±0,5 (n=5)	1,2±0,4 (n=16)	1,5±0,5 (n=26)	1,4±0,8 (n=5)

Таким образом, в исследуемой группе больных чаще встречались случаи со слабо или умеренно выраженной стромой, со слабо или умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией стромы. Частота встречаемости разных типов структур паренхиматозного компонента новообразования не зависела от глубины инвазии опухоли.

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, чем вокруг дискретных групп опухолевых клеток, независимо от глубины инвазии новообразования.

§ 3.2 Экспрессионные особенности аденокарциномы прямой кишки

Пролиферативная активность аденокарциномы прямой кишки не различалась в зависимости от глубины инвазии опухоли (таблица 10).

Таблица 10 – Пролиферативная активность опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M±S.D.)
1	Слизистая (T ₁)	33,4±23,2 (n=58)
2	Подслизистая (T ₂)	36,2±22,0 (n=65)
3	Мышечная (T ₃)	38,6±21,1 (n=69)
4	Серозная (T 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 11).

Таблица 11 – Экспрессия Ki67 в разных структурах в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M±S.D.)		
		железистоподобные	криброзные	группы клеток
1	Слизистая (T ₁)	33,3±23,1 (n=58)	33,4±23,3 (n=58)	33,5±23,4 (n=58)
2	Подслизистая (T ₂)	36,2±22,1 (n=65)	36,2±22,0 (n=65)	36,1±21,9 (n=65)
3	Мышечная (T ₃)	38,6±21,1 (n=69)	38,6±21,1 (n=69)	38,7±21,0 (n=69)
4	Серозная (T ₄)	28,3±18,2 (n=16)	28,8±18,4 (n=16)	28,3±17,7 (n=16)

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 12).

Таблица 12 – Экспрессия p53 в ткани опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Глубина инвазии	Процент экспрессии p53 (M±S.D.)
1	Слизистая (T ₁)	45,6±33,8 (n=32)
2	Подслизистая (T ₂)	49,0±30,9 (n=48)
3	Мышечная (T ₃)	52,7±36,8 (n=44)
4	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 13).

Таблица 13 – 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
1	Слизистая (T ₁)	45,7±33,8 (n=32)	45,9±33,8 (n=32)	45,0±33,8 (n=32)
2	Подслизистая (T ₂)	49,3±37,0 (n=48)	48,9±36,8 (n=48)	48,8±37,1 (n=48)
3	Мышечная (T ₃)	52,8±36,9 (n=44)	52,7±36,7 (n=44)	52,6±36,7 (n=44)
4	Серозная (T ₄)	19,7±10,1 (n=14) p ₁ =0,0030 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 и более низкий процент экспрессии Bcl2 в сравнении с локализацией новообразования в других слоях стенки кишки (таблица 14).

Таблица 14 – Экспрессия Vcl2 в ткани опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Глубина инвазии	Процент экспрессии Vcl2 (M±S.D.)
1	Слизистая (T ₁)	14,2±4,5 (n=34)
2	Подслизистая (T ₂)	16,2±3,1 (n=47)
3	Мышечная (T ₃)	13,9±3,2 (n=49)
4	Серозная (T ₄)	3,6±0,5 (n=11) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0000

Даная закономерность не изменялась в зависимости от локализации экспрессии Vcl2 в разных структурах паренхиматозного компонента новообразования (таблица 15).

Таблица 15 – Экспрессия Vcl2 в разных структурах в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Глубина инвазии	Процент экспрессии Vcl2 (M±S.D.)		
		железистоподобные	криброзные	группы клеток
1	Слизистая (T ₁)	14,2±6,5 (n=34)	14,5±5,1 (n=34)	14,3±4,3 (n=34)
2	Подслизистая (T ₂)	16,3±3,2 (n=47)	16,0±3,1 (n=47)	16,2±3,0 (n=47)
3	Мышечная (T ₃)	13,9±3,3 (n=49)	13,9±3,4 (n=49)	13,6±3,1 (n=49)
4	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 криброзных 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, чем в криброзных структурах и в дискретных группах опухолевых клеток (таблица 16).

Таблица 16 – Наличие экспрессии EGFR1 в разных структурах опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Тип структур	Количество больных (абс.ч., %)			
		Слизистая (Т ₁)	Подслизистая (Т ₂)	Мышечная (Т ₃)	Серозная (Т ₄)
		а	б	в	г
1	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
2	Криброзные	84/89 (94%)	78/89 (88%)	76/89 (85%)	84/89 (94%)
3	Группы клеток	81/89 (91%)	65/89 (73%)	69/89 (77%)	81/89 (91%)

Различий в интенсивности экспрессии EGFR1 в разных структурах опухоли, располагающихся в разных слоях стенки кишки, не было обнаружено (таблица 17).

Таблица 17 – Интенсивность экспрессии EGFR1 в разных структурах опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Тип структур	Интенсивность экспрессии EGFR1, балл (M±S.D.)			
		Слизистая (Т ₁)	Подслизистая (Т ₂)	Мышечная (Т ₃)	Серозная (Т ₄)
1	Железистоподобные	1,3±0,4 (n=38)	1,2±0,4 (n=20)	1,2±0,3 (n=36)	1,2±0,4 (n=78)
2	Криброзные	1,0±0,0 (n=84)	1,1±0,3 (n=78)	1,2±0,3 (n=76)	1,3±0,5 (n=84)
3	Группы клеток	1,2±0,4 (n=81)	1,2±0,4 (n=65)	1,2±0,4 (n=69)	1,2±0,4 (n=81)

Процент экспрессии EGFR1 не различался в разных структурах аденокарциномы прямой кишки, располагающихся на разной глубине инвазии (таблица 18).

Таблица 18 – Процент экспрессии EGFR1 в разных структурах опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Тип структур	Процент экспрессии EGFR1 (M±S.D.)			
		Слизистая (T ₁)	Подслизистая (T ₂)	Мышечная (T ₃)	Серозная (T ₄)
1	Железистоподобные	59,1±28,0 (n=38)	59,6±27,1 (n=20)	54,7±30,0 (n=36)	59,6±35,6 (n=78)
2	Криброзные	57,6±10,8 (n=84)	57,5±26,0 (n=78)	49,4±29,8 (n=76)	53,0±37,5 (n=84)
3	Группы клеток	66,1±25,8 (n=81)	53,8±29,2 (n=65)	52,0±30,5 (n=69)	55,4±32,4 (n=81)

Плотность сосудов в опухоли не различалась в зависимости от глубины инвазии новообразования (таблица 19).

Таблица 19 – Плотность сосудов в ткани опухоли в зависимости от глубины инвазии аденокарциномы прямой кишки

№	Глубина инвазии	Плотность сосудов (M±S.D.)
1	Слизистая (T ₁)	7,5±4,0 (n=89)
2	Подслизистая (T ₂)	7,6±3,5 (n=89)
3	Мышечная (T ₃)	6,8±5,7 (n=89)
4	Серозная (T ₄)	7,3±3,1 (n=89)

С полом, возрастом пациентов и локализацией новообразования экспрессионные параметры не были связаны.

Таким образом, процент экспрессии p53 и Bcl2 был ниже в ткани опухоли, располагающейся в серозной оболочке кишки, в сравнении со случаями, когда опухоль находилась в слизистом, подслизистом или мышечном слое. Подобного рода закономерность не зависела от локализации экспрессии p53 и Bcl2 в разных структурах аденокарциномы прямой кишки, находящихся на разной глубине инвазии.

Позитивная экспрессия EGFR1 в железистоподобных структурах чаще встречалась при локализации опухоли в серозной оболочке. Частота встречаемости позитивной экспрессии EGFR1 в криброзных структурах и

дискретных группах опухолевых клеток не была связана с глубиной инвазии опухоли.

Позитивная экспрессия EGFR1 реже наблюдалась в клетках железистоподобных структур, чем 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.

§ 3.3 Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от морфологического строения аденокарциномы прямой кишки

Частота лимфогенного метастазирования не была связана с полом, возрастом пациентов, локализацией и степенью дифференцировки опухоли.

Достоверных отличий в частоте метастатического поражения регионарных лимфоузлов в зависимости от выраженности стромы аденокарциномы прямой кишки не было обнаружено (таблица 20).

Таблица 20 – Наличие лимфогенных метастазов в зависимости от выраженности стромы аденокарциномы прямой кишки

№	Выраженность стромы	Количество больных (абс.ч., %)	
		Лимфогенные метастазы	
		нет (N0)	есть (N+)
1	Слабо выражена (менее 30%)	34/59 (57%)	25/59 (43%)
2	Умеренно выражена (30–70%)	24/37 (64%)	13/37 (36%)
3	Резко выражена (более 70%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)

Также не было обнаружено отличий в частоте лимфогенного метастазирования в зависимости от выраженности воспалительной инфильтрации стромы новообразования (таблица 21).

Поскольку железистоподобные, криброзные структуры и дискретные группы опухолевых клеток встречались в паренхиматозном компоненте аденокарциномы в подавляющем большинстве случаев и с приблизительно

одинаковой частотой, то зависимости между наличием тех или иных структур и частотой лимфогенного метастазирования обнаружить не удалось.

Таблица 21 – Наличие лимфогенных метастазов в зависимости от выраженности воспалительной инфильтрации стромы аденокарциномы прямой кишки

№	Выраженность воспалительной инфильтрации стромы	Количество больных (абс.ч., %)	
		Лимфогенные метастазы	
		нет (N0)	есть (N+)
1	Слабо выражена (1 балл)	23/40 (57%)	17/40 (43%)
2	Умеренно выражена (2 балла)	32/50 (64%)	18/50 (36%)
3	Резко выражена (3 балла)	5/10 (50%)	5/10 (50%)

Частота лимфогенного метастазирования не зависела от наличия ретракции вокруг железистоподобных структур паренхиматозного компонента опухоли, располагающихся на разной глубине инвазии (таблица 22).

Таблица 22 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся на разной глубине инвазии, при раке прямой кишки

Наличие ретракции вокруг железистоподобных структур		Количество больных (абс.ч., %)	
		Наличие лимфогенных метастазов	
		нет (N0)	есть (N+)
Слизистая (T ₁)	нет	48/81 (59%)	33/81 (41%)
	есть	9/16 (56%)	7/16 (44%)
Подслизистая (T ₂)	нет	26/42 (61%)	16/42 (36%)
	есть	27/48 (56%)	21/48 (44%)
Мышечная (T ₃)	нет	27/41 (65%)	14/41 (36%)
	есть	30/55 (54%)	25/55 (46%)
Серозная (T ₄)	нет	50/81 (61%)	31/81 (39%)
	есть	7/16 (44%)	9/16 (56%)

Также не было обнаружено отличий в частоте лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия ретракции вокруг криброзных структур, располагающихся на разной глубине инвазии опухоли (таблица 23).

Таблица 23 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия ретракции вокруг криброзных структур, располагающихся на разной глубине инвазии, при раке прямой кишки

Наличие ретракции вокруг криброзных структур		Количество больных (абс.ч., %)	
		Наличие лимфогенных метастазов	
		нет (N0)	есть (N+)
Слизистая (T ₁)	нет	50/86 (58%)	36/ (42%)
	есть	6/9 (66%)	3/9 (34%)
Подслизистая (T ₂)	нет	28/48 (58%)	20/48 (42%)
	есть	29/48 (60%)	19/48 (40%)
Мышечная (T ₃)	нет	26/41 (63%)	15/41 (37%)
	есть	31/55 (56%)	24/55 (44%)
Серозная (T ₄)	нет	50/84 (59%)	34/84 (41%)
	есть	5/9 (55%)	4/9 (45%)

Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов наблюдалось чаще в случаях наличия ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток. Причем данная закономерность прослеживалась при локализации дискретных групп опухолевых клеток в слизистой, подслизистой, мышечной или серозной оболочке прямой кишки (таблица 24).

Таблица 24 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся на разной глубине инвазии, при раке прямой кишки

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

С выраженностью ретракции частота лимфогенного метастазирования не была связана.

Количество лимфоузлов, пораженных метастазами, не было связано с возрастом, полом пациентов, степенью дифференцировки аденокарциномы прямой кишки. Также не было обнаружено связи выраженности лимфогенного метастазирования с такими морфологическими параметрами новообразования, как наличие железистоподобных, криброзных структур, дискретных групп опухолевых клеток, общее количество разных типов структур в паренхиматозном компоненте аденокарциномы прямой кишки. Кроме того, количество лимфоузлов с метастазами не зависело от таких параметров, характеризующих стромальный компонент опухоли, как выраженность фиброза, воспалительной инфильтрации стромы и наличие ретракции, независимо от локализации вокруг разных типов структур аденокарциномы прямой кишки.

Однако при изолированном сопоставлении выраженности лимфогенного метастазирования с наличием ретракции вокруг отдельных типов структур паренхиматозного компонента опухоли, располагающихся на разной глубине инвазии, оказалось, что при наличии 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 $3,0 \pm 1,1$; $p=0,030$ и $4,8 \pm 1,3$ и $2,7 \pm 1,1$; $p=0,0000$ соответственно) (таблица 25).

Таблица 25 – 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±S.D.)
		нет	есть	
1	Слизистая (T ₁)	нет	1	$3,0 \pm 1,1$ (n=33)
		есть	2	$4,0 \pm 1,2$ (n=7) $p_1=0,030$
2	Подслизистая (T ₂)	нет	3	$2,8 \pm 1,1$ (n=16)
		есть	4	$3,3 \pm 1,2$ (n=21)

№	Глубина инвазии	Ретракция		Количество лимфоузлов с метастазами (M±S.D.)
		нет	есть	
3	Мышечная (T ₃)	нет	5	3,1±1,1 (n=14)
		есть	6	3,2±1,7 (n=25)
4	Серозная (T ₄)	нет	7	2,7±1,1 (n=31)
		есть	8	4,8±1,3 (n=9) p ₇ =0,0000

Достоверных различий в количестве пораженных метастазами лимфоузлов в зависимости от наличия ретракции вокруг криврозных структур, располагающихся на разной глубине инвазии, получено не было (таблица 26).

Таблица 26 – 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±S.D.)
		нет	есть	
1	Слизистая (T ₁)	нет	1	3,1±1,3 (n=36)
		есть	2	2,7±1,5 (n=6)
2	Подслизистая (T ₂)	нет	3	3,0±1,8 (n=20)
		есть	4	3,3±1,2 (n=19)
3	Мышечная (T ₃)	нет	5	2,8±1,6 (n=15)
		есть	6	3,5±1,8 (n=24)
4	Серозная (T ₄)	нет	7	3,0±1,3 (n=34)
		есть	8	4,0±1,2 (n=4) p ₇ =0,10

При наличии ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистом, мышечном и серозном слоях стенки кишки, определялось большее количество пораженных метастазами лимфоузлов, чем в отсутствие ретракции (таблица 27). Следует отметить, что количество пораженных метастазами лимфоузлов при наличии ретракции соответствовало критерию N2.

Таблица 27 – 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±S.D.)
		нет	есть	
1	Слизистая (T ₁)	нет	1	2,9±0,9 (n=38)
		есть	2	7,5±2,9 (n=2) p ₁ =0,0000
2	Подслизистая (T ₂)	нет	3	2,9±2,2 (n=31)
		есть	4	4,1±1,3 (n=9) p ₃ =0,060
3	Мышечная (T ₃)	нет	5	2,4±1,4 (n=24)
		есть	6	4,2±1,5 (n=16) p ₅ =0,0002
4	Серозная (T ₄)	нет	7	3,0±1,2 (n=36)
		есть	8	4,5±2,5 (n=4) p ₇ =0,020

Таким образом, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов наблюдается чаще в случаях наличия ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистой, подслизистой, мышечной или серозной оболочках прямой кишки.

Частота лимфогенного метастазирования не зависит от пола, возраста пациентов, локализации опухоли, степени дифференцировки опухоли, выраженности фиброза и воспалительной инфильтрации стромы новообразования.

Большее количество лимфоузлов, пораженных метастазами (N2), наблюдалось в случаях наличия 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.

§ 3.4 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 лимфогенные метастазы отсутствовали ($40,0 \pm 22,2$; $p=0,020$) (таблица 28).

Таблица 28 – Процент экспрессии Ki67 на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
	1	2
Слизистая (T ₁)	34,7±22,1 (n=34)	31,6±25,0 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	37,6±23,0 (n=34)	34,8±21,0 (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

Данная закономерность не зависела от локализации экспрессии Ki67 в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли при раке прямой кишки (таблица 29).

Таблица 29 – 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.)	
	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)

Глубина инвазии	Процент экспрессии Ki67 (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
	1	2
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

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 30).

Таблица 30 – 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.)	
		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 31).

Таблица 31 – 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.)	
		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 =0,020 p _б =0,010
Серозная (T ₄)	г	3,6±0,5 (n=6)	3,4±0,4 (n=5) p _а =0,020 p _б =0,0050 p _в =0,050
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 =0,020 p _б =0,010
Серозная (T ₄)	г	3,4±0,3 (n=6)	3,6±0,6 (n=5) p _а =0,020 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 =0,020 p _б =0,010
Серозная (T ₄)	г	3,6±0,8 (n=6)	3,4±0,2 (n=5) p _а =0,020 p _б =0,0050 p _в =0,050

В случаях с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов определялся больший процент экспрессии p53 в клетках опухоли, располагающихся в мышечном или серозном слоях стенки кишки, в сравнении со случаями, когда лимфогенных метастазов не было (таблица 32).

Таблица 32 – Процент экспрессии p53 на разной глубине инвазии в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки

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

С локализацией экспрессии p53 в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли данная закономерность не была связана (таблица 33).

Таблица 33 – 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±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
	1	2
Железистоподобные структуры		
Слизистая (T ₁)	43,3±14,7 (n=22)	50,8±13,0 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	40,9±16,2 (n=31)	64,5±14,1 (n=17) p ₁ =0,0000
Мышечная (T ₃)	46,3±16,6 (n=26)	62,1±16,1 (n=18) p ₁ =0,0010
Серозная (T ₄)	15,0±3,4 (n=9)	28,4±11,1 (n=5) p ₁ =0,0020
Криброзные структуры		
Слизистая (T ₁)	43,5±14,7 (n=22)	51,1±13,0 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	40,6±16,2 (n=31)	64,0±13,9 (n=17) p ₁ =0,0000

Глубина инвазии	Процент экспрессии p53 (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
	1	2
Мышечная (T ₃)	46,5±16,6 (n=26)	61,7±15,8 (n=18) p ₁ =0,0020
Серозная (T ₄)	15,6±4,6 (n=9)	25,2±15,7 (n=5) p ₁ =0,050
Дискретные группы опухолевых клеток		
Слизистая (T ₁)	42,8±34,9 (n=22)	49,9±32,5 (n=10)
Подслизистая (T ₂)	40,5±16,3 (n=31)	63,9±14,5 (n=17) p ₁ =0,0000
Мышечная (T ₃)	46,2±16,6 (n=26)	61,8±15,8 (n=18) p ₁ =0,0010
Серозная (T ₄)	14,1±2,7 (n=9)	26,8±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 наличием лимфогенных метастазов (таблица 34).

Таблица 34 – 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 (абс.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

При наличии метастатического поражения лимфоузлов чаще обнаруживались опухоли с позитивной экспрессией EGFR1 в крибозных структурах, располагающихся в слизистой или серозной оболочке (таблица 35).

Таблица 35 – 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 (абс.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 36).

Таблица 36 – 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 (абс.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%) p ₈ =0,004

Интенсивность экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах на разной глубине инвазии не была связана с метастатическим поражением лимфоузлов при раке прямой кишки (таблица 37).

Таблица 37 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от интенсивности экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Интенсивность экспрессии EGFR1, балл (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	1,2±0,3 (n=27)	1,3±0,4 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	1,3±0,4 (n=40)	1,2±0,4 (n=29)
Мышечная (T ₃)	1,2±0,3 (n=28)	1,2±0,4 (n=25)
Серозная (T ₄)	1,0±0,0 (n=4)	1,3±0,5 (n=7)

Также не было обнаружено различий в интенсивности экспрессии EGFR1 в криброзных структурах, на разной глубине инвазии она не была связана с метастатическим поражением лимфоузлов при раке прямой кишки (таблица 38).

Таблица 38 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от интенсивности экспрессии EGFR1 в криброзных структурах на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Интенсивность экспрессии EGFR1, балл (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	1,0 (n=1)	1,3±0,5 (n=4)
Подслизистая (T ₂)	1,3±0,5 (n=4)	1,0±0,0 (n=7)
Мышечная (T ₃)	1,0±0,0 (n=5)	1,5±0,7 (n=8)
Серозная (T ₄)	1,0 (n=1)	1,1±0,3 (n=4)

С лимфогенным метастазированием не была связана интенсивность экспрессии и в дискретных группах опухолевых клеток (таблица 39).

Таблица 39 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от интенсивности экспрессии EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Интенсивность экспрессии EGFR1, балл (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	1,2±0,5 (n=4)	1,2±0,5 (n=4)
Подслизистая (T ₂)	1,3±0,4 (n=13)	1,1±0,3 (n=11)
Мышечная (T ₃)	1,2±0,4 (n=9)	1,2±0,4 (n=11)
Серозная (T ₄)	1,0 (n=1)	1,1±0,3 (n=7)

Достоверных различий в проценте экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах паренхиматозного компонента опухоли, находящихся на разной глубине инвазии, в группах больных с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов не было обнаружено (таблица 40).

Таблица 40 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от процента экспрессии EGFR1 в железистоподобных структурах на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии EGFR1 (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	63,3±19,0 (n=27)	54,2±16,7 (n=24)
Подслизистая (T ₂)	60,4±19,3 (n=40)	58,6±14,0 (n=29)
Мышечная (T ₃)	58,8±11,1 (n=28)	49,9±18,4 (n=25)
Серозная (T ₄)	72,5±11,7 (n=4)	51,0±11,9 (n=7)

Также не было обнаружено различий в зависимости от наличия лимфогенных метастазов в проценте экспрессии EGFR1 в криброзных структурах, находящихся на разной глубине инвазии. Экспрессия EGFR1 в криброзных структурах, располагающихся в серозной оболочке, в группе больных без лимфогенного метастазирования была низкой и составляла 17%. Однако эти данные не включались в статистическую обработку, поскольку такая картина наблюдалась лишь у одного пациента (таблица 41).

Таблица 41 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от процента экспрессии EGFR1 в кривозных структурах на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии EGFR1 (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	58,0 (n=1)	57,5±12,5 (n=4)
Подслизистая (T ₂)	62,2±17,0 (n=4)	54,8±17,1 (n=7)
Мышечная (T ₃)	53,7±11,6 (n=5)	47,2±10,9 (n=8)
Серозная (T ₄)	17,0 (n=1)	71,0±19,6 (n=4)

Различий в проценте экспрессии EGFR1 в дискретных группах клеток паренхиматозного компонента опухоли, находящихся на разной глубине инвазии, в группах больных с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов выявлено не было (таблица 42).

Таблица 42 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от процента экспрессии EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Процент экспрессии EGFR1 (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	79,0±3,4 (n=4)	55,8±12,0 (n=4)
Подслизистая (T ₂)	41,5±13,3 (n=13)	47,0±12,8 (n=11)
Мышечная (T ₃)	45,3±19,1 (n=9)	39,3±12,9 (n=11)
Серозная (T ₄)	46,0 (n=1)	51,0±14,6 (n=7)

Достоверных различий в плотности микрососудов опухоли на разной глубине инвазии в группах больных с наличием или отсутствием лимфогенного метастазирования обнаружено не было (таблица 43).

Таблица 43 – Наличие лимфогенного метастазирования в зависимости от количества сосудов в ткани опухоли на разной глубине инвазии при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Количество сосудов (M±S.D.)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Слизистая (T ₁)	8,7±1,7 (n=50)	6,9±2,6 (n=39)
Подслизистая (T ₂)	6,9±1,3 (n=50)	8,5±2,1 (n=39)
Мышечная (T ₃)	6,3±1,3 (n=9)	7,3±1,1 (n=39)
Серозная (T ₄)	1,8±0,2 (n=50)	1,9±0,8 (n=39)

Количество лимфоузлов, пораженных метастазами, не было связано с процентом экспрессии Ki67, p53, Bcl2, EGFR1, с наличием и интенсивностью экспрессии EGFR1 в разных структурах паренхиматозного компонента аденокарциномы прямой кишки, располагающихся на разной глубине инвазии, а также с плотностью сосудов в ткани опухоли, локализующейся в разных слоях стенки органа.

На основании полученных в ходе исследования данных была построена математическая модель для прогнозирования вероятности риска развития лимфогенного метастазирования в группе больных 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

$$P = eY/(1 + eY),$$

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%).

Таким образом, в случаях с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в сравнении со случаями, когда лимфогенные метастазы отсутствовали, пролиферативная активность в опухолевых клетках, располагающихся в серозной оболочке, была ниже, наблюдался более низкий процент экспрессии Vcl2 в опухолевых клетках, располагающихся в мышечном слое стенки кишки, определялся больший процент экспрессии p53 в клетках опухоли, располагающихся в мышечном или серозном слое стенки кишки.

При наличии метастатического поражения лимфоузлов чаще обнаруживались опухоли с позитивной экспрессией EGFR1 в солидных структурах, располагающихся в слизистой или серозной оболочке, а также с позитивной экспрессией EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток, располагающихся в серозной оболочке.

Разработана математическая модель для прогнозирования риска развития лимфогенного метастазирования при аденокарциноме прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании изучались клинические параметры, морфологическое строение первичной опухоли, включая паренхиматозный компонент, воспалительную инфильтрацию, феномен ретракции, а также стромальный компонент. Кроме того, оценивалась экспрессия маркеров, характеризующих пролиферативную активность (Ki67), имеющих отношение к апоптозу (p53, Bcl2) и хемотаксису (EGFR1) в паренхиматозном компоненте первичной опухоли. Полученные в ходе исследования данные имели связь с глубиной инвазии и лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки.

Оценивалась воспалительная инфильтрация в опухолевой ткани, наличие и интенсивность которой определяют согласно литературным данным развитие и организацию микроокружения первичной опухоли, как следствие, противоопухолевой иммунной защиты [249]. Выраженность воспалительной лимфоидной инфильтрации влияет на формирование стромального микроокружения путем выработки цитокинов и матриксных металлопротеиназ [225].

В нашем исследовании наблюдалась воспалительная инфильтрация вокруг железистоподобных, криброзных структур паренхиматозного компонента, а также вокруг групп опухолевых клеток. Воспалительная инфильтрация имела слабый или умеренно выраженный характер независимо от глубины инвазии. Строма опухоли была слабо или умеренно выражена. Зависимости между степенью воспалительной инфильтрации, глубиной инвазии и лимфогенным метастазированием не наблюдалось.

В литературе обсуждается значение воспалительного инфильтрата в стромальном компоненте опухолевой ткани. Исследователи связывают степень выраженности воспалительной инфильтрации с циторедуктивным влиянием НАХЛТ, посредством которой происходит активация противоопухолевого иммунного ответа, на группу злокачественных клеток, присутствующих в крупных первичных опухолях и метастазах. Кроме того, сохранение лимфоидной

инфильтрации в опухолевой строме согласуется с благоприятным эффектом НАХЛТ РПК [38, 81, 208].

При изучении морфологического строения опухолевой ткани проводилась оценка паренхиматозного компонента новообразования. В большинстве случаев паренхима опухоли в слизистом, подслизистом, мышечном, серозном слоях имела смешанное строение, при котором широко варьировалось сочетание железистоподобных, криврозных структур и групп опухолевых клеток. Однако зависимость между распределением перечисленных типов структур и глубиной инвазии опухолевой ткани не наблюдалась.

В анализируемой литературе отмечается связь между лимфогенным метастазированием, локализацией, степенью дифференцировки, а также глубиной инвазии опухоли. Наиболее высокий процент метастатического поражения региональных лимфоузлов наблюдается при нижеампулярной локализации рака прямой кишки [192, 157]. По мере уменьшения степени дифференцировки риск образования лимфогенных метастазов значительно возрастает [223]. Увеличение глубины инвазии новообразования также характеризуется высоким процентом лимфогенной диссеминации опухолевых клеток.

Несмотря на явную закономерность результатов, полученных другими исследователями, в нашем исследовании зависимость между локализацией первичной опухоли и частотой лимфогенных метастазов не выявлена. В случаях с высокой, умеренной и низкой степенью дифференцировки аденокарциномы прямой кишки связь с лимфогенными метастазами также не наблюдалась. Распределение больных РПК по полу и возрасту не коррелировало с метастатическим поражением лимфоузлов.

Изучалось взаимодействие между опухолевыми клетками и стромой. Нарушение взаимосвязей между ними, по мнению исследователей, ведет к формированию перитуморального ретракционного пространства, именуемого в литературе как феномен ретракции [27, 133]. В нашем исследовании преобладали случаи с наличием ретракции вокруг паренхиматозных структур. Подобные наблюдения описаны в ранее проведенных исследованиях, и их связывают с

агрессивным течением злокачественного процесса [25]. Отмечена корреляция между степенью выраженности ретракции, размером опухоли и морфологическим строением [25], подобных закономерностей в нашем исследовании не наблюдалось.

Проводилось сравнение феномена ретракции вокруг различных типов опухолевых структур в слизистом, подслизистом, мышечном и серозном слоях. Данных о распределении перитуморальной ретракционной щели вокруг конкретных структур при РПК в литературных источниках нет.

При исследовании частоты лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия ретракции вокруг разных типов структур паренхиматозного компонента опухоли, располагающихся на разной глубине инвазии, обнаружены следующие результаты. Наличие перитуморальной ретракционной щели вокруг железистоподобных, криброзных структур, располагающихся в слизистой оболочке, подслизистом слое и серозной оболочке не было связано с частотой лимфогенного метастазирования. Иной характер результатов наблюдался в случаях с формированием ретракционной щели вокруг дискретных групп клеток. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов отмечалось чаще при наличии ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в различных слоях прямой кишки.

Полученные в нашем исследовании данные, касающиеся изучения микроокружения паренхимы опухоли с компонентами подлежащей стромы, позволяют предположить, что нарушение взаимодействия между этими структурами ведет к утрате связи опухолевых клеток с элементами стромы, что, скорее всего, обусловлено наличием феномена ретракции. Превалирование лимфогенных метастазов в случаях с ретракцией вокруг групп клеток, вероятнее всего, связано с проявлением эпителиально-мезенхимального перехода и способствует дальнейшей диссеминации опухолевых клеток. Подобное предположение высказывается авторами ранее проведенных исследований, где отмечалась подобная зависимость между глубиной инвазии и формированием

ретракционной щели вокруг групп клеток с лимфогенными метастазами при раке желудка [11].

Проводилась оценка пролиферативной активности в опухолевых клетках во всех типах структур на различной глубине инвазии путем изучения ядерной экспрессии Ki67. Сравнительный анализ полученных результатов выявил различия в пролиферативной активности опухолевых клеток в зависимости от глубины инвазии. При отсутствии лимфогенных метастазов уровень экспрессии Ki67 в клетках, формирующих железистоподобные, криброзные структуры, а также в группах клеток был одинаков на различной глубине инвазии. Однако при лимфогенных метастазах РПК наблюдалось различие экспрессия Ki67 независимо от типа опухолевых структур в слизистом, подслизистом, мышечном, серозном слое.

В случаях с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов пролиферативная активность в опухолевых клетках, располагающихся в серозной оболочке, была ниже в сравнении со случаями, когда лимфогенные метастазы отсутствовали.

Экспрессия Ki67 при раке прямой кишки изучается рядом исследователей, однако связь экспрессии данного маркера с метастазированием не установлена [182]. В большинстве анализируемых исследований экспрессия Ki67 по мере увеличения глубины инвазии возрастала и не была связана с лимфогенными метастазами.

Поскольку Ki67 является маркером клеточной пролиферации, вероятнее всего, на снижение индекса пролиферации опухолевых клеток с увеличением глубины инвазии влияет ряд факторов. Уменьшение индекса экспрессии Ki67 может быть связано с развитием эпителиально-мезенхимального перехода в ткани опухоли при раке прямой кишки.

Ускользание от генетически запрограммированной гибели является одной из главных причин пролиферации опухолевой клетки, что в свою очередь ведет к лимфогенной и гематогенной диссеминации [70, 268]. Большое значение в регуляции механизмов апоптоза отводится фактору транскрипции p53. Причиной

инактивации p53 являются мутации в гене p53, в результате которых происходит экспрессия мутантного типа p53 с последующим усилением клеточной пролиферации опухолевой ткани [62]. Кроме того, инактивация p53 способствует выработке факторов, стимулирующих процессы ангиогенеза, миграцию, инвазию, в том числе и метастазирование [28, 62, 190].

В большинстве колоректальных карцином отмечена экспрессия мутантного типа p53 [267]. С увеличением T-стадии в первичной опухоли усиливается процент экспрессии p53 в нижележащих слоях стенки прямой кишки [128]. Нарастание экспрессии связано с развитием регионарных и отдаленных метастазов [231].

В настоящем исследовании наблюдалась корреляция глубины инвазии опухоли, лимфогенного метастазирования с экспрессией p53. Отмечалось преобладание уровня экспрессии p53 в мышечном и серозном слое, тогда как в слизистом и подслизистом слоях его экспрессия была значительно ниже независимо от типа опухолевых структур.

В случаях с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов определялся больший процент экспрессии p53 в клетках опухоли, располагающихся в мышечном или серозном слое стенки кишки. Такой взаимосвязи в случаях, когда лимфогенные метастазы отсутствовали, в нашем исследовании не наблюдалось.

Подобные результаты свидетельствуют о замедлении пролиферативной активности с увеличением глубины инвазии опухоли в стенку прямой кишки. Имеются предположения о снижении пролиферативной активности под влиянием регуляторов апоптоза, что способствует ускользанию опухолевой клетки от генетически запрограммированной гибели [126].

Проводился анализ экспрессии регулятора апоптоза белка Bcl2, контролирующего митохондриальный путь клеточной гибели. Позитивная экспрессия Bcl2 наблюдалась в опухолевых клетках, формирующих железистоподобные, крибровые структуры и располагающихся отдельными мелкими группами.

В группах больных с наличием или отсутствием метастатического поражения регионарных лимфоузлов закономерного распределения экспрессии Bcl2 в определенных структурах слизистого, подслизистого, мышечного, серозного слоев не наблюдалось. Однако была обнаружена взаимосвязь между лимфогенными метастазами и экспрессией Bcl2 в зависимости от глубины инвазии опухоли в стенку прямой кишки.

Случаи с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов характеризовались более низким процентом экспрессии Bcl2 в опухолевых клетках, формирующих различные типы структур, располагающихся в мышечном слое стенки прямой кишки, в сравнении со случаями, когда лимфогенных метастазов не было. При отсутствии лимфогенной диссеминации опухоли экспрессия Bcl2 была высокой.

Имеются сведения об отсутствии связи экспрессии Bcl2 с развитием лимфогенных метастазов [93, 211, 252].

В ряде исследований указывается на возможную коэкспрессию апоптотических белков Bcl2 и p53 при ректальных аденокарциномах [252]. Такая коэкспрессия была отмечена и в нашем исследовании.

Изучение паренхиматозного компонента первичной опухоли продемонстрировало возможное сочетание экспрессии апоптотических белков Bcl2 и p53. Уровень экспрессии этих белков значительно варьировал в зависимости от глубины инвазии. Процент экспрессии Bcl2 и p53 в слизистом, подслизистом или мышечном слое первичной опухоли был значительно выше. Доля клеток с экспрессией p53 и Bcl2 была ниже в ткани опухоли, располагающейся в наружной оболочке прямой кишки. Данная закономерность не зависела от локализации экспрессии p53 и Bcl2 в разных структурах аденокарциномы прямой кишки, находящихся на разной глубине инвазии.

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR1 осуществляет контроль над регуляцией жизнедеятельности опухолевых клеток. Его экспрессия в ткани первичной опухоли ассоциируется с пролиферацией, миграцией, инвазивными свойствами и метастазированием [111, 187]. В нашем исследовании наблюдалась

зависимость между позитивной экспрессией EGFR1 в определенном типе опухолевых структур и глубиной инвазии новообразования.

Было обнаружено, что позитивная экспрессия EGFR1 в железистоподобных структурах возникала чаще при локализации опухоли в серозной оболочке, тогда как в структурах подобного рода слизистого, подслизистого, мышечного слоев встречалась реже. При сравнении частоты встречаемости позитивной экспрессии EGFR1 в криброзных структурах и дискретных группах опухолевых клеток с инвазивными свойствами опухоли зависимость не определялась.

Имелись различия в экспрессии EGFR1 при различных типах опухолевых структур. Опухолевые клетки железистоподобных структур экспрессировали EGFR1 в меньшей степени, чем опухолевые клетки криброзных структур и дискретные группы опухолевых клеток. В опухолевых клетках, выстраивающих железистоподобные, криброзные структуры и отдельные группы, процент клеток, экспрессирующих EGFR1 в слизистом, подслизистом, мышечном и серозном слоях, не различался.

Таким образом, на основании определения частоты экспрессии EGFR1 в первичной опухоли выявлена закономерность распределения экспрессии данного маркера в опухолевых клетках на определенной глубине инвазии. Полученные результаты могут иметь прогностическое значение в отношении инвазивных свойств опухоли прямой кишки.

В группе больных с наличием лимфогенных метастазов РПК имелись существенные различия в экспрессии EGFR1 в сравнении с группой пациентов, у которых лимфогенные метастазы отсутствовали. Экспрессия EGFR1 в определенных структурах в слизистом, подслизистом, мышечном и наружном слоях стенки прямой кишки была различна при развитии лимфогенных метастазов.

Так, при метастатическом поражении лимфоузлов чаще регистрировались опухоли с позитивной экспрессией EGFR1 в криброзных структурах, располагающихся в слизистой или серозной оболочке. Большой процент метастатического поражения регионарных лимфоузлов наблюдался при

экспрессии EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток, расположенных в серозной оболочке.

По данным литературы позитивная экспрессия EGFR1 наблюдается при местно-распространенных формах рака прямой кишки и сопряжена с развитием рецидивов и лимфогенных метастазов. Применение антиEGFR терапии способствует уменьшению процента рецидивов, а также снижению метастатической диссеминации опухолевых клеток [68].

Исходя из полученных данных, следует отметить, что высокая частота лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки наблюдается при экспрессии EGFR1 в опухолевых клетках, формирующих отдельно лежащие группы в серозном слое.

Миграция через строму опухоли к кровеносным сосудам обеспечивается ассоциированными с опухолью макрофагами. Известно, что макрофаги могут привлекать раковые клетки по отношению к кровеносным сосудам путем секреции эпидермального фактора роста EGF. Показано, что инвазивные опухолевые клетки и опухольассоциированные макрофаги могут мигрировать по направлению друг к другу и преодолевать плотную коллагеновую строму благодаря секреции EGF макрофагами и CSF-1 (колониестимулирующий фактор-1) опухолевыми клетками с паракриной регуляцией этого процесса. Стимуляция опухолевых клеток с помощью EGF и макрофагов с помощью CSF-1 индуцирует образование инвадоподий и подосом соответственно с увеличением миграционной активности [76, 262, 269].

Wyskoff et al. высказывают предположение, что макрофаги усиливают способность опухолевых клеток к интравазации. При этом на основании экспериментальных данных установлено, что выраженность интравазации напрямую связана с миграцией опухолевых клеток в направлении кровеносных сосудов и с плотностью макрофагов в первичной опухоли. Предполагается, что процесс интравазации обеспечивается паракриной петлей регуляции с помощью секреции CSF-1 опухолевыми клетками и наличием рецептора к EGF на опухолевых клетках, а также секрецией EGF опухольассоциированными

макрофагами. Кроме того, авторами указывается, что процесс интравазации может быть заблокирован путем фармакологического ингибирования сигналов EGFR [266].

Имеются данные, что клетки метастатических опухолей обладают высокой скоростью поляризованного движения вдоль коллагеновых волокон в направлении кровеносных сосудов в результате хемотаксиса. В роли хемоаттрактанта в процессе миграции опухолевой клетки к кровеносному сосуду выступает EGF, секретируемый макрофагами, связанными с сосудами. Опухолевые клетки экспрессируют рецептор к EGF (EGFR) и секретируют CSF-1, который привлекает макрофаги и стимулирует выработку ими EGF, тем самым завершая паракринную петлю [75, 170].

Таким образом, обнаруженная в наших наблюдениях связь экспрессии EGFR1 с лимфогенным метастазированием может быть обусловлена хемотаксисом опухолевых клеток, экспрессирующих этот рецептор по направлению к источнику EGF, и последующей интравазацией.

ВЫВОДЫ

1. Фенотип опухолевых клеток при раке прямой кишки зависит от местной распространенности опухоли. При поражении серозной оболочки (критерий T4) наблюдается наименьшее количество клеток, экспрессирующих p53 (19%, $p=0,003$) и Vcl2 (3%, $p=0,0000$), по сравнению с инвазией слизистого (критерий T1) – 45% и 14%, подслизистого (критерий T2) – 49% и 16%, мышечного (критерий T3) – 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 T4), наблюдается чаще (88%) в сравнении с аналогичными структурами опухоли, располагающимися в слизистом (критерий T1) – 43% ($p=0,0000$), подслизистом (критерий T2) – 22% ($p=0,0000$) и мышечном (критерий T3) – 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

абс. ч. – абсолютное число

АХЛТ – адъювантная химиолучевая терапия

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

КРР – колоректальный рак

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

ЛУ – лимфатические узлы

мРНК – матричные РНК

НАЛТ – неoadъювантная лучевая терапия

НАХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

РПК – рак прямой кишки

СОД – суммарная общая доза

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ХЛТ – химиолучевая терапия

СОХ1, 2 – циклооксигеназа 1, 2

CSF-1 – колониестимулирующий фактор-1

D2-40 (Podoplanin) – подопланин

EGFR1 (epidermal growth factor receptor 1) – рецептор эпидермального фактора роста 1

ESMO – Европейское общество медицинской онкологии

FGF (growth factor fibroblast) – фактор роста фибробластов

FGFR1,2,3,4 (growth factor fibroblast receptor 1, 2, 3, 4) – рецептор фактора роста фибробластов 1, 2, 3, 4

JSCCR – Японское общество по изучению рака толстой и прямой кишки

LYVE1 – эндотелиальный гиалуроновый рецептор 1 к лимфатическим сосудам

MMP – матриксная металлопротеиназа

PCNA (proliferating cell nuclear antigen) – ядерный антиген клеточной пролиферации

PDCs (poorly differentiated clusters) – низкодифференцированные кластеры клеток

TGF β 1, 2, 3, 4, 5 (transforming growth factor β 1, 2, 3, 4, 5) – трансформирующий фактор роста β 1, 2, 3, 4, 5

VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

F – критерий Фишера

M – среднее значение показателя

N0 – отсутствие лимфогенных метастазов

N+ – наличие лимфогенных метастазов

p – критерий значимости различий

S.D. – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.В. Оценка эффективности эпидуральной анестезии при комбинированном и хирургическом лечении рака прямой кишки / С.В. Авдеев, С.Г. Афанасьев, С.И. Савосина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 39–45.
2. Афанасьев С.Г. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии / С.Г. Афанасьев, Ж.А. Старцева, А.С. Тарасова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 54(6). – С. 5–12.
3. Барсуков Ю.А. Возможности сфинктеросохраняющего лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 4. – С. 21–25.
4. Барсуков Ю.А. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 3. – С. 28–37.
5. Барсуков Ю.А. Электромиостимуляция в лечении инконтиненции у больных раком прямой кишки после брюшно-анальной резекции / Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, А.В. Николаев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 1. – С. 11–14.
6. Барсуков Ю.А. Неoadьювантная крупнофракционная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Власова О.А., А.В. Николаев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 1999. – Т. 10(2). – С. 41–48.
7. Беляев М.А. Индивидуальные особенности кровоснабжения и латеральное метастазирование рака прямой кишки / М.А. Беляев, А.А. Захаренко // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 25–28.

8. Бердов Б.А. Комбинированное лечение больных с местнораспространенным раком прямой кишки / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, А.А. Невольских [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – № 4. – С. 497–503.

9. Воробьев Г.И. Комбинированное эндоваскулярное и хирургическое лечение рака прямой кишки нижеампулярной локализации / Г.И. Воробьев, А.М. Кузьминов, Н.Н. Коротких [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 164–167.

10. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2012 г. // Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2014. – С. 13.

11. Завьялова М.В. Роль инвазивных свойств опухоли в развитии лимфогенного метастазирования при кишечном и диффузном типах рака желудка / М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер, И.В. Степанов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Т. 43(1). – С. 17–20.

12. Земляной В.П. Современные методы диагностики и оценки степени распространенности рака ободочной и прямой кишки / В.П. Земляной, Т.Н. Трофимова, С.Л. Непомнящая, Т.В. Дементьева // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 71–80.

13. Исакова Н.Б. Брыжеечные лимфатические узлы при моделировании рака прямой кишки и в условиях химиотерапии / Н.Б. Исакова, Е.В. Старкова // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 58(4). – С. 50–57.

14. Каприна А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприна, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.

15. Корытова Л.И. Непосредственные результаты комбинированной терапии местных рецидивов рака прямой кишки / Л.И. Корытова, А.Г. Сандалевская, В.Г. Красникова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, №1. – С. 52–56.

16. Оношко М.В. Основные направления развития хирургии колоректального рака. От истории – к нашим дням... / М.В. Оношко // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 13–22.

17. Правосудов И.В. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию / И.В. Правосудов, И.И. Алиев, А.В. Шелупов, П.И. Крживицкий // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 1. – С. 7–10.

18. Расулов А.О. Миниинвазивные технологии в хирургии рака прямой кишки / А.О. Расулов, З.З. Мамеди, В.М. Кулушев [и др.] // Колопроктология. – 2014. – Т. 47, № 1. – С. 28–36.

19. Холдин С.А. Злокачественные новообразования прямой кишки / С.А. Холдин // Вопросы онкологии. – 1955. – С. 58–66.

20. Черниковский И.Л. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении резектабельного рака прямой кишки / И.Л. Черниковский // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 66–77.

21. Чехонин В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23–34.

22. Шишкина Г.А. Лечебная тактика при колоректальном раке, осложненном декомпенсированным нарушением кишечной непроходимости и диастатическим нарушением кишечной непроходимости и диастатическим разрывом толстой кишки / Г.А. Шишкина, Э. Г. Топузов, А. В. Петряшев, Д. А. Власов // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 31–37.

23. Abdel-Gawad W. Evaluation of the frequency and pattern of local recurrence following intersphincteric resection for ultra-low rectal cancer / W. Abdel-Gawad, A. Zaghoul, I. Fakhr [et al.] // J. Egypt. Natl. Canc. Inst. – 2014. – Vol. 26(2). – P. 87–92.

24. Acs G. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma / G. Acs, K.L. Dumoff, L.J. Solin [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol. 31. – P. 129–140.

25. Acs G. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma / G. Acs [et al.] // *Modern Pathology*. – 2012. – Vol. 25. – P. 163–177.

26. Acs G. The presence of extensive retraction clefts in invasive breast carcinomas correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome: a prospective validation study of 2742 consecutive cases / G. Acs, G. Paragh, Z. Rakosy [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2015. – Vol. 39(3). – P. 325–337.

27. Acs G. The presence of micropapillary features and retraction artifact in core needle biopsy material predicts lymph node metastasis in breast carcinoma / G. Acs, G. Paragh, S.T. Chuang [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 202–210.

28. Adorno M.A. Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis / M.A. Adorno, M. Cordenonsi, M. Montagner [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 137(1). – P. 87–98.

29. Ahmed M. Co-targeting of Cyclooxygenase-2 and FoxM1 is a viable strategy in inducing anticancer effects in colorectal cancer cells / M. Ahmed, A.R. Hussain, A.K. Siraj [et al.] // *Mol. Cancer*. – 2015. – Vol. 14. – P. 131.

30. Ajili F. Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34 / F. Ajili, M. Kacem, H. Tounsi [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 2012. – Vol. 36(5). – P. 336–342.

31. Akagi Y. Oncologic outcomes of intersphincteric resection without preoperative chemoradiotherapy for very low rectal cancer / Y. Akagi, K. Shirouzu, Y. Ogata, T. Kinugasa // *Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 22. – P. 144–149.

32. Albandar M.H. Surgical management of extra-regional lymph node metastasis in colorectal cancer / M.H. Albandar, M.S. Cho, S.U. Bae, N.K. Kim // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2016. – Vol. 16(5). – P. 503–513.

33. Akiyoshi T. Indications for lateral pelvic lymph node dissection based on magnetic resonance imaging before and after preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced low-rectal cancer / T. Akiyoshi, K. Matsueda, M. Hiratsuka [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22(3). – S. 614–620.

34. Alberda W.J. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer / W.J. Alberda, C. Verhoef, J.J. Nuyttens [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88(5). – P. 1032–1040.

35. Al-Gizawy S.M. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery / S.M. Al-Gizawy, H.H. Essa, B.M. Ahmed // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20(7). – P. 752–757.

36. Allison J.E. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for globin (FIT) / Allison J.E., C.G. Fraser, S.P. Halloran, G.P. Young // *Gut Liver.* – 2014. – Vol. 8(2). – P. 117–130.

37. Al-Maghrabi J. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of outcome in colorectal carcinoma / J. Al-Maghrabi, A. Buhmeida, E. Emam [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 18(15). – P. 1793–1799.

38. Almendro V. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases / V. Almendro, H.J. Kim, Y.K. Cheng [et al.] // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74(5). – P. 1338–1348.

39. Amic A. Free radical scavenging and COX-2 inhibition by simple colon metabolites of polyphenols: A theoretical approach / A. Amic, Z. Markovic, J.M.D. Markovic [et al.] // *Comput. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 65. – P. 45–53.

40. Angenete E. Transforming growth factor beta-1 in rectal tumour, mucosa and plasma in relation to radiotherapy and clinical outcome in rectal cancer patients / E. Angenete, M. Langenskiöld, I. Palmgren [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2007. – Vol. 22(11). – P. 1331–1338.

41. Appelt A.L. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study / A.L. Appelt, J. Ploen, H. Harling [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16(8). – P. 919–927.

42. Arimoto A. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer / A. Arimoto, K. Uehara, T. Tsuzuki [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 20(5). – P. 935–942.

43. Arnaud J.P. Progress in the assessment of lymphatic spread in rectal cancer. Rectal endoscopic lymphoscintigraphy / J.P. Arnaud, R. Bergamaschi, M. Schloegel [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 1990. – Vol. 33. – P. 398–401.

44. Astler V.B. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum / V.B. Astler, F.A. Coller // *Ann. Surg.* – 1954. – Vol. 139. – P. 846–852.

45. Bae S.U. Robotic low ligation of the inferior mesenteric artery for rectal cancer using the firefly technique / S.U. Bae, B.S. Min, N.K. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2015. – Vol. 56(4). – P. 1028–1035.

46. Baeten C. Effects of radiotherapy and chemotherapy on angiogenesis and leukocyte infiltration in rectal cancer / C. Baeten, K. Castermans, G. Lammering [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66(4). – P. 1219–1227.

47. Bandyopadhyay R. A study on expression pattern of cyclooxygenase-2 in carcinoma of cervix / R. Bandyopadhyay, U. Chatterjee, S.K. Mondal [et al.] // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 695–699.

48. Barresi V. Colorectal carcinoma grading by quantifying poorly differentiated cell clusters is more reproducible and provides more robust prognostic information than conventional grading / V. Barresi, R.L. Bonetti, G. Branca [et al.] // *Virchows Arch.* – 2012. – Vol. 461. – P. 621–628.

49. Barresi V. Colorectal carcinoma grading quantified by counting poorly differentiated clusters: is it feasible on endoscopic biopsies? / V. Barresi, G. Tuccari // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37. – P. 943–945.

50. Barresi V. Histologic prognostic markers in stage IIA colorectal cancer: a comparative study / V. Barresi, R.L. Bonetti, A. Ieni [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51(3). – P. 314–320.

51. Barresi V. Immunohistochemical assessment of lymphovascular invasion in stage I colorectal carcinoma: prognostic relevance and correlation with nodal micrometastases / V. Barresi, R.L. Bonetti, E. Vitarelli [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol. 36(1). – P. 66–72.

52. Barresi V. Micropapillary pattern and poorly differentiated clusters represent the same biological phenomenon in colorectal cancer: a proposal for a change in terminology / V. Barresi, G. Branca, E. Vitarelli, G. Tuccari // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2014. – Vol. 142. – P. 375–383.

53. Barresi V. Stage I colorectal carcinoma: VEGF immunohistochemical expression, microvessel density, and their correlation with clinical outcome / V. Barresi, D.C. Gregorio, L.R. Bonetti [et al.] // *Virchows Arch.* – 2010. – Vol. 457(1). – P. 11–19.

54. Bell S. Understanding the anatomy of lymphatic drainage and the use of blue-dye mapping to determine the extent of lymphadenectomy in rectal cancer surgery: unresolved issues / S. Bell, J. Sasaki, G. Sinclair, P.H. Chapuis [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 11(5). – P. 443–449.

55. Bendardaf R. MMP-9 (gelatinase B) expression is associated with disease-free survival and disease-specific survival in colorectal cancer patients / R. Bendardaf, A. Buhmeida, M. Hilska [et al.] // *Cancer Invest.* – 2010. – Vol. 28(1). – P. 38–43.

56. Bertolini F. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab, and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer / F. Bertolini, S. Chiara, C. Bengala [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 73. – P. 466–472.

57. Bhangu A. The role of epithelial mesenchymal transition and resistance to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer / A. Bhangu, G. Wood, G. Brown [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2014. – Vol. 16. – P. 133–143.

58. Booth D.G. Ki-67 is a PP1-interacting protein that organizes the mitotic chromosome periphery / D.G. Booth, M. Takagi, L. Sanchez-Pulido [et al.] // *Elife.* – 2014. – Vol. 3: e01641.

59. Bottino J. Immunoexpression of ROCK-1 and MMP-9 as prognostic markers in breast cancer / J. Bottino, G.B. Gelaleti, L.B. Maschio [et al.] // *Acta Histochem.* – 2014. – Vol. 116(8) – P. 1367–1373.

60. Bracher A. Epidermal growth factor facilitates melanoma lymph node metastasis by influencing tumor lymphangiogenesis / A. Bracher, A.S. Cardona, S.

Tauber [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 2013. – Vol. 133(1). – P. 230–238.

61. Brenner H. Colorectal cancer / H. Brenner, M. Kloor, C.P. Pox // *The Lancet.* – 2013. – Vol. 383(9927). – P. 1490–1502.

62. Brosh R. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field / R. Brosh, V. Rotter // *Nat Rev Cancer.* – 2009. – Vol. 9(10). – P. 701–713.

63. Brunner W. Predictors for regional lymph node metastasis in T1 rectal cancer: a population-based SEER analysis / W. Brunner, B. Widmann, L. Marti [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30(10). – P. 4405–4415.

64. Buhmeida A. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in stage II colorectal carcinoma / A. Buhmeida, R. Bendardaf, M. Hilska [et al.] // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2009. – Vol. 40(3-4). – P. 91–97.

65. Buganim Y. p53 Regulates the Ras circuit to inhibit the expression of a cancer-related gene signature by various molecular pathways / Y. Buganim, H. Solomon, Y. Rais [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70(6). – P. 2274–2284.

66. Bujas T. Peritumoral retraction clefting correlates with advanced stage squamous cell carcinoma of the esophagus / T. Bujas, I. Pavic, T. Lenicek [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2008. – Vol. 14(4). – P. 443–447.

67. Cai G. The Role of COX-2 Expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent radiation with capecitabine/oxaliplatin and celecoxib / G. Cai, Z. Zhang, J. Zhu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 75(3). – S. 261.

68. Chan D.L.H. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer / D.L.H. Chan, E. Segelov, R.S. Wong [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol.6: CD007047.

69. Chang P.K. The outcome of 5-Fluorouracil chemotherapy after the completion of neoadjuvant chemoradiotherapy, administered until 2 weeks before rectal cancer resection / P.K. Chang, M.H. Chiang, S.W. Jao [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2015. – Vol. 78(8). – P. 475–480.

70. Chen M.B. P53 status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer / M.B. Chen, X.Y. Wu, R. Yu [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(9) : e45388.

71. Chen P.S. Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits migration and invasion of human prostate cancer PC-3 cells by reducing matrix metalloproteinases expression / P.S. Chen, Y.W. Shih, H.C. Huang, H.W. Cheng [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 : e20164.

72. Chipuk J.E. The BCL-2 family reunion / J.E. Chipuk, T. Moldoveanu, F. Llambi [et al.] // *Mol. Cell*. – 2010. – Vol. 37(3). – P. 299–310.

73. Chun H.K. Low expression of transforming growth factor beta-1 in cancer tissue predicts a poor prognosis for patients with stage III rectal cancers / H.K. Chun, K.U. Jung, Y.L. Choi [et al.] // *Oncology*. – 2014. – Vol. 86(3). – P. 159–169.

74. Clarijs R. Lymphangiogenesis in malignant tumours: does it occur? / R. Clarijs, D.J. Ruiter, R.M. de Waal // *J. Pathol*. – 2001. – Vol. 193. – P. 143–146.

75. Condeelis J. Intravital imaging of cell movement in tumours / J. Condeelis, J.E. Segall // *Nat. Rev. Cancer*. – 2003. – Vol. 3(12). – P. 921–930.

76. Condeelis J. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis / J. Condeelis, J.W. Pollard // *Cell*. – 2006. – Vol. 124(2). – P. 263–266.

77. Conradi L.C. Frequency of HER-2 positivity in rectal cancer and prognosis / L.C. Conradi, H. Styczen, T. Sprenger [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol*. – 2013. – Vol. 37(4). – P. 522–531.

78. Corman M.L. Colon and rectal surgery / M.L. Corman. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 1743.

79. De Angelis R. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study / R. De Angelis, M. Sant, M.P. Coleman [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15(1). – P. 23–34.

80. Debove C. Is the assessment of submucosal invasion still useful in the management of early rectal cancer? A study of 91 consecutive patients / C. Debove, M. Svrcek, S. Dumont [et al.] // *Colorectal Dis*. – 2017. – Vol. 19(1). – P. 27–37.

81. Deng Y.X. Lymphocyte-to-monocyte ratio before chemoradiotherapy represents a prognostic predictor for locally advanced rectal cancer / Y.X. Deng, J.Z. Lin, J.H. Peng [et al.] // *Onco. Targets and Therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 5575–5583.

82. Dimitriou N. Low rectal cancer: Sphincter preserving techniques-selection of patients, techniques and outcomes / N. Dimitriou, O. Michail, D. Moris, J. Griniatsos // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – Vol. 7(7). – P. 55–70.

83. Dixon C.F. Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid / C.F Dixon // *Am J Surg.* – 1939. – Vol. 46. – P. 12–17.

84. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower of the sigmoid / C.F. Dixon // *Annals of Surgery.* – 1948. – Vol. 128(3). – P. 425–442.

85. Drebber U. β -catenin and Her2/neu expression in rectal cancer: association with histomorphological response to neoadjuvant therapy and prognosis / U. Drebber, M. Madeja, M. Odenthal [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 26(9). – P. 1127–1134.

86. Dukes C.E. The classification of cancer of the rectum / C.E. Dukes // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1932. – Vol. 35. – P. 323–332.

87. Duldulao M.P. Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma / M.P. Duldulao, W. Lee, R.A. Nelson [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 2166–2171.

88. Dvorak J. Prognostic significance of changes of tumor epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma / J. Dvorak, V. Sitorova, A. Ryska [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 2012. – Vol. 188(9). – P. 833–838.

89. Dziegiel P. Prognostic significance of metallothionein expression in correlation with Ki-67 expression in adenocarcinomas of large intestine / P. Dziegiel, J. Forgacz, E. Suder [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2003. – Vol. 18(2). – P. 401–407.

90. Elzagheid A. High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer / A. Elzagheid, F. Emaetig, L. Alkikhia [et al.] // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33(8). – P. 3137–3143.

91. Favaro W.J. Periacinar retraction clefting in nonneoplastic and neoplastic prostatic glands: artifact or molecular involvement / W.J. Favaro, A.C. Hetzl, L.O. Reis [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2012. – Vol. 18(2). – P. 285–292.

92. Ferlay J. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11 [online] / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.]. – International Agency for Research on Cancer, Lyon (France), 2013.

93. Fidler I.J. The challenge of targeting metastasis / I.J. Fidler, M.L. Kripke // *Cancer Metastasis Rev.* – 2015. – Vol. 34(4). – P. 635–641.

94. Freitas D. Clinical relevance of proliferation biomarkers and p53 expression in rectal mucosa and sporadic colonic adenomas: a prospective study / D. Freitas, M.H. Goulao, E. Camacho [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol. 49(47). – P. 1269–1274.

95. Fucini C. Apoptotic proteins as prognostic markers and indicators of radiochemosensitivity in stage II/III rectal cancers / C. Fucini, L. Messerini, C. Saieva [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14(2). :e64-71.

96. Fujita S. Colorectal cancer study group of japan clinical oncology group. Mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection for clinical stage II/III lower rectal cancer (JCOG0212): A multicenter, randomized controlled, noninferiority trial / S. Fujita, J. Mizusawa, Y. Kanemitsu [et al.] // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 266(2). – P. 201–207.

97. Gallego R. Serum IGF-I, IGFBP-3, and matrix metalloproteinase-7 levels and acquired chemo-resistance in advanced colorectal cancer / R. Gallego, J. Codony-Servat, X. García-Albéniz [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – Vol. 16(1). – P. 311–317.

98. Garcia-Solano J. Immunohistochemical expression profile of β -catenin, E-cadherin, P-cadherin, laminin-5 γ 2 chain, and SMAD4 in colorectal serrated

adenocarcinoma / J. Garcia-Solano [et al.] // *Human Pathology*. – 2012. – Vol. 43. – P. 1094–1102.

99. Gasinska A. Gender-related differences in pathological and clinical tumor response based on immunohistochemical proteins expression in rectal cancer patients treated with short course of preoperative radiotherapy / A. Gasinska, P. Conesa-Zamora, J. Trujillo-Santos [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Vol. 18(7). – P. 1306–1318.

100. Gawad W. Pelvic exenteration and composite sacral resection in the surgical treatment of locally recurrent rectal cancer / W. Gawad, M. Khafagy, M. Gamil [et al.] // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. – 2014. – Vol. 26(3). – P. 167–173.

101. Georgiou P.A. Extended lymphadenectomy for locally advanced and recurrent rectal cancer / P.A. Georgiou, A.S. Mohammed, G. Brown [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 32(3). – P. 333–340.

102. Gerdes J. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation / J. Gerdes // *Int. J. Cancer*. – 1983. – Vol. 31. – P. 13–20.

103. Glimelius B. Rectal Cancer: ESMO clinical practice guidelines / B. Glimelius, E. Tiret, A. Cervantes [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24(6). – P. 81–88.

104. Goel S. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases / S. Goel, D.G. Duda, L. Xu [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2011 – Vol. 91(3). – P. 1071–1121.

105. Gohl J. Lymph node dissection in rectal carcinoma: TME and what else? / J. Göhl, W. Hohenberger, S. Merkel // *Onkologie*. – 2009. – Vol. 32(1-2). – P. 57–61.

106. Gomez-Millan J. Neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer induces changes in the expression of nuclear β -catenin: Prognostic significance / J. Gomez-Millan, M.G. Delgano, A.R. Jobacho // *Reports of practical oncology and radiotherapy*. – 2013. – Vol. 18(1). – S. 116–117.

107. Gonzalez-Arriaga P. Genetic polymorphisms in MMP 2, 9 and 3 genes modify lung cancer risk and survival / P. Gonzalez-Arriaga, T. Pascual, A. García-Alvarez [et al.] // *BMC Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 121.

108. Gupta S.D. Expression of COX-2 and p53 in juvenile polyposis coli and its correlation with adenomatous changes / S.D. Gupta, R.N. Das, R. Ghosh [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2016. – Vol. 12(1). – P. 359–363.

109. Guzińska-Ustymowicz K. MCM-2, Ki-67 and PCNA protein expressions in pT3G2 colorectal cancer indicated lymph node involvement / K. Guzińska-Ustymowicz, E. Stepień, A. Kemonia // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(1B). – P. 451–457.

110. Hall M.D. Effect of increasing radiation dose on pathologic complete response in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy / M.D. Hall, T.E. Schultheiss, D.D. Smith [et al.] // *Acta Oncol.* – 2016. – Vol. 55(12). – P. 1392–1399.

111. Han W. Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and herapeutic response in relation to receptor subcellular locations / W. Han, H.W. Lo // *Cancer Lett.* – 2012. – Vol. 318. – P. 124–134.

112. Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* – 2000. – Vol. 100(1). – P. 57–70.

113. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, A. Weinberg Robert // *Cell.* – 2011. – Vol. 144, N 5. – P. 646–674.

114. Handley W.S. Hunterian lectures on the surgery of the lymphatic system / W.S. Handley // *Br. Med. J.* – 1910. – N 1. – P. 922–928.

115. Hardy K.M. ErbB/EGF signaling and EMT in mammary development and breast cancer / K.M. Hardy, B.W. Booth, M.J. Hendrix [et al.] // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2010. – Vol. 15(2). – P. 191–199.

116. Harris E.I. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study / E.I. Harris, D.N. Lewin, H.L. Wang [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1816–1821.

117. Harvey J. Practical issues concerning the implementation of Ki-67 proliferative index measurement in breast cancer reporting / J. Harvey, C. Thomas, B. Wood [et al.] // *Pathology.* – 2015. – Vol. 47(1). – P. 13–20.

118. Hashimoto Y. Cost-effectiveness analysis of CT colonography for colorectal cancer screening program to working age in Japan / Y. Hashimoto, A. Igarashi, M. Miyake [et al.] // *Value in Health Regional Issues*. – 2014. – Vol. 3. – P. 182–189.

119. Hashimoto Y. Prognostic significance of fascin expression in advanced colorectal cancer: an immunohistochemical study of colorectal adenomas and adenocarcinomas / Y. Hashimoto, M. Skacel, I.C. Lavery [et al.] // *BMC Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 241.

120. Havelund B.M. Immunohistological expression of HIF-1 α , GLUT-1, Bcl-2 and Ki-67 in consecutive biopsies during chemoradiotherapy in patients with rectal cancer / B.M. Havelund, F.B. Sorensen, J. Ploen [et al.] // *APMIS*. – 2013. – Vol. 121(2). – P. 127–138.

121. He B. CTNNA3 is a tumor suppressor in hepatocellular carcinomas and is inhibited by miR-425 / B. He, T. Li, L. Guan [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7(7). – P. 8078–8089.

122. Heald R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? / R.J. Heald, E.M. Husband, R.D.H. Ryall // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69(10). – P. 613–616.

123. Heppner I.B. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma / I.B. Heppner, H.M. Behrens, K. Balschun [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 111(10). – P. 1977–1984.

124. Holman F.A. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres / F.A. Holman [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 43(1). – P. 107–117.

125. Homma Y. Total number of lymph node metastases is a more significant risk factor for poor prognosis than positive lateral lymph node metastasis / Y. Homma, S.J. Bosman, M.G. Haddock [et al.] // *Surg. Today*. – 2015. – Vol. 45(2). – P. 168–174.

126. Huang C.L. Overexpression of bax associated with mutations in the loopsheet-helix motif of p53 / C.L. Huang, N. Kohno, H. Inufusa [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 955–965.

127. Huh J.W. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer / J.W. Huh, Y.J. Kim, H.R. Kim // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 255(1). – P. 70–78.

128. Huh J.W. Prognostic role of p53 messenger ribonucleic acid expression in patients after curative resection for stage I to III colorectal cancer: association with colon cancer stem cell markers / J.W. Huh, H.R. Kim, Y.J. Kim // *J. Am. Coll. Surg.* – 2013. – Vol. 216(6). – P. 1063–1069.

129. Huh J.W. Mismatch repair system and p53 expression in patients with T1 and T2 colorectal cancer: predictive role of lymph node metastasis and survival / J.W. Huh [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 109(8). – P. 848–852.

130. Huh J.W. Immunohistochemical detection of p53 expression in patients with preoperative chemoradiation for rectal cancer: Association with prognosis / J.W. Huh, H.C. Kim, S.H. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2015. – Vol. 56(1). – P. 82–88.

131. Hur H. Biomarker-based scoring system for prediction of tumor response after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain / H. Hur, I. Tulina, M.S. Cho [et al.] // *Reaction Analysis Dis. Colon Rectum.* – 2016. – Vol. 59(12). – P. 1174–1182.

132. Hur H. Can a biomarker-based scoring system predict pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? / H. Hur, N.K. Kim, B.S. Min [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2014. – Vol. 57(5). – P. 592–601.

133. Irie J. Artefact as the pathologist's friend: peritumoral retraction in in situ and infiltrating duct carcinoma of the breast / J. Irie, V. Manucha, O.B. Ioffe, S.G. Silverberg [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 15. – P. 53–59.

134. Ito Y. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data / Y. Ito, I. Miyashiro, H. Ito [et al.] // *Cancer Science.* – 2014. – Vol. 105. – P. 1480–1486.

135. Jakob C. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy / C. Jakob, T. Liersch, W. Meyer [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14(7). – P. 1060–1066.

136. Japanese society for cancer of the colon and rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. – 2nd English edition. – Tokyo: Kanehara & Co., Ltd., 2009.

137. Japanese society for cancer of the colon rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. – 8th ed. – Tokyo (Japan): Kanehara & Co., 2013.

138. Jayasinghe C. Histopathological features predict metastatic potential in locally advanced colon carcinomas / C. Jayasinghe, N. Simiantonaki, C.J. Kirkpatrick [et al.] // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 21. – P. 15–14.

139. Jeon S.R. Does immunohistochemical staining have a clinical impact in early gastric cancer conducted endoscopic submucosal dissection? / S.R. Jeon, J.Y. Cho, G.H. Bok [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – P. 4578–4584.

140. Juncker-Jensen A. Tumor MMP-1 activates endothelial PAR1 to facilitate vascular intravasation and metastatic dissemination / A. Juncker-Jensen, E.I. Deryugina, I. Rimann // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73(14). – P. 4196–4211.

141. Kajanne R. EGF-R regulates MMP function in fibroblasts through MAPK and AP-1 pathways / R. Kajanne, P. Miettinen, A. Mehlem [et al.] // J. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 212(2). – P. 489–497.

142. Kajdaniuk D. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology / D. Kajdaniuk, B. Marek, H. Borgiel-Marek, B. Kos-Kudła // Endokrynol. Pol. – 2013. – Vol. 64(5). – P. 384–396.

143. Kajdaniuk D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – part 1: in physiology and pathophysiology / D. Kajdaniuk, B. Marek, H. Borgiel-Marek, B. Kos-Kudła // Endokrynol. Pol. – 2011. – Vol. 62. – P. 444–455.

144. Kajdaniuk D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – part 2: in endocrinology and oncology / B. Marek, H. Borgiel-Marek, B. Kos-Kudła [et al.] // Endokrynol. Pol. – 2011. – Vol. 62. – P. 456–464.

145. Kajiwara Y. Expression of 11 cell adhesion molecule and morphologic features at the invasive front of colorectal cancer / Y. Kajiwara, H. Ueno, Y. Hashiguchi [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 136. – P. 138–144.

146. Kajiwara Y. Heterogeneity of metalloproteinase expression in colorectal cancer – relation of molecular findings to basic morphology / Y. Kajiwara, H. Ueno, Y. Hashiguchi [et al.] // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1567–1575.

147. Kalluri R. The basics of epithelial-mesenchymal transition / R. Kalluri, R.A. Weinberg // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1420–1428.

148. Kanso F. Partial mesorectal excision for rectal adenocarcinoma: morbidity and oncological outcome / F. Kanso, J.H. Lefevre, M. Svrcek [et al.] // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2016. – Vol. 15(1). – P. 82–90.

149. Karagiannis G.S. Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue / G.S. Karagiannis, T. Poutahidis, S.E. Erdman [et al.] // *Mol. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1403–1418.

150. Kazem A. Prognostic significance of COX-2 and b-catenin in colorectal carcinoma / A. Kazem, K. El Sayed, Y. El Kerm // *Alexandria Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 50(3). – P. 211–220.

151. Kim E. Local excision for rectal carcinoma / E. Kim, J.M. Hwang, J. Garcia-Aguilar // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2008. – Vol. 7(6). – P. 376–385.

152. Kim H.D. Signaling network state predicts twist-mediated effects on breast cell migration across diverse growth factor contexts / H.D. Kim, A.S. Meyer, J.P. Wagner [et al.] // *Mol. Cell Proteomics.* – 2011. – Vol. 10(11). :M111.008433.

153. Kim H.R. An alternative pathway in colorectal carcinogenesis based on the mismatch repair system and p53 expression in Korean patients with sporadic colorectal cancer / H.R. Kim, H.C. Kim, H.R. Yun [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20(12). – P. 4031–4040.

154. Kim S.Y. KRAS mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis of 2 phase II trials / S.Y. Kim, E.K. Shim, H.Y. Yeo [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85(1). – P. 201–207.

155. Kimura Y. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer /

Y. Kimura, S. Morohashi, T. Yoshizawa [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13(2). – P. 1551–1557.

156. Kishan A.U. Standard fractionation external beam radiotherapy with and without intraoperative radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: the role of local therapy in patients with a high competing risk of death from distant disease / A.U. Kishan, J.C. Voog, J. Wiseman [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2017. – Vol. 90(1076). – P. 20170134.

157. Kobayashi H. Resection with en bloc removal of regional lymph node after endoscopic resection for T1 colorectal cancer / H. Kobayashi, T. Higuchi, H. Uetake [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19(13). – P. 4161–4167.

158. Koskensalo S. Lack of MMP-9 expression is a marker for poor prognosis in Dukes' B colorectal cancer / S. Koskensalo, J. Hagström, N. Linder [et al.] // *BMC Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 24.

159. Kryvenko O.N. Histologic criteria and pitfalls in the diagnosis of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens / O.N. Kryvenko, J.I. Epstein // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1865–1873.

160. Kubota Y. Ki-67-determined growth fraction versus standard staging and grading parameters in colorectal carcinoma. A multivariate analysis / Y. Kubota, R.E. Petras, K.A. Easley [et al.] // *Cancer.* – 1992. – Vol. 70(11). – P. 2602–2609.

161. Kudrimoti M. Genetic markers predictive of response to induction chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers / M. Kudrimoti, E.Y. Lee, Y. Kang [et al.] // *J. Ky. Med. Assoc.* – 2007. – Vol. 105. – P. 18–22.

162. Kurt A. Low Mmp 9 and VEGF levels predict good oncologic outcome in mid and low rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiation / A. Kurt, F. Yanar, O. Asoglu [et al.] // *BMC Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 27.

163. Kusters M. What to do with lateral nodal disease in low locally advanced rectal cancer? A call for further reflection and research / M. Kusters, A. Slater, R. Muirhead [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2017. – Vol. 60(6). – P. 577–585.

164. Lampropoulos P. Prognostic significance of transforming growth factor beta (TGF- β) signaling axis molecules and E-cadherin in colorectal cancer /

P. Lampropoulos, A. Zizi-Sermpetzoglou, S. Rizos [et al.] // *Tumour Biol.* – 2012. – Vol. 33(4). – P. 1005–1014.

165. Lange M.M. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008 / M.M. Lange, H.J. Rutten, C.J.H. van de Velde // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2009. – Vol. 35(5). – P. 456–463.

166. Lescut N. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: experience from one centre / N. Lescut, A. Lepinoy, B. Schipman [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2015. – Vol. 19(2). – P. 98–105.

167. Letaief F. Potential predictive factors for pathologic complete response after the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma: a single center experience / F. Letaief, M. Nasri, M. Ayadi [et al.] // *Cancer Biol. Med.* – 2017. – Vol. 14(3). – P. 327–334.

168. Levine A.J. The first 30 years of p53: growing ever more complex / A.J. Levine, M. Oren // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – Vol. 9(10). – P. 749–758.

169. Li C.F. Fibroblast growth factor receptor 2 overexpression is predictive of poor prognosis in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy / C.F. Li, H.L. He, J.Y. Wang [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2014. – Vol. 67. – P. 1056–1061.

170. Lin E.Y. The macrophage growth factor CSF-1 in mammary gland development and tumor progression / E.Y. Lin, V. Gouon-Evans, A.V. Nguyen, J.W. Pollard // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2002. – Vol. 7(2). – P. 147–162.

171. Li X. The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer: A meta-analysis and systematic review / X. Li, T. Wang, L. Yao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96(29). :e7585.

172. Lindner A.U. BCL-2 system analysis identifies high-risk colorectal cancer patients / A.U. Lindner, M. Salvucci, C. Morgan [et al.] // *Gut.* – 2017 – Vol. 66(12). – P. 2141–2148.

173. Liu Y. The role of Cyclooxygenase-2 in colorectal carcinogenesis / Y. Liu, Sun H., Hu M. [et al.] // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2016. – Vol. 16. – P. 30206–30207.

174. Lozano M. Oncological results according to type of resection for rectal cancer / M. Lozano, C.A. Cazador, O.H. Hurtado [et al.] // *Cirugia Espanola*. – 2015. – Vol. 93(4). – P. 229–235.

175. Luengo-Gil G. Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis / G. Luengo-Gil, E. Gonzalez-Billalabeitia, A. Chaves-Benito [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 151(3). – P. 577–587.

176. Luo Y. High Ki-67 Immunohistochemical reactivity correlates with poor prognosis in bladder carcinoma: a comprehensive meta-analysis with 13,053 patients involved / Y. Luo, X. Zhang, M. Mo [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(15). :e3337.

177. Ma J. Role of TGF- β 1 in human colorectal cancer and effects after cantharidinate intervention / J. Ma, H.M. Gao, X. Hua [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15(9). – P. 4045–4048.

178. Madbouly K.M. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal carcinoma is a valuable prognostic factor even with less than 12 lymph nodes retrieved: a prospective study / K.M. Madbouly, K.S. Abbas, A.M. Hussein // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 207(6). – P. 824–831.

179. Manner H. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns / H. Manner, O. Pech, Y. Heldmann [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29(7). – P. 1888–1896.

180. Marioni G. CD105-assessed microvessel density and worse prognosis in elderly patients with laryngeal carcinoma / G. Marioni, A. Staffieri, E. Manzato [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 137. – P. 175–180.

181. Martins S.F. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies / S.F. Martins, R.M. Reis, A.M. Rodrigues [et al.] // *WJC.* – 2011. – Vol. 10(2). – P. 272–280.

182. Martins S.F. Ki-67 Expression in CRC lymph node metastasis does not predict survival / S.F. Martins, R. Amorim, S.C. Mota [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015:131685.

183. Maurer G. Raf kinases in cancer-roles and therapeutic opportunities / G. Maurer, B. Tarkowski, M. Baccharini // *Oncogene*. – 2011. – Vol. 30(32). – P. 3477–3488.
184. McCollum A.D. Randomized phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with or without cetuximab in locally advanced rectal adenocarcinoma / A.D. McCollum, D.M. Kocs, P. Chadha [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(3). – P. 537.
185. Meyer J.E. Young age increases risk of lymph node positivity in early-stage rectal cancer / J.E. Meyer, S.J. Cohen, K.J. Ruth [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108(1). – djv284.
186. Miles W.E. The spread of cancer of the rectum / W.E. Miles // *Lancet*. – 1925. – Vol. 205. – P. 1218–1219.
187. Minder P. EGFR Regulates the development and microarchitecture of intratumoral angiogenic vasculature capable of sustaining cancer cell intravasation / P. Minder [et al.] // *Neoplasia*. – 2015. – Vol. 17(8). – P. 634–649.
188. Morino M. Early rectal cancer: the European association for endoscopic surgery (EAES) clinical consensus conference / M. Morino, E. Zajac, J.P. Quigley, E.I. Deryugina [et al.] // *Surg Endosc*. – 2015. – Vol. 29(4). – P. 755–773.
189. Mukae M. Diagnostic performance of EUS for evaluating the invasion depth of early colorectal cancers / M. Mukae, K. Kobayashi, M. Sada [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2015. – Vol. 81(3). – P. 682–690.
190. Muller P.A. Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling / P.A. Muller, P.T. Caswell, B. Doyle // *Cell*. – 2009. – Vol. 139(7). – P. 1327–1341.
191. Myerson R.J. Five fractions of radiation therapy followed by 4 cycles of FOLFOX chemotherapy as preoperative treatment for rectal cancer / R.J. Myerson, B. Tan, S. Hunt // *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88(4). – P. 829–836.
192. Nascimbeni R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum / R. Nascimbeni, L.J. Burgart, S. Nivatvongs, D.R.Larson // *Dis. Colon Rectum*. – 2002. – Vol. 45(2). – P. 200–206.
193. Nagasaki T. Prognostic impact of distribution of lymph node metastases in

stage III colon cancer / T. Nagasaki, T. Akiyoshi, Y. Fujimoto [et al.] // *World J. Surg.* – 2015. – Vol. 39(12). – P. 3008–3015.

194. Neri D. The discovery and characterisation of tumor endothelial markers / D. Neri, R. Bicknell // Springer Science. – 2010. – Vol. IX. – P. 31–48.

195. Norregaard R. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney / R. Norregaard, T.H. Kwon, J. Frokier // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 34(4). – P. 194–200.

196. Obrocea F.L. Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting / F.L. Obrocea, M. Sajin, E.C. Marinescu, D. Stoica // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52. – P. 537–544.

197. Oklu R. Oct Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer / R. Oklu, T.G. Walker, S. Wicky, R. Hesketh // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – Vol. 21(12). – P. 1791–1805.

198. Omidvari S. Comparison of abdominoperineal resection and low anterior resection in lower and middle rectal cancer / S. Omidvari, S.H. Hamed, M. Mohammadianpanah [et al.] // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* – 2013. – Vol. 25(3). – P. 151–160.

199. Ott K. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor / K. Ott, S. Blank, K. Becker [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2013. – Vol. 398(2). – P. 239–249.

200. Quadros C.A. Metastases to retroperitoneal or lateral pelvic lymph nodes indicated unfavorable survival and high pelvic recurrence rates in a cohort of 102 patients with low rectal adenocarcinoma / C.A. Quadros [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 106(6). – P. 653–658.

201. Pan D. The Prognostic Role of Ki-67/MIB-1 in Cervical Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis / D. Pan, M.F. Falcao, M.E. Carvalho [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 882–889.

202. Park J. Tumor SUVmax normalized to liver uptake on (18)F-FDG PET/CT predicts the pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer / J. Park, K.J. Chang, Y.S. Seo [et al.] // *Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2014. – Vol. 48(4). – P. 295–302.

203. Park J.S. Long-Term Survival and local relapse following surgery without radiotherapy for locally advanced upper rectal cancer: an international multi-institutional study / J.S. Park, Y. Sakai, N.S. Simon [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(22) :e2990.

204. Bosman F.T. Pathology and genetics of tumours of the digestive system (IARC WHO classification of tumours) / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise // *World Health Organization*. – 2010. – October. – N 3.

205. Peng J. Long-Term outcome of early-stage rectal cancer undergoing standard resection and local excision / J. Peng, W. Chen, A.P. Venook [et al.] // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2011. – Vol. 10(1). – P. 37–41.

206. Pepper M.S. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? / M.S. Pepper // *Clin. Cancer Res*. – 2001. – Vol. 7. – P. 462–468.

207. Perez R.O. Total mesorectal excision and sphincter preservation - the early steps of rectal cancer surgery / R.O. Perez // *J. Coloproctol*. – 2014. – Vol. 34(1). – P. 41–47.

208. Pernot S. Colorectal cancer and immunity: What we know and perspectives / S. Pernot, M. Terme, T. Voron [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20(14). – P. 3738–3750.

209. Petrelli F. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients / F. Petrelli, G. Viale, M. Cabiddu, S. Barni // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 153(3). – P. 477–491.

210. Powell E. Contribution of p53 to metastasis / E. Powell, D. Piwnica-Worms, H. Piwnica-Worms [et al.] // *Cancer Discov*. – 2014. – Vol. 4(4). – P. 405–414.

211. Poincloux L. Loss of Bcl-2 expression in colon cancer: a prognostic factor for recurrence in stage II colon cancer / L. Poincloux, X. Durando, J.F. Seitz [et al.] // *Surg. Oncol*. – 2009. – Vol. 18(4). – P. 357–365.

212. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma / F. Prall // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50. – P. 151–162.

213. Rasanen M. Pattern of rectal cancer recurrence after curative surgery / M. Rasanen, M. Carpelan-Holmstrom, H. Mustonen [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2015. – Vol. 30(6). – P. 775–785.

214. Rasheed S. Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers / S. Rasheed, D.M. Bowley, O. Aziz [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2008. – Vol. 10(3). – P. 231–238.

215. Ren F. Overexpression of MMP family members functions as prognostic biomarker for breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis / F. Ren, R. Tang, X. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(8). :e0135544.

216. Resch G. Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – A two stage phase II clinical trial / G. Resch, A. De Vries, D. Ofner // *Radiotherapy and Oncology*. – 2012. – Vol. 102. – P. 10–13.

217. Resnick M.B. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study / M.B. Resnick, J. Routhier, T. Konkin [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10(9). – P. 3069–3075.

218. Richter I. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma / I. Richter, J. Dvorak, M. Urbanec [et al.] // *Contemp. Oncol. (Pozn)*. – 2015. – Vol. 19(1). – P. 48–53.

219. Rodel C. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer / C. Rodel, D. Arnold, M. Hipp [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 70. – P. 1081–1086.

220. Ross W.A. Colorectal cancer screening in evolution: Japan and the USA / W.A. Ross // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. – S. 49–56.

221. Sandra F. Ki-67 Expression in CRC lymph node metastasis does not predict survival / F. Sandra, R. Amorim, S.C. Mota [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 131685.

222. Salerno G. From bench to bed side: The concept of total mesorectal excision for rectal cancer / G. Salerno, I.R. Daniels, R.J. Heald // *Eur. Surg.* – 2005. – Vol. 37(4). – P. 238–244.

223. Saraste D. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer / D. Saraste, Gunnarsson U, Janson M. // *European Journal of Cancer.* – 2013. – Vol. 49(5). – P. 1104–1108.

224. Sauer R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the german CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years / R. Sauer, T. Liersch, S. Merkel [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30(16). – P. 1926–1933.

225. Schweiger T. Tumor-infiltrating lymphocyte subsets and tertiary lymphoid structures in pulmonary metastases from colorectal cancer / T. Schweiger, A.S. Berghoff, C. Glogner [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2016. – Vol. 33(7). – P. 727–739.

226. Seon B.K. Endoglin-targeted cancer therapy / B.K. Seon, A. Haba, F. Matsuno [et al.] // *Curr. Drug Deliv.* – 2011. – Vol. 8(1). – P. 135–143.

227. Sevgi A. Prognostic role of sensitive-to-apoptosis gene expression in rectal cancer / A. Sevgi, H. Ozyurt, Z. Ozgen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(44). – P. 4905–4910.

228. Shibutani M. Low expression of claudin-1 and presence of poorly-differentiated tumor clusters correlate with poor prognosis in colorectal cancer / M. Shibutani, E. Noda, K. Maeda [et al.] // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33. – P. 3301–3306.

229. Scholzen T. The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *J. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 182(3). – P. 311–322.

230. Shinto E. Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer

patients / E. Shinto, Y. Hashiguchi, H. Ueno [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2011. – Vol. 54(9). – P. 1098–1106.

231. Schwandner O. p53 and Bcl-2 as significant predictors of recurrence and survival in rectal cancer / O. Schwandner, T.H. Schiedeck, H.P. Bruch [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36(3). – P. 348–356.

232. Sidahmed E. Colonic saturated fatty acid concentrations and expression of COX-1, but not diet, predict prostaglandin E2 in normal human colon tissue / E. Sidahmed, A. Sen, J. Ren [et al.] // *Nutr. Cancer*. – 2016. – Vol. 68(7). – P. 1192–1201.

233. Siegel R. Cancer Statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal [et al.] // *Cancer J. Clin.* – 2014. – Vol. 64. – P. 9–29.

234. Siew C.N. Colorectal cancer screening in Asia / C.N. Siew, S.H. Wong // *Br. Med. Bull.* – 2013. – Vol. 105(1). – P. 29–42.

235. Solomon H. Inactivation of the p53 tumor suppressor gene and activation of the Ras oncogene: cooperative events in tumorigenesis / H. Solomon, R. Brosh, Y. Buganim [et al.] // *Discov. Med.* – 2010. – Vol. 9(48). – P. 448–454.

236. Strasser A. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases / A. Strasser, S. Cory, J.M. Adams // *EMBO J.* – 2011. – Vol. 30(18). – P. 3667–3683.

237. Suzuki T. Biopsy specimens obtained 7 days after starting chemoradiotherapy (CRT) provide reliable predictors of response to CRT for rectal cancer / T. Suzuki, S. Sadahiro, A. Tanaka [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85(5). – P. 1232–1238.

238. Suzuki T. Predictive markers of chemoradiotherapy for rectal cancer: comparison of biopsy specimens taken before and about 1 week after the start of chemoradiotherapy / T. Suzuki, S. Sadahiro, A. Tanaka [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 20(6). – P. 1130–1139.

239. Svagzdys S. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer / S. Svagzdys, V. Lesauskaite, D. Pavalkis [et al.] // *BMC Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – P. 95.

240. Tait S.W. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond / S.W. Tait, D.R. Green // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 11(9). – P. 621–632.

241. Takeshita N. Successful resection of metachronous para-aortic, Virchow lymph node and liver metastatic recurrence of rectal cancer / N. Takeshita, T. Fukunaga, M. Kimura [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(44). – P. 12722–12728.

242. Tamura H. Prophylactic lateral pelvic lymph node dissection in stage IV low rectal cancer / H. Tamura, Y. Shimada, H. Kameyama [et al.] // *World J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 8(5). – P. 412–419.

243. Tawfik K. Ki-67 expression in axillary lymph node metastases in breast cancer is prognostically significant / K. Tawfik [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2013. – Vol. 44(1). – P. 39–46.

244. Terzi C. Survivin, p53, and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy / C. Terzi, B.F. Kimler, M.K. Davis [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2008. – Vol. 23. – P. 37–45.

245. Toth C. Expression of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain (ARC) in liver metastasis of colorectal cancer and its correlation with DNA mismatch repair proteins and p53 / C. Toth, J. Meinrath, E. Herpel [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 142(5). – P. 927–935.

246. Theodoropoulos G.E. Hypoxia, angiogenesis and apoptosis markers in locally advanced rectal cancer / G.E. Theodoropoulos, A.C. Lazaris, V.E. Theodoropoulos [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2006. – Vol. 21(3). – P. 248–257.

247. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions. esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 58(6). – P. 3–43.

248. Tian Y.F. SKP2 overexpression is associated with a poor prognosis of rectal cancer treated with chemoradiotherapy and represents a therapeutic target with high potential / Y.F. Tian, T.J. Chen, C.Y. Lin [et al.] // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1107–1117.

249. Toh J.W.T. The potential value of immunotherapy in colorectal cancers: review of the evidence for programmed death-1 inhibitor therapy / J.W.T. Toh, P. de Souza, S.H. Lim [et al.] // *Clin. Colorectal Cancer*. – 2016. – Vol. 15(4). – P. 285–291.

250. Tong T. Extramural depth of rectal cancer tumor invasion at thin-section MRI: predicting treatment response to neoadjuvant chemoradiation / T. Tong, Y. Sun, S. Cai [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6(30). – P. 30277–30286.

251. Tong T. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in rectal cancer: associating with prognostic factors and ADC value / T. Tong, Z. Yao, L. Xu [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2014. – Vol. 40(3). – P. 738–744.

252. Tsamandas A.C. Bcl-2, bax and p53 expression in rectal adenocarcinoma. Correlation with classic pathologic prognostic factors and patients' outcome / A.C. Tsamandas, D. Kardamakis, T. Petsas [et al.] // *In Vivo*. – 2007. – Vol. 21(1). – P. 113–118.

253. Tu H. Transforming growth factors and receptor as potential modifiable pre-neoplastic biomarkers of risk for colorectal neoplasms / H. Tu, T.U. Ahearn, C.R. Daniel [et al.] // *Mol. Carcinog*. – 2015. – Vol. 54(9). – P. 821–830.

254. Turner N. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer / N. Turner, R. Grose // *Nat. Rev. Cancer*. – 2010. – Vol. 10. – P. 116–129.

255. Ueno H. New criteria for histologic grading of colorectal cancer / H. Ueno, Y. Kajiwara, H. Shimazaki [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol*. – 2012. – Vol. 36. – P. 193–201.

256. Ueno H. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review / H. Ueno, K. Hase, Y. Hashiguchi [et al.] // *J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 49. – P. 1314–1323.

257. Ueno H. Prognostic impact of histological categorization of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer / H. Ueno, E. Shinto, Y. Kajiwara [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 111. – P. 2082–2090.

258. Ueno H. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters / H. Ueno, K. Hase, Y. Hashiguchi [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol*. – 2014. – Vol. 38. – P. 197–204.

259. Ulamec M. Periacinar retraction clefting and d2-40 expression in prostatic adenocarcinoma / M. Ulamec, T. Dzombeta, H. Cupic [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2012. – Vol. 18(2). – P. 365–370.

260. Wang L. Overexpression of nuclear β -catenin in rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance / L. Wang, X.M. Zhang, Z. Li [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(40). – P. 6876–6882.

261. Wang L. Prognostic value of TP/PD-ECGF and thrombocytosis in gastric carcinoma / L. Wang, X. Huang, Y. Chen [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 38. – P. 568–573.

262. Wang W. Tumor cells caught in the act of invading: their strategy for enhanced cell motility / W. Wang, S. Goswami, E. Sahai [et al.] // *Trends Cell Biol.* – 2005. – Vol. 15(3). – P. 138–145.

263. Watanabe T. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer / T. Watanabe, M. Itabashi, Y. Shimada [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 20(2). – P. 207–239.

264. Wilhelms B. Cyclooxygenase isoform exchange blocks brain-mediated inflammatory symptoms / B. Wilhelms, E. Mirrasekhian, J. Zajdel [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(11). :e0166153.

265. Wong J.C. Absence of MMP2 expression correlates with poor clinical outcomes in rectal cancer, and is distinct from MMP1-related outcomes in colon cancer / J.C. Wong, S.K. Chan, D.F. Schaeffer [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2011. – Vol. 17(12). – P. 4167–4176.

266. Wyckoff J. A paracrine loop between tumor cells and macrophages is required for tumor cell migration in mammary tumors / J. Wyckoff, W. Wang, E.Y. Lin [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64(19). – P. 7022–7029.

267. Xi H.Q. Expression and clinicopathologic significance of TUFM and p53 for the normal–adenoma–carcinoma sequence in colorectal epithelia / H.Q. Xi, K.C. Zhang, J.Y. Li [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2017. – Vol. 15. – P. 90.

268. Xu H.Y. Relationship between p53 status and response to chemotherapy in patients with gastric cancer: a meta-analysis / H.Y. Xu, W.L. Xu, L.Q. Wang [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(4). :e95371.

269. Yamaguchi H. Invadopodia and podosomes in tumor invasion / H. Yamaguchi, F. Pixley, J. Condeelis // Eur. J. Cell Biol. – 2006. – Vol. 85(3-4). – P. 213–218.

270. Yamauchi H. The progression potential of peritoneal dissemination nodules from gastrointestinal tumors / H. Yamauchi, T. Suto, W. Kigure [et al.] // Int. Surg. – 2011. – Vol. 96(4). – P. 352–357.

271. Yan M. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy / M. Yan, B.A. Parker, R. Schwab, R. Kurzrock [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2014. – Vol. 40(6). – P. 770–780.

272. Yang B. Clinicopathological significance and prognostic value of MMP-13 expression in colorectal cancer / B. Yang, J. Gao, Z. Rao, Q. Shen // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2012. – Vol. 72(6). – P. 501–505.

273. Yang B. Expression and prognostic value of matrix metalloproteinase-7 in colorectal cancer / B. Yang, K. Su, J. Gao, Z. Rao // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13(3). – P. 1049–1052.

274. Yao Y.F. Expression of HER-2 in rectal cancers treated with preoperative radiotherapy: a potential biomarker predictive of metastasis / Y.F. Yao, C.Z. Du, N. Chen [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2014. – Vol. 57(5). – P. 602–607.

275. Yeh I. Atlas of microscopic artifacts and foreign materials. 1st ed / I. Yeh, J.S. Brooks, G.G. Pietra. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. – P. 144.

276. Yoshida N. Importance of histological evaluation in endoscopic resection of early colorectal cancer / N. Yoshida, Y. Naito, N. Yagi, A. Yanagisawa // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – Vol. 3(2). – P. 51–59.

277. Yu C.S. Local excision after neoadjuvant chemoradiation therapy in advanced rectal cancer: a national multicenter analysis / C.S. Yu, H.R. Yun, E.J. Shin [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 206(4). – P. 482–487.

278. Zeng W.G. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in node positive rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy followed by curative resection / W.G. Zeng, Z.X. Zhou, Z. Wang [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* – 2014. – Vol. 15(13). – P. 5365–5369.

279. Zhang Q. Adjuvant chemoradiation plus intraoperative radiotherapy versus adjuvant chemoradiation alone in patients with locally advanced rectal cancer / Q. Zhang, J. Tey, Z. Yang [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 38(1). – P. 11–16.

280. Zhou D. Prognostic value of lymph node ratio in survival of patients with locally advanced rectal cancer / D. Zhou, M. Ye, Y. Bai [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2015. – Vol. 58(4). – P. 237–244.

281. Zhu Z. Targeting the inflammatory pathways to enhance chemotherapy of cancer / Z. Zhu, S. Zhong, Z. Shen // *Cancer Biol. Ther.* – 2011. – Vol. 12(2). – P. 95–105.

282. Zuo Z. Prognostic value of lymph node ratio in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision / Z. Zuo, X.F. Zhang, H. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(9). : e2988.