

*М.Д. Воробель, М.А. Деревянко \**  
**РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ: ПРЕДИКОРЫ ОПУХОЛЕВОЙ ЭМБОЛИИ**  
*Научный руководитель канд. мед. наук, ассист. Рябцева С.Н.*

*Кафедра патологической анатомии  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*\*Центр электронной и световой микроскопии  
\*Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск*

**Резюме.** В ходе исследования выявлено, что предикторами опухолевой эмболии при колоректальном раке могут служить формирование периартериальных эластических «муфт», выраженная экспрессия TIMP1 в любом структурном компоненте рака и уровень позитивности FAP.

**Ключевые слова:** рак, эмболия, предикторы.

**Resume.** The study revealed that the predictors of tumor embolia in colorectal cancer are perivascular accumulations of elastic fibers, TIMP1-expression in any structural component of the cancer and the level of FAP positivity.

**Keywords:** cancer, embolia, predictors.

**Актуальность.** Колоректальный рак – злокачественное эпителиальное новообразование толстого кишечника. Прогрессирование опухоли определяется её эпителиальным компонентом и стромальным микроокружением. Прогноз заболевания зависит от многих факторов, одним из которых является способность рака метастазировать, проникая в кровеносные сосуды и формируя опухолевые эмболы.

**Цель:** определить морфологические предикторы опухолевой эмболии при раке толстой кишки.

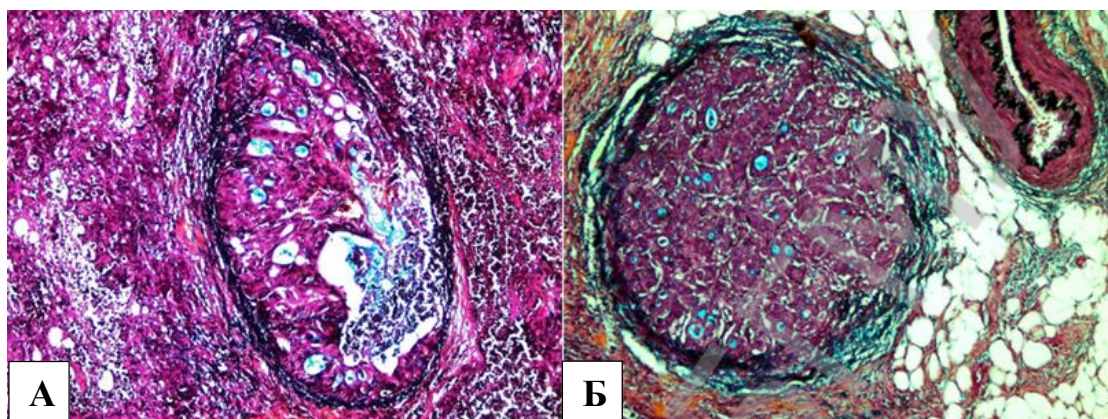
**Задачи:**

1. Установить взаимосвязь между наличием и выраженностью эластических «муфт» вокруг сосудов с опухолевой эмболией,
2. Выявить взаимосвязь экспрессии ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP1) с опухолевой эмболией,
3. Оценить взаимосвязь общей позитивности экспрессии маркера белка рак-ассоциированных фибробластов (FAP) с наличием опухолевых эмболов.

**Материал и методы.** В ходе исследования был изучен операционный материал больных с раком толстой кишки, прооперированных в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер». Оценивались следующие показатели: выраженность эластических «муфт» вокруг сосудов, выраженность экспрессии ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP1) в опухоли, показатель общей позитивности экспрессии маркера белка рак-ассоциированных фибробластов (FAP), наличие опухолевых эмболов. Методы: морфологический (гистохимический, иммуногистохимический (ИГХ), морфометрический) и статистический.

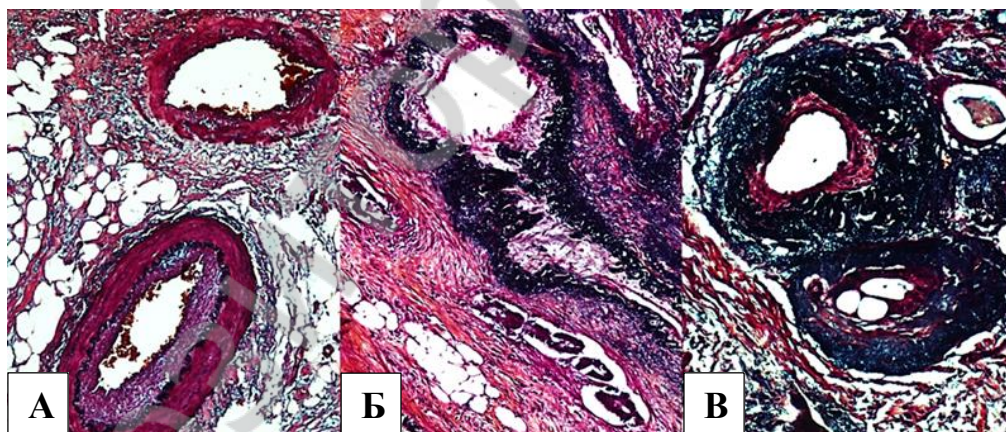
**Результаты и их обсуждение.** Группу исследования составили 58 пациентов. Согласно TNM-классификации все случаи были разделены на 2 группы: первая (n=28) – пациенты без гематогенных и лимфогенных метастазов (T1-4N0M0), вторая (n=30) – при наличии метастазов (T1-4N1-2M1) .

В первую группу вошло 15 мужчин (средний возраст 65,3 лет) и 13 женщин (средний возраст 64,5 лет). Опухолевые эмболы диагностированы в 13,3% случаев (рис. 1А-Б).



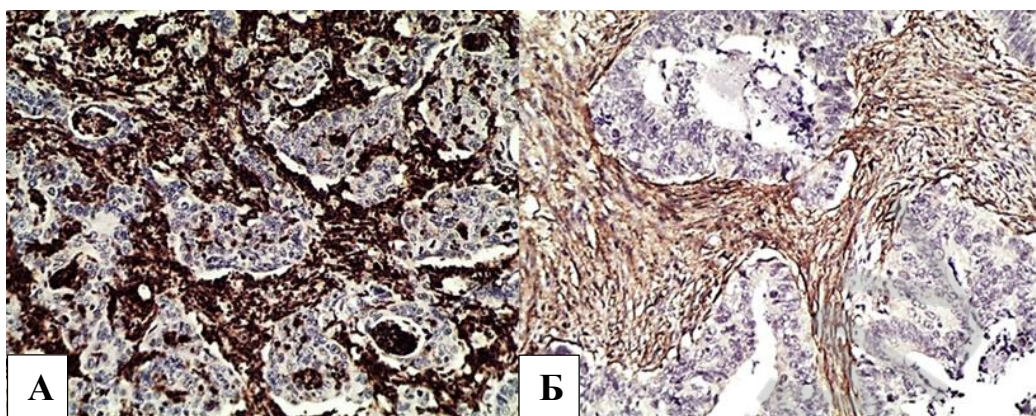
**Рисунок 1** – Опухолевые эмболы в просвете вен: А – в толще опухоли, Б – в зоне глубокой инвазии (окраска по Мовату-Расселу, увеличение x200)

Периартериальные эластические «муфты» определялись как повышенное скопление эластических волокон вокруг кровеносных сосудов, в первой группе выявлены «муфты» низкой и умеренной степени выраженности выявлены у 40% пациентов (рис. 2А-Б).



**Рисунок 2** – Характер формирования периваскулярных эластических «муфт»: низкой (А), умеренной (Б) и высокой степени выраженности (окраска по Мовату-Расселу, увеличение x100)

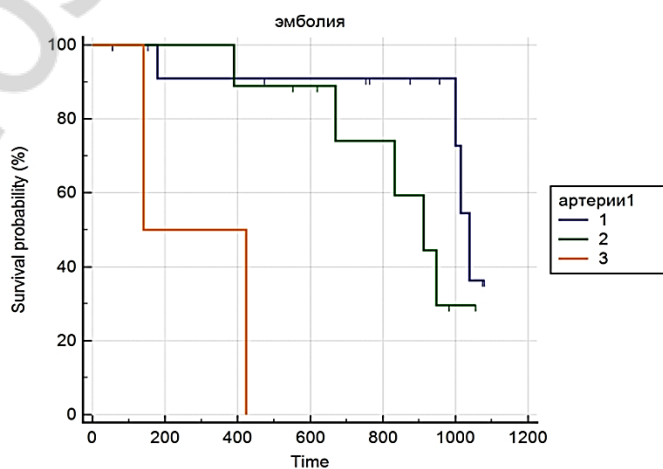
Показатель средней общей позитивности экспрессии маркера FAP составила 0,347 (экспрессия маркера была оценена в 13 (46,4%) случаях, рис. 3Б). Положительная реакция к маркеру TIMP1 разной степени выраженности обнаружена в эпителии (100%) и строме (85,7%) опухоли. Средний период наблюдения в первой группе составил 814 дней.



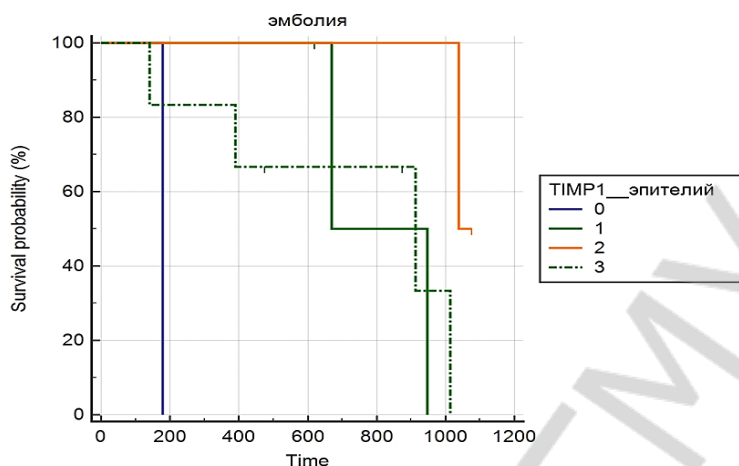
**Рисунок 3** – Характер экспрессии маркера белка рак-ассоциированных фибробластов в опухолевой ткани: А – выраженная экспрессия маркера в клетках стромы опухоли (ИГХ, увеличение x100), Б – умеренная экспрессия маркера в клетках стромы опухоли (ИГХ, увеличение x200)

Во второй группе было 15 мужчин (средний возраст 62,5 лет) и 15 женщин (66,1 лет). Периартериальные эластические «муфты» низкой, умеренной и высокой степени выраженности выявлены у 75% (рис. 2А-В), опухолевые эмболы – у 91,7% пациентов (рис. 1А-Б). Средний показатель общей позитивности экспрессии маркера FAP был равен 0,567 (результат реакции изучен у 18 (60%) пациентов, рис. 3А). Экспрессия TIMP1 разной степени выраженности выявлена в эпителии (93,3%) и строме (77,3%) опухоли у пациентов данной группы. Средний период наблюдения в группе составил 643 дня.

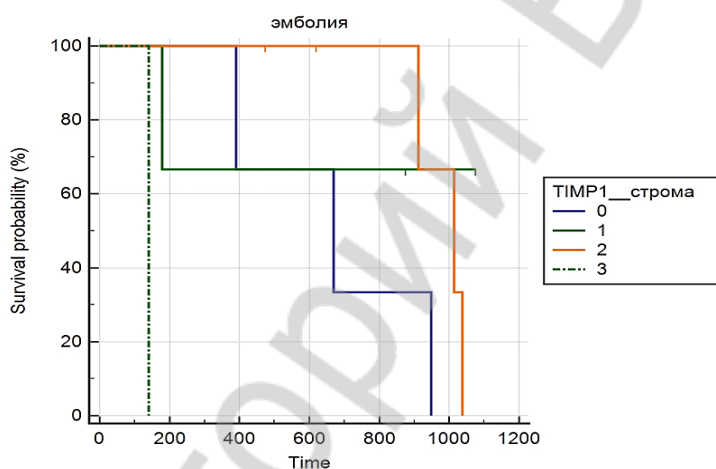
Анализ выживаемости (метод Каплан-Майера) пациентов в исследованных группах с учетом формирования опухолевых эмболов позволил выявить морфологические предикторы опухолевой эмболии. Образование периартериальных «муфт» высокой степени выраженности (412 дня,  $p=0,0013$ ) (рис. 4), выраженная экспрессия TIMP1 в эпителиальном (172 дня,  $p=0,0461$ ) (рис. 5) и стромальном компоненте (140 дней,  $p=0,0034$ ) (рис. 6) опухоли характеризовались более низкой выживаемостью. На рисунках 4, 5, 6 цифрами 0, 1, 2, 3 обозначена степень выраженности анализируемого показателя.



**Рисунок 4** – Анализ выживаемости пациентов при формировании «муфт»

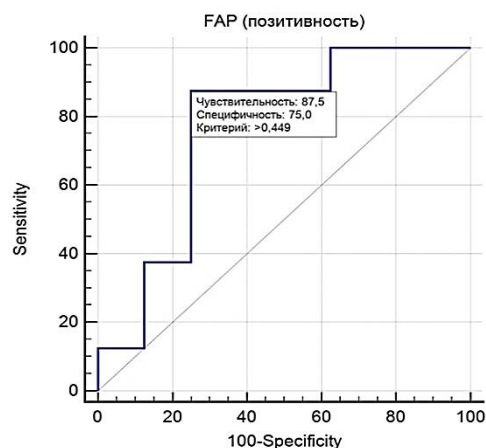


**Рисунок 5** – Анализ выживаемости пациентов с учётом выраженности экспрессии TIMP1 в эпителиальном компоненте опухоли



**Рисунок 6** – Анализ выживаемости пациентов с учётом характера экспрессии TIMP1 в стромальном компоненте опухоли

При построении ROC-кривой (рис. 7) выявлен диагностический порог уровня общей позитивности маркера FAP как предиктора раковой эмболии ( $>0,449$ ,  $AUC=0,766$ ,  $p=0,0464$ ) с высокой чувствительностью (87,5%) и специфичностью (75%).



**Рисунок 7** – Пороговое значение экспрессии маркера FAP для прогноза опухолевой эмболии

## **Выводы.**

1. Установлена взаимосвязь между наличием и выраженностью эластических «муфт» вокруг артерий с опухолевой эмболией.
2. Установлена взаимосвязь экспрессии ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (TIMP1) с опухолевой эмболией
3. Установлена взаимосвязь показателя общей позитивности экспрессии маркера белка рак-ассоциированных фибробластов (FAP) с опухолевой эмболией.
4. Все выше указанные показатели могут служить прогностическими критериями опухолевой эмболии и оцениваться как предикторы неблагоприятного прогноза для пациента в виду снижения показателя выживаемости.

*M. D. Vorobel, M. A. Derevyanko\**

## **COLORECTAL CANCER: PREDICTORS OF TUMOR EMBOLY**

*Tutor: assistant S. N. Rjabceva*

*Department of Pathology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*\*Departments of Pathology,*

*\*Institute of Physiology, Minsk*

## **Литература**

1. Недзведзь, М.К. и др. Патологическая анатомия: учебное пособие / М.К. Недзведзь, Е.Д. Черствый. – Минск: Выш.школа, 2011. – 640с.
2. Human Subperitoneal Fibroblast and Cancer Cell Interaction Creates Microenvironment That Enhances Tumor Progression and Metastasis / Kojima M, Higuchi Y, Yokota M, et al. // PLOS ONE. – Soroku Yagihashi, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan – 2014. – vol. 9 – p. 1-11.
3. Spread of tumor microenvironment contributes to colonic obstruction through subperitoneal fibroblast activation in colon cancer / Kojima M, Higuchi Y, Yokota M, et al. // Japan Society for the Promotion of Science. – 2015. – vol. 106. - №4 – p. 466-474.
4. Tumor budding in colorectal carcinoma assessed by cytokeratin immunostaining and budding areas: Possible involvement of c-Met / Satoh K, Nimura S, Aoki M, et al. // – ResearchGate. – Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan; Research Center for Advanced Molecular Medicine, Fukuoka University, Japan – 2014. – vol. 105 - №11 – p. 1487-1495.
5. Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: advantages and disadvantages / Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, et al. // Am J Physiol Cell Physiol 306. – 2014. – p. 621-633.
6. Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: the Ontario, Canada, experience and beyond / Dawson H, Kirsch R, Drima D, et al. // Frontiers in oncology. – Kieran Sheahan, ST Vincent's University Hospital, Ireland. – 2015. – vol. 4. – p. 1-6.