






Пухлинне брунькування як критерій прогнозу колоректального раку

I. I. Яковцова ^{1,A,E,F}, V. M. Чеверда ^{3,A,E}, O. V. Долгая ^{1,A,E}, A. S. Якименко ^{2,B,D},
I. V. Івахно ^{1,C,D}

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна,
³Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
пухлинне
брунькування,
колоректальний
рак,
рецидивування,
прогноз.

Патологія. 2021.
Т. 18, № 3(53).
С. 346-351

***E-mail:**
docpathomorph@
gmail.com

У структурі смертності від злоякісних новоутворень (ЗН) колоректальному раку (КРР) належить друге місце після ЗН дихальної системи. Один із найбільш значущих критеріїв прогнозу КРР – пухлинне брунькування (ПБ), але його досі широко не застосовують у клінічній практиці.

Мета роботи – оцінювання прогностичного значення ПБ для рецидивування та настання летального наслідку у хворих на КРР IIA, IIIB стадій (pT3N0-2M0) при рівному співвідношенні пухлин за диференціюванням у групах дослідження.

Матеріали та методи. У I групу включили первинні КРР без рецидивування; в середньому безрецидивний період тривав 5 років ($62,5 \pm 16,5$ місяця). II група – первинні КРР із рецидивуванням: IIA – з рецидивами впродовж 5 років після видалення пухлини, що не призвели до летального наслідку; IIIB – із виникненням рецидиву та летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу протягом 5 років після видалення первинної пухлини. Досліджували мікропрепарати КРР, що виготовлені за стандартною методикою та забарвлені гематоксиліном та еозинном.

Результати. Пухлинне брунькування виявили в 46,66 % (28/60) КРР pT3N0-2M0. Визначили пряму залежність між диференціюванням КРР і наявністю ПБ ($p < 0,05$), але ПБ не визначало диференціювання КРР. Виявили статистично значущу залежність між ПБ КРР і метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли ($p < 0,001$). Метастазування асоціювалося з 3 ст. ПБ, відсутність метастазування характерна для КРР без ПБ.

Визначили тенденцію до більшої кількості випадків КРР IIA–IIIB стадій із ПБ 3 ст. серед рецидивних КРР порівняно з нерезидивними передусім через пацієнтів підгрупи IIIB. Встановили зворотну кореляційну залежність між ступенем ПБ і терміном виникнення рецидиву ($p < 0,05$). ПБ у центральних відділах КРР супроводжувалося наявністю та більшим ступенем ПБ у периферичних зонах ($p < 0,05$); це можна враховувати під час біопсії КРР.

Висновки. Пухлинне брунькування – прогностичний критерій метастазування та терміну рецидивування КРР pT3N0-2M0, характерний здебільшого для пухлин пацієнтів із рецидивуванням і летальним наслідком при рівному співвідношенні пухлин за диференціюванням.

Key words:
tumor budding,
colorectal cancer,
recurrence,
prognosis.

Pathologia
2021; 18 (3), 346-351

Tumor budding as a prognostic criterion of colorectal cancer

I. I. Yakovtsova, V. M. Cheverda, O. V. Dolhaia, A. S. Yakymenko, I. V. Ivakhno

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of mortality among cancers after malignant tumors of respiratory system. One of the most significant prognostic features of CRC is tumor budding (TB), which isn't widely implemented in clinical practice.

The aim of this research: to find the prognostic criteria of recurrence and lethal outcome of CRR IIA and IIIB stages (pT3N0-2M0), the ratio of tumors with certain differentiation in groups of research was taken equal.

Material and methods. The group I was formed from primary CRC without recurrences. The main relapse-free survival time was 5 years (62.5 ± 16.5 months). The II group – primary CRC with recurrences; IIA – with recurrences during 5 years from the moment when the tumor was removed, without fatal outcome; IIIB – with recurrences and lethal outcome from generalization of tumor process during 5 years from the moment when the tumor was removed. The microslides of CRC were made by using the standard methods.

Results. TB was identified in 46.66 % (28/60) of CRC pT3N0-2M0. The direct relationship between tumor grade and presence of TB was found ($P < 0.05$), but TB didn't define differentiation of the CRC. There was a statistically significant relationship between TB and metastatic spreading of CRC to regional lymph nodes ($P < 0.001$). Metastasis was associated with 3 stage of TB, absence of metastasis was typical for CRC without TB.

The tendency was found in a larger number of cases of the CRC with TB 3 stage among recurring CRC compared with CRC without recurrence, mainly due to the IIIB group of the research. Inverse correlation between TB stage and time of recurrence appearance was found ($P < 0.05$). TB in central tumor sites was followed by presence and higher stage of TB in peripheral tumor sites ($P < 0.05$), that can be taken into account during biopsies of CRC.

Conclusions. TB is a prognostic criterion of metastasis and time of recurrence appearance for CRC pT3N0-2M0, which is mostly typical for tumors in patients with recurrences and lethal outcome at the taken equal ratio of tumors by differentiation.

Опухолевое почкование как критерий прогноза колоректального рака

И. И. Яковцова, В. М. Чеверда, О. В. Долгая, А. С. Якименко, И. В. Ивахно

В структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗН) колоректальный рак (КРР) занимает второе место после ЗН дыхательной системы. Один из наиболее значимых критериев прогноза КРР – опухолевое почкование (ОП), но его до сих пор широко не применяют в клинической практике.

Цель работы – оценка прогностического значения ОП для рецидивирования и летального исхода у больных КРР IIA, IIIB стадий (pT3N0-2M0) при равном соотношении опухолей по дифференцировке в группах исследования.

Материалы и методы. В I группу включили первичные КРР без рецидивирования; в среднем безрецидивный период составил 5 лет (62,5 ± 16,5 месяца). II группа – первичные КРР с рецидивированием: IIA – с рецидивами в течение 5 лет после удаления опухоли, которые не привели к летальному исходу; IIB – с появлением рецидива и летальным исходом от генерализации опухолевого процесса в течение 5 лет после удаления первичной опухоли. Исследовали микропрепараты КРР, изготовленные по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином.

Результаты. Опухолевое почкование выявлено в 46,66 % (28/60) КРР pT3N0-2M0. Установлена прямая зависимость между дифференцировкой КРР и наличием ОП ($p < 0,05$), однако ОП не определяло дифференцировку КРР. Установлена статистически значимая зависимость между ОП КРР и метастазированием в регионарные лимфатические узлы ($p < 0,001$). Метастазирование ассоциировалось с 3 ст. ОП, отсутствие метастазирования характерно для КРР без ОП. Отмечена тенденция к большему количеству случаев КРР IIA–IIIB стадий с ОП 3 ст. среди рецидивирующих КРР по сравнению с нерезидивирующими преимущественно из-за пациентов подгруппы IIB. Определена обратная корреляционная зависимость между степенью ОП и сроком появления рецидива ($p < 0,05$). ОП в центральных отделах КРР сопровождалось наличием и большей степенью ОП в периферических зонах ($p < 0,05$); это можно учитывать при биопсии КРР.

Выводы. ОП – прогностический критерий метастазирования и срока рецидивирования КРР pT3N0-2M0, более присущ опухолям пациентов с рецидивированием и летальным исходом при равном соотношении опухолей по дифференцировке.

Ключевые слова:
опухолевое почкование, колоректальный рак, рецидивирование, прогноз.

Патология. 2021.
Т. 18, № 3(53).
С. 346-351

Колоректальный рак (КРР) – одне з найбільш поширених злоякісних новоутворень в Україні та світі [1]. Прогноз перебігу КРР залежить передусім від повноти видалення пухлини та стадії захворювання [2]. Але рецидивування та частота настання летального наслідку істотно відрізняються залежно від стадії згідно з системою TNM [3]. Окремі гістологічні та молекулярно-біологічні ознаки можуть відігравати важливу роль у визначенні клінічної поведінки пухлини та відділеного прогнозу захворювання [4]. Додаткові прогностичні фактори можуть дати змогу визначити пацієнтів високого та низького ризику, особливо за відсутності метастазів у лімфатичні вузли та проростання кишкової стінки, а це принципово щодо необхідності та обсягу ад'ювантної терапії, персоналізованого підходу до лікування пацієнтів.

Один із найважливіших критеріїв прогнозу КРР – пухлинне брунькування (ПБ), або бутонізація. Визначення та затвердження терміну ПБ відбулось у 2016 р. на Міжнародній конференції ITBCC (International Tumor Budding Consensus Conference) [5]. ПБ визначають як наявність малих груп пухлинних клітин (менше ніж 5) або поодиноких клітин у стромі [5].

ПБ – незалежний прогностичний критерій ракових пухлин різної локалізації та гістогенезу [6]. Як прогностичний фактор ПБ включене до рекомендацій ВООЗ, Союзу міжнародного контролю раку (UICC), Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC) [6,7].

Для КРР ПБ є критерієм метастазування в лімфатичні вузли при pT1, виживаності при II стадії [5]. За даними van Wyk et al. [8], для КРР T1, T2 ПБ – єдина прогностична ознака пухлиннозалежної виживаності пацієнтів, а для КРР I–IV стадій ПБ – більш значущий прогностичний критерій виживаності пацієнтів, ніж T- і N-стадія. Високий ступінь ПБ асоціюється зі стадіями за TNM, венозною інвазією, слабкою запальною

інфільтрацією пухлини, зниженням виживаності пацієнтів [8].

Незважаючи на відомості щодо прогностичної значущості ПБ, цей морфологічний критерій досі широко не застосовують у клінічній практиці [6,9].

Мета роботи

Оцінювання прогностичного значення ПБ для рецидивування та настання летального наслідку у хворих на КРР IIA, IIIB стадій (pT3N0-2M0) при рівному співвідношенні пухлин за диференціюванням у групах дослідження.

Матеріали і методи дослідження

У централізованому патологоанатомічному відділенні КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» ХМР дослідили матеріал хірургічно видалених КРР і протоколи секцій хворих, які померли від КРР, за 2010–2020 рр. Із загальної кількості аутопсій (6635 випадків) розглянули результати пацієнтів, які померли від КРР, кількість спостережень – 321. Серед хворих, котрі померли від КРР у стаціонарі (321 випадок), 66,3 % вперше отримували лікування у клініці з приводу раку та його ускладнень. Смерть від рецидивів у хворих, яким пухлину видалили раніше, настала у 19,0 %; з-поміж них смерть від рецидиву в перший рік після видалення пухлини – 36,5 % випадків, у перші 2 роки – 67,0 %. Смерть від рецидивування після 5 років від видалення первинної пухлини зареєстрували у 24,5 %.

Обрали випадки КРР IIA та IIIB стадій, T3 за системою TNM, тобто з однаковим рівнем інвазії – проростанням м'язового шару кишкової стінки та інвазією в навколишню кишкову жирову клітковину

без проростання серозного шару, без метастазів у внутрішні органи.

Сформували дві групи дослідження. У I групу (n = 20) включили первинні КРР без рецидивування; у середньому період спостереження становив 5 років (62,5 місяця), найменше – 45 місяців, найбільше – 96 місяців. II група (n = 40) – первинні КРР із рецидивуванням (місцевими проявами чи появою метастазів), у межах якої розрізняли підгрупи: IIA (n = 20) – із рецидивами впродовж 5 років після видалення пухлини, що не призвели до летального наслідку, прогресування пухлинного процесу слабо виражене; IIB (n = 20) – із рецидивом і летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу протягом 5 років після видалення первинної пухлини.

Обрали та вилучили з архіву патологоанатомічного відділення мікропрепарати та блоки первинних КРР, повторно виготовили гістологічні препарати з забарвленням гематоксиліном та еозином за стандартною методикою.

У групах дослідження обрали аденокарциноми з однаковим співвідношенням пухлин за диференціюванням: по одному випадку КРР G1, по 14 випадків G2, по 5 випадків G3 у кожній із груп. 3-поміж зразків КРР були аденокарциноми без випадків муцинозних аденокарцином, медулярного, перстнеподібноклітинного, анапластичного, нейроендокринного раку.

Розрізняли 3 ступені пухлинного брунькування: ПБ 1 ст. характеризувалося наявністю ПБ в окремих полях зору, не перевищувало 4 в полі зору за методом «hotspot»; при 2 ст. кількість ПБ у полі зору становила 5–9; 3 ст. – понад 10. Поле зору – площа пухлини, що становить 0,785 мм².

У всіх випадках хворі на рак ободової кишки не отримували неoad'ювантну терапію, пацієнти з діагнозом рак прямої кишки cT3 одержували таке лікування згідно з рекомендаціями [10,11]. В усіх випадках проксимальний, дистальний і латеральний краї резекції видаленої кишки були вільні від пухлини.

Зв'язок між ознаками оцінювали за непараметричним критерієм χ^2 Пірсона з додатковим застосуванням поправки Єйтса при малих числових значеннях. Статистичний аналіз зв'язку між даними, що одержали, виконали за допомогою визначення коефіцієнта рангової кореляції γ (гамма). Різницю між групами визначили, розрахувавши непараметричний U-критерій Манна-Вітні. Статистично значущим вважали $p < 0,05$. Аналіз імовірності рецидивування протягом фіксованого часу оцінювали за процедурою Каплана-Меєра.

Результати

Серед досліджених КРР ділянки солідної будови або появу кластерів ракових клітин виявили в 92,85 % (39/42). Наявність цих ділянок характеризує G2 і G3 КРР, які треба оцінювати за ділянками пухлини з найнижчим ступенем диференціювання. Такі ділянки зниження диференціювання КРР частіше визначали на периферії в зонах фронтальної інвазії пухлини.

Дослідили феномен ПБ, що спостерігали в 46,66 % (28/60) випадків. Із них у 35,71 % визначили ПБ 1 ступеня, переважно в периферичних зонах інвазивного

росту. При ПБ 2 ступеня дискретні пухлинні кластери виявляли в кількох ділянках пухлини, вони часто наявні й у зонах інвазії, й у центральних зонах КРР.

Локалізація ПБ у 27 із 28 випадків – у фронтальній зоні інвазивного росту; серед цих 27 випадків локалізацію ПБ і в центральних відділах пухлини спостерігали в 81,5 % (22/27). Відсутність ПБ у центральних відділах супроводжувалася наявністю ПБ на периферії пухлини 1 ступеня в 66,6 % (4/6), 2 ступеня – у 33,4 % (2/6) випадків. ПБ 1 та 2 ст. у центральних відділах КРР здебільшого супроводжувалася наявністю та вищим ступенем ПБ на периферії. Виявили кореляційну залежність між наявністю ПБ у центральних відділах КРР і більшим ступенем ПБ на периферії ($\gamma = 0,807$, $p < 0,01$), а отже перитуморальне ПБ характеризувалося більшою інтенсивністю, ніж ПБ центральної локалізації, різниця вірогідна ($U_{\text{емп}} = 180,5$, $p < 0,05$).

Встановили залежність між наявністю ПБ (1–3 ст.) і диференціюванням пухлини ($\chi^2 = 7,55$, $p < 0,05$). Так, ПБ не виявили серед досліджених випадків КРР G1, при аденокарциномах G2 встановили в 40,46 % (17/42), при аденокарциномах G3 – у 73,3 % (11/15) спостережень. Отже, є пряма залежність між зниженням диференціювання пухлини та ПБ, тобто відокремлення ракових клітин від пухлинних комплексів із формуванням у раковій стромі дрібних пухлинних кластерів до 4 ракових клітин як одне зі свідчень зниження диференціювання раку. За даними, що наведені в таблиці 1, КРР G2 мали переважно 1 ступінь ПБ, а КРР G3 – 3 ступінь. ПБ 3 ст. асоціюється з КРР G3 ($\chi^2 = 6,9$, $p < 0,01$) (рис. 1).

Але ПБ не є ключовою характеристикою зниження диференціювання КРР. Так, поява солідного пухлинного росту, що відповідає низькому диференціюванню раку, часто не супроводжувалася формуванням ПБ. У всіх 42 випадках раку G2 є ділянки часткової втрати залозистих і кріброзних структур із появою солідних ділянок чи пухлинних комплексів, але ПБ не визначили у 59,5 % (25/42), а з 17 випадків, що мали ПБ, у 52,9 % (9/17) був 1 ступінь ПБ. Із 15 випадків КРР G3 ПБ не виявили в 26,6 % (4/15) спостережень, у 2 випадках – 1 ступеня. Отже, не виявили залежність між ступенем ПБ і диференціюванням КРР (χ^2 з поправкою Єйтса = 6,6, $p = 0,3$). Не встановили статистично значущу залежність між відсутністю ПБ або 1 його ступенем і диференціюванням КРР G1 ($\chi^2 = 2,7$, $p = 0,1$ та χ^2 з поправкою Єйтса = 0, $p = 1$ відповідно).

Доведено, що ПБ характеризує клінічну поведінку КРР. Так, ПБ більш характерне для КРР із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли ($\chi^2 = 25,9$, $p < 0,001$). ПБ не виявили в 18,5 % (5/27) випадків КРР, що метастазують, та 81,8 % (27/33) спостережень без метастазів ($p < 0,001$); 3 ст. ПБ виявили в 29,6 % (8/27) випадків КРР, що метастазують, не зареєстрували для КРР без метастазів ($p < 0,001$).

Оцінюючи ПБ у групах дослідження, не виявили різницю за цим критерієм, але спостерігали тенденцію до більшої кількості випадків КРР із ПБ 3 ст. у II групі, здебільшого в підгрупі IIB. За даними таблиці 2, ПБ 0 ступеня зафіксували в 65 % (13/20) випадків I групи, 47 % (19/40) – II групи; 3 ступінь ПБ серед КРР

I групи – 5,0 % (1/20) випадків, II – 17,5 % (7/40), IIB підгрупи – 20,0 % (4/20).

У II групі дослідження розрізняли підгрупи рецидивних КРР без летального наслідку (IIA) та з ним (IIB). За даними рис. 2, термін виникнення рецидиву в пацієнтів IIB підгрупи менший ($p = 0,01$), у середньому – $13,8 \pm 1,9$ місяця та $23,9 \pm 3,1$ місяця відповідно в підгрупах.

Під час дослідження ступеня ПБ залежно від терміну появи рецидиву виявили зворотний кореляційний зв'язок ($\gamma = -0,534$, $p < 0,01$). Отже, чим вищий ступінь ПБ, тим більша ймовірність раннього рецидивування.

Обговорення

Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю та ступенем центрального ПБ і ступенем перитуморального ПБ ($p < 0,05$). Тобто центральне ПБ супроводжувалось ПБ на периферії КРР та було вираженішим порівняно з центральними відділами. Це можна брати до уваги під час дослідження біопсії КРР. Наявність ПБ у біоптаті, що взятий із центральної зони КРР, – свідчення вірогідно високого рівня ПБ на периферії пухлини. Отже, ПБ у біоптатах можна вважати одним із несприятливих факторів прогнозу КРР [12, 13].

У результаті дослідження встановили тенденцію до меншого ступеня ПБ у КРР, що не рецидивували, а найбільший рівень ПБ більш притаманний для КРР із рецидивуванням і летальним наслідком, але немає статистично значущої різниці між групами дослідження за цим показником. Це пов'язано з однаковою кількістю КРР G1, G2, G3 у групах дослідження та прямою залежністю між ступенями диференціювання та наявністю ПБ. Отже, твердження інших авторів щодо впливу ПБ на клінічну поведінку можна вважати дійсним [6, 12, 14]. Результати дослідження збігаються з даними фахової літератури щодо залежності між ПБ і метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли [6, 14].

Диференціювання КРР, безумовно, пов'язане з ПБ, адже здатність ракових клітин до відокремлення від великих пухлинних комплексів, формування окремих кластерів і власного мікрооточення, високий потенціал інвазивного росту – характеристики раку високого ступеня злоякісності, а тому слабшого диференціювання. Bronsert et al. [15] у результаті дослідження серійних зрізів і 3D реконструювання КРР різних гістотипів довели, що ПБ – динамічний процес, якому передують формування в зонах інвазивного росту перстнеподібних випинань, що складаються з численних ракових клітин, від яких надалі відокремлюються клітини як окремі кластери. Під час дослідження мікропрепаратів може скластися хибне уявлення щодо появи ПБ, які насправді є тяжкими ракових клітин, невідокремлених від основного масиву пухлини [12, 14]. Так звані низькодиференційовані пухлинні кластери (НПК) визначають як малі групи ракових клітин (≥ 5) без формування залозистих структур, вони є одним із критеріїв зниження диференціювання КРР та, як і ПБ, мають важливіше прогностичне значення, ніж ступінь диференціювання КРР [14].

Об'єктивне підтвердження факту спільності процесів диференціювання, формування НПК і ПБ

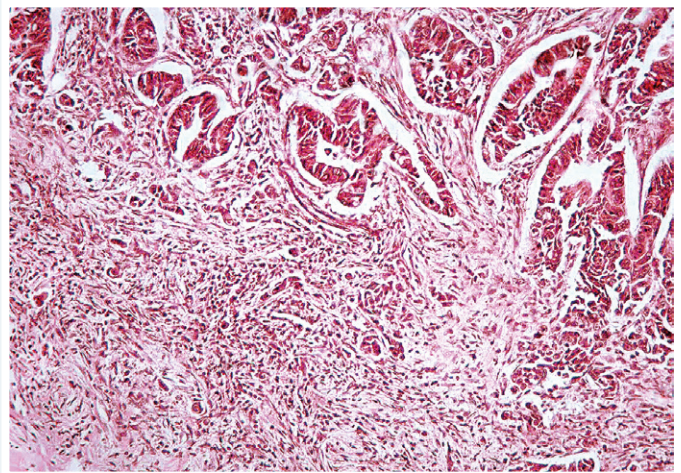


Рис. 1. Аденокарцинома G3 із пухлинним брукнуванням 3 ст. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. $\times 100$.

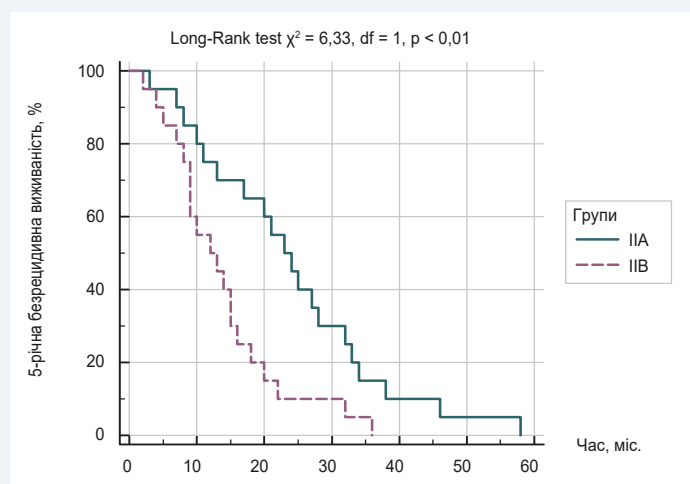


Рис. 2. Безрецидивна виживаність пацієнтів IIA та IIB підгруп.

Таблиця 1. Залежність між ПБ і диференціюванням КРР

Ступінь ПБ	G1, n = 3	G2, n = 42	G3, n = 15	Вірогідність
ПБ 0	3 (100,0 %)	25 (59,54 %)	4 (26,67 %)	$\chi^2 = 7,5$, $p < 0,05$
ПБ 1–3 ст.	0	17 (40,46 %)	11 (73,33 %)	
ПБ 0	3 (100,0 %)	25 (59,54 %)	4 (26,67 %)	χ^2 з поправкою Єйтса = 6,6, $p = 0,3$
ПБ 1 ст.	0	8 (19,04 %)	2 (13,33 %)	
ПБ 2 ст.	0	6 (14,28 %)	4 (26,67 %)	
ПБ 3 ст.	0	3 (7,14 %)	5 (33,33 %)	

Таблиця 2. Зв'язок між належністю КРР до груп дослідження та ступенем брукнування, диференціюванням КРР

Ознака	I група, n = 20	II група, n = 40		Вірогідність
		IIA, n = 20	IIB, n = 20	
ПБ 0	13 (65 %)	10 (50 %)	9 (45 %)	$\chi^2 = 2,96$, $p = 0,81$
ПБ 1 ст.	3 (15 %)	3 (15 %)	4 (20 %)	
ПБ 2 ст.	3 (15 %)	4 (20 %)	3 (15 %)	
ПБ 3 ст.	1 (5 %)	3 (15 %)	4 (20 %)	
G1	1 (5 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	χ^2 з поправкою Єйтса = 0,95, $p = 0,9$
G2	14 (70 %)	14 (70 %)	14 (70 %)	
G3	5 (25 %)	5 (25 %)	5 (25 %)	

– виявлена статистично значуща залежність між наявністю ПБ і диференціюванням КРР ($p < 0,05$), а також асоціація КРР G3 із ПБ 3 ст. ($p < 0,01$). Але не встановили залежність між ступенем ПБ і диференціюванням КРР, між відсутністю ПБ або його 1 ступенем і диференціюванням КРР G1; це спростовує думку щодо відсутності різниці між ПБ і високим ступенем диференціювання КРР.

За отриманими даними, ПБ слід вважати значущим критерієм терміну появи рецидиву поза залежністю від диференціювання та наслідку захворювання.

Висновки

1. Пухлинне брунькування виявили в 46,66 % (28/60) КРР ІІА–ІІІВ стадій (рТ3N0–2M0).

2. Визначили пряму залежність між наявністю ПБ і диференціюванням КРР ($p < 0,05$), але ПБ не визначає диференціювання КРР. ПБ потрібно враховувати як окремий прогностичний фактор захворювання.

3. Встановили статистично значущу залежність між ПБ КРР ІІА–ІІІВ стадій і метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли ($p < 0,001$). Метастазування асоціювалося з 3 ст. ПБ, відсутність метастазування характерна для КРР без ПБ.

4. Виявили тенденцію до більшої кількості випадків КРР ІІА–ІІІВ стадій із ПБ 3 ст. серед рецидивних КРР порівняно з нерезидивними передусім через пацієнтів із рецидивом і летальним наслідком. Визначили зворотну кореляційну залежність між ступенем ПБ і терміном появи рецидиву ($p < 0,01$).

5. Встановили кореляційну залежність між наявністю ПБ у периферичних зонах КРР ІІА–ІІІВ стадій та наявністю ПБ у центральних відділах ($p < 0,01$), показано вищий ступінь ПБ на периферії КРР порівняно з центральними ділянками ($p < 0,05$); це можна враховувати під час біопсії КРР.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні ПБ на молекулярно-генетичному рівні для пошуку прогностичних критеріїв КРР.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2021

Прийнято до друку / Accepted: 21.09.2021

Відомості про авторів:

Яковцова І. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1027-9215](https://orcid.org/0000-0002-1027-9215)

Чеведа В. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3911-887X](https://orcid.org/0000-0002-3911-887X)

Долгая О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4026-3580](https://orcid.org/0000-0002-4026-3580)

Якименко А. С., асистент каф. загальної та клінічної патології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2736-4117](https://orcid.org/0000-0002-2736-4117)

Івахно І. В., канд. мед. наук, асистент каф. патологічної анатомії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5229-0068](https://orcid.org/0000-0002-5229-0068)

Information about authors:

Yakovtsova I. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Cheverda V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Dolhaia O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Yakymenko A. S., Assistant of the Department of General and Clinical Pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Ivakhno I. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Сведения об авторах:

Яковцова И. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Чеведа В. М., д-р мед. наук, профессор каф. хирургии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Долгая О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Якименко А. С., ассистент каф. общей и клинической патологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Ивахно И. В., канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Список літератури

- Mattiuzzi C., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of Translational Medicine*. 2019. Vol. 7, Iss. 21. P. 609. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.91>
- Poornakala S., Prema N. S. A study of morphological prognostic factors in colorectal cancer and survival analysis. *Indian Journal of pathology & microbiology*. 2019. Vol. 62, Iss. 1. P. 36-42. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_91_18
- Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence / T. Konishi, Y. Shimada, L. H. Lee et al. *The American journal of surgical pathology*. 2018. Vol. 42, Iss. 6. P. 705-714. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001059>
- Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1,834 Chinese patients with Stage I-IV colorectal cancer / T. A. Guo, Y. C. Wu, C. Tan et al. *International journal of cancer*. 2019. Vol. 145, Iss. 6. P. 1625-1634. <https://doi.org/10.1002/ijc.32489>
- Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 / A. Lugli, R. Kirsch, Y. Ajioka et al. *Modern pathology*. 2017. Vol. 30, Iss. 9. P. 1299-1311. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
- Tumour budding in solid cancers / A. Logi, I. Zlobec, M. D. Berger et al. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020. Vol. 18, Iss. 2. P. 101-115. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0422-y>
- The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra et al. *Histopathology*. 2020. Vol. 76, Iss. 2. P. 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- The Relationship Between Tumor Budding, Tumor Microenvironment, and Survival in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer / H. C. Van Wyk, A. Roseweir, P. Alexander et al. *Annals of surgical oncology*. 2019. Vol. 26, Iss. 13. P. 4397-4404. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07931-6>
- Lino-Silva L. S., Salcedo-Hernández R. A., Gamboa-Domínguez A. Tumour budding in rectal cancer. A comprehensive review. *Contemporary oncology*. 2018. Vol. 22, Iss. 2. P. 61-74. <https://doi.org/10.5114/wo.2018.77043>
- Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / G. Argilés, J. Taberner, R. Labianca et al. *Annals of oncology*. 2020. Vol. 31, Iss. 10. P. 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>

- [11] The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer / J. D. Vogel, C., Eskicioglu M. R. Weiser et al. *Diseases of the colon and rectum*. 2017. Vol. 60, Iss. 10. P. 999-1017. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000926>
- [12] Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT / A. D. Grigore, M. K. Jolly, D. Jia et al. *Journal of clinical medicine*. 2016. Vol. 5, Iss. 5. P. 51. <https://doi.org/10.3390/jcm5050051>
- [13] Intra-tumoral budding in preoperative biopsy specimens predicts lymph node and distant metastasis in patients with colorectal cancer / O. T. Giger, S. C. Comtesse, A. Lugli et al. *Modern pathology*. 2012. Vol. 25, Iss. 7. P. 1048-1053. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.56>
- [14] The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging / M. B. Amin, F. L. Greene, S. B. Edge et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017. Vol. 67, Iss. 2. P. 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [15] Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer-host interface / P. Bronsert, K. Enderle-Ammour, M. Bader et al. *The Journal of pathology*. 2014. Vol. 234, Iss. 3. P. 410-422. <https://doi.org/10.1002/path.4416>

References

- [1] Mattiuzzi, C., Sanchis-Gomar, F., & Lippi, G. (2019). Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of translational medicine*, 7(21), 609. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.91>
- [2] Poornakala, S., & Prema, N. S. (2019). A study of morphological prognostic factors in colorectal cancer and survival analysis. *Indian journal of pathology & microbiology*, 62(1), 36-42. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_91_18
- [3] Konishi, T., Shimada, Y., Lee, L. H., Cavalcanti, M. S., Hsu, M., Smith, J. J., Nash, G. M., Temple, L. K., Guillem, J. G., Paty, P. B., Garcia-Aguilar, J., Vakiani, E., Gonen, M., Shia, J., & Weiser, M. R. (2018). Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence: An In-Depth Comparative Analysis of Invasive-Front Prognostic Markers. *The American journal of surgical pathology*, 42(6), 705-714. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001059>
- [4] Guo, T. A., Wu, Y. C., Tan, C., Jin, Y. T., Sheng, W. Q., Cai, S. J., Liu, F. Q., & Xu, Y. (2019). Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1,834 Chinese patients with Stage I-IV colorectal cancer. *International journal of cancer*, 145(6), 1625-1634. <https://doi.org/10.1002/ijc.32489>
- [5] Lugli, A., Kirsch, R., Ajioka, Y., Bosman, F., Cathomas, G., Dawson, H., El Zimaity, H., Fléjou, J. F., Hansen, T. P., Hartmann, A., Kakar, S., Langner, C., Nagtegaal, I., Puppa, G., Riddell, R., Ristimäki, A., Sheahan, K., Smyrk, T., Sugihara, K., Terris, B., ... Quirke, P. (2017). Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern pathology*, 30(9), 1299-1311. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
- [6] Lugli, A., Zlobec, I., Berger, M. D., Kirsch, R., & Nagtegaal, I. D. (2021). Tumour budding in solid cancers. *Nature reviews. Clinical oncology*, 18(2), 101-115. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0422-y>
- [7] Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [8] Van Wyk, H. C., Roseweir, A., Alexander, P., Park, J. H., Horgan, P. G., McMillan, D. C., & Edwards, J. (2019). The Relationship Between Tumor Budding, Tumor Microenvironment, and Survival in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. *Annals of surgical oncology*, 26(13), 4397-4404. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07931-6>
- [9] Lino-Silva, L. S., Salcedo-Hernández, R. A., & Gamboa-Domínguez, A. (2018). Tumour budding in rectal cancer. A comprehensive review. *Contemporary oncology*, 22(2), 61-74. <https://doi.org/10.5114/wo.2018.77043>
- [10] Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., Laurent-Puig, P., Quirke, P., Yoshino, T., Taieb, J., Martinelli, E., Arnold, D., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 31(10), 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
- [11] Vogel, J. D., Eskicioglu, C., Weiser, M. R., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2017). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Diseases of the colon and rectum*, 60(10), 999-1017. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000926>
- [12] Grigore, A. D., Jolly, M. K., Jia, D., Farach-Carson, M. C., & Levine, H. (2016). Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. *Journal of clinical medicine*, 5(5), 51. <https://doi.org/10.3390/jcm5050051>