

Патоморфологічні особливості запального інфільтрату в інвазивному колоректальному раку

С. І. Тертишний^{A,C,D,E,F}, О. Г. Чуча^{B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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:
інвазивний
колоректальний
рак, запальне
мікрооточення,
патоморфологія.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 1(63).
С. 12-18

Мета роботи – дослідити патоморфологічні особливості та вираженість запальної інфільтрації в колоректальних раках.

Матеріали і методи. Здійснили морфологічне дослідження операційного та біопсійного матеріалу від пацієнтів з аденокарциною товстої кишки різних ступенів диференціювання ($n = 38$) та муцинозною аденокарциною ($n = 7$). Гістологічні препарати дослідили морфологічно, виконали морфометричний аналіз. Результати дослідження опрацьовано з використанням методів описової статистики, для кількісних змінних обчислено медіану (Me). Статистичну значущість різниці між параметрами оцінювали за U-критерієм Манна-Вітні.

Результати. Встановлено, що карцинома кишки розвивалася на фоні хронічного запалення. У залозах часто визначали явища дисплазії, що поступово посилювалися з наближенням до пухлинної тканини. У мікрооточенні пухлини виявлено клітини імунної системи: лімфоцити, макрофаги, плазмочити, клітини мієлоїдної лінії диференціювання. Якщо не виникали деструктивні зміни пухлинної тканини, в запальному мікрооточенні переважали лімфоцити та макрофаги. В умовно стандартизованому полі зору (УСПЗ; 100×100 мкм) кількість клітин становила 77,50 (72,25; 84,25), у краях резекції – 12,50 (9,00; 16,00). Розвиток некротичних змін спричиняв зміну клітинного складу із суттєвим збільшенням клітин мієлоїдного ряду. У трьох випадках в запальному (переважно перитуморальному) інфільтраті виявлено чимало еозинофілів – на рівні 14,5 (11,00; 18,00) в УСПЗ. Інвазивний ріст пухлини з проростанням в м'язовий шар супроводжувався зниженням запальної інфільтрації. Кількість клітин в УСПЗ становила 49,70 (43,50; 54,80). У разі проростання пухлини на всю товщу стінки кишки на межі з жировою клітковиною кількість клітин в УСПЗ становила 28,5 (21,45; 33,75). Муцинпродукувальна карцинома характеризувалася меншою інтенсивністю запального інфільтрату. Кількість клітин в УСПЗ у власній пластинці слизової оболонки при муцинпродукувальній карциномі становила 42,40 (35,65; 48,55). На межі з м'язовим шаром і при інвазії в товщу стінки кишки кількість клітин запального інфільтрату зменшувалася, становила 26,5 (18,90; 32,40) і 18,75 (14,00; 22,30) відповідно. У ділянках виражених склеротичних змін запальну інфільтрацію не виявлено. Проростання пухлини в жирову клітковину супроводжувалося слабо вираженим дифузним запальним інфільтратом у навколишніх тканинах – на рівні 12,50 (7,40; 16,45) клітин в УСПЗ.

Висновки. Запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки кишки при колоректальній карциномі представлена лімфоцитами, макрофагами, плазмочитами та клітинами мієлоїдної лінії диференціювання, максимально виражена у власній пластинці слизової оболонки. Інвазія аденокарциноми в м'язовий шар і проростання всієї стінки кишки супроводжується зниженням перитуморозної запальної інфільтрації. Муцинпродукувальна карцинома характеризується меншою інтенсивністю запального інфільтрату порівняно з тубулярною аденокарциною.

Keywords:
colorectal
cancer, tumor
microenvironment,
pathomorphology.

Pathologia.
2025;22(1):12-18

Pathomorphological features of inflammatory infiltrate in colorectal cancer

S. I. Tertyshnyi, O. H. Chucha

Aim: to investigate the pathomorphological features and severity of inflammatory infiltration in colorectal cancers.

Materials and methods. A morphological study of surgical and biopsy material of patients with colon adenocarcinoma of various degrees of differentiation ($n = 38$) and mucinous adenocarcinoma ($n = 7$) was performed. Histological specimens were examined morphologically with morphometric analysis. The results were processed by descriptive statistics by calculating the median (Me) for quantitative variables. The statistical significance of the difference between the parameters was evaluated based on the Mann-Whitney U test.

Results. It was found that intestinal carcinoma developed on the background of chronic inflammation. Dysplasia was often detected in the glands, gradually increasing with an approach to the tumor tissue. In the tumor's microenvironment, there were cells of the immune system: lymphocytes, macrophages, plasma cells, and cells of the myeloid lineage. In the absence of destructive changes in the tumor tissue, lymphocytes and macrophages predominated in the inflammatory microenvironment. In the conditionally standardized field of view of $100 \times 100 \mu\text{m}$ (CSFV), the number of cells was 77.50 (72.25; 84.25), in the edges of the resection – 12.50 (9.00; 16.00). The development of necrotic changes led to a change in cellular representation with a significant increase in myeloid cells. In 3 cases, a significant number of eosinophils was found in the inflammatory, mainly peritumoral infiltrate, at the level of 14.5 (11.00; 18.00) in the CSFV. Invasive tumor growth with penetration into the muscle layer was accompanied by a decrease in inflammatory infiltration. The number of cells in the CSFV was 49.70 (43.50; 54.80). When the tumor invaded the entire thickness of the intestinal wall at the border with adipose tissue, the number of cells in the CSFV was 28.50 (21.45; 33.75). Mucin-producing carcinoma was characterized by a lower intensity of inflammatory infiltrate.

The number of cells in the CSFV in the mucosal lamina propria in mucin-producing carcinoma was 42.40 (35.65; 48.55). At the border with the muscular layer and in case of invasion into the intestinal wall thickness, the number of inflammatory infiltrate cells decreased and amounted to 26.50 (18.90; 32.40) and 18.75 (14.00; 22.30), respectively. In areas of severe sclerotic changes, inflammatory infiltration was not detected. Tumor invasion into adipose tissue was accompanied by a mild diffuse inflammatory infiltrate in the surrounding tissues, at the level of 12.50 (7.40; 16.45) cells in the CSFV.

Conclusions. The inflammatory infiltration in the intestinal mucosa in colorectal carcinoma is represented by lymphocytes, macrophages, plasma cells and cells of myeloid lineage and is maximally expressed in the intestinal mucosa. Invasion of the adenocarcinoma into the muscle layer and invasion of the entire intestinal wall is accompanied by a decrease in peritumor inflammatory infiltration. Mucin-producing carcinoma is characterized by a lower intensity of inflammatory infiltrate compared to tubular adenocarcinoma.

Колоректальний рак (КРР) – одна з найпоширеніших форм онкологічної патології, характеризується неухильним зростанням показників захворюваності, значною частотою розвитку рецидивів і раннім метастазуванням [1,2].

Розуміння механізмів канцерогенезу дає змогу досліджувати клінічні та морфологічні патерни пухлини, пов'язані з інвазивним ростом пухлини та розвитком лімфогенного метастазування. Нині відомі багато молекулярно-біологічних і генетичних маркерів, що беруть участь у розвитку КРР, зумовлюючи клінічний перебіг хвороби та її прогресування. Спочатку виникнення КРР пов'язували з генетичною схильністю, проте згодом довели, що здебільшого він виникає спорадично. Нині як критичний фактор прогресування раку визначено запалення, оскільки чимало пухлин виникають у місцях інфікування, хронічного подразнення та запалення [3].

Мікрооточення пухлини, яке складається переважно з запальних клітин, визначають як обов'язковий елемент неопластичного процесу, що спричиняє розвиток проліферації, виживання та міграцію клітин пухлини. Водночас роль клітин запального інфільтрату досить суперечлива. Так, у частині досліджень показано, що зменшення кількості нейтрофілів зумовлює ріст пухлини та посилення її агресивності [4]. Тому вважають, що наявність вираженого запального інфільтрату в зоні пухлини є сприятливим прогностичним фактором при раку товстої та прямої кишок. Виражене параканкрозне запалення може бути ознакою адекватної відповіді організму на пухлину. Втім, за даними інших дослідників, нейтрофіли спричиняють розвиток раку шляхом взаємодії з іншими імунними клітинами. Вони інгібують Т-клітини, що інфільтрують карциному товстої кишки, через опосередковану матриксною металопротеїназою активацію трансформувального фактора β (TGF β) [5].

Також суперечливою залишається роль макрофагів, асоційованих із пухлиною. Згідно з сучасними даними, макрофаги відіграють важливу роль у пухлинному мікрооточенні, спричиняють розвиток пухлини, але й сприяють протипухлинному захисту, впливаючи на протипухлинний імунітет [6,7].

Беручи до уваги неоднозначну роль запалення у канцерогенезі, а також розробку сучасних терапевтичних стратегій, спрямованих на запальне мікрооточення пухлини, дослідження запальних змін при злоякісних новоутвореннях товстої кишки є актуальним завданням теоретичної і практичної медицини.

Мета роботи

Дослідити патоморфологічні особливості та вираженість запальної інфільтрації в колоректальних раках.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили морфологічне дослідження операційного та біопсійного матеріалу від пацієнтів із колоректальним раком. Після фіксації матеріалу в 10 % рН-нейтральному формаліні протягом 24–48 годин матеріал обробляли за стандартною методикою та заливали в парафін. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 4–5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином. Морфологічне дослідження здійснили за допомогою світлового мікроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss). Гістологічні мікропрепарати фотографували цифровою камерою AxioCam MRc5 із програмою комп'ютерного опрацювання зображень «Відеотест – Морфологія 5.2.0.158».

Під час дослідження визначали належність пухлини до гістологічного типу. У 38 (84,21 %) хворих на колоректальний рак діагностовано аденокарциному товстої кишки різних ступенів диференціювання. Кількість операційного та біопсійного матеріалу – 17 і 21 спостереження відповідно. У 6 (15,78 %) випадках діагностовано муцинозну аденокарциному. Кількість операційного та біопсійного матеріалу – 2 і 4 спостереження відповідно.

Дослідження здійснили, дотримуючись всіх морально-етичних норм, затверджених українськими та міжнародними нормативними документами. Одержали дозвіл Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 9 від 12.10.2024 р.).

Під час гістологічного дослідження новоутворення оцінювали такі параметри: ступінь диференціювання пухлини, глибину інвазії в шари стінки кишки (в операційному матеріалі), наявність і ступінь вираженості запальної інфільтрації, наявність некротичних змін.

Ступінь некрозу оцінювали напівкількісно, розрізняли негативний (немає некротичних змін), осередковий (менше ніж 10 % площі пухлини), помірний (10–30 % площі пухлини) та обширний (понад 30 % площі пухлини) некроз.

У гістологічних препаратах обраховували клітини запального інфільтрату, асоційованого з пухлиною, і в краях резекції в умовно стандартизованому полі зору (УСПЗ, 100 × 100 мкм). Дослідили не менше ніж 10 полів зору в кожному випадку.

Результати опрацювали методами описової статистики з обчисленням медіани (Me) для кількісних

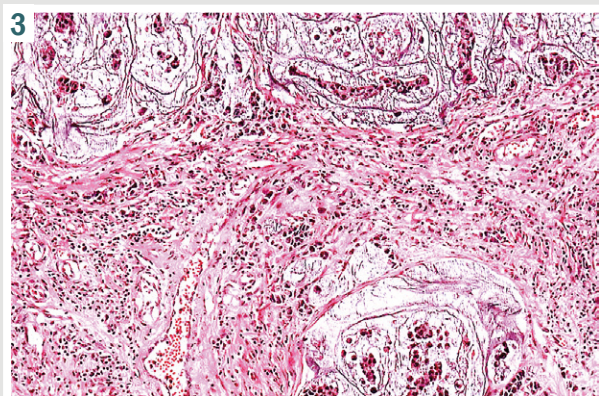
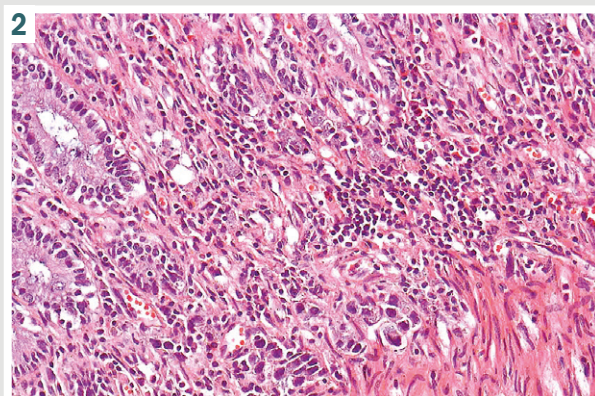
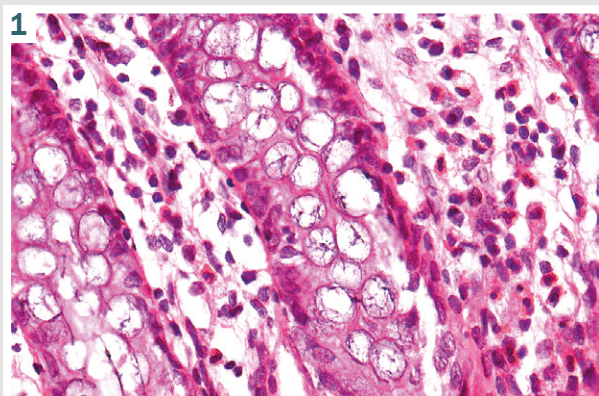


Рис. 1. Клітинний склад запальної інфільтрації слизової оболонки товстої кишки в краях резекції у пацієнта з аденокарциномою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 2. Низькодиференційований тип аденокарциноми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 200$.

Рис. 3. Муцинопродуквальна карцинома. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 100$.

змінних. Визначено інтерквантильний розмах (Q25; Q75). Статистичну значущість відмінностей між параметрами оцінювали за U-критерієм Манна-Вітні. Статистично значущими вважали відмінності на рівні 95 % ($p < 0,05$). Бази даних сформовано в електронних таблицях Microsoft Excel пакету Microsoft Office (Microsoft Corporation, США). У цій програмі обрахували показники, необхідні для описової статистики.

Для статистичного опрацювання даних також використано програмне забезпечення Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати

Гістологічно в усіх досліджених випадках карцинома кишки розвивалася на фоні хронічного запалення (коліту). Це діагностовано в операційному матеріалі в краях резекції. Напівкількісне оцінювання запальної інфільтрації дало змогу інтерпретувати виразність запалення як слабо виражену або помірну.

Залози кишки мали правильну орієнтацію та розташовувалися перпендикулярно до підслизового шару і м'язової пластинки. У міжзалозистому просторі визначили різні за ступенем вираженості набрякові зміни та клітинну інфільтрацію, що представлена лімфоцитами, плазмocyтами, макрофагами, нейтрофілами та незначною кількістю еозинофілів (рис. 1). Навіть беручи до уваги ділянки з вираженою клітинною інфільтрацією міжзалозистого простору, інтраепітеліальне ураження не визначено.

На межі з пухлиною визначено і помірно виражену, й значну запальну інфільтрацію, що поширювалася також на підслизовий і м'язовий шари. На поверхні слизової оболонки часто визначали ерозії з нашаруванням у цих ділянках фібрину з клітинним детритом. У залозах часто виявляли дисплазію, що поступово посилювалася з наближенням до пухлинної тканини. Поряд із цим у ділянках поза пухлиною, в залозах визначено атрофічні зміни, а товщина власної пластинки була неоднорідною, в міжзалозистій тканині виявлено ділянки склерозу.

У досліджених випадках вискодиференційований тип аденокарциноми характеризувався наявністю тубулярних ракових структур, які займали понад 95 % площі пухлинної паренхіми. При помірнодиференційованому типі відсоток тубулярних ракових структур варіював від 50 % до 95 % площі паренхіми раку. При низькодиференційованому типі, який включав від 5 % до 50 % тубулярних ракових структур (рис. 2), встановлена виражена тенденція до солідизації паренхіми пухлини.

На частку перших двох типів припадало до 78,94 % ($n = 30$) випадків аденокарциноми товстої кишки. У паренхімі таких пухлин виявлено клітини Панета, ділянки з нейроендокринним диференціюванням і осередки плоскоклітинної метаблазії. У шести випадках колоректальних карцином з-поміж дослідженого операційного і біопсійного матеріалу визначено муцинозну форму. Нині новоутворення визначають як цю форму, якщо вони містять позаклітинний слиз, що займає більше ніж половину площі пухлини в гістологічних зрізах.

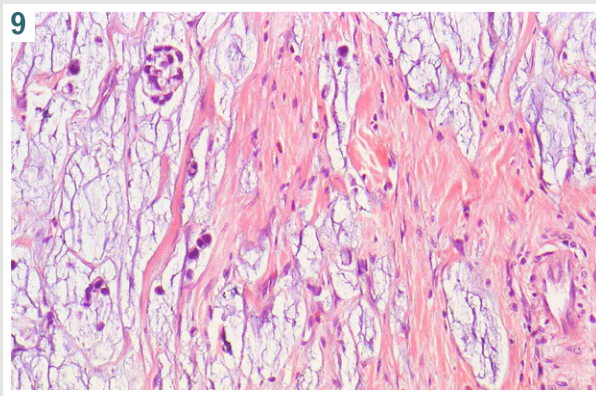
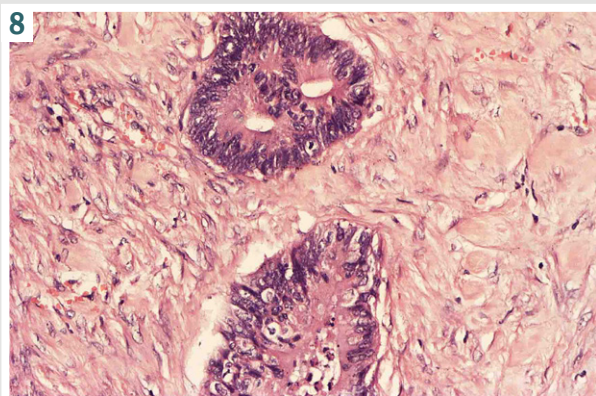
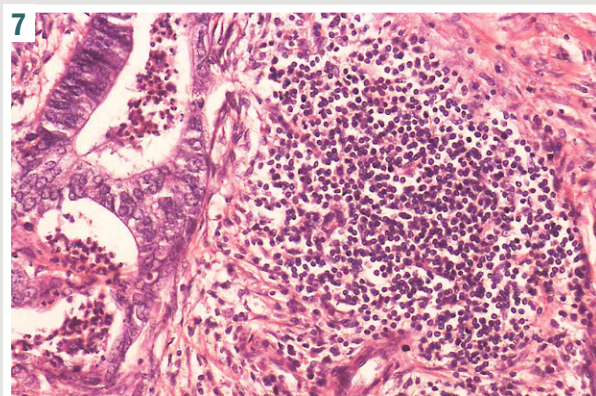
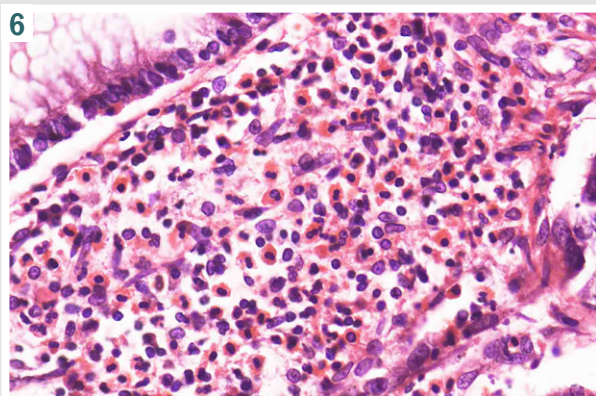
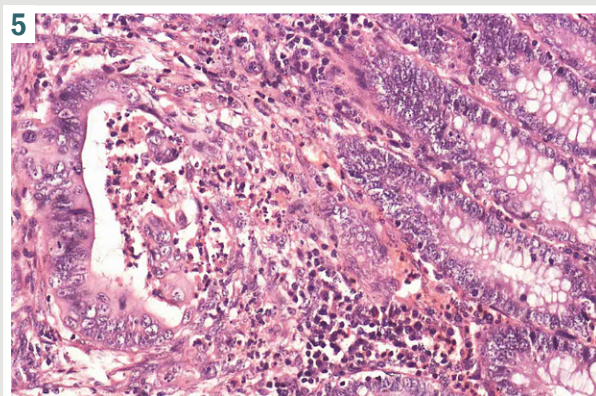
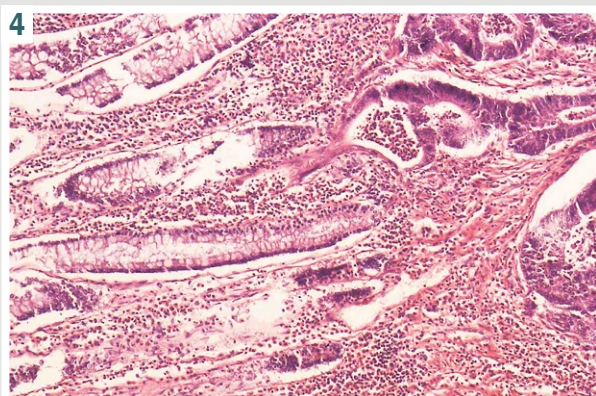


Рис. 4. Виразена запальна інфільтрація у високодиференційованій аденокарциномі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 100$.

Рис. 5. Некротичні зміни в пухлині з поліморфноклітинною інфільтрацією. Помірnodиференційована аденокарцинома. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 200$.

Рис. 6. Поліморфноклітинна інфільтрація з великою кількістю еозинофілів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 7. Формування лімфоїдного фолікула в пухлинній тканині. Помірnodиференційована аденокарцинома. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 8. Виражені склеротичні зміни навколо пухлинних залоз, запального інфільтрату немає. Високodиференційована аденокарцинома. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 9. Відсутність запального інфільтрату при інвазії пухлини в товщу стінки кишки. Муцинопродукувальна карцинома. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. $\times 400$.

Досліджені випадки муцинопродукувальних карцином мали різну гістологічну будову в межах однієї пухлини. Зазвичай в пухлині виявляли чітко відмежовані, солідні, трабекулярні або інсулярні групи пухлинних клітин із заокругленими контурами (рис. 3). Периферія клітинних груп оточена візуально незрілими клітинами з круглими везикулярними ядрами й амфoфільною

або дещо прозорою цитоплазмою; це відносно бідні на муцин ділянки пухлини. Більш центральні ділянки, як правило, мали більшу кількість внутрішньоцитоплазматичного муцину. Також виявлено обмежені дрібні осередки екстравазації муцину.

У всіх досліджених випадках виявлено запальну інфільтрацію й у самій пухлині, й у навколишніх тка-

10

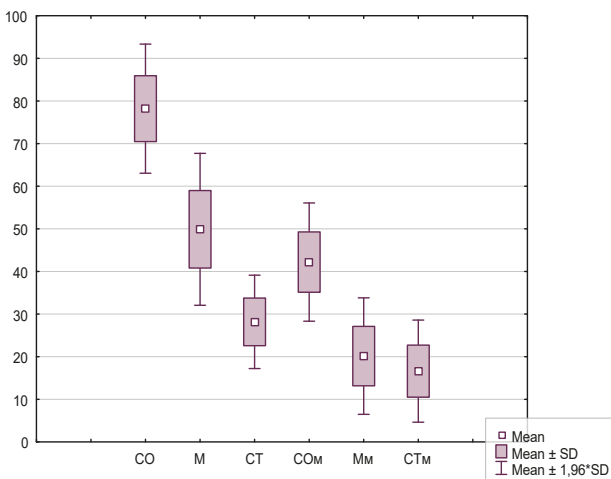


Рис. 10. Кількість клітин у мікрооточенні пухлини при аденокарциномі та муцинозній аденокарциномі у відповідних шарах кишкової стінки. **CO:** слизова оболонка; **M:** м'язовий шар; **CT:** уся товща кишкової стінки; **MM:** муцинозна аденокарцинома.

нинах. Виражену інфільтрацію визначили у власній пластинці слизової оболонки (рис. 4). У мікрооточенні пухлини виявлено майже всі типи клітин імунної системи: лімфоцити, макрофаги, плазмацити, клітини мієлоїдної лінії диференціювання. Якщо не було деструктивних змін пухлинної тканини, в запальному мікрооточенні переважали лімфоцити і макрофаги. В УСПЗ у міжзалозистому просторі кількість клітин становила 77,50 (72,25; 84,25), а в краях резекції, навіть за умов хронічного коліту, ці показники становили 12,50 (9,00; 16,00). Отже, у пухлинній тканині кількість клітин у запальному інфільтраті більша в 6,2 раза.

Розвиток некротичних змін виявлено в 7 (21,05 %) спостереженнях помірно- і низькодиференційованих аденокарцином. Він спричиняв зміни клітинного складу з суттєвим збільшенням клітин мієлоїдного ряду (рис. 5).

Збільшення запального інфільтрату визначено при осередкових некротичних змінах, що розташовувалися мозаїчно і становили менше ніж 10 % від загальної площі поля зору. Некротичні зміни призводили до руйнування епітелію залоз і міжзалозистого інтерстиціального матриксу, їх зазвичай виявляли при помірно- і низькодиференційованих аденокарциномах. У разі масивних некротичних змін із залученням до 30 % площі пухлини кількість клітин запального інфільтрату зменшувалася, імовірно, внаслідок розпаду частини клітин. Кількість клітин у таких випадках становила 30,00 (23,75; 34,75) в УСПЗ.

У 3 випадках у запальному, передусім перитуморальному, інфільтраті виявлено велику кількість еозинофілів – на рівні 14,50 (11,00; 18,00) в УСПЗ (рис. 6). Відносно до загальної кількості клітин це становило 19,07 %.

На обмежених ділянках визначено скупчення лімфоїдної тканини (рис. 7) з формуванням лімфатичних вузликів. У просвіті пухлинних залоз також часто виявляли скупчення клітин запального інфільтрату, за типом крипт-абсцесів у ньому переважали ней-

трофіли. В окремих спостереженнях пухлинні клітинні комплекси майже повністю були оточені лімфоїдним інфільтратом.

З наближенням до м'язового шару запальна інфільтрація зменшувалася. Кількість клітин в УСПЗ становила 64,00 (51,75; 74,25). В інфільтраті переважали лімфоцити, плазматичні клітини та макрофаги.

Інвазивний ріст пухлини з проростанням в м'язовий шар супроводжувався зниженням запальної інфільтрації навколо пухлинних комплексів. Кількість клітин в УСПЗ становила 49,50 (41,75; 58,25). У разі проростання пухлини на всю товщу стінки кишки на межі з жировою клітковиною кількість клітин в УСПЗ становила 27,50 (19,00; 31,00). Окремі клітини виявлено в жировій клітковині. Однак проростання пухлини в жирову клітковину призводило до збільшення запального інфільтрату, який розташовувався навколо дрібних артеріол. Зменшення запального інфільтрату також відбувалося зі зменшенням кількості пухлинної тканини та посиленням склеротичних змін. У всіх досліджених випадках ділянки пухлини з вираженими склеротичними змінами майже не супроводжувалися запальною інфільтрацією (рис. 8).

Муцинпродукувальна карцинома характеризувалася меншою інтенсивністю запального інфільтрату. У таких випадках запальна реакція найбільш виражена на межі з підслизовим шаром, безпосередньо навколо пухлинних залоз виявлено слабку та помірну запальну інфільтрацію. Кількість клітин в УСПЗ у власній пластинці слизової оболонки при муцинпродукувальній карциномі становила 42,00 (37,00; 48,25). При інвазії в підслизовий і м'язовий шари стінки кишки кількість клітин запального інфільтрату зменшувалася, становила 27,00 (18,75; 31,00) і 19,50 (14,00; 26,25) відповідно. При інвазії в товщу всієї стінки кишки кількість клітин запального інфільтрату в УСПЗ становила 17,00 (13,00; 22,00). На окремих ділянках пухлина представлена суцільними полями слизу, що розмежовані окремими гладком'язовими волокнами та пучками волокон сполучної тканини без запальної інфільтрації (рис. 9).

Проростання пухлини в жирову клітковину супроводжувалося слабо вираженим дифузним запальним інфільтратом у навколишніх тканинах. Кількість клітин в УСПЗ становила в цих випадках 12,50 (7,40; 16,45).

На рис. 10 наведено кількість клітин у мікрооточенні пухлини при аденокарциномі та муцинозній аденокарциномі у відповідних шарах кишкової стінки.

Відмінності між двома вибірками відповідно до певного шару кишкової стінки при інвазії пухлини, та між аденокарциномою та муцинозною карциномою статистично достовірні ($p < 0,05$).

Обговорення

Досліджено запальну інфільтрацію при немучинозній і муцинозній карциномі. Цей вибір пояснюємо тим, що муцинозна аденокарцинома характеризується істотними молекулярними відмінностями від немучинозної колоректальної аденокарциноми, тому має інший механізм онкогенезу. Крім того, вважають, що пацієнти з такою пухлиною мають гірший прогноз [8,9].

Проаналізувавши результати, зауважимо, що дослідження запальних змін при злоякісних новоутвореннях, і зокрема при колоректальному раку, викликає певні труднощі, враховуючи наявність у нормі клітин імунної системи у власній пластинці слизової оболонки, а також хронічне запалення, що часто передусь утворенню пухлини. Збирають усе більше доказів того, що клітини вродженого імунітету (макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини, природні клітини-кілери тощо), а також клітини адаптивного імунітету (Т-і В-клітини) безпосередньо беруть участь в онкогенезі [10]. Виражена запальна відповідь на місцевому рівні частіше асоціюється з покращенням клінічних результатів у пацієнтів із колоректальним раком, але роль різних запальних клітин, які належать до пухлинного мікрооточення, остаточно не з'ясована і часто досить суперечлива.

У результаті цього дослідження виявлено, що тканини колоректального раку інфільтровані різними імунними / запальними клітинами. Втім, за даними фахової літератури, важливе значення має саме кількість Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Цей критерій є прогностичним фактором тривалішої виживаності хворих на рак товстої кишки [11]. Так, показано: висока інфільтрація CD8+ Т-клітин у центрі пухлини пов'язана з тривалішим виживанням [12].

Поряд із CD8+ Т-лімфоцитами, покращувати прогноз пацієнтів із колоректальним раком може наявність і ступінь інфільтрації стромі пухлини NK-клітинами [13]. Крім безпосереднього знищення пухлинних клітин, NK-клітини посилюють протипухлинну імунну відповідь [14]. Разом із тим, ступінь протипухлинної активності NK-клітин істотно залежить від цитокінового фону пухлини, тому велика кількість NK-клітин у стромі пухлини може не бути пропорційною їхній реальній протипухлинній активності.

За результатами нашого дослідження, лімфоцитарний інфільтрат при колоректальному раку майже завжди супроводжувався нейтрофільними та макрофагальними клітинами, що, як відомо, можуть мати і позитивний, і негативний прогностичний ефект. Встановлено, що нейтрофіли є пухлиноцитотоксичними. Втім, опубліковано результати досліджень, згідно з якими нейтрофіли беруть участь у метастазуванні пухлини. Крім того, як показано у дослідженнях останніх років, кількість нейтрофілів і пов'язані з нейтрофілами зміни асоційовані з прогресуванням раку [15].

Серед запальних клітин чимало асоційованих із пухлиною макрофагів, що є основними продуцентами багатьох медіаторів запалення, спричиняють активацію та підтримують хронічні запальні процеси [16]. Роль макрофагальної інфільтрації у прогресуванні раку залишається суперечливою [17]. Так, показано, що у мікрооточенні пухлини макрофаги можуть мати і про-, й протипухлинні функції [18].

Роль нейтрофілів, пов'язаних із пухлиною, остаточно не з'ясована [19]. Описано дві субпопуляції нейтрофілів – N1 і N2, що можуть діяти різними способами. Коли вони перебувають у режимі N1, то вивільняють фактори, що пригнічують ріст пухлини та метастазування, а режим N2 є пропухлинним. Дослідження дали змогу зробити висновок, що ней-

трофіли, асоційовані з пухлиною, можуть індукувати мезенхімальні стовбурові клітини до трансформації в пов'язані з пухлиною фібробласти та спричиняти проліферацію та метастазування [20]. За даними нашого дослідження, нейтрофіли виявлено в операційному матеріалі в краях резекції та у власній пластинці слизової оболонки поза пухлиною. Безпосередньо в пухлині, серед клітин запального інфільтрату їх визначали вкрай рідко, але в ділянках некрозу їхня кількість значно переважала кількість інших клітин.

У частині випадків зафіксовано чимало еозинофілів у запальному інфільтраті. В окремих дослідженнях вивчали вплив еозинофілів на перебіг раку, але експериментальні дослідження показали суперечливі результати. Lopez-Perez D. et al. встановили, що еозинофіли пов'язані зі сприятливим прогнозом [21], і їхня наявність сприяє пригніченню росту й інвазії пухлини. Це свідчить про потенційну роль у прогнозі перебігу колоректального раку. Разом із тим є вказівки на їхній зв'язок із несприятливим прогнозом [22].

Фібробласти, асоційовані з раком, також відіграють важливу роль у розвитку мікрооточення пухлини та відповідають за формування десмопластичної стромі. Пов'язані з раком фібробласти опосередковано можуть впливати на рекрутинг і активність імунних клітин [23], сприяти ремоделюванню екстрацелюлярного матриксу. Як і інші клітини пухлинного мікрооточення, фібробласти можуть мати і стимулювальний, і інгібувальний фенотип пухлини. Перший бере участь у пухлиногенезі, розвитку та стійкості до лікування, а другий може пригнічувати проліферацію та ріст пухлини [24]. Під час нашого дослідження виявили зменшення запального інфільтрату в пухлині з посиленням склеротичних змін. Ці зміни опосередковано можуть свідчити, що щільний стромальний матрикс може стримувати міграцію Т-клітин, у такий спосіб послаблюючи протипухлинний імунітет.

Отже, за даними наукової літератури, клітини пухлинного мікрооточення можуть мати подвійні властивості, зокрема спричиняти чи пригнічувати ріст пухлини. На підставі цього дійшли висновку, що пухлина може самостійно контролювати навколишнє клітинне мікрооточення, щоб розвиватися, рости й поширюватися. Один із головних способів цього досягти – перепрограмування вроджених імунних клітин для сприяння росту та виживанню пухлини, пригнічення імунного захисту, а отже погіршення прогнозу виживаності [10].

Висновки

1. Запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки кишки при колоректальній карциномі представлена лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами та клітинами мієлоїдної лінії диференціювання. Запальна інфільтрація максимально виражена у власній пластинці слизової оболонки, що зумовлено наявністю хронічної запальної інфільтрації, на фоні якої виникає карцинома кишки.

2. Інвазія аденокарциноми в м'язовий шар і проростання всієї стінки кишки супроводжується зниженням перитуморозної запальної інфільтрації.

Кількість клітин запального інфільтрату в умовно стандартизованому полі зору в цих випадках становить 49,50 (41,75; 58,25) і 27,50 (19,00; 31,00) відповідно; це в 1,56 і 2,81 раза менше, ніж у власній пластинці слизової оболонки.

3. Муцинопродукувальна карцинома характеризується меншою інтенсивністю запального інфільтрату порівняно з тубулярною аденокарциномою різних ступенів диференціювання. Це може свідчити про істотніше пригнічення протипухлинного імунітету.

Перспективи подальших досліджень передбачають ідентифікацію окремих різновидів імунних і запальних клітин у пухлинному мікрооточенні різних гістологічних варіантів колоректального раку. Це може сприяти теоретичному обґрунтуванню для імунотерапевтичних заходів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 17.02.2025

Відомості про авторів:

Тертишний С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3856-4234

Чуча О. Г., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-4239-1329

Information about the authors:

Tertyshnyi S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chucha O. H., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Сергій Тертишний (Serhii Tertyshnyi)
tertyshniypath@gmail.com

References

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54. doi: [10.3322/caac.21772](https://doi.org/10.3322/caac.21772)
2. Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(4):222-36. doi: [10.1016/j.tips.2023.01.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.01.003)
3. Nardone OM, Zammarchi I, Santacroce G, Ghosh S, Iacucci M. Inflammation-Driven Colorectal Cancer Associated with Colitis: From Pathogenesis to Changing Therapy. *Cancers (Basel).* 2023;15(8):2389. doi: [10.3390/cancers15082389](https://doi.org/10.3390/cancers15082389)
4. Liu W, Kuang T, Liu L, Deng W. The role of innate immune cells in the colorectal cancer tumor microenvironment and advances in anti-tumor therapy research. *Front Immunol.* 2024;15:1407449. doi: [10.3389/fimmu.2024.1407449](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1407449)
5. Germann M, Zangger N, Sauvain MO, Sempoux C, Bowler AD, Wirapati P, et al. Neutrophils suppress tumor-infiltrating T cells in colon cancer via matrix metalloproteinase-mediated activation of TGFβ. *EMBO Mol Med.* 2020;12(1):e10681. doi: [10.15252/emmm.201910681](https://doi.org/10.15252/emmm.201910681)
6. Yahaya M, Lila M, Ismail S, Zainol M, Afizan N. Tumour-Associated Macrophages (TAMs) in Colon Cancer and How to Reeducate Them. *J Immunol Res.* 2019;2019:2368249. doi: [10.1155/2019/2368249](https://doi.org/10.1155/2019/2368249)
7. Lecoultr M, Dutoit V, Walker PR. Phagocytic function of tumor-associated macrophages as a key determinant of tumor progression control: a review. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001408. doi: [10.1136/jitc-2020-001408](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001408)
8. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun (Lond).* 2019;39(1):13. doi: [10.1186/s40880-019-0361-0](https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-0)
9. Li J, Yang L, Bai F, Cai Y, Zhang J, Wu Z, et al. Clinicopathological, molecular features and prognosis of colorectal cancer with mucinous component. *Future Oncol.* 2021;17(11):1351-62. doi: [10.2217/fon-2020-1055](https://doi.org/10.2217/fon-2020-1055)
10. Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res.* 2019;79(18):4557-66. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-18-3962](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3962)
11. Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:369. doi: [10.3389/fimmu.2020.00369](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00369)
12. Zhao Y, Ge X, He J, Cheng Y, Wang Z, Wang J, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer differs by anatomical subsite: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):85. doi: [10.1186/s12957-019-1621-9](https://doi.org/10.1186/s12957-019-1621-9)
13. Coppola A, Arriga R, Lauro D, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. NK Cell Inflammation in the Clinical Outcome of Colorectal Carcinoma. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:33. doi: [10.3389/fmed.2015.00033](https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00033)
14. Maiorino L, Daßler-Plenker J, Sun L, Egeblad M. Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:425-57. doi: [10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501)
15. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):173. doi: [10.1186/s13045-021-01187-y](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y)
16. Zhang M, Li X, Zhang Q, Yang J, Liu G. Roles of macrophages on ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1103617. doi: [10.3389/fimmu.2023.1103617](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1103617)
17. Chen T, Wang Y, Nan Z, Wu J, Li A, Zhang T, et al. Interaction Between Macrophage Extracellular Traps and Colon Cancer Cells Promotes Colon Cancer Invasion and Correlates With Unfavorable Prognosis. *Front Immunol.* 2021;12:779325. doi: [10.3389/fimmu.2021.779325](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779325)
18. Li S, Hao L, Hu X. Biological Roles and Clinical Therapeutic Applications of Tumor-Associated Macrophages in Colorectal Liver Metastasis. *J Inflamm Res.* 2024;17:8429-43. doi: [10.2147/JIR.S493656](https://doi.org/10.2147/JIR.S493656)
19. Burgos-Molina AM, Téllez Santana T, Redondo M, Bravo Romero MJ. The Crucial Role of Inflammation and the Immune System in Colorectal Cancer Carcinogenesis: A Comprehensive Perspective. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):6188. doi: [10.3390/ijms25116188](https://doi.org/10.3390/ijms25116188)
20. Zheng W, Wu J, Peng Y, Sun J, Cheng P, Huang Q. Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer Development, Progression and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4755. doi: [10.3390/cancers14194755](https://doi.org/10.3390/cancers14194755)
21. Lopez-Perez D, Prados-Lopez B, Galvez J, Leon J, Carazo A. Eosinophils in Colorectal Cancer: Emerging Insights into Anti-Tumoral Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):6098. doi: [10.3390/ijms25116098](https://doi.org/10.3390/ijms25116098)
22. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F, et al. Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology.* 2017;7(2):e1393134. doi: [10.1080/2162402X.2017.1393134](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1393134)
23. Yamamoto Y, Kasashima H, Fukui Y, Tsujio G, Yashiro M, Maeda K. The heterogeneity of cancer-associated fibroblast subpopulations: Their origins, biomarkers, and roles in the tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 2023;114(1):16-24. doi: [10.1111/cas.15609](https://doi.org/10.1111/cas.15609)
24. Saw PE, Chen J, Song E. Targeting CAFs to overcome anticancer therapeutic resistance. *Trends Cancer.* 2022;8(7):527-55. doi: [10.1016/j.trecan.2022.03.001](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.03.001)