

## ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ В КОЛОРЕКТАЛЬНИХ РАКАХ, ЯК КРИТЕРІЙ ПРОГНОЗУ РЕЦИДИВУВАННЯ ТА ЛЕТАЛЬНОГО НАСЛІДКУ

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

docpathomorph@gmail.com

Епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ) є критерієм біологічної поведінки раків різної локалізації та колоректальних раків (КРР) зокрема. Проте урахування ЕМТ не знайшло широкого застосування у клінічній практиці, майже відсутні наукові роботи щодо визначення її стадій. Для встановлення прогностичного значення ЕМТ КРР ІІА, ІІІВ стадій було сформовано дві групи дослідження та дві підгрупи: І група – первинні КРР без рецидивування; ІІ група – первинні КРР з рецидивуванням. ІІА – з рецидивами, що не призвели до летального наслідку; ІІВ – з появою рецидиву та летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу. Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проведено із застосуванням моноклональних антитіл до віментину, ЦК20, Е- та N-кадгерину. Урахування коекспресії маркерів дозволило визначити стадії ЕМТ. ІГХ ознаки ЕМТ спостерігались в 53,3% КРР, її поява асоціювалася з диференціюванням G3 ( $p < 0,03$ ). Встановлено статистично значущу залежність між появою ЕМТ та рецидивуванням КРР ( $p < 0,01$ ) та тенденцію збільшення стадії ЕМТ серед рецидивуючих КРР ( $p > 0,05$ ), переважно за рахунок підгрупи рецидивуючих з летальним наслідком. Поява ЕМТ є прогностичним критерієм безрецидивної виживаності пацієнтів. Так середній термін рецидивування серед пацієнтів з КРР без ЕМТ склав  $25,7 \pm 3,9$ , з ЕМТ –  $17,4 \pm 2,7$  міс. Простежено зворотню кореляційну залежність між терміном рецидивування та стадією ЕМТ ( $p < 0,01$ ). Прослідковується тенденція до більшого числа випадків КРР 3-4 стадії ЕМТ серед пацієнтів з рецидивуванням та летальним наслідком ( $p > 0,05$ ). Таким чином, ЕМТ є прогностичним критерієм рецидивування та БВ КРР рТ3N0-2M0, більш притаманне пухлинам пацієнтів з рецидивуванням та летальним наслідком.

**Ключові слова:** ЕМТ, колоректальний рак, рецидивування, прогноз.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках НДР на тему: «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу», № держреєстрації: 0117U000594.

**Вступ.** Колоректальний рак (КРР) є однією з найбільш поширених злоякісних новоутворень в Україні та світі [1]. Частота рецидивування КРР становить 30-40%, що в 40-50% виникає у перші кілька років після хірургічного видалення пухлини [2]. Також КРР є пухлиною з високим показником смертності пацієнтів, який складає 3 місце за частотою виникнення серед злоякісних усіх новоутворень [3]. Прогноз перебігу КРР в перш за все залежить від повноти видалення

пухлини та стадії згідно системи TNM [4], проте рецидивування та летальний наслідок пацієнтів кожної стадії захворювання значно відрізняються [5]. Деякі гістологічні та молекулярно-біологічні ознаки можуть мати вагому роль у визначенні клінічної поведінки пухлини та відділеного прогнозу захворювання [6].

Наразі інтерес дослідників до процесу епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ) пов'язано з її впливу на інвазивні властивості, метастазування та прогноз пухлин різної локалізації та КРР зокрема [7]. ЕМТ в ракових клітинах визначається як процес, під час якого клітини епітеліального походження набувають властивості мезенхімальних [8]. ЕМТ обумовлює клінічну поведінку пухлин, відіграє ключову роль в метастазуванні за рахунок змін міжклітинної адгезії та підвищення рухливості клітин [8, 9]. ЕМТ визначають численні маркери, зокрема серед існуючих баз даних наведено 244 різних генів ЕМТ [10], серед ІГХ маркерів – віментин, N- та E-кадгерин, тощо. В науковій літературі існують відомості щодо прогностичного значення маркерів ЕМТ, проте відсутні роботи, які би встановлювали стадію ЕМТ КРР, як прогностичного критерію перебігу захворювання [10].

**Метою** стало дослідження прогностичного значення ЕМТ для виникнення рецидивування та летального наслідку серед хворих на КРР ІІА, ІІІВ стадій.

**Об'єкт і методи дослідження.** Було досліджено матеріал хірургічно видалених КРР та протоколи секцій хворих, що померли від КРР у ЦПАВ НКП «МКБЛ№17» ХМР за період з 2010 р. по 2020 р.

Були обрані випадки КРР ІІА та ІІІВ стадії, Т3 за системою TNM, тобто з однаковим рівнем інвазії – проростанням м'язового шару кишкової стінки та інвазією у навколишньокишкову жирову клітковину без проростання серозного шару, та відсутністю виявлених метастазів у внутрішні органи.

Сформовані дві групи дослідження. У І групу увійшли первинні КРР без рецидивування. У середньому безрецидивний період становив 5 років ( $62,5 \pm 16,5$  місяців) з найменшим терміном – 45 місяців, найбільшим – 96 місяців. ІІ група – первинні КРР з рецидивуванням (місцевими проявами чи появою метастазів). ІІ група мала дві підгрупи: ІІА – з рецидивами впродовж 5 років з моменту видалення пухлини, що не призвели до летального наслідку, прогресія пухлинного процесу слабо виражена. ІІВ – з появою рецидиву з летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу впродовж 5 років з моменту видалення первинної пухлини.

Також в групах дослідження обрано аденокарциноми з однаковим співвідношенням пухлин за диференціюванням: по одному випадку КРР G1, по 14 випадків G2, по 5 випадків G3 в кожній з груп. Серед досліджених випадків КРР були аденокарциноми

без випадків муцинозних аденокарцином, медулярних, перстньовидноклітинних, анапластичних, нейроендокринних раків.

У всіх випадках хворі на рак ободової кишки не отримували неoad'ювантну терапію, пацієнти з діагнозом рака прямої кишки cT3 отримували неoad'ювантну терапію відповідно до рекомендацій [11]. В усіх випадках проксимальний, дистальний та латеральний краї резекції видаленої кишки були вільні від пухлини.

Середній вік пацієнтів становив  $66,8 \pm 7,8$  років. Найменший – 48 років, найбільший – 87 років. У правій половині ободової кишки локалізувалось 25,0% досліджуваних KPP, у лівій половині – 53,3%, у прямій кишці – 21,7%. Розмір пухлини не перевищував 5 см у 60% (45/60) випадків. Метастази у регіонарні лімфатичні вузли були виявлені у 45,0% (27/60) випадків. Середній термін появи рецидиву становив  $19 \pm 8,7$  місяців.

Імуногістохімічне дослідження проведено з використанням моноклональних антитіл до цитокератину 20, Е-кадгерину, віментину, N-кадгерину. Позитивною реакцією вважалась експресія маркера 1% та більше ракових клітин без урахування інтенсивності забарвлення.

Стадія ЕМТ визначалась з урахуванням експресії відповідно двох маркерів епітеліального фенотипу – ЦК20 та Е-кадгерину, що порівнювалась з експресією двох маркерів мезенхімального фенотипу – віментину та N-кадгерину. Оцінку реакції урахували в 6 зонах пухлини – 3х центральних та 3х периферичних. В подальшому для кожної пухлини порівняння різниці між рівнем експресії епітеліальних та мезенхімальних маркерів було проведено з розрахунком U-критерію Мана-Уїтні, що дозволяло відновити раки до відповідної стадії ЕМТ: 0 стадія – раки без ознак ЕМТ (не експресують мезенхімальні маркери); 1 – раки з ознаками ЕМТ, переважно епітеліальним фенотипом (експресія епітеліальних маркерів значно переважає над експресією мезенхімальних,  $p < 0,05$ ); 2 – раки з проміжним епітеліальним фенотипом (експресія епітеліальних маркерів незначно переважає над експресією мезенхімальних,  $p > 0,05$ ); 3 – раки з проміжним мезенхімальним фенотипом; 4 – раки з переважно мезенхімальним фенотипом; 5 – раки з мезенхімальним фенотипом).

Зв'язок між ознаками оцінювався за непараметричним критерієм  $\chi^2$ -квадрат Пірсона. Статистично значущим вважалось  $p < 0,05$ . Аналіз вірогідності рецидивування на протязі фіксованого часу оцінювалась за процедурою Каплана-Мейера.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Першим дослідженим маркером епітеліального фенотипу став ЦК20, його позитивна експресія спостерігалась в 75% (45/60) та була гетерогенною з рівнем експресії від 1% до 100% клітин пухлини. Простежена тенденція до зниження рівня експресії ЦК20 по мірі зниження диференціювання KPP, особливо низькою реакція була серед ділянок пухлин з утворенням кластерів до 5 ракових клітин, які визначаються як пухлинні бруньки.

Якщо цитокератини формують цитоскелет клітин епітеліального походження, то віментин – мезенхімально. Відомо, що експресія віментину може з'являтися в цитоплазмі ракових клітин пухлин різної

локалізації та гістогенезу та його поява є ознакою ЕМТ [12]. Експресія віментину не була притаманна паренхіматозному компоненту KPP, позитивна реакція визначалась в 21,6% (13/60) пухлин та була слабкою. В 3 випадках високодиференційованих раків реакція маркера була відсутня, серед 42 випадків KPP G2, позитивна експресія віментину спостерігалась в 21,4% (9/42), серед 15 раків G3 – в 26,6% (4/15). Таким чином, експресія віментину частіше спостерігається в низькодиференційованих KPP, проте залежність не достовірна ( $\chi^2 = 0,7$ ,  $p = 0,6$ ).

Експресія Е-кадгерину була позитивною в 93,3% пухлин (56/60) та була неоднорідною в залежності від локалізації в межах пухлини та гістологічної будови. Позитивною реакцією вважалась мембранна експресія щонайменше 1% ракових клітин, цитоплазматичне забарвлення не вважалось за позитивну експресію маркера. При цьому цитоплазматичне забарвлення з'являлось в 35% (21/60) KPP і такого роду аберрантна експресія маркера часто супроводжувалась втратою мембранного забарвлення ракових клітин. Відомо, що зниження експресії Е-кадгерину є одним із ланцюгів активації ЕМТ, що призводить до розмежування адгезивних міжклітинних контактів та формуванню подальшої фенотипічної трансформації [13]

N-кадгерин, або нейрональний кадгерин, як і Е-кадгерин – є трансмембранним глікопротеїном, що не експресується на цитоплазматичній мембрані клітин епітелію, але в багатьох ракових пухлинах може з'являтися його аберрантна експресія. За даними нашого матеріалу реакція до N-кадгерину спостерігалась в 53,3% (32/60) KPP, та була переважно слабкою гетерогенною. Виявлена сильна зворотна залежність між експресією Е-кадгерину та N-кадгерину ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ), що вказує на спільність процесів появи N-кадгерину замість Е-кадгерину, як прояви ЕМТ ракових клітин. Поява експресії N-кадгерину часто спостерігалась серед KPP зі слабкою або непостійною експресією Е-кадгерину. Такого роду заміна Е-кадгерину на N-кадгерин описується як «феномен перемикавання», що асоціюються зі зростанням стадії та зниженням диференціювання ракових пухлин різної локалізації і, як наслідок, ведуть до погіршення прогнозу їх перебігу [14].

У науковій літературі переважно досліджується роль окремих маркерів ЕМТ на перебіг KPP, проте практично немає робіт, що визначають коекспресію маркерів та її стадійність [15]. Урахування наведених чотирьох маркерів дозволило визначити феномен ЕМТ KPP. В дослідженому матеріалі поява молекулярно-біологічних ознак ЕМТ спостерігалось в 53,3% (32/60) випадках, а саме ЕМТ 1 ст. – в 25,0% (15/60), 2 ст. – в 18,3% (11/60), 3 ст. – в 8,3% (5/60), 4 ст. – в 1,6% (1/60)

Встановлено, що ЕМТ є характеристикою більш властивою для KPP G3. Так серед KPP G1 ЕМТ 1 ст. спостерігалась в 33,3% (1/3), в 66,6% (2/3) – була відсутня. Серед KPP G3 відсутність ЕМТ спостерігалась в 20% (3/15), а ЕМТ 1, 2, 3 ст. спостерігались в 33,3%, 26,7%, 20% відповідно. Поява ЕМТ (1-4 ст.) асоціювалась з диференціюванням G3 ( $\chi^2 = 6,0$ ,  $p < 0,03$ ), також KPP G3 характеризувалися більшою стадією ЕМТ в порівнянні з KPP G1-2 ( $\chi^2 = 9,9$ ,  $p < 0,05$ ). ЕМТ часто спостерігалась серед ракових клітин, що розташо-

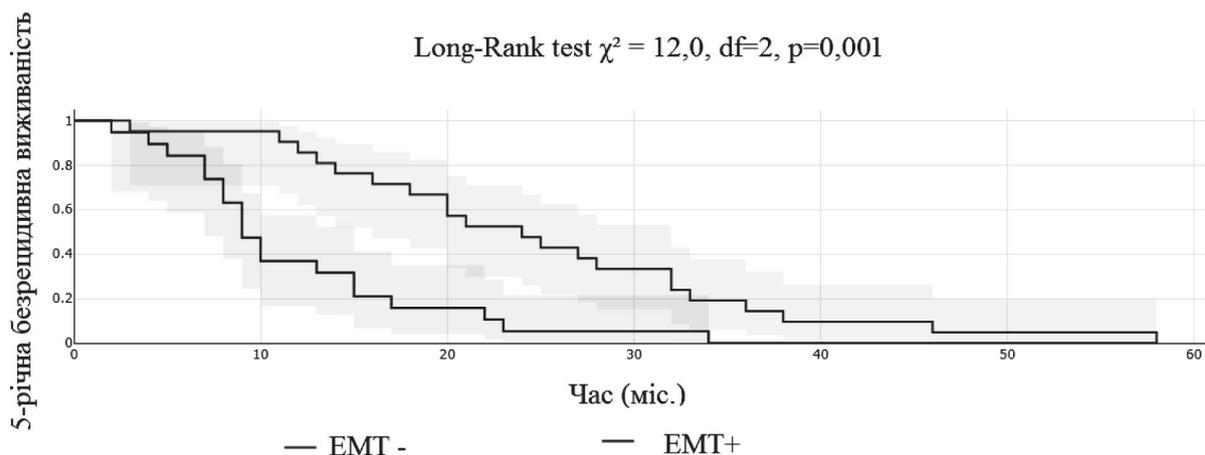


Рисунок – Безрецидивна виживаність пацієнтів в залежності від наявності чи відсутності EMT.

вувалися відокремлено, серед кластерів пухлинних клітин, що втрачали мікроскопічні ознаки диференційованих форм, серед клітини з фібробластоподібною морфологією та виразною атипією.

Поява EMT асоціювалася з рецидивуванням KPP ( $\chi^2 = 6,5$ ,  $p < 0,01$ ). Так серед нерезидивуючих пухлин число KPP з EMT склало 30% (6/20), серед рецидивуючих – 65% (26/40). При розподілі KPP за стадіями EMT не виявлена залежність між групами дослідження, проте єдиний випадок 4 стадії EMT був серед ІІА, 2 стадія EMT була в 25% рецидивуючих KPP та лише в 5% нерезидивуючих (див. **таблицю**). Таким чином прослідковується тенденція збільшення стадії EMT серед рецидивуючих KPP, переважно за рахунок підгрупи рецидивуючих з летальним наслідком.

**Таблиця – Залежність між приналежності KPP до груп дослідження та стадією EMT**

Ознака	Групи	II група, n=40		Достовірність
		I група, n=20	IIA, n=20	
EMT відсутність	14 (70%)	7 (35%)	7 (35%)	$\chi^2$ з поправкою Йетца = 8, $p = 0,43$
1 ст.	3 (15%)	8 (40%)	4 (20%)	
2 ст.	1 (5%)	4 (20%)	6 (30%)	
3 ст.	2 (10%)	0	3 (15%)	
4 ст.	0	1 (5%)	0	
EMT відсутність наявність	14 (70%)	7 (35%)	7 (35%)	$\chi^2 = 6,5$ , $p < 0,05$
	6 (30%)	13 (65%)	13 (65%)	

Поява EMT є прогностичним критерієм БВ пацієнтів на KPP. За отриманими даними показник БВ па-

цієнтів з наявністю EMT KPP була меншою ( $p < 0,001$ ) (див. **рис.**).

Так середній термін рецидивування серед спостережень на KPP без EMT склав  $25,7 \pm 3,9$ , серед KPP з EMT –  $17,4 \pm 2,7$  міс. Також простежено зворотну кореляційну залежність між терміном рецидивування та стадією EMT ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ).

Отримані дані в цілому не протирічать даним світової літератури щодо значення EMT як критерію більш агресивної клінічної та біологічної поведінки KPP [15, 16].

**Висновки.**

Молекулярно-біологічні ознаки EMT спостерігались в 53,3% (32/60) KPP ІІА-ІІВ стадії;

Поява EMT асоціювалася з рецидивуванням KPP ( $\chi^2 = 6,5$ ,  $p < 0,01$ );

Поява EMT є прогностичним критерієм БВ пацієнтів на KPP. За отриманими даними показник БВ пацієнтів з наявністю EMT KPP була меншою ( $p < 0,001$ ). Також простежено зворотну кореляційну залежність між терміном рецидивування та стадією EMT ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ).

Прослідковується тенденція до більшого числа випадків KPP 3-4 стадії EMT серед пацієнтів з рецидивуванням та летальним наслідком ( $p > 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Залишається актуальним подальше дослідження EMT KPP на молекулярно-біологічному рівні з визначенням його ролі в активації сигнальних шляхів та формуванні агресивної клінічної поведінки пухлини.

**Література**

- Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019 Nov;7(21):609. DOI: 10.21037/atm.2019.07.91.
- Ryuk JP, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Park SY, Yoon GS, et al. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection. *Ann Surg Treat Res.* 2014 Mar;86(3):143-51. DOI: 10.4174/ast.2014.86.3.143.
- Ye Z, Zhou M, Tian B, Wu B, Li J. Expression of lncRNA-CCAT1, E-cadherin and N-cadherin in colorectal cancer and its clinical significance. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Mar 15;8(3):3707-15.
- Poornakala S, Prema NS. A study of morphological prognostic factors in colorectal cancer and survival analysis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019 Jan-Mar;62(1):36-42. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_91\_18.
- Konishi T, Shimada Y, Lee LH, Cavalcanti MS, Hsu M, Smith JJ, et al. Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence: An In-Depth Comparative Analysis of Invasive-Front Prognostic Markers. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(6):705-714. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001059.
- Guo TA, Wu YC, Tan C, Jin YT, Sheng WQ, Cai SJ, et al. 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. *Int J Cancer.* 2019 Sep 15;145(6):1625-1634. DOI: 10.1002/ijc.32489.
- Toiyama Y, Yasuda H, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Goel A, et al. Increased expression of Slug and Vimentin as novel predictive biomarkers for lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2013 Nov;34(11):2548-57. DOI: 10.1093/carcin/bgt282.

8. Vu T, Datta PK. Regulation of EMT in Colorectal Cancer: A Culprit in Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2017 Dec 16;9(12):171. DOI: 10.3390/cancers9120171.
9. Niknami Z, Muhammadnejad A, Ebrahimi A, Harsani Z, Shirkoobi R. Significance of E-cadherin and Vimentin as epithelial-mesenchymal transition markers in colorectal carcinoma prognosis. *EXCLI J*. 2020 Jun 26;19:917-926. DOI: 10.17179/excli2020-1946.
10. Zhang Z, Zheng S, Lin Y, Sun J, Ding N, Chen J, et al. Genomics and prognosis analysis of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2020 Nov 23;20(1):1135. DOI: 10.1186/s12885-020-07615-5.
11. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):999-1017. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000926.
12. Al-Maghrabi J. Vimentin immunoeexpression is associated with higher tumor grade, metastasis, and shorter survival in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020 Mar 1;13(3):493-500.
13. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, Leong CO, Ngai SC. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jan;121:11-22. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.010.
14. Bryan RT. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Feb 5;370(1661):20140042. DOI: 10.1098/rstb.2014.0042.
15. Roseweir AK, Kong CY, Park JH, Bennett L, Powell AGMT, Quinn J, et al. A novel tumor-based epithelial-to-mesenchymal transition score that associates with prognosis and metastasis in patients with Stage II/III colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019 Jan 1;144(1):150-159. DOI: 10.1002/ijc.31739.
16. Wang Y, Wu Z, Hu L. Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotype, Metformin, and Survival for Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus II. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:2520581. DOI: 10.1155/2017/2520581.

### ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ В КОЛОРЕКТАЛЬНИХ РАКАХ, ЯК КРИТЕРІЙ ПРОГНОЗУ РЕЦИДИВУВАННЯ ТА ЛЕТАЛЬНОГО НАСЛІДКУ

Яковцова І. І., Якименко А. С., Івахно І. В., Данилюк С. В.

**Резюме.** Епітеліально-мезенхімальна трансформація (EMT) є критерієм прогнозу колоректальних раків (КРР), проте її урахування не знайшло широкого застосування у клінічній практиці. Також наразі відсутні відомості щодо стадій EMT, як прогностичної характеристики КРР.

**Метою** стало дослідження прогностичного значення EMT для виникнення рецидивування та летального наслідку серед хворих на КРР ІІА, ІІІВ стадій.

**Об'єкт і методи дослідження.** У І групу увійшли первинні КРР без рецидивування. ІІ група – первинні КРР з рецидивуванням; ІІА – з рецидивами впродовж 5 років з моменту видалення пухлини, що не призвели до летального наслідку; ІІВ – з появою рецидиву та летальним наслідком від генералізації пухлинного процесу впродовж 5 років з моменту видалення первинної пухлини. Було взято рівне співвідношення пухлин за диференціюванням серед груп дослідження. Імуногістохімічне дослідження проведено із застосуванням моноклональних антитіл до віментину, ЦК20, E- та N-кадгерину. Урахування коекспресії маркерів дозволило визначити стадії EMT.

**Результати дослідження.** Молекулярно-біологічні ознаки EMT спостерігались в 53,3% (32/60) КРР ІІА-ІІІВ стадії, її поява асоціювалася з диференціюванням G3 ( $p < 0,03$ ). Також КРР G3 характеризувалися більшою стадією EMT в порівнянні з КРР G1-2 ( $p < 0,05$ ). Поява EMT асоціювалася з рецидивуванням КРР ( $p < 0,01$ ), прослідковується тенденція збільшення стадії EMT серед рецидивуючих КРР, переважно за рахунок підгрупи рецидивуючих з летальним наслідком. Поява EMT є прогностичним критерієм БВ пацієнтів на КРР. За отриманими даними показник БВ пацієнтів з наявністю EMT КРР була меншою ( $p < 0,001$ ). Так середній термін рецидивування серед без EMT склав  $25,7 \pm 3,9$ , серед КРР з EMT –  $17,4 \pm 2,7$  міс. Також простежено зворотню кореляційну залежність між терміном рецидивування та стадією EMT ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Прослідковується тенденція до більшого числа випадків КРР 3-4 стадії EMT серед пацієнтів з рецидивуванням та летальним наслідком ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** EMT є прогностичними критеріями рецидивування та терміну рецидивування КРР рТ3N0-2M0, більш притаманна пухлинам пацієнтів з рецидивуванням та летальним наслідком.

**Ключові слова:** EMT, колоректальний рак, рецидивування, прогноз.

### THE FEATURES OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION IN COLORECTAL CARCINOMAS AS PROGNOSTIC CRITERIA OF RECURRENCE AND LETHAL OUTCOME

Yakovtsova I. I., Yakymenko A. S., Ivakhno I. V., Danyliuk S. V.

**Abstract.** Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) is a prognostic criteria of colorectal carcinoma (CRC). However, its accounting has not been widely used in clinical practice. There is also no information about stages of EMT as a prognostic criteria of CRC.

**The aim** of the research was to investigate the prognostic criteria of recurrence and lethal outcome of CRR ІІА and ІІІВ stages.

**Material and Methods.** The group I was formed from primary CRC without recurrences. The II group – primary CRC with recurrences; ІІА – with recurrences during 5 years from the moment when the tumor was removed, without fatal outcome; ІІВ – with recurrences and fatal outcome from generalization of tumor process during 5 years from lethal outcome from the moment when the tumor was removed. The ratio of tumors with certain differentiation in groups of research was taken equal. Immunohistochemical study was performed using monoclonal antibodies to vimentin, CC20, E- and N-cadherin. Taking into account the coexpression of markers allowed to determine the stages of EMT.

**Results.** Molecular biological signs of EMT were observed in 53.3% (32/60) of CRC stage ІІА-ІІІВ, its appearance was associated with G3 differentiation ( $p < 0.03$ ). Also, CRC G3 was characterized by a higher stage of EMT in comparing with CRC G1-2 ( $p < 0,05$ ). The appearance of EMT was associated with recurrence of CRC ( $p < 0.01$ ), there is a tendency of increasing the stage of EMT among recurrent CRC, mainly due to a subgroup of recurrent with lethal outcome. The appearance of EMT was a prognostic criterion of recurrence free survival (RFS). According to the data

received, the rate of RFS in patients with EMT of CRC was lower ( $p < 0.001$ ). Thus, the average recurrence period among those without EMT was  $25.7 \pm 3.9$ , among CRC with EMT –  $17.4 \pm 2.7$  months. An inverse correlation was also observed between the recurrence period and the EMT stage ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.01$ ). There is a tendency to a greater number of cases of CRC stage 3-4 EMT among patients with recurrence and death ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** EMT is a prognostic criterion for recurrence and recurrence time of CRP pT3N0-2M0, more common in tumors of patients with recurrence and death.

**Key words:** EMT, colorectal cancer, recurrence, prognosis.

**ORCID кожного автора та їх внесок до статті:**

Yakovtsova I. I.: 0000-0002-1027-9215 <sup>AEF</sup>

Yakymenko A. S.: 0000-0002-2736-4117 <sup>BD</sup>

Ivakhno I. V.: 0000-0002-5229-0068 <sup>CD</sup>

Danyliuk S.V.: 0000-0002-9971-0410 <sup>DE</sup>

**Конфлікт інтересів:**

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

---

Адреса для кореспонденції

Яковцова Ірина Іванівна

Харківська медична академія післядипломної освіти

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова 58

Тел.: +380675711811

E-mail: docpathomorph@gmail.com

---

**A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.*

*Стаття надійшла 04.05.2021 року*

*Стаття прийнята до друку 11.11.2021 року*