

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>



Современные прогностические факторы при колоректальном раке

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н.,
Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить состояние проблемы применения прогностических факторов при колоректальном раке в настоящее время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проведен анализ данных литературы (использовались базы данных PubMed, Scopus, eLIBRARY) и собственных результатов обследования и лечения 47 больных раком ободочной кишки T2-4N0-2M0 в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в 2017–2018 гг. Изучены особенности применения и значение следующих прогностических факторов: метастазирование в регионарные лимфоузлы, локализация опухоли, уровень РЭА, мутационный статус генов KRAS и BRAF, микросателлитная нестабильность, MUSASHI2, p53, VEGF и других.

РЕЗУЛЬТАТЫ: при изучении зависимости прогрессирования опухоли от характера поражения регионарных лимфоузлов выявлены статистически значимые различия в наблюдениях ($p = 0.038$): при N0 вероятность прогрессирования заболевания составила 3,8%, при N1 — 14,9%, при N2 — 43,6%. Статистическая обработка результатов исследования не выявила значимых отличий между группами пациентов без генерализации и с генерализацией опухоли по возрасту, полу, локализации опухоли, виду лимфодиссекции, стадии T, дифференцировки аденокарциномы, уровня РЭА, мутации KRAS, MSI, p53, MUSASHI2, VEGF. Эти прогностические факторы были нами использованы для определения биологических особенностей опухоли, ее агрессивности и подходов к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: поражение регионарных лимфоузлов остается основным фактором определения прогноза течения заболевания и назначения лекарственной терапии. Молекулярно-генетические факторы в настоящее время имеют большое значение для определения тактики в отношении лекарственной персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, прогностические факторы, метастазы в лимфоузлы, мутации генов, микросателлитная нестабильность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 2, с. 42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>

Prognostic factors in colorectal cancer

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Natalia N. Timoshkina,
Dmitry A. Kharagezov, Dmitry O. Kaymakchi, Sergey I. Poluektov,
Andrey V. Dashkov, Tatiana N. Gudtskova

National Medical Research Centre for Oncology (str. 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate prognostic factors in colorectal cancer.

MATERIAL AND METHODS: published data (publications in PubMed, Scopus, eLIBRARY databases) and own results of treatment of 47 patients with T2-4N0-2M0 colon cancer in 2017–2018. The following prognostic factors were studied: metastasis in regional lymph nodes, tumor site, CEA level, KRAS and BRAF mutation status, microsatellite instability, MUSASHI2, p53, VEGF.

RESULTS: a correlation between tumor progression and the status of regional lymph nodes demonstrated significant differences ($p = 0.038$): in N0, the risk of progression was 3.8%, in N1 — 14.9%, in N2 — 43.6%. Statistical processing of the results did not reveal significant differences between groups of patients without and with cancer generalization by their age, gender, tumor site, type of lymph node dissection, T stage, differentiation of adenocarcinoma, levels of CEA, mutations of KRAS, MSI, p53, MUSASHI2, VEGF. We used these prognostic factors to determine biological features of the tumor, its aggressiveness and treatment approaches.

CONCLUSIONS: the status of regional lymph nodes remains the main factor in determining the prognosis of a colon tumor and in the medical therapy appointment. Molecular genetic factors are currently of great importance for

determining tactics in personalized medical treatment.

KEYWORDS: colorectal cancer, prognostic factors, lymph node metastasis, gene mutations, microsatellite instability

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O., Poluektov S.I., Dashkov A.V., Gudtskova T.N. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):42–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Солдаткина Наталья Васильевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru; тел.: +7 (918) 545-30-04

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Natalia V. Soldatkina, National Medical Research Centre for Oncology, str. 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru; tel.: +7 (918) 545-30-04

Дата поступления — 09.10.2020

После доработки — 28.01.2021

Принято к публикации — 01.06.2021

Received — 09.10.2020

Revised — 28.01.2021

Accepted for publication — 01.06.2021

Подход к лечению колоректального рака в настоящее время значительно оптимизирован, благодаря достижениям в области генетики. Так было установлено, что характерной особенностью колоректальных опухолей является гетерогенность на клиническом и молекулярном уровне. Хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность, аберрантное метилирование ДНК и дефекты репарации ДНК ответственны за генетическую изменчивость опухоли при канцерогенезе и прогрессирование, а также определяют клиническое течение, ответ на терапию и прогноз [1,2].

Микросреда опухоли, включая иммунные клетки (дендритные клетки, опухоль-ассоциированные макрофаги, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты), также определяют гетерогенность и биологическое поведение опухоли, и были определены как

прогностические маркеры и потенциальные цели для терапии [2].

Таким образом, актуальность поиска прогностических факторов течения опухолевого процесса и индивидуализации лечения не вызывает сомнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности биологического поведения опухолей ободочной кишки в зависимости от некоторых прогностических факторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование включено 47 больных раком ободочной кишки T2–4N0–2M0, находившихся на лечении в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 2017–2018 гг. (Табл. 1).

Восемнадцать больным проведено исследование дополнительных прогностических факторов: уровень РЭА, мутационный статус гена KRAS, микросателлитная нестабильность (MSI), MUSASHI2, p53, VEGF.

Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора QIAamp® DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Germany) из срезов толщиной 3–5 мкм, фиксированных в 10% забуференном формалине и залитых в парафин образцов тканей опухолей. Для определения микросателлитной нестабильности образцы ДНК тестировали на наличие микросателлитной нестабильности (MSI) методом фрагментного анализа с использованием пяти мононуклеотидных локусов — NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26. Образцы амплифицировали, полученные данные анализировали в Gene Mapper Software (Thermo Fisher, США).

Идентификацию мутаций в гене KRAS осуществляли при помощи набора реагентов «Real-Time-PCR-KRAS-7M» («Биолинк», Россия) с определением 7 SNP-мутаций (Single Nucleotide Polymorphism) в 12

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений (n = 47)

Table 1. Patients' characteristics (n = 47)

Параметр	Число больных
Возраст (медиана)	66,5 года
Пол:	
женщины	28 (59,6%)
мужчины	19 (40,4%)
Локализация опухоли:	
правая половина	27 (57,4%)
левая половина	6 (12,8%)
сигмовидная кишки	14 (29,8%)
Аденокарцинома:	
G1	3 (6,4%)
G2	41 (87,2%)
G3	3 (6,4%)
TNM:	
T2	2 (4,2%)
T3	42 (89,4%)
T4	3 (6,4%)
N1	7 (14,9%)
N2	23 (48,9%)
Лимфодиссекция:	
D2	14 (29,8%)
D3	33 (70,2%)
Адьювантная ПХТ	16 (34%)

Таблица 2. Характеристика использованных антител
Table 2. Antibodies' characteristics

Эпитоп	Клон	Производитель	Разведение	Демаскировка (буфер/Т°С/время)	Инкубация с а/т
MUSASHI2	EP1305Y	Abcam	1:200	TBS Ph = 8,0–8,5/95°C/36'	20'
p53	Bp53-11	Ventana Medical Systems	RTU	TBS Ph = 8,0–8,5/97°C/92'	32'
VEGF	–	Thermo Scientific	1:100	TBS Ph = 8,0–8,5/95°C/64'	20'

Таблица 3. Сравнение показателей пациентов в зависимости от генерализации процесса
Table 3. Comparison of patients' characteristics in correlation with disease status

Критерий	Варианты	Отсутствие генерализации n (%)	Генерализация n (%)	Всего n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Пол	Мужчины	17 (40,5%)	2 (40,0%)	19 (40,4%)	1,0 (0,15–6,8)	1,0
	Женщины	25 (59,5%)	3 (60,0%)	28 (59,6%)		
Локализация	Левая	19 (45,2%)	4 (80,0%)	23 (48,9%)	4,8 (0,50–47,1)	0,19
	Правая	23 (54,8%)	1 (20,0%)	24 (51,1%)		
Лимфодиссекция	Расширенная	21 (50,0%)	4 (80,0%)	25 (53,2%)	4,0 (0,41–39,0)	0,35
	Стандартная	21 (50,0%)	1 (20,0%)	22 (46,8%)		
Стадии опухоли	T4	2 (4,8%)	1 (20,0%)	3 (6,4%)	5,0 (0,37–68,1)	0,29
	T2–T3	40 (95,2%)	4 (80,0%)	44 (93,6%)		
Метастазирование	N1–N2	12 (28,6%)	4 (80,0%)	16 (34,0%)	10,0 (1,01–99,0)	0,040
	N0	30 (71,4%)	1 (20,0%)	31 (66,0%)		
Степень дифференцировки	G3–G4	1 (2,4%)	1 (20,0%)	2 (4,3%)	10,3 (0,53–197,0)	0,20
	G1–G2	41 (97,6%)	4 (80,0%)	45 (95,7%)		
KRAS	Выявлен	7 (46,7%)	0 (0,0%)	7 (41,2%)	1,0 (0,15–6,8)	1,0
	Не выявлен	8 (53,3%)	2 (100,0%)	10 (58,8%)		
MSI	Выявлен	3 (20,0%)	1 (50,0%)	4 (23,5%)	4,0 (0,19–84,2)	0,43
	Не выявлен	12 (80,0%)	1 (50,0%)	13 (76,5%)		
РЭА	Норма	25 (59,5%)	3 (60,0%)	28 (59,6%)	1,0 (0,15–6,8)	1,0
	Выше нормы	17 (40,5%)	2 (40,0%)	19 (40,4%)		
ХТ	Проводилась	12 (28,6%)	4 (80,0%)	16 (34,0%)	10,0 (1,01–99,0)	0,040
	Не проводилась	30 (71,4%)	1 (20,0%)	31 (66,0%)		

Примечание: p — значимость различий показателей пациентами с и без генерализации процесса, точный двусторонний критерий Фишера.
ОШ — отношение шансов наличия и отсутствия генерализации процесса при различных вариантах показателей.

и 13 кодонах гена KRAS: G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A, G13D с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Амплификацию проводили на программируемом термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США) и по стандартному протоколу для набора ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kits на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Результаты генотипирования учитывали путем прямого анализа хроматограмм.

Определение мутации V600E в гене BRAF осуществляли с использованием набора «Real-Time-PCR-BRAF V600E» («Биолинк», Россия).

Исследование MUSASHI2, p53 и VEGF проводили методом ИГХ, для которого с парафиновых блоков операционного материала готовили срезы толщиной 3–4 мк и проводили окрашивание в иммуногисто-стейнере Bench Mark ULTRA (Табл. 2).

Маркер MUSASHI2 и VEGF в иммуногистохимических препаратах оценивали при помощи метода h-score, который выражается в виде индекса. Процент клеток с резко выраженной экспрессией маркера

умножается на 3, суммируется с процентом клеток с умеренно выраженной экспрессией, умноженным на 2 и с процентом клеток со слабо выраженной экспрессией маркера. Для характеристики экспрессии p53 вычисляли долю клеток с окрашенными ядрами в процентах от общего количества опухолевых клеток. Подсчет проводили полуколичественным методом не менее, чем в 10 случайных полях зрения при увеличении $\times 200$. В связи с тем, что p53 дикого типа накапливается в клетках в незначительном количестве и методом ИГХ не выявляется, мы имели возможность методом ИГХ оценить только экспрессию продукта мутированного гена.

Для статистического анализа использовали точный двусторонний критерий Фишера для бинарных признаков. Также приводится отношение шансов развития прогрессирования опухоли в зависимости от наличия фактора риска (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Численные показатели в исследовании представлены значениями медианы и квартилей в формате Me (Q1; Q3), для сравнения

Таблица 4. Сравнение показателей пациентов в зависимости от генерализации процесса (непрерывные признаки)
Table 4. Comparison of patients' characteristics in correlation with disease status (continuous indicators)

Показатель	Отсутствие генерализации Me (Q1; Q3), n	Генерализация Me (Q1; Q3), n	p
Возраст, лет	67,5 (61; 72); (n = 42)	64 (59; 77); (n = 5)	0,94
p53, %	1 (0; 90); (n = 14)	10 (0; 20); (n = 3)	0,66
MUSASHI2	225 (150; 260); (n = 14)	177,5 (90; 265); (n = 3)	0,91
VEGF	170 (140; 190); (n = 14)	190 (120; 260); (n = 3)	0,88

Примечание: p — значимость различий между показателями пациентов с и без генерализации опухолевого процесса, U-критерий Манна-Уитни

значений изучаемых признаков использовался непараметрический U критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень РЭА колебался от 1 до 32 нг/мл (в среднем 7,1 нг/мл). Дикий тип гена KRAS выявлен у 10 (55,6%) больных, мутации гена KRAS — у 8 (44,4%) больных. Мутации V600E в гене BRAF мы не выявили. Микросателлитная нестабильность (MSI) выявлена у 5 (27,8%) из 18 больных. MUSASHI2 — от 10 до 280, в среднем, 143; p53 — от 0 до 100, в среднем, 26,7; VEGF — от 50 до 290, в среднем, 161.

За время наблюдения (от 1,5 до 2 лет) прогрессирование рака отмечено у 5 (10,6%) больных в сроки от 6 месяцев после оперативного лечения. Среди них мужчин было 2 (10,5% от всех мужчин), женщин — 3 (10,7% от всех женщин). Возраст больных колебался от 55 до 81 года. Первичная опухоль локализовалась в сигмовидной кишке у 3 больных (21,4% от опухолей сигмовидной кишки), левой половине ободочной кишки — у 1 больного (16,7% от левосторонних опухолей), правой половине ободочной кишки — у 1 больного (3,7% от правосторонних опухолей). По стадии опухоли были классифицированы как T3-4N0-2M0 G2. У 4 больных уровень лимфодиссекции был D3 (12,1%), у 1 больного — D2 (7,1%).

Статистическая обработка результатов исследования не выявила значимых отличий между группами пациентов без генерализации и с генерализацией опухоли по возрасту, полу, локализации опухоли, виду лимфодиссекции, стадии T, дифференцировки аденокарциномы, уровня РЭА, мутации KRAS, MSI, p53, MUSASHI2, VEGF (Табл. 3, 4).

При изучении зависимости прогрессирования опухоли от наличия поражения регионарных лимфоузлов выявлены статистически значимые различия ($p = 0,040$) (Табл. 3). Отношение шансов генерализации опухоли у пациентов с N1-2 к N0 составило 10,0 при 95% ДИ: 1,01–99,0.

Неожиданной оказалась выявленная нами статистически значимая зависимость прогрессирования колоректальной опухоли от проведения химиотерапии ($p = 0,040$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди большого разнообразия факторов прогноза при колоректальном раке можно выделить факторы, относящиеся к биологическим характеристикам опухоли, гистологическим и молекулярно-генетическим особенностям.

Метастазирование в регионарные лимфоузлы, как первый этап отдаленного метастазирования, общепринятый фактор прогноза при колоректальном раке, что отражено в Международной классификации злокачественных опухолей TNM. Кроме того, метастазирование в регионарные лимфоузлы является показанием для проведения адъювантной химиотерапии [3]. В данном небольшом исследовании также установлена зависимость прогрессирования опухоли от поражения регионарных лимфоузлов.

Еще одним из основных, хорошо изученных прогностических биомаркеров для колоректального рака, который широко используется в клинической практике, является раковоэмбриональный антиген (РЭА). Высокий уровень РЭА связан с прогрессированием опухоли, поэтому он используется, в основном, при динамическом наблюдении за больными после лечения. Однако уровень этого маркера может повышаться при других злокачественных опухолях, а также при воспалительных процессах [4]. В данном исследовании статистически значимой зависимости между повышением этого биомаркера и прогрессированием заболевания не выявлено, что, возможно, обусловлено небольшим числом наблюдений в нашем исследовании (Табл. 4).

Онкоген KRAS является ключевым в нисходящем сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который влияет на фундаментальные клеточные процессы, включающие пролиферацию, апоптоз и дифференцировку, а также эпителиально-мезенхимальный переход. Мутации гена KRAS встречаются в 30–50% случаев колоректального рака, при этом 90% мутаций определяются в 12 и 13 кодонах [5]. В настоящее время установлено, что мутации KRAS не влияют на прогноз при раке правой половины ободочной кишки и ухудшают прогноз при раке левой половины [6]. Однако наибольшее значение определение мутационного статуса гена KRAS имеет

не для прогноза течения заболевания, а для определения эффективности анти-EGFR терапии, которая подавляет действие рецептора путём блокирования его связывания с лигандом, что нарушает передачу сигналов внутрь клетки. Как показали многочисленные исследования, терапия этими препаратами эффективна при отсутствии активирующих мутаций в малом G-белке KRAS, участвующем в передаче митогенного сигнала от тирозинкиназного рецептора [7]. В нашей группе больных статистически значимой зависимости статуса гена KRAS и прогрессирования заболевания не выявлено.

Онкоген BRAF, являющийся членом семейства киназ Raf и расположенный на плече хромосомы 7q34, является важным компонентом в митогенактивируемом протеинкиназном сигнальном пути. Мутацию гена BRAF имеют приблизительно 10% больных колоректальным раком и, следовательно, неингибируемую клеточную пролиферацию и рост опухоли [8]. Колоректальные опухоли с мутацией гена BRAF ассоциированы с женским полом, пожилым возрастом, проксимальной локализацией, поздней стадией, низкой дифференцировкой, муцинозной гистологией, плохим ответом на лекарственную терапию и худшей выживаемостью с медианой около 12 месяцев [9, 10]. Особенно агрессивный фенотип опухоли наблюдается при мутации гена BRAF и MSS [11]. Стандартной терапией 1 линии BRAF-мутированного метастатического колоректального рака в настоящее время является химиотерапия (FOLFOXIRI) плюс бевацизумаб [12]. Несмотря на то, что этот мутированный ген BRAF определяет агрессивность опухоли, он встречается достаточно редко и в представленном исследовании не выявлен.

Высокая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) также ассоциирована с плохим прогнозом для пациентов с KPP, низким ответом на предоперационную лучевую терапию и частые рецидивы [13]. В нашем исследовании мы не выявили статистически значимой связи экспрессии VEGF и прогрессирования заболевания, возможно, также по причине небольшой выборки пациентов.

В настоящее время большое внимание уделяется микросателлитной нестабильности (MSI), под которой понимают изменение длины микросателлита (короткое повторение участков ДНК) из-за вставки или удаления повторяющихся участков, а также появления новых микросателлитных аллелей вследствие нарушения функционирования системы репарации неспаренных оснований [14,15]. Выделяют 3 варианта MSI: высокий (MSI-H) (мутации в 2 и более микросателлитных локусах), низкий (MSI-L) (мутации в 1 микросателлитном локусе), и стабильный уровень (MSS) (отсутствие мутаций) [16]. При колоректальном раке MSI-H встречается в 15% случаев [17].

MSI отводится важная роль в патогенезе, прогрессии, прогнозировании клинического течения и эффективности терапии KPP. Так установлено, что колоректальные опухоли 2 стадии с MSI имеют более благоприятный прогноз и возможность отказа от проведения адъювантной химиотерапии [18]. При проведении же адъювантной химиотерапии при опухолях с MSI следует учитывать невысокую эффективность монотерапии фторпиримидинами и необходимости включения в схемы оксалиплатина. Для колоректальных опухолей 3–4 стадии достоверно не отмечено зависимости уровня MSI и прогноза [19].

Также опухоли с MSI обладают высокой чувствительностью к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек за счет повышенной инфильтрации опухоли лимфоцитами CD8 и более высокой экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1). В то же время у пациентов с IV стадией наличие MSI является неблагоприятным прогностическим признаком, что может быть связано с наличием мутации в гене BRAF у каждого третьего пациента.

Что касается представленного исследования, мы не выявили связи MSI и MSS с прогрессированием заболевания.

Локализация опухоли ободочной кишки в настоящее время также считается прогностическим фактором. Различия право- и левосторонних опухолей объясняют тем, что эмбриологически правая половина толстой кишки образуется из средней кишки, а левая — из задней кишки [20]. В исследованиях показано, что опухоли правосторонней локализации чаще выявляются у женщин пожилого возраста, их дифференцировка выше, а отдаленные метастазы чаще возникают в брюшине. При левосторонней опухоли метастазы чаще выявляются в печени и легких.

На молекулярном и хромосомном уровне правосторонние опухоли ободочной кишки отличаются: гипермутации, гиперметилирование, высокая частота MSI и CIMP, мутаций KRAS, BRAF, TGFbR2, преимущественно CMS1 подтип опухолей. Левосторонние опухоли характеризуются: хромосомной нестабильностью (75%), мутациями APC, KRAS, TP53, сверхэкспрессией EGFR, VEGF-1 и HER2, преимущественно CMS2 подтип опухолей. Также было отмечено, что частота мутаций KRAS и BRAF постепенно снижается от слепой к сигмовидной кишке [20].

Клинические и биологические отличия право- и левосторонних опухолей ободочной кишки не могли не отразиться на чувствительности к терапии (правосторонние опухоли лучше отвечают на терапию фторурацилом) и особенностях течения заболевания [21]. Это убедительно было продемонстрировано в метаанализе 66 клинических исследований (более 1,4 млн пациентов), который установил снижение риска смерти на 20% при левосторонней локализации

опухоли независимо от этнической принадлежности, стадии заболевания и типа исследования [22].

В нашем исследовании левосторонняя локализация опухоли встречалась почти у половины больных — 19 (45,2%) против 23 (54,8%) с правосторонней локализацией, но прогрессирование опухоли с левосторонним расположением встречалось в 4 раза чаще (у 4 человек против 1 случая с правосторонней локализацией). Однако порога статистической значимости связи локализации и прогрессирования опухоли достигнуто не было ($p = 0,19$; Табл. 3).

Исследование хорошо изученного p53 и малоизученного MUSASHI2, также как и уровень лимфодиссекции в нашем исследовании не показали значимой зависимости от прогрессирования заболевания, также не использовались и при назначении лекарственной терапии.

Выявленная в нашем исследовании зависимость прогрессирования колоректальной опухоли от проведения химиотерапии, объясняется тем, что химиотерапия проводилась пациентам с высоким риском прогрессирования на основании изучения прогностических факторов, и сама по себе не является фактором риска.

Определение молекулярных подтипов колоректального рака пока имеет больше поисковый характер. Однако молекулярная классификация колоректального рака может кардинально изменить подходы к терапии, что наблюдается сегодня при раке молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение регионарных лимфоузлов остается основным фактором определения прогноза течения опухоли ободочной кишки и назначения лекарственной терапии. Молекулярно-генетические факторы в настоящее время имеют большое значение для определения тактики в отношении лекарственной персонифицированной терапии. Продолжение исследования молекулярно-генетических особенностей колоректального рака и создание молекулярной классификации может изменить подходы к терапии и улучшить результаты лечения колоректального рака.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Kit О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В.*

Сбор и обработка материалов: *Тимошкина Н.Н., Харагезов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И.*

Статистическая обработка: *Дашков А.В., Гудцова Т.Н.*

Написание текста: *Солдаткина Н.В.*

Редактирование: *Kit О.И., Геворкян Ю.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina*

Collection and processing of the material: *Natalia N. Timoshkina, Dmitry A. Kharagezov, Dmitry O. Kaymakchi, Sergey I. Poluektov*

Statistical processing: *Andrey V. Dashkov, Tatiana N. Gudtskova*

Writing of the text: *Natalia V. Soldatkina*

Editing: *Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-3061-6108, SPIN: 1728-0329

Геворкян Юрий Артушевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-1957-7363, SPIN: 8643-2348

Солдаткина Наталья Васильевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-0118-4935, SPIN: 8392-6679

Тимошкина Наталья Николаевна — к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0001-6358-7361, SPIN: 9483-4330

Харагезов Дмитрий Акимович — к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-0640-2994, SPIN: 5120-0561

Каймакчи Дмитрий Олегович — хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-7556-9897, SPIN: 4803-6558

Полуэктов Сергей Игоревич — хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0001-7603-4221, SPIN: 4367-3840

Дашков Андрей Владимирович — к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-3867-4532, SPIN: 4344-9459

Гудцова Татьяна Николаевна — к.б.н., врач-лаборант патологоанатомического отделения; ORCID 0000-0002-9820-8373, SPIN: 7010-5853

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Kit — 0000-0003-3061-6108

Yuri A. Gevorkyan — 0000-0003-1957-7363

Natalia V. Soldatkina — 0000-0002-0118-4935
 Natalia N. Timoshkina — 0000-0001-6358-7361
 Dmitry A. Kharagezov — 0000-0003-0640-2994
 Dmitry O. Kaymakchi — 0000-0002-7556-9897

Sergey I. Poluektov — 0000-0001-7603-4221
 Andrey V. Dashkov — 0000-0002-3867-4532
 Tatiana N. Gudtskova — 0000-0002-9820-8373

ЛИТЕРАТУРА

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014;383:1490–1502.
2. Turano M, Delrio P, Rega D, et al. Promising colorectal cancer biomarkers for precision prevention and therapy. *Cancers*. 2019;11:1932.
3. Ju Q, Zhao Y-J, Dong Y, et al. Identification of a miRNA-mRNA network associated with lymph node metastasis in colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2019;18:1179–1188.
4. Martins B, Bulhões G, Cavalcanti I, Martins M, et al. Biomarkers in Colorectal Cancer: The Role of Translational Proteomics Research. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1284.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности. *Молекулярная медицина*. 2015;5:26–29.
6. Xie M, Li J, Cai Zh, et al. Impact of primary colorectal Cancer location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(46):1–9.
7. Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. KRAS gene mutation and gender differences in colorectal cancer. *International Journal of Biomedicine*. 2015;5(1):11–15.
8. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract*. 2018:9250757.
9. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies, *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:660–667.
10. Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10:2332–2341.
11. Wu M, Kimb Y.S., Ryub H-S, et al. MSI status is associated with distinct clinicopathological features in BRAF mutation colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathology — Research and Practice*. 2020;216:1–8.
12. Caputo F, Santini Ch, Bardasi C, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:53–69.
13. Yin WH, Fan HZ, Sheng JW, et al. Effect of vascular endothelial growth factor C and collagen triple helix repeat containing 1 expression on prognosis of rectal carcinoma patients. *Chin. J Gastrointest Surg*. 2013;16:673–675.
14. Cullis CA. The use of DNA polymorphisms in genetic mapping. *Genet Eng*. 2002;24:179–189.
15. Vaksman Z, Garner HR Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver cancer progression. *Oncotarget*. 2015;6:5760–5771.
16. Boland CR. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248–5257.
17. Lynch HT, de la Chapelle A Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919–932.
18. Mohan HM Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1680–1686.
19. Wang B, Li F, Zhou X, et al. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(169):1–13.
20. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumor localization in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69–80.
21. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101:403–408.
22. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Feb 1;3(2):211–219. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227

REFERENCES

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014;383:1490–1502.
2. Turano M, Delrio P, Rega D, et al. Promising colorectal cancer biomarkers for precision prevention and therapy. *Cancers*. 2019;11:1932.
3. Ju Q, Zhao Y-J, Dong Y, et al. Identification of a miRNA-mRNA network associated with lymph node metastasis in colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2019;18:1179–1188.
4. Martins B, Bulhões G, Cavalcanti I, Martins M, et al. Biomarkers in Colorectal Cancer: The Role of Translational Proteomics Research. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1284.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Frequency and spectrum of KRAS gene mutations in advanced colorectal cancer. Clinical and morphological characteristics. *Molecular Medicine*. 2015;5:26–29. (in Russ.).
6. Xie M, Li J, Cai Zh, et al. Impact of primary colorectal Cancer location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(46):1–9.
7. Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. KRAS gene mutation and gender differences in colorectal cancer. *International Journal of Biomedicine*. 2015;5(1):11–15.
8. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract*. 2018:9250757.
9. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies, *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:660–667.
10. Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10:2332–2341.
11. Wu M, Kimb Y.S., Ryub H-S, et al. MSI status is associated with distinct clinicopathological features in BRAF mutation colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathology — Research and Practice*. 2020;216:1–8.
12. Caputo F, Santini Ch, Bardasi C, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:53–69.
13. Yin WH, Fan HZ, Sheng JW, et al. Effect of vascular endothelial growth factor C and collagen triple helix repeat containing 1 expres-

- sion on prognosis of rectal carcinoma patients. *Chin. J Gastrointest Surg.* 2013;16:673–675.
14. Cullis CA. The use of DNA polymorphisms in genetic mapping. *Genet Eng.* 2002;24:179–189.
15. Vaksman Z, Garner HR Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver cancer progression. *Oncotarget.* 2015;6:5760–5771.
16. Boland CR. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:5248–5257.
17. Lynch HT, de la Chapelle A Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919–932.
18. Mohan HM Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1680–1686.
19. Wang B, Li F, Zhou X, et al. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2019;17(169):1–13.
20. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumour localization in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer.* 2017;84:69–80.
21. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 2002;101:403–408.
22. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):211-219. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4227