

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

**С.В. Паталяк**, канд. мед. наук, заведующий отделением дневного стационара, доцент кафедры онкологии

**Л.Е. Синянский**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., ассистент кафедры онкологии

**НИИ онкологии Томского НИМЦ, Сибирский государственный медицинский университет  
(Россия, г. Томск)**

DOI:10.24412/2500-1000-2023-11-3-74-76

**Аннотация.** В статье рассматриваются молекулярно-биологические и морфологические предикторы исхода рака ободочной кишки. Отмечено, что прогноз течения рака толстой кишки определяется особенностями опухоли, а именно, скоростью дисплазии слизистой кишки и свойствами раковых клеток, определяемых, в свою очередь, молекулярный метаболизм опухоли. Описана классификация опухолей ободочной кишки по системе CMS.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, опухоль, онкология, рецидив, локализация.

В последнее время, в связи с общей тенденцией к увеличению продолжительности жизни (особенно, в развитых и развивающихся странах), выявляемость онкологических заболеваний значительно выросла, что связано как с улучшением диагностики, так и с увеличением доли геронтологических больных в структуре посетителей стационаров и амбулаториев.

На сегодняшний день онкологические заболевания не изучены полностью. Нет понятия об этиологии и патогенезе раковой метаплазии. Теория лимита Хайфлика, иммунологическая теория, теория онкотоксинов и прочие в настоящее время не обладают полной доказательностью, в связи с чем остается полагаться лишь на статистические данные и корреляции для планирования профилактики. Однако, наиболее эффективным профилактическим мероприятием в настоящее время является раннее выявление и онконастороженность. Тем более, в отношении рака толстой кишки регистрируется неутешительная статистика: рак толстой кишки занимает третье место в структуре диагностированных онкологических заболеваний [1], и является третьей по распространенности причиной смерти от всех онкологических заболеваний [11]. Стоит отметить, что опухоли толстой кишки крайне гетерогенны, в связи с этим важно исследовать мар-

керы различных конечных точек в лечении выявленного новообразования толстой кишки: достижение ремиссии, свобода от метастазирования, кумулятивная летальность и так далее. Важно анализировать связь клинических исходов с различными клинико-лабораторными признаками. Поиск биохимических и морфологических находок поможет систематизировать онкологические заболевания толстой кишки по течению, прогнозам и эффективной терапии.

В исследование включены работы, опубликованные с 2017 по 2023 год, найденные в базе данных PubMed, по ключевым словам «Colorectal Cancer», «potential prognostic marker in colorectal cancer» и др.

На сегодняшний день стало понятно, что прогноз течения рака толстой кишки определяется особенностями опухоли, а именно, скоростью дисплазии слизистой кишки и свойствами раковых клеток, определяемых, в свою очередь, молекулярный метаболизм опухоли.

До 2015 года не было общепринятой классификации, однако, группа Guinney J et al. [7] предложила разделить большую часть типов на 4 молекулярного подтипа (Классификация CMS- consensus molecular subtypes). За исключением примерно 10% неклассифицируемых опухолей, есть 4 ти-

па: микросателлитно-нестабильный (подтип 1), канонический (подтип 2), метаболический (подтип 3), мезенхимальный (подтип 4).

1 подтип является иммунным. Чаще всего он сопровождается BRAF-мутацией [9], правосторонняя локализация данного типа опухоли является критерием неблагоприятного исхода, при рецидиве опухоли [5]. На ранних стадиях данный подтип имеет благоприятное течение, особенно если определяется ее микросателлитная нестабильность (именно повышение активности генов микросателлитной нестабильности является «визитной карточкой» опухоли). Для данного подтипа наиболее характерны процессы пролиферации и ремоделирования. Патогномична лимфоцитарная инфильтрация, при этом низкая дифференцировка [5].

2 подтип, наиболее распространенный [2], имеет наилучшие показатели выживаемости после выявления рецидива и характеризуется следующей морфологической находкой: нормальный эпителий толстой кишки сначала метаплазирует в аденому, а затем в карциному [12]. Наиболее часто данный подтип является левосторонним, морфологические признаки - высокая дифференцировка, низкая иммунная активность, при этом выраженные участки пролиферации.

3 подтип, второй по встречаемости после CMS 2, гистологически отличается наименее выраженными процессами про-

лиферации и ремоделирования (среди всех подтипов), высокой степенью дифференцировки и низкой иммуногенностью. Молекулярно-генетическим признаком является ассоциация опухоли с Kras-мутацией [3; 8], низкая соматическая копийность [11].

4 подтип имеет худшие показатели выживаемости после рецидива [12], кроме того, чаще всего не удается достичь ремиссии [10]. Для 3 подтипа патогномично наличие САF-опухоль-ассоциированных фибробластов [6], при этом локализация обычно смешанная. При этом степень дифференцировки низкая, а иммунная активность опухоли высока, как при CMS1.

Классификация опухолей ободочной кишки по системе CMS оказалась жизнеспособна. В связи с простотой использования и удобством в дифференцировке подтипа опухоли, крайне удобно накапливать все новые и новые данные о течении и вариантах лечения рака ободочной кишки. Однако, есть и пути улучшения классификации CMS. Так как данная классификация основана на экспрессии генов опухоли и не учитывает статус мутации, опираясь на нее, довольно трудно было выбирать химиотерапевтический препарат, хотя, уже сейчас эта ситуация меняется в лучшую сторону, так как постепенно появляются ретроспективные систематизированные данные о подтипе рака и выбранной тактике лечения.

#### Библиографический список

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. – С. 4-136.
2. Синянский Л.Е., Вторушин С.В., Паталяк С.В., Афанасьев С.Г. Прогностическая роль молекулярных подтипов рака толстой кишки. современный взгляд на проблему // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – №3.
3. Allen W.L., Dunne P.D., McDade S., Scanlon E., Loughrey M., Coleman H., et al. Transcriptional subtyping and CD8 immunohistochemistry identifies poor prognosis stage II/III colorectal cancer patients who benefit from adjuvant chemotherapy. JCO Precis Oncol. – 2018. – №2. – P. 1-15.
4. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., Kopetz S., Tejpar S., Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nat Rev Cancer. – 2017. – №17 (2). – P. 79-92.
5. Dunne P.D., O'Reilly P.G., Coleman H.G., Gray R.T., Longley D.B., Johnston P.G., et al. Stratified analysis reveals chemokine-like factor (CKLF) as a potential prognostic marker in the

MSI-immune consensus molecular subtype CMS1 of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016. – № 7 (24). – P. 36632-44.

6. Dutton L.R., Hoare O.P., McCorry A.M.B., Redmond K.L., Adam N.E., Canamara S., et al. Fibroblast-derived Gremlin1 localises to epithelial cells at the base of the intestinal crypt. *Oncotarget*. – 2019. – №10 (45). – P. 4630-4639.

7. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. – 2015. – № 21 (11). – P. 1350-1356.

8. Muller M.F., Ibrahim A.E.K., Arends M.J. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. – 2016. – №469 (2). – P. 125-134.

9. Rhee Y.-Y., Kim K.-J., Kang G.H. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver*. – 2017. – № 11 (1). – P. 38-46.

10. Song N., Pogue-Geile K.L., Gavin P.G., Yothers G., Kim S.R., Johnson N.L., et al. Clinical outcome from oxaliplatin treatment in Stage II/III colon cancer according to intrinsic subtypes: secondary analysis of NSABP C-07/NRG oncology randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. – 2016. – №2 (9). – P. 1162-1169.

11. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. – 2017. – Vol. 67. №3. – P. 177-193. doi: 10.3322/caac.21395.

12. Thanki K., Nicholls M.E., Gajjar A., Senagore A.J., Qiu S., Szabo C., et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications // *Int Biol Biomed J*. – 2017. – №3 (3). – P. 105-111.

## MOLECULAR-BIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF COLON CANCER OUTCOME

**S.V. Patalyak**, *Candidate of Medical Sciences, Head of the Day Hospital Department, Associate Professor of the Department of Oncology*

**L.E. Sinyansky**, *Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Assistant at the Department of Oncology*

**Research Institute of Oncology, Tomsk National Medical Research Center, Siberian State Medical University  
(Russia, Tomsk)**

**Abstract.** *The article discusses molecular biological and morphological predictors of the outcome of colon cancer. It is noted that the prognosis of colon cancer is determined by the characteristics of the tumor, namely, the rate of dysplasia of the intestinal mucosa and the properties of cancer cells, determined, in turn, by the molecular metabolism of the tumor. The classification of colon tumors according to the CMS system is described.*

**Keywords:** *colon cancer, tumor, oncology, relapse, localization.*