

© Р.В. Орлова^{1,2}, А.К. Иванова², С.И. Кутукова^{2,3}, Г.А. Раскин^{2,4}

Новые прогностические факторы при колоректальном раке

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Медицинский Институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Rashida V. Orlova^{1,2}, Anastasiia K. Ivanova², Svetlana I. Kutukova^{2,3}, Grigory A. Raskin^{2,4}

New Prognostic Factors in Colorectal Cancer

¹St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Budgetary Health Institution City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Medical Institute after Sergey Berezin, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Колоректальный рак занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. В результате онкоскрининга диагноз ставится на более ранних стадиях, и чаще пациентам стала проводиться адъювантная химиотерапия. В настоящее время имеются известные факторы прогноза, влияющие на включение в план лечения адъювантной химиотерапии, однако они не включают биологические и молекулярно-генетические особенности опухоли. Возможно, поиск новых прогностических факторов приведет к изменению парадигмы лечения больных с колоректальным раком.

Цель. Оптимизация выбора адъювантной химиотерапии путем оценки влияния совокупности имеющихся факторов прогноза и дополнительных (индекс пролиферации Ki67, KRAS мутация, экспрессия хемокиновых рецепторов) факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов с РОК после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 113 пациентов с диагнозом рак ободочной кишки II (группа А) или III стадии (группа В) после проведенного хирургического лечения. Всем пациентам было проведено лечение по имеющимся на тот момент стандартам, так пациентам в группе А было проведено только хирургическое лечение, а пациентам в группе В — комплексное лечение (хирургическое лечение + адъювантная химиотерапия). Все пациенты были под наблюдением в течение 60 мес. и, в зависимости от выявления отдаленных метастазов, были разделены на подгруппы. Далее были оценены клинические характеристики пациентов (возраст, пол, локализация первичной опухоли, характер выполненной операции) и морфологические характеристики опухоли (определение уровня экспрессии Ki-67; наличие и уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и молекулярно-генетический анализ (определение мутации в 12,13 кодонах гена KRAS).

Результаты. Выявлены дополнительные факторы прогноза, влияющие на показатель безрецидивной выживаемости: экспрессия хемокинового рецептора CXCR4, индекс пролиферации Ki-67 и локализация опухоли.

Introduction. Colorectal cancer represents a significant proportion of the total number of cancer cases. Cancer screening has led to more cases being diagnosed at an early stage, allowing more patients to receive adjuvant chemotherapy. At present, there are known prognostic factors that influence the inclusion of adjuvant chemotherapy in the treatment plan. However, these factors do not include the biological and molecular genetic characteristics of the tumor. The search for new prognostic factors may lead to a shift in treating colorectal cancer patients.

Aim. To identify the most effective adjuvant chemotherapy regimen by evaluating the impact of a range of prognostic and additional factors (Ki67 index proliferation, KRAS mutation, chemokine receptor expression) on progression-free survival in colon cancer patients following radical surgical treatment.

Materials and Methods. The study included 113 patients diagnosed with stage II (Group A) or stage III (Group B) colon cancer following surgical treatment. All patients were treated in accordance with the standards available at the time. Patients in Group A received only surgical treatment, while patients in Group B received complex treatment (surgical treatment + adjuvant chemotherapy). The entire patient cohort was observed for 60 months, and then divided into subgroups depending on whether distant metastases had been detected. The next stage was to analyze clinical characteristics of the patients, including age, gender, localization of the primary tumor and type of surgery performed. The morphological characteristics of the tumor were also examined, including the expression level of Ki-67, the presence and level of expression of chemokine receptor CXCR4 and molecular genetic analysis (determination of mutations in codons 12,13 of the KRAS gene).

Results. Further prognostic factors influencing progression-free survival rates were identified, including expression of the CXCR4 chemokine receptor, the Ki-67 proliferation index and tumor localization.

Заключение. Дополнительные факторы прогноза, определенные в результате работы, целесообразно использовать для оптимизации комплексного лечения у пациентов с РОК.

Ключевые слова: рак ободочной кишки; адьювантная химиотерапия; хемокиновые рецепторы; прогностические факторы

Для цитирования: Орлова Р.В., Иванова А.К., Кутукова С.И., Раскин Г.А. Новые прогностические факторы при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 928-935.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-928-935

✉ Контакты: Иванова Анастасия Константиновна, oncolog.ivanova@yandex.ru

Колоректальный рак все также занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости, однако здесь стоит отметить позитивные достижения в виде большей выявляемости именно ранних стадий колоректального рака в результате онкоскрининга [1]. В настоящее время выбор тактики лечения для пациентов с диагностированным раком ободочной кишки (РОК) происходит с учетом стадии заболевания, а в комплексное лечение ранних стадий входит проведение адьювантной химиотерапии. Так, на включение в план лечения пациентов с РОК адьювантной химиотерапии после радикального хирургического лечения на сегодняшний день влияют следующие факторы прогноза: низкая степень дифференцировки опухоли, высокая степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной / периневральной инвазии, R + , операция в условиях кишечной непроходимости / перитонита / перфорации, операция с неадекватным объемом лимфодиссекции — изучено менее 20 лимфатических узлов, tumor-budding (BD3), РЭА > 2,35 нг/мл или наличие циркулирующей опухолевой ДНК после операции. Отдельно рассматриваются пациенты с микросателлитной нестабильностью (MSI-H), т. к. течение заболевания у таких пациентов крайне благоприятно и не требует назначения адьювантной химиотерапии [2]. Однако все чаще клиницисты обращают внимание на так называемых «долгожителей», несмотря на позднюю стадию заболевания и проведенное комплексное лечение, а также на «молниеносное» течение заболевания у пациентов с ранними стадиями.

Вероятнее всего, нам недостаточно оценивать только известные факторы прогноза, которые не учитывают биологические, молекулярно-генетические особенности опухоли, например, как при метастатическом колоректальном раке прогностическими факторами в настоящее время являются мутации в генах RAS [4, 5], индекс пролиферации опухоли Ki-67 [3]. В последнее время поиск дополнительных маркеров основывается на биологии опухолевого роста и изучению микроокружения опухоли и агентов, которые принимают непосредственное участие в метастазировании опухоли [6].

Conclusion. The additional prognostic factors identified in this study can be used to optimize complex treatments for colon cancer patients.

Keywords: colon cancer; adjuvant chemotherapy; chemokine receptors; prognostic factors

For Citation: Rashida V. Orlova, Anastasiia K. Ivanova, Svetlana I. Kutukova, Grigory A. Raskin. New prognostic factors for colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 928-935. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-928-935

Особое внимание отечественных и зарубежных авторов обращено к цитокинам, а именно к их подклассу — хемокинам, которые являются одной из важных составляющих микроокружения опухоли [7]. Основным механизмом действия хемокинов является индуцирование хемотаксиса ряда клеток, а также их участие в межклеточных взаимодействиях и в иммунологическом ответе. Хемокины представлены, в основном, четырьмя большими семействами: CXС(a), СС(в), С(y) и СХЗС(8), каждое из которых взаимодействуют со своими поверхностными рецепторами — CXCR, CCR, CR, СХЗСR [8]. Первым был исследован хемокиновый рецептор CXCR4 и выявлена его связь с появлением метастазов в легких при раке молочной железы [9]. В эксперименте CXCR4 экспрессируется многими опухолями и ассоциируется с резким усилением ангиогенеза и более агрессивным течением опухолевого процесса [10, 11]. Имеется ряд исследований, демонстрирующих зависимость характера опухоли (микроваскулярная инвазия, дифференцировка опухоли) и течения заболевания от уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани при колоректальном раке [12, 13, 14]. Целью нашего исследования являлась оптимизация выбора адьювантной химиотерапии путем оценки влияния совокупности имеющихся факторов прогноза и дополнительных (индекс пролиферации Ki67, KRAS мутация, экспрессия хемокиновых рецепторов) факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов с РОК после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы

В открытое проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах нами было включено 113 пациентов, у которых после проведенного радикального хирургического лечения верифицирована аденокарцинома ободочной кишки II (T4N0M0) или III стадии (TлюбоеN1-2M0).

В зависимости от стадии заболевания все пациенты были разделены на 2 группы: Группа А (53 пациента) — пациенты, у которых выявлена II стадия заболевания (Dukes B), Группа В (60

пациентов) — пациенты, у которых выявлена III стадия заболевания (Dukes C). Всем пациентам было проведено лечение по имеющимся на тот момент стандартам, пациентам в группе А было проведено только хирургическое лечение, а пациентам в группе В — комплексное лечение (хирургическое лечение + адъювантная химиотерапия).

Адъювантная химиотерапия проводилась пациентам группы В в течение 6 мес. после хирургического лечения по стандартным схемам FOLFOX или De Gramont.

После проведенного лечения все пациенты находились под динамическим наблюдением и им выполнялись диагностические процедуры, согласно стандартам наблюдения пациентов, имеющих рак ободочной кишки в течение 5 лет после хирургического вмешательства.

Дизайн нашего исследования выглядел следующим образом (рис. 1):

Как видно из рис. 1 пациенты после радикального лечения наблюдались в течение 60 мес. С момента наблюдения у пациентов в различные сроки были выявлены отдаленные метастазы, в связи с чем все пациенты в группе А и В были распределены на подгруппы.

У пациентов подгруппы 1 каждой группы в течение 60 мес. не было зарегистрировано отдаленных метастазов или местного рецидива при использовании стандартных методик наблюдения; у пациентов подгруппы 2 зарегистрировано прогрессирование процесса в виде появления отдаленных метастазов или местного рецидива при использовании стандартных методик наблюдения.

Далее у всех пациентов были оценены клинические характеристики (возраст, пол, локализация первичной опухоли, характер выполненной операции) и морфологические характеристики опухоли, для этого гистологические блоки были направлены на иммуногистохимическое исследование, с целью определения уровня экспрессии Ki-67; наличия и уровня экспрессии хемокиновых рецепторов CCRX4 и CCR10 и молекулярно-генетический анализ (определение мутации в 12,13 кодонах гена KRAS).

Уровень экспрессии хемокиновых рецепторов определялся по шкале, выделенной нами самостоятельно, и дифференцировался по содержанию рецепторов хемокинов в аденокарциноме толстой кишки в зависимости от доли опухолевых клеток с любой интенсивностью окрашивания на: низкий (0–30 %), средний (30–70 %), высокий (70–100 %).

Под микроскопом ($\times 400$) низкий, средний и высокий уровни рецептора CXCR4 выглядели как видно на рис. 2.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета MedCalc (ver. 19.4.1), MicroSoft Exel (ver. 16.16.22). Расчет

объема выборки производили с помощью программы Pass (ver. 11.0.7).

Результаты

На первом этапе нашего исследования все пациенты, которым было проведено радикальное лечение (группа А) или комплексное лечение (группа В) наблюдались в течение 60 мес. За период наблюдения у пациентов в 1 подгруппе группы А было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в промежутке от 1 мес. до 44 мес., а в 1 подгруппе группы В — в промежутке от 2 мес. до 60 мес. Медиана БРВ (безрецидивной выживаемости) в 1 подгруппе группы А составила 9,5 мес. (95 % ДИ от 8 до 13 мес.), а в 1 подгруппе группы В — 9 мес. (95 % ДИ от 3 до 9 мес.); медиана БРВ у пациентов 2 подгруппы не была достигнута в группе А и В, т. к. все пациенты пережили более 60 мес.

Таким образом, в результате оценки показателя БРВ у пациентов разных подгрупп наглядно видно, что на данный показатель влияет совокупность прогностических факторов, а не только стадия заболевания, в связи с чем на втором этапе нашего исследования мы изучили клинико-морфологические характеристики у больных ранним РОК при II (группа А) и III (группа В) стадии заболевания и их влияние на показатель БРВ.

Результаты однофакторного анализа влияния рассматриваемых факторов на БРВ

С помощью однофакторного анализа проанализировано влияние основных клинических характеристик:

- возраст пациента;
- локализация первичной опухоли;
- дифференцировка опухоли и морфологических характеристик опухоли;
- экспрессия хемокинового рецептора CXCR4;
- уровень Ki-67;
- наличие KRAS мутации на безрецидивную выживаемость больных в рассматриваемых группах.

Результаты однофакторного анализа влияния клинико-морфологических характеристик у больных в группах А и В представлены в табл. 1 и 2.

В результате проведенного однофакторного анализа у пациентов в группе А, факторами, значимо оказывающими влияние на показатель БРВ и требующими включения в многофакторную модель, были следующие: локализация первичной опухоли (фланк), уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4, уровень пролиферации Ki-67. У пациентов в группе В единственным значимым фактором оказался уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4.

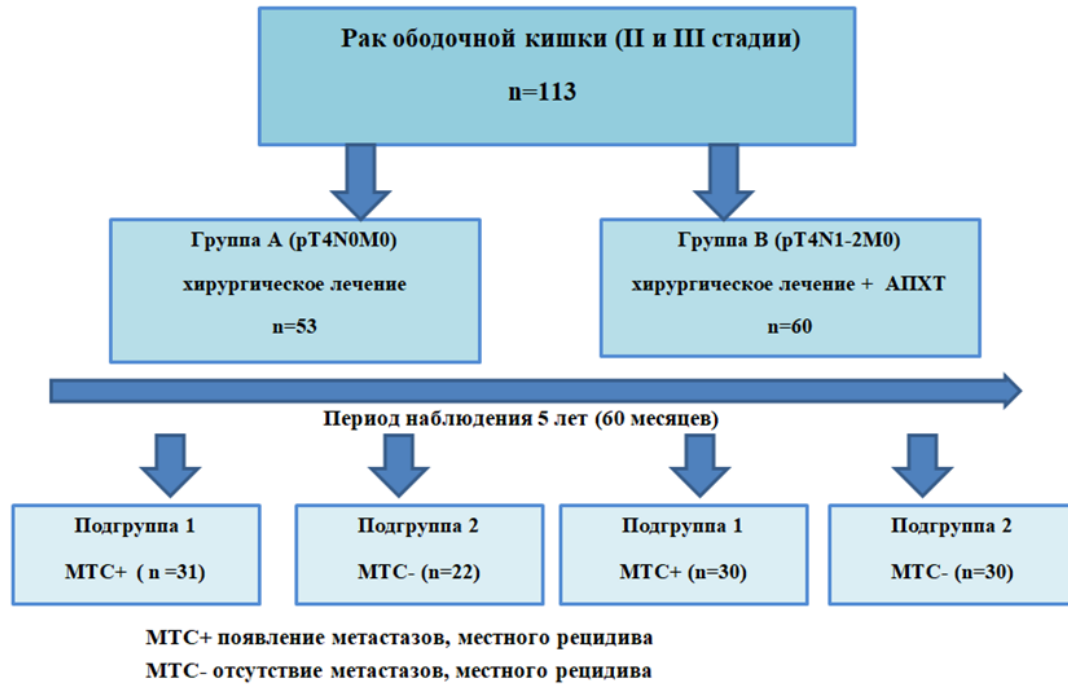


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

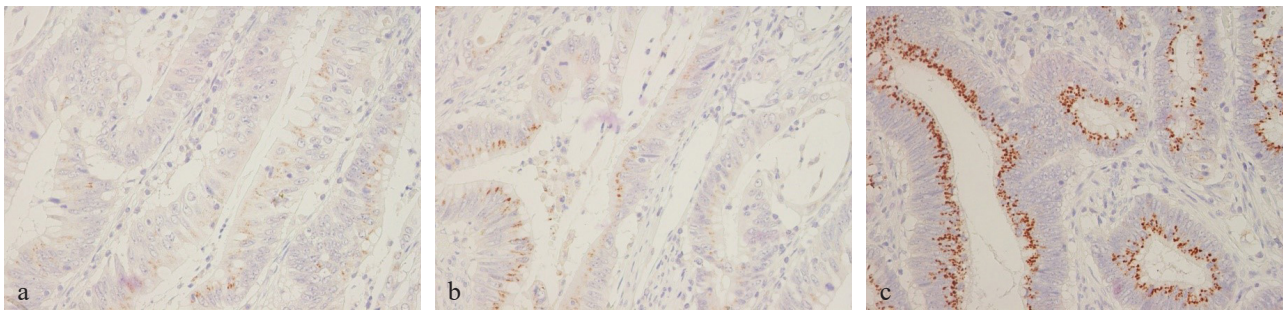


Рис. 2. Низкий (А), средний (В), высокий (С) уровень хемокиновых рецепторов (× 400)
Fig. 2. Low (A), medium (B), high (C) levels of chemokine receptors (× 400)

Таблица 1. Результаты однофакторного анализа влияния клиничко-морфологических характеристик на показатель БРВ у больных группы А

Table 1. Results of the univariate analysis of the influence of clinical and morphological characteristics on the PFS indicator in Group A patients

Показатель	Медиана (мес.) (95 % ДИ)	Log-rank test p-value
Возраст, лет: ≤ 58 > 58	не достигнута 19,0 (95 % ДИ 10,0–42,0)	0,2163
Локализация опухоли (фланк): правый левый	не достигнута 19,0 (95 % ДИ 11,0–32,0)	0,0390
Дифференцировка опухоли: высокая умеренная низкая умеренная+высокая	не достигнута 14,0 (95 % ДИ 10,0–32,0) не достигнута 12,0 (95 % ДИ 12,0–26,0)	0,0635
Экспрессия хемокинового рецептора CXCR 4: ≤ 30 % 31–70 % ≥ 71 %	не достигнута 13,0 (95 % ДИ 6,0–19,0) 12,0 (95 % ДИ 4,0–31,0)	0,0008
Уровень Ki-67: > 30 % ≤ 30 %	не достигнута 12,0 (95 % ДИ 8,0–19,0)	< 0,0001
KRAS мутация: есть мутация «дикий тип»	14,0 (95 % ДИ 10,0–30,0) 32,0 (95 % ДИ 12,0–42,0)	0,5246

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа влияния клиничко-морфологических характеристик на показатель БРВ у больных группы В
Table 2. Results of univariate analysis of the influence of clinical and morphological characteristics on the PFS indicator in Group B patients

Показатель	Медиана (мес.) (95 % ДИ)	Log-rank test p-value
Возраст, лет: ≤ 58 > 58	не достигнута 19,0 (95 % ДИ 10,0–42,0)	0,2163
Локализация опухоли (фланк): правый левый	не достигнута 9,0 (95 % ДИ 3,0–9,0)	0,6930
Дифференцировка: высокая умеренная низкая	не достигнута 7,0 (95 % ДИ 3,0–7,0) 3,0 (95 % ДИ 2,0–9,0)	0,1981
Экспрессия хемокинового рецептора CXCR 4: ≤ 30 % 31–70 % ≥ 71 %	не достигнута 7,0 (95 % ДИ 3,0–9,0) 2,0 (95 % ДИ 1,0–4,0)	0,0001
Уровень Ki-67: > 30 % ≤ 30 %	не достигнута 7,0 (95 % ДИ 2,0–9,0)	0,5206
KRAS мутация: есть мутация «дикий тип»	9,0 (95 % ДИ 2,0–9,0) 7,0 (95 % ДИ 1,0–7,0)	0,9774

Зависимость показателя безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в группах А и В

Группа А. Медиана БРВ у пациентов с низким уровнем экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 не была достигнута на момент окончания исследования, в связи с этим рассчитан средний уровень медианы БРВ $48,619 \pm 4,256$ мес. (95 % ДИ 40,277–56,961).

Медиана БРВ у пациентов со средним и высоким уровнем экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 были сопоставимы и составили: у пациентов со средним уровнем 13 мес. (95 % ДИ 6–19 мес.), у пациентов с высоким уровнем — 12 мес. (95 % ДИ 8–31 мес.). Показатель 3-годовалой БРВ в группе с низким уровнем экспрессии CXCR4 составил 81 %, со средним уровнем — 39 %, с низким уровнем — 16 %. 5-летний показатель БРВ в группах с высоким, средним и низким уровнем экспрессии CXCR4 составил соответственно 76 %, 36 % и 16 %.

С целью оценки влияния уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 на показатель БРВ нами была построена регрессионная модель Кокса, показавшая наличие значимой зависимости медианы безрецидивной выживаемости у больных РОК от экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани ($p = 0,0157$, 95 % ДИ 1,0024–1,0226).

Группа В. Медиана БРВ у пациентов с низким уровнем экспрессии хемокинового рецептора не достигнута, поэтому рассчитано среднее значение — $53,89 \pm 5,76$ (95 % ДИ 42,60–65,18). Показатель 5-летней БРВ составил 89 %. У пациентов со средним уровнем экспрессии медиана БРВ составила 7 мес. (95 % ДИ 3–9 мес.),

показатель 5-летней БРВ — 29 %, у пациентов с высоким уровнем экспрессии — 2 мес. (95 % ДИ 1–4 мес.).

Общая значимость регрессионной модели зависимости показателя БРВ от уровня экспрессии CXCR4 была достоверной: $p = 0,0002$.

Зависимость медианы БРВ от уровня экспрессии CXCR4 в группе А и В представлены на рис. 3.

По рис. 3 видно, что те пациенты, у которых определялась высокая и средняя экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани, имели безрецидивную выживаемость ниже, чем те пациенты, в опухолевой ткани которых была выявлена низкая экспрессия данного рецептора.

Таким образом, медиана безрецидивного периода оказалась значимо более низкой в подгруппах пациентов с отдаленными метастазами, где выявлена высокая экспрессия хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани, что позволяет сделать вывод, согласно которому чем выше экспрессия хемокиновых рецепторов, тем агрессивнее опухоль и ниже показатель БРВ.

Учитывая многообразие факторов, которые могут оказывать влияние на выживаемость пациентов и необходимость назначения адъювантной химиотерапии нами была построена регрессионная модель Кокса (многофакторный анализ) для каждой группы с целью определения значимости каждого из факторов.

Многофакторный анализ оценки зависимости показателя БРВ от факторов прогноза

Выявленные с помощью однофакторного анализа прогностические факторы, а также стандартные факторы прогноза течения заболевания (возраст и пол пациента) были включены в мно-

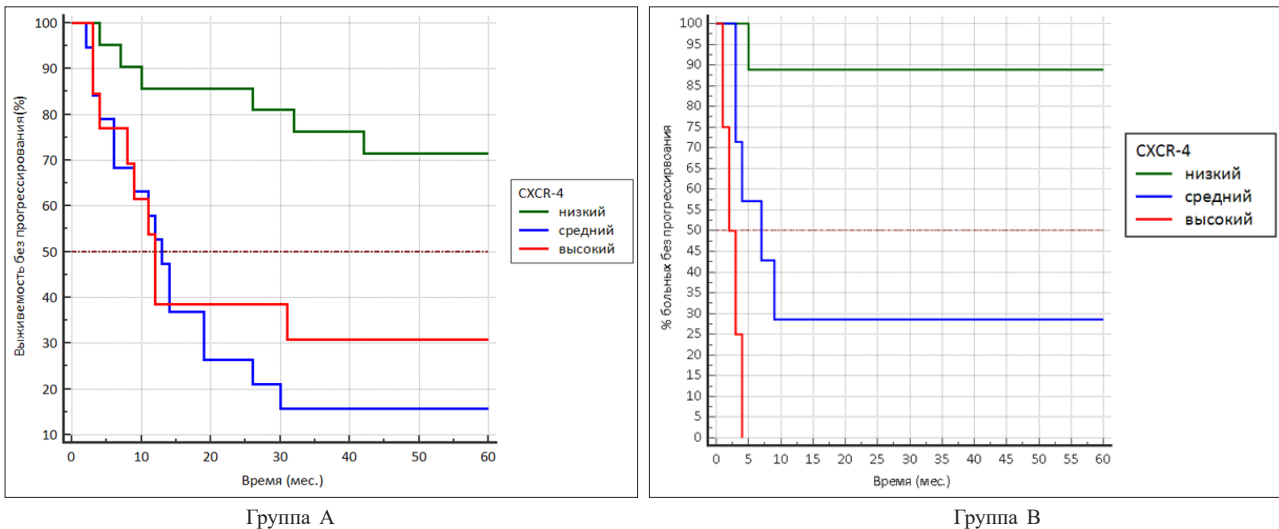


Рис. 3. Зависимость медианы БРВ от уровня экспрессии CXCR4 в группе А и группе В
 Fig. 3. The relationship between the median PFS and CXCR4 expression in groups A and B

гофакторный анализ, в результате которого значимыми факторами, влияющими на показатель БРВ в группе А оказались: индекс пролиферации Ki67 ($p < 0,0001$), фланк (локализация опухоли) ($p = 0,0248$) и экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 ($p = 0,0157$), а в группе В: экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 ($p = 0,0001$).

Таким образом, в результате нашей работы выявлены дополнительные факторы прогноза при РОК: экспрессия хемокинового рецептора CXCR4, индекс пролиферации Ki-67 и локализация опухоли.

Обсуждение

Несмотря на достижения в хирургии и АХТ показатели 5-летней ОВ пациентов с резектабельными стадиями рака толстой кишки остаются на уровне 60 % [1]. И наиболее сложной в плане выбора АХТ является II стадия заболевания [15]. С 2004 г., учитывая результаты различных поданализов, проспективных и ретроспективных исследований, Американское общество онкологов рекомендовало учитывать определенные факторы риска прогрессирования при II стадии РОК перед назначением АХТ. Однако до сих пор не выделены группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, т. к. нет универсального прогностического фактора, который бы помог дифференцировать пациентов по риску возникновения рецидива заболевания и подобрать максимально эффективный режим, и определить длительность проведения АХТ. При назначении комплексного лечения также не принимается во внимание гетерогенность опухоли и не учитывается биологический подтип опухоли, что, с нашей точки зрения, значимо может повлиять на показатель БРВ у пациентов с РОК. В мире активно ведутся исследования по поиску новых прогностических

маркеров для раннего РОК: влияние микроокружения опухоли [16], изучение панели комплексного влияния таких биомаркеров как PD-L1, GLUT-1, dMMR и CDX2 [17], оцениваются возможности персонализировать АХТ на основании молекулярно-генетического портрета опухоли [18]. Учитывая имеющуюся тенденцию, мы в своем исследовании запланировали изучить в комплексе клинические характеристики пациентов, известные прогностические факторы и изучаемые в настоящий момент морфологические характеристики опухоли, в т. ч. и микроокружение опухоли (экспрессия хемокиновых рецепторов) у пациентов с ранним РОК и влияние их в совокупности на показатель БРВ. Одной из поставленных задач в нашем исследовании являлась оценка целесообразности назначения АХТ всем пациентам с ранним РОК и создание алгоритма по назначению АХТ в зависимости от полученных результатов. По результатам нашего исследования, показатель БРВ у пациентов с экспрессией хемокинового рецептора более чем в 30 % опухолевых клеток оказался ниже, что свидетельствует о более злокачественном течении опухолевого процесса и менее благоприятном прогнозе у данной группы пациентов, что показывают и мировые данные. Так, в эксперименте, проведенном в 2011 г. С.Г. Rivera и соавт. [10], было показано, что CXCR4 экспрессируется многими опухолями и ассоциируется с резким усилением ангиогенеза и более агрессивным течением опухолевого процесса, а J. Kim и соавт. в 2006 г. [19] путем анализа ОВ 100 пациентов, страдающих раком толстой кишки, достоверно доказали, что высокая экспрессия рецептора CXCR4 значительно уменьшает медиану выживаемости пациентов (median 27 months vs. 10 months, respectively; $p = 0,036$). Таким образом, при планировании радикального лечения данной когорте пациентов



Рис. 4. Рекомендуемый алгоритм назначения адьювантной химиотерапии у больных РОК
Fig. 4. Recommended algorithm for prescribing adjuvant chemotherapy in patients with colon cancer

необходимо выбирать комплексный подход (операция + АХТ). Также на более неблагоприятное течение опухолевого процесса при раннем РОК указывает уровень пролиферации Ki 67 менее 30 %, однако использовать данный маркер как самостоятельный не рекомендуется, учитывая результаты многочисленных исследований [20, 21] в которых показатели пролиферативной активности не коррелируют с частотой метастазирования, но в совокупности с экспрессией хемокинового рецептора CXCR4 данный маркер может помочь выбрать оптимальный вариант лечения пациенту с РОК. Что касается локализации опухоли, то у больных II стадии правосторонняя локализация, по данным нашего исследования, является неблагоприятным фактором прогноза, как и при метастатическом РОК [22], однако при раннем РОК данный фактор не учитывается при планировании лечения пациентам на первоначальном этапе, что является еще одним нашим предложением. Наличие KRAS мутации в опухоли значимо не влияло на показатель БРВ в нашем исследовании, хотя мы знаем, что при метастатическом колоректальном раке выявление в опухолевой ткани мутаций RAS — это неблагоприятный прогностический признак [23], возможно, для более достоверного подтверждения влияния данного показателя на течение РОК необходимы дальнейшие исследования. Таким образом, основываясь на полученных в нашем исследовании результатах, для оптимизации тактики адьювантной химиотерапии у больных РОК мы рекомендуем использовать следующий алгоритм (рис. 4).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, as amended in 2013. All patients provided informed consent.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made significant contributions to the article, including the initial concept, data acquisition and analysis, drafting and revision, and final approval of the article. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва. 2023; 239.- ISBN 978-5-85502-283-4. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. 2023; 239.-ISBN 978-5-85502-283-4 (In Rus)].
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, версия 2023. RUSSCO. 2023; 451-453.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology, version 2023. RUSSCO. 2023; 451-453.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (In Rus)].
- Gerdes J., Schwab U., Lemke H., et al. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983; 31(1): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910310104>.
- Conlin A., Smith G., Carey F.A., et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut*. 2005; 54(9): 1283-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.066514>.
- Tie J., Lipton L., Desai J., et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5): 1122-30.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
- Schlechter B.L., Stebbing J. CCR5 and CCL5 in metastatic colorectal cancer. *J ImmunoTher Cancer*. 2024; 12: e008722.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008722>.
- Hanahan D., Weinberg R. The hall marks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Susek K.H., Karvouni M., Alici E., et al. The role of CXC chemokine receptors 1–4 on immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2018; 9: 2159.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02159>.
- Kato M., Kitayama J., Kazama S., et al. Expression pattern of CXC chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2003; 5: R144-R150.-DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr627>.
- Rivera C.G., Bader J.S., Popel A.S. Angiogenesis-associated crosstalk between collagens, CXC chemokines, and thrombospondin domain-containing proteins. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39(8): 2213-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0325-2>.
- Shi Y., Riese D.J., Shen J. The role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer. *Front Pharmacol*. 2020; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.574667>.
- Bedeer A.E., El-Ghaffar Heabah N.A. Evaluation of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) and Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) expression in colorectal carcinoma: Relation to the available clinicopathological parameters. *Indian J Pathol Microbiol*. 2023; 66(3): 465-471.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_481_21.
- Li J., Huang L., Zhao H., et al. The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(13): 2323-2339.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.46651>.
- Ottaiano A., Scala S., Normanno N., et al. Prognostic and predictive role of CXC chemokine receptor 4 in metastatic colorectal cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020; 28(10): 755-60.-DOI: <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000828>.
- Iveson T., Sobrero A.F., Yoshino T., et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 suppl): 3501-3501. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3501.
- Herrera M., Mezheyeuski A., Villabona L., et al. Prognostic interactions between FAP+ fibroblasts and CD8a+ T cells in colon cancer. *Cancers*. 2020; 12(11): 3238.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12113238>.
- Azcue P., Guerrero Setas D., Encío I., et al. A novel prognostic biomarker panel for early-stage colon carcinoma. *Cancers*. 2021; 13(23): 5909.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13235909>.
- Dienstmann R., Salazar R., Tabernero J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients. *J Clin Oncol*. 2015; 33(16): 1787-96.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2014.60.0213>.
- Kim J., Mori T., Chen S.L., et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in patients with melanoma and colorectal cancer liver metastases and the association with disease outcome. *Ann Surg*. 2006; 244(1): 113-20.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217690.65909.9c>.
- Pircher A., Hilbe W., Heidegger I., et al. Biomarkers in tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(10): 7077-99.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms12107077>.
- Grimm F., Maurus R., Beschorner R., et al. Ki-67 labeling index and expression of p53 are non-predictive for invasiveness and tumor size in functional and nonfunctional pituitary adenomas. *Acta Neurochir*. 2019; 161(6): 1149-56.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03879-4>.
- Stintzing S., Tejpar S., Gibbs P., et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017; 84: 69-80.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.016>.
- Tie J., Lipton L., Desai J., et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5): 1122-30.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-1720>.

Поступила в редакцию / Received / 14.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author’s information / ORCID

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, Author ID: 401170, SPIN: 3480-2098.

Анастасия Константиновна Иванова / Anastasia K. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>, Author ID: 1152763, SPIN: 7870-9351.

Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, Author ID: 698363, SPIN-код: 6735-6556.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>, AuthorID: 156102, SPIN: 4569-9756.

