

ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

IMPORTANCE OF DYNAMIC OBSERVATION OF PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

**O. Krashenkov
J. Konstantinova
M. Sapunov
N. Karpova
E. Menshchikova
N. Savostina**

Summary. high rates of colorectal cancer mortality are associated with incorrect staging, treatment planning without taking into account prognostic and predictive markers. The article describes the main prognostic factors that determine the tactics choice and long-term results of patient's treatment with colorectal cancer. Proper assessment of their significance allows to determine the biological features of the tumor and to individualize the treatment of patients.

Keywords: colorectal cancer, tertiary prevention of cancer, Carcinoembryonic Antigen, cancer genome.

Крашенков Олег Павлович

Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Константинова Юлия Сергеевна

К.м.н., врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

cons-jul@yandex.ru

Сапунов Михаил Михайлович

К.м.н., врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Карпова Наталья Валерьевна

Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Меньщикова Екатерина Валерьевна

Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Савостина Наталья Александровна

Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Аннотация. высокие показатели смертности от колоректального рака, помимо прочего, связаны с неадекватным стадированием, планированием лечения без учета прогностических и предиктивных маркеров. В статье описаны основные факторы прогноза, определяющие выбор тактики и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Правильная оценка их значимости позволяет определить биологические особенности опухоли и индивидуализировать лечение больных.

Ключевые слова: колоректальный рак, третичная профилактика рака, раковый эмбриональный антиген, геном опухоли.

Колоректальный рак (КРР) является одной из главных проблем современной клинической онкологии. Его характеризуют высокая заболеваемость и смертность в России и других развитых странах Америки, Европы и Азии. Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн. 200 тыс. больных раком ободочной и прямой кишки и 700 тыс. смертей от него [1]. Так, в США в 2017 г. зарегистрировано 144~<961 новых случаев КРР, из которых две трети приходится на рак ободочной кишки [2]. В России аналогичный показатель в 2017 г. составил 51~<868 [3, 4].

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает одно из ведущих мест почти во всех экономически развитых странах Европы и Америки. В России и США этот показатель практически одинаков, занимая 3-е ранговое место и составляя 10% от всей заболеваемости. Смертность от КРР в США и России в последние годы также вышла на 3-е ранговое место (9,0% и 10,6% соответственно) [2, 3, 5].

Одной из основных причин высокой смертности от КРР является поздняя выявляемость заболевания [6].

По данным международной статистики, больные раком толстой кишки во время первичной диагностики распределяются по стадиям следующим образом: I — 15%, II — 20–30%, III — 30–40%, IV — 20–25% [7].

Следовательно, более чем у половины больных диагноз ставится впервые при III–IV стадиях. В то же время, известно, что выживаемость больных напрямую зависит от стадии заболевания. Так, при выявлении рака толстой кишки в I–II стадиях выживаемость больных составляет 80–90%, а при III–IV — не превышает 50% [8].

Высокие показатели смертности от этого заболевания среди других причин связаны с неадекватным стадированием, планированием лечения без учета прогностических (влияющих на исход заболевания) и предиктивных (влияющих на чувствительность к терапевтическим агентам) факторов, что зачастую приводит к неправильному или неполному лечению этой столь непростой и неоднородной группы больных. КРР называют «хирургической» патологией [9]. Из-за того, что более 90% больных раком ободочной кишки и более 80% больных раком прямой кишки при первичном лечении под-

вергаются операции, для многих из них хирургическое лечение остается единственным методом. Между тем, применение адъювантных методов позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных этой формой патологии. Так, за рубежом адъювантная химиотерапия на базе 5-фторурацила с 90-х годов XX века стала стандартом комплексного лечения рака ободочной кишки III стадии [10]. Позже к 5-фторурацилу добавились иринотекан, оксалиплатин и их комбинации [11, 12, 13]. Однако до настоящего времени не подтверждена целесообразность применения такого лечения при II стадии заболевания, хотя в отдельных рандомизированных исследованиях было достигнуто некоторое улучшение отдаленных результатов лечения у таких больных [14, 15, 16]. Попытка выработки аналогичных рекомендаций по адъювантному лечению больных раком как ободочной, так и прямой кишки II стадии пока опирается в неосвоенность классификации TNM по стадиям. Установлена неоднородность ранних стадий KPP по существующим прогностическим и предиктивным факторам [17].

По предложению Коллегии американских патологоанатомов все изученные факторы прогноза солидных опухолей в зависимости от их клинического значения разделены на 5 категорий [17]. К категории I были отнесены факторы, прогностическое значение которых окончательно доказано множественными статистическими исследованиями и которые широко используются в практике. К категории IIa отнесли факторы, прогностическая значимость которых доказана многими биологическими и/или клиническими исследованиями, но при этом статистических данных недостаточно для окончательных выводов. К категории IIb отнесены факторы, также широко исследованные биологически и/или клинически, но недостаточно данных для того, чтобы отнести их к I или IIa категориям. В категорию III вошли факторы, недостаточно хорошо изученные, чтобы определить их прогностическое значение. К категории IV отнесены факторы, хорошо изученные и не обнаружившие прогностического значения [17].

Авторы приведенной публикации признали, что со временем одни используемые факторы устаревают и им на смену приходят другие, соответствующие новому уровню знаний. Так, к категории I до 1999 г. относили пять факторов: стадию (TNM), гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, сосудистую инвазию и уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) до операции. После консенсуса американских патологоанатомов в 1999 г. в группе факторов категории I остались лишь три фактора: стадия (TNM), сосудистая инвазия и уровень РЭА до операции. Из категории I (окончательно статистически доказанных) факторов прогноза были удалены два фактора: гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, поскольку их

прогностическая значимость не была подтверждена статистически [18].

Не вызывает сомнений, что распространение заболевания, которое характеризуют с помощью стадирования, является наиболее важным прогностическим фактором; поэтому стадию по классификации TNM относят к категории I.

Адекватному стадированию злокачественной опухоли способствует постоянное усовершенствование классификации TNM и появление новых прогностических факторов, которые необходимо учитывать при планировании лечения.

В изменениях, касающихся KPP, произошедших между 6-м и 7-м изданиями классификации TNM, нашли отражение данные исследований прогностических факторов. Так, анализ данных Национального ракового регистра США выявил, что наблюдаемая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным раком прямой кишки стадии T4N0M0 (IIb стадия по классификации 6-го издания TNM) в случае прорастания только висцеральной брюшины составила 55,7%, а при распространении на соседние структуры и органы была значительно ниже и составила 44,7%. В соответствии с этими данными авторы 7-го издания TNM предлагают разделить критерий распространения первичной опухоли, ранее определявшийся как T4, на две подгруппы, и отнести группу больных, у которых опухоль прорастает лишь висцеральную брюшину, к стадии IIb (T4aN0M0). Больных с инвазией опухоли в соседние органы и ткани по новым рекомендациям должны быть отнесены в группу IIc (T4bN0M0) [19]. Очевидная разница в отдаленных результатах лечения этих групп больных свидетельствует о худшем прогнозе больных с непосредственным распространением опухоли прямой кишки на соседние органы. Эти данные, вероятно, должны заставить задуматься о более агрессивной тактике лечения, и, возможно, о необходимости проведения у больных раком прямой кишки IIc стадии не только неoadъювантной химиолучевой терапии, являющейся за рубежом стандартом лечения рака нижних отделов прямой кишки, но и адъювантной химиотерапии.

Значение местной инвазии опухоли было подтверждено и при сравнении отдаленных результатов лечения в группе больных с III стадией заболевания. Было установлено, что у больных с инвазией до мышечной оболочки включительно и поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов (T1-2N2M0, стадия IIIC по классификации 6-го издания TNM) наблюдаемая 5-летняя выживаемость составила 56,1%, а при прорастании висцеральной брюшины или непосредственной инвазии в соседние структуры даже при поражении 3 и менее

регионарных лимфатических узлов (T4N1M0, стадия IIIB по классификации 6-го издания) — 37,4%. Это позволило авторам 7-го издания TNM изменить критерии стадирования для III стадии и отнести случаи с T1–2N2M0 к IIIB стадии, а случаи с T4N1M0 — к IIIC стадии [19, 20].

Наряду с распространением первичной опухоли большое влияние на прогноз имеет лимфогенное метастазирование. Исследования, выполненные до 2002 г., обнаружили различия в выживаемости больных с метастазами в 1–3 и 4 и более регионарных лимфатических узлах, что было отражено в 6-м издании TNM. Дальнейший анализ данных выживаемости обнаружил, что существует достоверное различие в выживаемости больных с поражением в одном (N1a), 2–3 (N1b), 4–6 (N2a), 7 и более (N2b) лимфатических узлах [21].

Многими исследователями было показано, что частота метастазирования опухоли зависит от таких морфологических показателей, как васкулярная и лимфоваскулярная инвазия [22, 23, 24].

В классификации TNM эти факторы обозначаются символом V (vascular invasion) и L (lymphatic vessel invasion), а для обозначения микроскопического вовлечения в опухолевый процесс периневрального пространства — периневральной инвазии — используется символ PN (perineural invasion). Y. Ogata и соавт. (2005) у 190 потенциально радикально оперированных больных раком толстой кишки II–III стадий исследовали наряду с другими факторами метастазы в лимфатические узлы брыжейки (MLN), а также лимфатическую (L) и васкулярную инвазию (V) и обозначали ее в зависимости от выраженности I, II и III степенями [25]. При многофакторном статистическом анализе полученных данных авторы установили, что позитивные лимфатические узлы брыжейки и васкулярная инвазия I–III степени являются независимыми прогностическими факторами, ухудшающими прогноз и снижающими как безрецидивную, так и общую выживаемость больных.

Мета-анализ данных многочисленных аналогичных исследований был учтен в 7-м издании TNM классификации в виде категории N1c — опухолевые депозиты под серозной оболочкой, в брыжейке, или в перитонизированных участках параколической или параректальной клетчатки без метастазов в регионарные лимфатические узлы.

При отсутствии макроскопически или микроскопически выявляемых признаков прорастания опухоли в соседние органы и структуры, что влияет на выбор показателя T, обнаружение лимфоваскулярной и/или периневральной инвазии может дополнительно отражать прогноз заболевания [19].

Насколько радикально выполнено хирургическое лечение, позволяют определить такие важные прогностические факторы, как края резекции и остаточная (резидуальная) опухоль. Эти данные оценивает патологоанатом, и они фиксируются в стадии pTNM как символ R. Согласно классификации TNM 7-го издания, R0 — полная резекция, отрицательные края резекции, отсутствует остаточная опухоль в области первичной локализации и в области регионарных лимфатических узлов, R1 — неполная резекция, микроскопически положительные края резекции и микроскопически определяемые остаточные опухолевые клетки, R2 — макроскопически положительные края резекции и остаточные опухолевые массы [19].

Уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в периферической крови до операции также является доказанным независимым прогностическим фактором. В 1978 г. H. J. Wanebo и соавт. первыми показали, что частота рецидивов у больных колоректальным раком со стадией Dukes B и Dukes C была выше в группе с уровнем РЭА более 5 нг/мл [26]. С тех пор во многих исследованиях было доказано, что повышение уровня РЭА вне зависимости от стадии заболевания коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости и значительно ухудшает прогноз заболевания [27, 28]. С 1994 г. дооперационный уровень РЭА включен в I группу прогностических факторов и до сих пор считается одним из важнейших опухоль-ассоциированных факторов прогноза.

Таким образом, на основании доказанных статистических данных такие факторы, как стадия TNM, сосудистая, лимфатическая и периневральная инвазия, наличие или отсутствие резидуальной опухоли, а также предоперационный уровень РЭА относятся к группе I факторов прогноза.

Усовершенствование хирургических и комбинированных методов лечения позволило изменить прогноз у больных с отдаленными метастазами. При этом стало очевидным, что выживаемость у больных с солитарными метастазами отличается от аналогичного показателя у больных с множественными метастазами в различные органы, что позволило разделить символ M на M1a и M1b [19].

Применение неоадъювантной терапии при раке прямой кишки и местнораспространенных опухолях ободочной кишки зачастую позволяет переводить нерезектабельные опухоли в резектабельное состояние, а в некоторых случаях даже добиться полного регресса опухоли при раке прямой кишки. Это заставило исследователей проблемы оценить прогностическое значение такого регресса. Первые данные, полученные при исследовании этого вопроса, были весьма противоре-

чивы [29, 30]. Более поздние исследования подтвердили прогностическую значимость регресса опухоли, определяемого после неoadъювантного лечения (ypTNM) [31, 32, 33]. Это получило свое отражение в 7-м пересмотре классификации TNM, согласно которому опухоли рекомендуют стадировать после обследования (сTNM), после неoadъювантного лечения (ypTNM) и после операции и гистологического исследования удаленных тканей (pTNM). По мнению Американского комитета по изучению рака, у пациентов с полным ответом на неoadъювантную терапию (ypTONOMO) прогноз может быть подобен аналогичному при 0 или I стадии [19]. Подобный подход к прогнозу, несомненно, требует проведения дальнейших исследований, но, возможно, может определять тактику «активного наблюдения» (без применения операции после неoadъювантной терапии) у данной категории больных.

До 1999 г., как отмечалось, не менее важными прогностическими факторами считали гистологический тип и степень дифференцировки опухоли [34]. На конгрессе американских патологоанатомов в 1999 г. было решено отнести гистологический тип к категории IIB, а гистологическую степень дифференцировки опухоли к категории IIA факторов прогноза [18]. Согласно гистологической классификации ВОЗ 2000 г., наиболее распространенным гистологическим типом КРР является аденокарцинома [35]. Для большинства гистологических типов КРР не обнаружено независимого влияния типа опухоли на прогноз заболевания. Исключение составляют редкие гистологические типы, такие как перстневидноклеточная, мелкоклеточная и недифференцированная карцинома, которые отличаются неблагоприятным прогнозом, и медуллярная карцинома, имеющая благоприятный прогноз [36]. Немногочисленные исследования указывают, что относительно благоприятные муцинозные карциномы при других неблагоприятных прогностических факторах, таких как локализация опухоли (ректосигмоидный отдел) и возраст моложе 45 лет, могут иметь неблагоприятное течение [14]. В других исследованиях было показано снижение выживаемости больных КРР при сочетании муцинозной с перстневидноклеточной карциномой, но эти данные могут быть отражением агрессивности течения перстневидноклеточной карциномы [36].

Между тем, остается неизвестным прогностическое значение гистологического типа, если связать его со степенью гистологической дифференцировки и генетическими характеристиками опухоли. Особенно это относится к муцинозной карциноме, которая с высокой частотой встречается в группе микросателлитно нестабильных опухолей. При этом микросателлитная нестабильность не является частым генетическим событием в группе муцинозных карцином [36].

Исследование генетических характеристик опухоли является бурно развивающимся направлением современной онкологии, однако, прогностически значимыми на сегодняшний день являются лишь несколько молекулярных факторов: упомянутая микросателлитная нестабильность и потеря гетерозиготности, которые относятся к категории IIB факторов прогноза, требующих статистического подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях [9]. Карциномы толстой кишки, в геноме которых обнаружена микросателлитная нестабильность, отличаются относительно благоприятным прогнозом [37].

Предиктивная ценность этого фактора заключается в том, что подобные новообразования чаще отвечают на терапию с применением фторпиримидинов, так как такие опухоли характеризуются сниженной способностью к компенсации повреждений ДНК [38].

Позитивным прогностическим фактором является также β -трансформирующий ростовой фактор [39]. Потеря гетерозиготности в хромосоме 18q, напротив, является неблагоприятным прогностическим признаком [40].

Одной из важнейших соматических мутаций, которые обнаруживают в опухолях толстой кишки, является мутация в гене K-ras, обнаруживаемая в опухолях толстой кишки с частотой от 30% до 50% [41, 42]. A. Conlin и соавт. обнаружили, что мутация K-ras-гена чаще выявлялась у больных с распространенным колоректальным раком, у которых было зафиксировано достоверное снижение общей выживаемости [43]. По их мнению, K-ras-мутация является независимым прогностическим фактором в этой когорте пациентов, значительно ухудшающим прогноз. Относительный риск K-ras-мутации составил при этом 2,9 ($p=0,0040$). Однако в кооперированном многоцентровом исследовании PETACC3-EORTC группы (протокол 40993-SAKK 60-00) было показано, что достоверными прогностическими маркерами при II-III стадиях КРР являются такие молекулярные маркеры, как MSI-H и p53, в то время как мутации K-ras и BRAF не были статистически значимыми в прогнозе у больных этими стадиями [44, 45].

Таким образом, использование современных данных о факторах прогноза во многом определяет выбор тактики и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Правильная оценка значимости прогностических факторов позволяет точнее определить биологические особенности опухоли и индивидуализировать лечение больных. В настоящее время общепризнанно, что наиболее доказанными факторами прогноза следует считать: стадию заболевания (TNM), лимфоваскулярную и перинеуральную инвазию, резидуальную опухоль и дооперационный уровень РЭА.

Не менее важными прогностически, но пока статистически не доказанными в крупных рандомизированных исследованиях, считаются степень дифференцировки опухоли, радикальность выполненной операции и степень ответа опухоли на неоадьювантное лечение. Другие особенности опухоли, такие как гистологический тип и генетические характеристики, по результатам исследований последних лет не являются статистически доказанными факторами прогноза. В то же время, если гистологический тип опухоли как

фактор прогноза по результатам последних десятилетий утратил свою значимость, то генетические факторы в последние годы стали в этом отношении объектом крупных исследований. При этом было обнаружено, что микросателлитная нестабильность, потеря гетерозиготности в 18-й хромосоме и мутации в генах p53 и K-ras оказывают значимое влияние на прогноз КРР. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать установлению их значимости как независимых факторов прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Guo, Y. Regulatory miRNAs in Colorectal Carcinogenesis and Metastasis / Y. Guo, Y. Bao, W. Yang // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — № 4 (18). — pii: E890.
- Jones, R. P. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer/ R. P. Jones, P. A. Sutton, J. P. Evans et al. // *Br. J. Cancer.* — 2017. — № 7 (116). — p. 923–929.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. 236 с.
- Мерабишвили В. М. Онкологическая помощь больным раком ободочной кишки (популяционное исследование)//*Вопр. онкол.*-2009.-Т. 55.-С. 546–554.
- Федянин М.Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С. [и др.]. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO.* 2017. № 3. С. 261–294.
- Liu L., Meng T., Wang Q. S., Jin H. Z., Sun Z. Q., Jin B., Fang F., Wang H. J. Association of Beclin-1 and microRNA-30a expression with the severity and treatment response of colorectal cancer. *Genet Mol Res.* 2016 Apr 7; 15(2). doi: 10.4238/gmr.15027704
- Nagelkerke A., Sweep F. C., Geurts-Moespot A., Bussink J., Span P. N. Therapeutic targeting of autophagy in cancer. Part I: molecular pathways controlling autophagy. *Semin Cancer Biol.* 2015 Apr; 31: 89–98. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.05.004
- Compton C. C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features//*Mod. Pathol.*-2003.-Vol. 16.-P. 376–388.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentric Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators//*Lancet.*-1995.-Vol. 345.-P. 939–944.
- Ma, F. MiR-23a promotes TGF- β 1 induced EMT and tumor metastasis in breast cancer cells by directly targeting CDH1 and activating Wnt/ β -catenin signaling / F. Ma, W. Li, W. Liu et al. // *Oncotarget.* — 2017. — № 4 (18). — p. 69538–69550.
- Saltz L.B., Cox J. V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leuco-vorin for metastatic colorectal cancer//*New Engl. J. Med.*-2000.-Vol. 343.-P. 905–914.
- Tan, Y. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / Y. Tan, H. Wu // *Curr. Probl. Cancer.* — 2017. — S0147–0272 (17). — p. 30129–0.
- Choi A.H., Nelson R. A., Schoellhammer H. F. [et al.]. Accuracy of computed tomography in nodal staging of colon cancer patients // *World J. Gastrointest. Surg.* 2015. Vol. 7. P. 116–122.
- Quasar Collaborative Group: Gray R., Barnwell J., McConkey C. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study//*Lancet.*-2007.-Vol. 370.-P. 2020–2029.
- Van Cutsem E., Dicato M., Wils J. et al. Adjuvant treatment in colorectal cancer current expert opinion derived from Third International Conference: Perspectives in colorectal cancer, Dublin, 2001//*Europ. J. Cancer.*-2002.-Vol. 8.-P. 1429–1436.
- Schmitz K.J., Ademi C., Bertram S., Schmid K.W., Baba H. A. Prognostic relevance of autophagy-related markers LC3, p62/sequestosome 1, Beclin-1 and ULK1 in colorectal cancer patients with respect to KRAS mutational status. *World J Surg Oncol.* 2016 Jul 22; 14(1): 189. doi: 10.1186/s12957-016-0946-x
- Hammond M.E.H., Fitzgibbons P. L., Compton C. C. et al. Solid tumor prognostic factors//*Arch. Pathol., Lab. Med.*-2000.-Vol. 124.-P. 958–965.
- AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition.-Springer Science+Business Media LLC, 2010.
- Brown D.G., Rao S., Weir T. L., O'Malia J. Metabolomics and metabolic network path from human colorectal cancer adjacent mucosa, and defecation. *Cancer Metab.* 2016. 4. 11.
- Greene F.L., Stewart A. K., Norton H. J. A new TNM staging strategy for node-positive (Stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients//*Ann. Surg.*-2002.-Vol. 236.-P. 416–421.
- Huh J.W., Kim H. R., Kim Y. J. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer//*J. Gastrointest. Surg.*-2010.-Vol. 14.-P. 1074–1080.
- Grasselli, J. Concordance of blood- and tumorbased detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer / J. Grasselli, E. Elez, G. Caratù et al. // *Ann. Oncol.* — 2017. — № 6 (28). — p. 1294–1301.
- Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. Histological features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis//*Cancer (Philad.)*-1996.-Vol. 78.-P. 2313–2331.
- Ogata Y., Torigoe Sh., Matono K. et al. Prognostic factor after potentially curative resection in stage II or III colon cancer//*Kurume Med. J.*-2005.-Vol. 52.-P. 67–71.

25. Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C. M. et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer//New Engl. J. Med.-1978.-Vol. 299.-P. 448–451.
26. Gobbi P.G., Valentino F., Berardi E. et al. New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer//Brit. J. Cancer.-2008.-Vol. 98.-P. 328–334.
27. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. [et al.]. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup// Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. P. 22.
28. Pucciarelli S., Toppan P., Friso M. L. et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome//Dis. Colon Rectum.-2004.-Vol. 47.-P. 1798–1807.
29. Valentini V., Coco C., Picciocchi A. et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-2002.-Vol. 53.-P. 664–674.
30. Barbosa N., Barbosa E., Taveira-Gomes T. [et al.]. Laparoscopy and laparotomy for colorectal cancer: a comparative single-center study // Colorectal Cancer. 2016. Vol. 5. P. 135–145.
31. Horisberger K., Hofheinz R. D., Palma P. et al. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity?//Int. J. Colorectal. Dis.-2008.-Vol. 23.-P. 257–264.
32. Leibold T., Shia J., Ruo L. et al. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy//J. Clin. Oncol.-2008.-Vol. 26.-P. 2106–2111.
33. Jass J. R., Atkin W. S., Cuzick J. The grading of rectal cancer: historical perspectives in a multivariate analysis of 447 cases//Histopathology.-1986.-Vol. 10.-P. 437–439.
34. Yan L., Changchun M., Chengkang L. Faeces on the basis of NMR metabolomics fingerprinting as predictors of early diagnosis in patients with colorectal cancer. Oncotarget. 2016. 7 (20). 54–64.
35. Compton C. C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features//Mod. Pathol.-2003.-Vol. 16.-P. 376–388.
36. Meta-analysis of complications of colonic stenting versus emergency surgery for acute leftsided malignant colonic obstruction / Z. Liu, L. Kang, C. Li et al. // Surg. Laparoscopy, Endoscopy & Percutan. Tech. — 2014. — Vol. 24, № 1. — P. 73–79.
37. Имянитов Е. Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения//Практ. онкол.-2005.-Т. 6, № 2.-С. 65–70.
38. Dowling P., Hughes D. J., Larkin A. M., Meiller J., Henry M., Meleady P. Elevated levels of 14-3-3 protein, serotonin, gamma — enolase and pyruvate kinase was identified in clinical samples from patients diagnosed with colorectal cancer. Clin Chim Acta. 2015. 441. 133–141.
39. Watanabe T., Wu T. T., Catalano P. J. et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer//New Engl. J. Med.-2001.-Vol. 344.-P. 1196–1206.
40. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. [et al.]. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2017. P. 1–34.
41. Zuo Yunxia, Cao Jun, Zhu Guanshan et al. Mutations in epidermal growth factor receptor and K-ras in Chinese patients with colorectal cancer//BMC Medical Genetics.-2010.-Vol. 11.-P. 1–10.
42. Conlin A., Smith G., Carey F. A. et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma//Gut.-2005.-Vol. 54.-P. 1283–1286.
43. Lopatina O.A., Isaeva E. I., Baklanova O. V., Russu L. I. Infectious and immunological markers in epithelial neoplasms of the large intestine. Lechenie i profilaktika. 2017. 4. 14–19.
44. Elez E, Hendlisz A, Delaunoit T, Sastre J, Cervantes A, Varea R, et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOLX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2016 Feb 16;114(4):372–80.DOI: 10.1038/bjc.2015.48.

© Крашенков Олег Павлович, Константинова Юлия Сергеевна (cons-jul@yandex.ru),
Сапунов Михаил Михайлович, Карпова Наталья Валерьевна, Меньщикова Екатерина Валерьевна,
Савостина Наталья Александровна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»