

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

*На правах рукописи*

КОВТУН Демьян Павлович

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ  
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА II СТАДИИ

14.03.02 – патологическая анатомия

Д и с с е р т а ц и я  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
член-корреспондент РАН, заслуженный  
деятель науки РФ, профессор  
Аничков Николай Мильевич

Санкт-Петербург – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: СОВРЕМЕННАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА .....	13
1.1 Эпидемиология колоректального рака .....	13
1.2 Анатомические особенности толстой кишки .....	15
1.3 Гистологическая характеристика колоректального рака .....	17
1.4 Генетические особенности новообразований толстой кишки .....	23
1.5 Классификация и стадирование колоректальных карцином .....	25
1.6 Предраковые и фоновые заболевания толстой кишки .....	31
1.7 Прогностические критерии колоректального рака .....	37
1.8 Иммуногистохимия колоректальных карцином .....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	56
2.1 Характеристика клинического материала .....	56
2.2 Особенности диагностики почкования опухоли .....	58
2.3 Оценка пролиферативной активности колоректального рака .....	59
2.4 Техника иммуногистохимического исследования .....	59
2.5 Нормативная база клинико-экономического анализа .....	60
2.6 Статистический аппарат исследования .....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	62
3.1 Клинико-морфологическая характеристика колоректальных карцином .....	62
3.2 Опухолевое почкование на II стадии колоректального рака .....	69
3.3 Проллиферативная активность колоректальных карцином .....	75
3.4 Основы алгоритма практической диагностики колоректальных карцином .....	82

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	87
ВЫВОДЫ .....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	131

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ ДИССЕРТАЦИИ

АдК – аденокарцинома

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимия

КРР – колоректальный рак

ЛСИ – лимфососудистая инвазия

ПНИ – периневральная инвазия

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

CEA – carcinoembryonic antigen (раково-эмбриональный антиген)

CIMP – CpG island methylator phenotype (фенотип избыточного  
метилирования CpG-островков ДНК)

CIN – chromosomal instability (хромосомная нестабильность)

СК – cytokeratin (цитокератин)

COX-2 – циклооксигеназа-2

EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора  
роста)

MMR – mismatch repair system (система репарации неспаренных оснований  
ДНК)

MSI – microsatellite instability (микросателлитная нестабильность)

MSS – microsatellite stability (микросателлитная стабильность)

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями в развитых странах, в сущности, давно превратилась в проблему государственной важности. Повышенное внимание к онкологии, как к науке и практической дисциплине, объясняется устойчивыми тенденциями роста заболеваемости злокачественными опухолями, которая в ближайшем будущем будет неотвратно увеличиваться. Это объясняется целым рядом как субъективных, так и объективных причин, в том числе ухудшением экологической ситуации в целом, старением населения, экономическими и другими факторами. В Российской Федерации, где смертность от онкологических заболеваний стоит на втором месте после сердечно-сосудистой патологии, 40% впервые выявленных злокачественных опухолей диагностируются на III–IV стадии, что объясняет достаточно высокую долю одногодичной летальности (22,5%). Специалисты Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена констатировали прирост «грубого» показателя онкологической заболеваемости за последние 10 лет на 22,9% – до 420,3 на 100 тысяч населения России [12].

В современном мире рак ободочной и прямой кишок – колоректальный рак (КРР) – третье по распространенности злокачественное новообразование внутренних органов после рака молочной железы и рака легких. В России он по этому показателю стоит на второй позиции после рака молочной железы [11, 12]. В структуре смертности населения Российской Федерации от злокачественных новообразований колоректальный рак также занимает вторую позицию [8]. По данным Петростата, в 2015 г. в Санкт-Петербурге и Ленинградской области удельный вес злокачественных опухолей ободочной и прямой кишок в структуре онкологической смертности достиг суммарно

15,33%, что превысило аналогичный показатель для опухолей бронхолегочной системы (13,51%) [24].

В условиях персонифицированной медицины роль прижизненной патолого-анатомической диагностики в комплексе лечения пациентов с колоректальными карциномами значительно усложнилась. В дополнение к обычному гистологическому описанию/диагнозу специалист-патологоанатом стал отвечать за стадирование заболевания, выявление его прогностических признаков и оценку эффекта от дооперационной (неoadьювантной) и послеоперационной (адьювантной) терапии. Он также несет ответственность за точность описания гистологических признаков колоректальных карцином, определяющих показания к дополнительному иммуногистохимическому исследованию или свидетельствующих в пользу микросателлитной нестабильности, выделение тканей для молекулярно-генетического анализа и толкование результатов прогностических тестов [37, 38, 214].

Колоректальный рак II стадии ( $T_{3-4}N_0M_0$ ) представляет собой группу опухолей с часто непредсказуемым поведением и поливариантным прогнозом. Одним из наиболее обсуждаемых аспектов его послеоперационного лечения остается адьювантная химиотерапия, показания к которой до настоящего времени окончательно не определены [101, 167]. К неблагоприятным прогностическим признакам, требующим назначения послеоперационной химиотерапии, относят низкую дифференцировку карцином, инвазию, соответствующую уровню  $pT_4$ , и экстрамуральную венозную инвазию, а также молодой возраст пациентов [2, 171].

#### Степень разработанности темы исследования

Проблема послеоперационного лечения колоректального рака II стадии состоит в отсутствии достаточно обоснованных патоморфологических критериев прогноза заболевания и его поведения в послеоперационном периоде, а также показаний и противопоказаний к консервативной терапии [101]. Причины подобного положения вещей в первую очередь кроются в

том, что колоректальные раки на этой стадии формируют довольно гетерогенную группу, где опухоли с практически одинаковой морфологией имеют разный прогноз и особенности клинического поведения [167, 244]. Кроме того, в последние годы изменились многие методические подходы к морфологической диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, в том числе и новообразований толстой кишки, что нашло отражение в пересмотре классификации TNM в 2010 и 2017 гг. Появилось множество новых дефиниций колоректальных карцином, таких как состояние краев резекции, цитокератиновый профиль, признаки микросателлитной нестабильности, опухолевые депозиты, опухолевое почкование и др. [37–39, 83], что делает данные раковых регистров за прошлые годы недостаточно легитимными и требует их переосмысления [93].

Сегодня существует необходимость комплексного анализа морфологии и иммуногистохимии колоректальных карцином II стадии, выполненного на статистически репрезентативном материале, для стратификации и выделения признаков, определяющих прогноз и особенности течения заболевания.

Цель исследования: валидизация прогностических патоморфологических критериев колоректального рака II стадии на основе анализа послеоперационной выживаемости пациентов.

#### Основные задачи исследования

1. Осуществить пересмотр архивного материала ракового регистра Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга за 2011 г. и ранжировать его в соответствии с 8-й редакцией классификации TNM с выделением особенностей гистологического строения колоректального рака II стадии категорий pT<sub>3</sub> и pT<sub>4</sub>.
2. Определить частоту лимфо-вазкулярной и периневральной инвазии опухоли.
3. Дать характеристику феномена «почкования опухоли» при различных катамнестических вариантах течения заболевания.

4. Сопоставить данные гистологического и иммуногистохимического исследований.
5. Обосновать минимальную стандартную иммуногистохимическую панель при послеоперационном патологоанатомическом исследовании случаев колоректального рака.
6. Обосновать комплекс морфологических (в т.ч. иммуногистохимических) признаков колоректального рака II стадии, позволяющих прогнозировать послеоперационную выживаемости пациентов.
7. Рассмотреть необходимость расширения показаний к адъювантной химиотерапии при II стадии колоректального рака на основе стратификации прогностических критериев.

#### Научная новизна исследования

Впервые на основе комплексного анализа гистоморфологических критериев в соответствии с новой классификацией TNM (2017) [217] проанализированы и ранжированы прогностические признаки колоректального рака II стадии, что позволит уточнить показания и противопоказания к послеоперационному ведению пациентов, в том числе к адъювантной терапии.

Продемонстрирована корреляция между гистологической и иммуногистохимической оценками пролиферативной активности КРР и обоснованы критерии ее оценки при традиционных методах обработки материала.

На базе статистического анализа доказана возможность использования в клинике воспроизводимого патологоанатомического метода оценки почкования опухоли на границе инвазии в гистологическом материале, как одного из основных критериев 5-летней выживаемости пациентов с колоректальным раком II стадии.

Обоснованы алгоритмы исследования операционного и биопсийного материала, полученного от пациентов со II стадией колоректального рака, на

основе традиционных методов окраски на первом этапе диагностики и на основе иммуногистохимических и молекулярно-генетических методик при оказании специализированной медицинской помощи.

### Теоретическая и практическая значимость исследования

Данные, полученные в процессе настоящего исследования, должны использоваться в практической работе врачей-патологоанатомов при анализе биопсийного и операционного материала с целью выявления предикторов выживаемости пациентов с колоректальными карциномами и их адекватной интерпретации и онкопроктологов для проведения адъювантной терапии, а также в учебно-педагогическом процессе на кафедрах патологической анатомии, оперативной хирургии и онкологии.

Проведенный клинико-экономический анализ эффективности различных способов морфологической диагностики колоректальных карцином дает возможность перенести проблему использования иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований от теоретических рассуждений к конкретной клинической практике, так как объективизирует требуемые затраты и позволяет обосновать планирование их ресурсного обеспечения.

### Методология и методы исследования

Диссертация выполнена на базах кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и патолого-анатомического отделения Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

Диссертационная работа построена на основе использования общенаучных и специальных методов познания. Источником для формулировки цели и задач научной работы, способов и средств ее проведения послужил анализ отечественных и зарубежных литературных

источников. Диссертация базируется на применении широкого спектра традиционных и современных патолого-анатомических методов исследования (органометрического, гистологического, гистохимического и иммуногистохимического) и на обработке полученных в результате этого данных с применением современных методик статистического анализа.

Проведено нерандомизированное (когортное) исследование со сравнительным ретроспективным (в т.ч. корреляционным) анализом комплекса морфологических предикторов колоректального рака и показателей 5-летней выживаемости пациентов.

Диссертационное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 6 от 05.06.2019 г.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и в процесс диагностического исследования новообразований толстой кишки в патологоанатомическом отделении Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

#### Положения, выносимые на защиту

1. Основные задачи патоморфологической диагностики колоректальных карцином – определение степени зрелости опухоли, глубины инвазии, наличия сосудистой/перинеуральной инвазии, оценка состояния краев резекции и наличия «почкования» – должны решаться на основании традиционного патологоанатомического исследования операционного материала.

2. Диагностически значимое опухолевое почкование на границе инвазии при колоректальных карциномах II стадии может считаться показанием к адьювантной химиотерапии в онкологической клинике, согласно общемировым тенденциям.

3. Экономически целесообразно разделить морфологическое исследование колоректальных карцином на традиционное, которое может осуществляться в условиях неспециализированных больниц, и дополнительное (иммуногистохимические, молекулярно-генетические и др.), которое следует выполнять в специализированных медицинских учреждениях.

#### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы определяется репрезентативной базой данных и основана на обобщающем теоретическом анализе проблемы, выборе адекватных поставленным задачам общенаучных и специальных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных. Сформулированные в работе выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов диссертационного исследования.

Материалы диссертации доложены на I гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России с рождения до старости» (26.04.2018 г.) и на заседании Общества патологоанатомов Санкт-Петербурга (05.03.2019 г.). Апробация диссертационной работы проведена на заседании научной проблемной комиссии «Структурно-функциональная организация, патофизиология и патоморфология человека и животных» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 22 от 22.06.2019 г.).

#### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, 3 из которых – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно обрабатывал данные литературы, отбирал и систематизировал материал, описывал и анализировал результаты макроскопического, гистологического, гистохимического и иммуногистохимического исследования. Автором лично выполнены статистическая обработка полученных данных и обобщение результатов исследовательской работы.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 11 таблицами и 24 рисунками. Библиография работы включает 247 источников, в том числе 39 отечественных и 208 зарубежных публикаций.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: СОВРЕМЕННАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

### 1.1 Эпидемиология колоректального рака

Не считая злокачественных новообразований кожи, рак толстой и прямой кишок (колоректальный рак) – третий по распространенности вид злокачественных новообразований в мире. Индивидуальный риск развития данного заболевания равняется около 1:21 (4,7%) для мужчин и 1:23 (4,4%) для женщин. Ежегодная заболеваемость в мире достигает 1 млн, а ежегодная смертность превышает 500 000 случаев [5].

В структуре смертности взрослого населения Российской Федерации от онкологических заболеваний колоректальный рак занимает второе ранговое место [8, 13]. В нашей стране каждый год диагностируется более 50 000 новых случаев этого заболевания (только за последнее 10-летие XX века смертность от рака толстой кишки в Москве и Санкт-Петербурге увеличилась на 16 и 18%, соответственно) [15]. Из-за позднего выявления (на IV стадии заболевания), когда возможности лечения ограничены, 7 из 10 больных погибают в течение первого года после установления диагноза [29]. В Соединенных Штатах этот вид рака служит третьей среди лидирующих причиной смерти при онкологических заболеваниях среди женщин и второй – среди мужчин. Американское онкологическое общество прогнозировало на 2017 г. в США более 95 520 новых случаев рака ободочной кишки и 39 910 новых случаев рака прямой кишки. Ожидалось, что в 2017 г. в США от него умрет около 50 260 человек [41]. В целом пятилетняя выживаемость при колоректальном раке достигает приблизительно до 60% в развитых государствах и не достигает 40% в странах с ограниченными ресурсами [183].

По последним данным, в Санкт-Петербурге заболеваемость КРР<sup>1</sup> только в начале XXI века (2000–2016) увеличилась не менее чем в 1,5 раза, и в структуре онкологической заболеваемости удельный вес злокачественных опухолей ободочной и прямой кишок в 2016 г. равнялся 13,78%. Причем среди мужчин этот показатель (13,73%) «уступал» только злокачественным опухолям предстательной железы (14,44%) и легких (14,13%), а среди женщин (13,81%) – только раку молочной железы (19,65%) [23]. На территории Северо-Западного федерального округа злокачественные новообразования ободочной и прямой кишок занимали, соответственно, в рейтинге онкологической заболеваемости 5-е и 7-е ранговые места среди мужчин и 3-е и 6-е ранговые места – среди женщин [4].

Уровень смертности от колоректального рака в развитых странах понижался в течение нескольких десятилетий. Среди причин здесь можно назвать скрининг и раннее удаление полипов кишечника [238, 246]. Кроме того, увеличилась эффективность лечения этого заболевания. В результате на 2016 г. в США было зарегистрировано более миллиона выживших после колоректального рака [41]. В структуре же смертности в Российской Федерации злокачественные новообразования в XXI веке, «потеснив» травмы и отравления, заняли второе место после болезней сердечно-сосудистой системы. По данным Петростата, в 2015 г. в структуре онкологической смертности населения Санкт-Петербурга совокупный удельный вес злокачественных опухолей ободочной и прямой кишок (т.е. колоректальных опухолей) равнялся 15,33%, что превысило аналогичный показатель (13,51%) для опухолей бронхо-легочной системы [24].

Эпидемиологические исследования на сегодняшний день не позволяют обоснованно объяснить происхождение большинства случаев рака толстой и прямой кишок. Эта проблема имеет и аспекты, которые можно отнести к методическим. Становится очевидным, что механизмы канцерогенеза в правых и левых отделах толстой кишки, а также в прямой кишке разнятся.

---

<sup>1</sup> Суммарная заболеваемость по кодам МКБ-10 C18–21.

При этом существует достаточно обоснованное мнение о необходимости выделения новообразований прямой кишки в отдельную нозоспецифическую категорию [17]. Однако подавляющее большинство медицинских организаций онкологического профиля не ведет отдельного учета опухолевых поражений различных отделов толстой кишки, что служит критическим препятствием при поиске факторов риска [10].

Сегодня, в условиях персонализированной медицины участие патологоанатома в ведении пациентов с КРР приобрело больший удельный вес. В дополнение к гистологическому описанию/диагнозу он теперь отвечает за точное стадирование заболевания, поиск прогностических признаков, таких как лимфососудистая и периневральная инвазия, и оценку эффекта неоадьювантной терапии [17, 37, 38]. Патологоанатом также играет основную роль в анализе гистологических особенностей новообразования, указывающих на микросателлитную нестабильность, поиске тканей для молекулярно-генетического тестирования на микросателлитную нестабильность, мутации генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PTEN* и *PIC3CA* и в интерпретации результатов этих важных прогностических тестов [50, 232].

## 1.2 Анатомические особенности толстой кишки

В противоположность другим отделам пищеварительного тракта толстой кишке присуще некоторое локальное своеобразие канцерогенеза, что объясняется различиями формирования ее частей в эмбриональном периоде, морфологическими и биохимическими особенностями, а также распределением экспрессии генов [10, 51]. В толстой кишке выделяют следующие анатомические структуры: слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб, поперечная ободочная кишка, селезеночный изгиб, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка, ректосигмоидный отдел и прямая кишка (рисунок 1). За условную границу проксимальных (правых) и дистальных (левых) отделов толстой кишки принимают селезеночный изгиб [43, 44].

Проксимальная локализация колоректальных карцином чаще встречается у женщин, в то время как дистальная локализация – у мужчин. Правосторонние опухоли толстой кишки, как правило, демонстрируют относительно сохраненный кариотип, а раки нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишок – хромосомные aberrации. Следует отметить и то, что проксимальные карциномы более чувствительны к воздействию фторпиримидинов, а дистальные часто устойчивы, как к фторурацилу, так и к его аналогам [50, 118, 155].

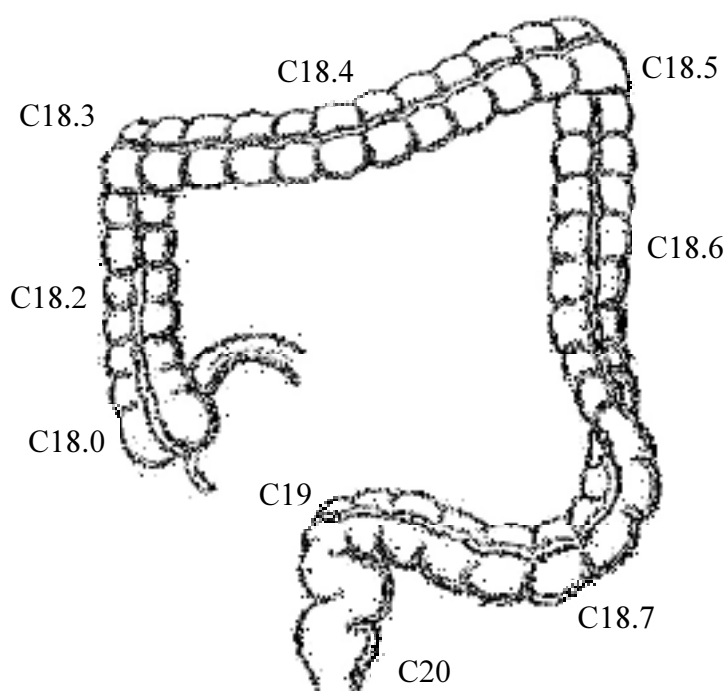


Рисунок 1 – Анатомическое строение ободочной и прямой кишок с кодами МКБ-О-3 (по AJCC Cancer Staging Atlas [43, 45]): C18.0 – слепая кишка, C18.2 – восходящая кишка, C18.3 – печеночный изгиб, C18.4 – поперечная кишка, C18.5 – селезеночный изгиб, C18.6 – нисходящая кишка, C18.7 – сигмовидная кишка, C19 – ректосигмоидный переход, C20 – прямая кишка

Анатомическое строение разных отделов толстой кишки и, в частности, их взаимоотношение с висцеральной и париетальной брюшиной диктует ряд особенностей обработки операционного материала в патолого-анатомической практике. Так, слепая кишка – карман восходящего сегмента ободочной кишки – со всех сторон покрыта висцеральной брюшиной. Задние поверхности восходящей и нисходящей ободочной кишок располагаются

забрюшинно. Поперечная ободочная и сигмовидная кишки полностью покрыты брюшиной и имеют брыжейки. Прямая кишка, которая начинается от места слияния мышечных лент, в верхней трети покрыта брюшиной спереди и по бокам, а в средней трети – только спереди, в нижней трети (ампула прямой кишки) брюшинного покрова нет [21, 44].

Регионарные лимфоузлы толстой кишки расположены по ходу крупных питающих ее кровеносных сосудов, в области аркад маргинальной артерии и рядом с кишкой в забрюшинной клетчатке и вдоль ее брыжейки. Количество лимфоузлов в операционном материале может различаться. При радикальной резекции толстой кишки у лиц, не получавших неoadъювантной терапии, необходимо удалять минимум 10–14 лимфоузлов. При паллиативных операциях или после предварительной лучевой терапии допускается удалять меньшее количество лимфоузлов. При описании операционного материала следует указывать общее количество регионарных лимфоузлов, а после гистологического исследования – количество лимфоузлов с метастазами, что необходимо для точного стадирования опухоли [21, 44].

### 1.3 Гистологическая характеристика колоректального рака

Более 90% колоректальных карцином – это аденокарциномы из эпителия, выстилающего слизистую оболочку толстой кишки [106]. Среди гистологических форм колоректального рака, по классификации ВОЗ (2010) и рекомендациям CAP (version: ColonRectum 3.4.0.0), кроме аденокарцином (в т.ч. крибриформной, камедоподобной, медуллярной, микропапиллярной, муцинозной, зубчатой и перстневидноклеточной) выделяют аденосквамозный, веретенкоклеточный и недифференцированный раки [21, 168, 237]. Кроме того, к раку толстой кишки причисляют нейроэндокринные карциномы (крупно- и мелкоклеточные), а также смешанный аденонейроэндокринный рак [26]. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды), по классификации ВОЗ, сюда не относятся. Однако, в последних консенсусных рекомендациях Европейского

общества по изучению нейроэндокринных опухолей они причислены к высокодифференцированным нейроэндокринным новообразованиям с возможностью метастазирования [67].

Мелкоклеточный, перстневидноклеточный и недифференцированный раки характеризуются худшим прогнозом, чем опухоли другого гистологического типа. В отличие от перечисленных медуллярному раку свойственно более благоприятное течение.

В зависимости от доли отчетливо выраженных железистых структур аденокарциномы толстой кишки, как и аденокарциномы других отделов пищеварительного тракта, по традиции делят на высоко- (grade 1), умеренно- (grade 2) и низкодифференцированные (grade 3). В ряде классификаций выделяются еще и недифференцированные аденокарциномы (grade 4) [3]. На практике здесь около 70% аденокарцином относят к умереннодифференцированному типу, а на высоко- и низкодифференцированные опухоли приходится около 10 и 20% наблюдений, соответственно. Достаточный уровень субъективизма в оценке дифференцировки колоректальных аденокарцином определяет мнение ряда специалистов в пользу двухуровневой градации. Предлагается разделить эти новообразования на высокодифференцированные (более 50% железистых структур) и низкодифференцированные (менее 50% железистых структур). Так как степень дифференцировки КРР считается независимым прогностическим фактором [75–77], такой подход может улучшить воспроизводимость диагнозов на практике, четче обозначить прогностические признаки, и именно такую градацию рекомендовала в 2016 г. Коллегия американских патологов (США) [50] и в 2017 г. – Королевская коллегия патологов (Великобритания) [21].

При анализе англоязычных ресурсов имеется риск неадекватного перевода понятий «высокодифференцированная» и «низкодифференцированная» опухоль, связанный с семантическими особенностями терминообразования. Так, термин

«высокодифференцированная опухоль» может быть переведен как highly differentiated tumor (high grade of histological differentiation), но в специальной литературе это понятие обозначается термином low grade tumor (low grade of malignancy) – «опухоль низкой степени злокачественности». Аналогично «низкодифференцированная опухоль» (poorly differentiated tumor, or poor grade of histological differentiation) обозначается как high grade tumor (high grade of malignancy) – «опухоль высокой степени злокачественности».

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные градации касаются только обычной аденокарциномы. Ряд других опухолей, обладая низкой степенью морфологической дифференцировки, могут при наличии микросателлитной нестабильности проявлять себя как высокодифференцированные.

Необходимо отметить, что исходная диагностика колоректальных карцином часто базируется на материале эндоскопической биопсии или полипэктомии. Ключевой аспект этой диагностики – определение наличия инвазии опухоли. Это может быть достаточно трудно при поверхностном взятии материала и его неправильной ориентации, когда в срезах невозможно или трудно идентифицировать собственную мышечную пластинку слизистой оболочки. Клетки инвазивной карциномы разрушают эту пластинку и проникают в подслизистый слой, оказываясь в непосредственной близости от его кровеносных сосудов [37, 38].

*Муцинозная аденокарцинома* толстой кишки диагностируется в тех ситуациях, когда более 50% ее объема приходится на внеклеточную слизь. Опухоли, где объем внеклеточной слизи менее 50% (но более 10%), описывают как аденокарциномы с муцинозным компонентом, или муцинозной дифференцировкой [106]. Среди клеток таких опухолей могут встречаться и перстневидноклеточные. Прогноз при муцинозной аденокарциноме неоднозначен [128, 228]. Часто она служит проявлением наследственного неполипозного колоректального рака (синдрома Линча) и характеризуется высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Эти

опухоли ведут себя как высокодифференцированные. В противоположность описанному муцинозные аденокарциномы, демонстрирующие микросателлитную стабильность, более агрессивны, особенно когда выявляются на поздних стадиях [37, 150].

*Перстневидно-клеточная аденокарцинома* в толстой кишке встречается очень редко, составляя менее 1% от всех колоректальных раков. Подобно муцинозной, перстневидноклеточная аденокарцинома диагностируется при наличии более 50% клеток, продуцирующих слизь с формированием крупной цитоплазматической вакуоли. Перстневидные клетки могут демонстрировать инфильтративный рост или располагаться среди полей экстрацеллюлярной слизи. По определению, эта опухоль относится к низкодифференцированным и имеет худший прогноз, чем обычная аденокарцинома [71, 128, 163]. Однако некоторые перстневидноклеточные аденокарциномы относятся к опухолям с высоким уровнем микросателлитной нестабильности и ведут себя подобно высокодифференцированным новообразованиям [37, 106].

*Медуллярная карцинома* крайне редка – 5–8 случаев на 10 000 диагнозов колоректального рака [216]. Опухоль характеризуется солидным ростом клеток эпителиоидного типа с большим пузырьковидным ядром, четким ядрышком и обильной цитоплазмой. Ее отличительной особенностью служит обильная внутриопухолевая лимфоцитарная инфильтрация. Медуллярная карцинома толстой кишки тесно ассоциируется с высоким уровнем микросателлитной нестабильности и обычно имеет благоприятный прогноз, несмотря на низкую гистологическую дифференцировку [46, 115].

*Карцинома в аденоматозном полипе* – так называемый «малигнизированный полип» – это полип с фокусом инвазивной аденокарциномы, проникающим в подслизистый слой [79]. M. Ramirez et al. (2008) обнаружили подобные изменения в 2–5% эндоскопически удаленных аденом толстой кишки [191]. При обнаружении малигнизированного полипа патологоанатом должен проанализировать ряд критически важных моментов гистологической картины: статус краев резекции, степень дифференцировки

аденокарциномы и наличие/отсутствие лимфососудистой инвазии. Эти признаки влияют на оценку вероятности лимфогенного метастазирования и местного рецидива новообразования. Полипы с негативными краями резекции, высокой дифференцировкой новообразования и отсутствием лимфоваскулярной инвазии могут быть излечены путем эндоскопического удаления [37, 38]. Риск неблагоприятного исхода увеличивается при позитивных краях резекции (менее 1 мм от линии коагуляции), низкой дифференцировке фокуса малигнизации и лимфососудистой инвазии [21]. Если присутствует какой-либо из этих гистологических признаков, показано хирургическое вмешательство [65, 78, 191]. Вот почему при патологоанатомическом исследовании удаленного полипа важно правильно ориентировать препарат и отметить край резекции. Невозможность оценить край резекции при частичном удалении полипа также рассматривается как фактор риска неблагоприятного исхода и показание к хирургической операции.

Следует помнить и о так называемой «псевдоинвазии», когда атипичные железы выворачиваются в подслизистую основу из-за травматизации или перекрута ножки полипа. Этот феномен от истинной инвазии отличают дольковая конфигурация «грыжевидных» элементов, отсутствие явной низкой дифференцировки, наличие воспалительного ободка вокруг этих участков в собственной пластинке, отсутствие десмопластической реакции, отсутствие прямого контакта патологических очагов с сосудами подслизистого слоя, отложения гемосидерина или кровоизлияния. В ряде случаев грыжевидные элементы могут иметь низкую дифференцировку, что крайне затрудняет дифференциальный диагноз с инвазивной аденокарциномой. В такой ситуации необходим тщательный анализ других признаков псевдоинвазии [168]. В редких случаях, когда патоморфологический дифференциальный диагноз невозможен, в качестве показаний к хирургическому лечению рассматриваются клинические и эндоскопические признаки [93].

Другой важный признак инвазии – десмоплазия, или десмопластическая реакция: фибробластическая пролиферация вокруг комплексов опухолевых клеток в ответ на инвазию. Кроме того, инвазивная колоректальная карцинома часто демонстрирует характерный детрит в просветах желез – так называемый «мусорный некроз». Этот признак может быть полезен для идентификации этой опухоли в метастазах при отсутствии верифицированного первичного очага [93].

*Синдром Линча* (наследственный неполипозный колоректальный рак) – генетически обусловленное заболевание, при котором наблюдается развитие злокачественных опухолей толстого кишечника и гинекологических органов [162]. Общий риск возникновения колоректальной аденокарциномы при этом синдроме составляет 66% для мужчин и 43% – для женщин [212]. Обычно в относительно молодом возрасте развиваются муцинозные, низкодифференцированные, недифференцированные или медуллярные карциномы правой части толстой кишки.

Синдром Линча – результат мутации в одном из четырех генов репарации неспаренных оснований ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) – наследуется по аутосомно-доминантному типу [162]. Около 90% больных имеют мутации гена *MLH1* или *MSH2*. Мутации генов *MSH6* и *PMS2* встречаются реже [107]. Диагноз основывается на так называемых критериях «Амстердам II» или на диагностике микросателлитной нестабильности по модифицированному руководству Bethesda [36–38, 223, 227].

Для постановки диагноза по критериям «Амстердам II» у больного должно быть не менее трех родственников с новообразованиями, ассоциированными с этим синдромом (КРР, рак эндометрия, рак тонкой кишки и рак мочеочника или почечной лоханки). Кроме этого, должны наличествовать пять следующих признаков: 1) первая или вторая степень родства с больными синдромом Линча, 2) затронуто не менее двух поколений подряд, 3) хотя бы в одном случае заболевание диагностировано

до 50-летнего возраста, 4) исключен семейный аденоматозный полипоз, 5) диагноз подтвержден патологоанатомическим исследованием [36–38, 238].

Микросателлитная нестабильность по модифицированному руководству Bethesda диагностируется по следующим критериям: 1) КРР выявлен в возрасте до 50 лет, 2) имеются синхронные или метакронные опухоли, ассоциированные с синдромом Линча (независимо от возраста), 3) определяются микроскопические признаки высокой степени микросателлитной нестабильности КРР у лиц младше 60 лет, 4) колоректальный рак или другие ассоциированные с синдромом Линча опухоли найдены хотя бы у одного из родственников первой линии и хотя бы в одном случае ранее 50 лет, 5) КРР или другие ассоциированные с синдромом Линча опухоли диагностированы у двух или более родственников первой линии вне зависимости от возраста [36–38, 223].

#### 1.4 Генетические особенности новообразований толстой кишки

Колоректальные раки – гетерогенная группа болезней с различными генетическими и эпигенетическими характеристиками [50, 61, 65, 140]. Для достижения клинического эффекта их классифицируют по локализации, гистологической картине, этиологии и молекулярным механизмам канцерогенеза. Еще в 80-х годах прошлого века стало понятно, что эпителиальные новообразования, возникающие в проксимальных и дистальных отделах толстой кишки, эксплуатируют разные генетические механизмы [51, 61]. Например, при синдроме Линча поражаются проксимальные отделы, тогда как при семейном полипозе большинство новообразований располагается в левой части толстой кишки. Изучение этих наследственных форм колоректальных опухолей послужило основой для понимания молекулярных механизмов канцерогенеза. Как сказано выше, синдром Линча возникает в результате утраты функции одного из генов (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), кодирующих ферменты восстановления неспаренных оснований ДНК, и развивается по механизму микросателлитной

нестабильности – «мутационный» путь. В противоположность этому семейный аденоматозный полипоз возникает у людей с наследственной мутацией гена *APC*, что является основой оригинальной концепции колоректального канцерогенеза ФEARОНА–Фогельштейна (Fearon–Vogelstein) о механизме хромосомной нестабильности – «супрессорный» путь [1, 36, 92, 93, 122]. Хромосомная нестабильность (CIN – chromosomal instability) – множественные делеции, амплификации и перестройки больших участков хромосом – демонстрируют около 85% колоректальных раков. Механизмы этого феномена исследованы недостаточно, считается, что одним из иницирующих звеньев патогенеза данного состояния служит мутация в гене *BUB1* [52].

Микросателлитная нестабильность (MSI – microsatellite instability) характеризуется огромным числом микромутаций ДНК, практически без изменения структуры хромосом. Микросателлитами называют короткие (1–5 нуклеотидов) повторяющиеся последовательности ДНК. Микросателлитная нестабильность – это утрата или добавление подобной последовательности в ДНК, которые возникают из-за отсутствия гена коррекционной репарации [157]. Высокий уровень микросателлитной нестабильности определяет генетическую изменчивость (так называемый «мутационный фенотип») ряда злокачественных опухолей, как наследственной, так и ненаследственной природы [27, 50].

Система репарации неспаренных оснований ДНК (MMR – mismatch repair system) в норме распознает и элиминирует неправильно спаренные основания, возникающие из-за ошибок при синтезе дочерней молекулы ДНК. Сначала белковый комплекс MSH распознает такие основания, и это инициирует присоединение к нему белков MLH1/PMS2 и MLH1/MLH3. Последние привлекают экзо- и эндонуклеазы, удаляющие измененные участки ДНК. Затем в процесс включаются факторы репликации, которые восстанавливают последовательность нуклеотидов [36].

В последние годы внимание специалистов привлекает еще один тип патогенеза колоректальных карцином, который заключается в избыточном метилировании так называемых CpG-островков ДНК – пар «цитозин–гуанин» (CIMP – CpG island methylator phenotype). Гены в своих регуляторных зонах концентрируют большое количество таких островков и при их метилировании происходит угнетение транскрипции соответствующего гена. Фенотип с избыточным метилированием CpG-островков ДНК может сочетаться с микросателлитной нестабильностью из-за инактивации (угнетения транскрипции) гена *MLH1* [50, 112, 140].

### 1.5 Классификации и стадирование колоректальных карцином

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), колоректальному раку (в т.ч. нейроэндокринному и аденонейроэндокринному) могут быть присвоены коды C18–C20: C18 – злокачественные новообразования толстой кишки, C19 – злокачественные новообразования ректосигмоидного отдела и C20 – злокачественные новообразования прямой кишки (рисунок 1). В то же время рак *in situ* толстой кишки рассматривается МКБ-10 в подклассе D00–D09 «Новообразования *in situ*» (D01.0 – ободочной кишки, D01.1 – ректосигмоидного соединения, D01.2 – прямой кишки). Аденомы и полипы толстой кишки «расположены» в разделе D12 «Доброкачественные образования ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода и анального канала» [119].

В 2017 г. увидела свет 8-я редакция классификации TNM [44, 217], в которой, в отличие от действовавшей с 2010 г. 7-й редакции [87], для колоректального рака была расширена категория «отдаленные метастазы»: M1c – канцероматоз брюшины с органным поражением или без него. В соответствии с этим классификация была дополнена IVC стадией заболевания.

По номенклатуре TNM для классификации клинической (cTNM) и патоморфологической (pTNM) стадий злокачественных опухолей толстой кишки применяют однотипные критерии. Для обозначения опухоли после неoadъювантной терапии используют префикс «у» (напр., уpT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), а для обозначения рецидива – префикс «r» (rTNM). Для регистрации множественных опухолей, расположенных в одном месте, применяется суффикс «m», который записывается следующим образом: pT(m)NM [21, 41, 87, 217].

#### Первичная опухоль (T) [217]:

T<sub>x</sub> – оценить первичную опухоль невозможно.

T<sub>0</sub> – признаков первичной опухоли нет.

T<sub>is</sub> – (tumor *in situ* – рак «на месте») все случаи без распространения опухоли через собственную мышечную пластинку слизистой оболочки на подслизистую основу.

T<sub>1</sub> – опухоль прорастает в подслизистую основу.

T<sub>2</sub> – опухоль врастает в мышечную оболочку (слой) стенки кишки.

T<sub>3</sub> – опухоль прорастает через мышечную оболочку в субсерозный слой (адвентициальную оболочку) или перикишечные ткани.

T<sub>4a</sub> – опухоль прорастает через висцеральную брюшину или (если опухоль расположена забрюшинно) – за пределы мышечной оболочки.

T<sub>4b</sub> – опухоль напрямую прорастает в другие органы или структуры, либо сращена с ними.

Диагноз инвазивной карциномы в толстой кишке отличается от такового в других отделах желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, тонкая кишка), где распространение опухолевых клеток в пределах собственной пластинки слизистой оболочки расценивается как уровень pT<sub>1</sub>. В толстой кишке категория pT<sub>1</sub> устанавливается только при подслизистой инвазии. Считается, что из-за относительной недостаточности лимфатического русла инвазия, ограниченная собственной пластинкой слизистой оболочки, не может сопровождаться регионарным и отдаленным метастазированием.

Внутрислизистую карциному в толстой кишке предпочитают именовать тяжелой дисплазией (интраэпителиальной неоплазией), что позволяет избежать ненужной полостной операции [21]. Например, Американская объединенная комиссия по злокачественным новообразованиям (AJCC) классифицирует внутрислизистую инвазию как карциному *in situ* ( $T_{is}$ ) [44, 87]. Однако термин «внутрислизистая карцинома» применительно к толстой кишке все еще используется в некоторых патолого-анатомических отделениях. Вне зависимости от того, какую дефиницию применяют патологоанатомы – тяжелая дисплазия или внутрислизистая карцинома, – этот диагноз, верифицированный на основании биопсии или полипэктомии, не должен оказывать влияния на тактику ведения пациента. Решение об оперативной резекции толстой кишки определяется внешней характеристикой поражения, результатами эндоскопической ультрасонографии и эндоскопической резектабельностью новообразования [93].

#### Регионарные лимфоузлы (N) [217]:

$N_X$  – оценить состояние регионарных лимфоузлов невозможно.

$N_0$  – регионарных метастазов нет.

$N_1$  – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах.

$N_{1a}$  – метастаз в одном лимфоузле.

$N_{1b}$  – метастазы в 2–3 лимфоузлах.

$N_{1c}$  – опухолевые депозиты в субсерозном слое, брыжейке или мягких тканях, окружающих толстую кишку, без метастазов в регионарные лимфоузлы.

$N_2$  – метастазы в 4 регионарных лимфоузлах и более.

$N_{2a}$  – метастазы в 4–6 лимфоузлах.

$N_{2b}$  – метастазы в 7 лимфоузлах и более.

Патологоанатом должен стремиться исследовать как можно больше лимфатических узлов (в соответствии с рекомендациями чек-листов CAP, их должно быть не менее двенадцати) [172]. Для улучшения результатов поиска

соответствующие руководства рекомендуют более тщательный осмотр операционного материала с проведением дополнительных рассечений операционного препарата, а некоторые источники – даже методики активного удаления (растворения) жировой клетчатки [114, 231]. Однако последнее не нашло широкого распространения из-за высокой стоимости, токсичности растворов и увеличения непредсказуемости результатов иммуногистохимического исследования после указанной процедуры. В последние годы также обсуждается методика прижизненной окраски лимфатических узлов метиленовым голубым [130, 164].

Если в операционном материале было меньше лимфоузлов, чем рекомендуется исследовать (например, после паллиативных вмешательств) и метастазы в них не определяются, все равно диагностируют стадию  $pN_0$ , обозначая в описании меры, предпринятые для поиска лимфатических узлов.

При иммуногистохимическом исследовании иногда в регионарных лимфатических узлах могут обнаруживаться *изолированные опухолевые клетки* или их микроскопления (кластеры до 0,2 мм в диаметре), которые при стандартной микроскопии обычно не видны. Фактически, они могут быть выявлены только с помощью иммуногистохимических реакций на цитокератины и раково-эмбриональный антиген [28]. На сегодняшний день этот феномен при КРР (в противоположность, например, меланоме) не рассматривается как метастатический фокус и относится к категории  $pN_0$  [21, 50, 87, 214].

#### Отдаленные метастазы (M) [217]:

$M_0$  – отдаленных метастазов нет.

$M_1$  – имеются отдаленные метастазы.

$M_{1a}$  – метастаз в одном органе или анатомическом участке (печени, легком, яичнике, нерегионарном лимфоузле и пр.).

$M_{1b}$  – метастазы более чем в одном органе/анатомическом участке,

$M_{1c}$  – метастазы в брюшине с наличием или без наличия органного поражения.

*Классификация TNM* определяет пять анатомических стадий/прогностических групп колоректального рака – «нулевую» и I–IV [217]. К стадии «0» относится рак *in situ* без метастазов ( $T_{is}N_0M_0$ ). К I и II стадиям причисляют опухоли без метастазов, причем к I стадии относят раки, прорастающие в подслизистую и мышечные оболочки ( $T_1N_0M_0$  и  $T_2N_0M_0$ ). Вторая стадия разделена на три подстадии – IIA, IIB и IIC, – куда входят опухоли, прорастающие в субсерозную основу ( $T_3N_0M_0$ ), через висцеральную брюшину ( $T_{4a}N_0M_0$ ) и в соседние органы ( $T_{4b}N_0M_0$ ), соответственно.

Третья стадия, характеризующаяся регионарными метастазами и опухолевыми депозитами, в свою очередь разделена на три подстадии – IIIA, IIIB и IIIC. К подстадии IIIA отнесены раки, прорастающие в подслизистую и мышечную оболочки, с метастазами в 1–3 лимфоузла и опухолевыми депозитами ( $T_{1-2}N_1M_0$ ) или раки с инвазией только в подслизистый слой, но с метастазами в 4–6 регионарных лимфоузлов ( $T_1N_{2a}M_0$ ). Подстадия IIIB характеризуется тремя вариантами развития событий: 1) прорастание опухоли через мышечный слой в адвентицию или серозную оболочку с 1–3 регионарными метастазами или депозитами ( $T_{3-4a}N_1M_0$ ); 2) прорастание опухоли в мышечный слой или за его пределы без поражения брюшины, но с 4–6 регионарными метастазами ( $T_{2-3}N_{2a}M_0$ ); 3) рост опухоли в пределах подслизистой основы или мышечного слоя с метастазами в 7 регионарных лимфоузлов или более ( $T_{1-2}N_{2b}M_0$ ). Стадия IIIC объединяет опухоли, прорастающие через висцеральную брюшину, с 4–6 регионарными метастазами ( $T_{4a}N_{2a}M_0$ ), опухоли, прорастающие через мышечный слой в адвентицию или серозную оболочку, с 7 метастазами и более ( $T_{3-4a}N_{2b}M_0$ ) и опухоли, поражающие соседние органы, с 1–4 метастазами и депозитами и более ( $T_{4b}N_{1-2}M_0$ ) [44].

Четвертую стадию отличают отдаленные метастазы без учета глубины инвазии (любая T) и поражения регионарных лимфоузлов (любая N): IVA – с одним отдаленным метастазом, IVB – с метастазами более чем в одном

органе, IVC – с метастазами в брюшине (канцероматозом) независимо от наличия органного поражения [44].

За рубежом была популярна система ABCD-стадирования рака толстой кишки по Дьюксу. Система была создана в 1932 г. британским патологом С. Dukes и модифицирована в 1935 г. [95]:

- Стадия А (Dukes' А) – опухоль, не выходящая за пределы слизистой оболочки без вовлечения лимфоузлов.
- Стадия В (Dukes' В) – прорастающая дальше в стенку кишки без вовлечения лимфоузлов.
- Стадия С (Dukes' С) – опухоль с поражением лимфатических узлов.
- Стадия D (Dukes' D) – опухоли с гематогенными метастазами.

При I стадии (стадия А по Dukes), показатели 5-летней выживаемости после резекции кишки составляют более 90%. II стадия (стадия В по Dukes) характеризуется 70–85%-ной 5-летней выживаемостью. По С. Dukes, стадия В делится на две подгруппы:  $T_3N_0M_0$  (прогноз лучше) и  $T_4N_0M_0$  (прогноз хуже). На III стадии (стадия С по Dukes) 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 30–60%. Эта стадия по прогнозу также была разделена С. Dukes на две подгруппы:  $anyTN_1M_0$  и  $anyTN_2M_0$ . IV стадия (стадии D по Dukes) характеризуется самой низкой 5-летней выживаемостью – приблизительно 5%.

С внедрением в клиническую практику классификации TNM 8-го пересмотра классификация С. Dukes утратила актуальность и Королевская коллегия патологов (Royal College of Pathologists) Великобритании в 2017 г. исключила ее из стандартов протоколов исследования биопсийного и операционного материала при КРР [21].

В США используется модифицированная классификация Астлера–Коллера, созданная в 1954 г. [49]:

- Стадия А – опухоль, ограниченная слизистой оболочкой.
- Стадия В1 – опухоль врастает в мышечную оболочку стенки кишки, но не выходит за ее пределы, лимфоузлы не поражены.

- Стадия В2 – опухоль прорастает сквозь мышечную оболочку стенки кишки, лимфоузлы не поражены.
- Стадия С1 – опухоль врастает в мышечную оболочку стенки кишки, но не выходит за ее пределы, лимфоузлы поражены.
- Стадия С2 – опухоль прорастает сквозь мышечную оболочку стенки кишки, лимфоузлы поражены.
- Стадия D – опухоли с гематогенными метастазами.

### 1.6 Предраковые и фоновые заболевания толстой кишки

*Полипы.* По крайней мере, у половины взрослого населения развитых стран на протяжении жизни возникают полипы толстой кишки, и каждый десятый из них прогрессирует до аденокарциномы [134]. Риск малигнизации увеличивается после 50 лет. Эндоскопически различают аденомы на ножке и плоские образования. Клетки аденом демонстрируют слабо выраженную дисплазию, уменьшение секреции слизи и увеличение апоптотической активности. Интересно, что аденомы растут «сверху–вниз», и небольшие образования часто несут аденоматозный эпителий только на своей поверхности [206].

По гистологическому строению *аденомы* делятся на тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые. Тубулярные образования состоят из простых криптоподобных желез и содержат менее 25% ворсинчатых структур, ворсинчатые аденомы построены из них более чем на 75%. Аденомы диаметром более 1 см или преимущественно ворсинчатые характеризуются тяжелой дисплазией и требуют внимательного клинического сопровождения [113].

Зубчатые полипы – общее наименование для экзофитных структур слизистой оболочки кишки, которые демонстрируют «зубчатую» (пилообразную, звездчатую) архитектуру эпителия. Это гетерогенная группа образований, включающая в себя гиперпластические полипы, плоские зубчатые аденомы/полипы и традиционные зубчатые аденомы [1, 168, 209].

Гиперпластические полипы обычно небольшие (менее 5 мм в поперечнике), эндоскопически часто неотличимы от аденом [219]. Гистологически они характеризуются простой тубулярной структурой, состоят из удлиненных прямых крипт с «зазубренным» рисунком просвета, более демонстративным в верхних отделах новообразования. Герминативная зона локализуется в нижних частях крипт, которые остаются узкими и не имеют зубчатых структур [210]. Гиперпластические полипы можно дополнительно по гистологическим характеристикам разделить на микровезикулярные, бокаловидно-клеточные и безмуцинозные подтипы, но это деление не имеет клинического значения [1, 168, 218].

Плоская зубчатая аденома и плоский зубчатый полип относятся к одному и тому же виду поражений, и эти названия, в принципе, взаимозаменяемы. Обозначенные образования чаще встречаются в проксимальных отделах толстой кишки и бывают по размеру больше, чем гиперпластические полипы [100]. Гистологический диагноз плоских зубчатых образований базируется на следующих признаках: выраженная зазубренность по всей длине крипт, их усиленная извитость, гипермуцинозный эпителий, неравномерная ширина и ветвление крипт, их горизонтальное расширение в базальных отделах, атипичная пролиферация [86]. Несмотря на название «аденома» ядерный полиморфизм здесь менее выражен, чем в обычных аденомах. Следует помнить, что плоская зубчатая аденома/полип – сравнительно новая дефиниция, до недавнего времени их относили к гиперпластическим полипам. В том случае, если патологоанатом не может разделить плоское зубчатое образование и гиперпластический полип, диагноз можно сформулировать как «зубчатый полип» с соответствующими комментариями [91, 99, 239]. Тем не менее, это разделение важно, так как плоские зубчатые образования считаются предшественниками аденокарцином с микросателлитной нестабильностью, в то время как гиперпластические полипы не малигнизируются [209]. Наиболее характерные признаки плоских гиперпластических образований, в

отличие от гиперпластических полипов, – расширение базальных отделов крипт по типу буквы «L» или перевернутой «Т», или «якореподобная» их конфигурация. Эта необычная форма («архитектурная дисплазия») часто регистрируется в двух и более соседних криптах и считается результатом избыточной пролиферации и/или угнетения апоптоза [100, 168, 210, 218]. Учитывая, что плоские гиперпластические аденомы/полипы малигнизуются чаще, чем обычные аденомы, пациенты, имеющие данную патологию, нуждаются в более активном эндоскопическом контроле [211, 230].

Традиционная зубчатая аденома относится к истинным аденомам и построена как обычная аденома, но имеющая зубчатую архитектуру желез. Для нее также характерны низкая степень клеточного полиморфизма, цитоплазматическая эозинофилия и ворсинчатый характер роста.

*Хронические воспалительные заболевания кишечника.* Воспалительные заболевания – широко известный фактор риска дисплазии и злокачественной трансформации слизистой оболочки кишечника. Общая заболеваемость колоректальным раком при этой патологии начинает увеличиваться через 8–10 лет и возрастает до 15% через 30 лет. Однако молекулярные механизмы возникновения карцином, ассоциированных с хроническими колитами, изучены недостаточно [1, 19].

Очаги дисплазии слизистой оболочки толстой кишки при воспалительных заболеваниях могут быть плоскими (эндоскопически негативными) или выпуклыми и делятся по степени анаплазии на неопределенные, низкой и высокой степени злокачественности [56, 64]. Описанные изменения зачастую внешне мало отличаются от аденом и требуют полипэктомии с последующей гистологической оценкой или динамического наблюдения (в случае плоских очагов) [89, 176, 196]. Учитывая последствия лечения, необходимо, чтобы диагноз дисплазии при воспалительных заболеваниях кишечника был подтвержден опытным патологоанатомом [121].

*Семейный аденоматозный полипоз.* Семейный аденоматозный полипоз – редкий синдром, наследующийся по аутосомно-доминантному типу и характеризующийся ранним развитием десятков, сотен, а иногда и тысяч железистых полипов в толстой кишке [37, 55, 105]. Без лечения это состояние практически неизбежно завершается развитием колоректальной карциномы после 35–40 лет [96, 105]. Также при этом синдроме высок риск развития аденоматозных полипов в тонкой кишке и фундальных полипов в желудке [62, 63]. Однако последние, как правило, не демонстрируют выраженных диспластических изменений и малигнизуются крайне редко [54, 110, 240].

К разновидностям семейного аденоматозного полипоза относят синдромы Гарднера (Gardner) и Тюрко (Turcote). При синдроме Гарднера одновременно с толстокишечным полипозом выявляются эпидермоидные кисты, остеомы, десмоиды и аномалии зубов. Синдром Тюрко кроме полипов толстой кишки включает опухоли мозга (обычно медуллобластому) [98].

*Синдром Пейтца–Егерса.* Этот наследственный аутосомно-доминантный синдром характеризуется гамартозным полипозом желудочно-кишечного тракта, слизисто-кожной пигментацией и увеличенным риском злокачественных новообразований пищеварительной и непещеварительной локализации [141]. Общий риск развития колоректального рака на протяжении жизни при этом синдроме приближается к 40% [225]. Причем прямая малигнизация полипов-гамартом сомнительна, так как они редко подвергаются даже диспластическим изменениям. У пациентов с синдромом Пейтца–Егерса имеются мутации в гене *LKB1/STK11* [129]. Полипы при этом синдроме чаще обнаруживаются в тонкой, но могут встречаться и в толстой кишке. Гистологически для них характерно наличие пучков гладкомышечных волокон в перегородках, разделяющих железистые структуры [168].

*Ювенильный полипоз.* Это также наследственный аутосомно-доминантный синдром, который диагностируется при наличии: 1) не менее пяти ювенильных полипов в толстой кишке, 2) ювенильных полипов в

других отделах желудочно-кишечного тракта или 3) любого количества ювенильных полипов при наличии семейного анамнеза этого заболевания [59]. Как и при синдроме Пейтца–Егерса, кумулятивный риск возникновения колоректальной карциномы при ювенильном полипозе равен 40% [60]. Но в отличие от синдрома Пейтца–Егерса злокачественная опухоль здесь развивается вследствие прямой неопластической трансформации полипов, в которых часто находят тяжелые диспластические изменения. Приблизительно 50–60% пациентов с этим заболеванием имеют врожденные мутации в генах *SMAD4* или *BMPRI1A* [224]. Микроскопически ювенильные полипы характеризуются кистозной дилатацией крипт, отеком и воспалением в строме. Поверхность полипа может быть эрозирована, частично покрыта грануляциями или регенераторными эпителиальными пролифератами. На основе гистологического исследования нельзя разделить полипы при синдроме ювенильного полипоза, спорадические ювенильные и воспалительные полипы.

Несмотря на название, ювенильные полипы могут встречаться у взрослых и даже пожилых людей. Чаще они все-таки регистрируются у детей и подростков (средний возраст пациентов 4–5 лет). Наличие спорадических ювенильных полипов не увеличивает риск возникновения КРР [175].

*MUTYH-ассоциированный полипоз.* *MUTYH*-ассоциированный полипоз – аутосомно-рецессивный синдром, увеличивающий риск колоректального рака [45, 90]. Его название происходит из названия двухаллельной мутации гена *MUTYH* (также известного как ген *MYH*), который кодирует выработку основного восстановительного фермента BER (base excision repair), предотвращающего окислительное повреждение ДНК. Чаще всего встречаются миссенс-мутации Y165C и G382D, на которые приходится более 70% мутантных аллелей [69, 156]. Пациенты с этим синдромом обычно имеют одновременно более десяти колоректальных аденом, но их число может достигать до нескольких сотен или даже тысяч. Все-таки в большинстве случаев на момент постановки диагноза обнаруживают менее ста полипов

[200]. Таким образом, *MUTYH*-ассоциированный синдром фенотипически неотличим от семейного аденоматозного полипоза (но отсутствует мутация гена *APC*). У больных также могут находить и зубчатые образования (гиперпластические полипы и плоские зубчатые аденомы), что следует дифференцировать с зубчатым полипозом [37, 57]. Кроме того, из-за своего рецессивного способа наследования *MUTYH*-ассоциированный полипоз имеет тенденцию «пропускать» поколения, что затрудняет идентификацию пациентов с этим заболеванием, так как многие случаи представляются спорадическими.

*Зубчатый полипоз.* Зубчатый полипоз (serrated polyposis) – новый термин, введенный ВОЗ в отношении того, что раньше называлось гиперпластическим полипозом [1, 209]. Это заболевание диагностируется при: 1) наличии пяти и более зубчатых полипов выше сигмовидной кишки при размере не менее двух из них более 1 см, 2) любом количестве полипов выше сигмовидной кишки при наличии родственника первой степени родства с этим же заболеванием или 3) при наличии более чем 20 зубчатых полипов любого размера в толстой кишке. По строению эти полипы могут быть плоскими зубчатыми или гиперпластическими образованиями [93].

*Тяжелая дисплазия.* Исследование аденоматозных полипов и диспластических изменений в толстой кишке преследует цель обнаружения тяжелой дисплазии, которая рассматривается в качестве непосредственного предшественника инвазивной колоректальной аденокарциномы. Тяжелой (high-grade) дисплазии свойственно сочетание тканевой и клеточной атипии, более выраженной, чем в обычной аденоме [168]. Тканевая атипия здесь характеризуется увеличением плотности желез с формированием крибриформной архитектуры или расположением «спина к спине». Клетки желез при тяжелой дисплазии демонстрируют округлые ядра с грубым хроматином и четкими ядрышками, потерю полярности и ориентации ядер. В просвете атипичных желез может присутствовать детрит [93].

Тяжелая дисплазия обычно имеет очаговый характер и обнаруживается в верхних частях полипа, не требуя другого лечения, кроме полипэктомии. Ранее обсуждался вопрос, можно ли рассматривать тяжелую дисплазию в толстой кишке как рак *in situ* или внутрислизистую карциному. Внутрислизистая аденокарцинома, которая определялась как опухоль в пределах собственной пластинки слизистой оболочки, доходящая до собственной мышечной пластинки слизистой оболочки (но не прорастающая в нее), сегодня рассматривается в пределах категории «тяжелая дисплазия», так как имеет крайне низкий метастатический потенциал и может быть излечена путем полипэктомии [151].

### 1.7 Прогностические критерии колоректального рака

Кроме определения уровня раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови, что используется для предоперационного стадирования колоректального рака, выделяют ряд прогностических признаков, основанных на исследовании биопсийного и операционного материала [3, 17, 50]:

- Опухолевые депозиты.
- Степень регресса опухоли.
- Расстояние до латерального края резекции.
- Лимфососудистая инвазия.
- Периневральная инвазия.
- Микросателлитная нестабильность.
- Состояние генов *KRAS*, *BRAF*, *PIC3CA* и *PTEN*.
- Утрата гетерозиготности 18q.
- Почкование опухоли.

Понятие «*опухолевой депозит*» претерпело раз изменений. Так, в 5-й редакции руководства AJCC узелок в паракишечной клетчатке диаметром более 3 мм учитывался как лимфоузел, а менее 3 мм – как депозит. В 6-й редакции руководства AJCC опухолевый отсев круглой формы с ровными

границами рекомендовалось считать лимфогенным метастазом, а при нечетких или неровных границах, независимо от размера, – результатом венозной инвазии. В текущей, 7-й редакции руководства AJCC к опухолевым депозитам (сателлитам, сателлитным узелкам) относят отдельные опухолевые фокусы, располагающиеся в паракишечной или брыжеечной клетчатке, не соприкасающиеся с краем опухоли, без признаков остаточной ткани лимфоузла, но в границах зоны регионарного лимфооттока. Сегодня доминирует мнение, что подобные фокусы могут формироваться из-за прерывистого распространения опухоли, либо прорастания ее в вену с выходом за пределы сосуда, либо полного замещения лимфоузла [21, 87].

*Степень регресса опухоли* после консервативного лечения (в т.ч. неoadьювантной терапии) оценивается полуколичественным методом (признак К по протоколу CAP, 2016) [50]:

- 0 уровень – раковые клетки не определяются (полный ответ);
- 1 уровень – единичные раковые клетки или редкие малочисленные группы таких клеток (почти полный ответ);
- 2 уровень – очевидный регресс опухоли, но с сохранением более чем единичных раковых клеток и их групп (частичный ответ);
- 3 уровень – обширная остаточная опухоль без явных признаков регресса (слабый или отсутствующий ответ).

По сути, эта оценка по модифицированной шкале Ryan совпадает с отечественной системной анализа индуцированного патоморфоза опухолей [22]. Необходимо отметить, что несмотря на успехи химиолучевой терапии, добиться полного лечебного патоморфоза колоректального рака сегодня удастся не более чем у 20% пациентов [7]. Российское общество клинической онкологии также рекомендует использование шкал регрессии Mandard или Dworak [37, 38] (таблица 1).

Таблица 1

**Шкалы оценки степени регресса опухоли на основе  
патолого-анатомического исследования**

<b>Уровень</b>	<b>Ryan</b>	<b>Mandard</b>	<b>Dworak</b>
<b>0</b>	Опухолевые клетки не определяются		Нет регресса
<b>1</b>	Единичные опухолевые клетки	Опухолевые клетки не определяются	Фиброз менее 25% ткани опухоли
<b>2</b>	Фиброз более 50% ткани опухоли	Единичные опухолевые клетки	Фиброз 25–50% ткани опухоли
<b>3</b>	Резидуальная опухоль без признаков регресса	Фиброз более 50% ткани опухоли	Фиброз более 50% ткани опухоли
<b>4</b>		Фиброз менее 50% ткани опухоли	Опухолевые клетки не определяются
<b>5</b>		Нет регресса	

*Латеральный край резекции* – не покрытая брюшиной поверхность операционного препарата. Для средней и дистальной частей прямой кишки вся поверхность удаленного препарата соответствует латеральному краю резекции и часто именуется радиальным краем резекции. При наличии элементов первичной опухоли (прорастания) латеральный край резекции расценивается как положительный. Для тотальной мезоректумэктомии отрицательным считается край шириной более 1 мм, поскольку меньшее расстояние ассоциировано с высоким риском рецидива и должно квалифицироваться как положительный край резекции (по некоторым данным, при подобных вмешательствах на прямой кишке граница отрицательного края резекции сдвигается до 3 мм [25]). При отрицательном латеральном крае резекции следует измерить и упомянуть в описании препарата расстояние от него до наиболее глубокой точки опухолевой инвазии [37, 38].

Полнота резекции новообразования, кроме латерального края, оценивается и по состоянию поперечных краев резекции (проксимального и дистального). На основании этого кодируется остаточная опухоль (R). При

всех отрицательных краях резекции оценивается как полная (R0), при наличии микроскопически определяемой опухоли в крае резекции – как неполная R1 и при визуально (макроскопически) определяемой опухолевой ткани в крае резекции (включая регионарные метастазы) – как неполная R2 [21, 50].

*Лимфососудистая инвазия* считается важным и независимым фактором прогноза колоректальных злокачественных опухолей [21, 170]. Ее принято разделять на микрососулистую и макрососудистую (венозную). Считается, что микрососудистая инвазия – предиктор метастазов в регионарные лимфоузлы, а макрососудистая – гематогенных метастазов (в печень) [173, 180]. А.К. Korant et al. (2014) на достаточно большом материале (310 случаев) продемонстрировали тесную связь лимфососудистой инвазии с размером опухоли, глубиной ее распространения, наличием лимфогенных метастазов, рецидивами и 5-летней выживаемостью пациентов [142]. Однако, диагностика лимфососудистой инвазии демонстрирует далеко не 100%-ный уровень воспроизводимости заключений разных специалистов, и даже использование иммуногистохимических методов визуализации сосудов (CD31 и подоплантин) не улучшает эти показатели [108]. Между тем она играет важную роль при решении вопроса об адъювантной химиотерапии, например, у пациентов со II стадией рака толстой кишки,. Shih-Ching Chang et al. (2012) продемонстрировали, что наличие лимфососудистой инвазии уменьшало 5-летнюю выживаемость лиц с I стадией КРР с 90,9 до 52,7%, а со II стадией – с 85,1 до 50,5% [205].

*Периневральная инвазия* ассоциируется с плохим прогнозом при многих опухолях, включая раки предстательной железы, пищевода, желудка и других локализаций [242]. По поводу прогностического значения периневральной инвазии при колоректальном раке единого мнения среди специалистов не сформировалось. Так, С. Liebig et al. (2009), исследовав 269 случаев этого заболевания без регионарных метастазов, обнаружили при ревизии препаратов периневральную инвазию в 22% наблюдений (при

первичных исследованиях она была найдена только в 0,5% случаев). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в отсутствии периневральной инвазии оказалась в четыре раза выше (65% против 16% при наличии инвазии), а пятилетняя общая выживаемость почти в три раза выше (72 и 25%, соответственно) [153]. A.M. Alotaibi et al. (2017) опубликовали практически аналогичные данные: 5-летняя общая выживаемость без периневральной инвазии – 88%, при ее наличии – 65% [47]. В одном из недавних мета-анализов Y. Yang et al. (2015) резюмировали, что периневральная инвазия при колоректальном раке ухудшает прогноз заболевания. Согласно их мнению, основанному на анализе 38 работ, объединивших 12661 пациента, показатели послеоперационной выживаемости при колоректальном раке II стадии с наличием периневральной инвазии не отличались от таковых при раке III стадии [242].

Не подлежит сомнению, что и лимфососудистая, и периневральная инвазия (ЛСИ/ПНИ) часто сочетаются друг с другом, формируя своеобразный комплекс прогностических признаков. J.W. Nuh et al. (2013) на основе 1437 случаев колоректального рака II и III стадий установили значимость их наличия/отсутствия и вариантов сочетаний для выживаемости пациентов. Так, в ситуациях ЛСИ<sup>-</sup>/ПНИ<sup>-</sup>, ЛСИ<sup>+</sup>/ПНИ<sup>-</sup>, ЛСИ<sup>-</sup>/ПНИ<sup>+</sup> и ЛСИ<sup>+</sup>/ПНИ<sup>+</sup>, общая пятилетняя выживаемость составила 82, 73, 71 и 56%, а безрецидивная пятилетняя выживаемость – 80, 70, 65 и 46%, соответственно [117].

*Микросателлитная нестабильность* (MSI – microsatellite instability) – это состояние особой склонности ДНК клетки к развитию мутаций, то есть появлению стойких изменений в последовательности аминокислот входящих в структуру генов. Анализ высокополиморфных микросателлитных локусов предоставляет сведения не только об микросателлитной нестабильности, но также дает возможность обнаруживать делецию аллелей генов-супрессоров в опухолях. Происходящие в одной аллели мутации инактивируют гены-супрессоры с последующей утратой дикой аллели гена. Подобная ситуация

называется «потерей гетерозиготности» [122, 136]. Микросателлитная нестабильность и потеря гетерозиготности – неразделимые стадии опухолевого генеза, их анализ считается обязательным при клинической диагностике в онкологии и рекомендован при молекулярном скрининге различных видов новообразований [1, 40, 122]. К сегодняшнему дню взаимосвязь микросателлитных изменений в ДНК и реакции клеток на действие противоопухолевых агентов демонстрировалась неоднократно [50, 103, 189].

Накопление мутаций в геноме клетки, ассоциированных с нарушениями в системе репарации ДНК, в значительной степени повышает вероятность развития самых разных видов опухолей, в особенности – рака ободочной и прямой кишок [21]. Колоректальные раки, ассоциированные с микросателлитной нестабильностью (их около 15% от прочих раков данной локализации), известны как наследственный или семейный неполипозный рак толстой кишки – синдром Линча. Такие раки часто сочетаются с опухолями других органов: эндометрия, желудка, тонкой кишки, печени, желчного пузыря, почечной лоханки и мочеточника, головного мозга (чаще глиобластомы) и кожи (чаще кератоакантомы и аденомы сальных желез) [97]. Выявление опухолей с микросателлитной нестабильностью имеет очень важное значение для ранней диагностики метакронных злокачественных новообразований. Кроме этого, колоректальные карциномы с микросателлитной нестабильностью имеют относительно неплохой прогноз и, как правило, чувствительны к фторпиримидинам.

До иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики микросателлитной нестабильности используют группу клинических критериев и гистоморфологические признаки. Чувствительность последних достигает 60–90%, в том числе у пациентов, не отвечающих клиническим критериям [46]. Таким образом, традиционное гистологическое исследование может оказать помощь в отборе пациентов с колоректальным раком для молекулярно-генетической диагностики микросателлитной нестабильности.

К гистологическим признакам микросателлитной нестабильности относят [93, 237]:

- Интратуморальную межэпителиальную Т-лимфоцитарную инфильтрацию – три и более клеток на поле зрения при большом увеличении. Идентификацию лимфоцитов здесь можно выполнять с помощью антител к общему Т-клеточному маркеру (CD3) [223].
- Внетуморозную (часто в субсерозном слое кишки или паракишечной клетчатке) кроноподобную очаговую лимфоцитарную инфильтрацию, иногда с формированием герминативных центров.
- Муцинозную (в т.ч. перстневидно-клеточную) дифференцировку опухолей.
- Медуллярную морфологию аденокарциномы с массивной лимфоцитарной инфильтрацией.

Минимальная иммуногистохимическая панель из антител против цитокератинов 7 и 20 и ядерного белка CDX-2 позволяет заподозрить микросателлитную нестабильность в колоректальной карциноме [242]. Непрямое подтверждение этого феномена возможно на основе иммуногистохимической реакции на белки семейства MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2). Внутренним положительным контролем здесь считается невовлеченный в онкологический процесс эпителий кишечных крипт, где эти протеины определяются, а в клетках опухоли с микросателлитной нестабильностью они исчезают [21, 50]. Так, Г.А.Раскин и др. [32–34] продемонстрировали, что выпадение хотя бы одного из этих маркеров в колоректальном раке ассоциировано с высоким уровнем микросателлитной нестабильности.

Молекулярно-генетическая диагностика микросателлитной нестабильности осуществляется на основе полимеразной цепной реакции, которую можно проводить и на тканях, прошедших фиксацию в нейтральном формалине и залитых в парафин [21, 148]. Микросателлитная нестабильность высокого уровня (MSI-H) диагностируется по обнаружении двух и более из

пяти маркеров. Низкий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-L) определяется по наличию одного маркера. Микросателлитная стабильность (MSS) обосновывается отсутствием реакции, и при KPP pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> здесь рекомендуется адъювантная монотерапия фторпиримидинами [36–38, 50]. Клиническое значение низкого уровня микросателлитной нестабильности до сих пор не ясно [202]. F.A. Sinicrope и D.J. Sargent [208] указывали, что колоректальные раки с таким уровнем нестабильности ДНК нечувствительны к 5-фторурацилу [208].

*Состояние генов KRAS, BRAF, PIK3CA и PTEN.* Гены *KRAS* и *BRAF* – протоонкогены, члены семейства генов, участвующих в кодировании белков сигнальных путей рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – epidermal growth factor receptor). Они действует как «молекулярные переключатели», после включения активируя белки, необходимые для распространения факторов роста [204]. Мутация гена *KRAS* ведет к активации протеина *KRAS*, который определяется примерно в 40% колоректальных раков [58]. В ряде сравнительно недавних клинических исследований было показано, что мутация в кодонах 12 или 13 экзона 2 гена *KRAS* (патологический тип гена) коррелирует с отсутствием эффекта от лечения пациентов с метастазами колоректального рака антителами против рецептора эпидермального фактора роста (цетуксимаб, панитумумаб) [48, 131, 154, 232]. Если состояние гена *KRAS* известно, то эту информацию следует учитывать, как прогностический фактор: «нормальный» (дикий) или «патологический» (мутированный) тип [50, 93, 205]. Недавние исследования показали, что и мутация гена *NRAS*, подобно *KRAS*-мутации, влияет на ответ на терапию против рецептора эпидермального фактора роста [84]. Мутации этих генов диагностируются на основе полимеразной цепной реакции или секвенирования ДНК. Последнее на основе ряда технологий возможно на материале тканей, залитых в парафин [50, 85, 179].

Мутации гена *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) регистрируются в клетках примерно 10% колоректальных раков [80, 122, 178,

199]. Есть несколько интересных фактов об этой мутации. Во-первых, мутация *BRAF* исключает *KRAS*-мутацию и положительный тест на нее может считаться отрицательным тестом на мутацию гена *KRAS*, поэтому многие лаборатории при положительной реакции на одну из этих мутаций не проводят тест на другую [139, 190]. Во-вторых, почти все *BRAF*-мутации идентичны точечной мутации V600E, которая легко выявляется стандартной полимеразной цепной реакцией из доступного коммерческого набора [50, 149]. В третьих, мутации гена *BRAF* практически всегда обнаруживаются в клетках спорадического колоректального рака с микросателлитной нестабильностью, возникающего из зубчатых полипов, и никогда при синдроме Линча [37, 50, 235]. В четвертых, наличие мутации гена *BRAF* влияет на прогноз колоректальных раков с микросателлитной нестабильностью [204]. Для примера, выявление «дикого» (немутировавшего) гена *BRAF* в раках с высоким уровнем микросателлитной нестабильности ассоциируется с лучшим прогнозом, а выявление мутантного гена при микросателлитной стабильности – с худшим. При *BRAF*-мутации в опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности и при ее отсутствии («дикий тип» гена) в опухолях с микросателлитной стабильностью прогноз рассматривается как промежуточный [178, 199].

Мутации гена *PIK3CA* активируют сигнальный путь PI3K-PTEN-AKT, который действует после сигнальных путей рецептора эпидермального фактора роста и RAS-RAF-MAPK. Показано, что эта мутация играет важную роль в колоректальном канцерогенезе и связана с мутацией гена *KRAS* и микросателлитной нестабильностью [42, 122, 174]. Мутация гена *PIK3CA* также ассоциирована с плохой послеоперационной выживаемостью на I–III стадии рака толстой кишки, при этом ее неблагоприятное влияние ограничено опухолями с диким типом гена *KRAS* [177]. В ряде работ было показано, что мутация гена *PIK3CA* ассоциирована с устойчивостью к терапии против рецептора эпидермального фактора роста [81, 82].

95% известных мутаций гена *PIK3CA* приходится на экзоны 1, 9 и 20. Недавно Европейский консорциум пришел к выводу, что только мутация в 20 экзоне связана с отсутствием чувствительности к цетуксимабу опухолей с диким типом гена *KRAS* и с более низкой выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью пациентов. Мутация же экзона 9 гена *PIK3CA* ассоциирована с мутацией гена *KRAS* и не влияет на эффективность цетуксимаба [82, 204].

Роль выпадения гена *PTEN* в прогнозе и влиянии на терапию колоректального рака неясна. Было показано, что потеря экспрессии PTEN, определяемая иммуногистохимически, ассоциирована с низкой эффективностью цетуксимаба при метастатическом колоректальном раке. Обнаружено, что потеря PTEN связана с мутациями генов *KRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*. Частота потери экспрессии данного белка в клетках колоректальных карцином колеблется от 19 до 36%, при этом некоторые исследователи сообщали о ее влиянии на выживаемость, тогда как другие обнаруживали эффект только в отношении отсутствия прогрессирования. Более того, результаты анализа экспрессии PTEN не совпадают в основной опухоли и ее метастазах [94, 147, 159, 201]. В настоящее время стандартизованный иммуногистохимический метод определения экспрессии этого белка отсутствует [50].

*Делеции длинного плеча 18-й хромосомы* – свидетельство высокого риска рецидивирования и метастазирования колоректального рака. Отчасти указанный риск ассоциирован со снижением экспрессии антионкогена *DCC*, расположенного в 18-й хромосоме (локус 18q21). Неблагоприятная прогностическая значимость также зарегистрирована для хромосомных делеций 1p, 6p, 9p и 14q. Высказаны предположения, что агрессивное поведение колоректального рака может быть связано не столько с отдельными цитогенетическими аномалиями, сколько с общим числом делеций хромосом, то есть со степенью разбалансированности генома [124, 184].

*Почкование опухоли.* В последние годы важное значение в прогностической оценке колоректального рака придают «опухолевым почкам» – присутствию отдельных атипичных клеток или их небольших комплексов на границе инвазии новообразования. Считается, что они обозначают зону эпителиально-мезенхимального перехода [102, 104, 109]. Впервые этот феномен, как «прорастание на границе опухоли», был описан Т. Imai в 1954 г. [120], а термин «почкование опухоли» (tumor bidding) был предложен Т. Morodomi et al. [169].

Почкование понимается, как появление на границе инвазии опухоли ее высокозлокачественных недифференцированных элементов: малочисленных (менее 5 клеток) кластеров или отдельных клеток [73, 222, 226]. Достаточно давно существует мнение, что опухолевое почкование можно признать независимым фактором прогноза колоректальных карцином, по которому пациенты могут быть разделены на группы риска с большей эффективностью и обоснованностью, чем по номенклатуре TNM, а также потенциальным руководством по лечению колоректального рака, особенно на II стадии ( $T_3$ – $_4N_0M_0$ ) [53, 66, 83, 138, 167, 171]. К сожалению, использование этого признака сдерживается отсутствием единого подхода к оценке и стадированию опухолевого почкования [21, 102].

A. Samar et al. (2016) исследовали 50 случаев колоректального рака с гистологической оценкой почкования опухоли и с иммуногистохимическим анализом экспрессии  $\beta$ -катенина и плотности микрососудов (по CD34). Опухолевое почкование, обнаруженное в 62% наблюдений, статистически значимо коррелировало со стадированием опухоли по Дьюксу, наличием и прогрессированием регионарных метастазов. Экспрессия  $\beta$ -катенина выявлена в 34% случаев. Однако ее не удалось связать ни с какими клинικο-морфологическими феноменами за исключением опухолевого почкования и лимфогенного метастазирования. Плотность микрососудов коррелировала только с полом пациентов и не была связана ни с опухолевым почкованием, ни с экспрессией  $\beta$ -катенина [198]. Это исследование подтверждает, что

опухолевое почкование играет важную роль в инвазии и метастазировании новообразования и может использоваться как прогностический маркер неблагоприятного исхода.

Несмотря на то, что специалисты признавали важность феномена почкования для прогнозирования лимфогенных метастазов при опухолях различного строения и локализаций и его влияние на безрецидивную выживаемость пациентов, практически до недавнего времени единой, общепризнанной его оценки не существовало. Велись споры о том, что именно считать «опухолевой почкой», применять ли дополнительные (в том числе гистохимические и иммуногистохимические) методы для их поиска, на какой площади среза подсчитывать эти образования, можно ли изменять степень оценки зрелости новообразования при их наличии [93, 116, 161, 167, 195]. Тем не менее, в 8-й редакции классификации TNM опухолевое почкование стало рассматриваться как дополнительный прогностический фактор при злокачественных новообразованиях ободочной и прямой кишок [73, 219].

В 2017 г. были опубликованы материалы ITBCC (International Tumor Budding Consensus Conference) – международной конференции, посвященной опухолевому почкованию при колоректальном раке. Участники конференции достигли консенсуса по главным вопросам оценки данного признака опухолевой прогрессии и рекомендовали включить его в стандартные протоколы (заключения) патолого-анатомических исследований биопсийного и операционного материала. В соответствии с этим консенсусом, опухолевые почки определяются как единичные атипичные клетки или их кластеры (не более чем из четырех единиц) на границе инвазии опухоли. Их следует подсчитывать в так называемых «горячих точках» на площади  $0,785 \text{ мм}^2$  (поле зрения 20-кратного объектива) при окраске гематоксилином и эозином, без применения дополнительных методов визуализации. Участники конференции подтвердили, что опухолевое почкование можно считать независимым предиктором лимфогенного метастазирования при раках,

распространяющихся на подслизистую основу стенки толстой кишки (уровень pT<sub>1</sub>). Почкование опухоли на границе инвазии также было отнесено к предикторам выживания пациентов с колоректальным раком II стадии [138, 160]. Тем не менее, в рекомендациях по стандартам и протоколам исследования при злокачественных новообразованиях Королевской коллегии патологов (Royal College of Pathologists) Великобритании от 2017 г. признается, что данный феномен еще недостаточно изучен, чтобы рекомендовать его в качестве одного из основных диагностических компонентов протокола патолого-анатомического заключения при колоректальном раке [158].

В классификации CAP (College of American Pathologists) [214] выделяют основные (обозначенные буквами) и дополнительные признаки, характеризующие новообразование. Это локализация и размер опухоли (признак А), гистологический тип (признак В), степень зрелости (признак С), глубина инвазии при малигнизации (признак D), наличие/отсутствие лимфососудистой и периневральной инвазии (признак Е), тип малигнизированного полипа (признак F), наличие/отсутствие микроперфораций новообразования (признак G), микроскопическая интактность мезоректума (признак H), гистологические признаки микросателлитной нестабильности (признак I), состояние краев резекции (признак J), эффективность неоадьювантной терапии (признак K), наличие/отсутствие опухолевых депозитов (признак L), стадирование по pTNM (признак M). Для полиповидных образований, удаленных при расширенной биопсии (полипэктомии), учитывают признаки А, В, С, D, Е, F, а также наличие фоновых заболеваний кишечника. При анализе операционного материала при раке ободочной и прямой кишок дополнительно описывают признаки G, I, J, K, L и M.

Таким образом, заключение патологоанатома по операционному материалу при колоректальном раке должно содержать следующие позиции описания опухоли: расположение, размер, наличие микроперфорации,

гистологический тип, степень зрелости, глубину инвазии, характеристику краев (проксимального, дистального и латерального), лечебный патоморфоз (при неoadъювантной терапии), наличие/отсутствие лимфоваскулярной и периневральной инвазии, наличие опухолевых депозитов, стадию по TNM (включая общее число найденных лимфоузлов и лимфоузлов с метастазами). Некоторые специалисты рекомендуют дополнять заключение характеристикой роста опухоли (инфильтративный или экспансивный), наличием/отсутствием опухолевого почкования и признаками, указывающими на микросателлитную нестабильность (инфильтрация опухоли лимфоцитами, перитуморальная кроноподобная реакция, доля муцинозного компонента) [21, 73, 93].

### 1.8 Иммуногистохимия колоректальных карцином

Большинство (80–100%) колоректальных карцином позитивны на раково-эмбриональный антиген (CEA – carcinoembryonic antigen), причем интенсивность иммуногистохимической реакции напрямую коррелирует с сывороточным уровнем этого маркера. Однако, для целей первичной диагностики CEA непригоден, так как продуцируется в карциномах желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки [3]. В то же время эта реакция полезна при раке толстой кишки для выявления микрометастазов в лимфоузлах [28].

Наиболее широко распространенными маркерами колоректальной карциномы служат цитокератины 20 и 7 (CK20, CK7) и ядерный белок CDX-2. Чаще всего опухоль демонстрирует позитивную реакцию с CK20 и негативную с CK7. Однако, около 20% колоректальных аденокарцином могут иметь профиль CK7<sup>+</sup>CK20<sup>-</sup> или CK7<sup>-</sup>CK20<sup>-</sup>. Показано, что уменьшение или отсутствие экспрессии CK20 в колоректальном раке ассоциируется с микросателлитной нестабильностью [165, 220].

CDX-2 – маркер кишечной дифференцировки – позитивен более чем в 90% колоректальных карцином, но может выявляться не только в них, но и в

других опухолях, демонстрирующих подобную дифференцировку [125, 220, 236]. В то же время медуллярная карцинома толстой кишки часто бывает и CK20-, и CDX-2-негативной (в соответствии с концепцией о микросателлитной нестабильности) [115, 165]. Нейроэндокринным злокачественным опухолям и нейроэндокринным компонентам аденонейроэндокринных раков толстой кишки свойственны диффузная экспрессия синаптофизина и слабая или фокальная экспрессия хромогранина А, а также экспрессия низкомолекулярных цитокератинов и CD56 [67, 106, 220].

В качестве предикторов прогноза и эффективности лечения колоректального рака в последние годы рассматривался целый ряд иммуногистохимических маркеров [9]. Сообщалось о наличии связи между экспрессией циклооксигеназы-2 (COX-2) клетками колоректальных карцином, ростом опухоли и наличием отдаленных метастазов [182, 207]. Некоторые авторы обнаруживали корреляцию между гиперэкспрессией COX-2 и неблагоприятными исходами заболевания [88, 133]. Однако, по итогам ряда метаанализов была обоснована только связь между полиморфизмом гена *COX-2* и повышенной восприимчивостью к колоректальному раку представителей азиатских популяций [72, 144, 185, 233]. Сегодня ведутся проспективные исследования, направленные на уточнение значимости экспрессии COX-2 в оценке чувствительности колоректальных карцином к ингибиторам циклооксигеназы-2 (напр., целебрексу) [10].

Противоречивой оказалась и оценка роли экспрессии Her2 в клетках колоректальных карцином. Так, по результатам обзора результатов 13 исследований J.S. Pao et al. (2016) сообщили о корреляции гиперэкспрессии Her2 и вероятности метастазирования новообразования [188]. С другой стороны метаанализ, выполненный S.W. Wu et al. (2015) на основе 18 работ, показал отсутствие связи между выработкой Her2, полом, локализацией, степенью

дифференцировки, стадией новообразования и лимфогенным метастазированием [241].

Имеются отдельные сообщения о прогностическом значении интенсивности экспрессии супрессора опухолеобразования белка SMAD4 в клетках колоректальной карциномы [229]. Также была обнаружена связь между уровнем выработки клетками опухоли альдегиддегидрогеназы-1 (ALDH1) и показателем пятилетней выживаемости пациентов. К тому же повышенная продукция этого фермента продемонстрировала прямую сильную корреляционную взаимосвязь с клинической стадией КРР, уровнем лимфогенного метастазирования и степенью дифференцировки новообразования [70].

По поводу оценки экспрессии Ki-67 в специальной литературе также имеются противоречивые данные. Так Z. Pap et al. (2015) было показано, что в аденомах толстой кишки уровень его экспрессии прямо коррелирует с тяжестью диспластических изменений [181]. N. Melling et al. (2016) установили, что высокий уровень экспрессии Ki-67 связан с ранними стадиями колоректального рака и состоянием лимфатических узлов, но не со степенью дифференцировки, гистологическим типом и локализацией новообразования, и также может считаться независимым фактором благоприятного прогноза (выживаемости) [166]. Однако, H. Hayashi et al. (2015) пришли к противоположным выводам: по их данным, высокий уровень экспрессии Ki-67 был связан с худшей выживаемостью пациентов и вероятностью микрометастазирования [111]. A. Sen et al. (2015) в свою очередь зарегистрировали связь между уровнем экспрессии Ki-67, степенью зрелости и стадией развития КРР [203]. Исследовав в своей диссертационной работе 72 случая аденокарцином толстой кишки, О.Ю. Самофалова [34] пришла к заключению, что к факторам риска метастазирования здесь можно причислить снижение уровней цитоплазматической экспрессии Е-катгерина и внеклеточной экспрессии тенастина С и также, как это ни парадоксально звучит, снижение индекса пролиферации в опухоли, определяемого на

основе реакции на белок Ki-67. Подобные выводы сделали и Г.А. Раскин и С.В. Петров [33], изучив 217 первичных аденокарцином толстокишечной локализации. По данным этих авторов, в случаях с метастатическим КРР уровень ядерной экспрессии белка Ki-67 был значимо ниже, чем в наблюдениях без метастазов и рецидивов. Г.А. Раскин и С.В. Петров на основании этого заключили, что низкий уровень пролиферации в толстокишечных аденокарциномах можно считать неблагоприятным прогностическим признаком, а высокий уровень экспрессии этого белка не имеет самостоятельного значения.

Вспомогательную роль иммуногистохимическое исследование может сыграть в оценке таких важных прогностических признаков колоректального рака, как микрососудистая инвазия (CD31, подоплатин), периневральная инвазия (белок S100, нейронспецифическая энолаза) и почкование опухоли (цитокератины, раково-эмбриональный антиген) [3, 137].

Фактически из всех прогностических маркеров КРР высокую информативность и клиническую значимость имеет уровень микросателлитной нестабильности. Все остальные маркеры (делеции хромосом, мутации и экспрессии генов) находятся на стадии изучения и оценка их значимости без масштабных ретроспективных исследований вряд ли возможна [17]. Что же касается предикторов эффективности лекарственной терапии, то в клинике, благодаря относительной доступности иммуногистохимических тестов, достаточно широко распространены маркеры чувствительности опухолей к 5-фторурацилу и кселюде [10, 30, 189].

Отдельно стоит вопрос о воспроизводимости молекулярно-генетических и иммуногистохимических тестов, где частота несоответствия результатов анализа в разных лабораториях может достигать до 26% [35]. Это объясняется не только особенностями технического оснащения и используемых реактивов от различных производителей, но и внутриопухолевой гетерогенностью новообразований, особенно в условиях таргетной терапии. Так, применение антител против эпидермального фактора роста при

колоректальном раке может инициировать мутации, которые не встречаются в опухолях у нелеченных пациентов [74, 187]. Кроме того, подобная терапия может вызывать активацию альтернативных путей опухолевой прогрессии: стимуляцию ангиогенеза при использовании средств против эпидермального фактора роста, активацию MAPK-пути при подавлении активности гена *BRAF* [35]. При отсутствии возможности повторной биопсии тактика лечения обычно основывается на результатах первичного анализа. И хотя ряд исследований продемонстрировал высокую конкордантность мутационного статуса в генах *RAS* между первичной опухолью и метастазами, у пациентов, получавших лекарственное лечение, дискордантность в этих генах между первичным новообразованием и метастазами в печени может достигать до 20% [152].

Колоректальный рак – гетерогенное заболевание, для которого характерны различные пути инициации и прогрессирования патологического процесса. Дальнейший сбор и анализ его клинических и параклинических характеристик может способствовать детальной расшифровке молекулярных механизмов канцерогенеза, созданию ряда новых диагностических тестов и тактик комплексной терапии этого онкологического заболевания. Заключение специалиста-патологоанатома по биопсийному и операционному материалу при колоректальных карциномах сегодня должно обеспечивать клиницистов-онкологов основной информацией, дающей возможность выделения показаний к молекулярно-генетическому анализу, разработки тактики лечебных мероприятий и определения прогноза заболевания.

Дальнейшее изучение колоректальных карцином должно идти по пути как расширения фактологической базы за счет наблюдений в различных социально-географических зонах, так и за счет анализа данных раковых регистров прошлых лет с позиций современного клинико-диагностического подхода [21, 24]. Требуют обоснования, в том числе экономического, показания и противопоказания к применению расширенной панели

морфологических методов диагностики колоректального рака в специализированной клинике и лечебно-профилактических учреждениях широкого профиля [3, 17, 18]. Необходимо стратифицировать основные гистологические признаки прогноза злокачественных опухолей толстой кишки и обосновать комплекс морфологических симптомов, позволяющих объективизировать послеоперационный прогноз при данной патологии [50, 93, 168]. Также требуется определить место опухолевого почкования в группе предикторов выживаемости пациентов, в том числе безрецидивной, а также его возможное значение в качестве показания к адъювантной терапии колоректального рака II стадии, как основного резерва повышения качества лечения злокачественных эпителиальных опухолей указанной локализации [53, 66, 83, 138, 171].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинического материала

Выполнен ретроспективный анализ 280 случаев колоректального рака II стадии (pT<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) у 165 женщин и 115 мужчин в возрасте от 30 лет до 91 года (медиана – 69 лет), проходивших обследование с последующим оперативным лечением (колэктомия с лимфодиссекцией) на базе Городского клинического онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург) в 2011 г. (смотри приложение 1, таблица 11). Было пересмотрено более 2100 гистологических препаратов операционного материала, окрашенных гематоксилином и эозином, альциановым синим и реактивом Шиффа (PAS-реакция). Определялись морфологическая структура и зрелость новообразования (таблица. 2, 3), описывалась перитуморозная и интратуморозная лейкоцитарная инфильтрация, выделялись наблюдения с сосудистой и периневральной инвазией. Отдельно анализировались почкование (tumor budding) и пролиферативная активность опухоли (таблица 4, 5). Для этого использовались парафиновые блоки операционного материала, хранившиеся в архиве патологоанатомического отделения ГКОД Санкт-Петербурга.

Критериями исключения вследствие малочисленности наблюдений и низкой статистической репрезентативности послужили медуллярное и чисто муцинозное строение аденокарцином.

Таблица 2

Характеристика клинического материала

Локализация КРР	Код МКБ-10	Кол-во наблюдений		
		всего (n=280)	выживаемость >5 лет (n=180)	выживаемость <5 лет (n=100)
Слепая кишка	C18.0	31	20	11
Восходящая кишка	C18.2	32	23	9
Печеночный изгиб	C18.3	15	8	7
Поперечная кишка	C18.4	13	12	1
Селезеночный изгиб	C18.5	7	4	3
Нисходящая кишка	C18.6	12	8	4
Сигмовидная кишка	C18.7	77	49	28
Прямая кишка	C20	93	56	37

Таблица 3

## Выживаемость пациентов в зависимости от морфологии КРР

Морфология		Кол-во наблюдений		
		всего (n=280)	выживаемость >5 лет (n=180)	выживаемость <5 лет (n=100)
АдК*	Grade 1	113	75	38
	Grade 2	110	72	38
	Grade 3	23	14	9
АдК* с муцинозным компонентом		34	19	15

\* АдК – аденокарцинома

Таблица 4

## Почкование на границе инвазии в зависимости от локализации КРР

Локализация КРР	Код МКБ-10	Кол-во наблюдений		
		всего (n=280)	с почкованием (n=66)	без почкования (n=214)
Слепая кишка	C18.0	31	6	25
Восходящая кишка	C18.2	32	7	25
Печеночный изгиб	C18.3	15	6	9
Поперечная кишка	C18.4	13	1	12
Селезеночный изгиб	C18.5	7	3	4
Нисходящая кишка	C18.6	12	1	11
Сигмовидная кишка	C18.7	77	20	57
Прямая кишка	C20	93	22	71

Таблица 5

## Почкование на границе инвазии в зависимости от морфологии КРР

Морфология		Кол-во наблюдений		
		всего (n=280)	с почкованием (n=66)	без почкования (n=214)
АдК*	Grade 1	113	25	88
	Grade 2	110	29	81
	Grade 3	23	4	19
АдК* с муцинозным компонентом		34	8	26

\* АдК – аденокарцинома

## 2.2 Особенности диагностики почкования опухоли

При анализе опухолевого почкования на границе инвазии применялись следующие критерии, основанные на работах B. Mitrovic et al. (2012) [167], S.-J. Cho & S. Kakar (2018) [73] и рекомендациях международного консенсуса ITBCC [160]:

- 1) опухолевая почка определялась как единичная клетка или кластер таких клеток не более четырех единиц;
- 2) оценивались зоны наиболее выраженного почкования (так называемые «горячие точки»);
- 2) наблюдения с выраженной интратуморозной и перитуморозной воспалительной реакцией при невозможности однозначного решения вопроса учитывались как негативные;
- 3) наблюдения с искусственными изменениями (с фрагментацией опухолевых желез) или подозрением на них учитывались как негативные.

Опухолевое почкование оценивали в два этапа на основе ускоренного метода по L.M. Wang et al. [116, 234] без деления по степени дифференцировки из-за отсутствия однозначных критериев ее клинической интерпретации [73, 83]. Сначала на границе инвазии при малом увеличении выделяли косвенные признаки этого феномена (наличие инфильтративного компонента, неровность и размытость границ инвазии), а затем в 10 последовательных полях зрения при 200-кратном увеличении определяли наличие опухолевых почек. Площадь одного такого поля зрения близка к  $1 \text{ мм}^2$  ( $\approx 0,785 \text{ мм}^2$ ) и признана рядом исследователей как минимально достаточная [102]. Случай классифицировали как «позитивный», если почки находили не менее чем в 50% полей зрения, и как «негативный», если почки встречались менее чем в 50% полей зрения [18]. В соответствии со стандартизированной концепцией, по рекомендациям международного консенсуса [73, 160], подсчет осуществлялся при окраске гематоксилином и эозином. При затруднениях в идентификации опухолевых клеток в отдельных наблюдениях применяли иммуногистохимическую реакцию на

панцитокератин (клон AE1/AE3 в разведении 1:50) или другие цитокератины. В частности, для оценки фенотипического профиля новообразования в 30 случайно отобранных наблюдениях выполнено исследование с панелью основных «кишечных» цитокератинов (7 и 20) и ядерного белка CDX-2 (клон AMT28).

### 2.3 Оценка пролиферативной активности колоректального рака

Подсчет делящихся клеток осуществлен на «параллельных» (серийных) гистологических препаратах, изготовленных после парафиновой проводки, окрашенных гематоксилином и эозином и обработанных антителами к Ki-67 (клон MIB-1 в разведении 1:100). Подсчет митозов и Ki-67-положительных ядер выполнялся в предварительно выделенных при обзорной микроскопии «горячих точках», на четыре поля зрения при большом увеличении микроскопа ( $40\times$ ,  $\approx 1\text{ мм}^2$ ). В каждом случае оценивались не менее 10 полей зрения. При гистологической окраске учитывались только явные митотические фигуры, «сомнительные» (пикнотичные, апоптотические и др.) ядра исключались.

### 2.4 Техника иммуногистохимического исследования

Иммуногистохимические реакции с биомаркерами цитокератинов, ядерных белков CDX-2 и Ki-67 и др. выполнялись по стандартному протоколу. Депарафинизация срезов осуществлялась путем проводки по ксилолам (по три минуты в двух емкостях) и спиртам (по три минуты в четырех емкостях с 96° этиловым спиртом) с последующей промывкой (три минуты) в дистиллированной воде. Демаскировку антигена для иммуногистохимического исследования осуществляли в цитратном буфере (pH 9) в течение 30 мин., помещая стекла со срезами в водяную баню при температуре, равной 98°C, затем гистологические препараты (после их остывания) обрабатывались дистиллированной водой. Срезы обводили гидрофобным (парафиновым) карандашом. Подавление активности

эндогенной пероксидазы осуществляли 3% раствором пероксида водорода, затем стекла ополаскивали в промывочном буферном растворе. После этой процедуры на препараты наносили первое антитело: на 60 мин. во влажной камере при комнатной температуре. Для визуализации продуктов реакции использовали полимерную систему EnVision (Dako), в качестве хромогена применяли диаминобензидин, ядра клеток докрашивались гематоксилином Майера. Затем срезы обезвоживали в 96° спирте (три емкости по три минуты), проводили по трем ксилолам (по три минуты) и заключали под покровные стекла при помощи полистирола.

## 2.5 Нормативная база клинико-экономического анализа

Клинико-экономический сравнительный анализ гистологических и иммуногистохимических методов исследования препаратов проведен в соответствии с ОСТ 91500.14.0001–2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

В настоящей работе анализировались данные по 17 медицинским организациям различных форм собственности, оказывающим высокотехнологичную и иную специализированную медицинскую помощь по профилю «онкология» на территории Санкт-Петербурга в соответствии с решением № 18 заседания Комиссии по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге от 25.12.2017 г. (см. главу 3, раздел 3.4).

## 2.6 Статистический аппарат исследования

Полученные результаты были квантифицированы и обработаны методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) для количественных переменных и долей в процентах для номинальных переменных с их 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанным по методу Вилсона. 95% доверительный интервал вычислялся для экстраполяции полученных данных на общее число больных за анализируемый период в Санкт-Петербурге [24]. Определялся

интерквартильный размах ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Статистическая значимость разницы между параметрами оценивалась на основе критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) или U-критерия Манна–Уитни [6, 146]. Анализ выживаемости осуществлялся путем построения кривых Каплана–Майера [3, 43, 44]. Симметричность квантифицированных массивов оценивали по критерию Шапиро–Уилка (W) и при ассиметричном распределении признаков применяли комплекс непараметрических статистических методов с вычислением коэффициентов корреляции (R) и детерминации ( $R^2$ ). При малом количестве наблюдений использовался точный тест Фишера [20, 192].

Базы данных формировались в электронных таблицах Microsoft Excel пакета Microsoft Office (Microsoft Corporation, США). В этой же программе выполнялся расчет значений, необходимых для описательной статистики. Для статистической обработки данных также использовалась компьютерная система программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft Inc., США).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинико-морфологическая характеристика колоректальных карцином

Проведен ретроспективный анализ 280 случаев КРР II стадии у 165 женщин и 115 мужчин в возрасте от 30 лет до 91 года (Me – 69 лет,  $Q_{25}$ – $Q_{75}$  – 60,2–74,0 лет), проходивших обследование и оперативное лечение – колонэктомия с лимфодиссекцией – на базе Городского клинического онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург) в 2011 гг. Было пересмотрено более 2100 гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и альциановым синим. Определяли морфологическую структуру и зрелость новообразования, описывали перитуморозную и интратуморозную лейкоцитарную инфильтрацию, выделяли наблюдения с сосудистой и периневральной инвазией [17]. При необходимости на архивных препаратах выполняли иммуногистохимическое исследование (рисунки 2–7).

В целом за анализируемый период в Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга было пролечено 694 пациента с колоректальными карциномами, среди которых опухоли II стадии составили 40,3%. Статистическая мощность исследования ( $1 - \beta$ ), таким образом, равнялась 0,9998, то есть вероятность ошибки второго рода ( $\beta$ ) была менее 0,001.

В большинстве наблюдений на нашем материале диагностированы высоко- и умеренно дифференцированные новообразования (таблица 6). Поражение левых отделов толстой кишки, как уже описано в главе «Материал и методах» (смотри таблицу 2), зарегистрированы у 189 (67,5%), правых отделов – у 91 (32,5%) пациента. Глубина инвазии уровня  $T_3$  подтверждена при пересмотре препаратов в 219 (78,2%) и уровня  $T_4$  – в 61 (21,8%) случае.

Таблица 6

Гистологическая характеристика 280 наблюдений колоректального рака

II стадии

Характеристика		Кол-во наблюдений		
		абс.	%	95% ДИ
АдК*	Grade 1	113	40,4	34,8–46,2
	Grade 2	110	39,3	33,8–45,1
	Grade 3	23	8,2	5,5–12,0
АдК* с муцинозным компонентом		34	12,1	8,8–16,5

\* АдК – аденокарцинома

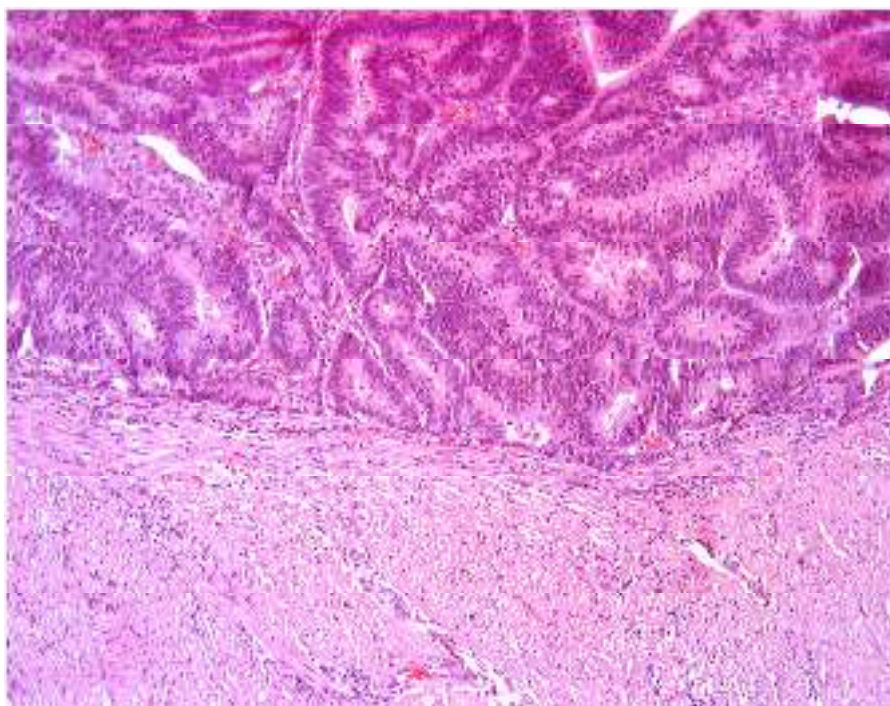


Рисунок 2 – Опухоль сигмовидной кишки: высокодифференцированная аденокарцинома с инвазией в мышечный слой. Окраска гематоксилином и эозином (×200). Пациент П., 65 лет.

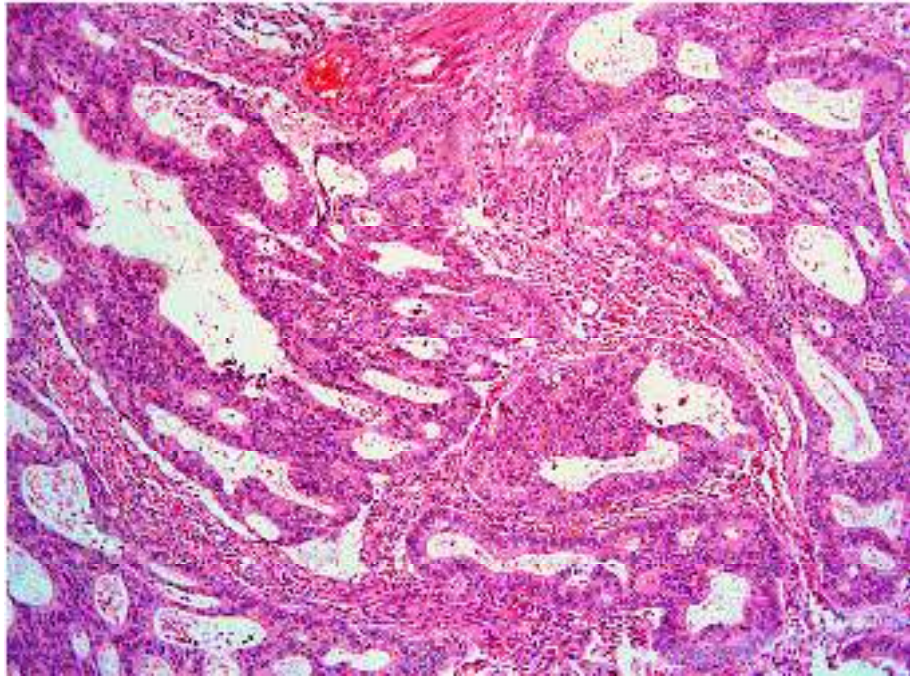


Рисунок 3 – Опухоль поперечной ободочной кишки: умеренно дифференцированная аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ). Пациент Е., 45 лет.

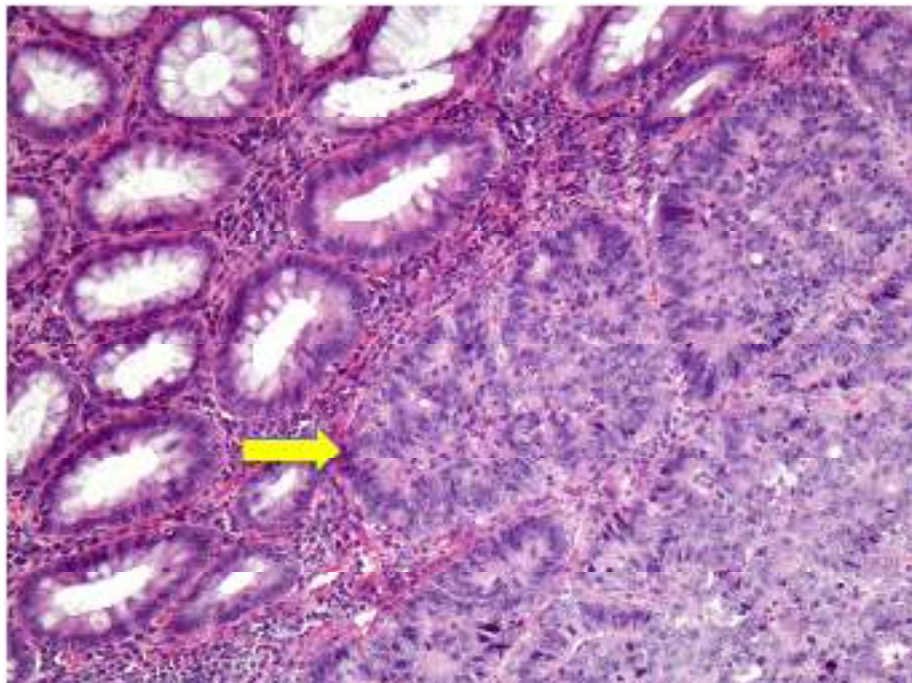


Рисунок 4 – Опухоль сигмовидной кишки: низкодифференцированная аденокарцинома, рост в подслизистом слое (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ). Пациент Н., 65 лет.

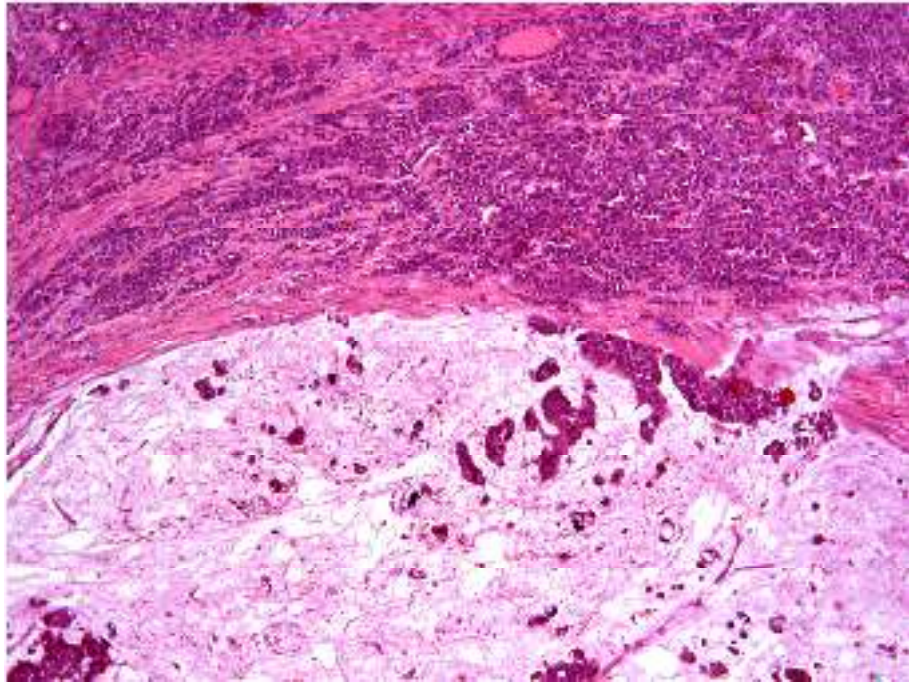


Рисунок 5 — Опухоль печеночного изгиба ободочной кишки: низкодифференцированная аденокарцинома с муцинозным компонентом. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ). Пациент Н., 72 года.

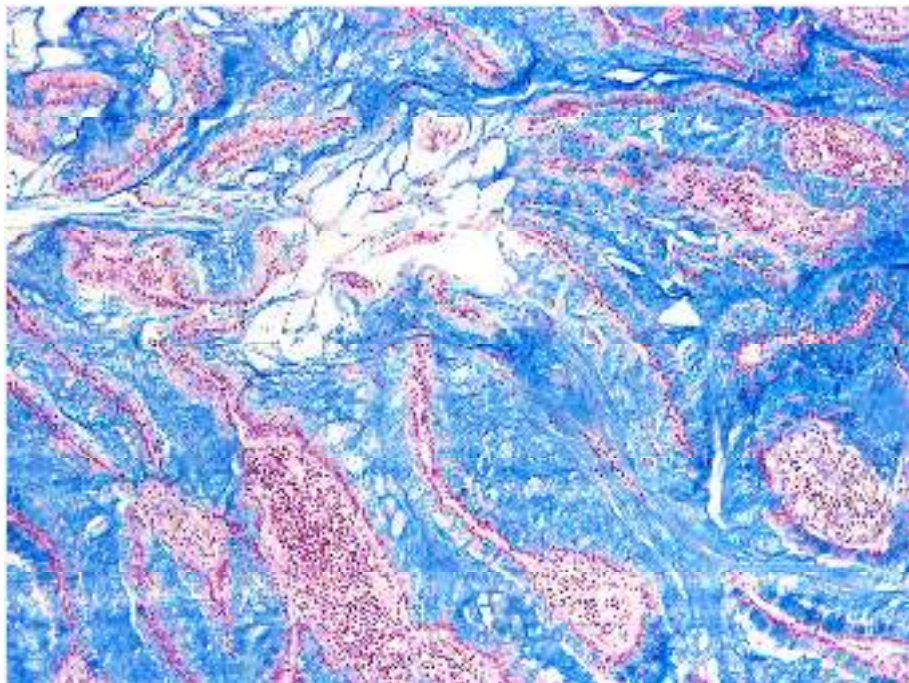


Рисунок 6 — Опухоль слепой кишки: низкодифференцированная аденокарцинома с муцинозным компонентом. Окраска альциановым синим ( $\times 200$ ). Пациент Д., 35 лет.

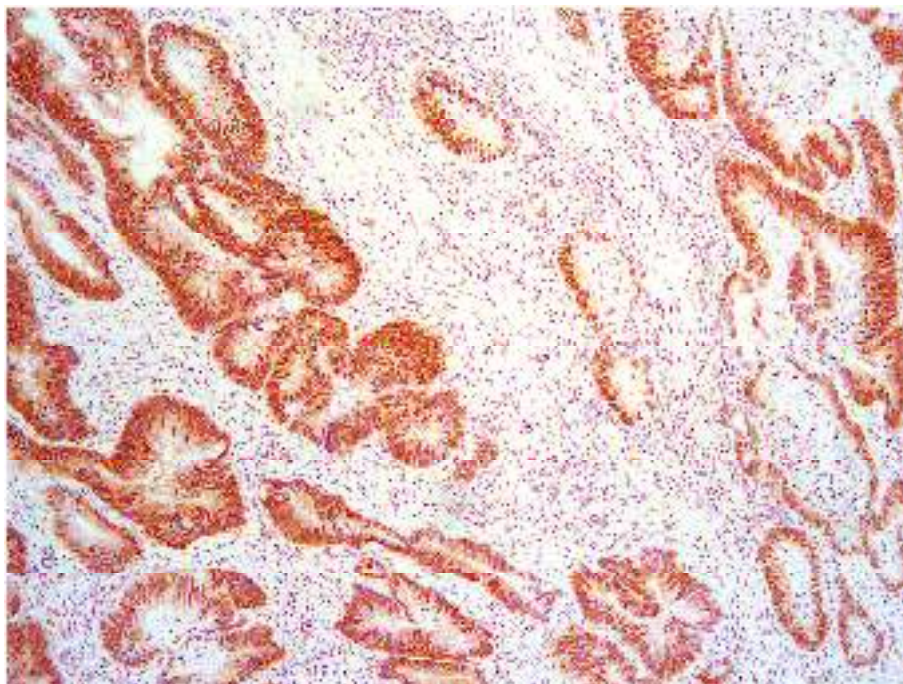


Рисунок 7 – Опухоль прямой кишки: положительная реакция на CDX-2 в ядрах клеток колоректальной карциномы. Иммуногистохимия ( $\times 200$ ). Пациент Р., 58 лет.

Выборочное фенотипирование, выполненное в 30 наблюдениях, показало на собственном материале соответствие иммуногистохимического профиля новообразований общей статистике аденокарцином ободочной и прямой кишки [220]: фенотип  $CK7^-CK20^+$  определен в 25 случаях (83%; 95% ДИ: 66,4–92,7%), положительная реакция на белок CDX-2 – в 27 случаях (90%; 95% ДИ: 74,4–96,5%).

Из 280 человек с опухолями II стадии через 5 лет выжили 180. Уровень выживаемости не имел статистически значимой связи ни с полом ( $\chi^2=3,198$ ,  $df=1$ ,  $p=0,086$ ), ни с возрастом больных ( $U=6794,0$ ,  $Z=0,66$ ,  $p=0,509$ ), ни с локализацией новообразования (таблица 7, рисунки 8, 9). На анализируемом материале не зарегистрировано связи 5-летней выживаемости с лево- и правосторонними поражениями толстой кишки:  $\chi^2=1,308$ ,  $df=1$ ,  $p=0,269$ . Также не было обнаружено зависимости между выживаемостью пациентов и степенью зрелости новообразования (таблица 8).

Таблица 7

Локализация новообразований и 5-летняя выживаемость пациентов  
с колоректальным раком II стадии

Локализация (код МКБ-О)	Выжившие в течение 5 лет			Умершие в течение 5 лет		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
C18.0	20	11,1	7,3–16,5	11	11,0	6,3–18,6
C18.2	23	12,8	8,7–18,4	9	9,0	4,8–16,2
C18.3	8	4,4	2,3–8,5	7	7,0	3,4–13,7
C18.4	12	6,7	3,9–11,3	1	1,0	0,2–5,4
C18.5	4	2,2	0,9–5,6	3	3,0	1,0–8,5
C18.6	8	4,4	2,3–8,5	4	4,0	1,6–9,8
C18.7	49	27,2	21,2–34,1	28	28,0	20,1–37,5
C20	56	31,2	24,8–38,2	37	37,0	28,2–46,8
$\chi^2=6,662$ , df=7, p=0,475						

Таблица 8

Степень зрелости новообразований и 5-летняя выживаемость пациентов  
с колоректальным раком II стадии

Опухоль*	Выжившие в течение 5 лет			Умершие в течение 5 лет		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
АдК GI	75	41,7	34,7–49,0	38	38,0	29,1–47,8
АдК GII	72	40,0	33,1–47,3	38	38,0	29,1–47,8
АдК GIII	14	7,8	4,7–12,6	9	9,0	4,8–16,2
АдК с МК	19	10,5	6,9–15,9	15	15,0	9,3–23,3
$\chi^2=0,895$ , df=3, p=0,835						

\* АдК – аденокарцинома, G (grade) – степень зрелости, АдК с МК – аденокарцинома с муцинозным компонентом.

При сравнительном 5-летней анализе выживаемости пациентов и наличия косвенных признаков микросателлитной нестабильности (муцинозный компонент, кроноподобная перифокальная реакция, внутриопухолевая лимфоцитарная инфильтрация), лимфососудистой и

перинеуральной инвазии и феномена почкования опухоли фактически статистически значимая связь обнаружена только с почкованием:  $\chi^2=28,333$ ,  $df=1$ ,  $p=0,000$ .

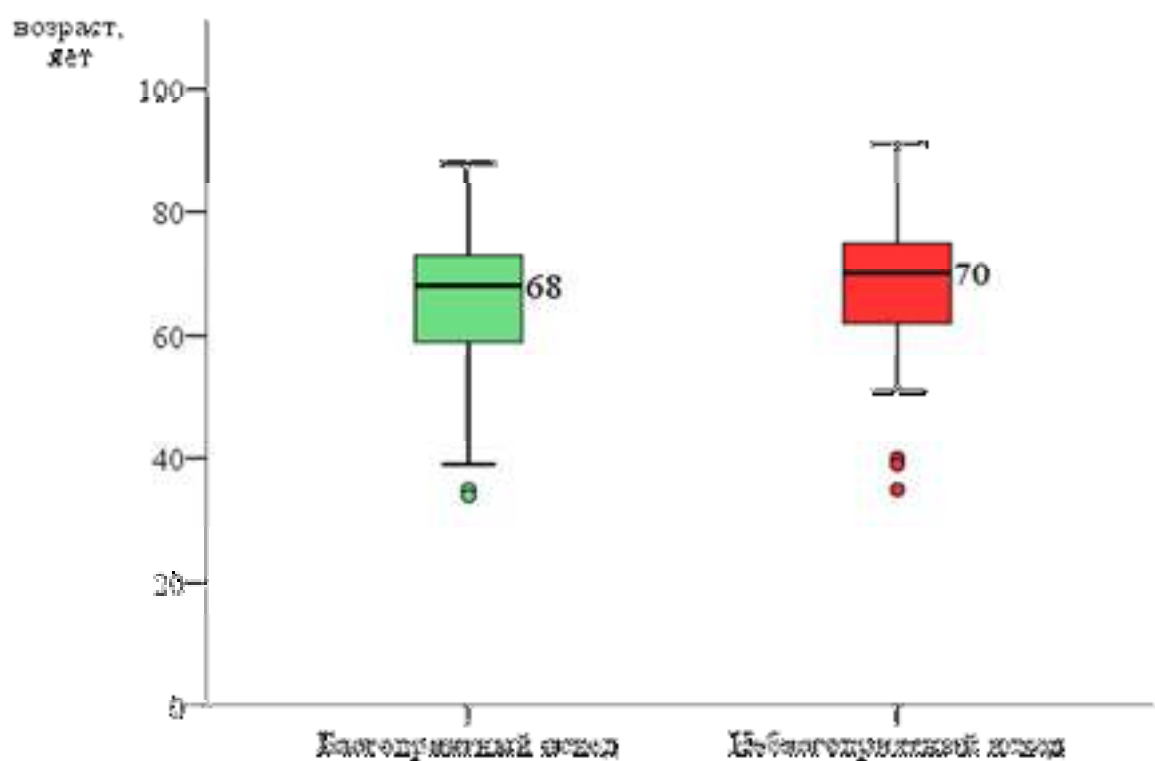


Рисунок 8 – Послеоперационная выживаемость при колоректальном раке в зависимости от возраста пациентов.

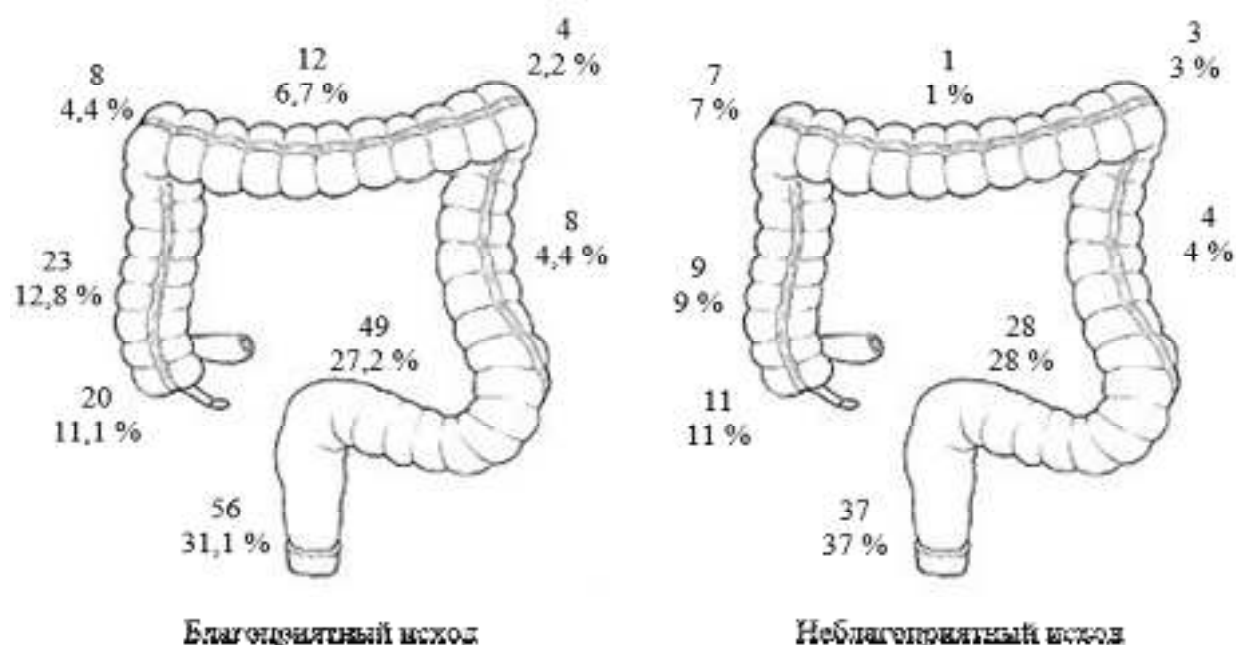


Рисунок 9 – Послеоперационная выживаемость при колоректальном раке в зависимости от локализации новообразования.

Таким образом, значимой корреляции между возрастом, полом, расположением, степенью гистологической зрелости и пролиферативной активностью опухоли и прогнозом заболевания на собственном материале не обнаружено. Репрезентативный статистический анализ однозначно указывает на зависимость 5-летней выживаемости пациентов, страдающих колоректальным раком II стадии, с почкованием на границе инвазии новообразования.

### 3.2 Опухолевое почкование на II стадии колоректального рака

Опухолевое почкование на границе инвазии при колоректальном раке II стадии признается большинством специалистов в качестве независимого прогностического фактора, связанного с системными рецидивами заболевания (в первую очередь – с лимфогенным метастазированием) [53, 66, 126, 145, 213, 245]. Хотя в 2017 г. на International Tumor Budding Consensus Conference достигнуто соглашение о том, какие структуры следует относить к опухолевым почкам и как интерпретировать результаты гистологических и иммуногистохимических методов при анализе этого феномена [160], однозначной системы его оценки до сих пор не выработано [158]. Хотя такая рассогласованность может быть решена путем достижения консенсуса, останется много случаев, в которых будет трудно отделить почкование от стромальной реакции и/или идентифицировать опухолевые почки в воспалительном инфильтрате [158].

Как сказано в главе 2 «Материал и методы исследования», на собственном материале опухолевое почкование оценивали в два этапа на основе ускоренного метода по L.M. Wang et al. [116, 234] без деления по степени дифференцировки из-за отсутствия однозначных критериев ее клинической интерпретации. Сначала на границе инвазии при малом увеличении выделяли косвенные признаки этого феномена, а затем в 10 последовательных полях зрения при 200-кратном увеличении определяли наличие опухолевых почек, а затем классифицировали случай, как

«позитивный», если почки находили не менее чем в 50% полей зрения, и как «негативный», если почки встречались менее чем в 50% полей зрения. В соответствии со стандартизированной концепцией, по рекомендациям международного консенсуса [73, 160], подсчет выполняли при окраске гематоксилином и эозином (рисунок 10). При затруднениях в идентификации опухолевых клеток в отдельных наблюдениях применяли иммуногистохимическую реакцию на цитокератины (рисунки 11–13).

Как сказано выше, показатель 5-летней выживаемости на валовом материале составил 64,3%: более 60 месяцев после операции прожили 180 человек. Почкование опухоли диагностировано в 66 случаях (23,6% наблюдений, 95% ДИ: 19–28,9%) и не было связано с возрастом ( $U=6055,5$   $p=0,231$ ) и полом пациентов ( $\chi^2=0,29$ ,  $p=0,668$ ). Послеоперационная 5-летняя общая выживаемость при наличии почкования оказалась практически в два раза ниже (рисунок 14).

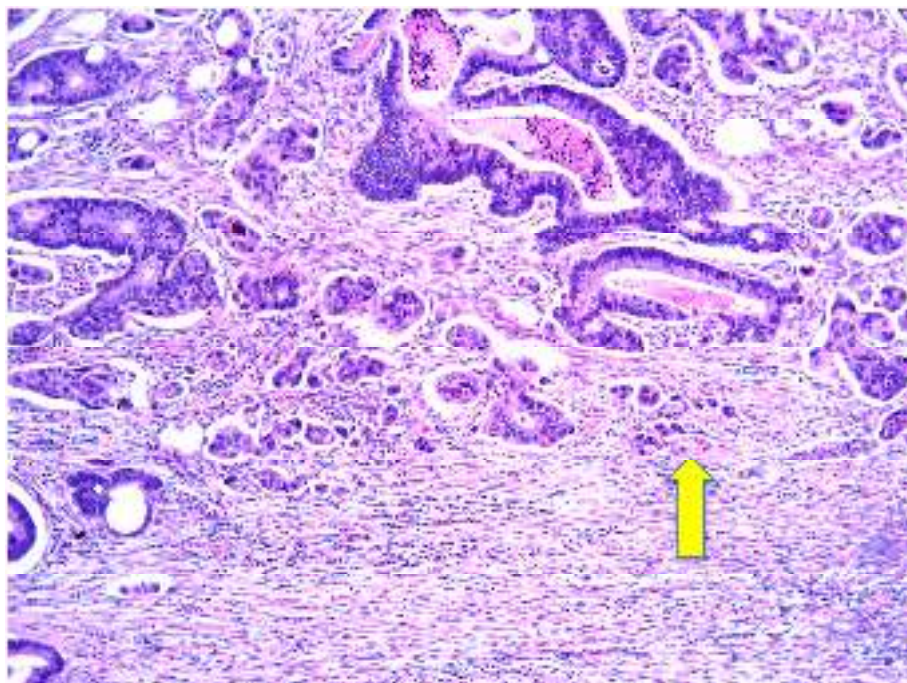


Рисунок 10 – Опухоль сигмовидной кишки: почкование (стрелка) на границе умеренно-дифференцированной аденокарциномы. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ). Пациент С., 70 лет.

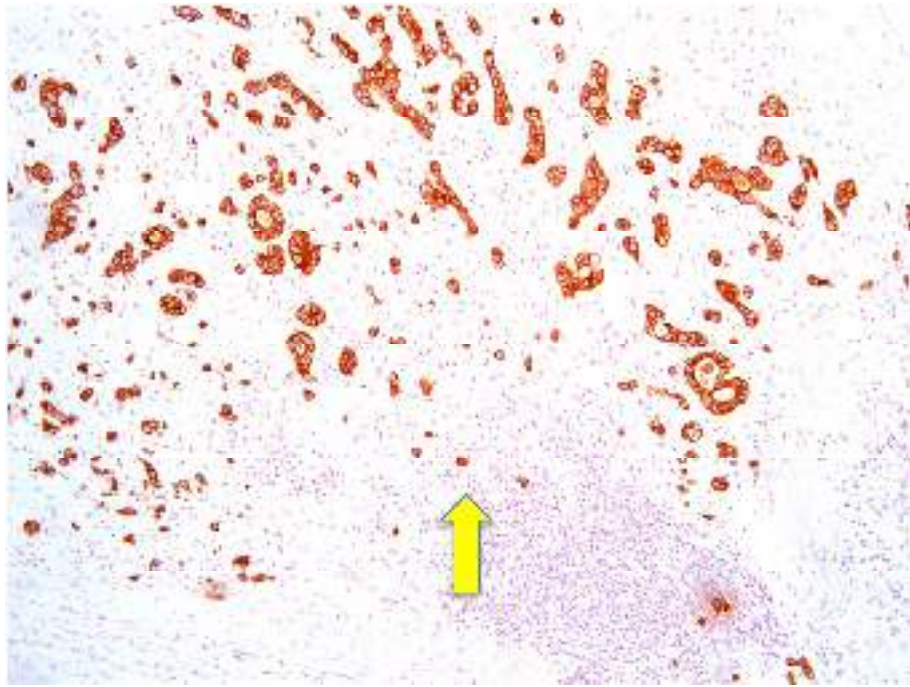


Рисунок 11 – Опухоль сигмовидной кишки: почкование (стрелка) на границе умеренно-дифференцированной аденокарциномы. Иммуногистохимия, реакция на панцитокератин (×200). Пациент С., 70 лет.

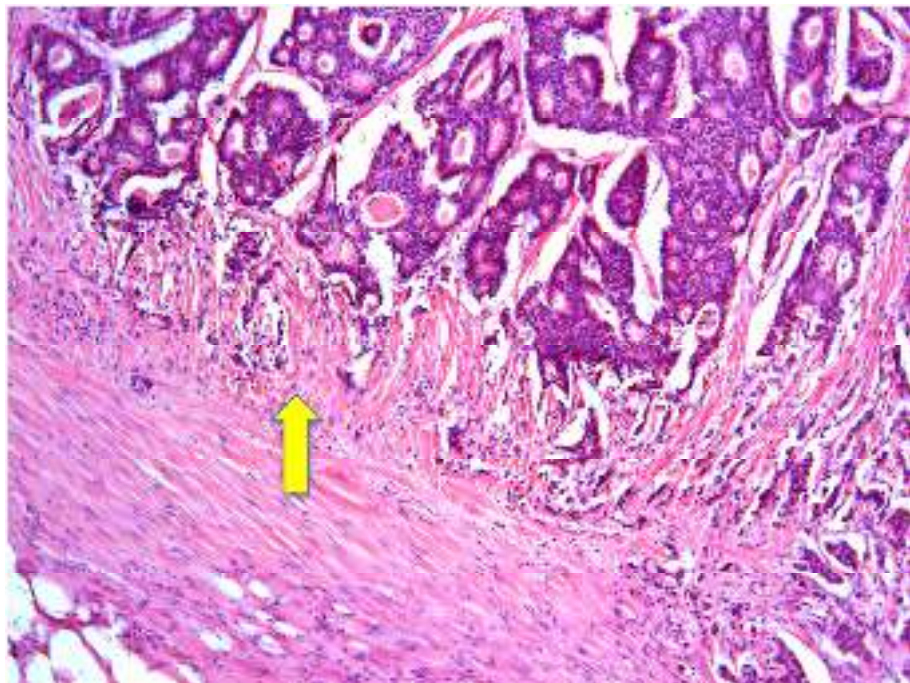


Рисунок 12 – Опухоль поперечной ободочной кишки: подозрение на искусственную фрагментацию опухолевых желез (стрелка) на границе инвазии. Окраска гематоксилином и эозином (×200). Пациент К., 73 года.

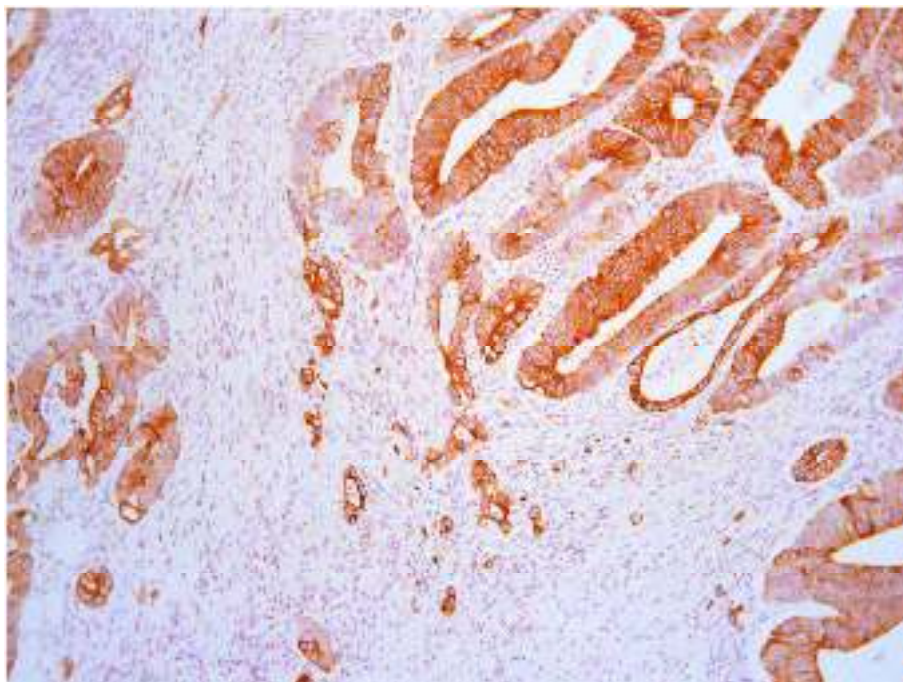


Рисунок 13 – Опухоль поперечной ободочной кишки: симуляция почкования – разрушение опухолевых желез в зоне перитуморозной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации. Иммуногистохимия, реакция на CK20 ( $\times 200$ ). Пациент К., 73 года.

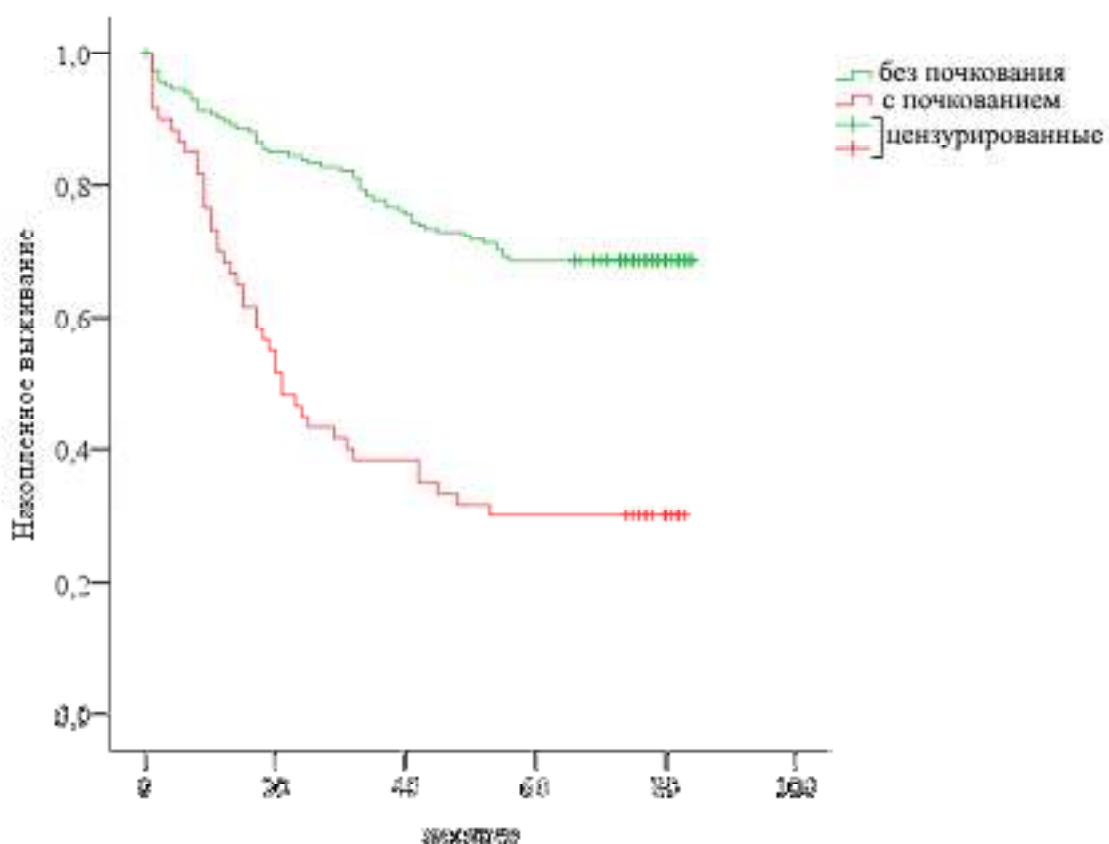


Рисунок 14 – Послеоперационная выживаемость пациентов с колоректальным раком в зависимости от статуса почкования опухоли.

При высокодифференцированных аденокарциномах феномен почкования зафиксирован в 22,2% наблюдений, при умереннодифференцированных и низкодифференцированных – в 26,4 и 12% наблюдений, соответственно. Если, по рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Колледжа американских патологов, разделить все колоректальные раки на высоко- и низкодифференцированные в зависимости от доли железистых структур [214], то частота почкования в первом случае будет равняться 24,2% – практически каждое четвертое наблюдение. В целом значимой корреляции между степенью зрелости опухоли и почкованием не наблюдалось ( $\chi^2=1,09$ ,  $p=0,58$ ). В то же время наличие муцинозного компонента в опухоли ассоциировалось практически с 4-кратным снижением частоты почкования:  $\chi^2=7,97$  при  $p=0,004$ , отношение шансов – 0,27 (95% ДИ: 0,1–0,71). Не исключено, что часть упомянутых наблюдений приходилась на опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, которые при низкой степени гистологической дифференцировки демонстрируют «более доброкачественное» поведение.

Также не зарегистрировано значимых различий в частоте почкования ( $\chi^2=0,66$ ,  $p=0,497$ ) при различной глубине инвазии колоректальных карцином: при раке категории T<sub>3</sub> низкодифференцированные опухолевые клетки и их кластеры размером до четырех единиц обнаружены в 54 случаях (19,7%), при раке категории T<sub>4</sub> – в 12 случаях (24,7%).

При многофакторном анализе исходов заболевания на нашем материале только опухолевое почкование продемонстрировало статистически значимые результаты: вероятность смерти в течение пяти лет после операции в этой группе пациентов превышала 42% ( $p<0,001$ ), отношение шансов на развитие неблагоприятного исхода составило 4,7 (95% ДИ: 2,6–8,5). Степень зрелости, наличие муцинозного компонента, глубина инвазии, пол и локализация, напротив, не относились к факторам риска снижения 5-летней выживаемости (рисунок 15).

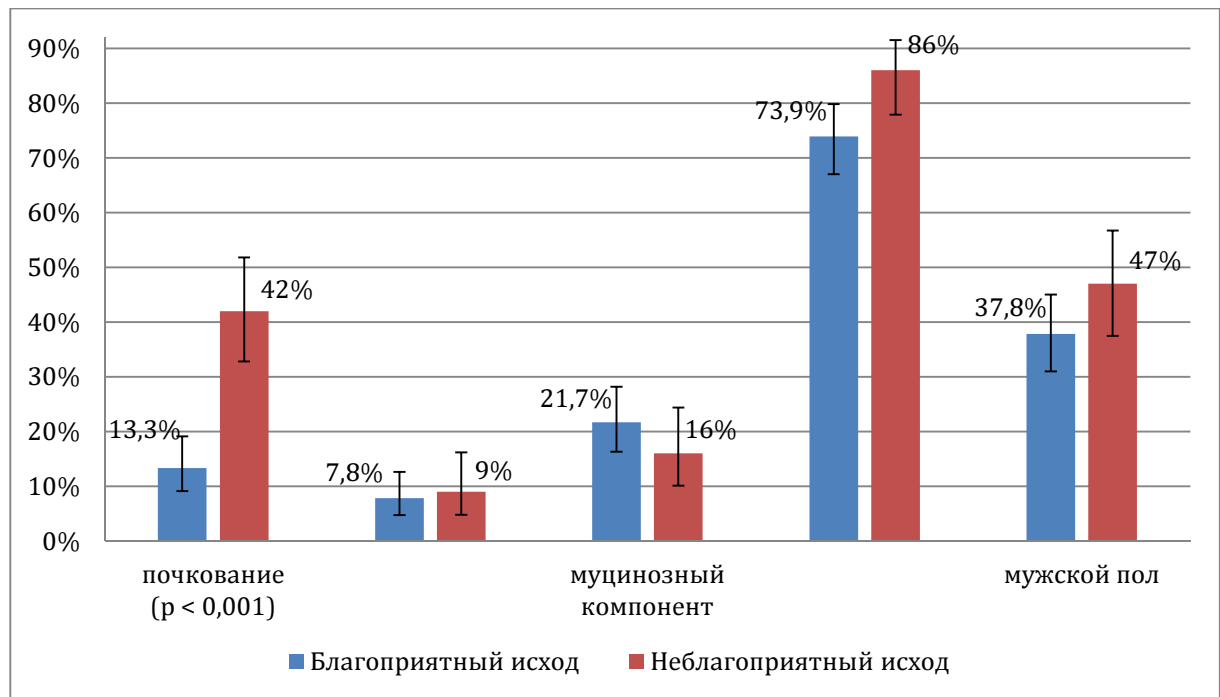


Рисунок 15 – Факторы риска неблагоприятного исхода колоректального рака (доли в процентах и значение 95% ДИ).

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена [13], в 2017 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 3153 случая колоректального рака (без учтенных посмертно). Из них 1068 случаев (33,9%) пришлось на опухоли II стадии (95% ДИ: 32,2–35,5%). Если, по нашим данным, почкование опухоли у этой категории больных встречается в 23,6% случаев (95% ДИ: 19,0–28,9%) [16], в масштабах Санкт-Петербурга можно ожидать до 300 подобных наблюдений ежегодно. Учитывая медиану стоимости иммуногистохимического анализа (см. раздел 3.4), использование предлагаемой оценки пролиферативной активности и почкования опухоли на основе традиционных гистологических методик позволит сэкономить до 657 тыс. руб. ежегодно.

Наличие гистологической картины почкования снижает пятилетнюю выживаемость на 36,5% (95% ДИ: 63,6–27,1%). Таким образом, учет почкования в качестве фактора риска неблагоприятного исхода и назначение адекватной химиотерапии позволят в Санкт-Петербурге повлиять на выживаемость не менее 110 человек, оперированных по поводу колоректальных карцином II стадии, за один год.

### 3.3 Прролиферативная активность колоректальных карцином

Прролиферативная активность – одна из главных характеристик, определяющих степень зрелости опухоли, важный предиктор клинического поведения новообразования, его прогноза и ответа на консервативную терапию [33, 111, 181]. В последние годы в онкологической клинике широкое распространение получили иммуногистохимические методы фиксации данного феномена, базирующиеся на экспрессии ядерных антигенов пролиферации. Наибольшую популярность в практике крупных диагностических центров заслужил анализ, основанный на количественной и качественной оценках иммуногистохимической реакции на парафиновых срезах, обработанных антителами к белку Ki-67 – продукту гена *MKI67*, модулирующего активную фазу клеточного цикла [18, 181]. Однако, продолжительность периодов этой фазы различна, и собственно митоз (М-фаза) занимает там не столь уж длительное время. Поэтому светооптический подсчет фигур деления демонстрирует меньшие значения, и пролиферативный индекс по Ki-67 значительно превышает таковой, определенный при традиционном гистологическом исследовании [135] (рисунок 16, 17). Кроме того, при иммуногистохимическом анализе аденокарцином толстой кишки определение пролиферативной активности часто затрудняется наличием интра- и перитуморозного воспалительного и лимфоцитарного инфильтратов, клетки которых демонстрируют интенсивную экспрессию Ki-67, а также свойственных этим опухолям «мусорных некрозов», часто генерирующих артефициальные сигналы (рисунок 18). Нельзя не учитывать и распространенные на практике дефекты фиксации операционного материала, возникающие при нарушении режима фиксации (особенно в неспециализированных учреждениях) и резко снижающие эффективность иммуногистохимического исследования.

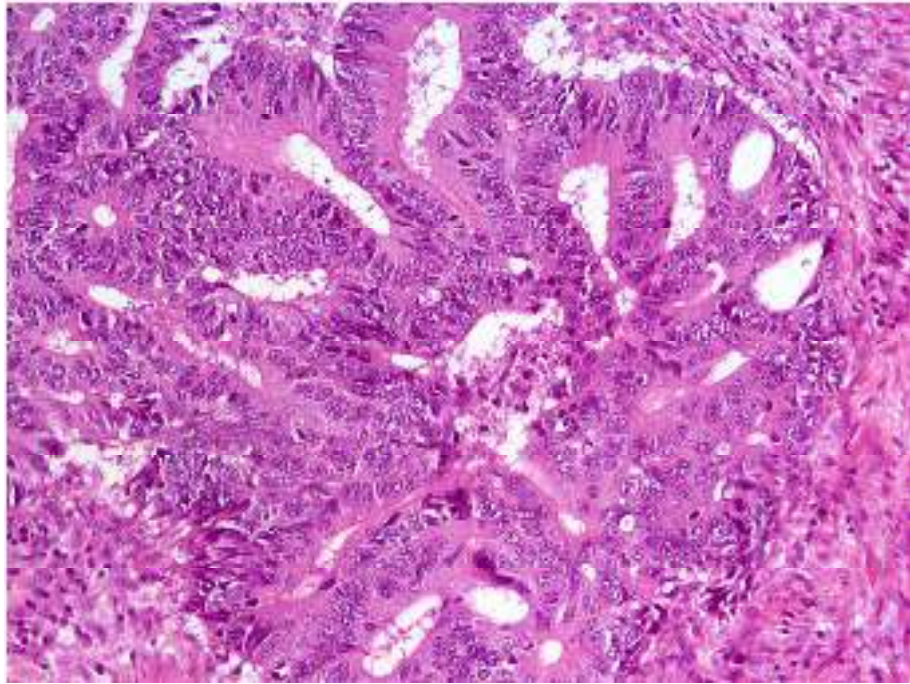


Рисунок 16 – Опухоль сигмовидной кишки, умеренно дифференцированная аденокарцинома: окраска гематоксилином и эозином, митотический индекс менее 10, (×200). Пациент К., 56 лет.

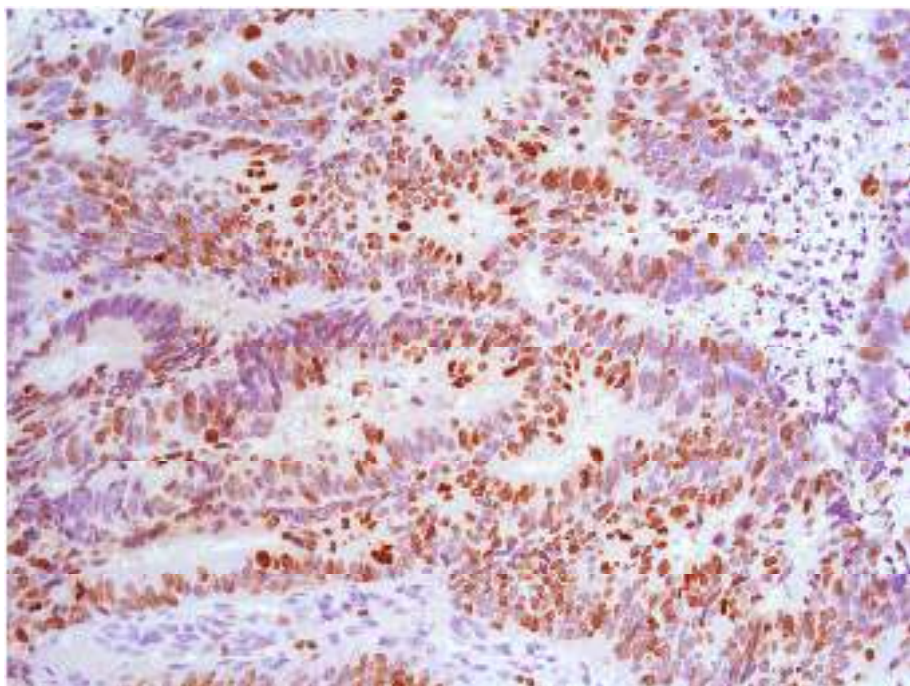


Рисунок 17 – Опухоль сигмовидной кишки, умеренно дифференцированная аденокарцинома: иммуногистохимическая реакция на Ki-67 с докраской гематоксилином Майера, индекс меченых ядер около 50% (×200). Пациент К., 56 лет.

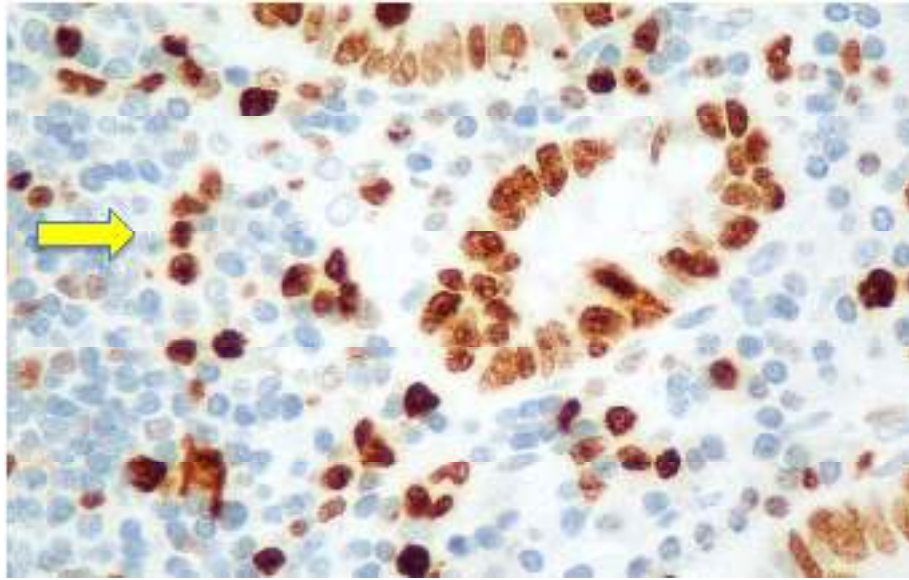


Рисунок 18 – Опухоль прямой кишки: «артифициальные» сигналы (стрелка) клеток перитуморозного инфильтрата. Иммуногистохимия, реакция на Ki-67 (×400). Пациент Т., 71 год.

Данный раздел работы выполнен на основе ретроспективной оценки 30 аденокарцином ободочной и прямой кишок у пациентов в возрасте 55–74 лет (11 мужчин и 19 женщин), полученных при оперативных вмешательствах на базе Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга. Как уже сказано в главе 2, подсчет делящихся клеток осуществлен на «параллельных» (серийных) гистологических препаратах, изготовленных после парафиновой проводки, окрашенных гематоксилином и эозином и обработанных антителами к Ki-67 (рисунки 16, 17). Демаскировку антигена для иммуногистохимического исследования осуществляли в цитратном буфере (рН 9) в течение 30 мин. в водяной бане при температуре 98°C, затем препараты (после остывания) промывали в дистиллированной воде. Срезы обводились гидрофобным (парафиновым) карандашом. Эндогенную тканевую пероксидазу ингибировали 3% пероксидом водорода, стекла ополаскивали в промывочном буфере. После этого на срезы наносили первое антитело (Ki-67 клон MIB-1 в разведении 1:100): экспозиция 60 мин. при комнатной температуре во влажной камере. Для визуализации продуктов реакции использовали полимерную систему EnVision (Dako), в качестве

хромогена применяли диаминобензидин, ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Подсчет митозов и Ki-67-положительных ядер выполнялся в предварительно выделенных при обзорной микроскопии «горячих точках», на четыре поля зрения при большом увеличении микроскопа ( $40\times$ ,  $\approx 1 \text{ мм}^2$ ). В каждом случае оценивались не менее 10 полей зрения. При гистологической окраске учитывались только явные митотические фигуры, «сомнительные» (пикнотичные, апоптотические и др.) ядра исключались. Общий массив полученных данных по критерию Шапиро–Уилка (W) был распределен ассиметрично (рисунки 19, 20), и поэтому для их анализа применен комплекс непараметрических методов.

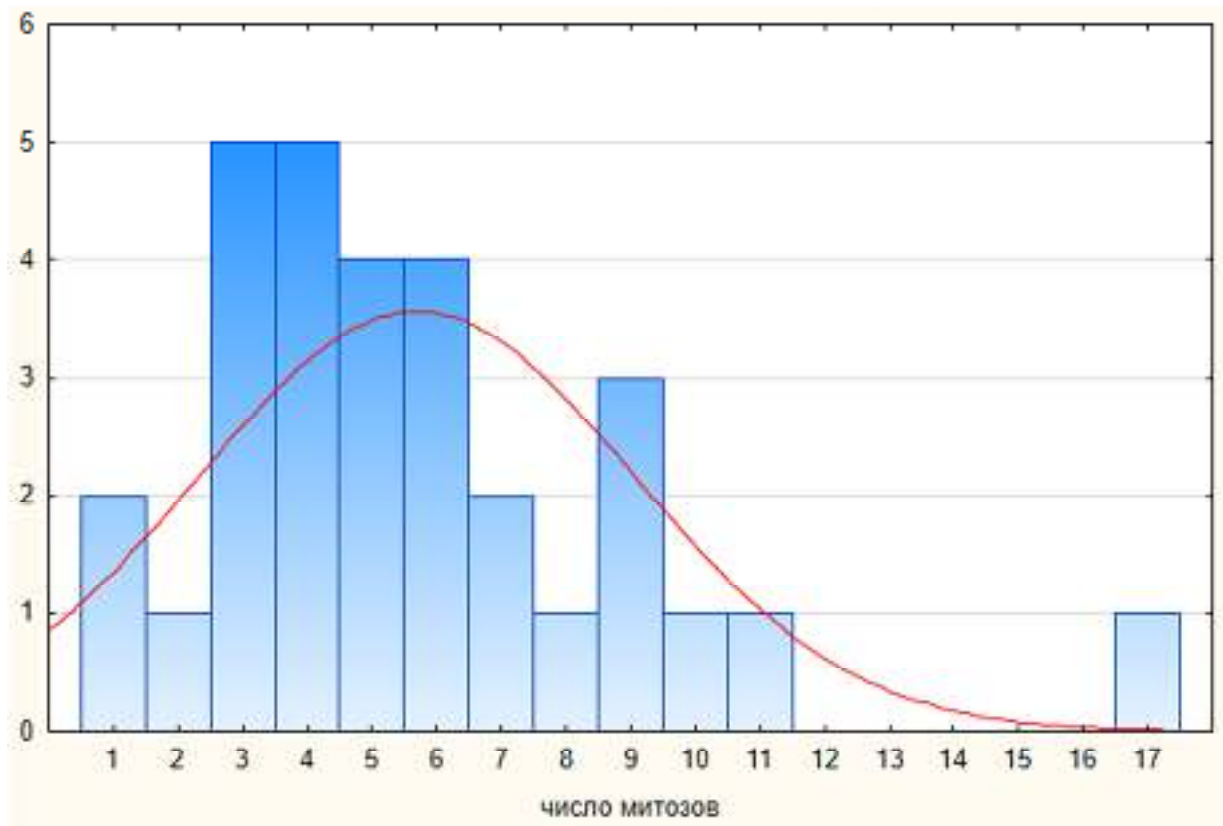


Рисунок 19 – Проверка нормальности распределения числа делящихся клеток при окраске гематоксилином и эозином:  $W=0,89624$ ,  $p=0,00681$  (распределение отличное от нормального)

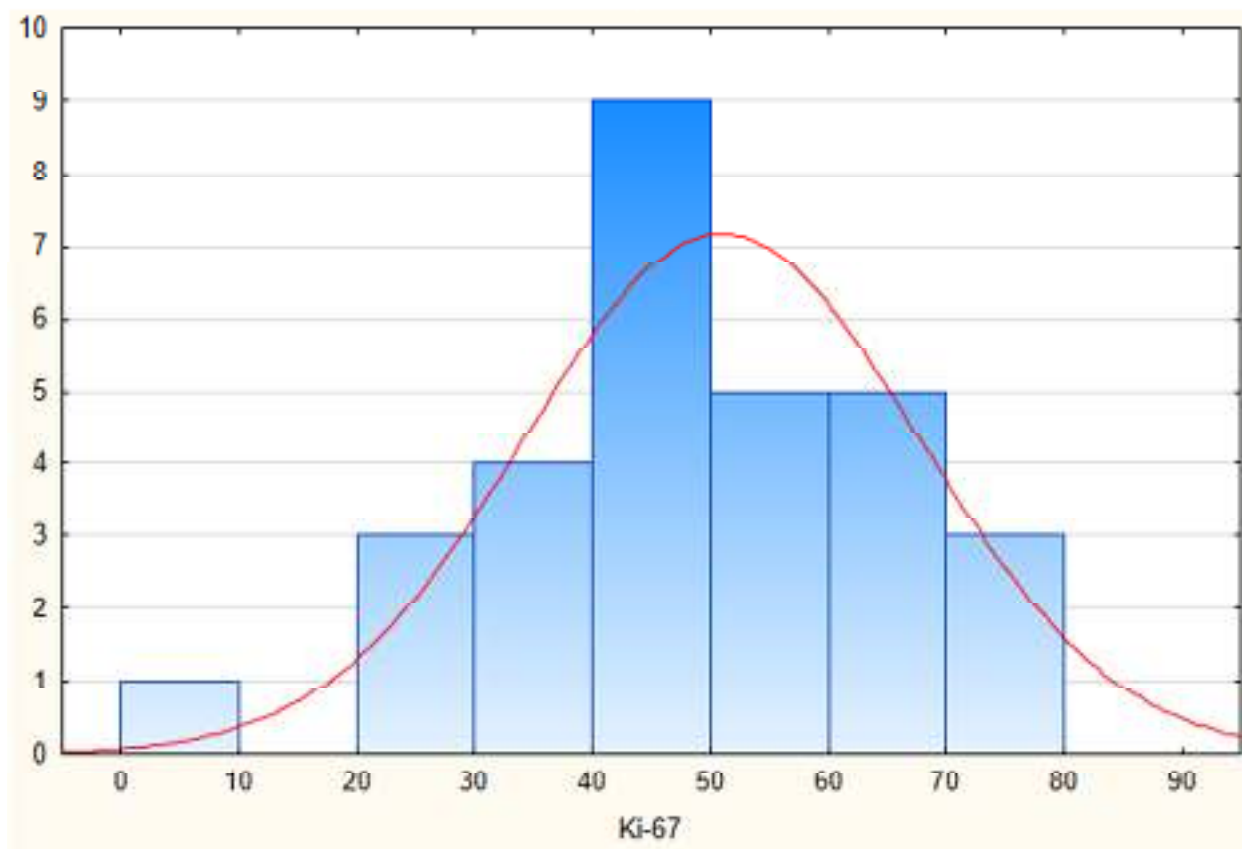


Рисунок 20 – Проверка нормальности распределения числа делящихся клеток при иммуногистохимической реакции на Ki-67:  $W=0,97637$ ,  $p=0,72298$  (распределение отличное от нормального)

Оценка по коэффициенту ранговой корреляции Кендалла продемонстрировала высокую степень прямой связи между числом митозов, подсчитанных при традиционной окраске, и пролиферативной активностью, оцененной иммуногистохимическим методом ( $\tau=0,708$ ,  $p<0,05$ ). При построении диаграммы рассеяния определен нелинейный характер связи (рисунок 21), что потребовало логарифмического преобразования модели:

$$\text{Ki-67} = 15,76 + 51,56 \times \log_{10}(n),$$

где  $n$  – число делящихся клеток.

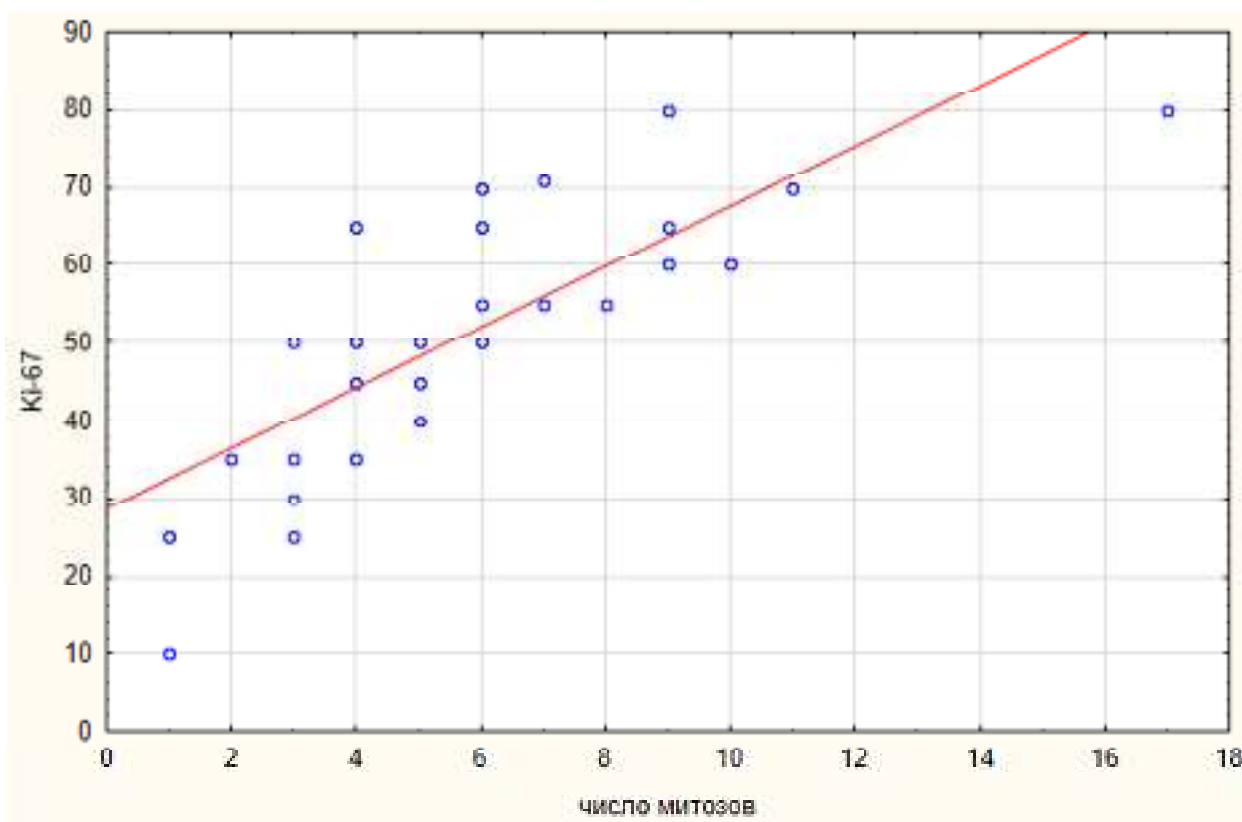


Рисунок 21 – Диаграмма рассеяния до логарифмического преобразования модели: имеется очевидная прямая связь, но она носит нелинейный характер

Коэффициенты корреляции ( $R$ ) и детерминации ( $R^2$ ) свидетельствовали в пользу высокой предсказательной способности логарифмической модели – способности оценивать реакцию на Ki-67 по числу митозов, определенному при окраске гематоксилином и эозином (таблицы 9, 10).

Таблица 9

Итоговые показатели предсказательной способности модели

Показатель	Значение
Множественный $R$	0,85
Множественный $R^2$	0,73
Скорректированный $R^2$	0,72
$F(1,28)$	74,7
$p$	<0,001
Стандартная ошибка оценки	8,87

Характеристика коэффициентов модели

Показатель	Коэффициент	s	t (df=28)	p
Свободный член	15,75597	4,354018	3,62	0,001
Log (числа митозов)	51,55690	5,963526	8,65	<0,001

Для облегчения интерпретации результатов исследования и практического использования предлагаемой модели все наблюдения на диаграмме рассеяния удалось разделить на три кластера-«облака» с близкими значениями по Ki-67 при практически одинаковом числе митозов. Так, 1–2 митоза на 1 мм<sup>2</sup> соответствовали менее чем 30%-ному пролиферативному индексу, определенному на основе иммуногистохимической реакции; 3–5 митозов на 1 мм<sup>2</sup> – 30–50%-ному; 6 и более митозов на 1 мм<sup>2</sup> – более 50%-ного (рисунок 22). Текст Краскела–Уоллиса подтвердил значимость различий между описанными кластерами пролиферативной активности (рисунок 23).

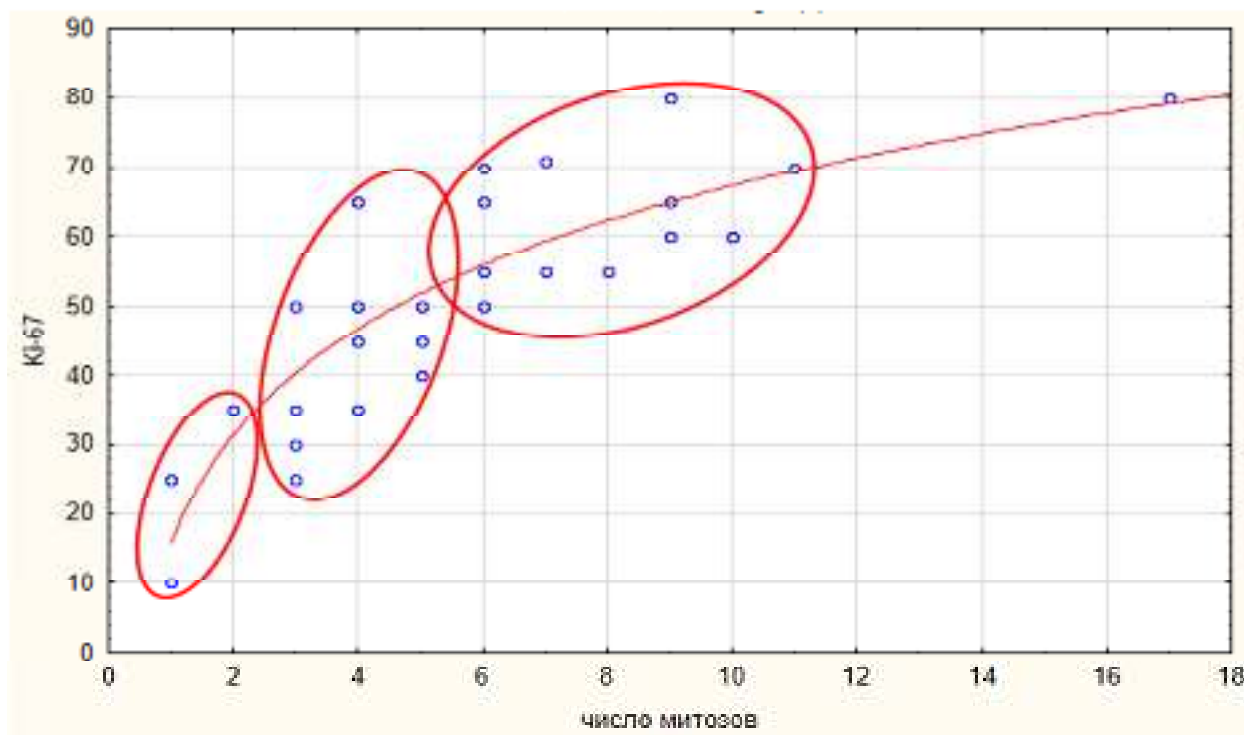


Рисунок 22 – Диаграмма рассеяния после логарифмического преобразования модели с тремя «облаками» близких значений пролиферативного индекса, рассчитанного по реакции на Ki-67, при практически одинаковом числе митозов

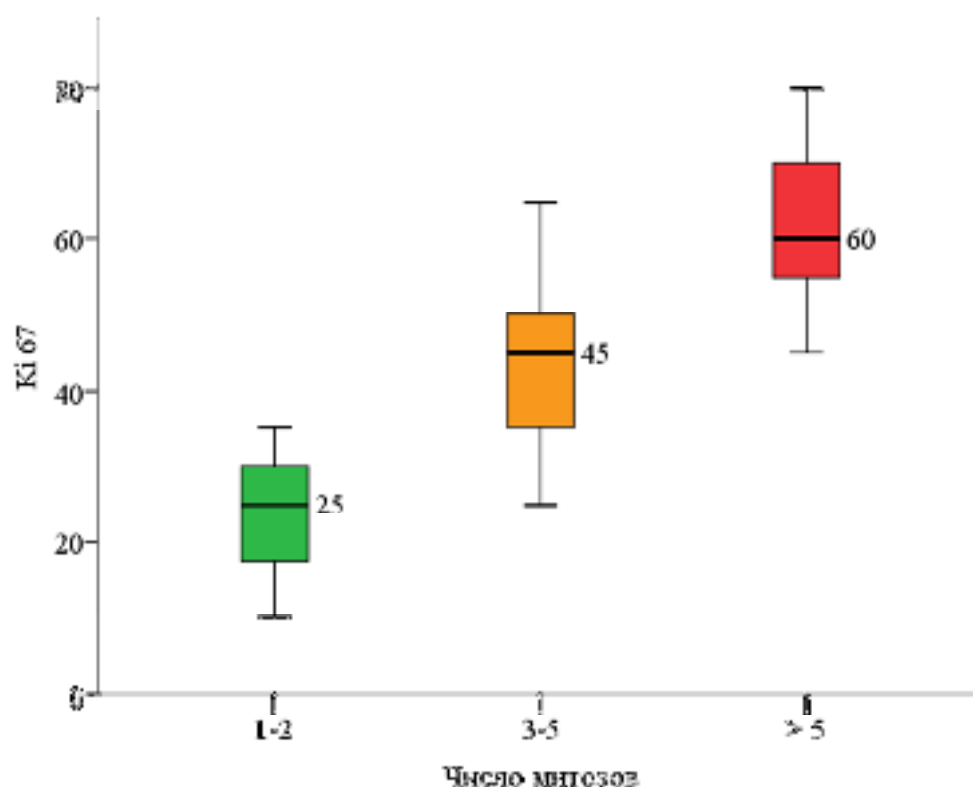


Рисунок 23 – Зависимость числа митозов от принадлежности к группам опухолей с различной пролиферативной активностью по Ki-67 (тест Краскела–Уоллеса:  $N=20$ ,  $df=2$ ,  $p<0,001$ )

### 3.4 Основы алгоритма практической диагностики колоректальных карцином

При постановке диагноза колоректального рака по биопсийному и операционному материалу в современной онкологической клинике патологоанатом должен указать локализацию, размеры и гистологический тип новообразования, степень его зрелости, наличие и глубину инвазии, наличие сосудистой и периневральной инвазии, охарактеризовать состояние краев резекции и состояние регионарных лимфатических узлов [17, 21, 75, 214]. К дополнительным характеристикам относятся гистологические признаки микросателлитной нестабильности и почкование опухоли [160, 217, 245]. Кроме этого, при иммуногистохимическом анализе, доступном в условиях крупных онкологических центров, могут быть оценены микросателлитная стабильность, Her2-статус, экспрессия белков BRAF и PTEN [17, 50]. На основании этих исследований может быть принято

решение о направлении материала для дальнейшего молекулярно-генетического анализа.

Для оценки финансовой составляющей патоморфологической части диагностического процесса был выполнен клинико-экономический сравнительный анализ гистологических и иммуногистохимических методов исследования. Анализ проведен в соответствии с ОСТ 91500.14.0001–2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения». В исследование вошли 17 медорганизаций различной формы собственности, оказывающие высокотехнологичную и иную специализированную медицинскую помощь по профилю «онкология» на территории Санкт-Петербурга в соответствии с решением № 18 заседания Комиссии по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге от 25.12.2017 г. Анализировались данные по следующим учреждениям:

- ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»;
- СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»;
- СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»;
- СПб ГБУЗ «Городская больница № 9»;
- СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»;
- СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»;
- СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;
- ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;
- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ;
- ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»;

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ;
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» МЗ РФ;
- ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» МЗ РФ;
- ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»;
- ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики».

Из перечисленных 17 медицинских учреждений иммуногистохимические исследования онкологического материала на момент написания данной работы выполнялись в 12 (71%). Стоимость одного случая в ценах 2018 г. при использовании только традиционных методик в среднем (Me) равнялась 1000 руб. ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 860–1500 руб.), а стоимость иммуногистохимического исследования – 2190 руб. ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 1900–2925 руб.). Различия по стоимости статистически значимы:  $U=25,5$ ;  $Z=-3,39$ ;  $p<0,001$  (рисунок 24).

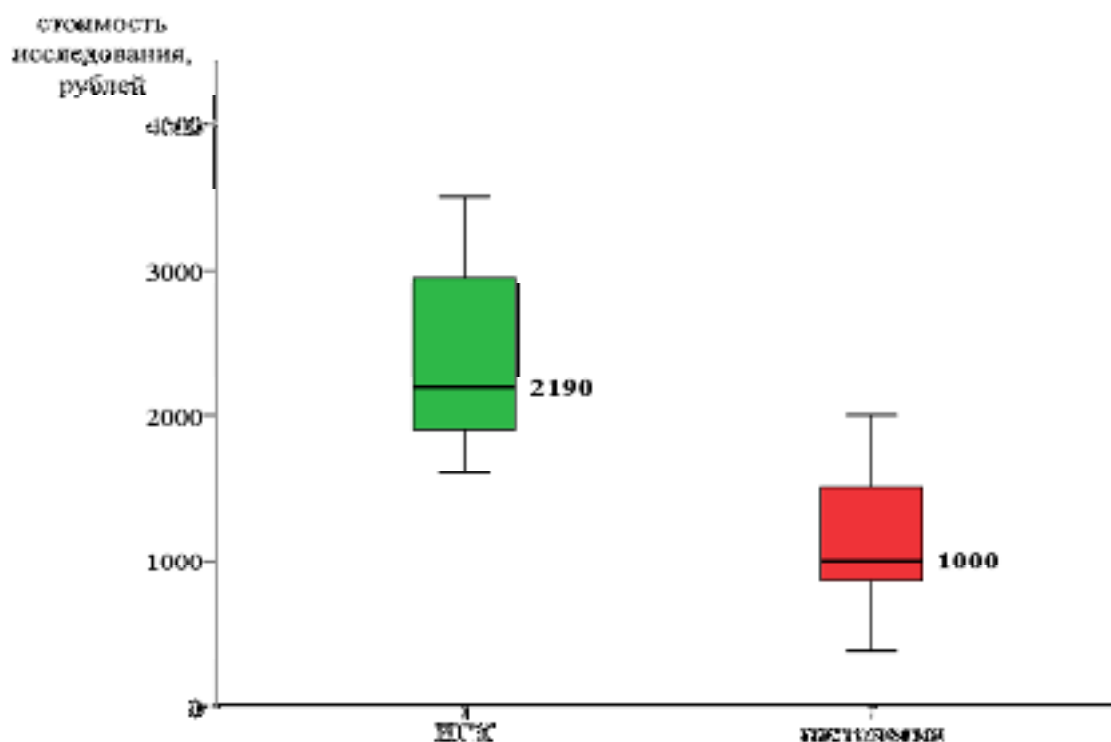


Рисунок 24 – Стоимость выполнения различных видов морфологического исследования по профилю «онкология» в Санкт-Петербурге в 2018 г.

Однако, если результаты традиционных гистологических исследований демонстрируют практически 100%-ную воспроизводимость (без учета субъективного фактора), то результаты иммуногистохимического анализа зачастую зависят и от оснащенности лаборатории, и от набора доступных диагностических тестов, и от квалификации среднего медицинского персонала. Так, по данным D. Planchard et al. [186], при сравнении диагностики Her2-статуса в центральной и локальных лабораториях на материале 1581 наблюдения частота несоответствия доходила до 26,6% [35]. Нельзя не учитывать и внутриопухолевую генетическую гетерогенность – дискордантность. Эта гетерогенность создает дополнительные диагностические трудности, когда возникает различия в генетическом статусе между опухолью и ее метастазами и даже между разными участками первичной опухоли. Кроме того, неоадьювантная и адьювантная терапия может ускорять и изменять процессы опухолевой эволюции. Известно, например, что применение антител против эпидермального фактора роста у пациентов с колоректальным раком и диким типом генов *RAS* приводит к появлению мутированных клонов (*mutRAS*) у 44% больных [74, 194].

Не меньшую проблему в наших реалиях представляют и нарушения протокола обработки биопсийного и операционного материала, особенно в случаях, когда повседневные светооптическое и иммуногистохимическое исследования разобщены во времени и месте выполнения. Если в условиях крупных онкологических центров врач-патологоанатом может быть уверен в соблюдении протокола обработки материала, то парафиновые блоки, поступающие из сторонних учреждений, часто представляют собой «черный ящик» с непредсказуемыми свойствами. Как правило, осуществляя консультации по архивному материалу, специалист онкоцентра не знает о времени так называемой «холодовой ишемии», о длительности фиксации, не может быть уверен в использовании забуференного формалина и правильной вырезке операционного материала. Все это ведет к непредсказуемым результатам иммуногистохимического исследования, и зачастую

фенотипирование онкологического процесса по одному и тому же материалу в разных медицинских учреждениях обуславливает различные выводы.

Фактически рекомендациями (а не показаниями) к адъювантной химиотерапии при колоректальных карциномах II стадии сегодня считаются так называемые «факторы негативного прогноза»: низкая степень гистологической дифференциации, лимфоваскулярная и/или периневральная инвазия, позитивные края резекции и некоторые особенности оперативного пособия (вмешательство в условиях кишечной непроходимости/перитонита, неадекватная лимфодиссекция). Подтвержденная микросателлитная нестабильность опухолей II стадии данной локализации – свидетельство хорошего прогноза и противопоказание к адъювантной терапии [2, 132].

Исходя из вышеприведенной аргументации, при микроскопической диагностике колоректальных карцином преимущество должно принадлежать традиционному гистологическому и гистохимическому анализу. Эти исследования позволяют не только оценить степень дифференцировки, глубину распространения опухоли и наличие сосудистой и периневральной инвазии [214], но и с высокой долей вероятности описать признаки микросателлитной нестабильности [93, 160, 217], уровень пролиферативной активности и, главное, – наличие клинически значимого почкования на границе инвазии [16, 18]. Далее в соответствии с предполагаемым протоколом адъювантного лечения материал может быть направлен на молекулярно-генетическое исследование.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Колоректальный рак – патология, широко распространенная во всем мире. Заболеваемость этим новообразованием населения нашей планеты достигает одного миллиона в год, а ежегодная смертность превышает 500 тысяч случаев. По прогнозам специалистов Всемирного гастроэнтерологического общества (World Gastroenterology Organization) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы, инцидентность рака ободочной и прямой кишок в ближайшие десятилетия возрастет, как в результате увеличения численности населения, так и его старения, и в развитых, и в развивающихся странах [5]. Главным фактором риска возникновения колоректального рака считается возраст: вероятность развития этой патологии существенно увеличивается после 55 лет и становится особенно заметной после преодоления человеком 70-летнего рубежа [10, 183]. Так, заболеваемость карциномами ободочной кишки в 2017г. по Российской Федерации в возрасте 50–54 года равнялась 21,1, а в возрасте 75–79 лет – 154,89 на 100 тыс. населения. Аналогичные показатели для прямой кишки составили 19,25 и 91,87 на 100 тыс. населения, соответственно [11].

Колоректальному раку присуща значительная географическая и этическая гетерогенность. Считается, что он более характерен для индустриально развитых государств. И действительно, заболеваемость карциномами данной локализации в США, Канаде и Японии почти в 20 раз выше, чем в Индии и Вьетнаме [5, 7, 10]. Данный феномен большинство специалистов склонны связывать с характером питания: в развитых странах выше уровень потребления мясных продуктов и животных жиров, тогда как в странах с ограниченными ресурсами население питается преимущественно растительной пищей [26]. Однако роль диеты в повышении риска возникновения колоректального рака оценивалась, как правило, в работах описательного типа, а результаты проспективных исследований, выполненных по принципам аналитической эпидемиологии, заставляют

воздержаться здесь от окончательных выводов. В целом, эпидемиологические исследования не позволяют доказательно объяснить генез большинства наблюдений спорадического колоректального рака. Подобная ситуация в значительной мере связана с методологическими трудностями: известны принципиально разные механизмы канцерогенеза в правых и левых отделах толстой кишки [51, 61]. Определенного внимания заслуживает и мнение о необходимости выделения в независимую нозологическую группу рака терминальной части толстой кишки – прямой кишки [41]. Однако, большинство медицинских организаций и у нас в стране, и за рубежом не ведут отдельного учета онкологической заболеваемости разных отделов толстой кишки, что можно назвать критическим препятствием для разделения факторов риска колоректальных карцином [10, 24, 183].

Эффективность лечения колоректального рака II стадии сегодня нельзя признать удовлетворительной, в пользу чего свидетельствуют высокая частота послеоперационных осложнений и низкая выживаемость пациентов [14, 39, 132, 197, 215]. Так, 5-летняя выживаемость при стадии ПА аденокарциномы ободочной кишки достигает до 66,5%, понижаясь до 32,3% при стадии ПС аденокарциномы прямой кишки [73]. При резектабельном и местнораспространенном раке ободочной кишки II стадии при отсутствии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению проводится операция, объем которой зависит от локализации и распространения опухоли. Адьювантная химиотерапия, по существующим клиническим рекомендациям, выполняется при распространении патологического процесса на висцеральную брюшину (pT<sub>4</sub>) или при наличии факторов негативного прогноза. К последним относятся низкая степень гистологической дифференцировки, лимфоваскулярная и/или периневральная инвазия, положительные края резекции операционного препарата и др. [73]. Высокий уровень микросателлитной нестабильности при колоректальном раке II стадии свидетельствует в пользу хорошего

прогноза, и в такой ситуации в послеоперационном периоде химиотерапия, как правило, не проводится [2]. Однако, исследование QUASAR на материале 1994–2003 гг. продемонстрировало, что химиотерапия не увеличивала выживаемости пациентов со II стадией колоректальной карциномы, ее эффект был незначительным и, с учетом побочных реакций, не оправдал затрат на данный вид лечения [101]. Результаты собственного статистического анализа, проведенного на достаточно репрезентативном материале, однозначно указывают на корреляцию выживаемости больных с наличием почкования на границе инвазии опухоли. Ни возраст, ни пол пациентов, а также ни расположение, степень зрелости и пролиферативной активности колоректальных карцином II стадии не продемонстрировали подобной связи.

Сегодня фактически из всех прогностических маркеров колоректальных карцином высокая информативность и клиническая значимость признается только за уровнем микросателлитной нестабильности. Все остальные феномены (делеции хромосом, мутации и экспрессии генов) находятся на стадии изучения и оценка их значимости без масштабных ретроспективных исследований вряд ли возможна [17, 50].

Опухолевое почкование, по своей сути, можно рассматривать как аналог эпителиально-мезенхимальной трансформации при эмбриональном развитии [68, 102, 104, 161]. Эта трансформация характеризуется утратой клетками молекул адгезии, повреждениями цитоскелета, увеличением выработки компонентов экстрацеллюлярного матрикса, устойчивостью к апоптозу и склонностью к деградации базальных мембран, что формирует фенотип с усиленной способностью к миграции и инвазии [127, 143]. Анализируя данные литературы и результаты собственного исследования, следует признать, что почкование отражает резкую активизацию инвазивного потенциала новообразования и высокую вероятность метастазирования – источника рецидивов колоректального рака в отдаленном послеоперационном периоде [138, 193, 213, 221, 222, 247]. Возможно, это

связано с феноменом микрометастазирования, который сложен для идентификации при традиционном гистологическом исследовании и в настоящее время не учитывается при стадировании опухолей толстой кишки [214, 217].

Хотя к сегодняшнему дню достигнуто соглашение о том, какие структуры следует относить к опухолевым почкам [73, 167], однозначной системы оценки феномена опухолевого почкования до сих пор не выработано [21, 158]. Большинство работ на эту тему не содержит подробностей относительно качественных характеристик, определяющих, что такое «опухолевая почка». Кроме того, существуют расхождения в оценках даже среди исследователей вроде бы использующих одинаковые критерии определения «почки», как кластера менее чем из пяти клеток. Так, специалисты больницы Святого Марка (Великобритания) сообщали о подсчете только «отдельных» скоплений опухолевых клеток и почек, а врачи из Южной Кореи определяли почку, как группу клеток, отделившихся от большой железы, подразумевая под этим существование почек, отделившихся от опухолевых желез не целиком. Хотя такая рассогласованность может быть решена путем достижения консенсуса, останется много случаев, в которых будет трудно отделить почкование от стромальной реакции и/или различить опухолевые почки в воспалительном инфильтрате [158].

Методология оценки опухолевого почкования на сегодняшний день весьма гетерогенна. Основные противоречия здесь можно классифицировать следующим образом: 1) определение понятия, включая число клеток в почкоподобных структурах; 2) метод идентификации опухолевых почек: окраска гематоксилином и эозином или иммуногистохимическая реакция на цитокератин; 3) дифференциация истинных почек и почкоподобных образований; 4) область оценки: вся опухоль (т.е., все блоки или срезы) или зона более выраженного почкования; 5) увеличение, выбираемое исследователем, и площадь поля зрения, что на практике зависит от модели

микроскопа; 6) оценка интенсивности опухолевого почкования: субъективная (описательная), полуколичественная (отношение размеров зоны почкования и ширины опухолевого фронта) или количественная (подсчет почек); 7) выбор прогностических значений и 8) применимость каждого метода на различных стадиях онкологического процесса. Значительное число комбинаций и адаптаций перечисленных методических подходов широко обсуждается специалистами [102].

Необходимо отметить, что сама оценка феномена почкования опухоли только в 8-й редакции классификации TNM (2017) была включена в протоколы описаний биопсий и операционного материала при колоректальном раке в качестве факультативного элемента [214, 217]. Главной причиной этому служило отсутствие стандартизированного метода описания. Так, в обзоре специальной литературы, проведенном V. Mitrovic et al. [167], описывалось двенадцать способов оценки этого феномена, отличающихся друг от друга как самой трактовкой понятия «опухолевая почка», так и системами их подсчета и деления на high grade- и low grade-категории.

По данным литературы, различными онкологическими центрами сегодня практикуются пять наиболее распространенных методов оценки почкования опухолей:

1. Hase et al. [109]: субъективная оценка, зона оценки – вся опухоль (классификация: нет/слабое и среднее/тяжелое);
2. Ueno et al. [222]: подсчет почек, зона оценки – поле зрения микроскопа в области наиболее выраженного почкования, увеличение 250×, площадь поля зрения 0,385 мм<sup>2</sup> (классификация: low grade – <10 почек и high grade – ≥10 почек);
3. Ueno et al. [221]: подсчет почек, зона оценки – одно поле зрения при большом увеличении в области наиболее выраженного почкования, площадь поля зрения 0,785 мм<sup>2</sup> (классификация: негативное – <5 почек и позитивное – ≥5 почек);

4. Nakamura et al. [171]: полуколичественная оценка – процент вовлечения в почкование, зона оценки – весь фронт инвазии, классификация: low grade (нет/слабое – ширина зоны почкования менее 1/3 ширины инвазивного фронта) и high grade (среднее – ширина зоны почкования от 1/3 до 2/3 ширины инвазивного фронта, явное – ширина зоны почкования более 2/3 ширины фронта инвазии опухоли);

5. Метод Wang et al. [234]: стандартный – подсчет почек, зона оценки – пять полей зрения при большом увеличении в области наиболее выраженного почкования или пять случайных полей зрения при увеличении 200×, площадь поля зрения – 0,94985 мм<sup>2</sup> (классификация: высокая интенсивность, если среднее количество почек  $\geq 1$ , и низкая интенсивность, если среднее количество почек  $< 1$ ); ускоренный метод – при аналогичных алгоритме подсчета и увеличении микроскопа оценка осуществляется в два этапа: 1-й – разделение каждого из полей зрения на «позитивные» ( $\geq 1$  почки) и «негативные» (нет почек), 2-й этап: случай оценивается как позитивный по почкованию (если 50% и более полей зрения «позитивные») или как негативный по почкованию (если менее 50% полей зрения «позитивные»).

При колоректальном раке интенсивное опухолевое почкование коррелирует с частотой рецидивов, как локальных, так и отдаленных. Среди мест отдаленных поражений чаще фигурируют брюшная полость и печень. В соответствии с этим интенсивное почкование ассоциируется с низкой 5-летней безрецидивной выживаемостью. При наличии метастатического поражения у пациентов, леченных цетуксимабом и панитумумабом, опухолевое почкование также связано с низкой беспрогрессивной выживаемостью [102].

Диагностика опухолевого почкования, по мнению большинства экспертов, на практике должна основываться на однозначных гистологических критериях без деления на high-grade- и low-grade-разновидности, не имеющие клинической интерпретации, для чего больше подходят полуколичественные методы оценки биопсийного и операционного

материала типа метода L.M. Wang [116, 167, 234]. Было показано, что подобная оценка опухолевого почкования даже патологоанатомами без специальной подготовки и патологоанатомами, специализирующимися на патологии желудочно-кишечного тракта, не изменяет воспроизводимости диагнозов [102]. Более того, воспроизводимость заключений между специалистами улучшается по мере обучения [234]. Тем не менее, при анализе воспроизводимости результатов подобных исследований подчеркивается, что они должны выполняться в условиях крупных (специализированных) онкологических центров квалифицированными специалистами [137, 195]. Следует также подчеркнуть, что существуют ситуации, затрудняющие оценку данного феномена: 1) интенсивная воспалительная (лимфоидно-гистиоцитарная) или стромальная клеточная реакция, 2) фрагментация опухолевых желез при остром воспалении или в полях ослизнения, а также 3) искусственные повреждения [167]. И если в первом случае проблему можно решить переходом на большее увеличение микроскопа или иммуногистохимической реакцией на цитокератины, то во второй и третьей ситуациях элементы, подозрительные на почкование, следует просто исключать из подсчета.

Так, в настоящей работе для диагностики клинически значимого опухолевого почкования сначала на границе инвазии выделяли косвенные признаки этого феномена (наличие инфильтративного компонента, неровность и размытость линии границы), а затем при 200-кратном увеличении микроскопа определяли наличие почкования. Случай учитывали как позитивный при обнаружении опухолевых почек более чем в 50% полей зрения (обычно анализировались не менее 10 участков).

Наличие опухолевого почкования при колоректальном раке II стадии, независимо от степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли, может служить показанием (естественно, с учетом соматического статуса пациента) к адъювантной химиотерапии для профилактики локорегиональных и системных рецидивов новообразования. Отдельно следует отметить, что

интенсивность почкования, как по данным литературы [171, 102], так и по результатам настоящего исследования, не коррелирует со степенью зрелости опухоли, что еще раз подчеркивает независимость этого предиктора опухолевой прогрессии.

При анализе и пересмотре собственного материала подтвердился феномен гипердиагностики колоректальных аденокарцином умеренной степени дифференцировки (grade 2). По современным рекомендациям к высокодифференцированным (grade 1) колоректальным карциномам следует относить опухоли, построенные из четко верифицируемых железистых структур не менее чем на 95%. Фактически это ведет к тому, что около 70% аденокарцином данной локализации относят к умеренно дифференцированным [93]. Одним из путей решения этой проблемы можно назвать переход на двухуровневую систему оценки, объединяющую высоко- и умеренно дифференцированные опухоли в одну группу (более 50% верифицируемых желез), а низко- и недифференцированные – в другую (менее 50% верифицируемых желез) [75–77, 214]. Переход на такую схему градации аденокарцином колоректальной локализации поддержали в 2016 г. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists, США) [50] и в 2017 г. – Королевская коллегия патологов (Royal College of Pathologists, Великобритания) [21]. Другой путь решения обозначенной проблемы – объективизация оценки пролиферативной активности при гистологическом и/или иммуногистохимическом исследовании.

Однако, оценка пролиферативной активности в колоректальных аденокарциномах на основе иммуногистохимической реакции с антителами к белку Ki-67 имеет ряд недостатков, к которым в первую очередь можно отнести увеличение общего числа меченых ядер за счет пери- и интратуморозной лейкоцитарной реакции, а также свойственных этим опухолям «мусорных некрозов», генерирующих ложноположительные (артифициальные) сигналы. Нельзя не учитывать и возможные аутолитические изменения операционного материала, возникающие при

нарушении режима фиксации (особенно в неспециализированных учреждениях) и резко снижающие эффективность иммуногистохимического исследования. Кроме того, иммуногистохимия доступна далеко не во всех патоморфологических лабораториях лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации, и постановка иммуногистохимических реакций увеличивает стоимость диагностического процесса.

Необходимо также помнить о проблеме воспроизводимости результатов различных диагностических тестов в повседневной клинической практике. Даже молекулярно-генетическое тестирование при использовании современных мультигенных панелей не демонстрирует здесь 100%-ного совпадения. И в сравнительно простом анализе на мутацию V600 гена *BRAF* дискордантность результатов полимеразной цепной реакции и секвенирования по Сангеру может достигать почти до 20% [35]. Еще хуже обстоит дело с воспроизводимостью иммуногистохимических реакций [204]. Так, D. Planchard et al. [186] сообщали о несоответствии результатов оценки гиперэкспрессии Her2/neu при раке молочной железы в локальных и центральных лабораториях в 26,6% случаев при гормонопозитивных и в 16,3% случаев – при гормононегативных опухолях.

Анализ данных литературы позволяет заключить, что для рака толстой кишки в отличие от карцином других локализаций (например, рак молочной железы), уровень экспрессии белка Ki-67 оценивается неоднозначно, и различные источники содержат зачастую весьма противоречивые данные [18, 33, 34]. Например, Z. Pap et al. [181] продемонстрировали прямую корреляцию между интенсивностью экспрессии Ki-67 и степенью дисплазии колоректальных аденом. N. Melling et al. [166] связали высокий уровень выработки белка Ki-67 с ранними стадиями рака толстой кишки, но не с уровнем его зрелости, гистологическим типом и локализацией. В то же время H. Hayashi et al. [111] и A. Sen et al. [203] сделали в определенной мере противоположные выводы. В ряде отечественных исследований также было показано, что низкий уровень экспрессии Ki-67 в толстокишечных

аденокарциномах относится к неблагоприятным прогностическим признакам, а высокий уровень экспрессии этого белка не имеет самостоятельного значения [33, 34]. В связи с этим дополнительные клинические и морфологические исследования связей между интенсивностью выработки Ki-67 и поведением колоректальных карцином остаются актуальными [9].

На основании традиционного гистологического исследования в сопоставлении с результатами иммуногистохимической реакции на белок Ki-67 по коэффициенту ранговой корреляции Кендалла на основе логарифмической модели представляется возможным разделить колоректальные карциномы в соответствии со степенью зрелости на три группы. При подсчете количества митозов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в «горячих точках» удалось выделить опухоли с низкой ( $1-2/\text{мм}^2$ ), умеренной ( $3-5/\text{мм}^2$ ) и высокой ( $\geq 6/\text{мм}^2$ ) митотической активностью, что соответствовало значениям индекса пролиферации по Ki-67 менее 30%, 30–50% и более 50%. Использование данного метода может помочь объективизировать критерии дифференцировки этих новообразований в онкологической клинике, уменьшить сроки патологоанатомического анализа биопсийного и операционного материала и снизить общую стоимость диагностических процедур.

Оценка стоимости диагностических процедур при патологоанатомическом исследовании, выполненная на материале клиник Санкт-Петербурга, оказывающих медицинскую помощь по профилю «онкология», показала, что проведение традиционного анализа обходится для пациента (или Фонда обязательного медицинского страхования) примерно в три раза дешевле, чем связка «гистология–иммуногистохимия», не говоря уже о молекулярно-генетическом тестировании. При этом, если иммуногистохимическое исследование было выполнено не в специализированном медучреждении или локальном онкологическом центре, в том стационаре, где будут назначаться основные лечебные процедуры, предпочитают это исследование

продублировать/повторить. Кроме того, нельзя не учитывать и генетическую гетерогенность новообразований, когда и иммуногистохимическое, и молекулярно-генетическое исследование первичной опухоли и ее рецидива или метастазов могут дать различные результаты [35].

Также на опухолевую эволюцию может оказывать влияние предшествующая неоадьювантная и адьювантная терапия [74, 194]. Применение антител против рецептора эпидермального фактора роста при колоректальном раке может инициировать мутации в экстрацеллюлярном домене гена, и эти мутации не регистрируются у нелеченных пациентов. Некоторые мутации резистентности (S492R, S464L, G465R, I491M, R451C, K467T) обнаруживаются в цетуксимаб-связывающем домене, но эти опухоли способны сохранять чувствительность к панитумумабу, который также блокирует рецептор эпидермального фактора роста. Данный механизм устойчивости злокачественных клеток – более позднее событие, и у подавляющего большинства таких пациентов диагностируется как минимум еще одно молекулярное изменение в циркулирующей ДНК [194]. Потеря экстрацеллюлярного домена рецептора Her2, мутация в гене рецептора эстрогена, образование сплайсинг-варианта андрогенового рецептора V7 или его мутация – дополнительные механизмы устойчивости опухоли к трастузумабу, а также ингибиторам ароматазы и антиандрогенам [35].

Активация альтернативных сигнальных путей – другой важнейший механизм резистентности опухолей. Блокада важного для атипичной клетки сигнального пути активизирует «поиск» ею путей обхода фармакологического воздействия. Так, при колоректальном раке в процессе лечения антителами против рецептора эпидермального фактора роста происходит активация ангиогенеза, а при использовании ингибиторов гена *BRAF* активируется сигнальный путь митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) [35].

Особую проблему на практике представляют и нарушения протокола обработки биопсийного и операционного материала, особенно в случаях,

когда традиционное светооптическое и иммуногистохимическое исследования разобщены во времени и месте выполнения. Патолог специализированного онкологического центра может получить неадекватно обработанный архивный материал (парафиновые блоки) с непредсказуемыми результатами иммуногистохимических реакций. Все это хорошо известно при определении Her2-статуса при раке молочной железы и других новообразований, включая колоректальные карциномы [186]. В подобной ситуации даже использование многочисленных внешних контролей (что еще более удорожает иммуногистохимическую диагностику) часто не спасает положения.

Таким образом, при микроскопической диагностике колоректальных аденокарцином преимущество, особенно в неспециализированных медицинских учреждениях, должно принадлежать традиционному гистологическому и гистохимическому исследованиям. Они позволяют не только оценить степень дифференцировки, глубину распространения опухоли и наличие сосудистой и перинеуральной инвазии, но и с высокой долей вероятности выделить признаки микросателлитной нестабильности, уточнить уровень пролиферативной активности и, главное, – диагностировать наличие клинически значимого почкования на границе инвазии. Дальнейшие диагностические процедуры, включая иммуногистохимические реакции и молекулярно-генетический анализ, должны выполняться в специализированных центрах, осуществляющих терапевтическую и хирургическую, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь пациентам онкологического профиля.

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ 280 случаев колоректального рака II стадии у 165 женщин и 115 мужчин в возрасте от 30 лет до 91 года (медиана – 69 лет), проходивших обследование и лечение (колонэктомия с лимфодиссекцией) на базе Городского клинического онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург) в 2011 г., показал, что в его структуре преобладали высоко- (40,4%) и умереннодифференцированные аденокарциномы (39,3%), низкодифференцированные аденокарциномы и аденокарциномы с муцинозным компонентом встречались в 8,2 и 12,1% соответственно. При этом были не только подтверждены диагнозы, но и выделены предикторы выживаемости пациентов.
2. 5-летняя выживаемость пациентов с колоректальными аденокарциномами II стадии статистически значимо ( $p < 0,001$ ) связана с наличием почкования опухоли на границе инвазии и не зависит от пола и возраста пациентов, локализации и степени гистологической дифференцировки новообразования. Вместе с тем, наличие муцинозного компонента в колоректальном раке сопровождается с 4-кратным снижением частоты почкования в аденокарциномах II стадии ( $p = 0,004$ ).
3. Почкование колоректальных аденокарцином II стадии встречалось в каждом четвертом случае при высокодифференцированных опухолях и не было связано с возрастом пациентов и глубиной инвазии опухоли. Вероятность смерти в течении 5 лет после операции при наличии почкования опухоли превышала 42% ( $p < 0,001$ ); вероятность развития неблагоприятного исхода составила 4,7 (95% ДИ: 2,6–8,5). Поэтому можно считать, что своевременное выявление феномена почкования имеет положительное прогностическое значение как минимум для 0,00002% пациентов с КРР II стадии. В Санкт-Петербурге это составляет не менее 110 человек в год.
4. Традиционное морфологическое исследование биопсийного и операционного материала – основа диагностической оценки колоректальных аденокарцином II стадии. Все дополнительные исследования

(иммуногистохимические, молекулярно-генетические и др.) следует выполнять в условиях специализированных (сертифицированных) онкологических центров, где будут проводиться хирургические вмешательства и/или адъювантная терапия.

5. Иммуногистохимическое исследование при аденокарциномах ободочной и прямой кишки (реакции на CK7, CK20, CDX-2, CD56, Ki-67) следует проводить только при низкой степени дифференцировки опухоли для исключения нейроэндокринного компонента и установления признаков микросателлитной нестабильности, а в затруднительных случаях (наличие некроза и выраженной воспалительной инфильтрации) для идентификации опухолевых «почек» достаточно использовать реакцию на панцитокератин.

6. Оценка митотической активности колоректальных аденокарцином, выполненная на основе традиционного гистологического исследования, достоверно ( $p < 0,001$ ) коррелирует с иммуногистохимической оценкой пролиферативной активности по белку Ki-67, отличаясь от последней высокой степенью воспроизводимости и малой зависимостью от условий обработки операционного материала.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве показания к адьювантной терапии при отсутствии гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков микросателлитной нестабильности целесообразно рекомендовать почкование на границе инвазии колоректальных аденокарцином II стадии, отражающее резкую активизацию их инвазивного потенциала.
2. Диагностика клинически значимого опухолевого почкования должна основываться на однозначных морфологических критериях без деления на разновидности высокой и низкой степени злокачественности, не имеющие точной интерпретации; для этого больше подходят полуколичественные методы оценки операционного материала на основе традиционного гистологического исследования, достоверность которых подтверждается статистическими данными.
3. При колоректальных аденокарциномах II стадии основные прогностические предикторы (степень зрелости и глубина инвазии, пролиферативная активность, лимфососудистая и периневральная инвазии, состояние краев резекции, клинически значимое почкование на границе опухоли) следует оценивать на основании традиционного морфологического исследования.
4. При диагностике злокачественных новообразований ободочной и прямой кишок рационально применять следующий алгоритм, который позволит избежать дублирования диагностических процедур, повысить качество верификации новообразований и снизить общую стоимость диагностического процесса практически в три раза только за счет одного иммуногистохимического анализа ( $p < 0,001$ ):
  - на первом этапе опухоль выявляется в поликлинических отделениях и общесоматических стационарах в до- или послеоперационном периоде;

- на втором этапе, после предварительной верификации диагноза, пациенты должны направляться в специализированные (сертифицированные) онкологические центры;
- на третьем этапе, в специализированном онкологическом центре, устанавливается диагноз по системе TNM с выделением прогностических предикторов, для чего, при необходимости, используются иммуногистохимические реакции и молекулярно-генетический анализ с решением вопроса о тактике лечения пациента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агейкина, Н.В. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений / Н.В. Агейкина, В.А. Дуванский, М.В. Князев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7. – С. 4–12.
2. Ананьев, В.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки / В.С. Ананьев, Е.В. Артамонова, С.И. Ачкасов [и др.]. – М.: Ассоциация онкологов России, 2014. – 13 с.
3. Аничков, Н.М. Морфологические маркеры в диагностике опухолей / Н.М. Аничков, А.С. Зиновьев. – Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1993. – 132 с.
4. Беляев, А.М. Структура и динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями населения административных территорий Северо-Западного федерального округа России / А.М. Беляев, В.М. Мерабишвили // Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) : Экспресс-информация : Третий выпуск / под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб: Книга по требованию, 2017. – С. 42–143.
5. Винавер, С. [Winawer, S.] Скрининг колоректального рака : практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы / S. Winawer, M. Classen, R. Lambert [et al.]. – WGO, 2008. – 17 с.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц [пер. с англ.]. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
7. Гордеев, С.С. Европейский мультидисциплинарный конгресс по колоректальному раку 2012 / С.С. Гордеев // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 3. – С. 9–10.

8. Давыдов, М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2009 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 (прил. 1). – С. 93–123.
9. Жабагин, К.Т. Иммуногистохимические исследования в диагностике колоректального рака и роль маркера пролиферации Ki-67 / К.Т. Жабагин, Ю.М. Семенова, М.А. Даулетьярова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 5. – С. 150–163.
10. Имянитов, Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 65–70.
11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова [ред.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с.
12. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова [ред.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 236 с.
13. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова [ред.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 236 с.
14. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю.А. Шельгина. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 560 с.
15. Ковальский, Г.Б. Опухоли кишечника / Г.Б. Ковальский, А.Г. Юрин, М.А. Пальцев, Н.М. Аничков // Атлас патологии опухолей человека. – М. : Медицина, 2005. – С. 213–231.
16. Ковтун, Д.П. Опухолевое почкование на II стадии колоректального рака – показание к химиотерапии? / Д.П. Ковтун, Н.М. Аничков,

О.Г. Полушин [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 31–36.

17. Ковтун, Д.П. Особенности патологоанатомической диагностики колоректального рака в онкохирургической клинике / Д.П. Ковтун, Н.М. Аничков, О.Г. Полушин [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – № 1. – С. 59–67.
18. Ковтун, Д.П. Прролиферативная активность колоректальных аденокарцином: объективизация критериев морфологической оценки / Д.П. Ковтун, Н.М. Аничков, О.Г. Полушин [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 52–56.
19. Колодей, Е.Н. Язвенный колит и рак толстой кишки: актуальные и нерешенные вопросы диагностики / Е.Н. Колодей // Медицинский альманах. – 2013. – № 1. – С. 74–78.
20. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2016. – 480 с.
21. Лори, М.Б. Протокол патогистологического исследования при колоректальном раке / М.Б. Лори, Ф. Квик, Н.А. Шеферд ; пер. с англ. Т.Н. Гармановой ; под ред. П.В. Царькова, Д.Н. Федорова, И.А. Тулиной, Т.Н. Гармановой. – М. : Российское общество колоректальных хирургов, 2018. – 72 с.
22. Лушников, Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Е.Ф. Лушников. – М. : Медицина, 1977. – 328 с.
23. Манихас, Г.М. Динамика заболеваемости населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями / Г.М. Манихас, Г.М. Орлов, В.М. Мерабишвили В.М. // Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) : Экспресс-информация : Третий выпуск / под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб. : Книга по требованию, 2017. – С. 19–41.

24. Мерабишвили, В.М. Смертность населения административных территорий Северо-Западного федерального округа России от злокачественных новообразований / В.М. Мерабишвили // Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) : Экспресс-информация : Третий выпуск / под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб. : Книга по требованию, 2017. – С. 173–202.
25. Невольских, А.А. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки / А.А. Невольских, Б.А. Бердов, Ю.Т. Неборак [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 5–10.
26. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1264 с.
27. Патрушева, В.Е. Нестабильность митохондриальной и ядерной ДНК в клетках периферической крови онкологических больных при проведении радио-химиотерапии / В.Е. Патрушева, М.В. Патрушев, Т.Е. Ушакова, А.И. Газиев // Онкология. – 2008. – Т. 9. – С. 240–254.
28. Петров, С.В. Иммуногистохимическая диагностика опухолей слюнных желез, пищевода, желудка, толстой кишки / С.В. Петров, Т.Р. Ахметов // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. / под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. – Казань, 2012. – С. 78–87.
29. Пророков, В.В. Хирургическое лечение рака ободочной кишки: анализ отдаленных результатов / В.В. Пророков, А.В. Николаев, О.А. Власов // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 1. – С. 24–26.
30. Раскин, Г.А. Иммуногистохимически определяемые предиктивные маркеры эффективности 5-фторпиримидинов при аденокарциноме толстой кишки / Г.А. Раскин, Р.В. Орлова, А.Э. Протасова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 50–53.

31. Раскин, Г.А. Иммуногистохимические исследование MSH2, PMS2, MLH1, MSH6 в сопоставлении с анализом микросателлитной нестабильности в аденокарциноме толстой кишки / Г.А. Раскин, Г.А. Янус, А.В. Корнилов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 47–50.
32. Раскин, Г.А. Иммуногистохимическое исследование MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 в определении степени злокачественности аденокарциномы толстой кишки / Г.А. Раскин, С.В. Петров, Р.В. Орлова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 80–83.
33. Раскин, Г.А. Низкий уровень пролиферации – неблагоприятный прогностический признак при аденокарциноме толстой кишки / Г.А. Раскин, С.В. Петров // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 378–382.
34. Самофалова, О.Ю. Иммуногистохимические маркеры как фактор прогноза при хирургическом лечении колоректального рака : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Самофалова. – М., 2012. – 24 с.
35. Трякин, А.А. 20 лет таргетной терапии солидных опухолей. Успехи и неудачи / А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 183–199.
36. Федянин, М.Ю. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 3. – С. 19–25.
37. Федянин, М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М.Ю. Федянин, О.А. Гладков, С.С. Гордеев [и др.] // Злокачественные опухоли : практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М. : Российское общество клинической онкологии, 2017. – С. 3–36.
38. Федянин, М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки / М.Ю. Федянин, О.А. Гладков,

- С.С. Гордеев [и др.] // Злокачественные опухоли : практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М. : Российское общество клинической онкологии, 2017. – С. 37–74.
39. Щаева, С.Н. Тактические аспекты хирургического лечения осложненного колоректального рака (обзор литературы) / С.Н. Щаева // Онкологическая колопроктология. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 57–68.
  40. Aaltonen, L.A. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease / L.A. Aaltonen, M.D. Aslovaara, P. Kristo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1481–1487.
  41. About colorectal cancer – American Cancer Society, 2017. – URL: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>
  42. Abubaker, J. Clinicopathological analysis of colorectal cancers with *PIK3CA* mutations in Middle Eastern population / J. Abubaker, P. Bavi, S. Al-Harbi [et al.] // Oncogene. – 2008. – Vol. 27, No. 25. – P. 3539–3545.
  43. AJCC Cancer Staging Atlas / Eds: C.C. Compton, D.R. Byrd, J. Garcia-Aguilar [et al.]. – 2<sup>nd</sup> ed. – New York : Springer-Verlag, 2012. – 637 p.
  44. AJCC Cancer Staging Manual / Ed. by M.B. Amin. – 8<sup>th</sup> ed. – Chicago : Springer, 2018. – 1032 p.
  45. Al-Tassan, N. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:CgT:A mutations in colorectal tumors / N. Al-Tassan, N.H. Chmiel, J. Maynard [et al.] // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 30. – P. 227–232.
  46. Alexander, J. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability / J. Alexander, T. Watanabe, T.T. Wu [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158, No. 2. – P. 527–535.
  47. Alotaibi, A.M. Prognostic and oncologic significance of perineural invasion in sporadic colorectal cancer / A.M. Alotaibi, J.L. Lee, J. Kim [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 24, No. 6. – P. 1626–1634.

48. Amado, R.G. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer / R.G. Amado, M. Wolf, M. Peeters [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 1626–1634.
49. Astler, V.B. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum / V.B. Astler, F.A. Collier // Ann. Surg. – 1954. – Vol. 139, No. 6. – P. 846–852.
50. Bartley, A.N. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum / A.N. Bartley, S.R. Hamilton, R. Alsabeh [et al.] // CAP Cancer Protocols and Checklists, 2016. – 14 p. – URL: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols)
51. Beart, R.W. Trends in right and left-sided colon cancer / R.W. Beart, L.J. Melton III, Maruta [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 1983. – Vol. 26. – P. 393–398.
52. Bellacosa, A. Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson's theory and implications for cancer prevention / A. Bellacosa // Genes Chromosomes Cancer. – 2003. – Vol. 38. – P. 382–388.
53. Betge, J. Tumor budding is an independent predictor of outcome in AJCC/UICC stage II colorectal cancer / J. Betge, P. Kornprat, M.J. Pollheimer [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19, No. 12. – P. 3706–3712.
54. Bianchi, L.K. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis / L.K. Bianchi, C.A. Burke, A.E. Bennett [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 180–185.
55. Björk, J. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females / J. Björk, H. Akerbrant, L. Iselius [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34. – P. 1230–1235.
56. Blackstone, M.O. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy /

- M.O. Blackstone, R.H. Riddell, B.H. Rogers [et al.] // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol. 80. – P. 366–374.
57. Boparai, K.S. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of *MYH*-associated polyposis / K.S. Boparai, E. Dekker, S. van Eeden [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 2014–2018.
  58. Brink, M. *K-ras* oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in the Netherlands Cohort Study / M. Brink, A.F. de Goeij, M.P. Weijenberg [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2003. – Vol. 24. – P. 703–710.
  59. Brosens, L.A. Juvenile polyposis syndrome / L.A. Brosens, D. Langeveld, W.A. van Hattem [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 4839–4844.
  60. Brosens, L.A. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis / L.A. Brosens, A. van Hattem, L.M. Hyland [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 965–967.
  61. Bufill, J.A. Colorectal cancer: Evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location / J.A. Bufill // *Ann. Int. Med.* – 1990. – Vol. 113. – P. 779–788.
  62. Bülow, S. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis / S. Bülow, J. Björk, I.J. Christensen [et al.] // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 381–386.
  63. Burt, R.W. Gastric fundic gland polyps / R.W. Burt // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1462–1469.
  64. Butt, J.H. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis / J.H. Butt, F. Konishi, B.C. Morson [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28. – P. 18–26.
  65. Butte, J.M. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp / J.M. Butte, P. Tang, M. Gonen [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. 2012. – Vol. 55. P. 122–127.
  66. Canney, A.L. Stage II colonic adenocarcinoma: A detailed study of pT<sub>4</sub>N<sub>0</sub> with emphasis on peritoneal involvement and the role of tumour budding /

- A.L. Canney, D. Kevans, L.M. Wang [et al.] // *Histopathology*. – 2012. – Vol. 61, No. 3. – P. 488–496.
67. Caplin, M. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Colorectal neuroendocrine neoplasms / M. Caplin, A. Sundin, O. Nillson [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 95. – P. 88–97.
  68. Chaffler, C.L. A perspective on cancer cell metastasis / C.L. Chaffler, R.A. Weinberg // *Science*. – 2011. – Vol. 331. – P. 1559–1564.
  69. Cheadle, J.P. *MUTYH*-associated polyposis: From defect in base excision repair to clinical genetic testing / J.P. Cheadle, J.R. Sampson // *DNA Repair (Amst)*. – 2007. – Vol. 6. – P. 274–279.
  70. Chen, J. Prognostic value of cancer stem cell marker ALDH1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / J. Chen, Q. Xia, B. Jiang [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – doi: 10.1371/journal.pone.0145164.
  71. Chen, J.S. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon / J.S. Chen, P.S. Hsieh, J.M. Chiang [et al.] // *Chang. Gung. Med. J.* – 2010. – Vol. 33. – P. 51–57.
  72. Chen, X. Cyclooxygenase-2 –765G>C polymorphism and susceptibility to colorectal cancer: a metaanalysis / X. Chen, W. Dong, J. Wang [et al.] // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2014. – Vol. 48, No. 1. – P. 62–66.
  73. Cho, S.-J. Tumor budding in colorectal carcinoma: Translating a morphologic score into clinically meaningful results / S.-J. Cho, Kakar S. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 142. – P. 952–957.
  74. Coleman, R.L. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R.L. Coleman, A.M. Oza, D. Lorusso [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, No. 10106. – P. 1949–1961.
  75. Compton, C.C. Colorectal cancer / C.C. Compton // *Prognostic factors in cancer* / M.K. Gospodarowicz, B. O'Sullivan, L.H. Sobin (eds.). – New York : Wiley-Liss, 2006. – P. 133–137.

76. Compton, C.C. Prognostic factors in colorectal cancer / C.C. Compton, L.P. Fielding, L.J. Burgart [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 979–994.
77. Compton, C.C. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists / C.C. Compton // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 1016–1025.
78. Cooper, H.S. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps / H.S. Cooper // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2007. – Vol. 5. – P. 991–996.
79. Cooper, H.S. Pathology of endoscopically removed malignant colorectal polyp / H.S. Cooper // Curr. Diagn. Pathol. – 2007. – Vol. 13, No. 6. – P. 423–437.
80. Davies, H. Mutations of the BRAF gene in human cancer / H. Davies, G.R. Bignell, C. Cox [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P. 949–954.
81. De Roock. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis / De Roock, B. Claes, D. Bernasconi [et al.] // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, No. 8. – P. 753–762.
82. De Roock. *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *PTEN* mutations: Implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer / De Roock, V. de Vriendt, N. Normanno [et al.] // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12, No. 6. – P. 594–603.
83. De Smedt, L. Tumor budding in colorectal cancer: What do we know and what can we do? / L. De Smedt, S. Palmans, X. Sagaert // Virchows Arch. – 2016. – Vol. 468, No. 4. – P. 397–408.
84. Douillard, J.Y. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer / J.Y. Douillard, K. Oliner, S. Siena [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, No. 11. – P. 1023–1034.

85. Dufort, S. Pyrosequencing method to detect *KRAS* mutation in formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissues / S. Dufort, M.J. Richard, F. de Fraipont // *Anal. Biochem.* – 2009. – Vol. 391. – P. 166–168.
86. East, J.E. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: Classification, molecular genetics, natural history, and clinical management / J.E. East, B.P. Saunders, J.R. Jass // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37. – P. 25–46.
87. Edge, S.B. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7<sup>th</sup> edition / Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. [et al.]. – New York : Springer, 2010. – P. 173–206.
88. Elzagheid, A. High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer / A. Elzagheid, F. Emaetig, L. Alkikhia [et al.] // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33, No. 8. – P. 3137–3143.
89. Engelskjerd, M. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis / M. Engelskjerd, F.A. Farraye, R.D. Odze // *Gastroenterology*. 1999. – Vol. 117. – P. 1288–1294.
90. Farrington, S.M. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects / S.M. Farrington, A. Tenesa, R. Barnetson [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 77. – P. 112–119.
91. Farris, A.B. Sessile serrated adenoma: Challenging discrimination from other serrated colonic polyps / A.B. Farris, J. Misdraji, A. Srivastava [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 30–35.
92. Fearon, E.R. A genetic model for colorectal tumorigenesis / E.R. Fearon, B. Vogelstein // *Cell*. – 1990. – Vol. 61. – P. 759–767.
93. Fleming, M. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects / M. Fleming, S. Ravula, S.F. Tatishchev, H.L. Wang // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2012. – Vol. 3, No. 3. – P. 153–173.
94. Frattini, M. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients / M. Frattini, P. Saletti, E. Romagnani [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 97, No. 8. – P. 1139–1145.

95. Gabriel, W.B. Lymphatic spread in cancer of the rectum / W.B. Gabriel, C. Dukes, H.J.R. Busset // *Br. J. Surg.* 1935. Vol. 23. P. 395–413.
96. Galiatsatos, P. Familial adenomatous polyposis / P. Galiatsatos, W.D. Foulkes // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 385–398.
97. Garg, K. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma / K. Garg, R.A. Soslow // *J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 62, No. 8. – P. 679–684.
98. Giardiello, F.M. Familial adenomatous polyposis / F.M. Giardiello, R.W. Burt, H.J. Jävinen [et al.] // *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise (eds.). – Lyon: IARC Press, 2010. – P. 147–151.
99. Glatz, K. A multinational, internet-based assessment of observer variability in the diagnosis of serrated colorectal polyps / K. Glatz, B. Pritt, D. Glatz [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 938–945.
100. Goldstein, N.S. Hyperplasticlike colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas / N.S. Goldstein, P. Bhanot, E. Odish [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 119. – P. 778–796.
101. Gray, R. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomized study / R. Gray, J. Barnwell, C. McConkey [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370, No. 9604. – P. 2020–2029.
102. Grigore, A.D. Tumor budding. The name is EMT. Partial EMT / A.D. Grigore, Jolly M.K., Jia D. [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, No. 5. – P. E51. – doi: 10.3390/jcm5050051.
103. Grundei, T. Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma / T. Grundei, H. Vogelsang, K. Ott [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2000. – Vol. 6. – P. 4782–4788.
104. Gurzu, S. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: An update /

- S. Gurzu, S. Turdean, A. Kovecsi [et al.] // World J. Clin. Cases. – 2015. – Vol. 3, No. 5. – P. 393–404.
105. Half, E. Familial adenomatous polyposis / E. Half, D. Bercovich, P. Rozen // Orphanet. J. Rare Dis. – 2009. – Vol. 4. – P. 22.
  106. Hamilton, S.R. Carcinoma of the colon and rectum / S.R. Hamilton, F.T. Bosman, P. Boffetta [et al.] // WHO Classification of Tumours of the Digestive System / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise (eds.). – Lyon : IARC Press, 2010. – P. 134–146.
  107. Hampel, H. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) / H. Hampel, W.L. Frankel, E. Martin [et al.] // N. Engl. J. Med. 2005. – Vol. 352. – P. 1851–1860.
  108. Harris, E.I. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study / E.I. Harris, D.N. Lewin, H.L. Wang [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2008. – Vol. 32, No. 12. – P. 1816–1821.
  109. Hase, K. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer / K. Hase, C. Shatney, D. Johnson [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 1993. – Vol. 36, No. 7. – P. 627–635.
  110. Hassan, A. Immunohistochemical evaluation of adenomatous polyposis coli, beta-catenin, c-Myc, cyclin D1, p53, and retinoblastoma protein expression in syndromic and sporadic fundic gland polyps / A. Hassan, L.M. Yerian, S.F. Kuan [et al.] // Hum. Pathol. – 2004. – Vol. 35. – P. 328–334.
  111. Hayashi, H. Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases / H. Hayashi, T. Beppu, Y. Sakamoto [et al.] // Am. J. Cancer Res. – 2015. – Vol. 5, No. 3. – P. 1225–1233.
  112. Haydon, A.M. Emerging pathways in colorectal cancer development / A.M. Haydon, J.R. Jass // Lancet Oncol. – 2002. – Vol. 3. – P. 83–88.
  113. Heitman, S.J. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: A systematic review and meta-analysis / S.J. Heitman, P.E. Ronksley, R.J. Hilsden [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 1272–1278.

114. Hernanz, F. The assessment of lymph nodes missed in mesenteric tissue after standard dissection of colorectal cancer specimens / F. Hernanz, E. García-Somacarrera, F. Fernández // *Colorectal Dis.* – 2010. – Vol. 12. – P. e57–e60.
115. Hinoi, T. Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon / T. Hinoi, M. Tani, P.C. Lucas [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 2239–2248.
116. Horcic, M. Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer / M. Horcic, V.H. Koelzer, E. Karamitopoulou [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2013. – Vol. 44, No. 5. – P. 697–705.
117. Huh, J.W. Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer / J.W. Huh, J.H. Lee, H.R. Kim, Y.J. Kim // *Am. J. Surg.* – 2013. – Vol. 206, No. 5. – P. 758–763.
118. Iacopetta, B. Are there two sides to colorectal cancer? / B. Iacopetta // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 101. – P. 403–408.
119. ICD-10-CM Diagnosis Codes: Malignant neoplasms of digestive organs. – URL: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C15-C26>
120. Imai, T. The growth of human carcinoma: a morphological analysis / T. Imai // *Fukuoka Igaku Zasshi.* – 1954. – Vol. 45. – P. 72–102.
121. Itzkowitz, S.H. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease / S.H. Itzkowitz, D.H. Present // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005. – Vol. 11. – P. 314–321.
122. Jass, J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features / J.R. Jass // *Histopathology.* – 2007. – Vol. 50, No. 1. – P. 113–130.
123. Jass, J.R. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer / J.R. Jass, D.S. Cottier, P. Jeevaratnam [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 1200–1201.

124. Kahlenberg, M.S. Molecular prognostics in colorectal cancer / M.S. Kahlenberg, J.M. Sullivan, D.D. Witmer, N.J. Petrelli // Surg. Oncol. – 2003. – Vol. 12. – P. 173–186.
125. Kaimaktchiev, V. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas / V. Kaimaktchiev, L. Terracciano, L. Tornillo [et al.] // Mod. Pathol. – 2004. – Vol. 17. – P. 1392–1399.
126. Kajiwar, Y. Risk factors of nodal involvement in T<sub>2</sub> colorectal cancer / Y. Kajiwar, H. Ueno, Y. Hashiguchi [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2010. – Vol. 53, No. 10. – P. 1393–1399.
127. Kalluri, R. The basics of epithelialmesenchymal transition / R. Kalluri, R.A. Weinberg // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119, No. 6. – P. 1420–1428.
128. Kang, H. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum / H. Kang, J.B. O'Connell, M.A. Maggard [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2005. – Vol. 48. – P. 1161–1168.
129. Karuman, P. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death / P. Karuman, O. Gozani, R.D. Odze [et al.] // Mol. Cell. – 2001. – Vol. 7. – P. 1307–1319.
130. Kerwel, T.G. Injecting methylene blue into the inferior mesenteric artery assures an adequate lymph node harvest and eliminates pathologist variability in nodal staging for rectal cancer / T.G. Kerwel, J. Spatz, M. Anthuber [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2009. – Vol. 52. – P. 935–941.
131. Khambata-Ford, S. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab / S. Khambata-Ford, C.R. Garrett, N.J. Meropol [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 3230–3237.
132. Khan, M.A. Significance of R1 resection margin in colon cancer resection in the modern era / M.A. Khan, A.R. Hakeem, N. Scott [et al.] // Colorectal Dis. – 2015. – Vol. 11, No. 17. – P. 943–953.

133. Kim, N.K. The combination of nuclear factor kappa B, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression predicts poor prognosis in stage II and III colorectal cancer / N.K. Kim, J.K. Park, E. Shin, Y.W. Kim // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34, No. 11. – P. 6451–6457.
134. Kinzler, K.W. Lessons from hereditary colorectal cancer / K.W. Kinzler, B. Vogelstein // *Cell.* – 1996. – Vol. 87. – P. 159–170.
135. Klegsmann, M. What is better/reliable, mitosis counting or Ki67/MIB1 staining? / M. Klegsmann, A. Warth // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2016. – Vol. 5, No. 5. – P. 543–546.
136. Knudson, A.G. Antioncogenes and human cancer / A.G. Knudson // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 10914–10920.
137. Koelzer, V.H. Cytokeratin-based assessment of tumor budding in colorectal cancer: analysis in stage II patients and prospective diagnostic experience / V.H. Koelzer, N. Assarzadegan, H. Dawson [et al.] // *J. Path. Clin. Res.* – 2017. – Vol. 3. – P. 171–178
138. Koelzer, V.H. Tumor budding in colorectal cancer – Ready for diagnostic practice? / V.H. Koelzer, I. Zlobec, A. Lugli // *Hum. Pathol.* – 2016. – Vol.47, No. 1. – P. 4–19.
139. Koinuma, K. Mutations of *BRAF* are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas / K. Koinuma, K. Shitoh, Y. Miyakura [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 108. – P. 237–242.
140. Kondo, Y. Epigenetic changes in colorectal cancer / Y. Kondo, J.P. Issa // *Cancer Metastasis Rev.* – 2004. – Vol. 23. – P. 29–39.
141. Kopacova, M. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach / M. Kopacova, I. Tacheci, S. Rejchrt [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 5397–5408.
142. Korant, A.K. Correlation of lymphovascular invasion and staging in patients undergoing lymphatic mapping for colon cancer / A.K. Korant, V.K. Dhar,

- G. Johnston [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32 (Suppl. 3). – Abstr. 498.
143. Kraus, S. Expression of wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family pathway effectors in lymphatic and hepatic metastases of patients with colorectal cancer: Associations with the primary tumor / S. Kraus, C. Vay, S. Baldus [et al.] // Oncol. Lett. 2015. – Vol. 10, No. 2. – P. 863–868.
  144. Kunzmann, A.T. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: A systematic review / A.T. Kunzmann, L.J. Murray, C.R. Cardwell [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 22, No. 9. – P. 1490–1497.
  145. Lai, Y.H. Tumor budding is a reproducible index for risk stratification of patients with stage II colon cancer / Y.H. Lai, L.C. Wu, P.S. Li [et al.] // Colorectal Dis. – 2014. – Vol. 16. – P. 259–264.
  146. Lang, T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman / Medical Writing. – 2016. – Vol. 25, No. 3. – P. 31–36.
  147. Laurent-Puig, P. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type *KRAS* metastatic colon cancer / P. Laurent-Puig, A. Cayre, G. Manceau [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, No. 35. – P. 5924–5930.
  148. Lawes, D.A. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer / D.A. Lawes, S. SenGupta, P.B. Boulos // Europ. J. Surg. Oncol. – 2003. – Vol. 29. – P. 201–212.
  149. Lea, A. *BRAF* p.Val600Glu (V600E) testing for assessment of treatment options in metastatic colorectal cancer. Version 2 / A. Lea, D. Allingham-Hawkins, S. Levine // PLoS Curr. – 2010. – Vol. 2. – RRN1187.
  150. Leopoldo, S. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features / S. Leopoldo, B. Lorena, A. Cinzia [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15. – P. 1429–1439.

151. Lewin, M.R. Poorly differentiated colorectal carcinoma with invasion restricted to lamina propria (intramucosal carcinoma): A follow-up study of 15 cases / M.R. Lewin, H. Fenton, A.L. Burkart [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1882–1886.
152. Li, M.M. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists / M.M. Li, M. Datto, E.J. Duncavage [et al.] // *J. Mol. Diagn.* – 2017. – Vol. 19. – P. 4–23.
153. Liebig, C. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer / C. Liebig, G. Ayala, J. Wilks [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5131–5137.
154. Lièvre, A. *KRAS* mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer / A. Lièvre, J.B. Bachet, D. le Corre [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 3992–3995.
155. Lindblom, A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers / A. Lindblom // *Curr. Opin. Oncol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 63–69.
156. Lipton, L. The multiple colorectal adenoma phenotype and *MYH*: A base excision repair gene / L. Lipton, I. Tomlinson // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 633–638.
157. Loeb, L.A. Microsatellite instability: Marker of a mutator phenotype in cancer / L.A. Loeb // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 5059–5063.
158. Loughrey, M.B. Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer / M.B. Loughrey, Ph. Quirke, N.A. Shepherd. – London : Royal College of Pathologists (UK), 2017. – 62 p.
159. Loupakis, F. PTEN expression and *KRAS* mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer / F. Loupakis, L. Pollina, I. Stasi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, No. 16. – P. 2622–2629.

160. Lugli, A. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 / A. Lugli, R. Kirsch, Yo. Ajioka [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2017. – Vol. 30, No. 9. – P. 1299–1311.
161. Lugli, A. Tumour budding: A promising parameter in colorectal cancer / A. Lugli, E. Karamitopoulou, I. Zlobec // *Br. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 106, No. 11. – P. 1713–1717.
162. Lynch, H.T. Hereditary colorectal cancer / H.T. Lynch, A. de la Chapelle // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 919–932.
163. Makino, T. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: report of eight cases and review of 154 Japanese cases / T. Makino, T. Tsujinaka, H. Mishima [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53. – P. 845–849.
164. Märkl, B. Methylene blueassisted lymph node dissection in colon specimens: a prospective, randomized study / B. Märkl, T.G. Kerwel, H.G. Jähnig [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 130. – P. 913–919.
165. McGregor, D.K. Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite instability / D.K. McGregor, T.T. Wu, A. Rashid [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 712–718.
166. Melling, N. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer / N. Melling, C.M. Kowitz, R. Simon [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 69, No. 3. – P. 209–214.
167. Mitrovic, B. Tumor bidding in colorectal carcinoma: Time to take notice / B. Mitrovic, D.F. Schaeffer, R.H. Riddell, R. Kirsch // *Modern Pathology.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1315–1325.
168. Montgomery, E.A. Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Vol. 2, Neoplastic. / E.A. Montgomery, L. Voltaggio. – 2<sup>nd</sup> ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; Wolters Kluwer, 2012. – 328 p.

169. Morodomi, T. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer / T. Morodomi, H. Isomoto, K. Shirouzu [et al.] // Cancer. – 1989. – Vol. 63, No. 3. – P. 539–543.
170. Morris, M. Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer / M. Morris, C. Platell, B. de Boer [et al.] // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, No. 7. – P. 866–871.
171. Nakamura, T. Tumor budding as an index identify high-risk patients with stage II colon cancer / T. Nakamura, H. Mitomi, H. Kanazawa [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2008. – Vol. 51, No. 5. – P. 568–572.
172. Nelson, H. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery / H. Nelson, N. Petrelli, A. Carlin [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 583–596.
173. Nivatvongs, S. The risk of lymph node metastasis and colorectal polyps with invasive carcinoma / S. Nivatvongs, A. Rojanasakul, H.M. Reiman [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 1991. – Vol. 34. – P. 323–328.
174. Nosho, K. *PIK3CA* mutation in colorectal cancer: Relationship with genetic and epigenetic alterations / K. Nosho, T. Kawasaki, M. Ohnishi [et al.] // Neoplasia. – 2008. – Vol. 10, No. 6. – P. 534–541.
175. Nugent, K.P. Solitary juvenile polyps: Not a marker for subsequent malignancy / K.P. Nugent, I.C. Talbot, S.V. Hodgson [et al.] // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 105. – P. 698–700.
176. Odze, R.D. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis / R.D. Odze, F.A. Farraye, J.L. Hecht [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – P. 534–541.
177. Ogino, S. *PIK3CA* mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer / S. Ogino, K. Nosho, G.J. Kirkner [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, No. 9. – P. 1477–1484.

178. Ogino, S. Predictive and prognostic roles of *BRAF* mutation in stage III colon cancer: Results from intergroup trial CALGB 89803 / S. Ogino, K. Shima, J.A. Meyerhardt [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – P. 890–900.
179. Ogino, S. Sensitive sequencing method for *KRAS* mutation detection by pyrosequencing / S. Ogino, T. Kawasaki, M. Brahmandam [et al.] // J. Mol. Diagn. – 2005. – Vol. 7. – P. 413–421.
180. Ouchi, K. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis / K. Ouchi, T. Sugawara, H. Ono [et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 78, No. 11. – P. 2313–2317.
181. Pap, Z. Changes in immunoexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas / Z. Pap, I.Á. Ilyés, S.L. Mocan [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2015. – Vol. 56, No. 4. – P. 1389–1396.
182. Papagiorgis, P.C. Segmental distribution of some common molecular markers for colorectal cancer: influencing factors and potential implications / P.C. Papagiorgis // Tumor Biol. – 2016. – Vol. 37, No. 5. – P. 5727–5734.
183. Papapolychroniadis, C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis / C. Papapolychroniadis // Tech. Coloproctol. – 2004. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 7–9.
184. Pasche, B. Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment / B. Pasche, M. Mulcahy, A.B. Benson 3<sup>rd</sup> // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16. – P. 331–345.
185. Peng, L. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature / L. Peng, Y. Zhou, Y. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 3. – P. e58891.
186. Planchard, D. Egfr-independent mechanisms of acquired resistance to azd9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients / D. Planchard, Y. Loriot, F. Andre [et al.] // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26. – P. 2073–2078.

187. Prahallad, A. Unresponsiveness of colon cancer to *BRAF* (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR / A. Prahallad, C. Sun, S. Huang [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 483, No. 7387. – P. 100–103.
188. Pyo, J.S. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in colorectal cancer: A meta-analysis / J.S. Pyo, G. Kang, K. Park // *Int. J. Biol. Markers*. – 2016. – Vol. 31, No. 4. – P. e389–e394.
189. Radu, O.M. Challenging cases encountered in colorectal cancer screening for Lynch syndrome reveal novel findings: nucleolar MSH6 staining and impact of prior chemoradiation therapy / O.M. Radu, M.N. Nikiforova, L.M. Farkas, A.M. Krasinskas // *Hum. Pathol.* – 2011. – Vol. 42, No. 9. – P. 1247–1258.
190. Rajagopalan, H. Tumorigenesis: *RAF/RAS* oncogenes and mismatch-repair status / H. Rajagopalan, A. Bardelli, C. Lengauer [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – P. 934.
191. Ramirez, M. Management of the malignant polyp / M. Ramirez, S. Schierling, H.T. Papaconstantinou [et al.] // *Clin. Colon Rectal Surg.* 2008. – Vol. 21. – P. 286–290.
192. Razali, N.M. Power comparisons of Shapiro–Wilk, Kolmogorov–Smirnov, Lilliefors and Anderson–Darling tests / N.M. Razali, Y.B. Wah, M. Sciences // *J. Stat. Model. Anal.* – 2011. – Vol. 2, No. 1. – P. 21–33.
193. Rogers, A.C. Prognostic significance of tumor budding in rectal cancer biopsies before neoadjuvant therapy / A.C. Rogers, D. Gibbons, A.M. Hanly [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2014. – Vol. 27, No. 1. – P. 156–162.
194. Rossini, D. Rechallenge with cetuximab + irinotecan in 3rd-line in RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with acquired resistance to 1st-line cetuximab+irinotecan: the phase II CRICKET study by GONO / D. Rossini, D. Santini, C. Cremolini [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1–12.
195. Roy, P. Reporting of tumor budding in colorectal adenocarcinomas using  $\times 40$  objective: A practical approach for resource constrained set-ups / P. Roy,

- J. Datta, M. Roy [et al.] // Indian J. Cancer. – 2017. – Vol. 54, No. 4. – P. 640–645.
196. Rubin, P.H. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps / P.H. Rubin, S. Friedman, N. Harpaz [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 1295–1300.
  197. Rudra, K.M. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: Still debating and unresolved issues / K.M. Rudra, A.M. Charles // Colorectal Cancer. – 2013. – Vol. 2, No. 6. – P. 573–584.
  198. Samar, A. Correlation between tumor budding, microvascular density, and  $\beta$ -catenin expression in colorectal carcinoma / A. Samar, M. Amira, A. Heba // Egyptian Journal of Pathology. – 2016. – Vol. 36, No. 1. – P. 108–114.
  199. Samowitz, W.S. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers / W.S. Samowitz, C. Sweeney, J. Herrick [et al.] // Cancer Res. 2005. – Vol. 65. – P. 6063–6069.
  200. Sampson, J.R. *MUTYH*-associated polyposis / J.R. Sampson, N. Jones // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23. – P. 209–218.
  201. Sartore-Bianchi, A. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer / A. Sartore-Bianchi, F. Di Nicolantonio, M. Nichelatti [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, No. 10. – P. e7287.
  202. Schneider, R. Lynch syndrome: Clinical, pathological, and genetic insights / R. Schneider, C. Schneider, M. Kloor [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2012. – Vol. 397. – P. 513–525.
  203. Sen, A. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas / A. Sen, S. Mitra, R.N. Das [et al.] // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2015. – Vol. 58, No. 2. – P. 158–162.
  204. Sepulveda, A.R. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer / A.R. Sepulveda, S.R. Hamilton, C.J. Allegra [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2017. – Vol. 141. – P. 625–657.

205. Shih-Ching, Chang. Lymphovascular invasion determines the outcome of stage I colorectal cancer patients / Shih-Ching Chang, Chun-Chi Lin, Huann-Sheng Wang [et al.] // *Formosan Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 45. – P. 141–145.
206. Shih, I.M. Top-down morphogenesis of colorectal tumors / I.M. Shih, T.L. Wang, G. Traverso [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. – 98. P. 2640–2645.
207. Shomaf, M. Cyclooxygenase-2 (COX2) gene polymorphisms and the risk of sporadic colorectal cancer and polyps among Jordanian population / M. Shomaf, A.L. Yousef, N. Ababna, Y. Bobali // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 26, No. 2. – P. 154–158.
208. Sinicrope, F.A. Molecular pathways: Microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications / F.A. Sinicrope, D.J. Sargent // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1506–1512.
209. Snover, D.C. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis / D.C. Snover, D.J. Ahnen, R.W. Burt [et al.] // *WHO Classification of Tumors of the Digestive System* / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise (eds.). – Lyon : IARC Press, 2010. – P. 160–165.
210. Snover, D.C. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept / D.C. Snover, J.R. Jass, C. Fenoglio-Preiser [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 124. – P. 380–391.
211. Snover, D.C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma / D.C. Snover // *Hum. Pathol.* 2011. – Vol. 42. – P. 1–10.
212. Stoffel, E. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome / E. Stoffel, B. Mukherjee, V.M. Raymond [et al.] // *Gastroenterology*. 2009. – Vol. 137. – P. 1621–1627.
213. Tanaka, M. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T<sub>3</sub> colon cancer /

- M. Tanaka, Y. Hashiguchi, H. Ueno [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46, No. 8. – P. 1054–1059.
214. Tang, L.H. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum / L.H. Tang, Berlin J., Branton Ph. [et al.]. – College of American Pathologists, 2016. – 28 p. – URL: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols)
  215. Teixeira, F. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? / F. Teixeira, E.H. Akaishi, A.Z. Ushinohama [et al.] // World J. Emergency Surg. – 2015. – Vol. 10, No. 1. – P. 1186–1191.
  216. Thirunavukarasu, P. Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis / P. Thirunavukarasu, M. Sathaiah, S. Singla [et al.] // Int. J. Oncol. – 2010. – Vol. 37. – P. 901–907.
  217. TNM Classification of Malignant Tumors / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind (eds.). – New-York : Wiley Blackwell, 2017. – 208 p.
  218. Torlakovic, E. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps / E. Torlakovic, E. Skovlund, D.C. Snover [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 65–81.
  219. Tsai, C.J. Small colorectal polyps: Histopathology and clinical significance / C.J. Tsai, D.K. Lu // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. – P. 988–994.
  220. Tuffaha, M.S.A. Immunohistochemistry in tumor diagnostics / Muin S.A. Tuffaha, H. Guski, G. Kristiansen. – Switzerland : Springer International Publishing AG, 2018. – 264 p.
  221. Ueno, H. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, No. 2. – P. 385–394.
  222. Ueno, H. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer / H. Ueno, J. Murphy, J.R. Jass [et al.] // Histopathology. – 2002. – Vol. 40, No. 2. – P. 127–132.

223. Umar, A. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability / A. Umar, C.R. Boland, J.P. Terdiman [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2004. – Vol. 96, No. 4. – P. 261–268.
224. Van Hattem, W.A. Large genomic deletions of *SMAD4*, *BMPRI1A* and *PTEN* in juvenile polyposis / W.A. van Hattem, L.A. Brosens, W.W. de Leng [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P. 623–627.
225. Van Lier, M.G. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations / M.G. Van Lier, A. Wagner, E.M. Mathus-Vliegen [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1258–1264.
226. Van Wyk, H.C. The role of tumor budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: A systematic review / H.C. Van Wyk, J. Park, C. Roxburgh [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2015. Vol. 41, No. 2. – P. 151–159.
227. Vasen, H.F. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC / H.F. Vasen, P. Watson, J.P. Mecklin [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 1453–1456.
228. Verhulst, J. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Verhulst, L. Ferdinande, P. Demetter [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2012. – Vol. 65. – P. 381–388.
229. Voorneveld, P.W. A meta-analysis of SMAD4 immunohistochemistry as a prognostic marker in colorectal cancer / P.W. Voorneveld, R.J. Jacobs, L.L. Kodach, J.C. Hardwick // Transl. Oncol. – 2015. – Vol. 8, No. 1. – P. 18–24.
230. Vu, H.T. Individuals with sessile serrated polyps express an aggressive colorectal phenotype / H.T. Vu, R. Lopez, A. Bennett [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2011. – Vol. 54. – P. 1216–1223.

231. Wang, H. The clinical significance of fat clearance lymph node harvest for invasive rectal adenocarcinoma following neoadjuvant therapy / H. Wang, B. Safar, S.D. Wexner [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2009. – Vol. 52. – P. 1767–1773.
232. Wang, H.L. *KRAS* mutation testing in human cancers: the pathologist's role in the era of personalized medicine / H.L. Wang, J. Lopategui, M.B. Amin [et al.] // *Adv. Anat. Pathol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 23–32.
233. Wang, J. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A meta-analysis / J. Wang, X. Guo, J. Zhang [et al.] // *Yonsei Med. J.* 2013. – Vol. 54, No. 6. P. – 1353–1361.
234. Wang, L.M. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> colorectal cancer / L.M. Wang, D. Kevans, H. Mulcahy [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2009. – Vol. 33, No. 1. – P. 134–141.
235. Weisenberger, D.J. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with *BRAF* mutation in colorectal cancer / D.J. Weisenberger, K.D. Siegmund, M. Campan [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 787–793.
236. Werling, R.W. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: An immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas / R.W. Werling, H. Yaziji, C.E. Bacchi [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 303–310.
237. WHO Classification of tumors of the digestive system / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise (eds.). – Lion : IARC Press, 2010. – 417 p.
238. Winawer, S.J. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: The National Polyp Study Workgroup / S.J. Winawer, A.G. Zauber, M.N. Ho [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1977–1981.
239. Wong, N.A. Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel / N.A. Wong, L.P. Hunt, M.R. Novelli [et al.] // *Histopathology.* – 2009. – Vol. 55. – P. 63–66.

240. Wu, T.T. Dysplasia and dysregulation of proliferation in foveolar and surface epithelia of fundic gland polyps from patients with familial adenomatous polyposis / T.T. Wu, S. Kornacki, A. Rashid [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 293–298.
241. Wu, S.W. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a metaanalysis / S.W. Wu, C.C. Ma, W.H. Li // *Diagn. Pathol.* – 2015. – Vol. 10. doi: 10.1186/s13000-015-0380-3.
242. Xu, G. Prognosis and progression of ESCC patients with perineural invasion / G. Xu, F. Feng, Z. Liu [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. – Article No.: 43828.
243. Yang, Y. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: A meta-analysis / Y. Yang, X. Huang, J. Sun [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – Vol. 19, No. 6. – P. 1113–1122.
244. Yasuda, K. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection / K. Yasuda, M. Inomata, A. Shiraishi [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol. 50, No. 9. – P. 1370–1376.
245. Yim, K. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma / K. Yim, D.D. Won, I.K. Lee [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, No. 32. – P. 5936–5944.
246. Zauber, A.G. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths / A.G. Zauber, S.J. Winawer, M.J. O'Brien [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 687–696.
247. Zlobec, I. Role of APAF-1, E-cadherin and peritumoral lymphocytic infiltration in tumour budding in colorectal cancer / I. Zlobec, A. Lugli, K. Baker [et al.] // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 212, No. 3. – P. 260–268.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Общая характеристика материала исследования

Таблица 11

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
1	Ж	56	С 18.0	АдКМК	НЕТ	МЕНЕЕ 5
2	М	65	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
3	Ж	65	С 20	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
4	Ж	65	С 18.7	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
5	Ж	65	С 20	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
6	Ж	64	С 18.0	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
7	М	70	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
8	Ж	44	С 18.4	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
9	Ж	59	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
10	М	73	С 18.3	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
11	Ж	46	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
12	М	58	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
13	М	56	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
14	Ж	62	С 18.6	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
15	Ж	73	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
16	Ж	77	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
17	Ж	72	С 20	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
18	Ж	73	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
19	Ж	71	С 18.2	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
20	М	44	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
21	Ж	40	С 20	АдКМК	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
22	Ж	69	С 18.2	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
23	Ж	67	С 18.6	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
24	Ж	80	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
25	М	70	С 18.0	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
26	М	69	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
27	М	53	С 18.4	АдКМК	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
28	М	76	С 18.5	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
29	М	73	С 20	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
30	М	62	С 18.6	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
31	Ж	41	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
32	М	65	С 18.4	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
33	М	54	С 18.2	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
34	Ж	70	С 18.7	АдКGII	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
35	Ж	70	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
36	Ж	74	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
37	М	78	С 18.3	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
38	Ж	57	С 20	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
39	Ж	67	С 18.0	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
40	Ж	73	С 18.4	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
41	М	39	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
42	Ж	77	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
43	Ж	66	С 18.7	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
44	Ж	53	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
45	Ж	70	С 18.3	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
46	М	48	С 20	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
47	Ж	73	С 18.2	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
48	М	70	С 20	АдкGIII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
49	Ж	78	С 20	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
50	Ж	55	С 18.7	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
51	М	56	С 18.5	АдкGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
52	Ж	80	С 18.0	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
53	М	70	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
54	М	35	С 18.0	АдкМК	НЕТ	МЕНЕЕ 5
55	Ж	65	С 18.7	АдкМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
56	Ж	53	С 18.7	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
57	Ж	63	С 18.0	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
58	М	61	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
59	Ж	72	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
60	М	84	С 20	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
61	М	74	С 20	АдкGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
62	Ж	69	С 18.2	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
63	Ж	57	С 18.7	АдкМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
64	Ж	88	С 18.0	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
65	М	70	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
66	М	82	С 18.7	АдкGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
67	Ж	79	С 20	АдкGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
68	М	71	С 20	АдкGII	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
69	М	73	С 20	АдкGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
70	Ж	77	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
71	Ж	75	С 18.2	АдкМК	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
72	М	82	С 18.7	АдкМК	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
73	Ж	66	С 18.0	АдкGII	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
74	Ж	70	С 18.3	АдкGII	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
75	М	39	С 20	АдкGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
76	Ж	77	С 20	АдкGIII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
77	Ж	62	С 20	АдкGIII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
78	Ж	60	С 20	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
79	Ж	69	С 20	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
80	Ж	56	С 18.7	АдкGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
81	Ж	72	С 18.0	АдкGII	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
82	Ж	76	С 18.4	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
83	М	52	С 18.2	АдкGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
84	М	51	С 18.2	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
85	Ж	55	С 18.2	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
86	Ж	72	С 18.3	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
87	Ж	70	С 20	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
88	М	54	С 20	АдКМК	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
89	Ж	76	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
90	М	72	С 18.7	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
91	Ж	59	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
92	Ж	79	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
93	М	70	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
94	М	72	С 18.2	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
95	М	52	С 18.7	АдКМК	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
96	М	59	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
97	М	72	С 18.2	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
98	М	80	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
99	Ж	66	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
100	Ж	73	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
101	Ж	62	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
102	М	61	С 18.0	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
103	Ж	74	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
104	Ж	74	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
105	Ж	75	С 18.3	АдКМК	НЕТ	МЕНЕЕ 5
106	Ж	62	С 20	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
107	М	62	С 20	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
108	Ж	76	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
109	М	63	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
110	М	70	С 18.6	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
111	М	58	С 20	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
112	М	35	С 18.7	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
113	Ж	79	С 18.7	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
114	М	65	С 20	АдКGIII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
115	Ж	69	С 18.2	АдКМК	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
116	М	64	С 20	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
117	Ж	60	С 18.3	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
118	Ж	60	С 18.0	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
119	М	75	С 18.2	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
120	Ж	73	С 18.7	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
121	М	62	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
122	Ж	56	С 18.2	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
123	Ж	47	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
124	М	65	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
125	Ж	79	С 18.2	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
126	М	73	С 18.7	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
127	Ж	74	С 18.7	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
128	М	52	С 18.4	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
129	М	82	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
130	М	69	С 18.6	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
131	Ж	55	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
132	Ж	72	С 18.4	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
133	Ж	69	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
134	М	85	С 18.7	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
135	М	96	С 20	АдКГИ	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
136	Ж	91	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
137	М	80	С 20	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
138	Ж	59	С 20	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
139	М	64	С 20	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
140	М	63	С 18.2	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
141	Ж	71	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
142	Ж	62	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
143	М	50	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
144	М	61	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
145	Ж	69	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
146	Ж	71	С 18.7	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
147	Ж	61	С 18.2	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
148	Ж	70	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
149	Ж	68	С 18.0	АдКГИ	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
150	Ж	73	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
151	М	43	С 18.4	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
152	Ж	76	С 18.4	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
153	Ж	67	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
154	Ж	66	С 18.3	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
155	Ж	58	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
156	Ж	68	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
157	Ж	78	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
158	Ж	72	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
159	М	75	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
160	М	70	С 20	АдКГИ	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
161	Ж	73	С 18.0	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
162	Ж	61	С 18.7	АдКГИ	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
163	М	65	С 18.3	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
164	Ж	63	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
165	М	65	С 18.5	АдКГИ	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
166	М	52	С 18.2	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
167	М	59	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
168	М	80	С 18.4	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
169	Ж	77	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
170	Ж	71	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
171	Ж	61	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
172	М	53	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
173	М	63	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
174	М	55	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
175	М	72	С 18.3	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
176	Ж	78	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
177	Ж	63	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
178	М	57	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
179	Ж	53	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
180	М	58	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
181	Ж	83	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
182	Ж	63	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
183	Ж	80	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
184	М	64	С 18.3	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
185	М	62	С 18.0	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
186	М	72	С 18.6	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
187	М	74	С 18.7	АдКГИ	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
188	Ж	70	С 18.3	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
189	Ж	75	С 18.4	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
190	Ж	56	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
191	М	76	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
192	Ж	70	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
193	М	64	С 18.3	АдКГИ	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
194	Ж	77	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
195	Ж	79	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
196	М	74	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
197	М	64	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
198	М	75	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
199	Ж	74	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
200	Ж	79	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
201	Ж	68	С 18.6	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
202	Ж	64	С 20	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
203	Ж	74	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
204	Ж	78	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
205	М	70	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
206	Ж	76	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
207	М	77	С 18.4	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
208	М	34	С 18.0	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
209	Ж	85	С 18.2	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
210	М	61	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	МЕНЕЕ 5
211	Ж	73	С 18.7	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5
212	Ж	80	С 20	АдКГИ	НЕТ	БОЛЕЕ 5

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
213	М	77	С 18.3	АдКGIII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
214	Ж	52	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
215	Ж	77	С 18.0	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
216	Ж	71	С 20	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
217	Ж	75	С 18.6	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
218	Ж	78	С 18.5	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
219	М	65	С 18.7	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
220	Ж	80	С 18.0	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
221	Ж	56	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
222	Ж	64	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
223	Ж	67	С 18.6	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
224	М	59	С 18.7	АдКМК	НЕТ	МЕНЕЕ 5
225	Ж	70	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
226	Ж	72	С 18.5	АдкGI	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
227	Ж	67	С 20	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
228	Ж	55	С 20	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
229	Ж	68	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
230	М	74	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
231	Ж	56	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
232	Ж	64	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
233	Ж	78	С 18.2	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
234	Ж	77	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
235	Ж	70	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
236	М	73	С 18.2	АдКGIII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
237	М	73	С 20	АдКGIII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
238	Ж	77	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
239	Ж	63	С 20	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
240	Ж	76	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
241	М	73	С 18.2	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
242	Ж	65	С 18.7	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
243	М	49	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
244	М	73	С 20	АдКGII	ЕСТЬ	БОЛЕЕ 5
245	М	81	С 18.0	АдКМК	НЕТ	МЕНЕЕ 5
246	Ж	70	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
247	М	74	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
248	М	73	С 18.7	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
249	Ж	51	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
250	Ж	56	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
251	Ж	66	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
252	М	75	С 18.3	АдКМК	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
253	М	78	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
254	Ж	65	С 18.2	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
255	М	43	С 18.5	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5

№	Пол	Возраст, лет	Код МКБ-10	Опухоль*	Почкование, есть/нет	Выживаемость, лет**
256	Ж	78	С 18.2	АдКМК	НЕТ	МЕНЕЕ 5
257	Ж	66	С 20	АдКGIII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
258	Ж	57	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
259	М	47	С 18.5	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
260	Ж	72	С 18.2	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
261	М	76	С 20	АдКМК	НЕТ	БОЛЕЕ 5
262	Ж	73	С 18.0	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
263	М	57	С 20	АдКМК	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
264	М	79	С 18.7	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
265	М	61	С 18.0	АдКGII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
266	М	73	С 20	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
267	Ж	57	С 20	АдкGI	НЕТ	МЕНЕЕ 5
268	Ж	51	С 20	АдКGIII	НЕТ	МЕНЕЕ 5
269	Ж	56	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
270	М	62	С 20	АдкGI	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
271	Ж	60	С 18.6	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
272	М	62	С 20	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
273	Ж	70	С 18.4	АдКGIII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
274	Ж	74	С 18.7	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
275	М	76	С 18.0	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
276	Ж	59	С 18.6	АдКGII	НЕТ	БОЛЕЕ 5
277	Ж	58	С 18.7	АдКGII	ЕСТЬ	МЕНЕЕ 5
278	М	66	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
279	М	74	С 18.6	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5
280	Ж	79	С 20	АдкGI	НЕТ	БОЛЕЕ 5

\* АдК – аденокарцинома, G – Grade (степень гистологической зрелости), АдКМК – аденокарцинома с муцинозным компонентом (низкодифференцированная – GIII).

\*\* Цензурированные наблюдения учитывались как «выживаемость более 5 лет»