

Для цитирования: Васильченко Н.Г., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Потемкин Д.С., Полуэктов С.И., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солдатова К.И., Максимов А.Ю., Кит О.И., Сидоренко Ю.С. Современные схемы лучевой терапии и биомаркеры радиорезистентности опухолевых клеток прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 105–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-105-113.

For citation: Vasilchenko N.G., Kutilin D.S., Timoshkina N.N., Potemkin D.S., Poluektov S.I., Gusareva M.A., Kosheleva N.G., Soldatova K.I., Maximov A.Yu., Kit O.I., Sidorenko Yu.S. Modern radiotherapy regimens and biomarkers of radioresistant rectal tumor cells. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 105–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-105-113

## СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И БИОМАРКЕРЫ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.Г. Васильченко, Д.С. Кутилин, Н.Н. Тимошкина, Д.С. Потемкин,  
С.И. Полуэктов, М.А. Гусарева, Н.Г. Кошелева, К.И. Солдатова,  
А.Ю. Максимов, О.И. Кит, Ю.С. Сидоренко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: k.denees@yandex.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – обобщение имеющихся данных о различных современных схемах (протоколах) лучевой терапии и их эффективности, а также известных в настоящее время маркерах радиорезистентности клеток. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed и Cochrane Library, анализировались публикации с 1984 по 2019 г., 60 из которых были использованы для написания данного обзора. **Результаты.** Рак прямой кишки является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований, и за последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости в экономически развитых странах всего мира. В России рак прямой кишки занимает одну из ведущих позиций и в настоящее время по числу диагностированных случаев и числу умерших пациентов уступает лишь таким заболеваниям, как рак легкого, рак желудка и рак молочной железы. Основным эффективным методом лечения рака прямой кишки, признанным как во всем мире, так и в России, остается выполнение предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством. Однако на практике имеются случаи отсутствия реакции у пациентов на предоперационную лучевую терапию, что связано с радиорезистентностью опухолевых клеток. В настоящее время разработаны различные схемы лучевой терапии, отличающиеся по частоте возникновения местных рецидивов, общей выживаемости и качеству жизни больных. Также известны и маркеры радиорезистентности клеток – генетические (изменение экспрессии генов и микро-РНК, мутации) и протеомные (изменение экспрессии белков), которые могут не только нести прогностическую ценность, но также использоваться в качестве мишеней при терапии. **Заключение.** Таким образом, основная проблема, в которой заключается низкий ответ опухолей прямой кишки на различные схемы лучевой терапии, – радиорезистентность опухолевых клеток. И хотя ряд молекулярных биомаркеров был предложен в качестве предикторов ответа на лучевую терапию, на данный момент ни один из них не вошел в клиническую практику. Для создания эффективной панели молекулярных биомаркеров и улучшения персонафицированной помощи при раке прямой кишки требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, биомаркеры, лучевая терапия, радиорезистентность.

## MODERN RADIOTHERAPY REGIMENS AND BIOMARKERS OF RADIORESISTANT RECTAL TUMOR CELLS

N.G. Vasilchenko, D.S. Kutilin, N.N. Timoshkina, D.S. Potemkin,  
S.I. Poluektov, M.A. Gusareva, N.G. Kosheleva, K.I. Soldatova,  
A.Yu. Maximov, O.I. Kit, Yu.S. Sidorenko

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia  
63, 14 Line Street, Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: k.denees@yandex.ru

### Abstract

**Purpose of the study:** a review of available data on various modern radiation therapy regimens and their effectiveness, as well as currently known markers of tumor radioresistance. **Material and Methods.** We analyzed relevant publications available in the PubMed and Cochrane Library databases between 1984 and 2019, 60 of which were used to write this review. **Results.** Rectal cancer is one of the most common cancers worldwide. Over the past decade, there has been a significant increase in the incidence of rectal cancer in economically developed countries. In Russia, colorectal cancer is the third most common cancer after lung, gastric and breast cancers. Preoperative radiation therapy followed by surgery is the preferred treatment method for rectal cancer. However, there are cases with no response to preoperative radiation therapy due to tumor cell radioresistance. Various radiotherapy regimens have been developed, differing in their effectiveness: the frequency of local recurrences, overall survival rate and quality of life of patients. Cell radioresistance markers are also known. Among them, there are genetic markers (changes in gene expression and micro-RNA, mutations) and proteomic markers (changes in protein expression), which can carry not only predictive value, but also be used as targets for therapy. **Conclusion.** Radioresistance is the major factor leading to the failure of radiotherapy and poor prognosis in patients with rectal cancer. At present, no molecular biomarkers for radiotherapy response prediction are in routine clinical use. Further research is needed to create an effective panel of molecular biomarkers and to improve personalized care for rectal cancer.

**Key words:** rectal cancer, biomarkers, radiation therapy, radioresistance.

### Введение

В настоящее время в мире рак толстой и прямой кишки занимает 4-е место по числу смертей среди всех онкологических заболеваний. По данным ВОЗ, в 2018 г. данные нозологии стали причиной смерти 10,9 % из всех онкологических больных мужчин и 9,5 % онкологических больных женщин. Рассматривая рак прямой кишки (РПК), стоит отметить, что в 2018 г. было зарегистрировано 704 376 новых случаев РПК по всему миру (3,9 % от всех случаев диагностирования онкологических заболеваний) и 310 394 смерти от рака прямой кишки (3,2 %) [1]. Данная нозология наиболее характерна для развитых и активно развивающихся стран. В 2018 г. наиболее часто РПК диагностировался у жителей Восточной Европы (у мужчин – 16,9 новых случаев на 100 000, у женщин – 9,0 новых случаев на 100 000).

Поиск новых методов лечения рака прямой кишки является одним из актуальных вопросов современной онкологии. Лучевая терапия (ЛТ) при раке прямой кишки играет важную роль как в облегчении симптомов, так и в локальном контроле заболевания. Использование ЛТ исторически было ограничено в случаях рецидива у тех пациентов, которые ранее получали высокодозное облучение. Напротив, ЛТ может играть роль в увеличении

доли пациентов, ранее не подвергшихся облучению и потенциально пригодных для радикальных операций [2].

Сегодняшние тщательные предоперационные исследования и множество вариантов лечения фактически приводят к слишком большому количеству переменных в процессе принятия решений, с которыми не может справиться ни один хирург, именно поэтому необходимо, чтобы принятие решений о тактике лечения осуществлялось междисциплинарными командами (радиологами, хирургами, генетиками и др.) [3]. Современное лечение рака прямой кишки с применением лучевой терапии имеет несколько вариантов [4]:

1. Предоперационная лучевая терапия:

– короткий курс с последующей немедленной операцией. Показан при более поздних стадиях опухолевого процесса (30–40 % случаев), в этом случае предполагаемый риск рецидива при хирургическом вмешательстве без лучевой терапии слишком высок, при применении короткого курса ЛТ он будет снижен на 50–70 %;

– продолжительный курс с задержкой перед операцией для уменьшения опухоли. Данный подход наиболее часто применяется для пациентов пожилого возраста с распространённым опухолевым процессом (25–30 % случаев).

2. Постоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ).

3. Предоперационная химиолучевая терапия.

Помимо проблемы местного рецидива, было показано, что значительная часть пациентов после радикальных операций по поводу рака прямой кишки серьезно страдала и от длительности пребывания в стационаре. Так, по данным ретроспективного анализа, проведенного по материалам госпитальных регистров в центральной Швеции, было показано, что в среднем у 38 % пациентов возникала недостаточность анастомоза [5]. Эти неудовлетворительные непосредственные результаты послужили основанием для ряда исследований по всему миру, целью которых было определение оптимального подхода к лечению рака прямой кишки.

### **Короткий или продолжительный курс лучевой терапии?**

Использование той или иной формы предоперационной ЛТ стало стандартом для лечения рака прямой кишки. Методика обычно используется либо в виде короткого курса (СОД 25 Гр, фракциями по 5 Гр в течение 1 нед) [6] либо в виде длительного курса лечения (СОД 50,4 Гр, по 1,8 Гр в течение 5,5 нед в сочетании с химиотерапией (ХТ) на основе 5-фторурацила). При кратковременной ЛТ операция чаще всего проводится в течение недели после прекращения лечения. При длительном облучении операция откладывается на 4–8 нед после завершения ХЛТ. Подобный подход приводит к полной резектабельности опухоли у 80 % пациентов, первоначально не подлежащих хирургическому лечению [7].

Эти методики предоперационной ЛТ ориентированы на одинаковые целевые объемы, но различаются по дозе, фракционированию, применению адьюванта и времени до хирургического вмешательства. Например, краткосрочный курс лечения – это североевропейские протоколы лечения, а длительный курс терапии – североамериканские протоколы лечения. Однако цели применения краткосрочной и долгосрочной терапии отличаются. Краткосрочное облучение обеспечивает исключительный локальный контроль и хорошо себя показывает на более ранних стадиях по сравнению с длительным курсом ЛТ, который применяется для локализации распространенного опухолевого процесса, а также для уменьшения негативных последствий лучевой терапии [4].

### **До- или послеоперационная радиотерапия**

Протоколы лечения рака прямой кишки продолжают совершенствоваться, и вместе с этим меняется роль лучевой терапии. Схемы лечения часто зависят от стадии заболевания, результатов визуализации или хирургической патологии. Использование лучевой терапии в различных схемах лечения купирует симптомы у 80 % пациентов с метастазами [8].

В литературе имеется большое количество данных, подтверждающих эффективность предоперационной лучевой терапии по сравнению с послеоперационным облучением. В частности, 2 крупных рандомизированных исследования, проведенных в Упсале и в Германии, показали, что частота местных рецидивов и уровень токсичности меньше при предоперационной лучевой терапии [9]. При метаанализе 14 рандомизированных исследований, сравнивающих предоперационную ЛТ с радикальной операцией, продемонстрировано значительное снижение вероятности смерти и местного рецидива – на 16 и 51 % соответственно [10]. В другом исследовании было продемонстрировано, что предоперационная ХЛТ может повысить резектабельность и вероятность достижения резекции R0 с 26 % до 43–50 % [11]. Комбинированный эффект предоперационного химиолучевого лечения у пациентов, не подвергавшихся облучению, с рецидивным раком прямой кишки и резекцией R0 может увеличить 3-летнюю локальную выживаемость без прогрессирования заболевания на 20 % [12]. Масштабный метаанализ, проведенный по данным нескольких рандомизированных исследований, показывает те же результаты: дооперационное облучение лучше, чем послеоперационная ЛТ [13].

В «Стокгольмском исследовании» оценивали предоперационную ЛТ при операбельном раке прямой кишки у 849 пациентов в период с 1980 по 1986 г. Все рандомизированные пациенты с операбельным раком прямой кишки получили либо предоперационную ЛТ, либо облучение сразу после операции. Отмечено значимое различие в частоте рецидивов у больных, получавших ЛТ и не получавших ЛТ, – 11 против 27 % соответственно ( $p < 0,001$ ) [14]. Авторы считают, что улучшение показателей выживаемости отражает влияние предоперационной ЛТ на частоту местных рецидивов.

В «Голландском исследовании» были проанализированы результаты лечения 1861 пациента. При этом в группе с предоперационной ЛТ было выявлено снижение частоты местных рецидивов (2,4 % против 8,2 % соответственно;  $p < 0,001$ ), что подтвердило преимущества кратковременной методики облучения. Преимущество предоперационной лучевой терапии сохранялось в течение 12-летнего наблюдения (5 % против 11 % соответственно;  $p < 0,0001$ ) [15].

### **Радиорезистентность опухолевых клеток как фактор снижения частоты успешных случаев лечения рака прямой кишки**

Несмотря на то, что применение предоперационной лучевой терапии позволяет значительно снизить риск местного рецидива [9, 16], лишь в 10–30 % случаев удается достичь полного ответа опухоли на облучение [17, 18]. Большая роль в недостаточной эффективности лучевой терапии отводится радиорезистентности опухолевых клеток. По данным ряда

**Молекулярные маркеры радиорезистентности опухолевых клеток**

Маркер	Уровень экспрессии	Функции немутантной формы генного продукта	Прогностическая или предсказательная ценность маркера
TS [24]	Сверхэкспрессия	Пиримидиновый метаболизм	Неблагоприятный прогностический маркер
P53 [28, 34]	Сверхэкспрессия	Контроль топологии ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
ERCC1 [43]	Сверхэкспрессия	Восстановление аддуктов платиновых ДНК-агентов	Неблагоприятный прогностический маркер
HER-2 [44]	Сверхэкспрессия	Клеточная сигнальная трансдукция	Благоприятный прогностический маркер
PD-L1 [45]	Сверхэкспрессия	Иммунный чекпоинт	Неблагоприятный прогностический маркер
PTEN [46]	Отсутствие экспрессии	Фосфатазная активность	Неблагоприятный прогностический маркер
EGFR [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция пролиферации клеток	Неблагоприятный прогностический маркер
VEGF [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция роста сосудов	Неблагоприятный прогностический маркер
P21 [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция клеточного цикла	Неблагоприятный прогностический маркер
Bax [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция апоптоза	Неблагоприятный прогностический маркер
Bcl2 [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция апоптоза	Неблагоприятный прогностический маркер
Ki67 [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция пролиферации клеток	Неблагоприятный прогностический маркер
HIF1-a [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регулятор транскрипции ответа на гипоксию	Неблагоприятный прогностический маркер
NPTX-2 [47]	Снижение экспрессии	Формирование возбуждающего синапса	Благоприятный прогностический маркер
MMP-2,9,12 [20]	Увеличение экспрессии	Разрушение внеклеточного матрикса, ремодуляция тканей	Неблагоприятный прогностический маркер
PLEC1 [48]	Увеличение экспрессии	Поддержание механической целостности клеток, поддержание упругости тканей	Неблагоприятный прогностический маркер
HADHA [48]	Увеличение экспрессии	Бета-окисление длинноцепочечных жирных кислот	Неблагоприятный прогностический маркер
TKT [48]	Увеличение экспрессии	Участие в гликолизе	Неблагоприятный прогностический маркер
TAGLN [48]	Увеличение экспрессии	Кальций-независимое сокращение гладких мышц	Неблагоприятный прогностический маркер
XRCC2, 3 [49]	Увеличение экспрессии	Репарация двуниевых разрывов в ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
NF-κB [42]	Увеличение экспрессии	Контроль экспрессии генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла	Неблагоприятный прогностический маркер
HSD17B2 [50]	Увеличение экспрессии	Инактивация стероидных гормонов (андрогенов и эстрогенов)	Благоприятный прогностический маркер
HMGCS2 [50]	Увеличение экспрессии	Катализирует первую реакцию кетогенеза	Благоприятный прогностический маркер
VNN1 [51]	Увеличение экспрессии	Белки данного семейства участвуют в транспорте гематопозитических клеток	Неблагоприятный прогностический маркер
DSG3 [52]	Увеличение экспрессии	Клеточная адгезия	Неблагоприятный прогностический маркер
ATM [53]	Увеличение экспрессии	Фосфорилирует несколько ключевых белков, которые инициируют остановку клеточного цикла, запускают репарацию ДНК или апоптоз	Неблагоприятный прогностический маркер
MRE11 [53]	Сверхэкспрессия	Участие в гомологичной рекомбинации, обслуживание теломерных фрагментов, и репарации двойных разрывов ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
PLK1 [54]	Сверхэкспрессия	Участие в клеточном цикле	Неблагоприятный прогностический маркер
GOLPH3 [55]	Увеличение экспрессии	Играет ключевую роль в сортировке и модификации белков, экспортируемых из эндоплазматического ретикулума	Неблагоприятный прогностический маркер



окончание таблицы

PAF15 [56]	Увеличение экспрессии	Регулятор репарации ДНК во время репликации ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
BECN1 [57]	Снижение экспрессии	Регулирует аутофагию, катаболический процесс деградации, вызванный голодом	Неблагоприятный прогностический маркер
VRK1 and VRK2 [58]	Увеличение экспрессии	Участие в пролиферации клеток	Неблагоприятные прогностические маркеры
FAK [59]	Увеличение экспрессии	Участие в клеточной адгезии	Неблагоприятный прогностический маркер
FGFR4 [41]	Увеличение экспрессии	Пролиферация, дифференцировка, миграция клеток, биосинтез желчных кислот, метаболизм витамина D и липидов, поглощение глюкозы и гомеостаз фосфатов	Неблагоприятный прогностический маркер
RAD51 [41]	Увеличение экспрессии	Участие в гомологичной рекомбинации и репарации двунитевых разрывов в ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
APAF-1 [60]	Увеличение экспрессии	Инициация апоптоза	Благоприятный прогностический маркер
COX-2 [60]	Увеличение экспрессии	Формирование простаноидов (например, тромбоксана и простагландинов)	Неблагоприятный прогностический маркер
c-Myc [37]	Увеличение экспрессии	Играет роль в прогрессировании клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации	Неблагоприятный прогностический маркер
PCNA [37]	Увеличение экспрессии	Участие в репликации	Неблагоприятный прогностический маркер
TIMP1 [37]	Увеличение экспрессии	Ингибирование матриксных металлопротеиназ	Неблагоприятный прогностический маркер
NDRG1 [23]	Увеличение экспрессии	Участвует в реакции на стресс, ответе гормонов, росте клеток и их дифференцировке	Неблагоприятный прогностический маркер
OCT4 [21]	Увеличение экспрессии	Играет ключевую роль в эмбриональном развитии и плюрипотентности стволовых клеток	Неблагоприятный прогностический маркер

Примечания: TS – thymidylate synthase; PLEC1 – Plectin-1; HADHA – hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; TKT – transketolase; TAGLN – transgelin; XRCC2 – X-ray repair cross-complementing protein 2; NF-KB – nuclear factor-KB; HSD17B2 – 17-p-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; HMGCS2 – 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase; VNN – vascular non-inflammatory molecule 1; DSG3 – desmoglein 3; ATM – ataxia telangiectasia mutated; MRE11 – meiotic recombination 11 homolog A; Plk1 – polo-like kinase 1; GOLPH3 – golgi phosphoprotein 3; Paf15 – PCNA-associated factor 1; VRK1 and 2 – vaccinia-related kinase 1 and 2; FAK – focal adhesion kinase; FGFR4 – fibroblast growth factor receptor 4; APAF-1 – apoptotic protease-activating factor 1; COX-2 – cyclooxygenase-2; PCNA – proliferating cell nuclear antigen; TIMP1 – tissue inhibitor of metalloproteinases 1; XRCC2, 3 – X-ray repair cross-complementing protein 2, 3; NPTX2 – Neuronal pentraxin II; EGFR – epidermal growth factor receptor; VEGF – vascular endothelial growth factor; Bax – BCL2-associated X protein; Bcl2 – B-cell CLL/lymphoma 2; Ki67 – marker of proliferation Ki67; COX-2 – cyclooxygenase-2; HIF1-a – hypoxia-inducible factor 1-a; MMP-2, 9, 12 – matrix metalloproteinase-2, 9, 12; NDRG1 – N-Myc Downstream Regulated 1; OCT4 – octamer-binding transcription factor 4.

авторов, при наблюдении за пациентами, получавшими как предоперационную, так и постоперационную ЛТ, полная регрессия была отмечена лишь у 54 (9,8 %) больных, также в ходе исследования был отмечен летальный исход у 196 (33 %) пациентов. Авторы отмечают необходимость интенсификации исследований по поиску эффективных биомаркеров радиорезистентности [19].

#### Молекулярные, биохимические и другие маркеры прогноза лечения и радиорезистентности опухолевых клеток

Исследования в области биомаркеров радиорезистентности опухолевых клеток вызывают большой научный интерес [20–24]. Все биомаркеры ответа опухоли на лучевую терапию можно разделить на три группы:

– биомаркеры в опухолевой ткани:

- генетические (различные фракции РНК, мутации в генах, повышенная экспрессия отдельных генов и пр.),

- протеомные (экспрессия белков и концентрация, активность ферментов и др.);
- биомаркеры, обнаруживаемые в крови.

#### Генетические маркеры радиорезистентности опухолевых клеток

Мутации и изменения экспрессии отдельных генов и микро-РНК. В ответе опухолей на терапию большую роль отводят мутациям в генах KRAS и TP53. В ряде исследований было показано, что при наличии у пациентов дикого типа гена p53 был хороший ответ на лучевую терапию [25]. Значимыми мутациями в гене KRAS, обуславливающими плохой ответ опухолей на химиолучевую терапию, по мнению ряда авторов, считаются мутации в 12, 13 и 16 кодонах данного гена, хотя, по мнению других авторов, данные являются спорными [26–27]. Теме изменения уровня экспрессии отдельных генов или групп генов посвящено большое количество исследований. Особую роль в ответе опухолевых клеток на химиолучевую терапию отводят повы-

шению экспрессии генов «стволовости» (OCT4) [21], гена NDRG1 (N-Myc Downstream Regulated 1) [23], а также семейства генов XRCC (X-ray repair cross-complementing protein 2, 3) [20].

### МикроРНК

На основании множества статей, исследовавших профиль экспрессии отдельных видов микроРНК, было выявлено, что при лучевой терапии происходит увеличение уровня экспрессии следующих РНК-молекул: miR-1183, miR-1224-5p, miR-1246, miR-125a-3p, miR-125b, miR-125-b1, miR-1274b, miR-1290-3p, miR-145, miR-1471, miR-153, miR-16, miR-188-5p, miR-190b, miR-1909, miR-196b, miR-200c, miR-205-5p, miR-21, miR-21-5p, miR-215, miR-29b-2, miR-450a, miR-450b-5p, miR-483-5p, miR-490, miR-519c-3p, miR-561, miR-590-5p, miR-622, miR-630, miR-671-5p, miR-720, miR-765, miR-99, miR-99a, let-7c, let-7e, miR-492, miR-542-5p, miR-584, miR-483-5p, miR-144, miR-2110, miR-652, miR-375, miR-147b, miR-148a, miR-190, miR-26a/b, and miR-338-3p, miR-135b, miR-21 [2833]. При этом особую роль в ответе на лучевую терапию при раке прямой кишки играют такие микроРНК, как miR-21, miR-99b и miR-375, повышенная экспрессия которых была ассоциирована с плохим ответом опухолевых клеток [33].

### Протеомные биомаркеры

В ответ на лучевую терапию увеличивается экспрессия ряда белковых молекул в опухолях разных нозологий (EGFR, VEGF, p21, p53, MMP-2, 9, COX-2, Вах, Bcl2, ki-67, HIF1-a) [28, 34]. При работе с клеточными линиями рака прямой кишки также выявлены подобные белки (NDRG1, c-MYC, PCNA, TIMP1, XRCC2, 3, FGFR4, RAD51, NPTX2, MMP12) [20]. Подробное описание данных маркеров радиорезистентности представлено в таблице.

### Маркеры ответа на лучевую терапию, обнаруживаемые в крови

Среди биомаркеров, ассоциированных с радиорезистентностью клеток, стоит отметить раково-эмбриональный антиген (РЭА, Carcinoembryonic antigen (CEA), повышенная концентрация которого была ассоциирована с регрессией заболевания и хорошим ответом на лучевую терапию. Соответственно, низкая концентрация данного антигена в крови была ассоциирована с плохим ответом на терапию [20].

К маркерным микроРНК, выявляемым при лучевой терапии, экспрессия которых увеличивалась у пациентов, не отвечающих на терапию, относятся: miR-154, miR-409-3p, miR-127-3p, miR-214\*, miR-299-5p и miR-125b, miR-345; экспрессия которых уменьшалась у пациентов, не отвечающих на терапию: miR-33a, miR-30e, miR-338-3p, miR-200a и miR-378) [35, 36]. К другим маркерам, обнаруживаемым в крови при лечении рака прямой кишки,

можно отнести циркулирующие опухолевые клетки (Circulating Tumor Cells (CTC's), уровень которых был значительно ниже у пациентов, опухоли которых положительно реагировали на терапию; Бесклеточно-циркулирующие нуклеиновые кислоты (Circulating Cell-Free Nucleic Acids) также являются хорошим жидкобиопсийным маркером при лечении рака прямой кишки, уровень данных НК возрастает при раке прямой кишки, а при лечении у людей с положительным ответом на терапию наблюдается метилирование промотора MGMT в циркулирующей ДНК; хорошими маркерами являются и цитокины, в частности, более высокий уровень IL-6 и TNF-а был отмечен у пациентов, положительно отвечавших на терапию [20].

### Заключение

Протоколы лечения рака прямой кишки сильно изменились за последнее десятилетие и находятся в состоянии постоянного совершенствования. Применение ЛТ вызывает уменьшение размеров опухоли и явно снижает риск локального рецидива. Однако полного ответа удается достичь в небольшом числе клинических наблюдений, что связано с радиорезистентностью опухолевых клеток. Ряд молекулярных биомаркеров предложен в качестве предикторов ответа на химиолучевую терапию, однако ни один из них не дошел до клинической практики. Это можно объяснить несколькими причинами.

Во-первых, в большинстве исследований оценивается один тип биомаркеров, состоящий из профилей экспрессии генов, белков или микроРНК, без оценки их эффективности по сравнению с другими маркерами и с недостаточной чувствительностью и специфичностью. Таким образом, существует необходимость сравнивать различные типы биомаркеров. Примеры успешной интеграции биомаркеров включают в себя тканевую экспрессию трех белков c-MYC, PCNA и TIMP1 в сочетании с экстрамуральной сосудистой инвазией, выявленной на МРТ [37]. Циркулирующие опухолевые клетки также могут быть многообещающими биомаркерами, поскольку их эффективность в прогнозировании ответа на терапию была выше, чем у РЭА [38].

Во-вторых, рак прямой кишки является гетерогенным заболеванием, поэтому очень сложно подобрать универсальный биомаркер, который смог бы прогнозировать успех лечения для всех пациентов. Хотя эксперименты *in vitro* с использованием клеточных линий выявили потенциальные функции некоторых биомаркеров, в частности XRCC3 [39], XRCC2 [40], FGFR4 [41] и NF-KB [42], в отношении чувствительности к лучевой терапии, однако есть необходимость в изучении радиорезистентности опухолевых клеток.

В-третьих, существуют значительные различия в схемах лечения, включая режимы химиотерапии, дозы облучения и интервал между ними и хирургическим вмешательством. Поэтому будущие исследования должны быть спланированы таким

образом, чтобы иметь достаточное количество образцов, следуя тем же режимам химиолучевой терапии и стандартизированной системе оценки опухолевого ответа.

Таким образом, пока прогностические молекулярные биомаркеры для ответа на лучевую терапию не являются достаточно надежными, чтобы иметь клиническую значимость, интеграция

различных типов биомаркеров, использование методов визуализации, идентификация связей с биологией опухоли и строгая валидация (использование образцов, отражающих гетерогенность заболевания) позволят разработать чувствительную и экономически эффективную панель молекулярных биомаркеров и улучшить персонализированную помощь при раке прямой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Romano G.M., Bianco F., De Franciscis S., Belli A. The Management of Recurrent Rectal Cancer: A European Perspective. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Springer, Cham. 2019. p. 521–536. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0\_27.
3. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Ups J Med Sci*. 2012 May; 117(2): 225–36. doi: 10.3109/03009734.2012.658974.
4. Glimelius B. The Swedish Approach. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Springer, Cham; 2019. p. 335–353. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0\_19.
5. Pählman L., Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand*. 1984; 150(4): 331–5.
6. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B., Pählman L., Rutqvist L.E., Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3; 336(14): 980–7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
7. Lanning R.M., Goodman K.A. Radiation Therapy: The North American Approach. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Springer, Cham; 2019. P. 365–403. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0\_21.
8. Bae S.H., Park W., Choi D.H., Nam H., Kang W.K., Park Y.S., Park J.O., Chun H.K., Lee W.Y., Yun S.H., Kim H.C. Palliative radiotherapy in patients with a symptomatic pelvic mass of metastatic colorectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011 May 21; 6: 52. doi: 10.1186/1748-717X-6-52.
9. Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.R., Villanueva M.T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1; 30(16): 1926–33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
10. Cammà C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(8): 1008–1015. doi: 10.1001/jama.284.8.1008.
11. Holman F.A., Bosman S.J., Haddock M.G., Gunderson L.L., Kusters M., Nieuwenhuijzen G.A.P., van den Berg H., Nelson H., Rutten H.J. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jan; 43(1): 107–117. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.015.
12. Cai G., Zhu J., Palmer J.D., Xu Y., Hu W., Gu W., Cai S., Zhang Z. CAPIRI-IMRT: a phase II study of concurrent capecitabine and irinotecan with intensity-modulated radiation therapy for the treatment of recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2015 Feb 28; 10: 57. doi: 10.1186/s13014-015-0360-5.
13. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001; 358(9290): 1291–304. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06409-1.
14. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20; 23(24): 5644–50. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144.
15. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pählman L., Glimelius B., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun; 12(6): 575–82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
16. Roh M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J., Yothers G., Deutsch M., Allegra C.J., Kahlenberg M.S., Baez-Diaz L., Ursiny C.S., Petrelli N.J., Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1; 27(31): 5124–30. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
17. Martin S.T., Heneghan H.M., Winter D.C. Systematic review and metaanalysis of outcomes following pathological complete response and neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Jul; 99(7): 918–28. doi: 10.1002/bjs.8702.
18. Glynn-Jones R., Hughes R. Complete response after chemoradiotherapy in rectal cancer (watch-and-wait): have we cracked the code?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Feb; 28(2): 152–160. doi: 10.1016/j.clon.2015.10.011.
19. Langrand-Escure J., Diao P., Garcia M.A., Wang G., Guy J.B., Espenel S., Guillaume E., Rehailia-Blanchard A., Pigné G., de Laroche G., Kaczmarek D., Muron T., Porcheron J., Phelip J.M., Vallard A., Magné N. Outcome and prognostic factors in 593 non-metastatic rectal cancer patients: a mono-institutional survey. *Sci Rep*. 2018 Jul 16; 8(1): 10708. doi: 10.1038/s41598-018-29040-2.
20. Dayde D., Tanaka I., Jain R., Tai M.C., Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3). pii: E573. doi: 10.3390/ijms18030573.
21. You L., Guo X., Huang Y. Correlation of Cancer Stem-Cell Markers OCT4, SOX2, and NANOG with Clinicopathological Features and Prognosis in Operative Patients with Rectal Cancer. *Yonsei Med J*. 2018 Jan; 59(1): 35–42. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.35.
22. Bowden D.L., Sutton P.A., Wall M.A., Jithesh P.V., Jenkins R.E., Palmer D.H., Goldring C.E., Parsons J.L., Park B.K., Kitteringham N.R., Vimalachandran D. Proteomic profiling of rectal cancer reveals acid ceramidase is implicated in radiation response. *J Proteom*. 2018; 179: 53–60. doi: 10.1016/j.jpro.2018.02.030.
23. Kim S.C., Shin Y.K., Kim Y.A., Jang S.G., Ku J.L. Identification of genes inducing resistance to ionizing radiation in human rectal cancer cell lines: re-sensitization of radio-resistant rectal cancer cells through down regulating NDRG1. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 594. doi: 10.1186/s12885-018-4514-3.
24. Bottarelli L., De'Angelis G.L., Azzoni C., Di Mario F., De'Angelis N., Leandro G., Fornaroli F., Gaiani F., Negri F. Potential predictive biomarkers in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemo-radiotherapy. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17; 89(9S): 102–106. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7881.
25. Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Muroto K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*. 2014 Oct 30; 5(20): 9641–9. doi: 10.18632/oncotarget.2438.
26. Martellucci J., Alemanno G., Castiglione F., Bergamini C., Valeri A. Role of KRAS mutation as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Updates Surg*. 2015 Mar; 67(1): 47–53. doi: 10.1007/s13304-015-0281-8.
27. Duldulao M.P., Lee W., Nelson R.A., Li W., Chen Z., Kim J., Garcia-Aguilar J. Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul; 20(7): 2166–71. doi: 10.1245/s10434-013-2910-0.
28. Kim N.K., Hur H. New Perspectives on Predictive Biomarkers of Tumor Response and Their Clinical Application in Preoperative Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Yonsei Med J*. 2015 Nov; 56(6): 1461–77. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1461.
29. Azizian A., Gruber J., Ghadimi B.M., Gaedcke J. MicroRNA in rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 May 15; 8(5): 416–26. doi: 10.4251/wjgo.v8.i5.416.
30. Lim S.H., Chua W., Henderson C., Ng W., Shin J.S., Chantrill L., Asghari R., Lee C.S., Spring K.J., de Souza P. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct; 96(1): 67–80. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.003.
31. Conde-Muñoz R., Cuadros M., Zambudio N., Segura-Jiménez I., Cano C., Palma P. Predictive Biomarkers for Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 921435. doi: 10.1155/2015/921435.
32. Gaedcke J., Grade M., Camps J., Sökilde R., Kaczowski B., Schetter A.J., Difilippantonio M.J., Harris C.C., Ghadimi B.M., Moller S., Beissbarth T., Ried T., Litman T. The rectal cancer microRNAome—microRNA expression in rectal cancer and matched normal mucosa. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(18): 4919–30.



33. Campayo M, Navarro A, Benítez J.C., Santasusagna S, Ferrer C., Monzó M., Cirera L. miR-21, miR-99b and miR-375 combination as predictive response signature for preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *PLoS One*. 2018 Nov 2; 13(11): e0206542. doi: 10.1371/journal.pone.0206542.
34. Molinari C, Matteucci F, Caroli P, Passardi A. Biomarkers and Molecular Imaging as Predictors of Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Dec; 14(4): 227–38. doi: 10.1016/j.clcc.2015.05.014.
35. D'Angelo E, Fassan M, Maretto I, Pucciarelli S, Zanon C., Digito M, Rugge M, Nitti D, Agostini M. Serum miR-125b is a non-invasive predictive biomarker of the pre-operative chemoradiotherapy responsiveness in patients with rectal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016 May 10; 7(19): 28647–57. doi: 10.18632/oncotarget.8725.
36. Yu J, Li N, Wang X, Ren H, Wang W, Wang S, Song Y, Liu Y, Li Y, Zhou X, Luo A, Liu Z, Jin J. Circulating serum microRNA-345 correlates with unfavorable pathological response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep 27; 7(39): 64233–64243. doi: 10.18632/oncotarget.11649.
37. Li X.F., Jiang Z., Gao Y., Li C.X., Shen B.Z. Combination of three-gene immunohistochemical panel and magnetic resonance imaging-detected extramural invasion to assess prognosis in non-advanced rectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 14; 22(38): 8576–8583.
38. Sun W, Li G, Wan J, Zhu J, Shen W, Zhang Z. Circulating tumor cells: A promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Oncotarget*. 2016 Oct 25; 7(43): 69507–69517. doi: 10.18632/oncotarget.10875.
39. Agostini M, Zangrando A, Pastrello C, D'Angelo E, Romano G., Giovannoni R, Giordan M, Maretto I, Bedin C, Zanon C, Digito M, Esposito G, Mescoli C, Lavitrano M, Rizzolio F, Jurisica I, Giordano A, Pucciarelli S, Nitti D. A functional biological network centered on XRCC3: a new possible marker of chemoradiotherapy resistance in rectal cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2015; 16(8): 1160–71. doi: 10.1080/15384047.2015.1046652.
40. Qin C.J., Song X.M., Chen Z.H., Ren X.Q., Xu K.W., Jing H., He Y.L. XRCC2 as a predictive biomarker for radioresistance in locally advanced rectal cancer patients undergoing preoperative radiotherapy. *Oncotarget*. 2015 Oct 13; 6(31): 32193–204. doi: 10.18632/oncotarget.4975.
41. Ahmed M.A., Selzer E., Dörr W, Jomrich G., Harpain F, Silberhumer G.R., Müllauer L., Holzmann K., Grasl-Kraupp B., Grusch M., Berger W., Marian B. Fibroblast growth factor receptor 4 induced resistance to radiation therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Oct 25; 7(43): 69976–69990. doi: 10.18632/oncotarget.12099.
42. Voboril R., Rychterova V., Voborilova J, Kubecova M., Fanta J., Dvorak J. NF-κB/p65 expression before and after treatment in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant (chemo)radiotherapy and surgery: prognostic marker for disease progression and survival. *Neoplasma*. 2016; 63(3): 462–70. doi: 10.4149/317\_151013N525.
43. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong Y.P., Uetake H., Danenberg K.D., Groshen S, Tsao-Wei D.D., Danenberg P.V., Lenz H.J. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Dec 1; 19(23): 4298–304. doi: 10.1200/JCO.2001.19.23.4298.
44. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., Bencardino K., Lonardi S., Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A., Siravegna G., Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronesi S., Comoglio P.M., Bardelli A., Marsoni S., Siena S. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
45. Li Y, Liang L, Dai W, Cai G, Xu Y, Li X, Li Q, Cai S. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2016 Aug 24; 15(1): 55. doi: 10.1186/s12943-016-0539-x.
46. Therkildsen C., Bergmann T.K., Henriksen-Schnack T., Ladelund S., Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014 Jul; 53(7): 852–64. doi: 10.3109/0284186X.2014.895036.
47. Karagkounis G., Thai L., DeVecchio J., Gantt G.A., Duraes L., Pai R.K., Kalady M.F. NPTX2 is associated with neoadjuvant therapy response in rectal cancer. *J Surg Res*. 2016 May 1; 202(1): 112–7. doi: 10.1016/j.jss.2015.12.042.
48. Croner R.S., Sevim M., Metodiev M.V., Jo P., Ghadimi M., Schellerer V., Brunner M., Geppert C., Rau T., Stürzl M., Naschberger E., Matzel K.E., Hohenberger W., Lottspeich F, Kellermann J. Identification of Predictive Markers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Carcinomas by Proteomic Isotope Coded Protein Label (ICPL) Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 4; 17(2): 209. doi: 10.3390/ijms17020209.
49. Guo Y, Jiang W, Ao L, Song K, Chen H, Guan Q, Gao Q, Cheng J, Liu H, Wang X, Guan G, Guo Z. A qualitative signature for predicting pathological response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancers. *Radiother Oncol*. 2018; 129(1): 149–153. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.010.
50. Lee Y.E., He H.L., Shiu Y.L., Lee S.W., Lin L.C., Wu T.F., Chang I.W., Lee H.H., Li C.F. The prognostic impact of lipid biosynthesis-associated markers, HSD17B2 and HMGS2, in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Tumour Biol*. 2015 Sep; 36(10): 7675–83. doi: 10.1007/s13277-015-3503-2.
51. Chai C.Y., Zhang Y., Song J., Lin S.C., Sun S., Chang I.W. VNN1 overexpression is associated with poor response to preoperative chemoradiotherapy and adverse prognosis in patients with rectal cancers. *Am J Transl Res*. 2016 Oct 15; 8(10): 4455–4463.
52. Chao T.B., Li C.F., Lin C.Y., Tian Y.F., Chang I.W., Sheu M.J., Lee Y.E., Chan T.C., He H.L. Prognostic significance of DSG3 in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy. *Future Oncol*. 2016 Jun; 12(12): 1457–67. doi: 10.2217/fon-2016-0071.
53. Ho V, Chung L, Revoltar M, Lim S.H., Tut T.G., Abubakar A., Henderson C.J., Chua W, Ng W, Lee M., De Souza P, Morgan M, Lee C.S., Shin J.S. MRE11 and ATM Expression Levels Predict Rectal Cancer Survival and Their Association with Radiotherapy Response. *PLoS One*. 2016 Dec 8; 11(12): e0167675. doi: 10.1371/journal.pone.0167675.
54. Cebrián A., Gómez Del Pulgar T., Fernández-Aceñero M.J., Borrero-Palacios A., Del Puerto-Nevaldo L., Martínez-Useros J., Marin-Arango J.P., Caramés C., Vega-Bravo R., Rodríguez-Remírez M., Manzarbeitia F, García-Foncillas J. Decreased PLK1 expression denotes therapy resistance and unfavourable disease-free survival in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *Pathol Res Pract*. 2016 Dec; 212(12): 1133–1137. doi: 10.1016/j.prp.2016.09.012.
55. Zhu K., Zhao Q., Yue J., Shi P., Yan H., Xu X., Wang R. GOLPH3 overexpression correlates with poor response to neoadjuvant therapy and prognosis in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Oct 18; 7(42): 68328–68338. doi: 10.18632/oncotarget.12008.
56. Yan R., Zhu K., Dang C., Lan K., Wang H., Yuan D., Chen W., Meltzer S.J., Li K. Paf15 expression correlates with rectal cancer prognosis, cell proliferation and radiation response. *Oncotarget*. 2016 Oct 18; 7(42): 68328–68338. doi: 10.18632/oncotarget.12008.
57. Zaanani A., Park J.M., Tougeron D., Huang S., Wu T.T., Foster N.R., Sinicrope F.A. Association of beclin 1 expression with response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Int J Cancer*. 2015 Sep 15; 137(6): 1498–502. doi: 10.1002/ijc.29496.
58. Del Puerto-Nevaldo L., Marin-Arango J.P., Fernandez-Aceñero M.J., Arroyo-Manzano D., Martinez-Useros J., Borrero-Palacios A., Rodriguez-Remirez M., Cebrian A., Gomez Del Pulgar T., Cruz-Ramos M., Carames C., Lopez-Botet B., Garcia-Foncillas J. Predictive value of vrk 1 and 2 for rectal adenocarcinoma response to neoadjuvant chemoradiation therapy: a retrospective observational cohort study. *BMC Cancer*. 2016 Jul 25; 16: 519. doi: 10.1186/s12885-016-2574-9.
59. Gómez Del Pulgar T., Cebrián A., Fernández-Aceñero M.J., Borrero-Palacios A., Del Puerto-Nevaldo L., Martínez-Useros J., Marin-Arango J.P., Caramés C., Vega-Bravo R., Rodríguez-Remírez M., Cruz-Ramos M., Manzarbeitia F, García-Foncillas J. Focal adhesion kinase: predictor of tumour response and risk factor for recurrence after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *J Cell Mol Med*. 2016 Sep; 20(9): 1729–36. doi: 10.1111/jcmm.12879.
60. Peng H., You K., Zhang R., Xi S., Zhang T., Dong J., Cai M., Wang C., Zhang H., Zhou T., Gao Y., Wen B. Predictive value of APAF-1 and COX-2 expression in pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jun 7; 7(23): 35233–40. doi: 10.18632/oncotarget.9125.

Поступила/Received 05.06.19  
Принята в печать/Accepted 13.08.19

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Васильченко Никита Геннадьевич**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: wnikita37@gmail.com. SPIN-код: 5411-1182. Author ID (Scopus): 57196449311. ORCID: 0000-0001-8829-3861.



**Кутилин Денис Сергеевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID 0000-0002-8942-3733. SPIN-код 8382-4460 Author ID (Scopus): 55328886800.

**Тимошкина Наталья Николаевна**, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

**Потемкин Дмитрий Сергеевич**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2789-0569. ORCID: 0000-0002-5221-3644.

**Полуэктов Сергей Игоревич**, врач-онколог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

**Гусарева Марина Александровна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

**Кошелева Наталья Геннадьевна**, врач-радиолог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

**Солдатова Кристина Игоревна**, аспирант, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

**Максимов Алексей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. ORCID: 0000-0002-8373-6165.

**Кит Олег Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

**Сидоренко Юрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8341-5407. Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

#### **Финансирование**

*Исследование выполнено в рамках гос. задания «Поиск предикторов радиорезистентности рака прямой кишки и разработка персонализированных неoadъювантных терапевтических подходов».*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Nikita G. Vasilchenko**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: wnikita37@gmail.com. Author ID (Scopus): 57196449311. ORCID: 0000-0001-8829-3861.

**Denis S. Kutilin**, PhD, Senior Researcher Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8942-3733. Author ID (Scopus): 55328886800.

**Natalia N. Timoshkina**, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Dmitry S. Potyomkin**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-5221-3644.

**Sergey I. Poluektov**, MD, oncologist, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Marina A. Gusareva**, PhD, Head of the Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Natalya G. Kosheleva**, MD, radiologist, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Kristina I. Soldatova**, graduate student, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

**Alexey Y. Maksimov**, MD, Professor, Deputy Director for Science, Director General for Science, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8373-6165.

**Oleg I. Kit**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3061-6108.

**Yuri S. Sidorenko**, MD, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences of the Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

#### **Funding**

*Research as part of a state assignment «Search for predictors of radioresistance of colorectal cancer and development of personalized neoadjuvant therapeutic approaches».*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*