

*А.П. Колесник  
И.Д. Паламарчук  
А.М. Сидоренко*

*Запорожский государственный  
медицинский университет,  
Запорожье, Украина*

**Ключевые слова:** *выживаемость,  
колоректальный рак,  
метастазирование, молекулярные  
маркеры, прогрессирование,  
рецидив.*

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**Резюме.** *Рассматриваются вопросы возможного прогностического значения основных молекулярных маркеров прогрессирования колоректального рака.*

Прогрессирование опухоли, обусловленное в первую очередь неконтролируемой клеточной пролиферацией, является одним из наиболее характерных свойств злокачественных новообразований, от которого зависит прогноз, течение заболевания, а также результат лечения и выживаемость больных раком. Последние стремительные успехи в области молекулярной биологии и молекулярной клинической диагностики позволили выделить целый ряд молекулярных маркеров, наиболее часто ассоциирующихся с прогрессированием колоректального рака (КРР) [2, 25, 83]. Некоторые диагностически значимые маркеры могут быть достаточно полезными при выборе правильной тактики лечения, а также при контроле ответа опухоли на проводимое лечение [6, 8].

В настоящее время среди возможных молекулярных маркеров прогрессирования КРР выделяют: маркеры пролиферации (Ki67, PCNA), маркеры опухолевой супрессии и апоптоза (p15, p16, p18, p19, p21, p27, p53, p57, K-ras, DCC, Vcl-2), маркеры синтеза и повреждения ДНК (тимидилатсинтетаза, микросателлиты нестабильности), факторы роста и их рецепторы, маркеры инвазии и метастазирования (плазминогензависимые молекулы, матриксные металлопротеиназы, E-кадгерин, катенины, CD44), маркеры микрометастазов (САМ 5.2 и раково-эмбриональный антиген), рецепторы стероидных гормонов [6, 18, 20, 24, 30, 58].

Проллиферативная активность (ПА) является одной из основных морфологических характеристик прогрессирования злокачественной опухоли. С помощью индекса пролиферации возможно прогнозирование эффективности лечения, а также развития рецидивов, отдаленных метастазов и выживаемости больных КРР [31, 58, 60]. ПА является более важным прогностическим фактором в отношении выживаемости, чем тип роста опухоли или количество метастазов [17, 55, 75]. Диагностически значимым маркером при определении ПА недавно признан антиген Ki-67 [6]. Ki-67 экспрессируется у 33% больных КРР, кроме того, его экспрессия положительно коррелирует с эффективностью проведения химиолучевой терапии [34, 78]. Следует отметить, что в случае высокого уровня экспрессии Ki-67 5-летняя безрецидивная выживаемость

после химиолучевого лечения отмечена у 91% больных КРР, в случае низкого уровня — у 34% [60]. H.J. Choi и соавторы [17] доказали, что рецидивы КРР возникают значительно чаще в группе больных с высоким индексом пролиферации в первичной опухоли (ПО). По данным M. Nakamura и соавторов [47] ПА свыше 50% в ПО больных КРР является неблагоприятным прогностическим признаком.

Важным ферментом синтеза ДНК является тимидилатсинтетаза (ТС) [7, 22], при повышении уровня экспрессии которой возрастает ПА клеток КРР. Высокий уровень экспрессии ТС в ПО определяется в среднем у 70–72% больных КРР [9, 22]. ТС является мишенью для флуороурацила, который широко используют в химиотерапии КРР, поэтому внутриклеточная концентрация ТС также может быть индикатором клинического эффекта проводимой химиотерапии с использованием флуороурацила [9, 14, 22, 70]. Кроме того, уровень ТС является прогностическим фактором в отношении рецидивов и метастазов, а также безрецидивной и общей выживаемости больных КРР. Для пациентов с низким уровнем экспрессии ТС характерен более благоприятный прогноз по сравнению с таковым у пациентов, у которых отмечен высокий уровень экспрессии этого маркера [9, 22].

Одним из основных регуляторов клеточного цикла является опухолевый супрессор p53, экспрессирующийся у 39,0–62,1% ПО больных КРР. Оценка экспрессии p53 дает возможность прогнозировать эффективность лечения больных КРР [61, 84]. По данным многих авторов гиперэкспрессия p53 ассоциируется с высоким риском развития местных рецидивов, отдаленного метастазирования и низкой выживаемостью [65–67, 84]. M. Diez и соавторы [21] установили, что при экспрессии p53 в ПО больных КРР значительно возрастает риск возникновения рецидива, а 5-летняя безрецидивная выживаемость значительно уменьшается и составляет около 38%. При отсутствии экспрессии p53 в ПО больных КРР отмечают низкий риск возникновения рецидива и достаточно высокую 5-летнюю выживаемость — 75% [21].

Однако существует и другое мнение в отношении прогностического значения Ki-67, ТС и p53. В ряде работ приведены данные об отсутствии прогности-

ческого значения этих маркеров у больных КРР [7, 14, 22, 23, 60, 62, 77].

Важную роль в регуляции экспрессии p53 играют белки p21 и p27, которые являются одними из основных ингибиторов циклинзависимых киназ. Так, p21 экспрессируется в клетках ПО у 33–67% больных КРР [84, 88] и чем ниже уровень экспрессии p21 в опухолевых клетках до предоперационного химиолучевого лечения, тем лучше отдаленные результаты лечения [60, 84]. О. Schwandner и соавторы [66] в исследовании с участием 97 неоперированных больных КРР установили, что экспрессия p21 связана с частотой развития метастазов и выживаемостью этих больных. Доказано, что безрецидивная выживаемость лучше у больных с низким уровнем экспрессии p21 [64], по данным других авторов при уровне экспрессии p21 в клетках ПО более 50% у больных КРР отмечается достаточно благоприятный прогноз в отношении выживаемости [26, 54, 88].

Экспрессия p27 в аденокарциноме толстой кишки и нормальной слизистой оболочке кишечника определяется в 40–54 и 80% пациентов соответственно [39, 48]. Т. Noguchi и соавторы [48] установили, что экспрессия p27 в ПО больных КРР является независимым благоприятным прогностическим признаком в отношении общей выживаемости. При p27+–опухолях 5-летняя выживаемость больных КРР после радикального лечения составила 80,7%, тогда как при p27– опухолях — всего лишь 49,3% [48]. Некоторые авторы отмечают, что снижение экспрессии p27 в ПО больных КРР менее чем до 50% является неблагоприятным прогностическим признаком [42, 53, 56, 85]. По данным Н.Г. Мооге и соавторов [45] экспрессия p27 в ПО влияет на эффективность химиолучевого лечения у больных с местнораспространенным КРР, безрецидивная выживаемость таких больных после лечения была лучше в группе пациентов без экспрессии p27 до начала проведения терапии.

У больных с метастатическим КРР экспрессия p21 и p27 в ПО является неблагоприятным прогностическим признаком. При отсутствии экспрессии этих маркеров в ПО медиана выживаемости больных с метастатическим КРР составила 22 мес, тогда как при экспрессии в ПО одного из маркеров — 15 мес, а обоих маркеров — всего лишь 10 мес [16]. Однако следует отметить, что некоторые исследователи вообще не выявили прогностического значения экспрессии p27 у больных КРР [40, 79].

Цитоплазматический протеин bcl-2 является одним из ингибиторов апоптоза. Экспрессия bcl-2 определяется у 29–53% ПО больных КРР. Показано, что при увеличении размеров опухоли экспрессия bcl-2 возрастает [28, 65–67]. Высокий уровень экспрессии bcl-2 у больных КРР II стадии ассоциируется с высокой 5-летней выживаемостью (до 98%), а также низким риском развития рецидивов. При низком уровне экспрессии bcl-2 в ПО 5-летняя выживаемость больных КРР снижается до 70%, при этом также повышается риск возникновения рецидивов

[67, 44]. По данным М. Пуас и соавторов [28] высокий уровень экспрессии bcl-2 отмечался у 33% ПО больных с рецидивом КРР, тогда как в группе больных КРР без рецидива — у 69% [28]. Однако некоторые авторы не установили связи между реакцией опухоли на химиолучевую терапию, выживаемостью больных КРР и уровнем экспрессии bcl-2 в клетках КРР [7, 23, 62].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в прогрессировании КРР [37, 46, 73, 87], участвуя в разрушении экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенезе опухоли; они также взаимодействуют с факторами роста и их рецепторами, медиаторами апоптоза и молекулами клеточной адгезии [38, 71]. Обнаружен более высокий уровень экспрессии ММП в плазме крови и клетках ПО больных КРР по сравнению с таковыми в плазме крови здоровых лиц и в нормальной слизистой оболочке кишечника [10, 37]. Экспрессия ММП-2 определяется в ПО 68,8% больных КРР [80]. Некоторые авторы установили, что уровень ММП в плазме крови и ПО у больных КРР коррелирует с метастатической активностью и инвазией опухоли в окружающие ткани, а также стадией КРР и клиническим прогнозом. Уровень экспрессии ММП-2 в ПО у больных КРР с метастазами в печени составил  $24,1 \pm 2,5$ , тогда как при отсутствии метастазов —  $11,4 \pm 1,3$ . В группе больных КРР с высоким уровнем экспрессии ММП в ПО метастазы в печени определяли у 30%, а в группе больных КРР с низким уровнем экспрессии ММП в ПО — только у 14% [33, 37, 50, 51, 73, 87].

Важным маркером прогрессирования злокачественного процесса может быть нарушение адгезии между клетками. Одними из основных молекул, обеспечивающих прочность адгезивных связей, являются E-кадхерин и протеогликан CD44 [6], снижение уровня экспрессии которых в ПО больных КРР связывают с повышенным риском развития метастазов и неблагоприятным прогнозом [4, 29].

Факторы роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-альфа, амфигулин, гепарин-связывающий фактор роста, херегулин и бетацеллюлин), а также рецепторы к эпидермальному (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) и инсулиноподобным (IGFR) факторам роста влияют на рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника, а также могут быть непосредственно связаны с прогрессированием КРР [5, 35, 47, 68]. Экспрессия ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4 у больных КРР составляет 43–50, 17–83, 34–89 и 18% соответственно. Гиперэкспрессию erbB1 определяют у больных КРР III–IV стадии, с низкой степенью дифференцировки, сосудистой инвазией опухоли. У больных КРР с высоким уровнем экспрессии erbB2 и erbB4 в ПО отмечают неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости [43].

В последние годы изучают влияние экспрессии фермента циклооксигеназы-2 (COX-2) на прогрес-

сирование КРР. Установлено, что СОХ-2 влияет на неоангиогенез опухоли и отдаленное метастазирование у больных КРР. Существует мнение, что уровень экспрессии СОХ-2 может коррелировать со стадией КРР, но для определения прогностического значения экспрессии СОХ-2 необходимы дальнейшие исследования [13, 83].

Опубликовано значительное количество работ, посвященных влиянию оксида азота (NO), а также ферментов его синтеза на развитие и прогрессирование КРР [12, 18, 32, 49, 59, 82]. Экспрессия iNOS в ПО отмечается у 20–50% больных КРР [18], однако имеющиеся данные о возможном влиянии экспрессии iNOS на прогноз у больных КРР весьма противоречивы. Согласно результатам ряда исследований при экспрессии iNOS в ПО метастазы в лимфатические узлы обнаруживают у 63% больных КРР, а при отсутствии таковой — у 30% [49, 18, 81]. Другие исследователи не выявили прогностического значения iNOS [36, 63].

Современные эпидемиологические, экспериментальные и клинические данные подтверждают гипотезу о влиянии эстрогенов на развитие и прогрессирование КРР [20]. Экспрессию рецепторов эстрогенов (РЭ) определяют у 60–91% больных КРР, тогда как в нормальной слизистой оболочке кишечника — всего в 30% случаев [52]. Полученные данные свидетельствуют, что экспрессия РЭ в ПО положительно коррелирует с благоприятным течением заболевания и выживаемостью больных КРР [1, 57].

Белок pS2, имеющий важное прогностическое значение при раке молочной железы, также экспрессируется у 89% больных КРР, при этом в опухоли определяется достоверно более высокий уровень pS2, чем в нормальной слизистой оболочке кишечника. Уровень экспрессии pS2 намного выше в дистально расположенных опухолях ободочной кишки, а также опухолях прямой кишки. По данным ряда авторов pS2 играет роль в канцерогенезе КРР, но достоверного прогностического значения этого маркера не установлено [41, 72, 76].

Белок nm23 является одним из маркеров клеточной пролиферации, дифференцировки и контроля метастазирования опухоли [3]. Ряд исследователей доказали, что экспрессия nm23 в ПО больных КРР является благоприятным прогностическим фактором [57, 86]. P.Y. Cheah и соавторы [15] отмечают, что экспрессия nm23 в ПО у больных КРР, напротив, коррелирует с риском развития метастазов и неблагоприятным прогнозом. В.В. Делекторская и соавторы [3], а также С.Р. Verney и соавторы [11] указывают, что экспрессия nm23 является независимым прогностическим фактором развития отдаленных метастазов и выживаемости больных КРР. Несмотря на это, некоторые исследователи не отметили прогностической роли nm23 [19, 69].

Одними из основных белков, защищающих клетку от повреждающих факторов, являются белки теплового шока, уровень которых в аденокарциноме

толстой кишки выше, чем в нормальной слизистой оболочке кишечника. Исследования, посвященные определению прогностической роли белков теплового шока, немногочисленны и требуют продолжения работы в данном направлении [27]. В последнее время также проводятся исследования по изучению влияния повреждения хромосом на прогрессирование КРР. Т. Watanabe и соавторы [74] установили, что наличие хромосомных повреждений (8p, 17q, 18q) у больных КРР может быть связано с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, на сегодняшний день существует достаточно много молекулярных маркеров прогрессирования КРР, уровень экспрессии которых зачастую может ассоциироваться с высоким риском развития рецидивов или отдаленного метастазирования, а также позволяют мониторировать результаты проведенного лечения и в некоторых случаях даже прогнозировать выживаемость больных КРР. Однако, несмотря на многообразие молекулярных маркеров, свидетельствующих о прогрессировании опухолевого процесса, представляется целесообразным дальнейшее изучение диагностической значимости существующих и поиск новых маркеров, имеющих прогностическое значение при КРР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бассалык ЛС, Короткова ТВ, Пророков ВВ и др. Прогностическое значение уровня рецепторов стероидных гормонов при раке толстой кишки. *Вопр онкол* 1987; **9**: 43–6.
2. Голдобенко ГВ, Канаев СВ. Факторы прогноза и возможность индивидуализации лучевого лечения онкологических больных. *Вопр онкол* 2000; **46** (3): 361–5.
3. Делекторская ВВ, Перевошиков АГ, Кушлинский НЕ. Экспрессия белков nm23 и c-ERBB-2 в клетках первичного колоректального рака и его метастазов. *Архив патол* 2003; **5**: 6–11.
4. Корсакова НА. Особенности экспрессии E-кадгерина, муцина-2 и Ki-67 в аденокарциномах толстой кишки. *Архив патол* 2003; **5**: 15–7.
5. Моисеенко АБ, Берштейн ЛМ. Инсулиноподобный фактор роста 1, связывающий его белок (BP-3) и инсулин при колоректальном раке. *Вопр онкол* 2001; **47** (4): 383–6.
6. Пожариский КМ, Леенман ЕЕ. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. *Архив патол* 2000; **5**: 3–11.
7. Allegra CJ, Parr AL, Wold LE. Investigation of the prognostic and predictive value of thymidylate synthase, p53, and Ki-67 in patients with locally advanced colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20** (1): 1735–43.
8. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; **11** (2): 155–68.
9. Aschele C, Debernardi D, Bandelloni R, et al. Thymidylate synthase protein expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to leucovorin-modulated bolus or infusional 5-fluorouracil but not methotrexate-modulated bolus 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002; **13** (12): 1882–92.
10. Baker EA, Leaper DJ. The plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in colorectal cancer: relationship to tumour pathology. *Eur J Cancer* 2003; **39** (7): 981–8.
11. Berney CR, Fisher RJ, Yang J, et al. Protein markers in colorectal cancer: predictors of liver metastasis. *Ann Surg* 1999; **230** (2): 179–84.

12. **Bing RJ, Miyataka M, Rich KA.** Nitric oxide, prostanoids, cyclooxygenase, and angiogenesis in colon and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 3385–92.
13. **Brown WA, Skinner SA, Malcontenti-Wilson C, et al.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs with activity against either cyclooxygenase 1 or cyclooxygenase 2 inhibit colorectal cancer in a DMH rodent model by inducing apoptosis and inhibiting cell proliferation. *Gut* 2001; **48**: 660–6.
14. **Cascinu S, Georgoulas V, Kerr D, et al.** Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. *Ann Oncol* 2003; **14**: 25–9.
15. **Cheah PY, Cao X, Eu KW, et al.** NM23-H1 immunostaining is inversely associated with tumour staging but not overall survival or disease recurrence in colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 1998; **77** (7): 1164–8.
16. **Cheng JD, Werness BA, Babb JS, et al.** Paradoxical correlation of cyclin-dependent kinase inhibitors p21 waf1/cip1 and 27kip1 in metastatic colorectal carcinoma. *Clin Cancer Research* 1999; **5**: 1057–62.
17. **Choi HJ, Jung IK, Kim SS, Hong SH.** Proliferating cell nuclear antigen expression and its relationship to malignancy potential in invasive colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 1997; **40** (1): 51–5.
18. **Cianchi F, Palomba A, Messerini L, et al.** Tumor angiogenesis in lymph node-negative rectal cancer: correlation with clinicopathological parameters and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2002; **9** (1): 20–6.
19. **Crowe PJ, Yang JL, Berney CR, et al.** Genetic markers of survival and liver recurrence after resection of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2001; **25** (8): 996–1001.
20. **Di Leo A, Messa C, Cavallini A, et al.** Estrogens and colorectal cancer. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; **1** (1): 1–12.
21. **Diez M, Medrano M, Muguerza JM, et al.** Influence of tumor localization on the prognostic value of P53 protein in colorectal adenocarcinomas. *Anticancer Res* 2000; **20** (5): 3907–12.
22. **Elder D, Hallstrom M, Johnston PG.** Thymidylate synthase expression: an independent prognostic factor for local recurrence, distant metastasis, disease-free and overall survival in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 1378–84.
23. **Fernebro E, Bendahl PO, Dictor M, et al.** Immunohistochemical patterns in rectal cancer: application of tissue microarray with prognostic correlations. *Int J Cancer* 2004; **111** (6): 921–8.
24. **Graziano F, Cascinu S.** Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncol* 2003; **14**: 1026–38.
25. **Hasebe T, Morihiro M, Sasaki S, et al.** Tumor thickness is a histopathologic predictive parameter of tumor metastasis and prognosis in patients with Dukes stage C ulcerative-type colorectal carcinoma. A two-hospital-based study. *Cancer* 2000; **89** (1): 35–45.
26. **Holland TA, Elder J, McCloud JM, et al.** Hoban Subcellular localisation of cyclin D1 protein in colorectal tumours is associated with p21(WAF1/CIP1) expression and correlates with patient survival. *Int J Cancer* 2001; **95** (5): 302–6.
27. **Hwang TS, Han HS, Choi HK, et al.** Differential, stage-dependent expression of Hsp70, Hsp110 and Bcl-2 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18**: 690–700.
28. **Ilyas M, Hao X-P, Wilkinson K, et al.** Loss of Bcl-2 expression correlates with tumor recurrence in colorectal cancer. *Gut* 1998; **43**: 383–7.
29. **Ioachim EE, Goussia AC, Machera M, et al.** Immunohistochemical evaluation of cathepsin D expression in colorectal tumours: a correlation with extracellular matrix components, p53, pRb, bcl-2, c-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Anticancer Res* 1999; **19** (3A): 2147–55.
30. **Isaka N, Nozue M, Doy M.** Prognostic significance of perirectal lymph node micrometastases in Dukes' B rectal carcinoma: an immunohistochemical study by CAM5.2. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 2065–8.
31. **Ishida H, Miwa H, Tatsuta M, et al.** Ki-67 and CEA expression as prognostic markers in Dukes' C colorectal cancer. *Cancer Lett* 2004; **207** (1): 109–15.
32. **Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ.** Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; **281**: 626–34.
33. **Kikuchi R, Noguchi T, Takeno S, et al.** Immunohistochemical detection of membrane-type-1-matrix metalloproteinase in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2000; **83** (2): 215–8.
34. **Kim NK, Park JK, Lee KY, et al.** p53, Bcl-2, and Ki-67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; **8** (5): 418–24.
35. **Kopp R, Rothbauer E, Mueller E, et al.** Reduced survival of rectal cancer patients with increased tumor epidermal growth factor receptor levels. *Dis Colon Rectum* 2003; **46** (10): 1391–9.
36. **Lagares-Garcia JA, Moore RA, Collier B, et al.** Nitric oxide synthase as a marker in colorectal carcinoma. *Am Surg* 2001; **67** (7): 709–13.
37. **Langenskiold M, Holmdahl L, Falk P, et al.** Increased plasma MMP-2 protein expression in lymph node-positive patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005; **20** (3): 245–52.
38. **Leeman MF, Curran S, Murray GI.** New insights into the roles of matrix metalloproteinases in colorectal cancer development and progression. *J Pathol* 2003; **201** (4): 528–34.
39. **Li GQ, Zhang HF.** Mad2 and p27 expression profiles in colorectal cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2004; **10** (21): 3218–20.
40. **Lim YJ, Kim YH, Ahn GH, et al.** Cyclin E, p27 and mutant p53 do not predict the prognosis in AJCC stage II colorectal carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2004; **44** (6): 314–20.
41. **Luqmani YA, Ryall G, Shousha S, et al.** An immunohistochemical survey of pS2 expression in human epithelial cancers. *Int J Cancer* 1992; **50** (2): 302–4.
42. **Manne U, Jhala NC, Jones J, et al.** Prognostic significance of p27<sup>kip-1</sup> expression in colorectal adenocarcinomas is associated with tumor stage. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 1743–52.
43. **Maurer CA, Friess H, Kretschmann B, et al.** Increased expression of erbB3 in colorectal cancer is associated with concomitant increase in the level of erbB2. *Hum Pathol* 1998; **29** (8): 771–7.
44. **Meterissian SH, Kontogiannea M, Al-Sowaidi M, et al.** Bcl-2 is a useful prognostic marker in dukes' B colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; **8** (6): 533–7.
45. **Moore HG, Shia J, Klimstra DS, et al.** Expression of p27 in residual rectal cancer after preoperative chemoradiation predicts long-term outcome. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 955–61.
46. **Mysliwiec AG, Ornstein DL.** Matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002; **1** (4): 208–19.
47. **Nakamura M, Miyamoto S, Maeda H, et al.** Low levels of insulin-like growth factor type 1 receptor expression at cancer cell membrane predict liver metastasis in Dukes' C human colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (24): 8434–41.
48. **Noguchi T, Kikuchi R, Ono K, et al.** Prognostic significance of p27/kip1 and apoptosis in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2003; **10** (4): 827–31.
49. **Nozoe T, Yasuda M, Honda M, et al.** Immunohistochemical expression of cytokine induced nitric oxide synthase in colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2002; **9**: 521–4.
50. **Oberg A, Hoyhtya M, Tavelin B, et al.** Limited value of preoperative serum analyses of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; **20** (2B): 1085–91.
51. **Okada N, Ishida H, Murata N, et al.** Matrix metalloproteinase-2 and -9 in bile as a marker of liver metastasis in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **288** (1): 212–6.
52. **Oshima CT, Wonraht DR, Catarino RM, et al.** Estrogen and progesterone receptors in gastric and colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 1999; **46** (30): 3155–8.

53. Palmqvist R, Stenling R, Oberg A, *et al.* Prognostic significance of p27(Kip1) expression in colorectal cancer: a clinicopathological characterization. *J Pathol* 1999; **188** (1): 18–23.
54. Pasz-Walczak G, Kordek R, Faflik M. P21 (WAF1) expression in colorectal cancer: correlation with P53 and cyclin D1 expression, clinicopathological parameters and prognosis. *Pathol Res Pract*. 2001; **197** (10): 683–9.
55. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, *et al.* Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001; **27** (1): 80–7.
56. Prall F, Ostwald C, Nizze H, *et al.* Expression profiling of colorectal carcinomas using tissue microarrays: cell cycle regulatory proteins p21, p27, and p53 as immunohistochemical prognostic markers in univariate and multivariate analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; **12** (2): 111–21.
57. Qin Z, Wan D, Lian J, *et al.* Expression of nm23 protein and estrogen receptor and prognosis of colorectal cancers. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000; **38** (7): 514–6.
58. Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, *et al.* Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; **43** (4): 451–9.
59. Rao CV, Indranie C, Simi B, *et al.* Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2002; **62**: 165–70.
60. Rau B, Sturm I, Lage H, *et al.* Dynamic expression profile of p21<sup>WAF1/CIP1</sup> and Ki-67 predicts survival in rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; **21** (18): 3391–401.
61. Rebischung C, Gerard JP, Gayet J, *et al.* Prognostic value of P53 mutations in rectal carcinoma. *Int J Cancer* 2002; **10** (2): 131–5.
62. Reerink O, Karrenbeld A, Plukker JT, *et al.* Molecular prognostic factors in locally irresectable rectal cancer treated preoperatively by chemo-radiotherapy. *Anticancer Res*. 2004; **24** (2C): 1217–21.
63. Ropponen KM, Kellokoski JK, Lipponen PK, *et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase in colorectal cancer and its association with prognosis. *Scand J Gastroenterol* 2000; **35**: 1204–11.
64. Ropponen KM, Kellokoski JK, Lipponen PK, *et al.* p22/WAF1 expression in human colorectal carcinoma: association with p53, transcription factor AP-2 and prognosis. *Br J Cancer* 1999; **81** (1): 133–40.
65. Sarela AI, Scott N, Ramsdale J, *et al.* Immunohistochemical detection of the anti-apoptosis protein, surviving, predicts survival after curative resection of stage II colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 305–10.
66. Schwandner O, Bruch HP, Broll R. Prognostic significance of p21 and p27 protein, apoptosis, clinical and histologic factors in rectal cancer without lymph node metastases. *Eur Surg Res* 2002; **34** (6): 389–96.
67. Sinicrope FA, Hart J, Hsu H-A, *et al.* Apoptotic and mitotic indices predict survival rates in lymph node-negative colon carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 1793–1804.
68. Spano J-P, Atlan D, Lagorce C. Correlation of EGFR expression and other tumor characteristics in colorectal cancer outcome and prognosis. *Ann Onc* 2002; **13**: 72–9.
69. Tabuchi Y, Nakamura T, Kuniyasu T, *et al.* Expression of nm23-H1 in colorectal cancer: no association with metastases, histological stage, or survival. *Surg Today* 1999; **29** (2): 116–20.
70. Triest B, Pinedo HM, Blaauweers LG. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 1063–72.
71. Tutton MG, George ML, Eccles SA, *et al.* Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2003; **107** (4): 541–50.
72. Vizoso FJ, Fagilde MC, Corte MD, *et al.* Cytosolic levels of an estrogen-induced breast cancer-associated peptide (TFF1/pS2) in colorectal cancer: clinical significance and relationship with steroid receptors. *Int J Biol Markers* 2003; **18** (4): 301–10.
73. Wagenaar-Miller RA, Gorden L, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases in colorectal cancer: is it worth talking about? *Cancer Metastasis Rev* 2004; **23** (1–2): 119–35.
74. Watanabe T, Tsung-Teh Wu, Catalano PJ. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; **344** (16): 1196–206.
75. Weber JC, Nakano H, Bachelier P, *et al.* Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 2001; **182** (1): 81–8.
76. Welter C, Theisinger B, Rio MC, *et al.* Expression pattern of breast-cancer-associated protein pS2/BCE1 in colorectal tumors. *Int J Cancer* 1994; **56** (1): 52–5.
77. Wiggeraad R, Tamminga R, Blok P, *et al.* The prognostic significance of p53 expression for survival and local control in rectal carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **41** (1): 29–35.
78. Willett CG, Warland G, Hagan MP, *et al.* Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1417–24.
79. Wu JT, Kakar S, Nelson RL, *et al.* Prognostic significance of DCC and p27Kip1 in colorectal cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; **13** (1): 45–54.
80. Xiong B, Sun TJ, Hu WD, *et al.* Expression of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2005; **11** (8): 1105–8.
81. Xu MH, Deng CS, Zhu YQ, *et al.* Role of inducible nitric oxide synthase expression in aberrant crypt foci-adenoma-carcinoma sequence. *World J Gastroenterol* 2003; **9** (6): 1246–50.
82. Yagihashi N, Kasajima H, Sugai S, *et al.* Increased in situ expression of nitric oxide synthase in human colorectal cancer. *Virchows Arch* 2000; **436** (2): 109–14.
83. Yamac D, Celnkolu G, Akyurek N. Prognostic significance of COX-2 expression in colorectal carcinoma. *Ann Onc* 2002; **13**: 74–8.
84. Yoshikawa R, Yanagi H, Kusunoki M, *et al.* Prognostic values of radiation-induced p53 in adjacent normal mucosa and p21WAF1/CIP1 expression in rectal cancer patients. *Int J Oncol* 2002; **21** (6): 1223–8.
85. Zhang H, Sun XF. Loss of p27 expression predicts poor prognosis in patients with Dukes' B stage or proximal colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001; **19** (1): 49–52.
86. Zhang JB, Chen L, Han F, *et al.* Overexpression of c-erbB-2 and hypoxexpression of nm23 relating to poor prognosis of colorectal carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003; **32** (2): 115–9.
87. Zinzindohoué F, Lecomte T, Ferraz J-M, *et al.* Prognostic significance of MMP-1 and MMP-3 functional promoter polymorphisms in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 594–9.
88. Zirbes TK, Baldus SE, Moenig SP, *et al.* Prognostic impact of p21/waf1/cip1 in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2000; **89** (1): 14–8.

## MOLECULAR MARKERS OF THE PROGRESSION OF COLORECTAL CANCER

A.P. Kolesnik, I.D. Palamarchuk, A.M. Sidorenko

**Summary.** *The review deals with issues of a possible prognostic value of the main molecular markers of the progression in colorectal cancer.*

**Key Words:** survival, colorectal cancer, metastasizing, molecular markers, progression, relapse.

**Адрес для переписки:**

Колесник А.П.

69035, Запорожье, просп. Маяковского, 26

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра онкологии

E-mail: kap\_kan@mail.ru