

Для цитирования: *Синянский Л.Е., Вторушин С.В., Паталяк С.В., Афанасьев С.Г.* Прогностическая роль молекулярных подтипов рака толстой кишки. Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 107–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-107-114

For citation: *Sinyansky L.E., Vtorushin S.V., Patalyak S.V., Afanasyev S.G.* Prognostic role of molecular subtypes of colon cancer. A current view on the problem. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 107–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-107-114

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Л.Е. Синянский¹, С.В. Вторушин^{1,2}, С.В. Паталяк^{1,2}, С.Г. Афанасьев¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся сведений о гетерогенности рака толстой кишки и оценка прогностической значимости его подтипов. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и PubMed, включались публикации, характеризующие современный взгляд на проблему выбора стратегии послеоперационного лечения рака толстой кишки. **Результаты.** В обзоре освещены результаты международных исследований подтипов рака толстой кишки, основанные на комплексных мультиомных характеристиках. Особое внимание уделено описанию современных исследований по поиску прогностических маркеров рака толстой кишки. Проведен анализ мировой литературы, подтверждающий актуальность исследования иммуногистохимических маркеров, которые дадут возможность классифицировать рак толстой кишки на молекулярные подтипы в реальной клинической практике и, следовательно, значительно улучшить эффективность адъювантной терапии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, молекулярные подтипы, адъювантная химиотерапия, факторы прогноза.

PROGNOSTIC ROLE OF MOLECULAR SUBTYPES OF COLON CANCER. A CURRENT VIEW ON THE PROBLEM

L.E. Sinyansky¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, S.V. Patalyak¹, S.G. Afanasyev¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny str., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to review the available data on the heterogeneity of colon cancer and to assess the prognostic significance of colon cancer subtypes. **Material and Methods.** Medline, PubMed, Cochrane Library, Elibrary databases were used to identify studies that characterized the current view on the problem of choosing the optimal postoperative treatment for colon cancer. **Results.** The review showed the results of international studies of colon cancer subtypes based on complex multomics characteristics. Particular attention was paid to the description of modern studies on the search for prognostic markers for colon cancer. The

relevance of the study of immunohistochemical markers was confirmed by the analysis of the world literature. The outcomes will make it possible to classify colon cancer into molecular subtypes in real clinical practice and, as a consequence, significantly improve the effectiveness of adjuvant therapy.

Key words: colon cancer, molecular subtypes, adjuvant chemotherapy, prognostic factors.

Актуальность

Рак толстой кишки (РТК) является одним из лидеров по заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей в России и в мире, занимая 4-е место в структуре общей заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от рака среди российского населения. В 2018 г. на долю РТК приходилось около 45 тыс. новых случаев и более 23 тыс. смертей [1, 2]. Несмотря на то, что общая выживаемость пациентов с РТК за последние 30 лет выросла, 5-летняя выживаемость для пациентов с региональным распространением достигла только 70 %, а с отдаленными метастазами – 14 % [3, 4]. Следует отметить, что среди пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству по поводу РТК II–III стадий, примерно у одной трети развивается прогрессирование заболевания с отдаленным метастатическим поражением печени и легких – в 20 % и 16 % соответственно, а среднее время до прогрессирования равняется 14 мес [5]. Такие различные прогностические перспективы у относительно однородной группы пациентов связывают с молекулярно-генетическими различиями в опухолевой трансформации и гетерогенностью карцином толстой кишки [6], что подчеркивает необходимость разработки прогностических и предсказательных биомаркеров, которые можно использовать в рутинной клинической практике для повышения эффективности лечения и снижения смертности, связанной с этим заболеванием.

Основные пути канцерогенеза рака толстой кишки и их клинические особенности

Рак толстой кишки на данный момент стратифицируется на основе клинических и гистопатологических параметров, таких как размер опухоли, ее распространённость и степень дифференцировки. Данные параметры обуславливают выбор вида адъювантного лечения. Приведенные выше данные о количестве случаев прогрессирования на фоне такого эмпирического лечения обуславливают актуальность поиска дополнительных биологических маркеров, ассоциированных с эффективностью проводимой терапии. Кроме того, клинические параметры ограничивают понимание биологии опухоли и во многих случаях неадекватны для принятия решения о выборе адъювантной схемы лечения у пациентов с РТК. Важным в поиске прогностических критериев является изучение процессов канцерогенеза эпителия кишечника, среди которых выделяют: 1) микросателлитную нестабильность (MSI), 2) хромосомную нестабильность (CIN) и 3) метилирование островков CpG (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP) [7].

Большинство пациентов с РТК имеют CIN (65–85 %) и характеризуются наличием «классического», или «канонического», типа рака [8]. Наличие хромосомных аномалий в аденомах позволяет предположить, что CIN возникает на ранней стадии развития рака [9]. Хотя молекулярные механизмы, ответственные за развитие CIN, остаются неясными, большие хромосомные aberrации, включая дупликацию и анеуплоидию, мутации в гене TP53 и других генах контрольных точек, способствуют образованию рака с хромосомной нестабильностью. Кроме этого, в ряде работ было показано, что онкогенный стресс, обусловленный нестабильностью генома, разрушением теломер и гипометилированием ДНК, может играть роль в индукции CIN в РТК [10]. В отличие от пациентов с MSI, больные с CIN имеют относительно неблагоприятный прогноз, особенно на ранних стадиях заболевания [11].

MSI представляет гипермутированный тип опухоли, возникший в связи с потерей активности системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR), и составляет около 12–15 % всех случаев рака толстой кишки. Из них 2–3 % MSI-позитивных РТК связаны с синдромом Линча, а остальные представляют спорадическую или приобретенную форму заболевания. Основным отличием является то, что большинство спорадических опухолей с MSI развиваются посредством гиперметилирования гена промотора MLH1, в то время как опухоли с синдромом Линча приобретают MSI посредством врожденной мутации в одном из генов MMR, которые включают MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 [7]. Недавние исследования показали, что спорадические случаи РТК с MSI часто связаны с зубчатой неоплазией и имеют мутации BRAF-V600E, в то время как пациенты с синдромом Линча не имеют мутаций BRAF [12]. Наличие MSI в РТК, как правило, исключает CIN опухолевых клеток. MSI опухоли обычно демонстрируют почти диплоидный кариотип и несут набор уникальных мутаций генов, которые отличаются от наблюдаемых в CIN [13]. MSI ассоциируется с лучшим прогнозом и снижением метастазирования [14]. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефектный MMR (dMMR) являются предикторами низкого ответа на терапию препаратами фторурацила [15], но определяют вероятность положительного эффекта от иммунотерапии [16].

Эпигенетическая нестабильность, вызванная гиперметилированием промотора CpG-островка, является другим хорошо известным путем канце-

рогенеза РТК. Аберрантное метилирование ДНК присутствует практически во всех опухолях толстой кишки, однако у 10–20 % пациентов наблюдается чрезвычайно высокая частота аберрантно метилированных локусов CpG [17]. В соответствии с уровнем CIMP [18] опухоли толстой кишки можно разделить на группы с высоким CIMP и низким CIMP, связанные с различными предшествующими воздействиями [17–20]. Фенотип с высоким уровнем CIMP более часто демонстрирует худший прогноз. Опухоли с CIMP-H склонны ассоциировать с MSI и мутациями BRAF, но не имеют мутаций KRAS и TP53 [21]. Пациенты с высоким уровнем CIMP и MSI имеют более благоприятный прогноз выживаемости [22]. Тем не менее отношения между CIMP, MSI и BRAF остаются до конца неясными. Рассмотренные молекулярные пути развития рака дают нам представление о канцерогенезе РТК, но они не полностью отражают сложность и неоднородность ландшафта опухоли.

Молекулярно-генетическая гетерогенность рака толстой кишки

В последние десятилетия несколько инициатив и консорциумов по борьбе с раком создали крупномасштабные многокомпонентные базы данных, позволяющие исследовать различные типы рака путем стратификации их характеристик. В этом контексте прежняя «мутационно-ориентированная» классификация, основанная на единичных мутациях, в настоящее время постепенно смещается в сторону более «транскриптомного» молекулярного типирования. Некоторые из систем классификаций на основе транскриптома продемонстрировали превосходную связь с клиническими исходами, что делает их более привлекательными для последующего перевода в клиническую практику. Для РТК недавно было сообщено о 6 независимых системах классификации [23–28]. Из-за различий в выявленных когортах пациентов, экспрессии генов профилирующих платформ, биоинформационного анализа и интерпретации данных каждая система определила различное число подтипов рака толстой кишки, которые кажутся разнородными. Для выявления потенциальных совпадений и создания более унифицированной таксономии в 2014 г. был создан Консорциум субтипирования колоректального рака (CRC Subtyping Consortium), который включал шесть независимых исследовательских групп и Sage Bionetworks в качестве дополнительной группы оценки. Используя сетевой метаанализ шести систем типирования, были идентифицированы четыре уникальных консенсусных молекулярных подтипа (CMS), после чего была проведена их комплексная мультиомная и клиническая характеристика. Было продемонстрировано прогностическое значение данной классификации независимо от стадии процесса [29].

После сетевого метаанализа, основанного на комплексных мультиомных характеристиках, CRC Subtyping Consortium обнаружил, что четыре CMS действительно связаны с различными молекулярными свойствами и клиническими характеристиками. Первый подтип (CMS1) – «иммунный». Встречается примерно в 14 % случаев РТК. Характеризуется гипермутированным фенотипом, высокой микросателлитной нестабильностью, высокой CIMP, диффузной иммунной инфильтрацией, мутацией BRAF V600E. CMS1 ассоциирован с ухудшением выживаемости после рецидива. Второй подтип (CMS2) – «канонический». Встречается с частотой примерно 37 %. CMS2 активируется путем Wnt-β-катенина и связан с самой высокой общей выживаемостью. Третий подтип (CMS3) – «метаболический». Частота встречаемости около 13%. CMS3 эпителиальный подтип с выраженной метаболической дисрегуляцией. Четвертый подтип (CMS4) – «мезенхимальный». Обнаруживается примерно в 23 % случаях РТК. CMS4 характеризуется повышенной регуляцией EMT, активацией TGF-β, ангиогенезом, стромальной инфильтрацией. Карциномы мезенхимального подтипа связаны с неблагоприятным прогнозом, высоким риском отдаленных метастазов и перитонеального канцероматоза, а также резистентностью к стандартной химиотерапии, худшей безрецидивной и общей выживаемостью [29–32]. Помимо 4 основных подтипов 13 % образцов пациентов с РТК не были отнесены к определенному подтипу CMS, что указывает на смешанный фенотип или внутриопухольную гетерогенность.

Различное течение рака толстой кишки в зависимости от расположения первичной опухоли нашло отражение в классификации молекулярных подтипов, что подчеркивает их биологическое различие [33]. Так, опухоли, поражающие правую половину толстой кишки, чаще принадлежат к CMS1 и CMS3, диагностируются у пожилых лиц, гистологически характеризуются муцинозным раком и имеют худший прогноз по сравнению с новообразованиями левосторонней локализации. CMS2 и CMS4 локализуются преимущественно в левой части ободочной кишки, диагностируются у молодых пациентов и имеют относительно благоприятный прогноз [34].

Возможности реализации молекулярной классификации в реальной клинической практике

Выбор оптимальных критериев зависит от доступности методов, их пропускной способности, стоимости и качества анализа. С одной стороны, платформы с высокой пропускной способностью, такие как RNA-Seq и микрочипы для анализа экспрессии генов, предоставляют информационное содержание всего генома, идеально подходят для исследовательских целей, но не подходят для клинических применений из-за высокой стоимости,

плохой доступности и длительного выполнения. Несмотря на огромный энтузиазм, проявленный научным сообществом в этой работе, и достигнутые успехи, перевод системы CMS в клиническую практику оказался невозможным из-за перечисленных ограничений с исследованием мутаций генов. Текущий классификатор CMS использует алгоритм с участием сотен генов [29], что обуславливает неосуществимую задачу для разделения РТК в условиях реальной клинической практики. С другой стороны, традиционные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и иммуноферментный анализ (ИФА), легко доступны, но не подходят для профилирования сотен генов, которые в настоящее время требуются для классификации CMS. В этом контексте представляется актуальной разработка других критериев стратификации пациентов с РТК.

Определение гипериммуногенных опухолей

CMS1 характеризуется гипермутированным фенотипом – микросателлитной нестабильностью. В ходе репликации ДНК часто происходят нарушения и возникают короткие последовательности неспаренных оснований или микросателлитов. Процесс восстановления несоответствий ДНК осуществляется системой репарации – MMR, за работу которой ответственны 6 генов: MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3. Врожденные мутации в этих генах приводят к развитию синдрома Линча [35]. Микросателлитная нестабильность чаще является следствием дефицита MMR (dMMR), в подавляющем большинстве случаев заключающегося в метилировании промотора MLH1 в опухоли. В результате дефицита MMR возникает большое число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодонов и синтезу нефункциональных белков [36]. Пациенты со спорадическими MSI опухолями имеют хороший прогноз [37].

ПЦР используется в качестве классического метода определения MSI, которая амплифицирует микросателлитные повторы в ДНК, и путем сравнения их длины между опухолевыми и нормальными клетками определяется уровень нестабильности генома. В настоящее время применяется панель из 5 маркеров на мононуклеотидные (BAT26, BAT25) и динуклеотидные последовательности (D2S123, D5S346, D17S250) [38]. Посредством сравнения выделяют 2 варианта MSI: MSI-H (высокий уровень MSI), когда ≥ 2 маркеров нестабильны, MSS (стабильный уровень), когда стабильны все маркеры. Значение низкого уровня MSI-L (низкий уровень MSI), когда нестабилен 1 маркер, до сих пор четко не установлено, и этих пациентов рассматривают как больных с MSS опухолями [39].

Вторым методом диагностики dMMR является иммуногистохимическое исследование, когда в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1,

PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR [40].

Описанные методики демонстрируют высокую чувствительность (95 %) и считаются эффективными, однако являются взаимодополняющими, так как существуют редкие варианты нарушения MMR, диагностируемые только ПЦР или только ИГХ. Оба метода создают потенциальные проблемы для интерпретации, что приводит как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам [41]. Таким образом, гистоморфологические признаки, которые соответствуют характеристикам опухоли с dMMR, следует рассматривать как ценные дополнения к ПЦР и ИГХ-тестированию, поскольку они способны предоставить важную информацию [42]. Избыточный ответ иммунной системы на опухолевые антигены, представляющий собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs), перитуморальные лимфоциты, может быть наиболее значимым гистологическим признаком dMMR [43]. Эти гистологические данные отражают повышенную иммуногенность опухоли, являются следствием изменений ДНК (вставок, делеций и мутаций со сдвигом рамки считывания), которые характеризуют опухоли с dMMR [44]. Увеличение антигенности, а в результате избыточный иммунный ответ может объяснить благоприятный прогноз для пациентов с РТК MSI-H по сравнению с пациентами с опухолями MSS [45–47].

Гистологическая картина иммуногенного фенотипа, который обычно наблюдается в опухолях dMMR, может служить потенциальным маркером CMS1. Характерный гистологический вид РТК с dMMR включает в себя медуллярные и/или муцинозные признаки, инфильтрацию опухоли лимфоцитами и высокую дифференцировку клеток [48].

Однако в исследовании A. Bittoni et al. было обнаружено, что может существовать несоответствие между статусом MMR опухоли и гистологической картиной. Статус dMMR не является единственным механизмом, который приводит к иммуногенному фенотипу [49]. Существует ряд других причин нарушения регуляции, которые могут приводить к богатому антигенному фенотипу, вызывая высокую мутационную нагрузку опухоли [50–52]. Дефицит в других системах репарации ДНК (DDR) – такой как дефицит гомологичной рекомбинации, дефицит корректирующей ДНК-полимеразы- ϵ или ДНК-полимеразы- $\delta 1$ (POLE или POLD1), или повреждения основной системы эксцизионной репарации – может привести к высоким значениям мутационной нагрузки и антиген-обогащенному фенотипу, гистологически сходному с dMMR опухолями [52].

Таким образом, при создании суррогатной классификации CMS следует учитывать морфологические проявления опухоли и включать гистологическую оценку иммуногенности.

Определение мезенхимальных опухолей

Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) – обратимый клеточный процесс, характеризующийся изменениями в экспрессии генов и активацией белков, способствующий трансдифференцировке эпителиального фенотипа в мезенхимальный. Этот процесс увеличивает миграцию и инвазию опухолевых клеток, устойчивость к апоптозу и химиотерапии, что приводит к прогрессированию опухоли. Одним из сигнальных путей, участвующих в EMT, является путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и подсемейство белков ERK [53].

Многие исследования были направлены на поиск маркеров мезенхимоподобного молекулярного подтипа РТК. Так, в работе Anne Trinh et al. были проанализированы следующие белки: HTR2B, ZEB1, CDX2, FRMD6 и KER. Предложенный классификатор продемонстрировал 87 % соответствие с оригинальным консорциумом, основанным на транскриптомном анализе [54].

HTR2B – рецептор серотонина с высокой экспрессией в мезенхимальных опухолях [55]. Серотонин (5HT) посредством стимуляции HTR1B и HTR2B активирует сигнальный путь ERK, что способствует экспрессии, активации и субклеточному перемещению различных белков, которые регулируют EMT, тем самым способствуя прогрессированию опухоли [56].

ZEB1 (Zinc finger E-box binding homeobox 1, также известный как TCF8 и δ EF1), является одним из ключевых факторов, ингибирующих E-кадгерин и индуцирующих эпителиально-мезенхимальный переход [57]. В дополнение к репрессии генов эпителиальной полярности и адгезии ZEB1 активирует мезенхимальные маркеры стволовости [58]. Следовательно, экспрессия ZEB1 способствует канцерогенезу, метастазированию и коррелирует с худшим прогнозом при колоректальном раке [59–60]. Выступая в роли репрессора E-кадгерина, ZEB1 не экспрессируется в нормальном эпителии, а также в центре опухолевого узла высокодифференцированных карцином [61]. ZEB1 наиболее активен на инвазивном фронте опухолей в недифференцированных раковых клетках, которые транслоцировали b-катенин в ядро и, следовательно, демонстрируют активную передачу сигналов Wnt [62]. ZEB1 играет важную роль в резистентности клеток рака толстой кишки к химиотерапии [63].

FRMD6 (FERM domain containing 6, EX1, Willin) является важным адаптерным белком сигнального пути Hippo, связывающим ассоциированные с плазматической мембраной белки с цитоскелетом [64], и имеет высокую экспрессию в мезенхимоподобных опухолях [23].

CDX2 – транскрипционный фактор эпителиальных клеток кишечника. Сниженная экспрессия CDX2 коррелирует с низкой степенью дифференцировки, правосторонней локализацией опухоли, MSI, мутацией BRAF [65] и неэпителиальными

подтипами CMS1/4 [54]. Анализ выживаемости больных с колоректальным раком II–IV стадий показал, что отсутствие экспрессии CDX2 является независимым отрицательным прогностическим маркером [66]. Однако отсутствие экспрессии CDX2 слабо коррелирует с распространенностью опухоли, а при анализе каждой стадии отдельно статистически значимая связь с худшей 5-летней общей выживаемостью была обнаружена только у пациентов с IV стадией [67]. Фармакогеномный анализ доклинических моделей РТК показывает, что CDX2-негативные клетки более чувствительны к стандартным химиотерапевтическим средствам и демонстрируют значительное подавление генов, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость [67].

Определение эпителиальных подтипов

CMS2 характеризуется эпителиальными особенностями, CIN, активированными сигнальными путями Wnt и MYC. Опухоли CMS2 чаще локализируются в дистальной части толстой кишки (59 %) и имеют более высокую выживаемость после рецидива (35 мес), эти характеристики контрастируют с опухолями CMS1, которые чаще встречаются в проксимальной части толстой кишки и демонстрируют меньшую выживаемость после рецидива (9 мес) [29]. CMS3 характеризуется нарушением регуляции метаболических процессов, мутациями KRAS, CIN, низким уровнем CIMP, смешанным статусом MSI. По уровню экспрессии генов CMS3 оказался наиболее похожим на нормальную ткань толстой кишки. F.D.E. De Palma et al. предположили, что предраковое изменение KRAS мутантного рака толстой кишки, т.е. большинство видов рака CMS3, представляет собой зубчатую тубуловиллезную аденому, смешанный гистологический вариант между CMS1 и CMS2. Анализ сигнальных путей CMS3 подтипа показал вовлеченность mPNC в 9 метаболических путей из 10, включая метаболизм глутамин, жирных кислот и лизофосфолипидов [68]. Средняя 5-летняя выживаемость для всех стадий у CMS2 и CMS3 является более высокой, составляя 77 % и 75 % соответственно, по сравнению с CMS1 – 73 % и CMS4 – 62 %. В связи со схожим прогнозом и течением CMS2 и CMS3 возможно их изучение в объединенном «эпителиальном» подтипе.

Заключение

Существует актуальная проблема относительно стратегии адьювантного лечения рака толстой кишки, которая способствовала бы снижению смертности. В течение последних десятилетий в центре внимания определение молекулярной принадлежности рака толстой кишки для выбора более персонализированной и оптимальной стратегии лечения, однако недоступность средств тестирования на настоящий момент создает неосуществимую задачу для определения подтипов рака толстой

кишки в условиях реальной клинической практики. В этом контексте представляется актуальным исследование новых критериев стратификации пациентов с раком толстой кишки. Перспективной

выглядит разработка «суррогатной» иммуногистохимической классификации подтипов рака толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадоева А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020. С. 72–75. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzodova A.O. The state of cancer care to the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. P. 72–75. (in Russian)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (Заболеваемость и смертность). М., 2019. С. 135–136. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Incidence and Mortality). Moscow, 2019. P. 135–136. (in Russian)].
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures-2020. Atlanta, GA, 2020. P. 13–15.
- SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014 [Internet]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/ (cited 03.12.2020).
- Gunawardene A., Desmond B., Shekoo A., Larsen P., Dennett E. Disease recurrence following surgery for colorectal cancer: five-year follow-up. *N Z Med J.* 2018 Feb 2; 131(1469): 51–58.
- Wan X.B., Zhao Y., Fan X.J., Cai H.M., Zhang Y., Chen M.Y., Xu J., Wu X.Y., Li H.B., Zeng Y.X., Hong M.H., Liu Q. Molecular prognostic prediction for locally advanced nasopharyngeal carcinoma by support vector machine integrated approach. *PLoS One.* 2012; 7(3): e31989. doi: 10.1371/journal.pone.0031989.
- Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med.* 2016 Mar; 13(1): 120–135. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103.
- Bunting S.F., Nussenzweig A. End-joining, translocations and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Jul; 13(7): 443–54. doi: 10.1038/nrc3537.
- Grady W.M. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004 Jan-Jun; 23(1–2): 11–27. doi: 10.1023/a:1025861527711.
- Roger L., Jones R.E., Heppel N.H., Williams G.T., Sampson J.R., Baird D.M. Extensive telomere erosion in the initiation of colorectal adenomas and its association with chromosomal instability. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug 21; 105(16): 1202–11. doi: 10.1093/jnci/djt191.
- Matsui A., Ihara T., Suda H., Mikami H., Semba K. Gene amplification: mechanisms and involvement in cancer. *Biomol Concepts.* 2013 Dec; 4(6): 567–82. doi: 10.1515/bmc-2013-0026.
- Boissière-Michot F., Frugier H., Ho-Pin-Cheung A., Lopez-Crapez E., Duffour J., Bibeau F. Immunohistochemical staining for p16 and BRAFV600E is useful to distinguish between sporadic and hereditary (Lynch syndrome-related) microsatellite instable colorectal carcinomas. *Virchows Arch.* 2016 Aug; 469(2): 135–44. doi: 10.1007/s00428-016-1958-1.
- Goel A., Xicola R.M., Nguyen T.P., Doyle B.J., Sohn V.R., Bandipalliam P., Rozek L.S., Reyes J., Cordero C., Balaguer F., Castells A., Jover R., Andreu M., Syngal S., Boland C.R., Llor X. Aberrant DNA methylation in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology.* 2010; 138(5): 1854–62. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.035.
- Malesci A., Laghi L., Bianchi P., Delconte G., Randolph A., Torri V., Carnaghi C., Doci R., Rosati R., Montorsi M., Roncalli M., Gennari L., Santoro A. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Jul 1; 13(13): 3831–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0366.
- Kawakami H., Zaanan A., Sinicropo F.A. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10; 28(20): 3219–3226. doi: 10.1200/JCO.2009.15.3448.
- Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhajjee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372(26): 2509–20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
- Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M., Herman J.G., Baylin S.B., Issa J.P. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999 Jul 20; 96(15): 8681–6. doi: 10.1073/pnas.96.15.8681.
- Bae J.M., Kim J.H., Kang G.H. Epigenetic alterations in colorectal cancer: the CpG island methylator phenotype. *Histol Histopathol.* 2013 May; 28(5): 585–95. doi: 10.14670/HH-28.585.
- Ang P.W., Loh M., Liem N., Lim P.L., Grieff F., Vaithilingam A., Platell C., Yong W.P., Iacopetta C., Soong R. Comprehensive profiling of DNA methylation in colorectal cancer reveals subgroups with distinct clinicopathological and molecular features. *BMC Cancer.* 2010 May 21; 10: 227. doi: 10.1186/1471-2407-10-227.
- Sideris M., Papagrigroriadis S. Molecular biomarkers and classification models in the evaluation of the prognosis of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2014 May; 34(5): 2061–8.
- Samowitz W.S., Albertsen H., Herrick J., Levin T.R., Sweeney C., Murtaugh M.A., Wolff R.K., Slattery M.L. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology.* 2005 Sep; 129(3): 837–45. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.020.
- Dahlin A.M., Palmqvist R., Henriksson M.L., Jacobsson M., Eklöf V., Rutegård J., Oberg A., Van Guelpen B.R. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clin Cancer Res.* 2010 Mar 15; 16(6): 1845–55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2594.
- De Sousa E., Melo F., Wang X., Jansen M., Fessler E., Trinh A., de Rooij L.P., de Jong J.H., de Boer O.J., van Leersum R., Bijlsma M.F., Rodermond H., van der Heijden M., van Noesel C.J., Tuynman J.B., Dekker E., Markowitz F., Medema J.P., Vermeulen L. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med.* 2013 May; 19(5): 614–8. doi: 10.1038/nm.3174.
- Schlicker A., Beran G., Chresta C.M., McWalter G., Pritchard A., Weston S., Runswick S., Davenport S., Heathcote K., Castro D.A., Orphanides G., French T., Wessels L.F. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics.* 2012 Dec 31; 5: 66. doi: 10.1186/1755-8794-5-66.
- Budinska E., Popovici V., Tejpar S., D'Ario G., Lapique N., Sikora K.O., Di Narzo A.F., Yan P., Hodgson J.G., Weinrich S., Bosman F., Roth A., Delorenzi M. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol.* 2013 Sep; 231(1): 63–76. doi: 10.1002/path.4212.
- Roepman P., Schlicker A., Taberero J., Majewski I., Tian S., Moreno V., Snel M.H., Chresta C.M., Rosenberg R., Nitsche U., Macarulla T., Capella G., Salazar R., Orphanides G., Wessels L.F., Bernards R., Simon I.M. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer.* 2014 Feb 1; 134(3): 552–62. doi: 10.1002/ijc.28387.
- Marisa L., de Reyniès A., Duval A., Selves J., Gaub M.P., Vescovo L., Etienne-Grimaldi M.C., Schiappa R., Guenet D., Ayadi M., Kirzin S., Chazal M., Fléjou J.F., Benchemol D., Berger A., Lagarde A., Pencreach E., Piard F., Elias D., Parc Y., Olschwang S., Milano G., Laurent-Puig P., Boige V. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med.* 2013; 10(5): e1001453. doi: 10.1371/journal.pmed.1001453.
- Sadanandam A., Lyssiotis C.A., Homiczko K., Collisson E.A., Gibb W.J., Wullschleger S., Ostos L.C., Lannon W.A., Grotzinger C., Del Rio M., Lhermitte B., Olshen A.B., Wiedenmann B., Cantley L.C., Gray J.W., Hanahan D. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med.* 2013 May; 19(5): 619–25. doi: 10.1038/nm.3175.
- Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., Marisa L., Roepman P., Nyamundanda G., Angelino P., Bot B.M., Morris J.S., Simon I.M., Gerster S., Fessler E., De Sousa F., Melo E., Misiaglia E., Ramay H., Barras D., Homiczko K., Maru D., Manyam G.C., Broom B., Boige V., Perez Villamil B., Laderas T., Salazar R., Gray J.W., Hanahan D., Taberero J., Bernards R., Friend S.H., Laurent-Puig P., Medema J.P., Sadanandam A., Wessels L., Delorenzi M., Kopetz S., Vermeulen L., Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015 Nov; 21(11): 1350–6. doi: 10.1038/nm.3967.
- Guclu S., Silveanu C., Fetyko A., Butiurca V., Kovacs Z., Jung I. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 14; 22(30): 6764–75. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6764.
- Cao H., Xu E., Liu H., Wan L., Lai M. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review. *Pathol Res Pract.* 2015 Aug; 211(8): 557–69. doi: 10.1016/j.prp.2015.05.010.
- Roseweir A.K., Kong C.Y., Park J.H., Bennett L., Powell A.G.M.T., Quinn J., van Wijk H.C., Horgan P.G., McMillan D.C., Edwards J., Roxburgh C.S. A novel tumor-based epithelial-to-mesenchymal transition score that associates with prognosis and metastasis in patients with Stage II/III colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2019 Jan 1; 144(1): 150–159. doi: 10.1002/ijc.31739.
- King G.T., Lieu C.H., Messersmith W.A. Frontline Strategies for Metastatic Colorectal Cancer: New Sides to the Story. *Am J Hematol Oncol.* 2017; 12(10): 4–11.

34. *Cancer Genome Atlas Network*. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18; 487(7407): 330–7. doi: 10.1038/nature11252.
35. van Lier M.G., Wagner A., van Leerdam M.E., Biermann K., Kuipers E.J., Steyerberg E.W., Dubbink H.J., Dinjens W.N. A review on the molecular diagnostics of Lynch syndrome: a central role for the pathology laboratory. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(1–2): 181–97. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00977.x.
36. Zaanan A., Meunier K., Sangar F., Fléjou J.F., Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Jun; 34(3): 155–76. doi: 10.1007/s13402-011-0024-x.
37. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20; 23(3): 609–18. doi: 10.1200/JCO.2005.01.086.
38. Goel A., Nagasaka T., Hamelin R., Boland C.R. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One*. 2010 Feb 24; 5(2): e9393. doi: 10.1371/journal.pone.0009393.
39. Kikuchi T., Mimura K., Okayama H., Nakayama Y., Saito K., Yamada L., Endo E., Sakamoto W., Fujita S., Endo H., Saito M., Momma T., Saze Z., Ohki S., Kono K. A subset of patients with MSS/MSI-low-colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN- γ . *Oncol Lett*. 2019 Dec; 18(6): 5977–5985. doi: 10.3892/ol.2019.10953.
40. Ryan E., Sheahan K., Creavin B., Mohan H.M., Winter D.C. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug; 116: 38–57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.006.
41. Yuan L., Chi Y., Chen W., Chen X., Wei P., Sheng W., Zhou X., Shi D. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Nov 15; 8(11): 20988–1000.
42. Sidaway P. Immunoscore provides a more accurate prognosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Aug; 15(8): 471. doi: 10.1038/s41571-018-0050-y.
43. Mlecnik B., Bindea G., Angell H.K., Maby P., Angelova M., Tougeron D., Church S.E., Lafontaine L., Fischer M., Fredriksen T., Sasso M., Bilocq A.M., Kirilovsky A., Obenauf A.C., Hamieh M., Berger A., Bruneval P., Tuech J.J., Sabourin J.C., Le Pessot F., Maullon J., Rafii A., Laurent-Puig P., Speicher M.R., Trajanoski Z., Michel P., Sesboué R., Frebourg T., Pagès F., Valge-Archer V., Latouche J.B., Galon J. Integrative Analyses of Colorectal Cancer Show Immunoscore Is a Stronger Predictor of Patient Survival Than Microsatellite Instability. *Immunity*. 2016 Mar 15; 44(3): 698–711. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.025.
44. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., Kim T.M., Park P.J. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun*. 2017; 8: 15180. doi: 10.1038/ncomms15180.
45. Liu S.S., Yang Y.Z., Jiang C., Quan Q., Xie Q.K., Wang X.P., He W.Z., Rong Y.M., Chen P., Yang Q., Yang L., Zhang B., Xia X.J., Kong P.F., Xia L.P. Comparison of immunological characteristics between paired mismatch repair-proficient and -deficient colorectal cancer patients. *J Transl Med*. 2018 Jul 13; 16(1): 195. doi: 10.1186/s12967-018-1570-z.
46. Mlecnik B., van den Eynde M., Bindea G., Church S.E., Vasaturo A., Fredriksen T., Lafontaine L., Haicheur N., Marliot F., Debetancourt D., Pairet G., Jouret-Mourin A., Gigot J.F., Hubert C., Danse E., Drapeau C., Carrasco J., Humblet Y., Valge-Archer V., Berger A., Pagès F., Machiels J.P., Galon J. Comprehensive Intrametastatic Immune Quantification and Major Impact of Immunoscore on Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jan 1; 110(1). doi: 10.1093/jnci/djx123.
47. Kang S., Na Y., Joung S.Y., Lee S.I., Oh S.C., Min B.W. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar; 97(9): e0019. doi: 10.1097/MD.00000000000010019.
48. Gatalica Z., Vranic S., Xiu J., Swensen J., Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016 Jul; 15(3): 405–12. doi: 10.1007/s10689-016-9884-6.
49. Bittoni A., Sotte V., Meletani T., Cantini L., Giampieri R., Berardi R. Immunotherapy in colorectal cancer treatment: actual landscape and future perspectives. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4: 55.
50. Fabrizio D.A., George T.J.Jr., Dunne R.F., Frampton G., Sun J., Gowen K., Kennedy M., Greenbowe J., Schrock A.B., Hezel A.F., Ross J.S., Stephens P.J., Ali S.M., Miller V.A., Fakih M., Klempner S.J. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Aug; 9(4): 610–617. doi: 10.21037/jgo.2018.05.06.
51. Pai S.G., Carneiro B.A., Chae Y.K., Costa R.L., Kalyan A., Shah H.A., Helenowski I., Rademaker A.W., Mahalingam D., Giles F.J. Correlation of tumor mutational burden and treatment outcomes in patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2017; 8(5): 858–66. doi: 10.21037/jgo.2017.06.20.
52. Mouw K.W., Goldberg M.S., Konstantinopoulos P.A., D'Andrea A.D. DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discov*. 2017 Jul; 7(7): 675–693. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0226.
53. Olea-Flores M., Zuñiga-Eulogio M.D., Mendoza-Catalán M.A., Rodríguez-Ruiz H.A., Castañeda-Saucedo E., Ortuño-Pineda C., Padilla-Benavides T., Navarro-Tito N. Extracellular-Signal Regulated Kinase: A Central Molecule Driving Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 13; 20(12): 2885. doi: 10.3390/ijms20122885.
54. Dalerba P., Sahoo D., Paik S., Guo X., Yothers G., Song N., Wilcox-Fogel N., Forgó E., Rajendran P.S., Miranda S.P., Hisamori S., Hutchison J., Kalisky T., Qian D., Wolmark N., Fisher G.A., van de Rijn M., Clarke M.F. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Jan 21; 374(3): 211–22. doi: 10.1056/NEJMoa1506597.
55. Vellinga T.T., den Uil S., Rinke L.H., Marvin D., Ponsioen B., Alvarez-Varela A., Fatrai S., Scheele C., Zwijnenburg D.A., Snippert H., Vermeulen L., Medema J.P., Stockmann H.B., Koster J., Fijneman R.J., de Rooij J., Kranenburg O. Collagen-rich stroma in aggressive colon tumors induces mesenchymal gene expression and tumor cell invasion. *Oncogene*. 2016 Oct 6; 35(40): 5263–5271. doi: 10.1038/onc.2016.60.
56. Ebrahimkhani M.R., Oakley F., Murphy L.B., Mann J., Moles A., Perugorria M.J., Ellis E., Lakey A.F., Burt A.D., Douglass A., Wright M.C., White S.A., Jaffré F., Maroteaux L., Mann D.A. Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT-B receptor in chronic liver disease. *Nat Med*. 2011 Nov 27; 17(12): 1668–73. doi: 10.1038/nm.2490.
57. Puisieux A., Brabletz T., Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol*. 2014; 16(6): 488–94. doi: 10.1038/ncb2976.
58. Papageorgis P. TGF β Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis. *J Oncol*. 2015; 2015: 587193. doi: 10.1155/2015/587193.
59. Karihtala P., Auvinen P., Kauppila S., Haapaasaari K.M., Jukkola-Vuorinen A., Soini Y. Vimentin, zeb1 and Sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb; 138(1): 81–90. doi: 10.1007/s10549-013-2442-0.
60. Liu Y., Lu X., Huang L., Wang W., Jiang G., Dean K.C., Clem B., Te-lang S., Jensen A.B., Cuatrecasas M., Chesney J., Darling D.S., Postigo A., Dean D.C. Different thresholds of ZEB1 are required for Ras-mediated tumour initiation and metastasis. *Nat Commun*. 2014 Dec 1; 5: 5660. doi: 10.1038/ncomms6660.
61. Spaderna S., Schmalhofer O., Hlubek F., Bex G., Eger A., Merkel S., Jung A., Kirchner T., Brabletz T. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2006 Sep; 131(3): 830–40. doi: 10.1053/j.gastro.2006.06.016.
62. Sánchez-Tilló E., Fanlo L., Siles L., Montes-Moreno S., Moros A., Chiva-Blanch G., Estruch R., Martínez A., Colomer D., Györfy B., Roué G., Postigo A. The EMT activator ZEB1 promotes tumor growth and determines differential response to chemotherapy in mantle cell lymphoma. *Cell Death Differ*. 2014 Feb; 21(2): 247–57. doi: 10.1038/cdd.2013.123.
63. Guo C., Ma J., Deng G., Qu Y., Yin L., Li Y., Han Y., Cai C., Shen H., Zeng S. ZEB1 Promotes Oxaliplatin Resistance through the Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition in Colon Cancer Cells. *J Cancer*. 2017 Sep 30; 8(17): 3555–3566. doi: 10.7150/jca.20952.
64. Gunn-Moore F.J., Welsh G.I., Herron L.R., Brannigan F., Venkateswarlu K., Gillespie S., Brandwein-Gensler M., Madan R., Tavaré J.M., Brophy P.J., Prystowsky M.B., Guild S. A novel 4.1 ezrin radixin moesin (FERM)-containing protein, 'Willin'. *FEBS Lett*. 2005 Sep 12; 579(22): 5089–94. doi: 10.1016/j.febslet.2005.07.097.
65. Olsen J., Espersen M.L., Jess P., Kirkeby L.T., Troelsen J.T. The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: a qualitative systematic review. *Surg Oncol*. 2014; 23(3): 167–76. doi: 10.1016/j.suronc.2014.07.003.
66. Braun J., Sveen A., Barros R., Eide P.W., Eilertsen I., Kolberg M., Pel-linen T., David L., Svindland A., Kallioniemi O., Guren M.G., Nesbakken A., Almeida R., Lothe R.A. Prognostic, predictive, and pharmacogenomic assessments of CDX2 refine stratification of colorectal cancer. *Mol Oncol*. 2018 Sep; 12(9): 1639–1655. doi: 10.1002/1878-0261.12347.
67. De Palma F.D.E., D'Argenio V., Pol J., Kroemer G., Maiuri M.C., Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 20; 11(7): 1017. doi: 10.3390/cancers11071017.
68. Kikuchi T., Mimura K., Okayama H., Nakayama Y., Saito K., Yamada L., Endo E., Sakamoto W., Fujita S., Endo H., Saito M., Momma T., Saze Z., Ohki S., Kono K. A subset of patients with MSS/MSI-low-colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN- γ . *Oncol Lett*. 2019 Dec; 18(6): 5977–5985. doi: 10.3892/ol.2019.10953.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Синянский Лев Евгеньевич, аспирант, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com. SPIN-код: 8190-9178. Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020. ORCID: 0000-0003-0370-5201.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия); заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением дневного стационара, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: patalyak@gmail.com. SPIN-код: 8497-1750. Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: afanasievsg@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

ВКЛАД АВТОРОВ

Синянский Лев Евгеньевич: разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Вторушин Сергей Владимирович: разработка концепции и структуры, анализ интеллектуального содержания статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Паталяк Станислав Викторович: анализ статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: утверждение рукописи для публикации.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90027.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lev E. Sinyansky, MD, Postgraduate, Department of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dr.sinyanskii@gmail.com. Researcher ID (WOS): AAY-9513-2020. ORCID: 0000-0003-0370-5201.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor at the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia); Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. AuthorID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Stanislav V. Patalyak, MD, PhD, Head of the Department of Day Hospital, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2358-2012. AuthorID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID: D-2084-2012. AuthorID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

AUTHOR CONTRIBUTION

Lev E. Sinyansky: study conception, literature review, text writing.

Sergey V. Vtorushin: study conception, analysis of the intellectual content of the article, editing of the final version of the article.

Stanislav V. Patalyak: study analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Sergey G. Afanasyev: final approval of the manuscript for publication.

Funding

The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90027.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.