

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (КРР)

Арипова Т.У.\*, Хакимов Г.А., Ниязалиев У.Ш., Исмаилова А.А.\*

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз \*,  
Ташкентский городской филиал РСНПМЦО МЗ РУз

### ХУЛОСА

Колоректал саратон касаллигини (КРСК) замонавий даволаши стратегиялари аксарият холларда касалликни клиник-патологик босқичлиги билан бөлгүлөк. Босқичлик тизимлари мунтазам равишида ҳаммабоп янги башоратлаши маркерларни құшыган ҳолда қайта күриб чиқылади ва енгиланади. Күп миқдорда янги құшымча маркерлар пайдо бўлмоқда, нафақат гистопатологик белгиларни, балки молекуляр ва иммунологик маълумотларни ҳам. Уларнинг айримлари башоратлаши билан қаттиқ бөлгик, аммо ҳар бир беморнинг кенг шахсияти билан тавсифланишини эсда тутиши лозим. Ўсимта күп биомаркерларга эга, улар жуда күп бўлиши мумкин, бу эса ножжүя таъсир этиши мумкин. Келажакда ушибу янги биологик маълумотларни қандай ишлатишмиз имконини тушунишмиз ўта муҳим, ва уларни айни пайдада пациентларни бор маълумотлари ва самарали даволаши маълумотлари билан бирга боялашимиз керак - бу имконни эса янги халқаро алоқалар яратишлик пайдо бўлишига олиб келади, ўз ўрнида улар юқори сифатли, аноним, ҳаммабоп соглиқни сақлаши турли тизимларидан кенг ва осон юқори сифатли маълумотларни олиш имконини беради.

**Калим сўзлар:** колоректал саратон касаллиги, иммунитет, ҳужжайравий иммунитет, цитокинлар, интерлейкинлар.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных видов рака в мире [1,2,4,17]. Однако точные прогностические данные ускользают от нас, часто из-за гетерогенной природы заболевания. Что наиболее важно, они редко учитывают индивидуальные характеристики пациента, опухоли, лечащей команды или ожидаемое место рецидива [11,22,23]. Прогноз улучшается благодаря большему доступу к скринингу и таргетному лечению онкологии, которые снизили бремя метастатического заболевания. Предоставление прецизионной помощи при онкологических заболеваниях требует сложного прогностического моделирования, учитывающего все эти уровни сложности в различных социально-экономических группах населения и условиях здравоохранения.

Как известно, на прогноз колоректального рака (КРР) влияет множество факторов, многие из которых уже давно известны, например, такие как клини-

### SUMMARY

Modern treatment strategies for colorectal cancer (CRC) largely depend on clinicopathological staging. Staging systems are constantly being revised and updated, incorporating newly validated prognostic markers. An increasing number of new and additional markers are emerging – not only histopathological features, but also molecular and immunological data. Some of them are closely associated with prognosis, but it is also important not to overlook the broader context specific to the individual patient. The tumor is characterized by the presence of multiple biological markers, which may be associated with an adverse clinical outcome. In the future, it will be crucial to understand how we can utilize this new biological information in combination with established markers, patient data, and treatment efficacy data. This is possible only through the establishment of new international networks capable of generating high-quality, anonymized, large, publicly accessible high-resolution datasets from diverse healthcare systems.

**Keywords:** colorectal cancer, immunity, cellular immunity, cytokines, interleukins.

ческие характеристики пациентов и состав междисциплинарной направленности [1,2,3,4]. В последние годы было показано, что молекулярные и иммунологические биомаркеры оказывают значительное влияние на результаты лечения пациентов КРР [5,8,10,11]. Хотя некоторые из этих биомаркеров всё ещё требуют постоянной валидации и изучения, и если их эффективность будет доказана в практике, они могут изменить наше понимание и будущую тактику лечения КРР в мире [6,7,9].

ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ОБЗОРА является выявить ключевые прогностические, иммунопатогенетические факторы КРР, включая новые молекулярные и иммунологические биомаркеры. Используемым методом исследования были соответствующие ссылки, выявленные путем поиска по ключевым словам в базах данных PubMed и Embase Ovid SP.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из литературы, в последние годы было проведено множество различных исследований, по-

священных молекулярным маркерам прогноза при КРР. В частности, была показана высокая прогностическая ценность различных биологических маркеров [12,14]. Генетические биомаркеры, такие как тестирование на мутации генов в сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста, были более полезны для принятия решений о выборе терапии при КРР [11,17]. Однако резкий прогресс биоинженерии и возможность использования новых биологических маркеров в современности начали демонстрировать совершенно неожиданные результаты диагностики и прогнозирования КРР [21,23].

Мы знаем, что современные стратегии лечения КРР в значительной степени зависят от клинико-патологического стадирования, хотя молекулярное тестирование всё чаще внедряется в повседневную клиническую практику, хотя и с трудом, но это происходит. По мере дальнейшей валидации иммунологических биомаркеров их тестирование также может стать рутинным со временем. Для получения клинически полезной информации от новых биомаркеров важно внедрить их в модель, учитывающую все основные фундаментальные факторы, поскольку это позволит добиться наилучших возможных результатов и обеспечить действительно точную медицинскую помощь.

Анатомическая распространенность заболевания, определяемая клинико-патологическим стадированием, остается наиболее информативным аспектом прогностической оценки. Однако у многих пациентов исходы не соответствуют типичным для их стадии опухоли [20,21]. Понимание механизмов, лежащих в основе этих различий, позволит разработать более точный, персонализированный подход, более обоснованные варианты лечения и, в конечном итоге, улучшить результаты. В последние годы новые данные положительно повлияли на понимание индивидуального прогноза. Это включает в себя важность специфических характеристик пациента, эффективность работы мультидисциплинарной команды, уточнение гистопатологических морфологических факторов, новые молекулярные маркеры и иммунологические индикаторы [14,15,16,19]. Значительная часть иммунологических и молекулярных данных открывает новые многообещающие способы классификации и понимания прогноза КРР, но база знаний об их относительной важности остается неполной. Поэтому в данном обзоре, решили показать ключевые прогностические факторы КРР, включая новые молекулярные и иммунологические биомаркеры, как они могут быть использованы в более широком контексте для больных.

Обзор литературы показал, что фундаментальный принцип заключается в том, что прогноз и соответствующее лечение КРР тесно связаны с индивидуальными характеристиками пациента. К ним относятся возраст, пол, сопутствующие заболевания и социально-экономический статус. Так, КРР часто встречается

у пожилых людей, причем заболеваемость увеличивается с возрастом. В Великобритании более 45% новых случаев диагностируется у лиц в возрасте 75 лет и старше, а пик заболеваемости приходится на возрастную группу 85–89 лет [18,19]. Считается, что это связано с накоплением аберрантных генетических изменений и потерей со временем защитных систем организма от опухолей. Сопутствующие заболевания и общее состояние здоровья пациента должны оказывать большее влияние, чем абсолютный возраст, но, как правило, существует негативная предвзятость в клиническом решении относительно лечения (химиотерапии) независимо от общего состояния пациента [9,11,12,16]. Также отмечено, что у женщин чаще встречается правосторонний рак с микросателлитной нестабильностью (MSI), и у них реже развивается рак прямой кишки, чем у мужчин [5,16]. Изучено, что мутация в гене p16 чаще встречается в правосторонних опухолях, и эта мутация встречается в 9 раз чаще при всех формах КРР у женщин, чем у мужчин [7,14,23]. Однако механизм, лежащий в основе этого открытия, еще полностью не изучен. Женщины чаще попадают в чрезвычайную ситуацию с КРР, что является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Однако в целом у женщин по-прежнему лучшая долгосрочная выживаемость, даже если учитывать эти и другие различия в степени тяжести заболевания и лечении [7,14,22,23]. Другой чрезвычайно важной характеристикой пациента является социально-экономический статус, который независимо связан с прогнозом [2,4,17,19]. Подобно коморбидному состоянию, социально-экономический статус классифицируется с помощью ряда различных классификаций и систем оценки. В большинстве эпидемиологических исследований социально-экономические группы определяются по месту жительства пациента и/или уровню образования. Это означает, что они могут не отражать истинный социально-экономический статус пациента, и это необходимо учитывать при интерпретации исследований [13].

Хирургическое вмешательство часто является основным лечебным компонентом лечения, особенно при опухолях на ранней стадии. Было показано, что плоскость хирургического вмешательства является важным прогностическим фактором рецидива после резекции рака как прямой, так и ободочной кишки [20,23]. При раке прямой кишки показано, что наличие опухолевых клеток на уровне или в пределах 1 мм от хирургического периферического края резекции является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [19,20]. Высококачественная стандартизированная хирургия при раке нижней части прямой кишки и ободочной кишки может также влиять на результаты [4,20].

Для КРР лучевая терапия в настоящее время является общепризнанным методом лечения в дополнение к хирургическому вмешательству. Она снижает риск местного рецидива, хотя короткий курс лучевой

терапии может не влиять на общую выживаемость [16,19]. Все это влияет на потенциальные побочные эффекты и частоту местных рецидивов и, следовательно, может повлиять на прогноз.

Более того, существует множество прогностических молекулярных маркеров КРР на всех уровнях, включая ДНК, РНК и белок [22,23]. ДНК может быть затронута различными способами в путях развития рака; это включает в себя небольшие изменения, такие как мутации, делеции и вставки, а также более крупные изменения, такие как метилирование, MSI и хромосомные перестройки [11,15]. Был предложен ряд биологических классификаций для КРР: рак с MSI, фенотипом метилирующего элемента CpG-островка (CIMP) или хромосомной нестабильностью, а также, совсем недавно, на основе профилей РНК, с выделением консенсусных молекулярных подтипов I–IV 3 [4,7,13,18]. Хотя эти биологические подтипы также коррелируют с прогнозом, пока недостаточно подробной информации для определения их истинного места в клинической практике по сравнению с другими важными параметрами. Также, наблюдается значительное совпадение этих показателей с другими прогностическими маркерами. Большинство опухолей развивается вследствие хромосомной нестабильности, примерно 12–15% из них имеют дефицит репарации несоответствий ДНК (dMMR) и, следовательно, высокий уровень MSI. Эта потеря MMR может происходить из-за герминальных мутаций, известных как синдром Линча, или спорадического эпигенетического сайленсинга и CIMP генов MMR. Синдром Линча связан с высоким риском развития метахронных опухолей, поэтому часто рекомендуется более обширное хирургическое вмешательство, такое как расширенная колэктомия [3,17,19,23]. Примерно половина спорадических CRC с dMMR также несут мутацию в гене BRAF [19].

Установлено, что иммунологический статус пациентов КРР может оказывать значительное влияние на прогноз. Возможно системное воспаление, и факторы ответа организма также играют ключевую роль локально в пределах опухоли [13,17]. На системном уровне маркером воспаления все чаще используется соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), рассчитываемое путем деления числа нейтрофилов на число лимфоцитов [11,18]. Так, повышение NLR наблюдается при лимфоцитопении и нейтрофилии. Лимфоцитопения указывает на нарушение клеточного иммунитета, тогда как нейтрофилия рассматривается как острая воспалительная реакция. Повышение NLR и, следовательно, более высокий уровень системного воспаления были связаны с худшим прогнозом в многочисленных исследованиях, а недавний метаанализ [7,19] показал, что повышение NLR было связано со значительно более короткой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования. NLR – это легко измеряемый, экономически эффективный маркер, который имеет значимую связь с ис-

ходом при ряде солидных опухолей и может иметь большее клиническое значение в будущем. В контексте этого очень дешевого рутинного теста необходимо понимать дополнительную ценность других иммунных маркеров. Иммунная система также играет важную роль локально при КРР. В опухолях обнаруживаются многочисленные типы иммунных клеток; в частности, более высокий уровень лимфоцитарного инфильтрата связан с улучшением результатов. Лимфоцитарный инфильтрат можно профильтровать с помощью иммуногистохимии по маркерам Т-клеток, таким как кластер дифференцировки (CD3+, CD4+, CD8+ и FOXP3). Исследования показали, что наличие цитотоксических Т-клеток CD3+ и Т-клеток памяти CD45+RO является сильным маркером прогноза [13,21]. Продемонстрировано, что у пациентов с низкой плотностью клеток CD3+ и CD45+RO, как в ядре опухоли, так и в инвазивном крае, независимо от стадии, общая выживаемость аналогична таковой у пациентов с опухолями IV стадии [17,23]. Однако, все это требует дополнительных доказательств, требует постоянной независимой валидации с ретроспективными сериями случаев и дальнейшей работы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следовательно, современные стратегии лечения КРР в значительной степени зависят от клинико-патологического стадирования. Системы стадирования постоянно пересматриваются и обновляются, включая новые валидированные прогностические маркеры. Появляется большое количество новых и дополнительных маркеров – не только гистопатологических признаков, но и молекулярных и иммунологических данных. Некоторые из них тесно связаны с прогнозом, но важно не забывать и о более широком контексте, характерном для конкретного пациента. В будущем крайне важно понять, как мы можем использовать эту новую биологическую информацию в сочетании с уже известными маркерами, данными пациентов и данными об эффективности лечения. Это возможно только путем создания новых международных сетей, способных генерировать высококачественные, анонимные, большие общедоступные массивы данных высокого разрешения из различных систем здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri Eet al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ* 2015; 351: h4970.
2. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan Get al. ; MERCURY II Study Group. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model. *Ann Surg* 2016; 263: 751–760.
3. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Wilhelmsen Met

- al. ; Copenhagen Complete Mesocolic Excision Study (COMES); Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with ‘conventional’ colonic cancer surgery. *Br J Surg* 2016; 103: 581–589.
4. Boland PM, Fakih M. The emerging role of neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 362–373.
  5. Bojer AS, Roikjær O. Elderly patients with colorectal cancer are oncologically undertreated. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 421–425.
  6. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376–388.
  7. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376–388.
  8. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1288–1295.
  9. Edwards BK, Noone A-M, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014; 120: 1290–1314.
  10. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745–1750.
  11. Hole DJ, McArdle CS. Impact of socioeconomic deprivation on outcome after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 586–590.
  12. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11: 354–364.
  13. Galon J, Pagès F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. *J Transl Med* 2012; 10: 1.
  14. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350–1356.
  15. Morris EJA, Taylor EF, Thomas JD, Quirke P, Finan PJ, Coleman MP et al. Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut* 2011; 60: 806–813.
  16. Morris EJA, Finan PJ, Spencer K, Geh I, Crellin A, Quirke P et al. Wide variation in the use of radiotherapy in the management of surgically treated rectal cancer across the English National Health Service. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28: 522–531.
  17. Nitsche U, Späth C, Müller TC, Maak M, Janssen K-P, Wilhelm D et al. Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 971–979.
  18. Srivastava G, Renfro LA, Behrens RJ, Lopatin M, Chao C, Soori G et al. Prospective multicenter study of the impact of oncotype DX colon cancer assay results on treatment recommendations in stage II colon cancer patients. *Oncologist* 2014; 19: 492–497.
  19. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177–193.
  20. Søndenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 419–428.
  21. Tokuhara K, Ueyama Y, Nakatani K, Yoshioka K, Kon M. Outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy in Japanese locally advanced rectal carcinoma patients. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 136.
  22. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016; 115: 831–840.
  23. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28: 272–278.