

Національний інститут раку, Київ

# КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК: ПАТОГЕНЕТИЧНА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ (огляд літератури)



О.М. Грабовий, С.А. Антонюк,  
Є.А. Воробей, Т.М. Савчин

Адреса:

Грабовий Олександр Миколайович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: agrabovoy@yandex.ru

62

Гістологічне дослідження, включно з гісто- та імуногістохімією, надає колосальну кількість даних про стан пухлини колоректального раку (КРР). Вони відображають як гістологічний тип та рівень дедиференціювання пухлини, так і основні її злоякісні властивості — необмежений ріст та інвазію/метастазування, дозволяють визначити патогенетичні шляхи її розвитку, які вже розглядаються як фактори прогнозу. Але до сьогодні біомаркери, крім тих, що стосуються таргетної терапії, не знайшли широкого застосування у клінічній практиці. Це не свідчить про відсутність актуальності або відтворюваності методів, а пов'язане з деякими організаційними проблемами, та, на нашу думку, з відсутністю простих адаптованих способів оцінки тих чи інших ознак в гетерогенній клітинній системі, якою є КРР. Визначення шляхом багатофакторного аналізу системи високоінформативних критеріїв прогнозу, типових фенотипічних профілів пухлин надасть дієвий інструмент для підвищення ефективності лікування КРР. З урахуванням того, що багатофакторна оцінка стану пухлини є вельми трудомісткою, необхідною умовою її широкого впровадження у повсякденну клінічну практику є розробка алгоритмів та способів її проведення, у тому числі й автоматизованих.

Колоректальний рак (КРР) набуває дедалі більшого значення як медична та соціальна проблема. У світі щороку реєструють понад 600 тис. випадків КРР, і менше третини з цих хворих живе у подальшому більше 5 років. Найвищу захворюваність відзначають в економічно розвинених країнах, найнижчу — в африканських, південноамериканських та азійських. У США, Великобританії, Нідерландах КРР займає 2-ге місце у структурі смертності від злоякісних новоутворень [13, 28, 61, 151].

Захворюваність на КРР в Україні в період з 1970 по 1996 р. зросла у 3,4 раза і становила 16,4 на 100 тис. населення для раку ободової кишки та 14,7 на 100 тис. населення — для раку прямої кишки [7, 8]. Ця тенденція зберігається і в останні роки: за даними Національного канцер-реєстру, станом на 2012 р. [7] в Україні грубий показник захворюваності на рак ободової кишки сягає 23,7, а раку прямої кишки — 20,7 на 100 тис. населення.

Етіопатогенез КРР пов'язаний із цілою низкою факторів зовнішнього середовища та спадковістю. Вважають, що ризик його розвитку в європейській популяції становить 4–5%, тобто протягом життя 1 особа із 20 захворіє на КРР. Наразі відомі такі фактори ризику захворювання на КРР: вік пацієнтів, особливості харчування, генетичні синдроми та генетичний анамнез,

що передують запальним і доброякісним пухлинним патологіям [5, 29, 61, 83].

Близько 10–35% усіх випадків КРР відзначаються сімейною схильністю, і тільки частину з них можна пояснити відомими синдромами. Описані КРР-асоційовані синдроми з високим ризиком статевих мутацій складають <6% усіх випадків [12, 29, 83]. Хоча спадкові форми раку становлять меншу частку в загальній кількості випадків цього захворювання, проте визначення специфічних генетичних дефектів, що лежать в їх основі, утворить міцний фундамент у розумінні патогенезу спорадичного раку тонкої кишки [6, 148].

Генетичні захворювання з високим ступенем ризику морфологічно належать до поліпних (наприклад FAP) і непіліпних (наприклад Лінча) синдромів. Хоча більшість із них характеризуються аутосомно-домінантним успадкуванням, рецесивне спадкування проявляється в MUTYH-асоційованому поліпозі (MAP) у зв'язку з мутацією базового гена видалення-репарації, переданого від обох батьків [5, 66].

Ризик розвитку КРР може залежати від зародкових дефектів, які призводять до ракових синдромів, як правило, не зачіпаючи товстий кишечник; наприклад, синдром Лі-Фраумені характеризується зародковою мутацією TP53, а наявністю BRCA1 — спадкові ракові синдроми

**Ключеві слова:** колоректальний рак, гістологічне дослідження, біомаркери.

грудної залози та яєчника. Генетичний поліморфізм або зміни в гені запально-го реагування пов'язані з виникненням виразкового коліту і хвороби Крона, які, в свою чергу, призводять до КРР. Зміни в TNF та NOD2/CARD15 можуть впливати на ризик КРР у літньому віці незалежно від запальних захворювань товстого кишечника [10, 20].

Нині є загально визнаним те, що КРР, як і інші злоякісні новоутворення, є генетичною хворобою. Він виникає як результат накопичення мутацій, а також епігенетичних модифікацій ДНК, що веде до неопластичної трансформації клітин кишкового епітелію. Втрата геномної стабільності є вирішальним фактором у формуванні сприятливого середовища для виникнення мутацій в онкогенах та генах-супресорах пухлин [23, 62].

У більшості випадків КРР розвивається через послідовність «аденома-карцинома». Ще у 1990 р. E. Fearon та B. Vogelstein [47] запропонували багатоступеневу генетичну модель коло-ректального канцерогенезу, яка й досі актуальна. Згідно з нею інактивація гена APC у нормальному кишковому епітелії відбувається першою, далі — активаційні мутації онкогена KRAS та наступні, більш пізні мутації (наприклад PIK3CA, TP53, та в генах, пов'язаних із TGF- $\beta$  шляхом).

Після формулювання генетичної моделі Fearon та Vogelstein було накопичено колосальну кількість даних, які суттєво поглибили та розширили уявлення про патогенез КРР. Це стало підставою для розуміння кількох основних типів патогенезу КРР.

Близько 75% спорадичних, а також більшість синдромних КРР, окрім синдрому Лінча, розвиваються шляхом хромосомної нестабільності (chromosomal instability — CIN) [58, 87]. Ці пухлини характеризуються грубими хромосомними аномаліями, такими як анеуплоїдія, вилучення і дублювання великого сегмента хромосоми, а також підвищення вмісту ядерної ДНК. Пухлини майже завжди мають мутацію APC (>90%), в той час як KRAS мутації відбуваються приблизно в 50%, TP53 мутації — приблизно в 70%, а 18q алейні втрати — у 80% випадків. Деякі пухлини мають мутацію BRAF як альтернативу KRAS мутації [149]. Молекулярні характеристики індивідуальних КРР асоційовані зі статусом метилювання ДНК внаслідок епігенетичних і геномних взаємодій. Мутації в PIK3CA відзначають приблизно в 25% пухлин і вважають пізньою подією [122]. Мутації в FBXW7/CDC4 також розцінюють як пізні події, на них лежить відповідальність за анеуплоїдію [88, 137], оскільки аденоми рідко бувають анеуплоїдними.

Низькочастотні мутації наявні в генах, пов'язаних із функцією мітотичного контрольно-пропускового пункту

(spindle-assembly checkpoint), таких як MAD1L1 та MAD2L1 (mitotic arrest-deficient), CHEK2 [175], KIF11 (kinesin family member 11) і BUB1 (budding uninhibited by benzimidazoles 1) [40], що також може сприяти анеуплоїдії. Гіпотеза анеуплоїдії припускає існування двохетапного механізму ініціації пухлин. Перший з них пов'язаний з дефектом у формуванні веретена поділу. На другому етапі анеуплоїдія дестабілізує геном, призводить до мутацій і формування гетерогенних каріотипів. Анеуплоїдія сприяє пухлинному прогресуванню та підвищує шанси на втрату геном-супресором пухлин гетерозиготності або шляхом ампліфікації онкогена через хромосомні дуплікації [62, 135].

Іншою запропонованою причиною CIN є аномалії центросом, пов'язані з їхньою кількістю та функцією, які призводять до нерівномірного розподілу хромосом між дочірніми клітинами. Підвищена експресія Plk1 (Polo-like kinases), які регулюють подвоєння центросом, наявна у 73% КРР і корелює з пухлинною інвазивністю, ураженням лімфатичних вузлів і стадійністю [159]. Білок Aurora A, асоційований із центросомою, також пов'язаний із КРР, регулює сегрегацію хроматину, а його експресія корелює з підвищенням стадії раку [40, 62, 168]. Припускають, що вкорочення теломер сприяє CIN, яка ініціює канцерогенез, у той час як активація теломерази в утвореній карциномі призводить до безсмертя ракових клітин [62].

Приблизно у 15% випадків спорадичний КРР розвивається шляхом мікросателітної нестабільності (microsatellite instability — MSI) [31, 62, 148, 167], що пов'язане з втратою функції репарації помилково спарених нуклеотидів. MSI являє собою унікальний спосіб розвитку пухлини, який не передбачає втрати гетерозиготності. Проходження декількох циклів реплікації ДНК без адекватної репарації призводить до виникнення кількох алелів різної довжини (що отримало назву MSI-H [24, 79]), які визначали раніше як соматичні мутації і помилки реплікації ДНК.

У спорадичних пухлинах MSI-H відбувається на фоні глобального гіперметилювання ДНК. Провідним у цьому процесі є ураження промотора гена MLH1 із втратою експресії відповідного білка і зв'язаного з ним PMS2. При синдромі Лінча зазвичай це відбувається через пошкодження одного з чотирьох генів репарації помилково спарених нуклеотидів (MSH2, MLH1, MSH6 або PMS2) або регуляторного гена TACSTD1 [16, 105].

З часу відкриття MSI ідентифіковано низку генів, які зазнають змін. До них належать регулятори клітинної проліферації (GTB1, TCG-4, WSP3); рецептор інеуліноподібного фактора росту 2,

axin-2 і CDX2; регулятори клітинного циклу (BAX, caspase-5, RIZ, BCL-10, PTEN, hG4-1 і FAS); білки, залучені до репарації ДНК (MBD-4, BLM, CHK1, MLH3, RAD50, MSH3 та MSH6) [62, 172]. Мутаційний профіль спорадичних MSI-H пухлин включає APC, BRAF (близько 50%), але рідко — KRAS мутації. Ракові захворювання, пов'язані з синдромом Лінча, можуть містити CTNNB1 мутації [84] як альтернативу APC і ніколи не містять BRAF мутацію [43], забезпечуючи корисний маркер для виявлення спорадичних випадків серед тих, що втратили MLH1.

У 1997 р. прийняли панель із 5 рекомендованих локусів для ідентифікації MSI та її типів (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250), відому як панель Bethesda [26, 153, 164]. Деякі дослідники запропонували більш чутливу та специфічну панель з 5 мононуклеотидних маркерів (BAT25, BAT26, NR21, NR24 і NR27) [119]. MSI-H (high — високий) визначається при нестабільності хоча б двох маркерів, MSI-L (low — низький) — при одному та MSS (стабільний) — за відсутності нестабільності [26]. Більшість MSI-H ракових захворювань диплоїдні чи близько диплоїдні, а частота втрати гетерозиготності (loss of heterozygosity — LOH) є низькою, у тому числі хромосом 5q [54, 119].

MSS пухлини не виявляють ознак MSI чи CIN. Вони ще мало вивчені, оскільки демонстрація хромосомної стабільності вимагає спеціалізованих методів дослідження, таких як проточна цитометрія чи аналіз зображень для визначення загального вмісту ДНК, оцінки LOH на декількох локусах або масиву порівняння геномної гібридації ДНК [31, 90].

Іншою формою MSI є EMAXT (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats), яка трапляється у 60% випадків раку прямої кишки. Вважають, що MSI-L та EMAXT пов'язані з пригніченням функціонування MSH3, що викликає ди- та тетрануклеотидну нестабільність. MSI-L пухлини характеризуються гіршим прогнозом, якщо вони асоціюються з MSS [16, 148].

Класифікація і, як наслідок, клінічне значення пухлин із MSI-L — спірне питання: частково через відсутність стандартизації кількості та типу маркерів, які використовують для її виявлення, а також ця невелика підмножина пухлин часто групується з MSS пухлинами. Непряма діагностика MSI-H також може бути проведена за допомогою імуногістохімії для репаративних білків, з більшою точністю — для спорадичних, з меншою — для успадкованих випадків КРР [125].

Новоутворення з MSI-H (чи то спорадичні, чи то Лінча-асоційовані) мають морфологічні відмінності від пухлин



із хромосомною нестабільністю. Вони часто правобічні, муцинозні або іноді мозкового типу, пов'язані з подібним для хвороби Крона навколо- і внутрішньопухлинним лімфоцитарним інфільтратом, позбавлені «брудного» некрозу, при більш низькій стадії і з розширеним ростом характеризуються кращим стадієспецифічним прогнозом [53, 81, 91]. Пухлини MSI-H можуть виявляти відмінну чутливість до різних видів хіміотерапії [42, 152]. Пухлини з MSI мають кращий прогноз порівняно з CIN [58], а стан MSI може бути кандидатом для визначення ефективності ад'ювантної хіміотерапії [100].

Поєднання цитозинового нуклеотиду з наступним гуаніновим (CpG динуклеотид) є відносно рідкісним явищем у геномі людини. Проте CpG-острівці виявлено в промоторних ділянках близько 50% усіх генів. Метилування у цих ділянках призводить до виключення транскрипційної активності зазначеного гена. Якщо метилування відбувається у промоторах генів-супресорів пухлин, наприклад p16, insulin-like growth factor 2, та HIC1 генів, що беруть участь у репарації ДНК (MGMT — метилгуанін метилтрансфераза і MLH1), а також антагоністів Wnt сигнального шляху, відомих як SFRPs (secreted frizzled-related proteins), це призводить до виникнення раку. Загальне збільшення кількості гіперметильованих промоторів генів, відоме як CIMP (CpG islands methylator phenotype), описано для KPP [35, 143].

Метилування промоторних генів може бути пов'язане з віковим феноменом (так зване метилування типу А), а також відбуватися в деяких інших видах раку (так зване метилування типу С) [123, 161, 182]. У пухлинах із CIMP часто наявна MSI-H через метилування генів репарації помилково спарених нуклеотидів — MLH1; однак >50% CIMP карцином є MSS. Стан CIMP асоціюється зі станом MSI і мутаціями в KRAS, BRAF і TP53. Пухлини з частими MSI-H і BRAF мутаціями називають CIMP1, тоді як CIMP пухлини мікросателітно стабільні з високою частотою KRAS мутації визначають як CIMP2, а CIMP-негативні пухлини — мікросателітно стабільні з частими TP53 мутаціями [150, 156].

Отже, у патогенезі KPP є велика кількість точок геному, ураження яких призводить до неопластичної трансформації епітелію кишки. Різноманітність комбінацій пошкодження генів та реалізація цієї спотвореної спадкової інформації призводять до виникнення пухлин з різними фенотипами та властивостями і, відповідно, з різними злоякісним потенціалом і чутливістю до терапії. Поширення цих явищ у подальшому за рахунок геномної нестабільності [101] визначають як пухлинне прогресування. Відмінності фенотипу новоутворення

і вихідної тканини є предметом гістологічного типування пухлини, визначення за тими чи іншими критеріями/маркерами (морфологічними, гістохімічними, імуногістохімічними та ін.) їхніх властивостей, які є підґрунтям для проведення додаткових молекулярно-генетичних тестів і вибору методу лікування.

Найважливішим прогностичним фактором при KPP є стадія захворювання на момент встановлення діагнозу. Іншими чинниками несприятливого прогнозу є венозна і лімфатична інвазія, резектабельність, обструкції чи перфорації кишечника, ступінь дедиференціювання пухлини [34, 180]. Крім того, варто зазначити, що такі фактори, як внутрішньо- і перитуморальна запальна реакція, десмоплазія чи реактивні зміни лімфатичних вузлів можуть пригнічувати розповсюдження пухлини і забезпечувати сприятливий прогноз хвороби [17, 36, 50, 100].

Уже понад століття найважливішими ознаками KPP є гістологічний тип та рівень диференціювання пухлини (G). Їх визначення дає змогу з порівняно високою достовірністю відрізнити добро- і злоякісні пухлини, з певною вірогідністю оцінити злоякісний потенціал та прогноз захворювання [165, 172]. Проте невпинний прогрес у дослідженні біології KPP ставить нові завдання перед патологами у виявленні ознак пухлин, перш за все молекулярних, які переходять з категорії додаткових у категорію необхідних та надають можливість вибрати найбільш ефективні методи лікування і прогнозувати розвиток пухлин [27, 35, 100].

Зміни кількості ДНК у ядрах клітин KPP є типовим явищем [1, 34, 40, 60, 132], яке пов'язане перш за все з CIN, яка реалізується в поліплоїдії та анеуплоїдії [39, 58, 60, 70, 71, 87, 95]. Проведено багато досліджень з метою виявлення зв'язку між вмістом ДНК (плоїдністю) у ядрах пухлинних клітин та гістологічним типом пухлини і насамперед — зі злоякісним потенціалом [1, 70, 132]. Отримані дані щодо кількості ДНК у ядрах клітин та прогнозу при KPP стали підґрунтям для формування уявлення про важливість цього показника, який сам по собі не є абсолютним, що пов'язано з мінливістю цього явища [60, 71, 95, 132]. Наші спостереження [2] показали, що середній вміст ДНК у ядрах пухлинних клітин найбільший у поліпах й аденомах з осередками малігнізації (фактично аденокарциноми G1). В аденокарциномах у міру підвищення G нами відмічено зниження вмісту ДНК, як і зменшення вираженості гетерогенності клітинного складу пухлин за цією ознакою.

Ядерцеві організатори (nucleolus organizer regions — NOR), які є принципово важливим початковим елементом системи реалізації спадкової інформа-

ції, стали об'єктом активного вивчення в онкології, у тому числі й стосовно пухлин товстої кишки [34, 39, 41, 95, 116, 161]. Продемонстровано зв'язок між кількістю NOR та виживаністю хворих на KPP [140]. Проводили дослідження, метою яких було використати кількість та стан NOR як критерій проліферативної активності в пухлині [108], ступеня її злоякісності [46], прогнозу перебігу хвороби [86]. Вказані дані про можливість використання стану NOR у клітинах KPP для визначення їх злоякісності та прогнозу на сьогодні не отримали широкого застосування, що непрямо свідчить про їхню невисоку інформативність [3]. Разом з тим стан NOR та кількість РНК у ядрі може бути непрямим показником метаболічної активності та життєздатності пухлинних клітин і критерієм для виділення їхніх морфофункціональних типів, здатних до подальшого розвитку [3]. Останнє підтверджується тим, що оцінка стану NOR може бути достатньо інформативним фактором при гістологічній оцінці відповіді пухлин на лікування [1, 130].

Неконтрольований ріст є специфічною властивістю пухлин, який, перш за все, пов'язаний з надмірною мітотичною активністю, яка значною мірою корелює з клінічним перебігом раку [55, 63]. Для оцінки клітинної проліферації у пухлинах використовують низку маркерів (Ki-67, PCNA та MCM2) [59], серед яких білок Ki-67 став практично загальноновизнаним маркером клітинної проліферації, а частка Ki-67-позитивних пухлинних клітин (Ki-67 індекс мічення — ІМ) є невід'ємним критерієм при оцінці багатьох злоякісних пухлин [9].

KPP також став об'єктом прискількивого дослідження з метою виявлення проліферативної активності та її зв'язку зі злоякісністю та прогнозом розвитку хвороби. Але результати таких досліджень виявилися неоднозначними. Деякі автори зазначають, що високий ІМ Ki-67 є несприятливою ознакою при встановленні злоякісності пухлини, схильності її до метастазування та у цілому щодо прогнозу хвороби [59, 77, 106, 114, 134, 165, 170]. Інші не визнають можливості використання мітотичної активності як незалежного критерію при оцінці властивостей пухлини і прогнозу патологічного процесу [99, 163]. Частина дослідників пов'язують високий ІМ Ki-67 з більш сприятливим онкологічним прогнозом [15, 111, 126, 144]. У деяких роботах висока проліферативна активність асоціюється з кращою чутливістю пухлин до терапії [82, 144, 183]. Окремі автори доводять, що висока експресія Ki-67 пов'язана з підвищенням безрецидивної виживаності хворих на KPP, які отримали курс ад'ювантної терапії [49]. Такі розбіжності у поглядах стали приводом для пошуку зв'язків між

експресію Ki-67 та іншими маркерами, що характеризують ті чи інші властивості клітин KPP [77, 183]. Наші дані [4] свідчать, що епітеліальні пухлини товстої кишки можна розділити на такі, в яких зростання середнього вмісту ДНК в ядрах клітин відбувається за рахунок високої проліферативної активності (велика частка клітин, в яких відбувається синтез ДНК), і такі, в яких цей показник зумовлений більшою часткою у спектрі поліплоїдних клітин. У зв'язку з цим гетерогенність KPP за вмістом ДНК/проліферативною активністю можна розглядати як різноманітність властивостей та життєздатності пухлинних клітин, що певним чином пов'язане з різними патогенетичними механізмами їх виникнення [40, 71]. Комплексна оцінка цих параметрів може стати додатковим високоінформативним критерієм гістологічного визначення потенції розвитку KPP.

Неконтрольований ріст і збільшення маси пухлини пов'язані не тільки з надмірною мітотичною активністю, а й з порушеннями апоптозу. Серед значної кількості відомих маркерів, які відображають процеси апоптозу в пухлинах, найбільш дослідженим є білок p53 [113, 154]. Основна функція p53 полягає у тому, що він є посередником клітинної відповіді на низку стресових впливів, у тому числі й пошкодження ДНК та гіперпроліферацію [160, 169]. Мутації гена TP53 та/або гіперекспресію протеїну p53 вважають найбільш загальною подією у KPP, як і в багатьох інших новоутвореннях [22, 113], адже вони супроводжуються підвищенням виживаності їхніх клітин, сприяють розвитку геномної нестабільності [113, 136].

Мутації гена TP53 виявляють у 30–50% хворих на KPP [14, 78, 22, 107, 145]. Але варто зауважити, що мутації, які стосуються різних доменів гена, призводять до різних змін функції білка p53, що відображається на явищі апоптозу в пухлині [145]. TP53 мутації трапляються частіше у пухлинах дистальної частини товстої кишки [14, 22, 100, 141]. Слід особливо підкреслити, що частота імуногістохімічного визначення гіперекспресії p53 вища, ніж мутації TP53 [14, 22, 107]. P53+–пухлини зазвичай не проявляють ознак MSI та не несуть k-ras мутацій [145], мають високу кореляцію із втратою гетерозиготності клітинними пухлинами [107]. P53+–пухлини частіше дають метастази у лімфатичні вузли та в очеревину [74, 76, 141].

Частота мутації TP53 та/або гіперекспресія протеїну p53 корелюють зі ступенем дедиференціювання (G) KPP, що стало приводом до розгляду цього фактора як прогностичного [74, 109, 124, 134, 145]. Однак розбіжності та неоднозначність даних на сьогодні зумовлюють неможливість використовувати це порушення як незалежний пре-

диктор [14, 100, 141, 145]. Окремі роботи вказують на кращу загальну виживаність при KPP p53+ без зв'язку з безрецидивною виживаністю [98]. Продемонстровано залежність між експресією p53 і p21: для пухлини p53+/p21– характерна значно краща загальна і безрецидивна виживаність, ніж для пухлини p53+/p21+ [98].

Важливу роль у регуляції апоптозу відіграє також білок Bcl-2, який є інгібітором апоптозу та контролює проникність мітохондріальної мембрани [59, 131]. Bcl-2 належить до сім'ї, яка у ссавців включає 15 протеїнів, що сприяють або попереджують апоптоз. За нормальних умов білок Bcl-2, як правило, експресується лише у нижній половині крипт товстої кишки, що відповідає зосередженню стовбурових клітин, де Bcl-2, як прийнято вважати, захищає їх від апоптозу [27, 59].

Більшість аденом товстої кишки характеризується високою експресією BCL-2 на всій протяжності залозистоподібних утворень [152], аж до розвитку малігнізації епітелію [48]. Припускають, що надмірна експресія BCL-2 може сприяти переходу гіперплазії епітелію в аденому. Підвищена експресія Bcl-2 пов'язана з ранніми стадіями канцерогенезу [59] і є вищою в KPP, ніж у нормальному епітелії, але нижчою, ніж в аденомі [48, 65]. Спостереження виявили зворотну залежність між гіперекспресією Bcl-2 і p53 [65, 102, 104, 113]. Експресію Bcl-2 у низькодиференційованих кластерах ракових клітин розглядають як вірогідний фактор злоякісності KPP [56]. Що стосується кореляції між експресією BCL-2 і прогнозом KPP, результати різних спостережень виявилися неоднозначними [59, 122, 131, 133].

Слід зауважити, що Bcl-2 є не єдиним геном, який визначає патологію апоптозу в KPP. Антиапоптотичні білки bcl-XL і mcl-1, проапоптотичний Bax можуть відігравати більш значущу роль у розвитку KPP, ніж Bcl-2 [27, 97].

Поряд з необмеженим/неконтрольованим ростом — властивістю, яка визначає злоякісний потенціал пухлини, існує здатність до інвазії та метастазування, які є основною причиною смертності хворих на рак. Розуміння механізмів і визначення критеріїв їх оцінки відкривають широкі перспективи щодо прогнозування та ефективності боротьби з KPP [80, 92, 181]. Інвазія/метастазування є вельми складним процесом [68, 80, 181]. Але ключова роль у ньому, безперечно, належить втраті клітинами пухлини здатності до інтеграції у тканинні комплекси, а також активація механізмів дезорганізації позаклітинного матриксу. Перше пов'язане з порушенням адгезивних властивостей клітин, а друге — з продукцією літичних ферментів.

Комплекс E-кадгерин-катенін має важливе значення у міжклітинній ад-

гезії та підтримці гістоархітектоники епітеліальних тканин. Сім'я кадгеринів (трансмембранні глікопротеїни) є основними кальційзалежними компонентами міжклітинної адгезії [121, 146, 162]. Порушення функції E-кадгерину в клітинах KPP зазвичай пов'язане з метилуванням відповідних промоторів [52, 171]. Зокрема, їх гіперметилування найчастіше відзначають при KPP, що виник на фоні виразкового коліту [171]. Показано, що порушення адгезивних властивостей часто асоційоване не зі зменшенням кількості E-кадгерину, а з перерозподілом його у клітині — інтерналізацією та порушенням зв'язування з цитоскелетом, що може бути результатом посттрансляційних модифікацій [94].

Що стосується перебігу KPP, то зниження експресії E-кадгерину призводить як до підвищення вірогідності місцевого рецидиву, так і виникнення віддалених метастазів [11, 174].

Білок β-катенін відіграє провідну роль не тільки у зв'язуванні в кадгеринопосередкованій системі клітинної адгезії; він також є транскрипційним активатором. Порушення функції β-катеніну зумовлене пошкодженнями відповідних генів [115, 117, 155], що призводить до внутрішньоклітинного перерозподілу його локалізації, тому білок накопичується в цитоплазмі та ядрі. Ядерна імунореактивність для β-катеніну значно зростає при переході неоплазії з неінвазивної у інвазивну [64]. При багатопрофільному аналізі β-катенін претендує на роль незалежного прогностичного маркера віддалених метастазів. При цьому співвідношення мембрана/цитоплазматична експресія β-катеніну в первинних пухлинах є меншим, ніж у відповідних метастазах [127]. Негативну імунореактивність β-катеніну (яка визначається у чверті випадків KPP) пов'язують з MSI [60, 127].

Важливішою для прогнозу при KPP виявилася не самостійна оцінка експресії β-катеніну, а її поєднання з іншими маркерами. Венозна інвазія є більш вираженою при ядерній експресії β-катеніну та CD10<sup>+</sup>, ніж CD10<sup>-</sup> [93]. Одночасне зниження експресії β-катеніну та пероксисомного проліферація-активууючого рецептора-гамма може відігравати ключову роль у агресивній поведінці KPP [128]. Негативна експресія β-катеніну і позитивна p53 тісніше пов'язані з вищою частотою метастазів у печінці та поганим прогнозом, ніж при будь-яких інших комбінаціях [127]. Експресія β-катеніну у ядрі та висока експресія CD133 асоційовані з високою швидкістю розвитку віддалених метастазів [120]. Крім того, зв'язок цих маркерів став одним із критеріїв оцінки стовбурових клітин при KPP та прогнозування виживаності хворих на KPP [73, 127, 128].



Ще однією широко розповсюдженою молекулою клітинної адгезії є CD44 — глікопротеїд, що є головним поверхневим лігандом гіалуронату та опосередковує зчеплення клітин із позаклітинним матриксом [173], бере участь у багатьох клітинних процесах, у тому числі рості, виживанні, диференціюванні та рухомості [32, 118, 166]. За нормальних умов CD44 експресується переважно у глибині крипт товстої кишки [57]. CD44 індукує активацію src — сімейства тирозинкінази LYN та здатність до супресії апоптозу, що може мати критичне значення у розвитку пухлин товстої кишки, асоціюється з агресивною поведінкою пухлини та пов'язаний з активністю метастазування, зокрема епітеліальних пухлин [18, 173], корелює з пухлинним прогресуванням та зі стадією за Duke [57]. При переході «аденома-рак» відбувається підвищення експресії CD44, що тісно пов'язано з втратою APC/ $\beta$ -катеніном функції супресії пухлини та активації Wnt-сигнального шляху [173].

Хоч CD44 і ще деякі молекули адгезії, такі як E-кадгерин, можуть бути міграційними супресорами пухлинних клітин [51], вони ж разом з одними (наприклад сплайс-варіант CD44) або іншими молекулами адгезії (наприклад CD26) можуть спричинити утворення метастатичних фенотипів [21, 85, 112, 129].

Останнім часом CD44 став привертати до себе особливу увагу у зв'язку з виділенням стовбурових клітин KPP, а також через те, що він є їхнім функціонально важливим поверхневим біомаркером [38, 45, 138]. CD44+ клітини пухлини здатні утворювати колонії *in vivo*, яким притаманні властивості стовбурових клітин KPP, і генерувати пухлини при ксенотрансплантації. При цьому нокдаун CD44, але не CD133, суттєво перешкоджає формуванню клонів та інгібував канцерогенез у моделі ксенотрансплантата. Лише 100 CD44+ клітин KPP, вилучених від хворого, розвинулися у неоднорідну пухлину, а клони, отримані з однієї CD44+ ракової клітини, результували в гетерогенну систему пухлинних клітин [45].

Подальші дослідження також виявили гетерогенність CD44+ клітин: CD44+/PrPc+ стовбурові клітини KPP, на відміну від CD44+/PrPc-, мають високий потенціал метастазування у печінку, а також епітеліально-мезенхімальний перехід. Існує думка, що PrPc може забезпечити потенційну терапевтичну ціль у метастатичному KPP [44].

Дезорганізація позаклітинного матриксу, яка притаманна багатьом фізіологічним та патологічним процесам, є принципово важливою умовою інвазії/метастазування злоякісних пухлин. У її реалізації провідна роль належить протеолітичним ферментам, і перш за все — матричним металопротеїназам

(ММП) [68]. Пухлинні клітини продукують ММП, які здатні деградувати усі компоненти позаклітинного матриксу і, руйнуючи фізичні бар'єри, реалізують інвазивний потенціал. Разом з тим накопичено дані щодо ширшого значення ММП у розвитку пухлин. При раку ММП беруть участь в ангиогенезі (ММП-3, -7, -9). Крім того, ММП можуть впливати на баланс між сигналами, які активують та інгібують ріст (EGF і TGF- $\beta$ ), регулюють індукцію апоптозу (ММП-7), модулюють запальну реакцію (ММП-2, -3, -7, -8, -9, -12) [67, 89, 142, 157]. Деякі автори відмічають підвищення експресії ММП-9 у міру трансформації нормального епітелію в KPP [19, 33, 68, 179], але інші дослідники не виявили кореляції зі ступенем дедиференціювання [33].

При KPP підвищення експресії ММП (ММП-1, -2, -7, -9, -10, -11, -13, -14) зазвичай сприяє прогресуванню пухлини, зокрема посилює ангиогенез, інвазію та метастазування, що корелює зі скороченням виживаності [19, 25, 33, 65, 69, 75, 96, 103, 142, 158, 176–179]. Таким чином, ММП можуть бути використані як прогностичні маркери у пацієнтів із KPP, хоча деякі автори вказують на недостатню обґрунтованість цього положення [139].

Разом з тим є свідчення, що експресія деяких ММП (ММП-2, -7) не пов'язана з негативним прогнозом [72, 147], а висока експресія ММП-12 та -15 асоціюється з підвищенням виживаності при KPP, що при гіперекспресії ММП-12, мабуть, зумовлено інгібуванням ангиогенезу [19, 184].

Одночасно з дослідженням прогностичного значення окремих ММП були спроби підвищити достовірність прогнозу за рахунок комплексної оцінки з іншими маркерами. Так, наводяться дані, що співвідношення експресії ММП і тканинних інгібіторів металопротеїназ може бути незалежним прогностичним показником [37, 65].

Таким чином, гістологічне дослідження, включно з гісто- та імуногістохімією, надає колосальну кількість даних про стан пухлини товстої кишки. Вони відображують як гістологічний тип пухлини та рівень її дедиференціювання, так і основні злоякісні властивості — необмежений ріст та інвазію/метастазування, що дозволяє визначити патогенетичні шляхи її розвитку (CIN, MSI), які нині вже розглядаються як фактори прогнозу.

Велика кількість ознак KPP, які виявляють гістологічно, безпосередньо пов'язана з тими чи іншими ланками патогенезу KPP. У результаті цього сформувався уявлення про їх важливість для оцінки злоякісного потенціалу пухлини, прогнозу її розвитку та вибору методу лікування. Розробка доступних технологій імуногістохімії призвела у 90-х роках минулого століття до надзвичайно актив-

ного вивчення окремих маркерів з метою їх використання як незалежних критеріїв прогнозу. Але виявилось, що кожний з них сам по собі через значну мінливість не забезпечує достатньої достовірності прогнозу. Певною мірою це пов'язано з тим, що фізіологічні процеси, що характеризуються цими маркерами, сумуються, накладаються один на один, вступають у протиріччя. Результатом цього є складна система, дати прогноз розвитку якої за окремим критерієм неможливо. Однак у 2000-х роках з'явилася категорія ознак, визначення яких є практично однозначним з точки зору вибору методу лікування, — це маркери, пов'язані з таргетною терапією, перевага у встановленні яких нині надається молекулярно-генетичним методам [30, 35, 110].

Наступним кроком за останнє десятиліття стало дослідження декількох пов'язаних ознак, що дозволило суттєво підвищити достовірність прогнозу при KPP. Але досі біомаркери, крім тих, що стосуються таргетної терапії, не знайшли широкого застосування у клінічній практиці. Причому це свідчить не про відсутність актуальності та відтворюваності методів, а лише про деякі організаційні проблеми [30] та, на нашу думку, відсутність простих адаптованих способів оцінки тих чи інших ознак у гетерогенній клітинній системі, якою є пухлина. Визначення шляхом багатофакторного аналізу критеріїв, на основі яких можуть бути розроблені системи прогнозу, встановлення фенотипічних профілів пухлин надасть дієвий інструмент для підвищення ефективності лікування KPP. Враховуючи те, що багатофакторна оцінка стану пухлин є вельми трудомісткою, необхідною умовою її широкого впровадження у повсякденну клінічну практику є розробка алгоритмів та способів її проведення, у тому числі й автоматизованих. Отже, інтегральна оцінка даних гістологічного дослідження KPP все ще перебуває у зародковому стані та потребує додаткових досліджень.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г. (2006) Диагностическая медицинская пloidометрия. М.: Медицина. 192 с.
2. Грабовий О.М., Антонок С.А., Воробей Є.А. (2013) Вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин епітеліальних пухлин товстої кишки. Український морфологічний альманах, 1: 73–76.
3. Грабовий О.М., Антонок С.А., Воробей Є.А. (2013) Стан ядерцевих організаторів та вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин епітеліальних пухлин товстої кишки. Клин. онкол., 11(3): 156–159.
4. Грабовий О.М., Антонок С.А., Воробей Є.А. (2013) Мітогічна активність та вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин епітеліальних пухлин товстої кишки. Патологія, 2(28): 13–16.
5. Колесник Е.А. (2007) Рак толстой кишки: факторы риска, вопросы скрининга. Здоров'я України, 20(1): 24–26.
6. Копп М.В., Королева И.А. (2013) Опухоли желудочно-кишечного тракта: что нового в 2012 году. Практическая онкология, 14: 68–76.
7. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби (2013) Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 14.
8. Щепотін І.Б., Федоренко З.П., Гайсенко А.В. та ін. (2011) Порівняльна характеристика стану ура-

ження злоякісними новоутвореннями м'яського та сільського населення України. *Клин. онкол.*, 1(1): 4–8.

9. Щепотин И.Б., Колесник Е.А., Грабовой А.Н. и др. (2011) Нейророздождренные опухоли ободочной и прямой кишки. *Клин. онкол.*, 3(3): 10–16.

10. Aaltonen L., Johns L., Houlston R. (2007) Expanding the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair. *Clin. Cancer Res.*, 13: 356–361.

11. Aamodt R., Bondi J., Andersen S.N. et al. (2010) The prognostic impact of protein expression of E-cadherin-catenin complexes differs between rectal and colon carcinoma. *Gastroenterology Research and Practice*, 2010. Article ID 616023, 7 p.

12. Abdul-Ali H., Goodman Z. (2007) Expression of estrogen and progesterone receptors and inhibin-alpha in hepatobiliary cystadenoma: an immunohistochemical study. *Virchows Arch.*, 450(3): 691–697.

13. Ahmedin J., Siegel R., Ward E. et al. (2007) Cancer Statistics in 2007. *CA: Cancer J. Clin.*, 57(1): 43–46.

14. Akkiprik M., Atazi-Celikel C., Dusunceli F. et al. (2007) Clinical significance of p53, K-ras and DCC gene alterations in the stage I–II colorectal cancers. *J. Gastrointest. Liver. Dis.*, 16(1): 11–7.

15. Allegra C., Paik S., Colangelo L. (2003) Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J. Clin. Oncol.*, 21(2): 241–50.

16. Al-Sohaly S., Biankin A., Leong R. et al. (2012) Molecular pathways in colorectal cancer. *J. Gastr. Hep.*, 27(9): 1423–1431.

17. Anwar M., D'Souza F., Coulter R. et al. (2006) Outcome of acutely perforated colorectal cancers: experience of a single district general hospital. *Surg. Oncol.*, 15(2): 91–96.

18. Aruffo A., Stamenkovic I., Melnick M. et al. (1990) CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell.*, 61: 1303–13.

19. Asano T., Tada M., Cheng S. et al. (2008) Prognostic values of matrix metalloproteinase family expression in human colorectal carcinoma. *J. Surg. Res.*, 146(1): 32–42.

20. Baglietto L., Jencins M., Severy J. (2006) Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J. Clin. Epidemiol.*, 59: 114–124.

21. Bankfalvi A., Krassort M., Buchwalow I. et al. (2002) Gains and losses of adhesion molecules (CD44, E-cadherin, and beta-catenin) during oral carcinogenesis and tumour progression. *J. Pathol.*, 198: 343–51.

22. Bazan V., Migliavacca M., Tubiolo C. et al. (2002) Have p53 gene mutations and protein expression a different biological significance in colorectal cancer. *J. Cell. Physiol.*, 191(2): 237–46.

23. Beauchemin N., Huot J. (2010) Metastasis of Colorectal Cancer. Springer Science + Business Media B, 132: 234–238.

24. Bellizzi A., Frankel W. (2009) Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv. An. Path.*, 16(6): 405–417.

25. Bendardaf R., Buhmeida A., Ristamaki R. et al. (2007) Mmp-1 (collagenase-1) expression in primary colorectal cancer and its metastases. *Scand. J. Gastroenterol.*, 42: 1473–1478.

26. Boland C., Thibodeau S., Hamilton S. et al. (1998) A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.*, 58: 5248–57.

27. Bolocan A., Ion D., Ciocan D. et al. (2012) Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 107(5): 555–63.

28. Boyle P., Ferlay J. (2005) Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann. Oncol.*, 16(3): 481–488.

29. Butterworth S., Higgins J. (2006) Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer*, 42: 216–227.

30. Calvo F.A., Claudio S., Emilio A. et al. (2012) Prognostic and predictive biomolecular markers in rectal cancer. *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.*, S2: 006.

31. Chan T., Curtis L., Leung S. et al. (2001) Early-onset colorectal cancer with stable microsatellite DNA and near-diploid chromosomes. *Oncogene*, 20(35): 4871.

32. Cheng C., Sharp P. (2006) Regulation of CD44 alternative splicing by SRm160 and its potential role in tumor cell invasion. *Mol. Cell Biol.*, 26: 362–70.

33. Chu D., Zhao Z., Zhou Y. et al. (2012) Matrix metalloproteinase-9 is associated with relapse and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 19(1): 318–25.

34. Compton C., Fielding L., Burgart L. et al. (2000). Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124: 979–994.

35. Coppede F., Lopomo A., Spisni R. et al. (2014) Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 20(4): 943–956.

36. Crispino P., De Toma G., Ciardi A. et al. (2008) Role of desmoplasia in recurrence of stage II colorectal cancer within five years after surgery and therapeutic implication. *Cancer Invest.*, 26(4): 419–425.

37. Curran S., Dundas S., Buxton J. et al. (2004) Matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase phenotype identifies poor prognosis colorectal cancers. *Clin. Cancer Res.*, 10(24): 8229–34.

38. Dalerba P., Dylla S., Park I. et al. (2007) Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 104: 10158–63.

39. Dalton W., Yang V. (2007) Mitotic origins of chromosomal instability in colorectal cancer. *Curr. Colorectal Cancer Rep.*, 27: 585–610.

40. Davoli T., Lang T. (2011) The causes and consequences of polyploidy in normal development and cancer. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, 27: 585–610.

41. Derenzini M., Tere D., O'Donohue M.-F. et al. (2003) Interphase nucleolar organizer regions in tumour pathology. In: *Molecular Biology in Cellular Pathology*. Ed. by J. Crocker and P. G. Murray, 2: 137–152.

42. Des G., Schischmanoff O., Nicolas P. et al. (2009) Microsatellite instability: a predictive marker in metastatic colorectal cancer. *Targ. Oncol.*, 4(1): 57–62.

43. Domingo E., Niessen R., Oliveira C. et al. (2005) BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional IMLH1 and MSH2 genes. *Oncogene*, 24: 3995–3998.

44. Du L., Rao G., Wang H. et al. (2013) CD44-positive cancer stem cells expressing cellular prion protein contribute to metastatic capacity in colorectal cancer. *Cancer Res.*, 73(8): 2682–94.

45. Du L., Wang H., He L. et al. (2008) CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin. Cancer Res.*, 14: 6751–6760.

46. Eminović-Behrem S., Trobonjaca Z., Petrovecki M. et al. (2000) Prognostic significance of DNA ploidy pattern and nucleolar organizer regions (AgNOR) in colorectal carcinoma. *Croat. Med. J.*, 41(2): 154–8.

47. Fearon E., Vogelstein B. (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759–767.

48. Flohil C., Janssen P., Bosman F. (1996) Expression of Bcl-2 protein in hyperplastic polyps, adenomas, and carcinomas of the colon. *J. Pathol.*, 178(4): 393–7.

49. Fluge O., Gravidal K., Carlsen E. et al. (2009) Expression of EZH3 and Ki-67 in colorectal cancer and associations with treatment response and prognosis. *Br. J. Cancer*, 101(8): 1282–9.

50. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. (2006) Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 313(5795): 1960–1964.

51. Gao A., Lou W., Dong J. et al. (1997) CD44 is a metastasis suppressor gene for prostatic cancer located on human chromosome 11p13. *Cancer Res.*, 57: 846–9.

52. Garinis G., Menounos P., Spanakis N. et al. (2002) Hypermethylation-associated transcription silencing of E-cadherin in primary sporadic colorectal carcinomas. *J. Pathol.*, 198: 442–449.

53. Gatalica Z., Torlakovic E. (2008) Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam. Cancer*, 7(1): 15–26.

54. Genta R., Ruggie M. (1999) Gastric precancerous lesions: heading for an international consensus. *Gut*, 45(1): 15–18.

55. Gerdes J. (1990) Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin. Cancer Biol.*, 1(3): 199–206.

56. Gordon M., Margolin K., Talpaz M. et al. (2001) Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, 19(3): 843–50.

57. Gotley D., Fawcett J., Walsh M. et al. (1996) Alternatively spliced variants of the cell adhesion molecule CD44 and tumour progression in colorectal cancer. *Brit. J. Cancer*, 74: 342–351.

58. Grady W., Carethers J. (2008) Genomic and Epigenetic Instability in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Gastroenterol.*, 135(4): 1079–1099.

59. Guzińska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Kemona A. et al. (2009) Correlation between proliferation markers: PCNA, Ki-67, MCM-2 and antiapoptotic protein Bcl-2 in colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 29(8): 3049–52.

60. Hadjihannas M., Brückner M., Jerchow B. et al. (2006) Aberrant Wnt/β-catenin signaling can induce chromosomal instability in colon cancer. *PNAS*, 103(28): 10747–10752.

61. Haggar F.A., Boushey R.P. (2009) Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin. Colon. Rectal. Surg.*, 22: 191–197.

62. Haigis K. (2013) Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Spr. Science and Business Med.*, 6: 320.

63. Hao X., Du M., Bishop A.E. et al. (1998) Imbalance between proliferation and apoptosis in the development of colorectal carcinoma. *Virchows Arch.*, 433(6): 523–7.

64. Hao X., Tomlinson I., Ilyas M. et al. (1997) Reciprocity between membranous and nuclear expression of beta-catenin in colorectal tumours. *Virchows Arch.*, 431: 167–172.

65. Hawkins N., Lees J., Hargrave R. et al. (1997) Pathological and genetic correlates of apoptosis in the progression of colorectal neoplasia. *Tumor Biol.*, 18(3): 146–56.

66. Hegde M., Ferber M., Mao R. et al. (2014) ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genetics in Medicine*, 16: 101–116.

67. Herszényi L., Lakatos G., Hritz I. et al. (2012) The role of inflammation and proteinases in tumor progression. *Dig. Dis.*, 30: 249–254.

68. Herszényi L., Sipos F., Galamb O. et al. (2008) Matrix metalloproteinase-9 expression in the normal mucosa-adenoma-dysplasia-adenocarcinoma sequence of the colon. *Pat. Oncol. Res.*, 14(1): 31–7.

69. Hilska M., Roberts P., Collan Y. et al. (2007) Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1, -2, -7 and -13 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3 and -4 in colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 121(4): 714–23.

70. Hixon C., Furlong J., Silbergleit A. (1995) Flow cytometry in colon cancer: does flow cytometric cell cycle analysis help predict for short-term recurrence in patients with colorectal carcinoma. *J. Natl. Med. Assoc.*, 87(11): 803–806.

71. Holland A., Cleveland D. (2012) Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer. *EMBO.*, 13: 501–514.

72. Hong S., Kang Y., Lee B. et al. (2011) Matrix metalloproteinase-2 and -7 expression in colorectal cancer. *J. Korean Soc. Coloproctol.*, 27(3): 133–9.

73. Horst D., Kriegl L., Engel J. et al. (2009) CD133 and nuclear beta-catenin: the marker combination to detect high risk cases of low stage colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*, 45: 2034–40.

74. Hsieh J., Lin S., Chang M. et al. (2005) APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance. *Am. Surg.*, 71(4): 336–43.

75. Huang M., Chang H., Chung F. et al. (2010) Mmp13 is a potential prognostic marker for colorectal cancer. *Oncol. Rep.*, 24: 1241–1247.

76. Huh J., Kim H., Cho S. et al. (2009) Clinical significance of p53 and Ki-67 expression in colorectal cancer. *J. Korean Soc. Coloproctol.*, 25(2): 107–112.

77. Huh J., Lee J., Kim H. (2010) Expression of p16, p53, and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma: a study of 356 surgically resected cases. *Hepatogastroenterol.*, 57(101): 734–40.

78. Iacopetta B. (2003) TP53 mutation in colorectal cancer. *Hum. Mutat.*, 21: 271–276.

79. Imai K., Yamamoto H. (2008) Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogen. J.*, 29: 673–680.

80. Talmadge J.E., Fidler I.J. (2010) AACR centennial series: The biology of cancer metastasis: Historical perspective. *Cancer Res.*, 15(70): 5649.

81. Jenkins M., Hayashi S., O'Shea A. et al. (2007) Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterol.*, 133: 48–56.

82. Jiang S., Wang R., Yu J. et al. (2008) Correlation of VEGF and Ki67 expression with sensitivity to neoadjuvant chemoradiation in rectal adenocarcinoma. *Pub. Med.*, 30(8): 602–5.

83. Johns L., Houlston R. (2001) A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am. J. Gastroenterol.*, 96: 2992–3003.

84. Johnson V., Volikos E., Halford S. et al. (2005) Exon 3 β-catenin mutations are specifically associated with colorectal carcinomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Col. Cancer*, 54: 264–267.

85. Jothy S. (2003) CD44 and its partners in metastasis. *Clin. Exp. Metastasis*, 20: 195–201.

86. Joyce W., Fynes M., Moran K. et al. (1992). The prognostic value of nucleolar organizer regions in colorectal cancer: a 5-year follow-up study. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 74(3): 173–8.

87. Karoui M., Tresallet C., Brouquet A. et al. (2007) Colorectal Carcinogenesis. 1. Hereditary predisposition to colorectal cancer. *J. Chir.*, 144: 13–18.

88. Kemp Z., Rowan A., Chambers W. et al. (2005) CDC4 mutations occur in a subset of colorectal cancers but are not predicted to cause loss of function and are not associated with chromosomal instability. *Cancer Res.*, 15: 113–61.

89. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. (2010) Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 141: 52–67.

90. Kets C., van Krieken J., van Erp P. et al. (2008) Is early-onset microsatellite and chromosomally stable colorectal cancer a hallmark of a genetic susceptibility syndrome. *Int. J. Cancer*, 122: 796–801.



91. Kim H., Jen J., Vogelstein B. et al. (1994) Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am. J. Pathol.*, 145: 148–156.
92. Kim S., Baker Ch., Kitadai Y. et al. (2009) The pathogenesis of cancer metastasis: relevance to therapy Principles of Cancer Biotherapy, 17–40.
93. Koga Y., Yao T., Hirahashi M. et al. (2008) Flat adenoma-carcinoma sequence with high-malignancy potential as demonstrated by CD10 and b-catenin expression: a different pathway from the polypoid adenoma-carcinoma sequence. *Histopathol.*, 52: 569–577.
94. Kokura S., Yoshida N., Imamoto E. et al. (2004) Anoxia/reoxygenation down-regulates the expression of E-cadherin in human colon cancer cell lines. *Cancer Lett.*, 211(1): 79–87.
95. Korner H. (2009) Microsatellite instability and DNA ploidy in colorectal cancer. *Cancer*, 115: 271–282.
96. Koskensalo S., Hagström J., Linder N. et al. (2012) Lack of MMP-9 expression is a marker for poor prognosis in Dukes' B colorectal cancer. *BMC Clin. Pathol.*, 12: 24.
97. Krajewska M., Moss S. F., Krajewski S. et al. (1996) Elevated Expression of Bcl-X and Reduced Bax in Primary Colorectal Adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 15: 2422.
98. Kruschewski M., Mueller K., Lipka S. et al. (2011) The prognostic impact of p53 expression on sporadic colorectal cancer is dependent on p21 status. *Cancers (Basel)*, 3: 1274–84.
99. Kubota Y., Petras R., Easley K. et al. (1992) Ki-67-determined growth fraction versus standard staging and grading parameters in colorectal carcinoma. A multivariate analysis. *Cancer*, 70: 2602–9.
100. Kulendran M., Stebbing J., Marks C. et al. (2011) Predictive and prognostic factors in colorectal cancer: a personalized approach. *Cancers (Basel)*, 29: 1622–38.
101. Lamlum H., Papadopoulou A., Ilyas M. et al. (2000) APC mutations are sufficient for the growth of early colorectal adenomas. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 2225–8.
102. Leahy D., Mulcahy H., O'Donoghue D. et al. (1999) Bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopath.*, 35(4): 360–7.
103. Leeman M., McKay J., Murray G. (2002) Matrix metalloproteinase 13 activity is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J. Clin. Pathol.*, 55: 758–762.
104. Leong A., Cooper K., Joel F. et al. (1999) Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology. Oxf. Univ. Press., 23: 384.
105. Ligtenberg M., Kuiper R., Chan T. et al. (2009) Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat. Genetics.*, 41: 112–117.
106. Lin M., Wen Z., Feng Z. (2008) Expression and significance of Bmi-1 and Ki67 in colorectal carcinoma tissues. *AI Zheng*, 27: 1321–6.
107. Lopez-Crapez E., Bibeau F., Thézenas S. et al. (2005) p53 status and response to radiotherapy in rectal cancer: a prospective multilevel analysis. *Br. J. Cancer*, 20: 2114–21.
108. Losi L., DiGregorio C., Fante R. et al. (1995) Argpyrophilic nucleolar organizer regions and bromodeoxyuridine and 3[H]-thymidine labelling indices in colorectal cancer. *Cell proliferation*, 28(9): 471–80.
109. Lumachi F., Orlando R., Marino F. et al. (2012) Expression of p53 and Ki-67 as prognostic factors for survival of men with colorectal cancer. *Anticancer Research*, 32(9): 3965–3967.
110. Luo H.-Y., Xu R.-H. (2014) Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 20(14): 3858–3874.
111. Maksimovic S., Jakovljevic B. (2007) Immunohistochemical markers (PCNA, Ki-67 and P53) in patients with colon cancer. *Ann. Oncol.*, 18(9): 168–172.
112. Martin T., Harrison G., Mansel R. et al. (2003) The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis. *Crit. Rev. Oncol. Hem.*, 46: 165–86.
113. Meek D. (2009) Tumour suppression by p53: a role for the DNA damage response. *Nat. Rev. Cancer*, 9: 714–723.
114. Menezes H., Juca M., Gomes E. et al. (2010) Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors. *Arq. Gastroenterol.*, 47(2): 141–7.
115. Morin P., Sparks A., Korinek V. et al. (1997) Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science*, 275: 1787–1790.
116. Morita M., Kuwano H., Matsuda H. et al. (1991) Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer regions in esophageal carcinoma. *Cancer Res.*, 51: 5339–5341.
117. Munemitsu S., Albert I., Souza B. et al. (1995) Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92: 3046–3050.
118. Nagano O., Saya H. (2004) Mechanism and biological significance of CD44 cleavage. *Cancer Sci.*, 95: 930–5.
119. Nardon E., Glavac D., Benhattar J. et al. (2010) A multicenter study to validate the reproducibility of MSI testing with a panel of 5 quasimonomorphic mononucleotide repeats. *Diagn. Mol. Pathol.*, 19: 236–42.
120. Neumann J., Horst D., Kriegl L. et al. (2012) A simple immunohistochemical algorithm predicts the risk of distant metastases in right-sided colon cancer. *Histopathol.*, 60: 416–426.
121. Ngan C., Yamamoto H., Seshimo I. et al. (2007) A multivariate analysis of adhesion molecules expression in assessment of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 15: 652–662.
122. Ogino S., Noshio K., Kirkner G. et al. (2009) PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *Am. Soc. Clin. Oncol.*, 32(14): 1477–1484.
123. Ogino S., Noshio K., Kirkner G. et al. (2013) CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Br. J. Cancer*, 109: 1004–1012.
124. Oshima C., Iriya K., Forones N. (2005) Ki-67 as a prognostic marker in colorectal cancer but not in gastric cancer. *Neoplasma*, 52(5): 420–24.
125. Overbeek L., Ligtenberg M., Willems R. et al. (2008) Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. *Am. J. Surg. Pathol.*, 32(8): 1246–1251.
126. Palmqvist R., Sellberg P., Öberg A. et al. (1999) Low tumour cell proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in Duke's stage B colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 79: 577–581.
127. Pancione M., Forte N., Fucci A. et al. (2010) Prognostic role of  $\beta$ -catenin and p53 expression in the metastatic progression of sporadic colorectal cancer. *Human Pathol.*, 41(6): 867–876.
128. Pancione M., Forte N., Sabatino L. et al. (2009) Reduced  $\beta$ -catenin and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  expression levels are associated with colorectal cancer metastatic progression: correlation with tumor-associated macrophages, cyclooxygenase 2, and patient. *Human Pathol.*, 40(5): 714–725.
129. Pang R., Law W., Chu A. et al. (2010) A subpopulation of CD26+ cancer stem cells with metastatic capacity in human colorectal cancer. *Cell. Stem. Cell*, 6: 603–15.
130. Panneer S., Aranganathan S., Nalini N. (2008) Aberrant crypt foci and AgNORs as putative biomarkers to evaluate the chemopreventive efficacy of pronyllysine in rat colon carcinogenesis. *Invest. New. Drugs*, 26(6): 531–40.
131. Paradiso A., Simone G., Petroni S. et al. (2000) Thymidilate synthase and p53 primary tumour expression as predictive factors for advanced colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer*, 82(3): 560–7.
132. Park S., Choi E., Jang Y. et al. (2011) Effects of chromosomal polyploidy on survival of colon cancer cells. *Korean J. Gastroenterol.*, 57(3): 150–157.
133. Pereira H., Silva S., Juliao R. et al. (1997) Prognostic markers for colorectal cancer: expression of p53 and Bcl-2. *World J. Surg.*, 21(2): 210–3.
134. Petriřor O., Güşça E., Sajin M. et al. (2008) Ki-67, p53 and bcl-2 analysis in colonic versus rectal adenocarcinoma. *Rom. J. Morph. Embryol.*, 49(2): 163–171.
135. Pfau S., Amon A. (2012) Chromosomal instability and aneuploidy in cancer: from yeast to man. *EMBO reports*, 13: 515–52.
136. Porcellii B., Frosi B., Arezzini L. et al. (2001) Expression of p185 and p53 in benign and malignant colorectal lesions. *Histochem. J.*, 33: 51–7.
137. Rajagopalan H., Jallepalli P., Rago C. et al. (2004) Inactivation of hCDC4 can cause chromosomal instability. *Let. Nature*, 428: 77–81.
138. Ricci-Vitiani L., Fabrizio E., Palio E. et al. (2009) Colon cancer stem cells. *J. Mol. Med.*, 87: 1097–1104.
139. Roca F., Mauro L., Morandi A. et al. (2006) Prognostic value of E-cadherin, beta-catenin, MMPs (7 and 9), and TIMPs (1 and 2) in patients with colorectal carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 93(2): 151–160.
140. Rüschoff J., Bittinger A., Neumann K. et al. (1990) Prognostic significance of nucleolar organizing regions (NORs) in carcinomas of the sigmoid colon and rectum. *Pathol. Res. Pract.*, 186(1): 85–91.
141. Russo A., Bazan V., Iacopetta B. et al. (2005) The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J. Clin. Oncol.*, 23(30): 7518–28.
142. Said A., Raufman J., Xie G. (2014) The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Cancers*, 6: 366–375.
143. Sakai E., Nakajima A., Kaneda A. (2014) Accumulation of aberrant DNA methylation during colorectal cancer development. *World J. Gastroenterol.*, 20(4): 978–987.
144. Salminen E., Palmu S., Vahlberg T. et al. (2005) Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. *World J. Gastroenterol.*, 11(21): 3245–9.
145. Samowitz W., Curtin K., Ma K. et al. (2002) Prognostic significance of p53 mutations in colon cancer at the population level. *Int. J. Cancer*, 99: 597–602.
146. Savas B., Ensari A., Percineli S. et al. (2007) The significance of beta-catenin, E-cadherin, and P-cadherin expressions in neoplastic progression of colorectal mucosa: an immunohistochemical study. *Act. Gastroenterol. Belg.*, 70(4): 339–344.
147. Schwandner O., Schlamp A., Broll R., Bruch H.P. (2007) Clinicopathologic and prognostic significance of matrix metalloproteinases in rectal cancer. *Int. J. Col. Dis.*, 22(2): 127–36.
148. Sepulveda A., Lynch J. (2013) Molecular Pathology of Neoplastic Gastrointestinal Diseases. *Sprin. Sci. Bus. Med.*, 12: 277.
149. Seth R., Crook S., Ibrahem S. et al. (2009) Concomitant mutations and splice variants in KRAS and BRAF demonstrate complex perturbation of the Ras/Raf-signalling pathway in advanced colorectal cancer. *Gut.*, 58: 1234–1241.
150. Shen L., Toyota M., Kondo Y. et al. (2007) Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclass of colon cancer. *PNAS Simpl. Online Submiss.*, 104: 47.
151. Siegel R., DeSantis C., Jemal A. (2014) Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.*: 64(2): 104–117.
152. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G. (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28(20): 3219–3226.
153. Sinn D., Chang D., Kim Y. et al. (2010) Efficacy and tolerability of split-dose magnesium citrate: low-volume (2 liters) polyethylene glycol vs. single- or split-dose polyethylene glycol bowel preparation for morning colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.*, 105: 1319–1326.
154. Sousa W., Rodrigues L., Silva J. et al. (2012) Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arq. Gastroenterol.*, 49(1): 35–40.
155. Sparks A., Morin P., Vogelstein B. et al. (1998) Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res.*, 58: 1130–1134.
156. Suehiro Y., Wong C., Chirieac L. et al. (2008) Epigenetic-genetic interactions in the APC/WNT, RAS/RAF, and P53 pathways in colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 14: 2560.
157. Sun J. (2010) Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase are essential for the inflammatory response in cancer cells. *J. Sig. Transduct.*, 2010(985132).
158. Sundov Z., Tomic S., Vilovic K. et al. (2008) Immunohistochemically detected high expression of matrix metalloproteinase-2 as predictor of poor prognosis in Duke's B colon cancer. *Croat. Med. J.*, 49(5): 636–42.
159. Takai N., Hamanaka R., Yoshimatsu J. et al. (2005) Polo-like kinases (Plks) and cancer. *Oncogene*, 24: 287–291.
160. Toledo F., Wahl M. (2006) Regulating the p53 pathway: *in vitro* hypotheses, *in vivo* veritas. *Nature Rev. Cancer*, 6: 909–923.
161. Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M. (1999) CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *PNAS*, 96(15): 8681–8686.
162. Tzanou E., Peschos D., Batistou A. (2008) The E-cadherin adhesion molecule and colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 28: 3815–3826.
163. Ueda Y., Yasuda K., Inomata M. et al. (2013) Biological predictors of survival in stage II colorectal cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, 1(4): 643–648.
164. Umar A., Boland C., Terdiman J. et al. (2004) Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, 96(4): 261–268.
165. Valera V., Walter B., Yokoyama N. et al. (2007) Prognostic groups in colorectal carcinoma patients based on tumor cell proliferation and classification and regression tree (CART) survival analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, 14(1): 34–40.
166. Vignetti D., Viola M., Karousou E. et al. (2008) Hyaluronan-CD44-1/2 regulate human aortic smooth muscle cell motility during aging. *J. Biol. Chem.*, 283: 4448–4458.
167. Vilar E., Gruber S. (2010) Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 7(3): 153–162.
168. Vitre B., Cleveland D. (2012) Centrosomes, chromosome instability (CIN) and aneuploidy. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 24(6): 809–815.
169. Vousden K., Lane D. (2007) p53 in health and disease. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 8: 275–283.
170. Weber J., Nakano H., Bachellier P. et al. (2001) Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.*, 182(1): 81–88.

**171.** Wheeler J., Kim H., Efstathiou J. et al. (2001) Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut*, 48: 367–371.

**172.** WHO Classification of tumors the digestive system, 2010: 131–181.

**173.** Wielenga V., Van der Neut R., Offerhaus G. et al. (2000) CD44 glycoproteins in colorectal cancer: expression, function, and prognostic value. *Adv. Cancer Res.*, 77: 169–87.

**174.** Wildrick D., Alfaro S., Gope R. (1992) A study of chromosome 6 allele loss in human colorectal carcinomas. *Anticancer Res.*, 12: 1717–1719.

**175.** Williams L., Choong D., Johnson S. et al. (2006) Genetic and epigenetic analysis of CHEK2 in sporadic breast, colon, and ovarian cancers. *Clin. Cancer Res.*, 12: 6967.

**176.** Yang B., Gao J., Rao Z. et al. (2012) Clinicopathological significance and prognostic value of MMP-13 expression in colorectal cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 72(6): 501–5.

**177.** Yang B., Gao J., Rao Z. et al. (2013) Clinicopathological and prognostic significance of  $\alpha 5\beta 1$ -integrin and MMP-14 expressions in colorectal cancer. *Neoplasma*, 60(3): 254–61.

**178.** Yang B., Su K., Gao J. et al. (2012) Expression and prognostic value of matrix metalloproteinase-7 in colorectal cancer. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*, 13(3): 1049–52.

**179.** Yang B., Tang F., Zhang B. et al. (2014) Matrix metalloproteinase-9 overexpression is closely related to poor prognosis in patients with colon cancer. *World J. Surg. Oncol.*, 12: 24.

**180.** Yang Z., Wang L., Kang L. et al. (2011) Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with obstructive colorectal cancer. *J. Gastrointest. Surg.*, 15(7): 1213–1222.

**181.** Ye W. (2014) SERPINs shelter the endowed migrants in a hostile land. *EMBO*, 33(8): 781–935.

**182.** Zitt M., Muller H. (2007) DNA methylation in colorectal cancer — impact on screening and therapy monitoring modalities. *Dis. Markers*, 23(1): 51–71.

**183.** Zlobec I., Höller S., Tornillo L. et al. (2009) Combined histomorphologic and immunohistochemical phenotype to predict the presence of vascular invasion in colon cancer. *Dis. Colon. Rectum*, 52(6): 1114–21.

**184.** Zucker S., Vacirca J. (2004) Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.*, 23: 101–117.

## Колоректальный рак: патогенетическая информативность гистологического исследования (обзор литературы)

*А.Н. Грабовой, С.А. Антониук, Е.А. Воробей, Т.М. Савчин*

**Национальный институт рака, Киев**

**Резюме.** Гистологическое исследование, включая гисто- и иммуногистохимию, предоставляет колоссальное количество данных о состоянии опухоли колоректального рака (КРР). Они отображают как гистологический тип и уровень дифференцировки опухоли, так и основные ее злокачественные свойства — неограниченный рост и инвазию/метастазирование, позволяют определить патогенетические пути ее развития, рассматриваемые уже как факторы прогноза. Но сегодня биомаркеры, кроме имеющих отношение к таргетной терапии, не нашли широкого применения в клинической практике. Это не свидетельствует об отсутствии актуальности или воспроизводимости методов, а связано с некоторыми организационными проблемами, и, по нашему мнению, с отсутствием простых адаптированных способов оценки тех или иных признаков в гетерогенной клеточной системе, которой является КРР. Определение путем многофакторного анализа системы высокоинформативных критериев прогноза, типичных фенотипических профилей опухолей предоставит действенный инструмент для повышения эффективности лечения КРР. С учетом того, что многофакторная оценка состояния опухоли весьма трудоемкая, необходимым условием ее широкого внедрения в повседневную клиническую практику является разработка алгоритмов и способов ее проведения, в том числе и автоматизированных.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, гистологическое исследование, биомаркеры.

## Colorectal cancer: pathogenetic descriptiveness histological studies (review)

*A.N. Grabovoy, S.A. Antoniuk, E.A. Vorobei, T.M. Savchyn*

**National Cancer Institute, Kyiv**

**Summary.** Histological study, including histo- and immunohistochemistry, provides a huge amount of data about the state of colorectal cancer (CRC). They display as histological type and level, where differentiation of the tumor, and its main malignant properties — unlimited growth and invasion/metastasis, can determine pathogenic pathways of its development, already considered as prognostic factors. However, today, the widespread use of biomarkers, except related to targeted therapy, has not found a meaningful clinical application. This is not a lack sign of relevance or renewal methods, and due to some organizational problems, in our opinion in the first place, with the lack of simple methods adapted evaluation of certain features in a heterogeneous cell system, which is the CRC. Determination by multivariate analysis of highly informative prognosis criteria, the definition of the typical phenotypic tumors profiles will provide an effective tool for improving the efficiency of the colorectal cancer treatment. Given that the multifactorial tumors assessment is very laborious, a prerequisite for its widespread introduction into routine clinical practice is the development of algorithms and methods for its implementation, including automated.

**Key words:** colon cancer, histological study, biomarkers.