

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ

РАК

Под редакцией:
О.Г. Скипенко
Ю.А. Шельгина
С.И. Ачкасова



МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Руководство для врачей

под редакцией:

О.Г. Скипенко, Ю.А. Шельгина, С.И. Ачкасова

Москва
ДЕЛЬТА ПЛЮС
2020

УДК 616.345-006.6

ББК 55.694.133.3

М54

М54 **Метастатический колоректальный рак:**
Руководство для врачей/ под редакцией О.Г. Скипенко, Ю.А. Шелыгина, С.И. Ачкасова –
М.: Дельта Плюс, 2020. — 424 с. с илл.

ISBN 978-5-6044367-0-7

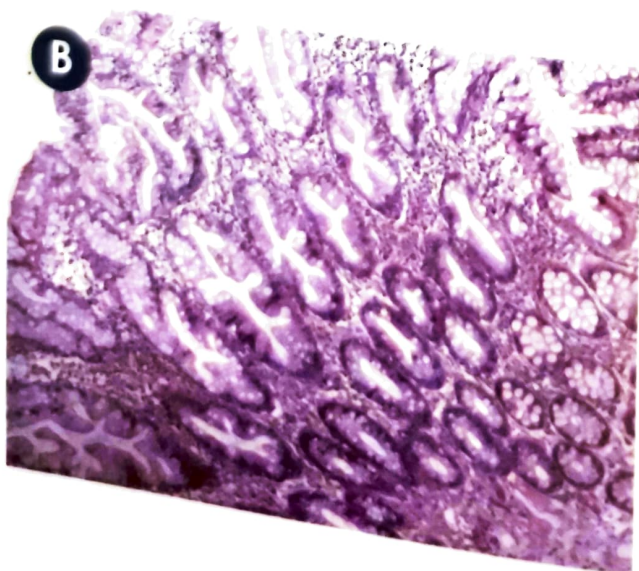
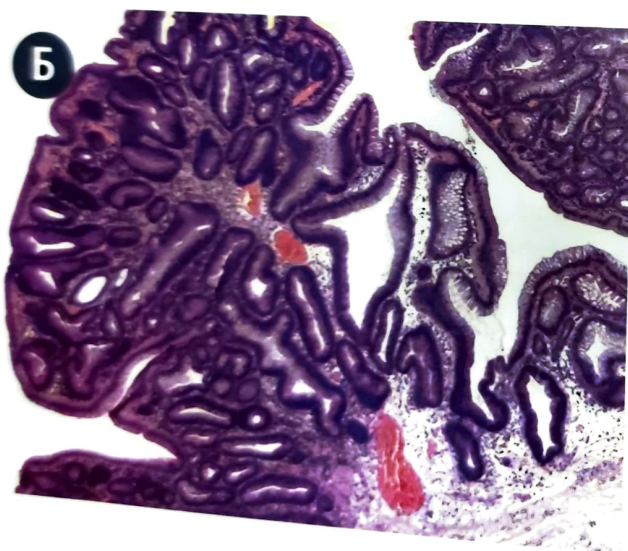
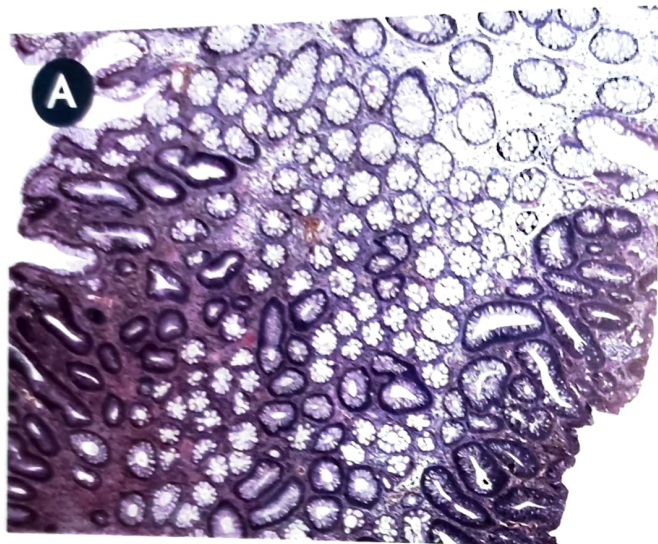
В руководстве детально излагаются вопросы диагностики, лечения и прогноза метастатического колоректального рака. Современные хирургические технологии, включающие лапаро- и торакоскопические, роботические операции, различные малоинвазивные методики локального воздействия на метастазы, таргетная радиотерапия, экономные резекции, эффективные лекарственные средства, подобранные на основе данных о мутации онкогенов, дают возможность увеличить число пациентов, которым может быть выполнена радикальная операция.

Издание книги будет полезно хирургам, чья работа связана с лечением колоректального рака, онкологам, диагностам, морфологам и другим специалистам.

УДК 616.345-006.6
ББК 55.694.133.3

ISBN 978-5-6044367-0-7

© Скипенко О.Г., 2020
© Шелыгин Ю.А., 2020
© Ачкасов С.И., 2020



1.3. Пути канцерогенеза и морфология колоректального рака

(П.Г. Мальков, Е.М. Пальцева, Н.А. Олейникова, О.А. Харлова, Н.В. Данилова)

Понимание ранних этапов патогенеза, включая механизмы, обуславливающие возникновение и развитие предопухолевых поражений, является научным обоснованием для предотвращения развития злокачественной опухоли толстой кишки. Несмотря на то что КРР является единой болезнью в структуре МКБ, он представляет совокупность гетерогенных типов, формирующихся в результате различных комбинаций генетических и эпигенетических альтераций. В качестве предшественников КРР обсуждаются аденомы (тубулярные, тубуло-ворсинчатые, ворсинчатые) и зубчатые образования (гиперпластические полипы — HP, зубчатые аденомы/полипы на широком основании — SSA/P, традиционные зубчатые аденомы — TSA) [1] (рис. 1.12).

Рис. 1.12. Гистологические типы новообразований толстой кишки:

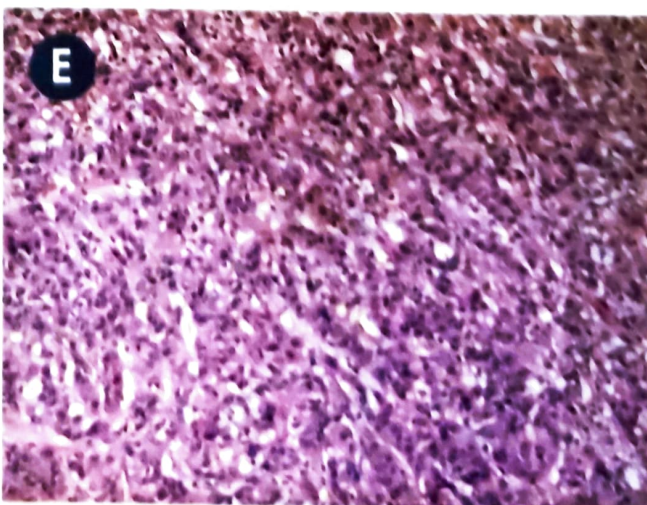
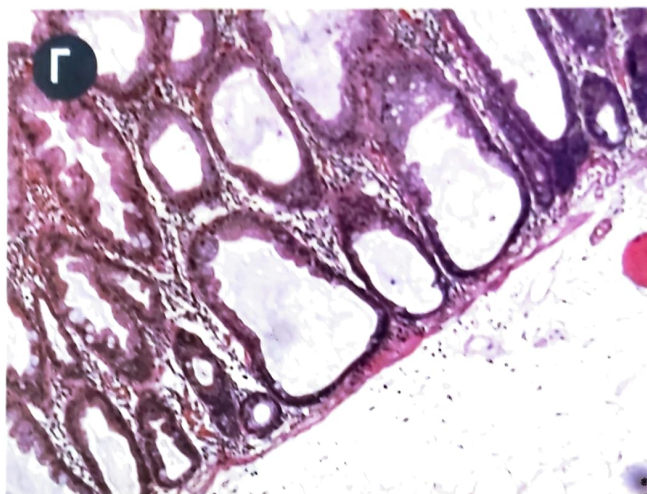
- А — аденома тубулярная с прилежащей интактной слизистой оболочкой толстой кишки, $\times 50$;
- Б — аденома тубуло-ворсинчатая толстой кишки, $\times 50$;
- В — гиперпластический полип толстой кишки, $\times 100$;
- Г — зубчатая аденома/полип на широком основании, $\times 100$;
- Д — традиционная зубчатая аденома, $\times 200$;
- Е — аденокарцинома толстой кишки, G3, $\times 200$;
- А-Е — окраска гематоксилином и эозином

В настоящее время общепризнанной является схема, которая описывает пять молекулярных подтипов колоректальной аденокарциномы и, соответственно, пять возможных путей канцерогенеза (рис. 1.13). Важно, что не только комбинация, но и последовательность молекулярных изменений критична для определения пути канцерогенеза [2].

Классическая концепция возникновения колоректального рака (модель *Fearon-Vogelstein*) основана на последовательности его из «классических» аденом (губчатых, тубуло-ворсинчатых и ворсинчатых) в результате соматической инактивирующей мутации в гене *APC* (*adenomatous polyposis coli*) с последующей активацией *Wnt*-сигнального пути, мутацией гена *KRAS* и инактивацией генов *TP53* [4]. Помимо регуляции *Wnt*-пути *APC* играет роль в миграции клеток, адгезии, сегрегации хромосом и сборке веретена деления [5]. Соматические мутации в *APC* обнаружены в 5% диспластических очагов aberrантных крипт, в 30–70% «классических» аденом и более чем в 72% спорадических опухолей, что указывает на то, что функциональная потеря *APC* является ранним этапом в развитии КРР [6].

В альтернативном, более редком варианте (около 5% всех случаев КРР), начальной является мутация в системе гена *MMR* (путь *Lynch*-синдрома). Возможно, определяющей является активирующая мутация в гене, кодирующем β -катенин, или гиперметилирование промотора *APC*, приводящее к инактивации гена *APC* [7].

От 10 до 30% колоректальных карцином имеют в основе *MSI-H* (высокую микросателлитную нестабильность) и соответствуют зубчатому пути развития [8, 9]. Эпигенетический механизм, лежащий в основе зубчатого пути канцерогенеза, основывается на гиперметилировании последовательностей пар нуклеотидов цитозин и гуанин (называемыми *CpG-island*), обнаруживаемых в промоторных участках генов. Эти изменения приводят к формированию метилиatorного фенотипа (*CpG island methylator phenotype, CIMP-P/L*), который в большей или меньшей степени



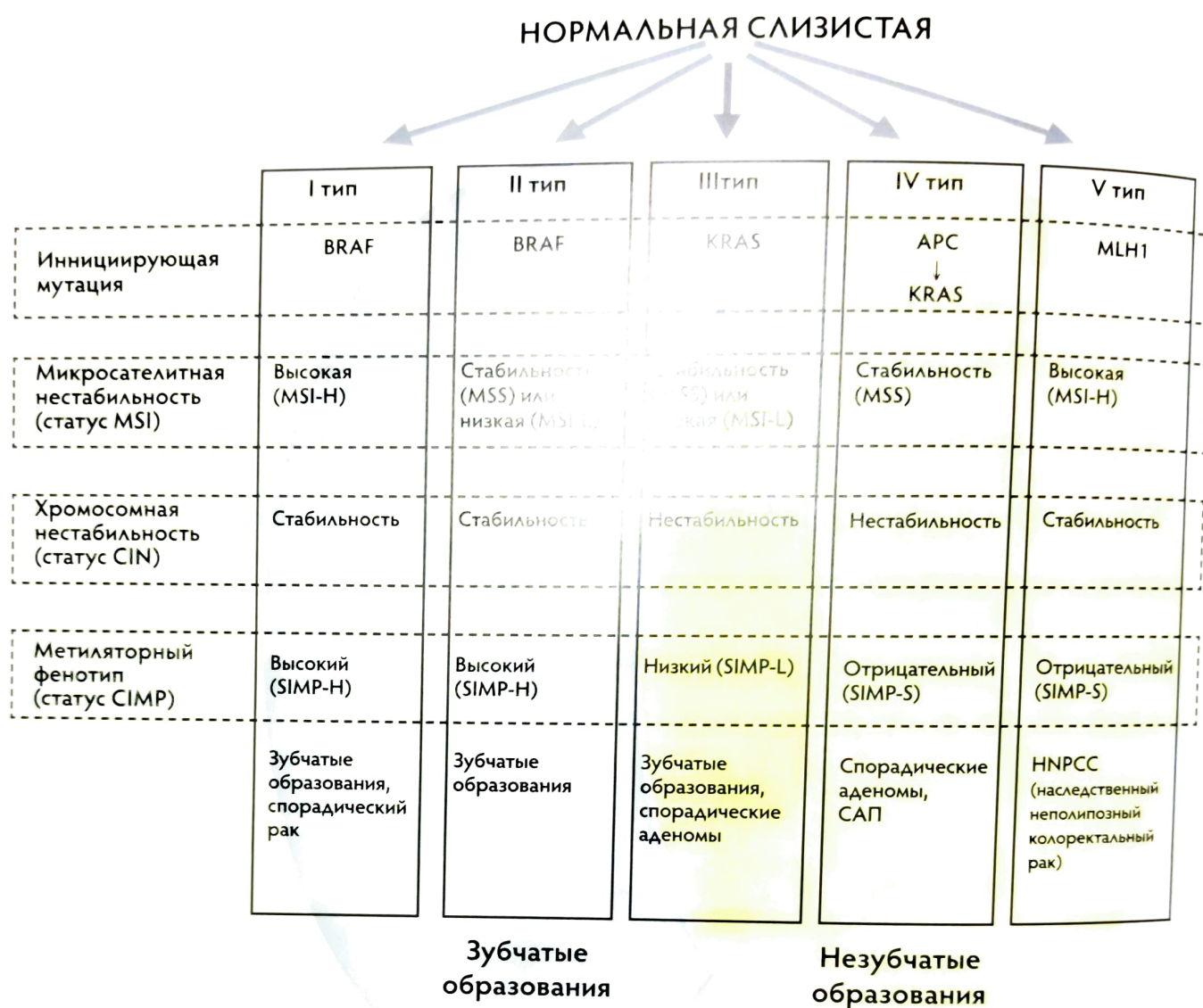


Рис. 1.13. Молекулярные подтипы колоректальных аденокарцином.
Приводится по Никишаев В.И. с соавт., 2012 г. [3]

редуцирует экспрессию генов без прямого воздействия на ДНК-последовательность. Гиперметилирование может происходить в генах, ответственных за коррекцию неспаренных оснований *hMLH-1*, что приводит к развитию рака с *MSI-H* [9]. N.J. Hawkins и R.L. Ward продемонстрировали, что все зубчатые полипы, обнаруженные у пациентов со спорадическим *MSI*-раком, име-

ли гиперметилирование в промоторной области гена *hMLH-1* [10].

Исследования свидетельствуют о наличии не менее двух молекулярных путей развития КРР из зубчатого образования, начинающихся с *MSI-H* [11]. Один патогенетический путь включает в себя опухоли, возникающие из *SSA/P* преимущественно проксимальной половины толстой

кишки и обуславливает развитие 20–30% колоректальных карцином. Начальной является активирующая мутация *V600E* в гене *BRAF*. Мутации *BRAF* выявляются в большинстве *SSA/P* (60–90%) [12, 13] и *HP* (29–70%) [12, 13]. В то же время, по результатам разных исследований, *BRAF* мутацию имеют 29–67% *TSA* [11, 13, 14]. После начальной мутации в гене *BRAF* развивается *CIMP-H/L* и *MSI-H/L*, хотя в ряде наблюдений микросателлитная нестабильность не развивается (*MSS*). Хромосомная нестабильность, как правило, не развивается (*CIN*-отрицательный) [15].

Другой путь встречается реже и предполагает опухоли, развивающиеся из *TSA* дистальной части толстой кишки. Начальной является мутация гена *KRAS*, которая определяется в 22–65% *TSA* [13, 14, 16, 17] и значительно реже в *HP* (0–31%) и *SSA/P* (0–12%) [12, 13]. Геномный профиль опухоли характеризуется *MSI-L* или *MSS*, *CIMP-L*. На поздних стадиях прогрессии развивается хромосомная нестабильность (*CIN*-положительный), выявляемая в 8–63% *TSA* [13, 17], 14–42% *HP* [12, 13] и 23% *SSA/P* [13]. Следует отметить, что мутации в генах *KRAS* и *BRAF* являются взаимоисключающими [18].

Карциномы с *MSI-H* кроме генетических нарушений имеют ряд клинических и гистологических особенностей. Спорадические карциномы с *MSI-H* в 4 раза чаще возникают у женщин, чем у мужчин, причем в основном после 70 лет. Несмотря на то что, как правило, они выявляются на поздних Т-стадиях, метастазы в регионарные лимфатические узлы встречаются достаточно редко. В 90% случаев спорадические карциномы с *MSI-H* обнаруживаются в правой части толстой кишки. Зачастую они первично-множественные, а также имеют некоторые гистологические особенности: муцинозный, перстневидно-клеточный или медуллярный тип; диффузную инфильтрацию лимфоцитами или агрегаты лимфоидных клеток, напоминающие воспалительную реакцию при болезни Крона; низкую дифференцировку; выраженную внутриопухолевую гетерогенность [19–22].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных изучению молекулярных механизмов зубчатого пути, полного понимания процессов, вовлеченных в формирование полипов и их прогрессию в карциному толстой кишки, до сих пор нет. Вместе с тем установлено, что аденокарциномы толстой кишки, развившиеся по зубчатому пути, характеризуются более агрессивным течением и быстрым ростом [23]. Колоректальные карциномы, характеризующиеся мутацией *BRAFV600E*, имеют значительно худшую общую выживаемость по сравнению с аденокарциномами с диким типом *BRAF* или *KRAS*-мутацией [24].

Иммунофенотип колоректальных карцином. Диагностика колоректальных карцином, как правило, не требует дополнительного иммуногистохимического исследования, за исключением тех случаев, когда необходимо дифференцировать первичную опухоль от метастатической. Колоректальные карциномы экспрессируют раковый эмбриональный антиген (РЭА), цитокератин 20, виллин, факторы транскрипции *CDX2* и *SATB2*, а также выявляется *p53* и aberrантная ядерная экспрессия β -катенина. Очаговая реакция на цитокератин 7 может обнаруживаться в 5–10% опухолей. В медуллярных карциномах, а также в опухолях с нарушениями репарации ошибочно спаренных оснований ДНК *CDX2* обычно не экспрессируется, в низкодифференцированных — лишь в половине случаев. Аденокарциномы с *MSI-H* часто слабее окрашиваются с антителами к цитокератину 20, а около 20% и вовсе негативны к этому маркеру [19, 20].

Для скрининга синдрома Линча и спорадического КРР с *MSI-H* проводят иммуногистохимическое исследование для определения белков системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *PMS2* и *MSH6*), которые экспрессируются и в нормальных тканях, особенно быстро пролиферирующих, в том числе в криптах эпителия толстой кишки и лимфоцитах. Для спорадического КРР

с *MSI-H* характерна потеря экспрессии *MLH1* и *PMS2*. В карциномах, ассоциированных с синдромом Линча, у пациентов с мутациями в генах *MLH1* или *PMS2* также обычно отсутствуют оба эти белка, в то время как у пациентов с мутациями в генах *MSH2* или *MSH6* не выявляются белки, кодируемые данными генами. После неоадьювантной терапии экспрессия *MSH6* может быть слабой или негативной, что чревато постановкой ошибочного диагноза [19, 25].

Прогностические биомаркеры КРР. Достоверные прогностические и предиктивные маркеры, определяющие выживаемость и отда-

ленный прогноз при КРР, не установлены. Это обусловлено как гетерогенной природой КРР [26], так и сложностью выделения и изучения отдельных белков и гликопротеидов из биологических сред и тканей [27]. Ни один из описанных иммуногистохимических маркеров не включен в клинические и/или диагностические протоколы (табл. 1.1). Требуется глубокое и всестороннее изучение процессов канцерогенеза и опухолевой прогрессии для выявления ключевых белков и биологически активных веществ, которые в дальнейшем могут стать как мишенями для таргетной терапии КРР, так и клинически применяемыми прогностическими маркерами.

Таблица 1.1
Потенциальные прогностические маркеры КРР

Благоприятные	Неблагоприятные	
Макрофаги [28]	<i>TGF-β-R2</i> [35]	<i>EpCAM</i> [48]
Дендритические клетки [29]	<i>PDGFR</i> [36]	<i>MUC1</i> [49]
<i>CD208</i> [30]	<i>CXCR4, CXCL12</i> [37]	<i>CA19-9</i> [50]
<i>CD1</i> [30]	<i>FAP</i> [38]	<i>CEA</i> [51]
<i>CD3, CD8, CD25, CD45RO, CD95L</i> [31]	<i>uPAR, CD87</i> [39]	<i>CD66c</i> [52]
<i>CD44</i> [32]	ABC-транспортёры [40]	<i>Annexin2, A4, A5, A11</i> [53]
<i>MUC2</i> [31]	<i>CD133</i> [41–42]	<i>Claudin-1</i> [54, 55]
<i>Galectin-3</i> [82]	<i>Msi-1</i> [43]	<i>Claudin-4</i> [54]
<i>MHC I</i> [33]	<i>SOX2</i> [44]	<i>EGFR</i> [56]
<i>MHC II</i> [34]	<i>ALDH1A1</i> [45]	<i>IGFR</i> [57]
	<i>CD44</i> [46]	<i>DR4</i> [58]
	<i>CD9, CD82</i> [47]	<i>CD95 (Fas-рецептор)</i> [59]
	<i>Tetraspanin 8, CD151</i> [47]	<i>Fas-лиганда</i> [60]

Список литературы

- [1] *Hamilton S.R., Bosman F.T., Boffetta P. et al.* Carcinoma of the colon and rectum. In: *Bozman F.T., Hruban R.H. et al.* WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. — Lyon, 2010. — P. 34–146.
- [2] *Leggett B., Whitehall V.* Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138 (6). — P. 2088–2100.
- [3] *Никишаев В.М., П.А.Р., Тумак А.Н., Коляда И.А.* Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака // *Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии*. — 2012. — Vol. 16 (1). — P. 34–37.
- [4] *Wong N.A., Pignatelli M.* Beta-catenin — a linchpin in colorectal carcinogenesis? // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 160 (2). — P. 389–401.
- [5] *Hanson C.A., Miller J.R.* Non-traditional roles for the Adenomatous Polyposis Coli (APC) tumor suppressor protein // *Gene*. — 2005. — Vol. 361. — P. 1–12.
- [6] *Pino M.S., Chung D.C.* The chromosomal instability pathway in colon cancer // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138 (6). — P. 2059–2072.
- [7] *Snover D.C. et al.* Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma // *Hum. Pathol.* — 2011. — Vol. 42 (1). — P. 1–10.
- [8] *Langner C.* Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer // *Dig. Dis.* — 2015. — Vol. 33 (1). — P. 28–37.
- [9] *Bordacahar B., Barret M., Terris B. et al.* Sessile serrated adenoma: from identification to resection // *Dig. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 47 (2). — P. 95–102.
- [10] *Hawkins N.J., Ward R.L.* Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2001. — Vol. 93 (17). — P. 1307–1313.
- [11] *Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C. et al.* A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas // *Mod. Pathol.* — 2015. — Vol. 28 (3). — P. 414–427.
- [12] *Kim K.M. et al.* Molecular features of colorectal hyperplastic polyps and sessile serrated adenoma/polyps from Korea // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2011. — Vol. 35 (9). — P. 1274–86.
- [13] *Jass J.R. et al.* Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer // *Histopathology*. — 2006. — Vol. 49 (2). — P. 121–131.
- [14] *Fu B. et al.* Clinicopathologic and genetic characterization of traditional serrated adenomas of the colon // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2012. — Vol. 138 (3). — P. 356–366.
- [15] *Jass J.R.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features // *Histopathology*. — 2007. — Vol. 50 (1). — P. 113–130.
- [16] *Wiland H.O. et al.* Morphologic and molecular characterization of traditional serrated adenomas of the distal colon and rectum // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2014. — Vol. 38 (9). — P. 1290–1297.
- [17] *Bettington M. et al.* Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine // *Histopathology*. — 2016. — Vol. 68 (4). — P. 578–87.

- [18] Харлова О.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г. и др. Зубчатые образования (serrated lesions) толстой кишки // Архив патологии. — 2015. — Vol. 77 (1). — P. 60–68.
- [19] Hornick J.L. Tumors of the small and large intestines, including anal canal. In: Fletcher C.D.M. Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. — Saunders, 2013. — Vol. 1. — P. 434–476.
- [20] Redston M. Epithelial neoplasms of the large intestine. In: Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. Ed. by Odze R.D., Goldblum J.R. 2th ed. — Saunders, 2009. — P. 597–638.
- [21] Kaemmerer E., Klaus C., Jeon M.K. et al. Molecular classification of colorectal carcinomas: The genotype-to-phenotype relation // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19 (45). — P. 8163–8167.
- [22] Carethers J.M., Jung B.H. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer gastroenterology. — 2015. — Vol. 149 (5). — P. 1177–1190.
- [23] Jass J.R. Molecular heterogeneity of colorectal cancer: Implications for cancer control // Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 16 (Suppl. 1). — S. 7–9.
- [24] Safaee Ardekani G., Jafarnejad S.M., Tan L. et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (10). — e47054.
- [25] Müller M.F., Ibrahim A.E.K., Arends M.J. Molecular pathological classification of colorectal cancer // Virchows Arch. — 2016. — Vol. 469. — P. 125–134.
- [26] Li J.Q., Xu B.J., Shakhtour B. et al. Variability of in situ proteomic profiling and implications for study design in colorectal tumors // Int. J. Oncol. — 2007. — Vol. 31. — P. 103–111.
- [27] Ahn Y.H., Lee J.Y., Kim Y.S. et al. Quantitative analysis of an aberrant glycoform of TIMP1 from colon cancer serum by L-PHA-enrichment and SISCAPA with MRM mass spectrometry // J. Proteome Res. — 2009. — Vol. 8. — P. 4216–4224.
- [28] Forssell J., Oberg, A., Henriksson M.L. et al. High macrophage infiltration along the tumor front correlates with improved survival in colon cancer // Clin. Cancer Res. — 2007. — Vol. 13. — P. 1472–1479.
- [29] Camus M., Tosolini M., Mlecnik B. et al. Coordination of intratumoral immune reaction and human colorectal cancer recurrence // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69. — P. 2685–2693.
- [30] Sandel M.H., Dadabayev A.R., Menon A.G. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating dendritic cells in colorectal cancer: Role of maturation status and intratumoral localization // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 2576–2582.
- [31] Adams H., Tzankov A., Lugli A. et al. New time-dependent approach to analyse the prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in colon cancer and diffuse large B-cell lymphoma // J. Clin. Pathol. — 2009. — Vol. 62. — P. 986–997.
- [32] Harada N., Mizoi T., Kinouchi M. et al. Introduction of antisense CD44S CDNA down-regulates expression of overall CD44 isoforms and inhibits tumor growth and metastasis in highly metastatic colon carcinoma cells // Int. J. Cancer. — 2001. — Vol. 91 (1). — P. 67–75.
- [33] Endo K., Kohnoe S., Tsujita E. et al. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. AntiCancer Res. 2005, 25, — P. 3117–3121.
- [34] Speetjens F.M., De Bruin E.C., Morreau H. et al. Clinical impact of HLA class I expression in rectal cancer // Cancer Immunol. Immunother. — 2008. — Vol. 57. — P. 601–609.
- [35] Bacman D., Merkel S., Croner R. et al. TGF-beta receptor 2 down regulation in tumour

- associated stroma worsens prognosis and high-grade tumours show more tumour-associated macrophages and lower TGF-beta1 expression in colon carcinoma: A retrospective study // *BMC. Cancer.* — 2007. — Vol. 7. — P. 156.
- [36] Kitadai Y., Sasaki T., Kuwai T. et al. Expression of activated platelet-derived growth factor receptor in stromal cells of human colon carcinomas is associated with metastatic potential // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 119. — P. 2567–2574.
- [37] Saigusa S., Toyama Y., Tanaka K. et al. Stromal CXCR4 and CXCL12 expression is associated with distant recurrence and poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 2051–2058.
- [38] Henry L.R., Lee H.O., Lee J.S. et al. Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1736–1741.
- [39] Saito K., Takeha S., Shiba K. et al. Clinico pathologic significance of urokinase receptor- and MMP-9-positive stromal cells in human colorectal cancer: Functional multiplicity of matrix degradation on hematogenous metastasis // *Int. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 86. — P. 24–29.
- [40] Botchkina G. Colon cancer stem cells — from basic to clinical application // *Cancer Lett.* — 2013. — Vol. 338 (1). — P. 127–140.
- [41] Arne G., Kristiansson E., Nerman O. et al. Expression profiling of GIST: CD133 is associated with KIT exon 11 mutations, gastric location and poor prognosis // *Int. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 129. — P. 1149–1161.
- [42] Zhao Y., Peng J., Zhang E. et al. CD133 expression may be useful as a prognostic indicator in colorectal cancer, a tool for optimizing therapy and supportive evidence for the cancer stem cell hypothesis: a meta-analysis // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7 (9). — P. 10023–10036.
- [43] Smith A.R., Marquez R.T., Tsao W.C. et al. Tumor suppressive microRNA-137 negatively regulates Musashi-1 and colorectal cancer progression // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6. — P. 12558–12573.
- [44] Нефедова Н.А., Мальков П.Г. Роль стволовых клеток в канцерогенезе толстой кишки // *Онкологическая колопроктология.* — 2015. — Vol. 3. — P. 15–24.
- [45] Goossens-Beumer I.J., Zeestraten E.C., Benard A. et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 110 (12). — P. 2935–2944.
- [46] Dallas M.R., Liu G., Chen W.C. et al. Divergent roles of CD44 and carcinoembryonic antigen in colon cancer metastasis // *Faseb J.* — 2012. — Vol. 26 (6). — P. 2648–2656.
- [47] Mori M., Mimori K., Shiraishi T. et al. Motility related protein 1 (MRP1/CD9) expression in colon cancer // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4. — P. 1507–1510.
- [48] Gosens M.J., Van Kempen L.C., Van de Velde C.J. et al. Loss of membranous Ep-CAM in budding colorectal carcinoma cells // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20. — P. 221–232.
- [49] Saeland E., Van Vliet S.J., Backstrom M. et al. The C-type lectin MGL expressed by dendritic cells detects glycan changes on MUC1 in colon carcinoma // *Cancer Immunol. — Immunother.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1225–1236.
- [50] Matsui T., Kojima H., Suzuki H. et al. SialylLewis^x expression as a predictor of the prognosis of colon carcinoma patients in a prospective randomized clinical trial // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 34. — P. 588–593.
- [51] Vogel I., Francksen H., Soeth E. et al. The carcinoembryonic antigen and its prognostic impact on immunocytologically detected

- intraperitoneal colorectal cancer cells // *Am. J. Surg.* — 2001. — Vol. 181. — P. 188–193.
- [52] Jantscheff P., Terracciano L., Lowy A. et al. Expression of CEACAM6 in resectable colorectal cancer: A factor of independent prognostic significance // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 3638–3646.
- [53] Duncan R., Carpenter B., Main L.C. et al. Characterisation and protein expression profiling of annexins in colorectal cancer // *Br. J. Cance.* — 2008. — Vol. 98. — P. 426–433.
- [54] Ersoz S., Mungan S., Cobanoglu U. et al. Prognostic importance of Claudin-1 and Claudin-4 expression in colon carcinomas // *Pathol. Res. Pract.* — 2011. — Vol. 207 (5). — P. 285–289.
- [55] Нефедова Н.А., Харлова О.А., Мальков П.Г. Экспрессия клаудина-1, -3, -4 в раке и полипах толстой кишки // *Архив патологии.* — 2016. — Vol. 3. — P. 11–19.
- [56] Arkom C., Preecha R., Anant K. et al. Determination of epidermal growth factor receptor (EGFR) in patients with colorectal cancer (Institutional series) // *Cancer. Ther.* — 2007. — Vol. 5. — P. 137–142.
- [57] Zhang C., Hao L., Wang L. et al. Elevated IGF1R expression regulating VEGF and VEGF-C predicts lymph node metastasis in human colorectal cancer // *BMC. Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 184.
- [58] Belov L., Zhou J., Christopherson R.I. Cell Surface Markers in Colorectal Cancer Prognosis // *Int. J. Mol. Sci.* — 2011. — Vol. 12. — P. 78–113.
- [59] Strater J., Hinz U., Hasel C. et al. Impaired CD95 expression predisposes for recurrence in curatively resected colon carcinoma: Clinical evidence for immunoselection and CD95L mediated control of minimal residual disease // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 661–665.
- [60] Nozoe T., Yasuda M., Honda M. et al. Fas ligand expression is correlated with metastasis in colorectal carcinoma // *Oncology.* — 2003. — Vol. 65. — P. 83–88.