

Научная статья

УДК 616-006.66

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

А.А. Сазонов, Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. С помощью иммуногистохимического исследования изучены молекулярно-биологические свойства аденокарциномы у больных IV стадией колоректального рака с синхронными нерезектабельными метастазами в печени, которым были выполнены циторедуктивные вмешательства в объеме удаления первичной опухоли. Уточнены критерии отбора больных IV стадией рака толстой кишки с нерезектабельными синхронными метастазами в печени к выполнению циторедуктивных операций с позиции молекулярно-биологических свойств опухоли. Установлена прогностическая значимость таких иммуногистохимических маркеров, как индекс пролиферативной активности стволовых раковых клеток (ALDH + Ki-67 +) и рецептор к хемокинам CXCR4. Продемонстрировано, что уровень их экспрессии коррелирует с продолжительностью жизни больных после циторедуктивных операций. Так, высокая пролиферативная активность стволовых раковых клеток (ALDH + Ki67 + > 50%), наряду с высокой экспрессией рецептора к хемокинам (CXCR4 > 70%), коррелируют с быстрым прогрессированием заболевания после хирургического лечения. Прослежена статистически значимая обратная связь между уровнем экспрессии рецептора к хемокинам CXCR4, а также пролиферативной активностью стволовых раковых клеток и продолжительностью жизни больных IV стадией рака толстой кишки после выполнения циторедуктивных вмешательств. Обоснована целесообразность иммуногистохимического исследования у больных, страдающих метастатическим раком толстой кишки. Продемонстрировано, что его выполнение обеспечивает получение важных сведений о потенциале агрессивности опухоли, которые позволяют уточнить показания к выполнению циторедуктивных операций и улучшить результаты хирургического лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки; иммуногистохимическое исследование; синхронные метастазы колоректального рака в печени; первичная опухоль; циторедуктивные операции; прогностические критерии.

Как цитировать:

Сазонов А.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Молекулярно-биологические аспекты прогнозирования онкологической эффективности циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 61–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

MOLECULAR AND BIOLOGICAL ASPECTS OF FORECASTING THE ONCOLOGICAL EFFICIENCY OF CYTOREDUCTIVE SURGERY IN METASTATIC COLON CANCER

A.A. Sazonov, N.A. Maistrenko, P.N. Romashchenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Through an immunohistochemical study, the molecular biological properties of adenocarcinoma in patients with stage IV colorectal cancer with synchronous unresectable liver metastases, who underwent cytoreductive interventions for volume removal of the primary tumor, were examined. This study clarified the criteria for selecting patients with stage IV colon cancer with unresectable synchronous metastases in the liver for cytoreductive surgery from the standpoint of the molecular biological properties of the tumor. The prognostic significance of immunohistochemical markers such as the index of proliferative activity of stem cancer cells (ALDH + Ki-67 +) and the receptor for chemokines CXCR4 was established. The level of their expression correlates with the life expectancy of patients who underwent cytoreductive surgery. Thus, the high proliferative activity of cancer stem cells (ALDH + Ki67 + > 50%) and the high expression of chemokine receptor (CXCR4 > 70%) correlate with the rapid disease progression after surgical treatment. A significant inverse relationship was traced between the expression level of the receptor for chemokine CXCR4 as well as the proliferative activity of cancer stem cells and life expectancy of patients with stage IV colon cancer after cytoreductive surgery. The expediency of immunohistochemical studies in patients with metastatic colon cancer has been substantiated. Its implementation provides important information about the potential for tumor aggressiveness, which makes it possible to clarify the indications for performing cytoreductive surgery and improve the results of surgical treatment of this category of patients.

Keywords: metastatic colon cancer, immunohistochemical study, synchronous metastases of colorectal cancer in the liver, primary tumor, cytoreductive surgery, prognostic factors.

To cite this article:

Sazonov AA, Maistrenko NA, Romashchenko PN. Molecular and biological aspects of forecasting the oncological efficiency of cytoreductive surgery in metastatic colon cancer. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):61–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73188>

Received: 30.06.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Оказание хирургической помощи больным с IV стадией рака толстой кишки (РТК) остается одним из наиболее актуальных и в то же время сложных вопросов онкологии. В первую очередь, это связано с тем, что злокачественные новообразования толстой кишки занимают лидирующие позиции по распространенности и уровню смертности в общей структуре онкологических заболеваний среди всего населения нашей планеты. Ежегодно в мире регистрируется более полутора миллионов новых случаев колоректального рака и около 800 000 летальных исходов от этой патологии [1]. Основной преградой на пути к улучшению результатов лечения больных РТК остается поздняя диагностика, которая приводит к доминированию распространенных форм заболевания. Так, почти в половине случаев первичный диагноз колоректального рака устанавливается уже при наличии отдаленных метастазов, а основной мишенью гематогенной диссеминации является печень, вторичное поражение которой наблюдается у 80–90% больных с IV стадией [2, 3].

Высокий удельный вес диссеминированных форм РТК, относительно низкая эффективность химиотерапии, наряду с возросшими возможностями анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, привели к пересмотру вопроса о роли хирургического пособия в лечении этой категории больных. В настоящее время существенно возрос интерес к выполнению данным пациентам циторедуктивных операций. Рядом авторов [3–5] доказана онкологическая эффективность одномоментных комбинированных операций, в ходе которых удаляются как первичная опухоль, так и отдаленные метастазы, то есть обеспечивается полная макроскопическая циторедукция. Однако, по данным крупных мультицентровых исследований, резектабельность метастазов в печени при IV стадии колоректального рака не превышает 20% [6, 7]. Таким образом, у большинства больных с IV стадией РТК

в качестве циторедуктивных вмешательств могут применяться только паллиативные резекции, объем которых, как правило, ограничивается удалением первичной опухоли. Ситуация с оказанием хирургической помощи данной категории пациентов представляется наиболее сложной. В первую очередь, это обусловлено тем, что до настоящего времени не выработаны четкие показания к выполнению циторедуктивных вмешательств при нерезектабельных синхронных метастазах колоректального рака в печени [5, 7, 8].

Цель исследования — уточнить критерии отбора больных с IV стадией РТК с нерезектабельными синхронными метастазами в печени к выполнению циторедуктивных операций с позиции молекулярно-биологических свойств опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение молекулярно-биологических свойств аденокарциномы было проведено у 35 больных с IV стадией РТК. Во всех клинических случаях отдаленные метастазы локализовались только в печени, при этом ее поражение носило множественный, билобарный характер, в связи с чем было признано нерезектабельным. Опухоль чаще всего была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой с признаками лимфогенной диссеминации. У большинства больных имелись осложнения опухолевого процесса, однако они не требовали выполнения вмешательств в экстренном порядке (табл. 1).

Объем циторедуктивных вмешательств у всех пациентов ограничивался удалением первичной опухоли. Неoadьювантная полихимиотерапия не проводилась ни в одном случае, как правило, в связи с отказом самих больных (80%), а также по причине наличия противопоказаний (20%).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об однородности представленной выборки пациентов как с позиции особенностей неопластического процесса, так и с точки зрения объема лечебного

Таблица 1. Количественные показатели обследуемых больных, $n = 35$

Table 1. Quantitative indicators of the examined patients, $n = 35$

Показатель	Абс. (%)
Средний возраст, лет	66,4 ± 4,5
Мужчины/женщины	16/19
Степень дифференцировки опухоли:	
– низкая	7 (20)
– умеренная	19 (54)
– высокая	9 (26)
Наличие регионарных лимфогенных метастазов	21 (60)
Паратуморальные осложнения:	
– субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости	23 (65)
– параканкрозное воспаление	4 (11)
– кровотечение из опухоли (состоявшееся)	3 (9)

воздействия, что позволяет считать последующий корреляционный анализ влияния иммунофенотипа опухоли на показатели выживаемости больных обоснованным.

Для оценки молекулярно-биологических свойств аденокарциномы толстой кишки выполнялось иммуногистохимическое исследование операционного материала. Изучалась экспрессия рецептора к хемокинам CXCR4, который характеризует метастатический потенциал аденокарциномы, индуцируя хемотаксис и инвазию ее клеток в органы-мишени [9]. Также с помощью методики двойного иммуногистохимического окрашивания оценивалась пролиферативная активность стволовых раковых клеток [10]. Полученные данные сопоставлялись с отдаленными результатами лечения, и на основании корреляционного анализа оценивалось влияние изучаемых маркеров на показатели выживаемости больных.

В ходе выполнения работы применялись современные методы статистического анализа: при сравнении межгрупповых параметров для категориальных значений — точный тест Фишера; для количественных показателей — *t*-тест Стьюдента. Для расчета выживаемости использовали метод Каплан – Мейера. При категоризованных переменных различия в группах проверялись с помощью критерия χ -квадрат для таблиц сопряженности. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p < 0,05$. Оценка силы и направления связи между количественными показателями осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что высокая пролиферативная активность стволовых раковых клеток (ALDH + Ki67 + > 50%), наряду с высокой экспрессией рецептора к хемокинам (CXCR4 > 70%), коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания и наступлением летального исхода после хирургического лечения. Медиана продолжительности жизни у больных с таким иммунофенотипом аденокарциномы толстой кишки составила менее 9 мес, в то время как у пациентов с низким уровнем экспрессии данных маркеров аналогичный показатель составил более двух лет ($p < 0,05$).

Таким образом, была прослежена статистически значимая обратная связь между уровнем экспрессии рецептора к хемокинам CXCR4, а также пролиферативной активностью стволовых раковых клеток и продолжительностью жизни больных с IV стадией рака толстой кишки после выполнения циторедуктивных вмешательств (рис. 1).

Анализ проведенных отечественными и зарубежными авторами [4, 5, 7] исследований, свидетельствует о существенной неоднородности показателей выживаемости у больных с нерезектабельными метастазами РТК в печени после идентичных по объему циторедуктивных вмешательств. По всей видимости, это объясняется отсутствием системного подхода к их выполнению. В немногочисленных работах, посвященных поиску критериев отбора пациентов к данным вмешательствам, главное внимание уделяется

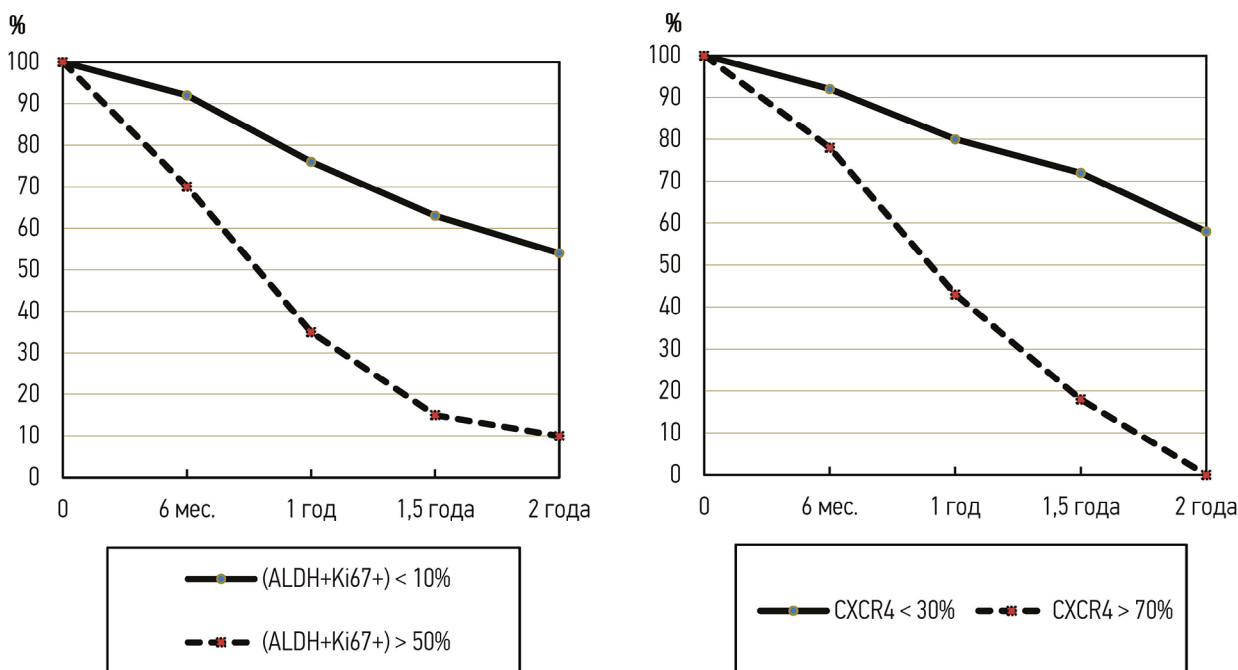


Рис. 1. Выживаемость больных с IV стадией рака толстой кишки после циторедуктивных вмешательств в зависимости от пролиферативной активности стволовых раковых клеток и уровня экспрессии рецептора к хемокинам

Fig. 1. Survival of patients with stage IV colon cancer after cytoreductive surgery depending on the proliferative activity of cancer stem cells and the level of chemokine receptor expression

анализу таких факторов, как локализация и размер метастазов, а также общий объем метастатического поражения [3, 7, 9]. Вместе с тем, учитывая основные аспекты канцерогенеза, более перспективным направлением для прогнозирования онкологической эффективности циторедуктивных вмешательств представляется оценка иммунофенотипа опухоли [10–12]. Это подтверждается и результатами нашего исследования, которые свидетельствуют о влиянии молекулярно-биологических свойств аденокарциномы на отдаленные результаты хирургического лечения больных метастатическим РТК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68, No. 6. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Каприн А.Д., Старинский А.Д., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.
3. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?) // *Практическая онкология.* 2014. Т. 15, № 2. С. 93–100.
4. Хрыков Г.Н., Струков Е.Ю., Ромащенко П.Н., и др. Ранняя реабилитация после хирургического лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014. № 2. С. 400.
5. Stillwell A.P., Buettner P.G., Ho Y.H. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone // *World J Surg.* 2010. Vol. 34, No. 4. P. 797–807. DOI: 10.1007/s00268-009-0366-y
6. Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumors in patients with stage IV colorectal cancers // *Int J Surg.* 2010. Vol. 8, No. 4. P. 305–313. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.03.005

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Kaprin AD, Starinskij AD, Petrova GV. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu.* Moscow: MNI OI PA. Gercena filial FGBU «NMI RC» Minzdrava Rossii; 2018. 236 p. (In Russ.).
3. Afanas'ev SG, Dobrodeev AYU. Citoreduktivnyye operacii (Nuzhno li udalyat' pervichnyuyu opuhol'? Gde predel razumnoj citoredukcii?). *Practical Oncology.* 2014;15(2):93–100. (In Russ.).
4. Hrykov GN, Strukov EYu, Romashchenko PN, et al. Rannaya reabilitaciya posle hirurgicheskogo lecheniya raka obodochnoj kishki u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;(2):400. (In Russ.).

ВЫВОДЫ

Пролиферативная активность стволовых раковых клеток и уровень экспрессии рецептора к хемокинам, определяемые с помощью иммуногистохимического исследования, коррелируют с отдаленными результатами хирургического лечения больных метастатическим РТК.

Применение иммуногистохимического исследования у больных с IV стадией РТК с нерезектабельными метастазами в печени позволяет уточнить показания к выполнению циторедуктивных операций и повысить их эффективность.

7. Ferrand F., Malka D., Bourredjem A. Impact of primary tumor resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy // *Eur J Cancer.* 2013. Vol. 49, No. 1. P. 90–97. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.006
8. Wang X., Mao M., Xu G. The incidence, associated factors and predictive nomogram for early death in stage IV colorectal cancer // *International Journal of Colorectal Disease.* 2019. Vol. 34, No. 7. P. 1189–1201. DOI: 10.1007/s00384-019-03306-1
9. Раскин Г.А. Клинико-морфологическая оценка прогностических и предиктивных факторов при аденокарциноме толстой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. 238 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005557331>. Дата обращения: 08.07.21.
10. Манихас Г.М., Майстренко Н.А., Сазонов А.А. Влияние возрастного фактора и иммунофенотипа опухоли на эффективность циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки // *Вопросы онкологии.* 2019. Т. 65, № 6. С. 855–862.
11. Перфильева Ю.В., Абдолла Н.Н., Кустова Е.А. Экспрессия маркеров адгезии CD62L, CD44 и CXCR4 на НК-клетках при онкологических заболеваниях // *Цитокины и воспаление.* 2012. Т. 11, № 1. С. 86–90.
12. Xu X., Pan Y., Feng Z. Low tumour PPM1H indicates poor prognosis in colorectal cancer via activation of cancer-associated fibroblasts // *Br J of Cancer.* 2019;120(10):987–995. DOI: 10.1038/s41416-019-0450-5

5. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg.* 2010;34(4):797–807. DOI: 10.1007/s00268-009-0366-y
6. Aslam MI, Kelkar A, Sharpe D, Jameson JS. Ten years experience of managing the primary tumors in patients with stage IV colorectal cancers. *Int J Surg.* 2010;8(4):305–313. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.03.005
7. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A. Impact of primary tumor resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):90–97. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.006
8. Wang X, Mao M, Xu G. The incidence, associated factors and predictive nomogram for early death in stage IV colorectal cancer.

International Journal of Colorectal Disease. 2019;34(7):1189–1201. DOI: 10.1007/s00384-019-03306-1

9. Raskin GA. Kliniko-morfologicheskaya ocenka prognosticheskikh i prediktivnykh faktorov pri adenokarcinome tolstoj kishki: Dis. ... d-ra. med. nauk. Saint Petersburg; 2015. 238 p. (In Russ.). Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005557331>

10. Manihas GM, Majstrenko NA, Sazonov AA. influence of the age factor and tumor immunophenotype on the effectiveness of cytoreductive operations in metastatic

colorectal cancer. *Problems in Oncology*. 2019;65(6):855–862. (In Russ.).

11. Perfil'eva YV, Abdolla NN, Kustova EA. Ekspressiya markerov adgezii CD62L, CD44 i CXCR4 na NK-kletkah pri onkologicheskikh zabolovaniyah. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1):86–90. (In Russ.).

12. Xu X, Pan Y, Feng Z. Low tumour PPM1H indicates poor prognosis in colorectal cancer via activation of cancer-associated fibroblasts. *Br J of Cancer*. 2019;120(10):987–995. DOI: 10.1038/s41416-019-0450-5

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Андреевич Сазонов**, доктор медицинских наук;

e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru;

ORCID: 0000-0003-4726-7557; SPIN-код: 4042-7710

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

AUTHORS INFO

***Aleksey A. Sazonov**, doctor of medical sciences;

e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru;

ORCID: 0000-0003-4726-7557; SPIN code: 4042-7710

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;

SPIN code: 2571-9603

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author