

Для цитирования: Кит О.И., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Демидова А.А., Колесников Е.Н., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Снежко А.В. Общая выживаемость больных раком ободочной кишки с различным уровнем циркулирующих опухолевых клеток и возможности повышения его прогностической значимости. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 32–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-32-39
For citation: Kit O.I., Zlatnik E.Y., Novikova I.A., Ulianova E.P., Demidova A.A., Kolesnikov E.N., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Snezhko A.V. Overall survival in colon cancer patients with different levels of circulating tumor cells and feasibility of enhancing its prognostic value. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 32–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-32-39

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК И ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

О.И. Кит¹, Е.Ю. Златник¹, И.А. Новикова¹, Е.П. Ульянова¹, А.А. Демидова^{1,2},
Е.Н. Колесников¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, А.В. Снежко¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия¹
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия²
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29²

Аннотация

Разработка персонализированных подходов к диагностике, лечению и прогнозированию рака ободочной кишки является актуальной проблемой современной онкологии. Уровни циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и опухолевых стволовых клеток (ОСК) рассматриваются как многообещающие неинвазивные прогностические факторы. **Цель исследования** – оценка общей выживаемости (ОВ) больных раком ободочной кишки II–IV стадий с различным уровнем ЦОК и изучение возможности повышения его прогностической значимости путем дополнительного определения уровня ОСК CD44+ в опухоли. **Материал и методы.** В исследование включено 299 больных раком ободочной кишки II–IV стадий. Выполнялось хирургическое лечение, после чего больные II–III стадий получали адъювантную химиотерапию (FOLFOX). Больным IV стадии с резектабельными метастазами в печень одновременно с удалением первичной опухоли выполнялась операция на печени, затем – химиотерапия (FOLFOX). До операции у больных определяли ЦОК методом Veridex CellSearch™, в удаленной опухоли – экспрессию маркера ОСК CD44+ иммуногистохимическим методом. Изучали ОВ больных с различным уровнем ЦОК, кумулятивную ОВ определяли методом Каплана–Мейера. Для построения прогностической модели использовали метод логистического регрессионного анализа, для оценки влияния изучаемых параметров на ОВ больных – регрессионный анализ Кокса. **Результаты.** Наблюдается более низкая ОВ при более высоких уровнях ЦОК, разделенных на ранги: 0, 1–3, 4–9, ≥10; ($\chi^2=11,59$, $p=0,009$), что позволяет использовать данный тест как фактор прогноза. Его прогностическую значимость можно повысить при определении в ткани опухоли процента CD44+ опухолевых клеток. Выявлено статистически значимое сопряжение рангов ЦОК и CD44+ с ОВ больных. Повышение концентрации ЦОК в крови на один ранг сопровождалось повышением риска развития летального исхода в 1,58 раза ($p=0,002$); при дополнительном увеличении экспрессии CD44+ ≥10 % – в 7,2 раза ($p<0,001$). Для индивидуальной оценки риска разработана модель расчета прогностического коэффициента К с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, предложено ее математическое выражение. Значение $K \geq 0,411$ говорит о высоком риске неблагоприятного исхода. **Заключение.** Разработан прогностический алгоритм для оценки риска неблагоприятного исхода рака ободочной кишки по уровню ЦОК в крови и CD44+ ОСК в ткани опухоли.

Ключевые слова: циркулирующие опухолевые клетки, опухолевые стволовые клетки, рак ободочной кишки, выживаемость, прогноз, логистическая регрессия.

OVERALL SURVIVAL IN COLON CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF CIRCULATING TUMOR CELLS AND FEASIBILITY OF ENHANCING ITS PROGNOSTIC VALUE

O.I. Kit¹, E.Y. Zlatnik¹, I.A. Novikova¹, E.P. Ulianova¹, A.A. Demidova^{1,2}, E.N. Kolesnikov¹, Yu.A. Gevorkyan¹, N.V. Soldatkina¹, A.V. Snezhko¹

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Russia, Rostov-on-Don, Russia¹

63, 14 Line St., 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru¹

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia²

29, Nakhichevan Ln., 344022, Rostov-on-Don, Russia²

Abstract

Development of personalized approaches to diagnosis, treatment and prognosis of colon cancer (CC) still remains challenging. Levels of circulating tumor (CTC) and cancer stem cells (CSC) are promising non-invasive prognostic factors. **Our aim** was to assess the overall survival (OS) of patients with stage II–IV CC with different levels of CTCs as well as to enhance their prognostic value by additionally determining the level of CD44+ CSCs. **Material and Methods.** The study included 299 patients with stage II–IV CC. All patients underwent surgery followed by adjuvant chemotherapy (FOLFOX). Patients with stage IV CC with resectable liver metastases underwent simultaneous resection of the primary tumor and liver metastases, followed by FOLFOX chemotherapy. The proportion of CTCs was evaluated before surgery using Veridex CellSearch™, and the level of CD44+ CSCs was determined in the tissue of the removed tumor by the IHC method. OS was studied in patients with different CTC levels, cumulative OS was calculated by Kaplan–Meier's method. Prognostic algorithm was designed by logistic regression analysis and Cox proportional hazards model. **Results.** OS was found to be lower in patients with higher CTC levels divided into ranges: 0, 1–3, 4–9, ≥10 ($\chi^2=11.59$, $p=0.009$); thus enabling us to use it for prognosis. Its prognostic value is enhanced by estimation of CD44+ CSC in tumor. Statistically significant conjugation between CTC and CD44+ ranges was found. An increase in CTC level by 1 range resulted in the increase in the risk of fatal outcome by 1.58 times ($p=0.002$); the additive increase in CD44+ expression ≥10 % resulted in the increase in the risk of fatal outcome by 7.2 times ($p<0.001$). For individual risk assessment, a model for calculating the prognostic coefficient K with high diagnostic sensitivity and specificity was developed, and its mathematical expression was proposed. The value of $K\geq 0.411$ indicates a high risk of adverse outcome. **Conclusion.** The prognostic algorithm for the risk of unfavorable outcome of patients with CC, based on the assessment of CTC and CD44+ CSC levels, was developed.

Key words: circulating tumor cells (CTC), cancer stem cells (CSC), colon cancer (CC), overall surviving (OS), prognosis, logistic regression analysis.

Введение

Разработка и изучение эффективности новых методов диагностики и лечения рака ободочной кишки, который является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности онкологических больных, представляют собой актуальную проблему современной онкологии. Особое место занимает прогнозирование течения этого заболевания, для чего следует учитывать его гетерогенность. Известны его молекулярно-генетические подтипы, отличающиеся по клиническому течению, лабораторным характеристикам, чувствительности к химио- и иммунотерапии и прогнозу [1–4]. Как показано в последние годы, эти опухоли неоднородны даже в пределах одной стадии по такому показателю, как уровень циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) [5]. Количество ЦОК при раке ободочной кишки имеет прямую связь с риском метастазирования и продолжительностью жизни больных [6, 7]. Другие исследования, напротив,

характеризуют диссеминацию опухолевых клеток как их транзитное выделение [8, 9].

Методы определения ЦОК разнообразны, и количественный результат не в последнюю очередь зависит от их выбора. Для наиболее распространенного метода определения уровня ЦОК CellSearch критическим значением при раке ободочной кишки считается уровень ЦОК выше 3 в 7,5 мл, при превышении которого прогнозируются метастазирование опухоли и низкая общая и бессобытийная продолжительность жизни больных. При этом в литературе описано, что частота метастазирования после операции оказалась в 8 раз выше у больных с уровнем ЦОК ≥5 [10]. В некоторых работах при распространенном раке ободочной кишки в качестве прогностически значимого предлагается уровень ЦОК ≥10 [11], а по данным авторов, изучавших уровни ЦОК у больных II–III стадий, в большинстве случаев их не удалось определить [12]. Таким образом, данные литературы противоречивы в

плане определения нижней прогностически неблагоприятной границы ЦОК.

По оптимальному сроку определения ЦОК также высказываются разные мнения. Если одни авторы считают ЦОК достаточно эффективным независимым фактором прогноза при предоперационном обследовании больных [13], то, по мнению других, уровень ЦОК имеет прогностическое значение только при определении на послеоперационном этапе [14]. В некоторых работах уровень ЦОК рассматривается как вспомогательный прогностический фактор [15] и указывается на то, что выявление новых маркеров ЦОК является важной, но не решенной проблемой [16]. Итак, во многих работах подчеркивается недостаточность исследования только уровня ЦОК, тем более, что роль низких показателей остается неясной, вследствие чего следует применять комплексную оценку этого фактора.

Целью исследования явились оценка общей выживаемости больных раком ободочной кишки II–IV стадий с различным уровнем ЦОК и изучение возможности повышения его прогностической значимости путем дополнительного определения уровня ОСК CD44+ в опухоли.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии». Обязательным условием включения в исследование являлось наличие подписанного добровольного информированного согласия всех больных. В исследование включены 299 больных раком ободочной кишки в возрасте от 42 до 86 лет (средний возраст – 64,2 года), находившихся на лечении в ФГБУ НМИЦ онкологии с 2012 по 2016 г. Распределение больных по стадиям заболевания проводили в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM (AJCC/UICC 8th ed., 2017). Распределение больных по полу, стадии заболевания, гистологическому строению и степени дифференцировки опухоли представлено в табл. 1; распределение по этим показателям внутри стадий заболевания было сопоставимым. Наиболее часто опухоль располагалась в левой половине ободочной кишки – у 139 (46,5 %) больных, в поперечно-ободочной кишке – у 93 (31,1 %), в правой половине ободочной кишки – у 67 (22,4 %) пациентов.

Всем больным первым этапом выполнялось хирургическое лечение, после чего больные II–III стадий получали адъювантную химиотерапию по схеме FOLFOX. Больным IV стадии с резектабельными метастазами в печень одновременно с удалением первичной опухоли выполнялась операция на печени, с адъювантной химиотерапией по схеме FOLFOX. Больных наблюдали в течение 5–7,5 лет после операции. При прогрессировании лечение проводили по общепринятым стандартам. Для оценки общей кумулятивной выживаемости

фиксируем факт и сроки летального исхода, связанного с прогрессированием основного заболевания.

Детекцию ЦОК проводили до операции с использованием системы Veridex CellSearch™ (JanssenDiagnostics, LLC) с антителами к маркерам адгезии эпителиальных клеток EpCAM, CD45 и цитокератинам 8,18,19. К ЦОК относили клетки, положительно меченные по EpCAM, цитокератинам и отрицательные по CD45. Общее число выявленных опухолевых клеток в 7,5 мл крови являлось конечным результатом.

Уровень опухолевых клеток, экспрессирующих CD44, определяли в ткани удаленной опухоли ИГХ-методом с антителами к CD44 (Termo scientific, клон 156-3C11, разведение 1:2500), подсчитывали процент окрашенных клеток под микроскопом «AxioLab.A1» (Германия) при $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Для проведения регрессионного анализа Кокса выделяли четыре ранга уровней ЦОК: 0 (ранг 0), 1–3 (ранг 1), 4–9 (ранг 2), ≥ 10 клеток (ранг 3) в 7,5 мл крови, и два ранга экспрессии CD44+ в опухолевой ткани: ниже 10 % (ранг 0) и ≥ 10 % (ранг 1).

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 13,0 (StatSoft, США). Анализ кумулятивной общей выживаемости, связанной с основным заболеванием, проводили с использованием метода множительной оценки Каплана–Мейера. Множественное сравнение динамики кумулятивной выживаемости пациентов в четырех подгруппах в зависимости от ранга ЦОК осуществлено по критерию Пирсона χ^2 . Для построения модели использовали логистический регрессионный анализ. Оценку прогностической значимости коэффициента разработанной модели осуществляли путем ROC-анализа, расчета разделительной точки cut-off и соответствующей ей диагностической чувствительности и специфичности. С помощью регрессионного анализа Кокса проведена оценка влияния изменений изучаемых параметров на выживаемость больных.

Результаты

Общая выживаемость (ОВ) больных оказалась ниже у больных с более высоким предоперационным уровнем ЦОК. Медиана ОВ при ЦОК 0 составляла 53,5 мес (LQ 44,7 UQ 62,8), при ЦОК 1–3 – 46,0 мес (LQ 35,9 UQ 55,6), при ЦОК 4–9 – 32,2 мес (LQ 27,4 UQ 39,1), при ЦОК ≥ 10 – 12,4 мес. (LQ 9,3 UQ 15,7). За пятилетний срок наблюдения кумулятивная выживаемость среди пациентов, у которых ЦОК в крови отсутствовали, составила 63,3 %, при ЦОК 1–3 – 56,5 %, при ЦОК 4–9 – 50 % и при ЦОК 10 и выше – 16,4 % (табл. 2). Различия показателей выживаемости пациентов четырех подгрупп в зависимости от числа ЦОК было статистически значимым ($\chi^2=11,59$, $p=0,009$).

Усилить прогностическую значимость уровня ЦОК оказалось возможным при одновременном

Таблица 1/Table 1

**Клинико-патологическая характеристика больных
Clinical and pathologic characteristics of the patients**

Показатели/ Indices		Количество больных/ Number of patients
Пол/Sex	Мужчины/Men	155 (51,8 %)
	Женщины/Women	144 (48,2 %)
Стадия/Stage	II	110 (36,8 %)
	III	88 (29,4 %)
	IV	101 (33,8 %)
Гистологическое строение/ Histology	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	242 (80,9 %)
	Муцинозная аденокарцинома/ Mucinous adenocarcinoma	45 (15,1 %)
	Перстневидно-клеточный рак/ Signet cell carcinoma	12 (4,0 %)
Степень дифференцировки/ Grade	G1	46 (15,4 %)
	G2	165 (53,2 %)
	G3	88 (29,4 %)
Всего/Total		299 (100 %)

Таблица 2/Table 2

**Динамика послеоперационной кумулятивной выживаемости больных с различным уровнем ЦОК
Dynamics of postsurgical cumulative survival rate of the patients with different CTC levels**

Период, мес/ Period, months	Уровни ЦОК/CTC levels			
	0	1–3	4–9	10 и выше >10
0,9	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
10,2	100,0 %	90,1 %	71,4 %	63,6 %
19,5	88,9 %	80,1 %	57,1 %	45,5 %
28,8	77,8 %	67,6 %	50,0 %	36,4 %
38,2	69,4 %	62,6 %	50,0 %	27,3 %
47,5	66,6 %	59,9 %	50,0 %	27,3 %
56,8	63,3 %	56,5 %	50,0 %	16,4 %
66,1	63,3 %	56,5 %	50,0 %	16,4 %
75,4	63,3 %	56,5 %	50,0 %	16,4 %
84,8	63,3 %	56,5 %	50,0 %	16,4 %

$\chi^2=11,59, p=0,009$

Таблица 3/Table 3

**Параметры регрессионного анализа Кокса по оценке изолированного и совместного с экспрессией CD44+ влияния ЦОК на ОВ больных
Parameters of Cox regression analysis for the assessment of single and mutual with CD44+ expression impact of CTC on patients' overall survival**

Показатель/ Index	β -стандартный коэффициент регрессии/ β -standard regression coefficient	Стандартная ошибка β / Standard error β	Критерий Вальда/ Wald criterion	p	Отношение шансов/ OR
ЦОК/CTC	0,454	0,146	9,729	0,002	1,575
ЦОК и CD44+/ CTC and CD44+	2,795	0,364	18,758	0,0001	7,213

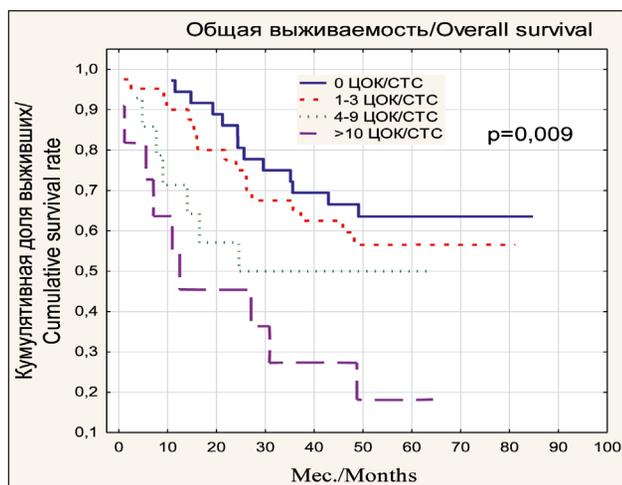


Рис.1. Общая выживаемость после операции больных раком ободочной кишки с различным уровнем ЦОК
 Fig. 1. Postsurgical overall survival of the patients with different CTC levels

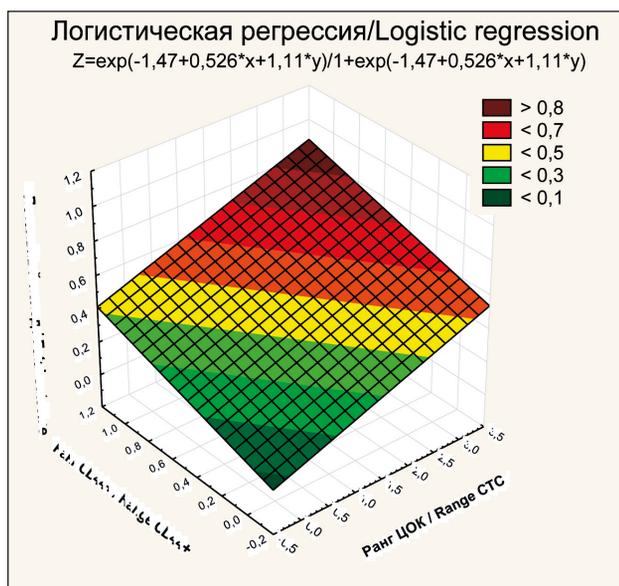


Рис.2. Графическая зависимость величины K от ранга ЦОК и ранга экспрессии CD44
 Fig. 2. Plotting K value versus CTC range and CD44 expression range

определении в ткани удаленной опухоли доли опухолевых клеток, экспрессирующих маркер ОСК CD44. Применение регрессионного анализа Кокса позволило доказать значимое сопряжение ранга ЦОК совместно с рангом экспрессии CD44+ на опухолевых клетках с ОВ больных (табл. 3). При этом как один показатель изолированно (ЦОК), так и два показателя (ЦОК и CD44+) независимо от стадии значимо влияли на общую выживаемость. Поправка на стадию заболевания у 299 больных нашей выборки при регрессионном анализе Кокса позволила доказать независимость использования двух предикторов.

С более высокой концентрацией ЦОК в крови больных была ассоциирована более низкая вы-

живаемость в послеоперационном периоде, о чем свидетельствовали высокие значения β -стандартизованного коэффициента регрессии, критерия Вальда и соответствующий $p=0,002$. Повышение концентрации ЦОК в крови на один ранг сопровождалось повышением риска развития летального исхода в 1,58 раза ($p=0,002$). Одновременный учет экспрессии маркера ОСК CD44+ и концентрации ЦОК в крови расширил прогностические возможности использования такого сочетания: при повышении концентрации ЦОК в крови на один ранг и увеличении экспрессии CD44+ $\geq 10\%$ риск развития летального исхода возрастал в 7,2 раза ($p<0,001$).

Для индивидуальной оценки риска неблагоприятного исхода заболевания была разработана модель расчета прогностического коэффициента K, учитывающая ранжирование ЦОК и CD44+.

Математическое выражение модели:

$$K = \exp(z) / (1 + \exp(z)),$$

$$Z = 0,526 \times \text{ранг ЦОК} + 1,11 \times \text{ранг CD44+} - 1,46.$$

Методом ROC-анализа была найдена дифференциальная разделительная точка для вынесения заключения о риске летального исхода. По его результатам при $K \geq 0,411$ можно сформировать заключение о высоком риске с чувствительностью 81,2% и специфичностью 80,8%, а при $K < 0,411$ – о низком риске неблагоприятного (летального) исхода. Статистическую значимость модели оценивали по критерию Пирсона: $\chi^2=12,5$, соответствующая доверительная вероятность $p=0,0019$, т.е. модель статистически значима. На рис. 2 представлена графическая зависимость величины K от ранга ЦОК и ранга экспрессии CD44. При этом коэффициент K может оказаться ниже критического значения и при высоком ранге ЦОК, если экспрессия CD44+ ниже 10% (ранг 0), что подтверждает прогностическую значимость уровня CD44+.

Обсуждение

Определение уровня ЦОК при раке ободочной кишки считается многообещающим методом прогноза течения заболевания, однако данные о ценности этого теста разноречивы. Авторы, использовавшие различные методы, признают, что установление нижней границы уровня ЦОК для клинически значимого прогноза является нерешенной задачей [18] и полагают, что этот тест должен оцениваться в комплексе с другими.

Нами по данным исследования 299 больных раком ободочной кишки проведено изучение уровней ЦОК и ОСК и их прогностической значимости с разделением полученных значений на ранги. Отмечены более низкие значения ОВ больных при более высоких уровнях ЦОК в области от 0 до 10. Хотя различие выживаемости больных четырех подгрупп, разделенных на основании уровня ЦОК, было статистически значимым ($\chi^2=11,59, p=0,009$),

тест, по-видимому, имеет ряд ограничений. Например, отсутствие ЦОК не говорит об отсутствии возможности метастазирования, т.к. у 36,7 % больных, первоначально отрицательных по этому показателю и радикально прооперированных, за период наблюдения наступил летальный исход, связанный с прогрессированием основного заболевания. Вероятно, у них метастазирование происходило преимущественно лимфогенным путем или ограничение чувствительности метода CellSearch не позволило выявить ЦОК на предоперационном этапе. То же можно сказать и о больных с уровнем ЦОК 1–3, который, согласно примененному методу, приравнивается к отрицательному: у них летальный исход отмечен в 43,5 % случаев.

Дополнительная оценка уровня клеток, экспрессирующих маркер ОСК CD44, была обоснована тем, что в ряде исследований прослеживаются связь уровня ЦОК в крови и ОСК в ткани опухоли и, кроме того, общие характеристики этих клеток [17]. О частичной принадлежности ЦОК к опухолевым стволовым клеткам говорят данные литературы [18], подчеркивающие наличие генетических маркеров ОСК у ЦОК при раке ободочной

кишки [19], а также мембранных, среди которых CD44, при некоторых других опухолях [20]. На наш взгляд, именно поэтому дополнительное определение экспрессии CD44 в опухолевой ткани привело к существенному повышению прогностической значимости уровня ЦОК, а учет обоих показателей позволил разработать тест индивидуальной оценки риска неблагоприятного исхода у больных раком ободочной кишки.

Заключение

ЦОК рассматривается как перспективный прогностический маркер риска прогрессирования рака ободочной кишки. Нами по данным обследования 299 больных II–IV стадий показана более низкая ОВ при более высоких уровнях ЦОК, включая область их значений от 0 до 10. Дополнительное определение в удаленной опухоли экспрессии CD44 позволяет значительно повысить прогностическую значимость теста и, используя метод логистической регрессии, дать индивидуальную формулу прогноза для больных с различным уровнем ЦОК в крови и ОСК в ткани.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGranahan N., Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*. 2017; 168(4): 613–28. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.018.
2. De Smedt L., Palmans S., Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Arch*. 2016; 468(4): 397–408. doi: 10.1007/s00428-015-1886-5.
3. Синянский Л.Е., Вторушин С.В., Паталаяк С.В., Афанасьев С.Г. Прогностическая роль молекулярных подтипов рака толстой кишки. Современный взгляд на проблему. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(3): 107–114. [For citation: Sinyansky L.E., Vtorushin S.V., Patalayak S.V., Afanasyev S.G. Prognostic role of molecular subtypes of colon cancer. A current view on the problem. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(3): 107–114. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-3-107-114.
4. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020; 1(2): 36–45. [Sagakyanc A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer*. 2020; 1(2): 36–45. (in Russian)]. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-5.
5. Tan Y., Wu H. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer*. 2018; 42(1): 95–106. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2017.11.002.
6. Непомнящая Е.М., Кит О.И., Нистратова О.В., Новикова И.А., Никелелова Е.А., Бахтин А.В., Ульянова Е.П., Восстрикова Ж.И., Селютин О.Н. Циркулирующие опухолевые клетки и некоторые морфо-иммуногистохимические показатели при колоректальном раке. Современные проблемы науки и образования. 2016; 2: 140. [Nepomnyashchaya E.M., Kit O.I., Nistratova O.V., Novikova I.A., Nikelolova E.A., Bahtin A.V., Ulyanova E.P., Vostrikova Zh.I., Selyutina O.N. Circulating tumor cells and some morpho-immunohistochemical parameters in colorectal cancer. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 2: 140. (in Russian)].
7. Veyrone L., Naumann D.N., Christou N. Circulating Tumour Cells as Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 3437. doi: 10.3390/ijms22083437.
8. Nanduri L.K., Hissa B., Weitz J., Schölch S., Bork U. The prognostic role of circulating tumor cells in colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019; 19(12): 1077–88. doi: 10.1080/14737140.2019.1699065.
9. Hinz S., Hendricks A., Wittig A., Schafmayer C., Tepel J., Kalthoff H., Becker T., Röder C. Detection of circulating tumor cells with CK20 RT-PCR is an independent negative prognostic marker in colon cancer patients – a prospective study. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 53. doi: 10.1186/s12885-016-3035-1.
10. Tsai W.S., Chen J.S., Shao H.J., Wu J.C., Lai J.M., Lu S.H., Hung T.F., Chiu Y.C., You J.F., Hsieh P.S., Yeh C.Y., Hung H.Y., Chiang S.F., Lin G.P., Tang R., Chang Y.C. Circulating Tumor Cell Count Correlates with Colorectal Neoplasm Progression and Is a Prognostic Marker for Distant Metastasis in Non-Metastatic Patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 24517. doi: 10.1038/srep24517.
11. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б. Способ прогнозирования метастазирования при раке ободочной кишки. Патент РФ № 2613142. Опубл. 15.03.2017. [Kit O.I., Gevorkyan YU.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Vodolazhskij D.I., Shulikov P.B. Method for predicting metastasis in colon cancer. The patent of the Russian Federation № 2613142. 15.03.2017. (in Russian)].
12. Rothé F., Maetens M., Rouas G., Paesmans M., Van den Eynde M., Van Laethem J.L., Vergauwe P., Deboever G., Bareche Y., Vandeputte C., Ignatiadis M., Hendlisz A. CTCs as a prognostic and predictive biomarker for stage II/III Colon Cancer: a companion study to the PePiTA trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 304. doi: 10.1186/s12885-019-5528-1.
13. Abdalla T.S.A., Meiners J., Riethdorf S., König A., Melling N., Gorges T., Karstens K.F., Izbicki J.R., Pantel K., Reeh M. Prognostic value of preoperative circulating tumor cells counts in patients with UICC stage I-IV colorectal cancer. *PLoS One*. 2021; 16(6): doi: 10.1371/journal.pone.0252897.
14. Yang C., Shi D., Wang S., Wei C., Zhang C., Xiong B. Prognostic value of pre- and post-operative circulating tumor cells detection in colorectal cancer patients treated with curative resection: a prospective cohort study based on ISET device. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 4135–44. doi: 10.2147/CMAR.S176575.
15. Pan R.J., Hong H.J., Sun J., Yu C.R., Liu H.S., Li P.Y., Zheng M.H. Detection and Clinical Value of Circulating Tumor Cells as an Assisted Prognostic Marker in Colorectal Cancer Patients. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 4567–78. doi: 10.2147/CMAR.S300554.
16. Baek D.H., Kim G.H., Song G.A., Han I.S., Park E.Y., Kim H.S., Jo H.J., Ko S.H., Park D.Y., Cho Y.K. Clinical Potential of Circulating Tumor Cells in Colorectal Cancer: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019; 10(7): e00055. doi: 10.14309/ctg.0000000000000055.
17. Grillet F., Bayet E., Villeronce O., Zappia L., Lagerqvist E.L., Lunke S., Charafe-Jauffret E., Pham K., Molck C., Rolland N., Bourgaux J.F., Prudhomme M., Philippe C., Bravo S., Boyer J.C., Canterel-Thouennon L., Taylor G.R., Hsu A., Pascucci J.M., Hollande F., Pannequin J. Circulating tumour cells from patients with colorectal cancer have cancer stem cell hallmarks in ex vivo culture. *Gut*. 2017; 66(10): 1802–10. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311447.
18. Agnoletto C., Corrà F., Minotti L., Baldassari F., Crudele F., Cook W.J.J., Di Leva G., d'Adamo A.P., Gasparini P., Volinia S. Heterogeneity in Circulating Tumor Cells: The Relevance of the Stem-Cell Subset. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(4): 483. doi: 10.3390/cancers11040483.

19. *Katoh S., Goi T., Naruse T., Ueda Y., Kurebayashi H., Nakazawa T., Kimura Y., Hirono Y., Yamaguchi A.* Cancer stem cell marker in circulating tumor cells: expression of CD44 variant exon 9 is strongly correlated to treatment refractoriness, recurrence and prognosis of human colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35(1): 239–44.

20. *Hensler M., Vančurová I., Becht E., Palata O., Strnad P., Tesařová P., Čabiňáková M., Švec D., Kubista M., Bartůňková J., Špišek R., Sojka L.*

Gene expression profiling of circulating tumor cells and peripheral blood mononuclear cells from breast cancer patients. *Oncoimmunology.* 2015; 5(4): e1102827. doi: 10.1080/2162402X.2015.1102827.

Поступила/Received 20.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 17.08.2022

Принята к публикации/Accepted 23.08.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: elena-zlatnik@mail.ru. SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432. ORCID: 0000-0002-1410-122X.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Ульянова Елена Петровна, научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1243-9475. Author ID (Scopus): 57203357998. ORCID: 0000-0001-5226-0152.

Демидова Александра Александровна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; доцент, заведующая кафедрой медицинской и биологической физики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4014-8502. Researcher ID (WOS): O-9155-2016. Author ID (Scopus): 7006838349. ORCID: 0000-0003-3545-9359.

Колесников Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9979-4095.

Геворкян Юрий Артушевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-1957-7363.

Солдаткина Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-0118-4935.

Снежко Александр Владимирович, доктор медицинских наук, врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2913-3744. ORCID: 0000-0003-3998-8004.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательной версии рукописи.

Златник Елена Юрьевна: разработка концепции научной работы, поиск литературы, написание рукописи.

Новикова Инна Арнольдовна: анализ научной работы, составление черновика рукописи, ведение электронной базы данных.

Ульянова Елена Петровна: проведение научной работы и статистическая обработка данных.

Демидова Александра Александровна: статистическая обработка и анализ данных.

Колесников Евгений Николаевич: набор клинического материала.

Геворкян Юрий Артушевич: набор клинического материала.

Солдаткина Наталья Васильевна: набор клинического материала.

Снежко Александр Владимирович: набор клинического материала.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 121031100251-9).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Chief Researcher, Laboratory for Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: elena-zlatnik@mail.ru. Author ID (Scopus): 6603160432. ORCID: 0000-0002-1410-122X.

Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Elena P. Ulyanova, Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57203357998. ORCID: 0000-0001-5226-0152.

Aleksandra A. Demidova, MD, PhD, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): O-9155-2016. Author ID (Scopus): 7006838349. ORCID: 0000-0003-3545-9359.

Evgeny N. Kolesnikov, MD, DSc, Head of the Department of Abdominal Oncology № 1 with a group of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9979-4095.

Yuri A. Gevorkyan, MD, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology № 2, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1957-7363.

Natalya V. Soldatkina, MD, DSc, Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 2, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0118-4935.

Alexander V. Snezhko, MD, DSc, Surgeon of the Department of Abdominal Oncology № 1 with a group of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3998-8004.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: critical review and introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript

Elena Yu. Zlatnik: study conception and design, data collection and interpretation, writing of the manuscript

Inna A. Novikova: analysis of the results, writing of the draft, maintaining an electronic database

Elena P. Ulyanova: conducting of the research, statistical data processing

Aleksandra A. Demidova: statistical data processing and analysis

Evgeny N. Kolesnikov: data collection and analysis

Yuri A. Gevorkyan: data collection and analysis

Natalya V. Soldatkina: data collection and analysis

Alexander V. Snezhko: data collection and analysis

Funding

The study was conducted within the framework of the state assignment of National Medical Research Centre for Oncology (No. 121031100251-9).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests