

## ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Г.А. Раскин<sup>1,2</sup>, С.В. Петров<sup>3</sup>, Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург<sup>1</sup>  
Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>  
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань<sup>3</sup>

### Аннотация

Рак толстой кишки — одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей, занимающая лидирующие в мире позиции по летальности от рака. Выделяют четыре основных пути канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки: трансформация аденомы в карциному; HNPCC (наследственный неполипозный рак толстой кишки); развитие рака «de novo»; трансформация хронического колита. Во всех из них, кроме синдрома Линча, все больше внимания уделяют стволовым ткань-коммитированным клеткам как мишеням мутаций и источнику злокачественных опухолей. Впоследствии возникающие из них стволовые раковые клетки рассматривают как причину химиорезистентности опухолей, развития рецидивов и метастазов. Таким образом, изучение данной популяции клеток может кардинально изменить подходы к лечению пациентов с аденокарциномой толстой кишки.

**Ключевые слова:** аденокарцинома толстой кишки, канцерогенез, стволовые клетки.

Рак толстой кишки (РТК) — одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей, занимающая лидирующие позиции по показателям летальности в мире. По данным ВОЗ [9], эта патология в мире занимает третье место по заболеваемости у мужчин (663 000 случаев в 2012 г., 10 % от всех случаев злокачественных новообразований) и второе у женщин (571 000 случаев, 9,4 % от общего числа). На развитые страны приходится 60 % случаев РТК. В 2012 г. зарегистрировано около 693 000 летальных исходов от рака толстой кишки, что составляет 8 % от общей онкологической смертности, занимая четвертое место в структуре смертности среди новообразований. В России РТК занимает второе место по заболеваемости (24671 случай в 2008 г.) после рака легкого у мужчин и второе место (31048 случаев в 2008 г.) после рака молочной железы у женщин. По смертности у мужчин занимает третье место после раков легкого и желудка и второе место после рака молочной железы у женщин [1, 9].

Заболеваемость раком толстой кишки возросла во многих странах, где до этого она была низкой, но снизилась (в Северной Америке), стабилизировалась (Северная и Восточная Европа) или увеличилась незначительно, где до настоящего времени она была высокой. Заболеваемость РТК среди иммигрантов и их потомков быстро доходит до уровня страны, куда люди переехали, что доказывает значение образа жизни, диеты и других факторов окружающей среды в развитии данного новообразования [5]. Рак толстой кишки редко встречается

до 40 лет (риск возникновения увеличивается с возрастом), за исключением людей с генетической предрасположенностью или предрасполагающими факторами, такими как хронические воспалительные заболевания толстой кишки или проживание в странах с высокой заболеваемостью [23, 29, 45]. Частота рака прямой кишки у мужчин примерно на 50 % выше, чем у женщин, а ободочной на — 20 %. Соотношение случаев рака прямой кишки и карциномы ободочной кишки выше в популяциях с высокой заболеваемостью [4]. Смертность от РТК в мире составляет примерно половину от заболеваемости, однако имеется ее значительная вариабельность в зависимости от возможностей лечения, с наиболее низкой смертностью в странах с высокой заболеваемостью, но высоким уровнем жизни [5, 9].

В настоящее время выделяют как минимум четыре основных пути канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки:

- трансформация аденомы в карциному;
- HNPCC тип (синдром Линча);
- развитие рака «de novo»;
- трансформация хронического колита.

Наиболее распространенный — трансформация аденомы в рак. Большинство аденом протекают как бессимптомные доброкачественные поражения, которые выявляются случайно при эндоскопическом исследовании. Однако небольшая часть этих опухолей может озлокачествляться, что и является наиболее частой причиной возникновения колоректального рака [22]. Выделяют три основных

гистологических типа аденом: тубулярная, villous (ворсинчатая) и тубуловиллезная. По определению аденомы толстой кишки имеют различную степень дисплазии: от легкой до тяжелой. Тяжелая дисплазия в аденоме – это высокий риск возникновения рака, особенно в случаях, когда опухоль превышает 1 см и имеет значительный villous компонент [22, 51]. В 1988 г. В.А. Vogelstein et al. [59] представили многоэтапную генетическую модель колоректального канцерогенеза, которая подразумевает мутацию APC-гена (аденоматозного полипоза толстой кишки) как первый этап развития рака [16]. APC-ген связан с возникновением семейного аденоматозного полипоза и вовлечен в регуляцию  $\beta$ -катенина, организацию цитоскелета, апоптоз, контроль клеточного цикла и адгезию [43]. Мутация APC-гена выявляется более чем в 80 % аденом и аденокарцином толстой кишки [38, 44, 48]. APC-белок – это главный фактор в Wnt-связанном киназном пути, он ингибирует клеточную пролиферацию путем связывания  $\beta$ -катенина с последующим его разрушением [17, 63]. Однако мутантный тип APC не способен связывать и разрушать  $\beta$ -катенин, в результате чего последний проникает в ядро, активируя c-myc, циклин D1 и c-jun гены, что запускает клеточную пролиферацию [10, 56]. Мутация гена K-Ras предполагается вторым генетическим событием в колоректальном канцерогенезе [17]. Активирующая мутация K-ras-гена была выявлена в большом количестве опухолей человека, она приводит к стимуляции клеточной пролиферации, трансформации и дедифференцировке клеток [10]. Мутации гена Ras встречаются в 58 % аденом с размером более 1 см и в 47 % карцином. Однако в аденомах меньше 1 см мутации K-Ras встречаются лишь в 9 % случаев [59]. Кроме того, одинаковые точечные мутации K-Ras выявляются в аденомах и аденокарциномах у одних и тех же пациентов, что указывает, таким образом, на участие мутации K-Ras в ранней стадии канцерогенеза [51]. Мутация гена p53 – наиболее важное событие, устанавливающее границу между аденомой и аденокарциномой [48]. P53 – типичный ген опухолевой супрессии, его мутация выявляется в различных злокачественных новообразованиях, в том числе в 75 % случаев аденокарциномы толстой кишки, и редко встречается в аденомах [11]. Как внутреннее, так и внешнее воздействие могут активировать p53, что приводит к увеличению его количества и аресту клеточного цикла в G1-фазе, осуществляя тем самым сверхточную точку (checkpoint). Это создает условия для репарации поврежденной ДНК, если это возможно, или через различные другие гены отправляет клетку в апоптоз. Таким образом, клетка с поврежденной ДНК не пропускается в следующую стадию клеточного цикла [28, 60, 61]. Мутация гена p53 приводит к накоплению в ядре белка, который не способен выполнять свою функцию и ведет к трансформации аденомы в рак.

Второй путь канцерогенеза характерен для синдрома Линча. Впервые синдром был описан в 1913 г. А.С. Warthin [62] как наследуемый первично-множественный рак толстой кишки, эндометрия, желудка. Опухоли данных пациентов характеризуются нестабильностью коротких нуклеотидных повторов или микросателлитов [14]. Микросателлитная нестабильность связана с мутацией генов MSH2, MLH1, PMS2 и MSH6, которые в норме осуществляют репарацию ДНК [21, 35]. Большинство микросателлитных последовательностей генома располагаются в некодируемой зоне, и их мутация не приводит к последствиям. Однако в ряде генов микросателлиты находятся в экзонах, и их мутация может привести к злокачественной трансформации клетки. Это трансформирующий фактор роста бета тип 2 [31], инсулиноподобный фактор роста, тип 2 [46], регуляторы клеточного цикла [64] и апоптоза [39]. Мутации в генах репарационной системы неспаренных нуклеотидов ДНК наследуются по аутосомно-доминантному принципу, таким образом, важной задачей является выявление таких пациентов с целью предупреждения развития синхронных раков, а кроме того, более тщательное наблюдение родственников, у которых еще синдром Линча не проявился клинически.

Третий механизм канцерогенеза – это развитие рака «de novo». В 1980-х годах несколько японских исследователей доложили, что они выявляли у человека карциномы «плоского» (flat) типа с диаметром менее 10 мм, возникающие de novo, у которых наблюдалась тенденция инвазии в более глубокие слои на ранней стадии [26, 27, 42]. Эти аденокарциномы «плоского» типа реже имеют мутации APC- и K-ras-генов, чем экзофитные раки, несмотря на то, что мутация p53 выявляется на том же уровне [18]. Однако эпигенетическая инактивация Ras-ассоциированного фактора (RASSF) 1A из-за гиперметилирования промотора часто выявляется в карциномах плоского типа. RASSF1A регулирует проапоптотический путь через гетеродимеризацию с эффектором Ras – NORE1 и взаимодействует с проапоптотической киназой MST-1, которая запускает апоптотический эффект Ras [19]. Таким образом, считается, что инактивация RASSF1A обуславливает аберрацию сигнального пути ras без мутации K-ras-гена. Данные результаты предполагают важную роль RASSF1A совместно с p53 в возникновении рака de novo.

Последний из путей канцерогенеза связывают с воспалительными изменениями в толстой кишке. В 1925 г. Крон и Розенберг впервые сообщили о колоректальном раке, связанном с воспалительными изменениями в толстой кишке. После этого было выявлено, что колоректальный рак встречается с высокой частотой у пациентов с тяжелой формой неспецифического язвенного колита, в особенности после 8–10 лет с начала заболевания [12, 24, 36, 55]. Дисплазия плоского типа считается

предраковым состоянием у пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки [8]. Таким образом, карциногенез «воспалительного» типа выглядит следующим образом: воспалительные изменения прогрессируют в скрытую дисплазию, затем в легкую и тяжелую дисплазию, которая трансформируется в рак [34]. Недавно была разработана модель «воспалительного» канцерогенеза на мышах [52]. Было замечено увеличение концентрации нескольких ассоциированных с воспалением генов, регулируемых общим транскрипционным фактором NF-κB [25], таких как циклооксигеназа 2 (COX2) [3], индуцируемый нитрид оксид синтаза (iNOS) [15], интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1β [47] в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки и чей уровень оставался высоким в опухолях. NF-κB – это центральный регулятор транскрипционной активности большого количества генов, вовлеченных в клеточную адгезию, иммунный и провоспалительный ответы, апоптоз, клеточную дифференцировку и рост. NF-κB стимулирует эти гены в интестинальном эпителии в ответ на воспаление и репарацию слизистой оболочки. Однако хроническая активация NF-κB вызывает повышение скорости обновления эпителиальных клеток и выработку активных радикалов кислорода и азота (RON), повреждающих ДНК. Считается, что данные явления могут спровоцировать процесс канцерогенеза. Использование естественных ингибиторов экспрессии NF-κB приводит к подавлению канцерогенеза, связанного с воспалением [20, 33, 53, 54].

Как в экспериментальных работах, так и в исследованиях на человеческом материале все исследователи приходят к выводу, что изменения в дифференцированных и пролиферирующих клетках крипт не могут приводить к возникновению рака. Лишь последовательные мутации в стволовых клетках донных отделов крипт могут вызывать развитие опухоли. Таким образом, если принять стволово-клеточную концепцию канцерогенеза за основу, то выделение различных путей возникновения рака – *de novo* или через этап аденомы – является некоторым образом искусственным, так как в обоих случаях должен произойти ряд мутаций в стволовой клетке. Только в случае развития рака *de novo* первая мутация является «молчащей», а при развитии аденомы сопровождается более выраженной пролиферацией клеток. Однако, как и в случае нормальной слизистой оболочки, последующая мутация в любой клетке аденомы, кроме стволовой, не вызовет возникновение рака. Более того, согласно концепции о поле канцеризации, т.е. об участке визуально нормальной слизистой оболочки с большим содержанием стволовых клеток с онкогенной мутацией, злокачественная трансформация не обязательно должна произойти в клетке адено-

мы. Иными словами, аденома может считаться маркером онкогенной мутации, но, строго говоря, не является обязательным этапом возникновения колоректальной аденокарциномы.

После ряда мутаций в нормальной стволовой клетке она трансформируется в раковую, сохраняя при этом экспрессию генов, поддерживающих ее в недифференцированном состоянии. Остается не совсем ясной пролиферативная активность стволовых клеток, как нормальных, так раковых. По данным К.М. Пожарисского [2], стволовые клетки кишки имеют длинный клеточный цикл и редко делятся. Другие авторы, применив *Lgr5* в качестве маркера стволовых клеток, показали, что данные клетки активно пролиферируют, а потеря экспрессии *Lgr5* приводит к подавлению пролиферации [49, 50]. Ряд работ предлагает компромисс, выделяя две популяции стволовых клеток, основываясь на их локализации и динамике клеточного цикла [30, 37]. Быстро пролиферирующие стволовые клетки экспрессируют *Lgr5*, *CD133* и *Sox9* и присутствуют на протяжении всего кишечника. Эти клетки расположены между Панетовскими клетками и обновляют эпителий крипт и ворсин в течение трех дней [7, 41]. Вторая популяция стволовых клеток – медленно пролиферирующие, экспрессируют *Bmi1* или мышинный *Tert* (*mTert*). Их значительно меньше по сравнению с первой популяцией, и количество уменьшается от двенадцатиперстной кишки к ободочной кишке [32, 40]. Полная абляция *Lgr5*-позитивных клеток в эксперименте не приводила к нарушению гомеостаза кишечника, более того, через некоторое время *Bmi1*-позитивные клетки могли восстанавливать популяцию *Lgr5*<sup>+</sup> клеток [57]. Кроме того, S. Buczacki et al. [6] сообщили о влиянии химиопрепаратов на фенотип LGR5 позитивных раковых клеток. При добавлении иринокана эти клетки переставали пролиферировать и теряли экспрессию LGR5. Опухоль-инициирующая активность в данных клетках была низкая. Устранение препарата и пересаживание клеток приводило к восстановлению экспрессии LGR5 и пролиферативной активности. L. Vermeulen et al. [58] показали, что стромальные миофибробласты, окружающие стволовые раковые клетки, способны не только поддерживать Wnt-1 – сигналинг, но также активировать его в более дифференцированных раковых клетках, тем самым вызывая у них свойства стволовых. P.B. Gupta et al. [13] показали, что LGR5/CD133-негативная клеточная популяция (т.е. без стволовых клеток) обладает колониеобразующей способностью, несмотря на крайне низкую частоту – лишь 0,03 % клеток данной популяции формировали колонии. Таким образом, стволовые клетки, как нормальные, так и раковые, представляют собой динамическую популяцию клеток, способных трансформироваться под воздействием внешних факторов, утрачивать или приобретать экспрессию различных генов. Такие



свойства стволовых раковых клеток делают их малоуязвимыми как для обычной химиотерапии, так и для таргетных препаратов. Однако их изучение

является важной проблемой, способной увеличить выживаемость онкологических пациентов, в том числе с аденокарциномой толстой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность от злокачественных новообразований // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. № 2. С. 87–117.
2. Пожарисский К.М. Экспериментальный анализ морфогенеза и патогенеза эпителиальных опухолей кишечника: Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1978. 402 с.
3. Agoff S.N., Brentnall T.A., Crispin D.A., Taylor S.L., Raaka S., Haggett R.C., Reed M.W., Afonina I.A., Rabinovitch P.S., Stevens A.C., Feng Z., Bronner M.P. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157 (3). P. 737–745.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. WHO classification of tumors of the digestive system. IARC: Lyon, 2010. 417 p.
5. Boyle P., Levin B. (eds.) World Cancer Report. IARC: Lyon, 2008.
6. Buczaczk S., Davies R.J., Winton D.J. Stem cells, quiescence and rectal carcinoma: An unexplored relationship and potential therapeutic target // *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 105 (9). P.1253–1259. doi: 10.1038/bjc.2011.362.
7. Cheng H., Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types // *Am. J. Anat.* 1974. Vol. 141 (4). P. 537–561.
8. Craft C.F., Mendelsohn G., Cooper H.S., Yardley J.H. Colonic “precancer” in Crohn’s disease // *Gastroenterology.* 1981. Vol. 80 (3). P. 578–584.
9. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2012 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Электронный ресурс] // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
10. Fodde R., Smits R., Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2001. Vol. 1 (1). P. 55–67.
11. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer // *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* 2002. Vol. 3. P. 101–128.
12. Greenstein A.J. Cancer in inflammatory bowel disease // *Mt. Sinai. J. Med.* 2000. Vol. 67 (3). P. 227–240.
13. Gupta P.B., Fillmore C.M., Jiang G., Shapira S.D., Tao K., Kuperwasser C., Lander E.S. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells // *Cell.* 2011. Vol. 146 (4). P. 633–644. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.026.
14. Haydon A.M., Jass J.R. Emerging pathways in colorectal-cancer development // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. P. 83–88.
15. Hussain S.P., Amstad P., Raja K., Amb S., Nagashima M., Bennett W.P., Shields P.G., Ham A.J., Swenberg J.A., Marrogi A.J., Harris C.C. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60 (13). P. 3333–3337.
16. Ichii S., Horii A., Nakatsuru S. Inactivation of both APC alleles in an early stage of colon adenomas in a patient with familial adenomatous polyposis (FAP) // *Hum. Mol. Genet.* 1992. Vol. 1. P. 387–390.
17. Ilyas M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development // *J. Pathol.* 2005. Vol. 205 (2). P. 130–144.
18. Kashida H., Kudo S.E. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management // *Int. J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 11 (1). P. 1–8.
19. Khokhlatchev A., Rabizadeh S., Xavier R., Nedwidek M., Chen T., Zhang X.F., Seed B., Avruch J. Identification of a novel Ras-regulated proapoptotic pathway // *Curr. Biol.* 2002. Vol. 12 (4). P. 253–265.
20. Kim M., Miyamoto S., Yasui Y., Oyama T., Murakami A., Tanaka T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice // *Int. J. Cancer.* 2009. Vol. 124 (2). P. 264–271. doi: 10.1002/ijc.23923.
21. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer // *Cell.* 1996. Vol. 87. P. 159–170.
22. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey // *J. Clin. Pathol.* 1982. Vol. 35. P. 830–841.
23. Koo L.C., Mang O.W., Ho J.H. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong // *Nutr. Cancer.* 1997. Vol. 28. P. 289–301.
24. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. P. 204–211.
25. Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappaB: Its role in health and disease // *J. Mol. Med.* 2004. Vol. 82 (7). P. 434–448.
26. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine // *Cancer.* 1989. Vol. 64. P. 950–955.
27. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine // *Cancer.* 1988. Vol. 61. P. 829–834.
28. Levine A.J. P53, the cellular gatekeeper for growth and division // *Cell.* 1997. Vol. 88. P. 323–331.
29. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., Andrews K.S., Brooks D., Bond J., Dash C., Giardiello F.M., Glick S., Johnson D., Johnson C.D., Levin T.R., Pickhardt P.J., Rex D.K., Smith R.A., Thorson A., Winawer S.J. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134 (5). P. 1570–1595. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.002.
30. Li L., Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals // *Science.* 2010. Vol. 327 (5965). P. 542–545. doi: 10.1126/science.1180794.
31. Markowitz S., Wang J., Myeroff L., Parsons R., Sun L., Lutterbaugh J., Fan R.S., Zborowska E., Kinzler K.W., Vogelstein B. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability // *Science.* 1995. Vol. 268 (5215). P. 1336–1338.
32. Montgomery R.K., Carlone D.L., Richmond L.A., Farilla L., Kranendonk M.E., Henderson D.E., Baffour-Awuah N.Y., Ambruzs D.M., Fogli L.K., Algra S., Breault D.T. Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108 (1). P.179–184. doi: 10.1073/pnas.1013004108.
33. Miyamoto S., Epifano F., Curini M., Genovese S., Kim M., Ishigamori-Suzuki R., Yasui Y., Sugie S., Tanaka T. A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice // *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60 (5). P. 675–684. doi: 10.1080/01635580802008286.
34. Okayasu I. Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence // *Pathol. Int.* 2012. Vol. 62 (6). P. 368–380. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02807.x.
35. Peltomaki P., Vasen H.F. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study: The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer // *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P.1146–1158.
36. Pierdomenico M., Negroni A., Stronati L., Vitali R., Prete E., Bertin J., Gough P.J., Aloï M., Cucchiara S. Necroptosis is active in children with inflammatory bowel disease and contributes to heighten intestinal inflammation // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109 (2). P. 279–287. doi: 10.1038/ajg.2013.403.
37. Potten C.S., Gandara R., Mahida Y.R., Loeffler M., Wright N.A. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? // *Cell Prolif.* 2009. Vol. 42 (6). P. 731–750. doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00642.x.
38. Powell S.M., Zilz N., Beazer-Barclay Y., Bryan T.M., Hamilton S.R., Thibodeau S.N., Vogelstein B., Kinzler K.W. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis // *Nature.* 1992. Vol. 359 (6392). P. 235–237.
39. Rampino N., Yamamoto H., Ionov Y., Li Y., Sawai H., Reed J.C., Peruchio M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype // *Science.* 1997. Vol. 275 (5302). P. 967–969.
40. Sangiorgi E., Capecchi M.R. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells // *Nature Genet.* 2008. Vol. 40 (7). P. 915–920. doi: 10.1038/ng.165.
41. Sato T., van Es J.H., Snippert H.J., Stange D.E., Vries R.G., van den Born M., Barker N., Shroyer N.F., van de Wetering M., Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts // *Nature.* 2011. Vol. 469 (7330). P. 415–418. doi: 10.1038/nature09637.
42. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo // *Cancer.* 1989. Vol. 64 (5). P. 1138–1146.
43. Sieber O.M., Tomlinson I.P., Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics function and disease // *Mol. Med. Today.* 2000. Vol. 6. P. 462–469.
44. Smith A.J., Stern H.S., Penner M., Hay K., Mitri A., Bapat B.V., Gallinger S. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54 (21). P. 5527–5530.
45. Soliman A.S., Bondy M.L., Raouf A.A., Makram M.A., Johnston D.A., Levin B. Cancer mortality in Menofeia, Egypt: comparison with US mortality rates // *Cancer Causes Control.* 1999. Vol. 10 (5). P. 349–354.

46. Souza R.F., Appel R., Yin J. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. P. 255–257.
47. Stallmach A., Giese T., Schmidt C., Ludwig B., Mueller-Molaian I., Meuer S.C. Cytokine/chemokine transcript profiles reflect mucosal inflammation in Crohn's disease // *Int. J. Colorectal Dis.* 2004. Vol. 19 (4). P. 308–315.
48. Takahashi M., Wakabayashi K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents // *Cancer Sci.* 2004. Vol. 95. P. 475–480.
49. Takahashi H., Ishii H., Nishida N., Takemasa I., Mizushima T., Ikeda M., Yokobori T., Mimori K., Yamamoto H., Sekimoto M., Doki Y., Mori M. Significance of Lgr5(+ve) cancer stem cells in the colon and rectum // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (4). P. 1166–1174. doi: 10.1245/s10434-010-1373-9.
50. Takeda K., Kinoshita I., Shimizu Y., Matsuno Y., Shichinohe T., Dosaka-Akita H. Expression of LGR5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (1). P. 263–270.
51. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies // *J. Carcinog.* 2009. Vol. 8. P. 5–15.
52. Tanaka T., Kohno H., Suzuki R. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate // *Cancer Sci.* 2003. Vol. 94. P. 965–973.
53. Tanaka T., Oyama T., Yasui Y. Dietary supplements and colorectal cancer // *Curr. Nuetraceut. Res.* 2008. Vol. 6. P. 165–188.
54. Tanaka T., Yasui Y., Ishigamori-Suzuki R., Oyama T. Citrus compounds inhibit inflammation – and obesity-related colon carcinogenesis in mice // *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60. Suppl. 1. P. 70–80. doi: 10.1080/01635580802381253.
55. Tazawa H., Kawaguchi T., Kobayashi T., Kuramitsu Y., Wada S., Satomi Y., Nishino H., Kobayashi M., Kanda Y., Osaki M., Kitagawa T., Hosokawa M., Okada F. Chronic inflammation-derived nitric oxide causes conversion of human colonic adenoma cells into adenocarcinoma cells // *Exp. Cell Res.* 2013. Vol. 319 (18). P. 2835–2844. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.08.006.
56. Tetsu O., McCormick K. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells // *Nature.* 1999. Vol. 398. P. 422–426.
57. Tian H., Biehs B., Warming S., Leong K.G., Rangell L., Klein O.D., de Sauvage F.J. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable // *Nature.* 2011. Vol. 478 (7368). P. 255–259. doi: 10.1038/nature10408.
58. Vermeulen L., De Sousa E., Melo F., van der Heijden F., Cameron K., de Jong J.H., Borovski T., Tuynman J.B., Todaro M., Merz C., Rodmond H., Sprick M.R., Kemper K., Richel D.J., Stassi G., Medema J.P. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12 (5). P. 468–476. doi: 10.1038/ncb2048.
59. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319 (9). P. 525–532.
60. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network // *Nature.* 2000. Vol. 408. P. 307–310.
61. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 594–604.
62. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma // *Arch. Intern. Med.* 1913. Vol. 12. P. 546–555.
63. Westphalen C.B., Asfaha S., Hayakawa Y., Takemoto Y., Lukin D.J., Nuber A.H., Brandtner A., Setlik W., Remotti H., Muley A., Chen X., May R., Houchen C.W., Fox J.G., Gershon M.D., Quante M., Wang T.C. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer-initiating cells // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124 (3). P. 1283–1295.
64. Yoshitaka T., Matsubara N., Ikeda M., Tanino M., Hanafusa H., Tanaka N., Shimizu K. Mutations of E2F-4 trinucleotide repeats in colorectal cancer with microsatellite instability // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 227 (2). P. 553–557.

Поступила 13.03.15

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Раскин Григорий Александрович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. E-mail: raskin@list.ru. SPIN-код: 4569-9756

**Петров Семен Венедиктович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань), Российская Федерация

**Орлова Рашида Вахидовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. SPIN-код: 9932-6170

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## SPECIAL FEATURES OF CARCINOGENESIS OF COLON ADENOCARCINOMA

G.A. Raskin<sup>1,2</sup>, S.V. Petrov<sup>3</sup>, R.V. Orlova<sup>1,2</sup>

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg<sup>1</sup>  
Medical Faculty, St-Petersburg State University, Saint-Petersburg<sup>2</sup>  
Kazan State Medical University, Kazan<sup>3</sup>

### Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies and the leading cause of cancer-related death. There are 4 basic colon carcinogenic steps: malignant transformation of adenoma into carcinoma; HNPCC (hereditary nonpolyposis colon cancer); cancer «de novo»; chronic colitis malignant transformation. All of them, except for Lynch syndrome, are increasingly focused on stem tissue-committed cells as mutation targets and the source of malignancies. Subsequently, cancer stem cells are considered as the cause of chemoresistance of tumors, metastases and relapses. Thus, the study of the cell population can dramatically change approaches to the treatment of patients with colorectal adenocarcinoma.

**Key words:** colon adenocarcinoma, carcinogenesis, stem cells.

## REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer-related death // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2010. № 2. P. 87–117. [in Russian]
2. Pozharisskij K.M. Experimental analysis of morphogenesis and pathogenesis of intestinal epithelial tumors: DSc. thesis. L., 1978. 402 p. [in Russian]
3. Agoff S.N., Brentnall T.A., Crispin D.A., Taylor S.L., Raaka S., Haggitt R.C., Reed M.W., Afonina I.A., Rabinovitch P.S., Stevens A.C., Feng Z., Bronner M.P. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia // Am. J. Pathol. 2000. Vol. 157 (3). P. 737–745.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. WHO classification of tumors the digestive system. IARC: Lyon, 2010. 417 p.
5. Boyle P., Levin B. (eds.) World Cancer Report. IARC: Lyon, 2008.
6. Buczacck S., Davies R.J., Winton D.J. Stem cells, quiescence and rectal carcinoma: An unexplored relationship and potential therapeutic target // Br. J. Cancer. 2011. Vol. 105 (9). P.1253–1259. doi: 10.1038/bjc.2011.362.
7. Cheng H., Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types // Am. J. Anat. 1974. Vol. 141 (4). P. 537–561.
8. Craft C.F., Mendelsohn G., Cooper H.S., Yardley J.H. Colonic “precancer” in Crohn’s disease // Gastroenterology. 1981. Vol. 80 (3). P. 578–584.
9. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2012 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Электронный ресурс] // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
10. Fodde R., Smits R., Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer // Nat. Rev. Cancer. 2001. Vol. 1 (1). P. 55–67.
11. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer // Annu Rev. Genomics Hum. Genet. 2002. Vol. 3. P. 101–128.
12. Greenstein A.J. Cancer in inflammatory bowel disease // Mt. Sinai. J. Med. 2000. Vol. 67 (3). P. 227–240.
13. Gupta P.B., Fillmore C.M., Jiang G., Shapira S.D., Tao K., Kuperwasser C., Lander E.S. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells // Cell. 2011. Vol. 146 (4). P. 633–644. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.026.
14. Haydon A.M., Jass J.R. Emerging pathways in colorectal-cancer development // Lancet Oncol. 2002. Vol. 3. P. 83–88.
15. Hussain S.P., Amstad P., Raja K., Ambs S., Nagashima M., Bennett W.P., Shields P.G., Ham A.J., Swenberg J.A., Marrogi A.J., Harris C.C. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease // Cancer Res. 2000. Vol. 60 (13). P. 3333–3337.
16. Ichii S., Horii A., Nakatsuru S. Inactivation of both APC alleles in an early stage of colon adenomas in a patient with familial adenomatous polyposis (FAP) // Hum. Mol. Genet. 1992. Vol. 1. P. 387–390.
17. Ilyas M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development // J. Pathol. 2005. Vol. 205 (2). P. 130–144.
18. Kashida H., Kudo S.E. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management // Int. J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 11 (1). P. 1–8.
19. Khokhlatchev A., Rabizadeh S., Xavier R., Nedwied M., Chen T., Zhang X.F., Seed B., Avruch J. Identification of a novel Ras-regulated proapoptotic pathway // Curr. Biol. 2002. Vol. 12 (4). P. 253–265.
20. Kim M., Miyamoto S., Yasui Y., Oyama T., Murakami A., Tanaka T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (2). P. 264–271. doi: 10.1002/ijc.23923.
21. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer // Cell. 1996. Vol. 87. P. 159–170.
22. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey // J. Clin. Pathol. 1982. Vol. 35. P. 830–841.
23. Koo L.C., Mang O.W., Ho J.H. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong // Nutr. Cancer. 1997. Vol. 28. P. 289–301.
24. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // Am. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 92. P. 204–211.
25. Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappaB: Its role in health and disease // J. Mol. Med. 2004. Vol. 82 (7). P. 434–448.
26. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine // Cancer. 1989. Vol. 64. P. 950–955.
27. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine // Cancer. 1988. Vol. 61. P. 829–834.
28. Levine A.J. P53, the cellular gatekeeper for growth and division // Cell. 1997. Vol. 88. P. 323–331.
29. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., Andrews K.S., Brooks D., Bond J., Dash C., Giardiello F.M., Glick S., Johnson D., Johnson C.D., Levin T.R., Pickhardt P.J., Rex D.K., Smith R.A., Thorson A., Winawer S.J. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // Gastroenterology. 2008. Vol. 134 (5). P. 1570–1595. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.002.
30. Li L., Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals // Science. 2010. Vol. 327 (5965). P. 542–545. doi: 10.1126/science.1180794.
31. Markowitz S., Wang J., Myeroff L., Parsons R., Sun L., Lutterbaugh J., Fan R.S., Zborowska E., Kinzler K.W., Vogelstein B. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability // Science. 1995. Vol. 268 (5215). P. 1336–1338.
32. Montgomery R.K., Carlone D.L., Richmond L.A., Farilla L., Kranendonk M.E., Henderson D.E., Baffour-Awuah N.Y., Ambruzs D.M., Fogli L.K., Algra S., Breault D.T. Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108 (1). P.179–184. doi: 10.1073/pnas.1013004108.
33. Miyamoto S., Epifano F., Curini M., Genovese S., Kim M., Ishigamori-Suzuki R., Yasui Y., Sugie S., Tanaka T. A novel produg of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice // Nutr. Cancer. 2008. Vol. 60 (5). P. 675–684. doi: 10.1080/01635580802008286.
34. Okayasu I. Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence // Pathol. Int. 2012. Vol. 62 (6). P. 368–380. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02807.x.
35. Peltomaki P., Vasen H.F. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study: The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer // Gastroenterology. 1997. Vol.113. P.1146–1158.
36. Pierdomenico M., Negroni A., Stronati L., Vitali R., Prete E., Bertin J., Gough P.J., Aloï M., Cucchiara S. Necroptosis is active in children with inflammatory bowel disease and contributes to heighten intestinal inflammation // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 109 (2). P. 279–287. doi: 10.1038/ajg.2013.403.
37. Potten C.S., Gandara R., Mahida Y.R., Loeffler M., Wright N.A. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? // Cell Prolif. 2009. Vol. 42 (6). P. 731–750. doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00642.x.
38. Powell S.M., Zilz N., Beazer-Barclay Y., Bryan T.M., Hamilton S.R., Thibodeau S.N., Vogelstein B., Kinzler K.W. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis // Nature. 1992. Vol. 359 (6392). P. 235–237.
39. Rampino N., Yamamoto H., Ionov Y., Li Y., Sawai H., Reed J.C., Perucho M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype // Science. 1997. Vol. 275 (5302). P. 967–969.
40. Sangiorgi E., Capecechi M.R. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells // Nature Genet. 2008. Vol. 40 (7). P. 915–920. doi: 10.1038/ng.165.
41. Sato T., van Es J.H., Snippert H.J., Stange D.E., Vries R.G., van den Born M., Barker N., Shroyer N.F., van de Wetering M., Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts // Nature. 2011. Vol. 469 (7330). P. 415–418. doi: 10.1038/nature09637.
42. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo // Cancer. 1989. Vol. 64 (5). P. 1138–1146.
43. Sieber O.M., Tomlinson I.P., Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics function and disease // Mol. Med. Today. 2000. Vol. 6. P. 462–469.
44. Smith A.J., Stern H.S., Penner M., Hay K., Mitri A., Bapat B.V., Gallinger S. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons // Cancer Res. 1994. Vol. 54 (21). P. 5527–5530.
45. Soliman A.S., Bondy M.L., Raouf A.A., Makram M.A., Johnston D.A., Levin B. Cancer mortality in Menofeia, Egypt: comparison with US mortality rates // Cancer Causes Control. 1999. Vol. 10 (5). P. 349–354.
46. Souza R.F., Appel R., Yin J. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours // Nat. Genet. 1996. Vol. 14. P. 255–257.
47. Stallmach A., Giese T., Schmidt C., Ludwig B., Mueller-Molaijan I., Meuer S.C. Cytokine/chemokine transcript profiles reflect mucosal inflammation in Crohn’s disease // Int. J. Colorectal Dis. 2004. Vol. 19 (4). P. 308–315.
48. Takahashi M., Wakabayashi K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents // Cancer Sci. 2004. Vol. 95. P. 475–480.
49. Takahashi H., Ishii H., Nishida N., Takemasa I., Mizushima T., Ikeda M., Yokobori T., Mimori K., Yamamoto H., Sekimoto M., Doki Y,



- Mori M. Significance of Lgr5(+ve) cancer stem cells in the colon and rectum // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (4). P. 1166–1174. doi: 10.1245/s10434-010-1373-9.
50. Takeda K., Kinoshita I., Shimizu Y., Matsuno Y., Shichinohe T., Dosaka-Akita H. Expression of LGR5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (1). P. 263–270.
51. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies // *J. Carcinog.* 2009. Vol. 8. P. 5–15.
52. Tanaka T., Kohno H., Suzuki R. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate // *Cancer Sci.* 2003. Vol. 94. P. 965–973.
53. Tanaka T., Oyama T., Yasui Y. Dietary supplements and colorectal cancer // *Curr. Nutraceut. Res.* 2008. Vol. 6. P. 165–188.
54. Tanaka T., Yasui Y., Ishigamori-Suzuki R., Oyama T. Citrus compounds inhibit inflammation – and obesity-related colon carcinogenesis in mice // *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60. Suppl. 1. P. 70–80. doi: 10.1080/01635580802381253.
55. Tazawa H., Kawaguchi T., Kobayashi T., Kuramitsu Y., Wada S., Satomi Y., Nishino H., Kobayashi M., Kanda Y., Osaki M., Kitagawa T., Hosokawa M., Okada F. Chronic inflammation-derived nitric oxide causes conversion of human colonic adenoma cells into adenocarcinoma cells // *Exp. Cell Res.* 2013. Vol. 319 (18). P. 2835–2844. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.08.006.
56. Tetsu O., McCormick K. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells // *Nature.* 1999. Vol. 398. P. 422–426.
57. Tian H., Biehs B., Warming S., Leong K.G., Rangell L., Klein O.D., de Sauvage F.J. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable // *Nature.* 2011. Vol. 478 (7368). P. 255–259. doi: 10.1038/nature10408.
58. Vermeulen L., De Sousa E., Melo F., van der Heijden F., Cameron K., de Jong J.H., Borovski T., Tuynman J.B., Todaro M., Merz C., Rodermond H., Sprick M.R., Kemper K., Richel D.J., Stassi G., Medema J.P. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12 (5). P. 468–476. doi: 10.1038/ncb2048.
59. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319 (9). P. 525–532.
60. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network // *Nature.* 2000. Vol. 408. P. 307–310.
61. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 594–604.
62. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma // *Arch. Intern. Med.* 1913. Vol. 12. P. 546–555.
63. Westphalen C.B., Asfaha S., Hayakawa Y., Takemoto Y., Lukin D.J., Nuber A.H., Brandtner A., Setlik W., Remotti H., Muley A., Chen X., May R., Houchen C.W., Fox J.G., Gershon M.D., Quante M., Wang T.C. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer-initiating cells // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124 (3). P. 1283–1295.
64. Yoshitaka T., Matsubara N., Ikeda M., Tanino M., Hanafusa H., Tanaka N., Shimizu K. Mutations of E2F-4 trinucleotide repeats in colorectal cancer with microsatellite instability // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 227 (2). P. 553–557.

## ABOUT THE AUTHORS

**Raskin Grigory Alexandrovich**, DM, PhD, Leading Researcher, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies (St-Petersburg), Russian Federation. E-mail: rasking@list.ru

**Petrov Semyen Venediktovich**, MD, DSc, Professor, Pathology Department, Kazan State Medical University (Kazan), Russian Federation

**Orlova Rashida Vakhidovna**, DSc, Professor, Head of Oncology Department, Medical Faculty of St-Petersburg State University (St-Petersburg), Russian Federation