

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Р. Алтыбаев<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>2</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2</sup>,  
И.В. Степанов<sup>1,2</sup>, Д.А. Сорокин<sup>1</sup>

ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>1</sup>  
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: zavyalovamv@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

В обзоре представлены пути и механизмы воздействия на биологические свойства опухолевых клеток рака прямой кишки (РПК). Описаны эффекты проводимой неоадъювантной химиолучевой терапии по поводу РПК, а также дана характеристика пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, миграции опухолевых клеток РПК под влиянием комбинированной терапии. Приведена характеристика молекулярно-генетических маркеров, их связь с химио- и радиочувствительностью, а также прогностическая значимость при РПК.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неоадъювантная химиолучевая терапия, опухолевый ответ, иммуногистохимические, генетические маркеры.

Рак прямой кишки (РПК) относится к наиболее часто встречающимся опухолям. В мире ежегодно регистрируется от 800 тыс. до 1 млн случаев РПК и более 400 тыс. смертей. При этом на страны Северной Америки, Европы и Австралию приходится наиболее высокие показатели заболеваемости [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации РПК занимает 6-е место среди мужчин (5,2 %) и 7-е место среди женщин (4,7 %). Последнее десятилетие (2003–13 гг.) характеризуется подъемом заболеваемости раком прямой кишки в нашей стране на 17,90 % и смертности на 2,28 % [3].

Стандартом лечения РПК во многих странах остается комбинированный метод, включающий лучевое воздействие, химиотерапию и оперативное вмешательство. Попытки ограничиться лишь одной операцией сопровождаются частыми местными рецидивами [4]. Лучевое воздействие на хорошо оксигенированные зоны роста злокачественных клеток ведет к изменению биологических свойств опухоли и тем самым способствует уменьшению её объема. Следствием облучения является снижение пролиферативной активности атипичных клеток и способности к лимфогенной и гематогенной диссеминации [5, 6]. Повышению эффективности неоадъювантной лучевой терапии (НАЛТ) способствует предшествующая химиотерапия, усили-

вающая радиосенсибилизацию опухолевых клеток [7, 8]. Неоадъювантная химиолучевая терапия (НАХЛТ) сопровождается изменением T/N статуса за счет уменьшения размеров первичной опухоли и глубины ее инвазии, вплоть до полной регрессии первичного очага, а также уменьшением числа пораженных регионарных лимфатических узлов [9].

Комплекс альтеративно-деструктивных изменений в опухолевой ткани, развивающихся под влиянием противоопухолевой терапии, именуется в литературе опухолевым ответом. Клиническая оценка опухолевого ответа проводится при помощи лучевых методов исследования. Однако наличие опухолевых элементов в операционном материале после описываемого полного ответа [10] не позволяет в полной мере относить его к достоверным прогностическим параметрам. Данное обстоятельство требует поиска дополнительных параметров как морфологических, так и молекулярно-генетических, предсказывающих чувствительность РПК к планируемой химиолучевой терапии (ХЛТ).

### Регуляция пролиферативной активности, клеточного цикла и апоптоза при неоадъювантной химиолучевой терапии

Пролиферация опухолевых клеток характерна для многих злокачественных новообразований.

Маркерами, наиболее ярко отражающими процесс пролиферации, являются Ki67 и PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen). Являясь ядерными антигенами, они экспрессируются во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0 фазы [11]. Несмотря на то, что в большинстве работ корреляция между экспрессией маркеров пролиферации и эффектами от проводимой терапии отсутствует, имеются сведения, касающиеся прогностической значимости маркеров пролиферации в отношении НАХЛТ. Так, отмечена связь регрессии небольших опухолевых образований и уменьшения T-стадии в опухолях с высокой экспрессией Ki67 и PCNA [12]. В другом исследовании авторы связывают низкую экспрессию Ki-67 с регрессией РПК в ответ на НАХЛТ [13].

Cyclooxygenase-2 (COX-2) – ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты – участвует в канцерогенезе, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, повышает их выживаемость, инвазию, активирует ангиогенез и тем самым способствует прогрессированию злокачественного процесса [14]. Уровень экспрессии COX 2 перед проводимой химиолучевой терапией, по мнению некоторых исследователей, не представляет прогностической значимости [15]. Однако E. Shinto et al., оценивая степень фиброза после ХЛТ, пришли к заключению, что предварительная сверхэкспрессия COX 2 является маркером радиорезистентности РПК [16]. Сочетание сверхэкспрессии COX 2 и VEGF после адъювантной лучевой терапии коррелирует со снижением частоты отдаленных метастазов [17]. Таким образом, прогностическая значимость COX-2 в отношении ответа на проводимую комбинированную терапию остается не совсем изученной.

p53, как наиболее изученный фактор транскрипции, участвует в регуляции клеточного цикла и является супрессором опухолевого роста. В результате мутаций в гене p53 поврежденная клетка перестает быть уязвимой к действию сигналов, индуцирующих апоптоз, и тем самым приобретает свойство неконтролируемой пролиферации [18]. Было показано, что экспрессия p53 отражает чувствительность к химиолучевой терапии. Так, экспрессия мутантного типа гена p53 в злокачественных клетках повышает устойчивость к повреждению ДНК под воздействием радиации и химиотерапии, что обусловлено его накоплением [19]. В другом исследовании корреляции между экспрессией p53 и опухолевым ответом после НАХЛТ установить не удалось [20].

p21 представляет собой циклинзависимую киназу, участвующую в активации клеточного цикла, а именно, в переходе клетки из G1 в S фазу [21]. Регуляция активности p21 осуществляется фактором опухолевой супрессии p53. Повреждение ДНК сопровождается активацией p21, что приводит к остановке клеточного цикла и происходит неза-

висимо от p53 [22]. Установлена положительная корреляция между экспрессией p21 и ответом опухоли на лечение. Так, в опухолях с положительной экспрессией p21 перед проводимой ХЛТ наблюдался значительный опухолевый ответ. Однако сохранение экспрессии p21 на протяжении 4–6 нед после химиолучевого воздействия имело неблагоприятное влияние на выживаемость больных [23]. Также было отмечено отсутствие лечебного эффекта от НАХЛТ в случае сверхэкспрессии p21 на диагностическом этапе [24].

### **Значение эпидермального, сосудистого факторов роста и факторов роста фибробластов в предсказании чувствительности к НАХЛТ**

Большинству опухолей свойственны процессы дифференцировки, пролиферации, миграции ангиогенеза, апоптоза, во многом зависящие от выработки ростовых факторов и их рецепторов. Такowymi являются рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), экспрессия которых является фактором прогрессии и химиорезистентности при многих злокачественных опухолях. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой тирозинкиназный рецептор, принадлежащий к семейству ErbB. EGFR состоит из внеклеточного домена, одной трансмембранной области и цитоплазматического киназного домена. Связываясь с одним из лигандов (EGF, HB, TGF $\alpha$ -EGF и др.), EGFR образует димер и специфическое тирозиновое окончание для передачи сигнала через активацию ряда сигнальных путей, обуславливающих механизм прогрессирования процесса [25, 26]. R. Wollman et al. установили *in vitro* повышение экспрессии EGFR в раковых клетках в ответ на облучение, а добавление сосудистого фактора роста (VEGF) сопровождается развитием радиорезистентности [27]. Предоперационное облучение с приемом капецитабина при РПК сопровождается уменьшением T-стадии и сверхэкспрессией EGFR [28]. В случае выраженной регрессии опухоли в ответ на НАХЛТ отмечается сверхэкспрессия гена эпидермального фактора роста EGFR [29]. Показана зависимость между клинической стадией и уровнем экспрессии EGFR. По мере увеличения глубины инвазии опухоли экспрессия EGFR возрастает. Кроме того, этой же группой исследователей было отмечено, что безрецидивная выживаемость пациентов с позитивной экспрессией EGFR меньше, чем у пациентов с негативным статусом EGFR при НАЛТ [30].

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) состоит из 18 лигандов, оказывающих свое действие посредством трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, в том числе через рецепторы фактора роста фибробластов FGFR 1, FGFR 2, FGFR 3 и FGFR 4. FGF и FGFR контро-

лируют множество клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, выживание и подвижность. Было показано, что система FGF/FGFR восприимчива к абберации в опухолевых клетках, отсутствию регуляции FGFR сигнального пути, что играет важную роль при многих видах злокачественных новообразований [31]. Мутация и амплификация, а также сверхэкспрессия FGFR 1, FGFR 2, FGFR 3 и FGFR 4 встречаются при злокачественном процессе многих органов и систем. Абберации FGFR сигнального пути были отмечены и при РПК, однако прогностическая значимость в отношении опухолевого ответа при комбинированном лечении остается не совсем ясной. Установлено, что сверхэкспрессия FGFR2 наблюдалась в опухолях с плохим ответом на ХЛТ [32]. Позже С.Ф. Li et al. получили аналогичные результаты. Кроме того, они отметили, что возрастание сверхэкспрессии FGFR2 наблюдается по мере диссеминации опухолевого процесса, в том числе и при наличии метастазов, и в случае низкой выживаемости пациентов [33].

#### **Показатели эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточной адгезии при НАХЛТ рака прямой кишки**

Помимо регуляции транскрипции,  $\beta$ -катенин является структурным адаптером, связывающим кадгерин цитоскелета актина, и таким образом влияет на межклеточную адгезию. Е-кадгерин – регулятор межклеточной адгезии, и утрата его экспрессии связана с прогрессированием опухолевого процесса [34]. Показана корреляция между уровнем первичной экспрессии  $\beta$ -катенина и опухолевым ответом при местнораспространенном РПК. Так, опухолевый ответ в случае НАХЛТ был значительно выше при низкой экспрессии  $\beta$ -катенина перед проводимым лечением [35]. Ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина в сочетании с низкой экспрессией Е-кадгерина связана с отсутствием эффекта на ХЛТ [36]. В случае НАЛТ зоны роста аденокарциномы прямой кишки отмечена сверхэкспрессия  $\beta$ -катенина. Результаты данного исследования привели к заключению о том, что повышенная экспрессия  $\beta$ -катенина может свидетельствовать о радиорезистентности [37]. J. Millan et al. получили аналогичные результаты, подтверждающие прогностическое значение сверхэкспрессии  $\beta$ -катенина в отношении радиорезистентности опухолевых клеток [38].

#### **Прогностическая значимость тимидилатсинтетазы (TS) в ответе на химиотерапию 5-фторурацилом и радиорезистентность**

Тимидилатсинтетаза является одним из ключевых ферментов в синтезе ДНК. Она участвует в синтезе пиримидиновых оснований путем образования дузоксиуридинтрифосфата из ди-

зоксиуридинмонофосфата. Цитотоксический и радиосенсибилизирующий эффект 5-фторурацила обусловлен ингибирующим влиянием на данный фермент [39]. Отсутствие опухолевого ответа на предоперационное облучение при приеме химиопрепаратов (целекоксиб, капецитабин) сопровождается сверхэкспрессией TS [40]. Было показано, что при преобладании \*3/\*3 генотипа TS наблюдается более выраженный лечебный патоморфоз РПК после НАХЛТ [41]. Отмечено, что отсутствие ответа на НАХЛТ (5-фторурацилом) наблюдается в случае сверхэкспрессии TS в первичных биоптатах [42]. Кроме того, полиморфизм промоторной области гена TS и связанная с ним сверхэкспрессия TS способны предсказать выраженный опухолевый ответ на НАХТ 5-фторурацилом [43].

#### **Хемокины и хемокиновые рецепторы**

Хемокины – хемотаксические цитокины, регулирующие миграцию клеток, экспрессирующих определенные рецепторы. Эффекты хемокинов реализуются путем их взаимодействия с G белком трансмембранных рецепторов, называемых цитокиновыми рецепторами. Помимо регуляции клеток иммунной системы, цитокины и цитокиновые рецепторы играют роль в инициации, прогрессировании опухолевого роста, а также в метастазировании [44]. Прогностически неблагоприятными при РПК являются CXCR4 и CXCR3 хемокиновые рецепторы [35]. Специфичным лигандом для CXCR4 рецептора является CXCL12 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), взаимодействие между которыми является одним из основных механизмов метастазирования [45]. Сверхэкспрессия CXCR4, CXCL12 рецепторов при распространенных формах РПК коррелирует с развитием рецидива в отдаленном периоде, а также с низкой выживаемостью [46]. Однако экспрессия микроРНК другого хемокинового рецептора CXCL10 связана с высокой чувствительностью к НАХЛТ и выраженным опухолевым ответом [47]. Анализ некоторых прогностических параметров (пол, возраст, T-стадия, N-статус, экспрессия CXCR4 и CXCR7) позволяет предсказать исход проводимого лечения. Так, высокий уровень экспрессии CXCR4 и наличие региональных метастазов наиболее максимально определяют неблагоприятный прогноз в отношении безрецидивной выживаемости после комбинированной терапии. Определение результата экспрессии CXCR4, CXCL7, CXCL12 также позволяет предсказать выживаемость больных после терапии [48].

#### **Микросателлитная нестабильность (MSI)**

Микросателлиты представляют собой последовательность коротких повторяющихся фрагментов ДНК. За исключением стабильных наследственных внутривидовых полиморфизмов генов длина микросателлитов неизменна на протяжении всего генома человека. В случае повреждения одной из

цепей ДНК длина микросателлитов может быть изменена, что ведет к нарушению процессов репарации ДНК. Таким образом, MSI представляет собой генетическое повреждение, вызванное инактивацией генов репарации ДНК (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) [49]. Мутации в генах, ответственных за репарацию, чаще всего ассоциированы с синдромом Линча или наследственным неполипозным колоректальным раком (КРР). Однако мутации MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 генов характерны и для спорадического РПК, а также для рака желудка, эндометрия, яичников [50]. Мнение исследователей в отношении роли MSI как маркера радио- и химиочувствительности остаются спорными. Так, C. Du et al., определяя MSI методом ПЦР при спорадическом РПК, не выявили корреляции между MSI-L, MSI-H и регрессией опухоли в ответ на НАЛТ [51]. НАХТ фторурацилом при II стадии РПК показывает высокую выживаемость у женщин в случае MSI-L [52]. В ряде случаев высокий уровень MSI-H сопровождается отсутствием эффекта от химиолучевого воздействия [53].

### Роль KRAS мутации в чувствительности к НАХЛТ

Мембранный белок Ras осуществляет регуляцию сигнальных путей, таких как Raf/MAPK и PI3K/Akt [54]. Равновесие между активацией и дезактивацией Ras регулирует связь сигналов, посылаемых тирозинкиназными рецепторами мембраны клетки к эффекторным молекулам цитоплазмы и ядра. Мутации в гене KRAS нарушают данный баланс. Мутации KRAS являются ранним шагом в процессе канцерогенеза и определяются в 40 % случаев КРР. Следствием мутации гена является отсутствие зависимости белка Ras от сигналов, передаваемых тирозинкиназными ре-

цепторами. Отсутствие чувствительности к анти-EGFR химиопрепаратам при КРР объясняет данное обстоятельство [55]. Результаты ряда исследований оказались противоречивыми в отношении прогностической ценности статуса мутации KRAS в ответ на НАХЛТ. Разницы при изучении KRAS дикого типа и KRAS мутантного типа у больных РПК между опухолевым ответом, выживаемостью пациентов в ответ на химиолучевое воздействие не наблюдалось [56]. Было отмечено, что степень выраженности опухолевого ответа зависит от локализации мутации в кодонах гена KRAS у пациентов с раком прямой и толстой кишки [57]. В то же время была показана зависимость между мутацией в 13 кодоне гена KRAS и опухолевым ответом после НАХЛТ при РПК. Корреляции между мутацией в 6, 12, 61 кодонах гена KRAS и реакцией опухоли на лечение не наблюдалось [58]. В ряде исследований было показано, что поведение опухоли и ответ на терапию с KRAS мутацией обусловлены преобладанием активируемых эффекторных сигнальных путей [59].

### Заключение

В связи с этим важную роль в опухолевом ответе на проводимую неоадьювантную химиолучевую терапию играют размер первичной опухоли, глубина инвазии до и после лечения, а также степень дифференцировки. Неоднозначные результаты многих исследований, касающихся изучения маркеров чувствительности к предоперационной лучевой терапии на фоне приема радиосенсибилизирующих химиопрепаратов, требуют поиска новых молекулярно-генетических параметров. Продолжает оставаться актуальным изучение механизмов прогрессирования РПК в случае развития резистентности к проводимой противоопухолевой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brenner H, Kloor M, Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383 (9927): 1490–502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015, 250 с.
4. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал*; 2012. № 6: 5–12.
5. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Власов О.А., Николаев А.В. Неоадьювантная крупнофракционная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1999; Т. 10, № 2: 41–48.
6. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов А.В., Крживицкий П.И. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 1: 7–11.
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Павлова А.М. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 3: 28–38.
8. Appelt A.L., Ploen J., Harling H., Jensen F.S., Jensen L.H., Jorgensen J.C., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A. High-dose

chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (8): 919–27. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.

9. Kim S.H., Chang H.J., Kim D.Y., Park J.W., Baek J.Y., Kim S.Y., Park S.C., Oh J.H., Yu A., Nam B.H. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat*. 2016 Jul; 48 (3): 998–1009. doi: 10.4143/crt.2015.254.
10. Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000 Feb; 15 (1): 9–20.
11. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15; 31 (1): 13–20.
12. Willett C.G., Warland G., Cheek R., Coen J., Efrd J., Shellito P.C., Compton C.C. Proliferating Cell Nuclear Antigen and Mitotic Activity in Rectal Cancer: Predictor of Response to Preoperative Irradiation. *J. Clin. Oncol*. 1994; Vol. 12 (4): 679–682.
13. Jakob C., Liersch T., Meyer W., Becker H., Baretton G.B., Aust D.E. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (7): 1060–6.
14. Kazem A., Sayed K.El., Kerm Y.El. Prognostic significance of COX-2 and b-catenin in colorectal carcinoma. *Alexandria Journal of Medicine*. 2014 Sep; 50 (3): 211–220.
15. Cai G., Zhang Z., Zhu J., Gu W., Zhang S., Hu Y., Li G., Cai S. The Role of COX-2 Expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent radiation with capecitabine/oxaliplatin and celecoxib. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (3): S261.

16. Shinto E., Hashiguchi Y., Ueno H., Kobayashi H., Ishiguro M., Mochizuki H., Yamamoto J., Hase K. Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as a predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2011 Sep; 54 (9): 1098–106. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182218155.
17. Kim Y., Kim H., Kim N., Shin S.J., Keum K. Molecular markers aid prediction of treatment failure after surgical resection and adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Nov; 84 (3): S350.
18. Chen M.B., Wu X.Y., Yu R., Li C., Wang L.Q., Shen W., Lu P.H. P53 Status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45388. doi: 10.1371/journal.pone.0045388.
19. Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Muroto K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*. 2014 Oct 30; 5 (20): 9641–9.
20. Andrade N.R., Fujiyama C.T., Gomes T.S., Neto R.A., Forones N.M. Imunoexpression of Ki-67 and p53 in rectal cancer tissue after treatment with neoadjuvant. *Chemoradiation J Gastrointest Cancer*. 2011 Mar; 42 (1): 34–9. doi: 10.1007/s12029-010-9225-1.
21. Harper J.W., Adami G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*. 1993 Nov 19; 75 (4): 805–16.
22. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett*. 2002; 179 (1): 1–14.
23. Sturm I., Rau B., Schlag P.M., Wust P., Hildebrandt B., Riess H., Hauptmann S., Dörken B., Daniel P.T. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *BMC Cancer*. 2006 May 10; 6: 124.
24. Sim S.H., Kang M.H., Kim Y.J., Lee K.W., Kim D.W., Kang S.B., Eom K.Y., Kim J.S., Lee H.S., Kim J.H. P21 and CD166 as predictive markers of poor response and outcome after fluorouracil-based chemoradiotherapy for the patients with rectal cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14: 241. doi: 10.1186/1471-2407-14-241.
25. Oliva J.L., Griner E.M., Kazanietz M.G. PKC isozymes and diacylglycerol-regulated proteins as effectors of growth factor receptors. *Growth Factors*. 2005 Dec; 23 (4): 245–52.
26. Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., Lu Y., Mills G.B. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Dec; 4 (12): 988–1004.
27. Wollman R., Yahalom J., Maxy R., Pinto J., Fuks Z. Effect of epidermal growth factor on the growth and radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Aug 30; 30 (1): 91–8.
28. Kim J.S., Kim J.M., Li S., Yoon W.H., Song K.S., Kim K.H., Yeo S.G., Nam J.S., Cho M.J. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patient treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1; 66 (1): 195–200.
29. Toiyama Y., Inoue Y., Saigusa S., Okugawa Y., Yokoe T., Tanaka K., Miki C., Kusunoki M. Gene expression profiles of epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 with special reference to local responsiveness to neoadjuvant chemoradiotherapy and disease recurrence after rectal cancer surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May; 22 (4): 272–80. doi: 10.1016/j.clon.2010.01.001.
30. Giralt J., de las Heras M., Cerezo L., Eraso A., Hermosilla E., Velez D., Lujan J., Espin E., Rosello J., Majó J., Benavente S., Armengol M., de Torres I.; Grupo Español de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiation Oncol*. 2005 Feb; 74 (2): 101–8.
31. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb; 10 (2): 116–29. doi: 10.1038/nrc2780.
32. Tian Y.F., Chen T.J., Lin C.Y., Chen L.T., Lin L.C., Hsing C.H., Lee S.W., Sheu M.J., Lee H.H., Shiu Y.L., Huang H.Y., Pan H.Y., Li C.F., Chen S.H. SKP2 overexpression is associated with a poor prognosis of rectal cancer treated with chemoradiotherapy and represents a therapeutic target with high potential. *Tumour Biol*. 2013 Apr; 34 (2): 1107–17. doi: 10.1007/s13277-013-0652-z.
33. Li C.F., He H.L., Wang J.Y., Huang H.Y., Wu T.F., Hsing C.H., Lee S.W., Lee H.H., Fang J.L., Huang W.T., Chen S.H. Fibroblast growth factor receptor 2 overexpression is predictive of poor prognosis in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Pathol*. 2014 Dec; 67 (12): 1056–61. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202551.
34. García-Solano J., Conesa-Zamora P., Trujillo-Santos J., Torres-Moreno D., Mäkinen M.J., Pérez-Guillermo M. Immunohistochemical expression profile of  $\beta$ -catenin, E-cadherin, P-cadherin, laminin-5 $\gamma$ 2 chain, and SMAD4 in colorectal serrated adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012 Jul; 43 (7): 1094–102. doi: 10.1016/j.humpath.2011.08.020.
35. Kawada K., Taketo M.M. Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression. *Cancer Res*. 2011. Feb 15; 71 (4): 1214–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3277.
36. Bhangu A., Wood G., Brown G., Darzi A., Tekkis P., Goldin R. The role of epithelial mesenchymal transition and resistance to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014 Apr; 16 (4): O133–43. doi: 10.1111/codi.12482.
37. Wang L., Zhang X.M., Li Z., Liu X.J., Chai J., Zhang G.Y., Cheng Y.F. Overexpression of nuclear  $\beta$ -catenin in rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 28; 19 (40): 6876–82. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6876.
38. Gomez-Millan J., Jobacho A.R., Gil M.D., Villa L.P., de Luque Y., Garrido S.R., Perez J.R., Perez S., Rios I.G., Serrano M.T., Lozano E.B., Carmona J.M. Neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer induces changes in the expression of nuclear  $\beta$ -catenin: Prognostic significance. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Jun; 18 (1): S116–S117.
39. Rahman L., Voeller D., Rahman M., Lipkowitz S., Allegra C., Barrett J.C., Kaye F.J., Zajac-Kaye M. Thymidylate synthase as an oncogene: A novel role for an essential DNA synthesis enzyme. *Cancer Cell*. 2004; 5 (4): 341–351.
40. Unger K.R., Romney D.A., Koc M., Moskaluk C.A., Friel C.M., Foley E.F., Rich T.A. Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with posttreatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1; 80 (5): 1377–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.016.
41. Páez D., Salazar J., Paré L., Pertriz L., Targarona E., del Rio E., Barnadas A., Marcuello E., Baiget M. Pharmacogenetic study in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy: polymorphisms in thymidylate synthase, epidermal growth factor receptor, GSTP1, and DNA repair genes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1; 81 (5): 1319–27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.025.
42. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett*. 2002; 179 (1): 1–14.
43. Lamas M.J., Duran G., Gomez A., Balboa E., Anido U., Bernardez B., Rana-Diez P., Lopez R., Carracedo A., Barros F. X-ray cross-complementing group 1 and thymidylate synthase polymorphisms might predict response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1; 82 (1): 138–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.053.
44. Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D.J., Zhang J., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol*. 2004 Mar; 35 (3): 233–45.
45. Casado E., García V.M., Sánchez J.J., Blanco M., Maurel J., Feliu J., Fernández-Martos C., de Castro J., Castelo B., Belda-Iniesta C., Sereno M., Sánchez-Llamas B., Burgos E., García-Cabezas M.A., Manceñido N., Miquel R., García-Olmo D., González-Barón M., Cejas P. A combined strategy of SAGE and quantitative PCR provides a 13-Gene signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response and outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (12): 4145–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2257.
46. Saigusa S., Toiyama Y., Tanaka K., Yokoe T., Okugawa Y., Kawamoto A., Yasuda H., Inoue Y., Miki C., Kusunoki M. Stromal CXCR4 and CXCL12 expression is associated with distant recurrence and poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug; 17 (8): 2051–8. doi: 10.1245/s10434-010-0970-y.
47. Li C., Wang Z., Liu F., Zhu J., Yang L., Cai G., Zhang Z., Huang W., Cai S., Xu Y. CXCL10 mRNA expression predicts response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Tumour Biol*. 2014 Oct; 35 (10): 9683–91. doi: 10.1007/s13277-014-2234-0.
48. D'Alterio C., Avallone A., Tatangelo F., Delrio P., Pecori B., Cella L., Pelella A., D'Armiento F.P., Carlomagno C., Bianco F., Silvestro L., Pacelli R., Napolitano M., Iaffaioli R.V., Scala S. A prognostic model comprising pT stage, N status, and the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 powerfully predicts outcome in neoadjuvant resistant rectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15; 135 (2): 379–90. doi: 10.1002/ijc.28689.
49. Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Noshio K., Suzuki H., Shinomura Y. Interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.
50. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349 (3): 209–210.
51. Du C., Zhao J., Xue W., Dou F., Gu J. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy. *Histopathology*. 2013; 62 (5): 723–30. doi: 10.1111/his.12069.

52. Yang L., Sun Y., Huang X.E., Yu D.S., Zhou J.N., Zhou X., Li D.Z., Guan X. Carcinoma microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for stage II rectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (4): 1545–51.

53. Demes M., Scheil-Bertram S., Bartsch H., Fisseler-Eckhoff A. Signature of microsatellite instability: KRAS and BRAF gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun; 4 (2): 182–92. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.012.

54. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1; 28 (7): 1254–61. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6116.

55. Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R., Hamilton S.R., Hammond E.H., Hayes D.F., McAllister P.K., Morton R.F., Schilsky R.L. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20; 27 (12): 2091–6. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9170.

56. Lee J.W., Lee J.H., Shim B.Y., Kim S.H., Chung M.J., Kye B.H., Kim H.J., Cho H.M., Jang H.S. KRAS mutation status is not a predictor

for tumor response and survival in rectal cancer patients who received preoperative radiotherapy with 5-fluoropyrimidine followed by curative surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug; 94 (31): e1284. doi: 10.1097/MD.0000000000001284.

57. Gaedcke J., Grade M., Jung K., Schirmer M., Jo P., Obermeyer C., Wolff H.A., Herrmann M.K., Beissbarth T., Becker H., Ried T., Ghadimi M. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Jan; 94 (1): 76–81. doi: 10.1016/j.radonc.2009.10.001.

58. Martellucci J., G. Alemanno, Castiglione F., Bergamini C., Valeri A. Role of KRAS mutation as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Updates Surg.* 2015 Mar; 67 (1): 47–53. doi: 10.1007/s13304-015-0281-8.

59. Garassino M.C., Marabese M., Rusconi P., Rulli E., Martelli O., Farinal G., Scanni A., Broggin M. Different types of KRas mutations could affect drug sensitivity and tumour behavior in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jan; 22 (1): 235–7. doi: 10.1093/annonc/mdq680.

Поступила 5.06.16  
Принята в печать 5.09.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алтыбаев Сельвер Рафаэльевич**, аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: selver\_altibaev@mail.ru

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

**Завьялова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

**Степанов Иван Вадимович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-код: 5930-3160.

**Сорокин Дмитрий Александрович**, аспирант торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

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

## MOLECULAR GENETIC MARKERS AS PREDICTORS OF TUMOR RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

**S.R. Altybaev<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>2</sup>, M.V. Zavyalova<sup>1,2</sup>, I.V. Stepanov<sup>1,2</sup>, D.A. Sorokin<sup>1</sup>**

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk<sup>2</sup>

2, Moskovsky Tract, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: zavyalovamv@mail.ru<sup>1</sup>

#### Abstract

The review presents the mechanisms involved in the biological behavior of rectal cancer cells. The tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy was evaluated. The characteristics of proliferative activity, apoptosis, cell adhesion, and migration of rectal cancer cells influenced by chemotherapy were described. The relationship between molecular genetic markers and prediction of response to chemoradiation in rectal cancer was shown.

**Key words:** rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation, tumor response, immunohistochemistry, genetic markers.

## REFERENCES

- Brenner H, Kloor M, Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383 (9927): 1490–502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
- Cancer in Russia in 2013 (incidence and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute; 2015, 250 p. [in Russian]
- Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samtsov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012. 6: 5–12. [in Russian]
- Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Vlasov O.A., Nikolaev A.V. Neoadjuvant large fraction radiotherapy in the multimodality treatment of rectal cancer. *Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 1999; 10 (2): 41–48. [in Russian]
- Pravosudov I.V., Aliev I.I., Shulepov A.V., Krzhivitskiy P.I. Multidisciplinary approach to the treatment of patients with rectal cancer: assessment of clinical and pathologic response to preoperative chemoradiotherapy. *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2012; 1: 7–11. [in Russian]
- Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Pavlova A.M. Comprehensive treatment of patients with operable rectal cancer. *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2012; 3: 28–38.
- Appelt A.L., Ploen J., Harling H., Jensen F.S., Jensen L.H., Jorgensen J.C., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (8): 919–27. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
- Kim S.H., Chang H.J., Kim D.Y., Park J.W., Baek J.Y., Kim S.Y., Park S.C., Oh J.H., Yu A., Nam B.H. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat*. 2016 Jul; 48 (3): 998–1009. doi: 10.4143/crt.2015.254.
- Kwok H, Bissett I.P., Hill G.L. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000 Feb; 15 (1): 9–20.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15; 31 (1): 13–20.
- Willett C.G., Warland G., Cheek R., Coen J., Efrid J., Shellito P.C., Compton C.C. Proliferating Cell Nuclear Antigen and Mitotic Activity in Rectal Cancer: Predictor of Response to Preoperative Irradiation. *J. Clin. Oncol*. 1994; Vol. 12 (4): 679–682.
- Jakob C., Liersch T, Meyer W, Becker H, Baretton G.B., Aust D.E. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (7): 1060–6.
- Kazem A., Sayed K.El., Kerm Y.El. Prognostic significance of COX-2 and b-catenin in colorectal carcinoma. *Alexandria Journal of Medicine*. 2014 Sep; 50 (3): 211–220.
- Cai G., Zhang Z., Zhu J., Gu W., Zhang S., Hu Y, Li G., Cai S. The Role of COX-2 Expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent radiation with capecitabine/oxaliplatin and celecoxib. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009; 75 (3): S261.
- Shinto E., Hashiguchi Y., Ueno H., Kobayashi H., Ishiguro M., Mochizuki H., Yamamoto J., Hase K. Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2011 Sep; 54 (9): 1098–106. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182218155.
- Kim Y, Kim H, Kim N., Shin S.J., Keum K. Molecular markers aid prediction of treatment failure after surgical resection and adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2012 Nov; 84 (3): S350.
- Chen M.B., Wu X.Y., Yu R., Li C., Wang L.Q., Shen W., Lu P.H. P53 Status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45388. doi: 10.1371/journal.pone.0045388.
- Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Murono K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*. 2014 Oct 30; 5 (20): 9641–9.
- Andrade N.R., Fujiyama C.T., Gomes T.S., Neto R.A., Forones N.M. Imunoexpression of Ki-67 and p53 in rectal cancer tissue after treatment with neoadjuvant. *Chemoradiation J Gastrointest Cancer*. 2011 Mar; 42 (1): 34–9. doi: 10.1007/s12029-010-9225-1.
- Harper J.W., Adami G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J. The p21 Cdk-inhibiting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*. 1993 Nov 19; 75 (4): 805–16.
- Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett*. 2002; 179 (1): 1–14.
- Sturm I, Rau B., Schlag P.M., Wust P, Hildebrandt B., Riess H., Hauptmann S., Dörken B., Daniel P.T. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *BMC Cancer*. 2006 May 10; 6: 124.
- Sim S.H., Kang M.H., Kim Y.J., Lee K.W., Kim D.W., Kang S.B., Eom K.Y., Kim J.S., Lee H.S., Kim J.H. P21 and CD166 as predictive markers of poor response and outcome after fluorouracil-based chemoradiotherapy for the patients with rectal cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14: 241. doi: 10.1186/1471-2407-14-241.
- Oliva J.L., Griner E.M., Kazanietz M.G. PKC isozymes and diacylglycerol-regulated proteins as effectors of growth factor receptors. *Growth Factors*. 2005 Dec; 23 (4): 245–52.
- Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., Lu Y, Mills G.B. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Dec; 4 (12): 988–1004.
- Wollman R., Yahalom J., Maxy R., Pinto J., Fuks Z. Effect of epidermal growth factor on the growth and radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Aug 30; 30 (1): 91–8.
- Kim J.S., Kim J.M., Li S., Yoon W.H., Song K.S., Kim K.H., Yeo S.G., Nam J.S., Cho M.J. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patient treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1; 66 (1): 195–200.
- Toiyama Y, Inoue Y, Saigusa S, Okugawa Y, Yokoe T, Tanaka K, Miki C, Kusunoki M. Gene expression profiles of epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 with special reference to local responsiveness to neoadjuvant chemoradiotherapy and disease recurrence after rectal cancer surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May; 22 (4): 272–80. doi: 10.1016/j.clon.2010.01.001.
- Giral J., de las Heras M., Cerezo L., Erasó A., Hermosilla E., Velez D., Lujan J., Espin E., Rosello J., Majó J., Benavente S., Armengol M., de Torres I.; Grupo Español de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiother Oncol*. 2005 Feb; 74 (2): 101–8.
- Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb; 10 (2): 116–29. doi: 10.1038/nrc2780.
- Tian Y.F., Chen T.J., Lin C.Y., Chen L.T., Lin L.C., Hsing C.H., Lee S.W., Sheu M.J., Lee H.H., Shiu Y.L., Huang H.Y., Pan H.Y., Li C.F., Chen S.H. SKP2 overexpression is associated with a poor prognosis of rectal cancer treated with chemoradiotherapy and represents a therapeutic target with high potential. *Tumour Biol*. 2013 Apr; 34 (2): 1107–17. doi: 10.1007/s13277-013-0652-z.
- Li C.F., He H.L., Wang J.Y., Huang H.Y., Wu T.F., Hsing C.H., Lee S.W., Lee H.H., Fang J.L., Huang W.T., Chen S.H. Fibroblast growth factor receptor 2 overexpression is predictive of poor prognosis in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Pathol*. 2014 Dec; 67 (12): 1056–61. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202551.
- García-Solano J., Conesa-Zamora P., Trujillo-Santos J., Torres-Moreno D., Mäkinen M.J., Pérez-Guillermo M. Immunohistochemical expression profile of  $\beta$ -catenin, E-cadherin, P-cadherin, laminin-5 $\gamma$ 2 chain, and SMAD4 in colorectal serrated adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012 Jul; 43 (7): 1094–102. doi: 10.1016/j.humpath.2011.08.020.
- Kawada K., Taketo M.M. Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression. *Cancer Res*. 2011. Feb 15; 71 (4): 1214–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3277.
- Bhangu A., Wood G., Brown G., Darzi A., Tekkis P., Goldin R. The role of epithelial mesenchymal transition and resistance to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014 Apr; 16 (4): O133–43. doi: 10.1111/codi.12482.
- Wang L., Zhang X.M., Li Z., Liu X.J., Chai J., Zhang G.Y., Cheng Y.F. Overexpression of nuclear  $\beta$ -catenin in rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 28; 19 (40): 6876–82. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6876.
- Gomez-Millan J., Jobacho A.R., Gil M.D., Villa L.P., de Luque V., Garrido S.R., Perez J.R., Perez S., Rios I.G., Serrano M.T., Lozano E.B., Carmona J.M. Neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer induces changes in the expression of nuclear  $\beta$ -catenin: Prognostic significance. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Jun; 18 (1): S116–S117.
- Rahman L., Voeller D., Rahman M., Lipkowitz S., Allegra C., Barret J.C., Kaye F.J., Zajac-Kaye M. Thymidylate synthase as an oncogene: A novel role for an essential DNA synthesis enzyme. *Cancer Cell*. 2004; 5 (4): 341–351.
- Unger K.R., Romney D.A., Koc M., Moskaluk C.A., Friel C.M., Foley E.F., Rich T.A. Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with posttreatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Aug 1; 80 (5): 1377–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.016.

41. Páez D., Salazar J., Paré L., Pertriz L., Targarona E., del Rio E., Barnadas A., Marcuello E., Baiget M. Pharmacogenetic study in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy: polymorphisms in thymidylate synthase, epidermal growth factor receptor, GSTP1, and DNA repair genes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1; 81 (5): 1319–27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.025.

42. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett.* 2002; 179 (1): 1–14.

43. Lamas M.J., Duran G., Gomez A., Balboa E., Anido U., Bernardez B., Rana-Diez P., Lopez R., Carracedo A., Barros F. X-ray cross-complementing group 1 and thymidylate synthase polymorphisms might predict response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1; 82 (1): 138–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.053.

44. Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D.J., Zhang J., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol.* 2004 Mar; 35 (3): 233–45.

45. Casado E., García V.M., Sánchez J.J., Blanco M., Maurel J., Feliu J., Fernández-Martos C., de Castro J., Castelo B., Belda-Iniesta C., Sereno M., Sánchez-Llamas B., Burgos E., García-Cabezas M.A., Manceñido N., Miquel R., García-Olmo D., González-Barón M., Cejas P. A combined strategy of SAGE and quantitative PCR provides a 13-Gene signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response and outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (12): 4145–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2257.

46. Saigusa S., Toiyama Y., Tanaka K., Yokoe T., Okugawa Y., Kawamoto A., Yasuda H., Inoue Y., Miki C., Kusunoki M. Stromal CXCR4 and CXCL12 expression is associated with distant recurrence and poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010 Aug; 17 (8): 2051–8. doi: 10.1245/s10434-010-0970-y.

47. Li C., Wang Z., Liu F., Zhu J., Yang L., Cai G., Zhang Z., Huang W., Cai S., Xu Y. CXCL10 mRNA expression predicts response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Tumour Biol.* 2014 Oct; 35 (10): 9683–91. doi: 10.1007/s13277-014-2234-0.

48. D'Alterio C., Avallone A., Tatangelo F., Delrio P., Pecori B., Cella L., Pelella A., D'Armiato F.P., Carlomagno C., Bianco F., Silvestro L., Pacelli R., Napolitano M., Iaffaioli R.V., Scala S. A prognostic model comprising pT stage, N status, and the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 powerfully predicts outcome in neoadjuvant resistant rectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2014 Jul 15; 135 (2): 379–90. doi: 10.1002/ijc.28689.

49. Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Noshio K., Suzuki H., Shinomura Y. Interrelationship between microsatellite instability

and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.

50. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 209–210.

51. Du C., Zhao J., Xue W., Dou F., Gu J. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy. *Histopathology.* 2013; 62 (5): 723–30. doi: 10.1111/his.12069.

52. Yang L., Sun Y., Huang X.E., Yu D.S., Zhou J.N., Zhou X., Li D.Z., Guan X. Carcinoma microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for stage II rectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (4): 1545–51.

53. Demes M., Scheil-Bertram S., Bartsch H., Fisseler-Eckhoff A. Signature of microsatellite instability: KRAS and BRAF gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun; 4 (2): 182–92. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.012.

54. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1; 28 (7): 1254–61. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6116.

55. Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R., Hamilton S.R., Hammond E.H., Hayes D.F., McAllister P.K., Morton R.F., Schilsky R.L. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20; 27 (12): 2091–6. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9170.

56. Lee J.W., Lee J.H., Shim B.Y., Kim S.H., Chung M.J., Kye B.H., Kim H.J., Cho H.M., Jang H.S. KRAS mutation status is not a predictor for tumor response and survival in rectal cancer patients who received preoperative radiotherapy with 5-fluoropyrimidine followed by curative surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug; 94 (31): e1284. doi: 10.1097/MD.0000000000001284.

57. Gaedcke J., Grade M., Jung K., Schirmer M., Jo P., Obermeyer C., Wolff H.A., Herrmann M.K., Beissbarth T., Becker H., Ried T., Ghadimi M. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Jan; 94 (1): 76–81. doi: 10.1016/j.radonc.2009.10.001.

58. Martellucci J., G. Alemanno, Castiglione F., Bergamini C., Valeri A. Role of KRAS mutation as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Updates Surg.* 2015 Mar; 67 (1): 47–53. doi: 10.1007/s13304-015-0281-8.

59. Garassino M.C., Marabese M., Rusconi P., Rulli E., Martelli O., Farinali G., Scanni A., Broggin M. Different types of KRAs mutations could affect drug sensitivity and tumour behavior in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jan; 22 (1): 235–7. doi: 10.1093/annonc/mdq680.

Received 5.06.16  
Accepted 5.09.16

#### ABOUT THE AUTHORS

**Altybaev Selver R.**, Postgraduate, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: selver\_altybaev@mail.ru.

**Afanasyev Sergey G.**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

**Zavyalova Marina V.**, MD, DSc, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

**Stepanov Ivan V.**, MD, PhD, Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-code: 5930-3160.

**Sorokin Dmitry A.**, Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**