



Исламов Хуршид Джамшидович

Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КОЛОРЕКТАЛ САРАТОННИНГ МОЛЕКУЛЯР – ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Исламов Хуршид Джамшидович

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий – амалий тиббиёт Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MOLECULAR GENETIC FEATURES OF COLORECTAL CANCER

Islamov Khurshid Jamshidovich

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@cancercenter.uz

Резюме. Бугунги кунда колоректал саратон бутун дунё бўйлаб аҳолининг онкологик касалланиши бўйича этакчилардан биридир. Йўгон ичак саратони учун қўплаб скрининг дастурлари мавжуд, аммо кейинги босқичларда ушбу касалликни аниқлаш даражаси анча юқори бўлиб қолмоқда. Бу мавжуд бўлганларнинг камчиликларини ва ушбу патологияни эрта таъхислаш учун янги усулларни излаш зарурлигини кўрсатади. Мақолада колоректал саратон патогенезида молекуляр генетик омилларнинг роли бўйича жорий адабиётларни кўриб чиқиш келтирилган. Кимётерапевтик препаратларни танлашда клиник аҳамияти, прогностик аҳамияти, даволаш самарадорлигини аниқлаш бўйича маълумотлар келтирилган. Ушбу генларни аниқлаш учун ишлатиладиган молекуляр генетик усуллар тасвирланган. Яхши сифатли ўсмаларнинг малигнизациясини эрта таъхислашда молекуляр генетиканинг роли аниқланди.

Калим сўзлар: йўгон ичак саратони скрининг дастурлари, йўгон ичак саратони, молекуляр генетик диагностика, оилавий аденоматоз полипоз, генетик омил.

Abstract. Today, colorectal cancer is one of the leaders in oncological incidence of the population worldwide. There are many screening programs for colon cancer, but the level of detection of this disease in the later stages remains quite high. This indicates the shortcomings of the existing ones and the need to search for new methods for the early diagnosis of this pathology. The article presents a review of the current literature on the role of molecular genetic factors in the pathogenesis of colorectal cancer. Information is presented on the clinical significance, prognostic significance, determination of the effectiveness of treatment when choosing chemotherapeutic drugs. The molecular genetic methods used to identify these genes are described. The role of molecular genetics in the early diagnosis of malignancy of benign formations has been determined.

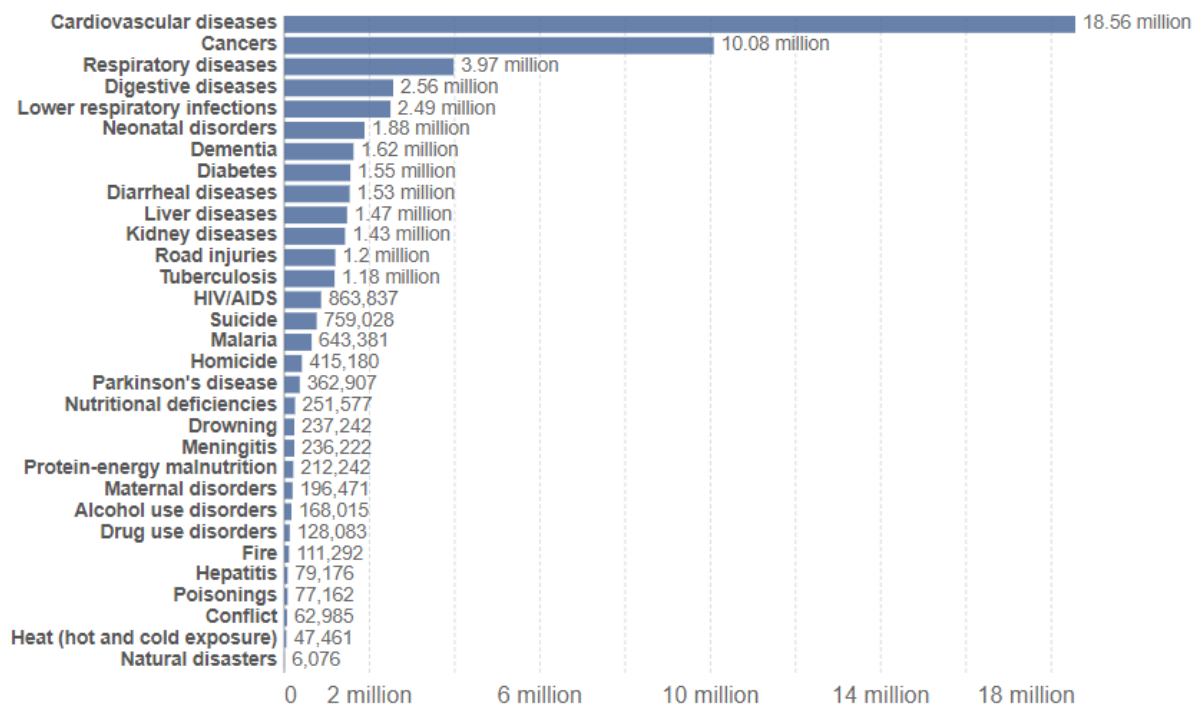
Keywords: colorectal cancer screening programs, colorectal cancer, molecular genetic diagnostics, familial adenomatous polyposis, genetic factor.

Введение. Среди всех заболеваний, злокачественные опухоли многие годы занимают особое место как в медицине, так и в других областях науки. Злокачественные новообразования характеризуются повсеместной распространенностью. Так, по прогнозам данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) в 2020 году число вновь выявленных случаев заболевания составляет более 18 миллионов. По уровню смертности, онкологические заболевания уступают

лишь сердечно-сосудистой патологии (рис. 1) [1, 2].

Среди всех онкологических заболеваний колоректальный рак (КРР), по прогнозам данным МАИР-ВОЗ, занимает третье место в общей структуре заболеваемости и второе – в структуре смертности (рис. 2) [1]. Общемировой стандартизованный показатель заболеваемости КРР в 2020 году составил 19,5 на 100 000 населения, смертности – 9,0 (прогнозные данные).

Number of deaths by cause, World, 2019



Source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/causes-of-death • CC BY

Рис. 1. Структура смертности населения в 2019 году

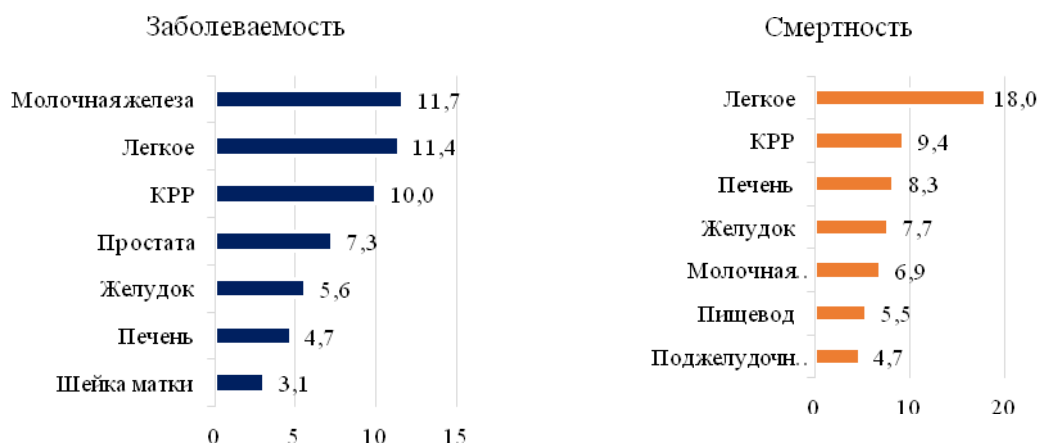


Рис. 2 Структура заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2020 году (прогнозные данные), %

Отмечаются значительные различия в уровнях заболеваемости и смертности от КРР в различных странах мира (табл.1). Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Венгрии (45,3 на 100 000 населения), Словакии (43,9) и Норвегии (41,9), низкие в азиатских странах (Таджикистан – 4,7 на 1000 000 населения, Пакистан – 5,3, Афганистан – 5,7) [1]. Кроме того, в последние годы в развитых странах мира отмечается увеличение показателей заболеваемости КРР за счет внедрения скрининговых программ и увеличения продолжительности жизни населения [3, 4, 5]. Показатели смертности, ниже общемирового показателя отмечены в Австралии (8,9 на 100 000

населения), Финляндии (8,8), США (8,0) и в азиатских странах [1].

Несмотря на то, что в азиатских странах отмечаются наиболее низкие показатели заболеваемости и смертности от КРР, показатель отношения смертности к заболеваемости в этих странах имеет одни из самых высоких значений.

Данный факт свидетельствует о наличии значительных проблем как в регистрации первичных случаев заболевания КРР, погрешностей учета пациентов, так и о недостаточно эффективных мероприятиях по ранней и своевременной диагностике, лечению и диспансеризации пациентов.

Таблица 1. Стандартизованные показатели заболеваемости КРР, смертности и их отношение в различных странах мира

Страны	Стандартизованные показатели (на 100 000 населения)		Отношение смертности к заболеваемости, %
	заболеваемость	смертность	
Венгрия	45,3	20,2	44,6
Словакия	43,9	21,0	47,8
Норвегия	41,9	13,5	32,2
Нидерланды	41,0	13,5	32,9
Дания	40,9	11,8	28,9
Словения	39,6	11,7	29,6
Португалия	39,4	13,0	33,0
Япония	38,5	11,6	30,1
Латвия	36,8	12,3	33,4
Великобритания	34,1	11,4	33,4
Австралия	33,1	8,9	26,9
Канада	31,2	9,9	31,7
Польша	30,5	16,1	52,8
Беларусь	30,2	14,1	46,7
Россия	27,8	13,9	50,0
Литва	27,6	13,8	50,0
Германия	25,8	9,9	38,4
Финляндия	25,7	8,8	34,3
США	25,6	8,0	31,3
Украина	25,5	12,9	50,6
Казахстан	15,6	9,2	59,0
Азербайджан	14,2	8,6	60,6
Узбекистан	8,9	5,2	58,4
Кыргызстан	7,8	5,4	69,2
Монголия	6,3	4,0	63,5
Туркменистан	6,2	3,8	61,3
Афганистан	5,7	3,8	66,7
Пакистан	5,3	3,0	56,6
Таджикистан	4,7	3,2	68,1
МИР	19,5	9,0	46,2

По официальным статистическим данным в 2020 году в Республике Узбекистан было выявлено 1 582 случая заболевания КРР (4,8 на 100 000 населения). Частота первичной запущенности (III-IV стадия) составила почти 55%. Показатель смертности от КРР был равен 2,8 на 100 000 населения (919 смертей) [6].

Кроме региональных особенностей заболеваемости КРР в ряде исследований отмечены гендерные, расовые и возрастные отличия. Так, КРР встречается примерно на 40% реже среди женщин. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности регистрируются среди чернокожих лиц [3, 4, 5, 7, 8]. В предыдущие десятилетия основным контингентом больных КРР были лица в возрасте 65 лет и старше. В настоящее время наблюдается смещение пика заболеваемости в сторону более молодого возраста (до 50 лет), что вызывает обоснованные опасения среди онкологов и ученых [5, 8, 9, 10].

Молекулярно-генетические особенности колоректального рака. Определение и понимание молекулярно-генетических характеристик КРР необходимо для прогноза заболевания и ответа на проводимое лечение [11, 12].

Основная особенность КРР – генетическая нестабильность, причиной которой могут несколько механизма. Наиболее распространенный (около 84% спорадического КРР) характеризуется хромосомной нестабильностью (CIN) с грубыми изменениями числа и структуры хромосом, включая делеции, приросты, транслокации и другие хромосомные перестройки. Ранние молекулярно-генетические исследования связывали CIN с инактивирующими мутациями или потерями в гене-супрессоре опухоли аденоматозного полиппоза толстой кишки (APC), которые происходят на ранней стадии развития неоплазии толстой кишки (рис. 2) [13, 14].

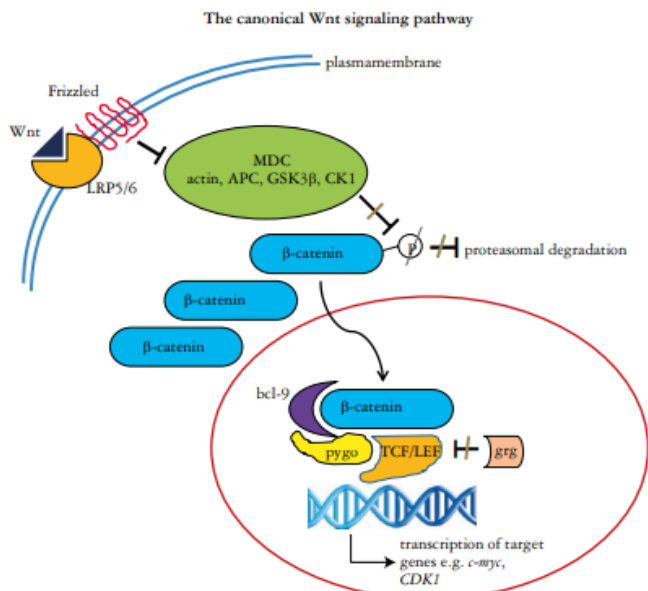


Рис. 3 Канонический путь Wnt

Мутации APC активируют передачу сигналов Wnt-пути, который играет центральную роль в развитии КРП, так как примерно в 90% всех случаев КРП возникают генные аномалии, которые активируют этот путь [14, 15].

Дополнительные молекулярные события активируют мутации KRAS и BRAF в пути MAPK. Мутации KRAS обнаруживаются примерно у 45% пациентов с КРП (рис. 4). BRAF мутации отмечаются в менее чем в 10% случаев. При классическом пути мутации потери функции гена TP53 встречаются примерно в 70% случаев с накоплением мутантного белка в ядре, но, как правило, это происходит при переходе от аденомы высокой степени злокачественности в карциному, когда также активируется теломераза, что дает неограниченный продолжительность жизни трансформированных клеток. Активация пути TGF- β , вероятно, происходит при метастатическом прогрессировании [14, 16].

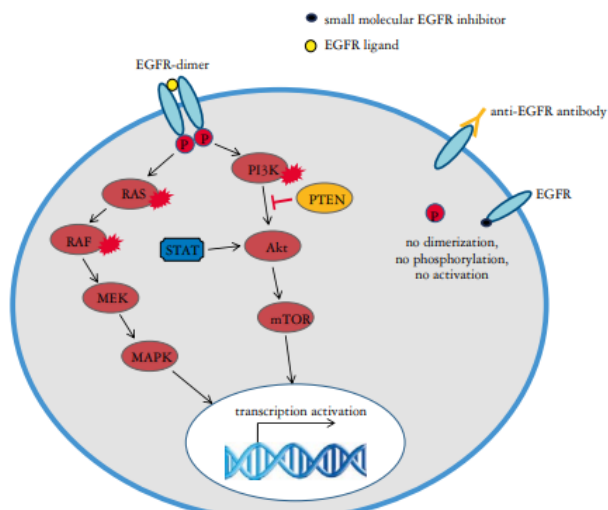


Рис. 4 Путь MAPK

Хромосомная нестабильность клинически ассоциирована с неблагоприятным прогнозом заболевания [13, 14]

Вторая группа (около 13-16% спорадического КРП) гипермутирована и демонстрирует микросателлитную нестабильность (MSI) из-за дефектной репарации несоответствия ДНК (MMR), часто связанной с TP53 дикого типа и почти диплоидным паттерном хромосомной нестабильностью. Микросателлитную нестабильность определяют ПЦР-методом: MSI-H 2 или более маркеров нестабильны, MSI-L – нестабилен только один маркер, а также мутации в ряде генов белков системы репарации (MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MSL3 и PMS2) [13, 14, 17]

Кроме того, фенотип метилирования островков CpG (CIMP) является признаком, который вызывает эпигенетическую нестабильность за счет гиперметилирования промотора и молчания ряда генов-супрессоров опухолей, включая MLH1, один из генов MMR. В тоже время, у пациентов часто выявляются мутации в генах KRAS, BRAF и TP53 [13, 18].

Молекулярные подтипы КРП и прогноз.

Было предпринято несколько попыток создания молекулярной классификации КРП, которые не позволили выделить общий подход [18, 19, 20]. Группа международных экспертов после анализа 18 генных экспрессий в более чем в 4000 образцах разработали классификацию, с выделением 4 молекулярных подтипов КРП [21, 22].

1 подтип (CMS1) – (MSI, иммунный, 14 %) развивается в результате дефектного восстановления с помощью MSI и подавления экспрессии MLH1, высокого метилирования. Характеризуются мутациями в гене BRAF и низким уровнем соматической копийности. Пациенты с ранней стадией заболевания (с MSI) имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами, у которых обнаружена микросателлитная стабильность опухоли. Пациенты с опухолями CMS1, с правосторонней локализацией, имеют крайне низкую выживаемость после выявления рецидива [23]

2 подтип (CMS2) – (37%) возникает вследствие последовательного перехода аденомы толстой кишки в карциному, с активацией сигнального пути WNT- β catenin и MYC. Опухоли данного подтипа чаще имеют левостороннюю локализацию (59 %) и характеризуется самой высокой пятилетней общей выживаемостью и наиболее благоприятный прогноз по сравнению с остальными подтипами КРП [24].

3 подтип (CMS3) (13%) характеризуется слабовыраженной соматической копийностью (SCNAs) и значительно большей гетерогенностью опухолей (MSI), чем при первом и четвертом подтипах КРП. Мутации в гене KRAS наиболее ха-

рактерны для 3 подтипа KPP (почти в 70%) [19, 21, 22], что, в свою очередь, свидетельствует об эффективной терапии моноклональными антителами [25-27]

4 подтип (CMS4) – (около 23%). Опухоли CMS4 демонстрируют очень низкие уровни гипермутации, статуса MSS и очень высокий уровень соматической копийности. KPP 4 подтипа проявляется мезенхимальным фенотипом и воспалительным микроокружением с клетками врожденного иммунитета [21]. Пациенты с CMS4 подтипом, часто диагностируются в III-IV стадиях, имеют низкую общую и безрецидивную выживаемость [19, 22, 23].

Заключение. Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в последнее время стала своевременная диагностика и качественное лечение KPP. Связанно это с повсеместным ростом заболеваемости и высоким уровнем смертности, а также с увеличением заболеваемости среди лиц в возрасте до 50 лет.

Ежегодное увеличение пациентов с KPP отмечено и в республике Узбекистан. В связи с проводимой в стране модернизацией всей онкологической службы – использование современных методов молекулярно-генетической диагностики позволит индивидуализировать подходы в лечении и оптимизировать расходы государства.

Литература:

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Интернет ресурс: <https://gco.iarc.fr/today>, doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764
2. Hannah Ritchie, Fiona Spooner and Max Roser (2018) - "Causes of death". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/causes-of-death' [Online Resource]
3. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2014; 64 (2): 104-117. <https://doi.org/10.3322/caac.21220>
4. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67 (3): 177-193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
5. Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2020; 70 (3): 145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
6. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2020 году / под ред

М.Н. Тилляшайхов, Ш.Н. Ибрагимов, С.М. Джанклич. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2021. – 176 с.

7. Hoffman RM, Espey DK, Rhyne RL, Gonzales M, Rajput A, Mishra SI, Stone SN, Wiggins CL. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Disparities in New Mexico. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2014;2014: 1-8/ <https://doi.org/10.1155/2014/239619>
8. Rick Alteri; Joseph Anderson; Cammie Barnes; Durado Brooks; Lynn Butterly; Michelle DelFavero; Carol DeSantis; Ted Gansler; Eric Jacobs; Mamta Kalidas; Marji McCullough; Michael O'Brien; Alpa Patel; Scott Simpson; Robert Smith; Lindsey Torre; Dana Wagner; and Ann Zauber. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022*. Atlanta: American Cancer Society; 2020, 42 p.
9. Ahmed S, Johnson K, Ahmed O, Iqbal N. Advances in the management of colorectal cancer: from biology to treatment. *International Journal of Cancer Disease*. 2014; 29 (9): 1031-1042. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1928-5>.
10. Rebecca L. Siegel, Christopher Dennis Jakubowski, Stacey A. Fedewa, Anjee Davis, and Nilofer S. Azad. *Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management*. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020 :40, e75-e88
11. Al-Hajeili M, Shields AF, Hwang JJ, Wadlow RC, Marshall JL. Molecular Testing to Optimize and Personalize Decision Making in the Management of Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Apr 15;31(4):301–312.
12. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017 Mar;19(2):187–225.
13. Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016 Aug;469(2):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>
14. Bosman F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol J Pathol*. 2014 Dec;65(4):257–266. <https://doi.org/10.5114/pjp.2014.48094>
15. Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1653: 1-24.
16. Fleming NI, Jorissen RN, Mouradov D, et al. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79: 1-16.
17. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol*. 2015 Sep;66(3):203–218. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.54953>

18. Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):38–46. <https://doi.org/10.5009/gnl15535>
19. Komor MA, Bosh LJ, Bounova G, Bolijn AS, Diemen PM, Rausch C. et al. Consensus molecular subtype classification of colorectal adenomas. *J Pathol*. 2018 Nov;246(3):226–276. <https://doi.org/10.1002/path.5129>
20. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D’Ario G, Lapique N, Sikora KO, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol*. 2013 Sep;231(1):63–76. <https://doi.org/10.1002/path.4212>
21. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
22. Rizaev J. A., Kuliev O. A. Risk factors of anemia in children and prognosing of it //Электронный инновационный вестник. – 2018. – №. 4. – С. 62-65.
23. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Feb;17(2):79–92. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
24. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, Senagore AJ, Qiu S, Szabo C, et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *Int Biol Biomed J*. 2017;3(3):105–111.
25. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Feb;17(2):79–92. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
27. Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death Dis*. 2013 Mar 7;4:e532. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.60>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Исламов Х.Дж.

Резюме. На сегодняшний день колоректальный рак входит в число лидеров по онкозаболеваемости населения во всем мире. Существует множество программ скрининга рака толстого кишечника, однако уровень выявляемости данного заболевания на поздних стадиях остается достаточно высоким. Это указывает на недостатки существующих и на необходимость поиска новых методик ранней диагностики данной патологии. В статье представлен обзор современной литературы о роли молекулярно-генетических факторов в патогенезе колоректального рака. Представлена информация о клиническом значении, прогностической значимости, определении эффективности лечения при выборе химиотерапевтических препаратов. Описаны молекулярно-генетические методы, используемые для выявления данных генов. Определена роль молекулярной генетики в ранней диагностике малигнизации доброкачественных образований.

Ключевые слова: программы скрининга колоректального рака, колоректальный рак, молекулярно-генетическая диагностика, семейный аденоматозный полипоз, генетический фактор.