

## Клинико-морфологические факторы прогнозирования метастатического потенциала колоректального рака

*Т.И. Шевченко, Д.С. Швороб*

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк

Колоректальный рак занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний. Наличие метастатического поражения сильно ухудшает прогноз течения и исхода колоректального рака, являясь непосредственной причиной смерти у большинства пациентов. В обзоре литературы проанализированы имеющиеся в научных публикациях сведения о влиянии на процесс метастазирования колоректального рака таких клинико-морфологических факторов как пол и возраст пациента, макроскопический и гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки и локализация, степень инвазии, наличие изолированных клеток опухоли и опухолевого почкования, перитуморального фиброза и лимфоцитарной инфильтрации, состояние латерального края резекции, использование нео- и адьювантной химиотерапии, наличие осложнений. Результаты показали их значимость для прогнозирования метастатического потенциала опухоли, однако оценка, основанная на статистических показателях, позволяет определить лишь тенденцию развития процесса, интерпретируемую не всегда однозначно, не давая возможности комплексно учесть все факторы и их влияние на прогноз для конкретного пациента. Выход из ситуации видится в создании максимально многофакторной математической модели с использованием байесовского метода, позволяющего на основе «обучающего массива» количественно определить влияние каждого как количественного, так и качественного клинико-морфологического показателя, его информативность и их суммарную прогностическую значимость для оценки метастатического потенциала колоректального рака в конкретном клиническом наблюдении.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазирование, прогноз, математическое моделирование.

**Для корреспонденции:** Данил Сергеевич Швороб. E-mail: mcshady@mail.ru

**Для цитирования:** Шевченко Т.И., Швороб Д.С. Клинико-морфологические факторы прогнозирования метастатического потенциала колоректального рака. Клини. эксп. морфология. 2020;9(2):26–32. DOI:10.31088/СЕМ2020.9.2.26-32

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.03.2020. Получена после рецензирования 14.04.2020. Принята в печать 14.05.2020.

## Clinical and morphological factors in predicting the metastatic potential of colorectal cancer

*T.I. Shevchenko, D.S. Shvorob*

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

Colorectal cancer holds leading positions in the structure of morbidity and mortality among oncological diseases. The presence of metastases greatly worsens the prognosis of the course and outcome of colorectal cancer, being the immediate cause of death in most patients. The literature review analyzes information available in scientific publications on the influence on metastasis process of colorectal cancer such morphological and clinical factors as gender and age of the patient, macroscopic and histological type of tumor, degree of its differentiation and localization, degree of invasion, the presence of isolated tumor cells and tumor budding, peritumoral fibrosis and lymphocytes infiltration, the state of the lateral edge of the resection, the use of neo- and adjuvant chemotherapy, the presence of complications. The results showed their significance for predicting the metastatic potential of the tumor. However, an assessment based on statistical indicators allows us to determine only the development trend of the process, which is not always interpreted unambiguously, making it impossible to comprehensively take into account all factors and their influence on the prognosis for a particular patient. The solution to this problem is apparently to build the most multifactorial, informative and individually oriented mathematical model by using Bayes' theorem in order to assess the metastatic potential of colorectal cancer in a specific clinical observation.

**Keywords:** colorectal cancer, metastasis process, prognosis, math modeling.

**Corresponding author:** Danil S. Shvorob. E-mail: mcshady@mail.ru

**For citation:** Shevchenko T.I., Shvorob D.S. Clinical and morphological factors in predicting the metastatic potential of colorectal cancer. Clin. exp. morphology. 2020;9(2):26–32 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.2.26-32

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 16.03.2020. **Received in revised form** 14.04.2020. **Accepted** 14.05.2020.

## Введение

В настоящее время общепризнанным в науке является прогностический подход, необходимым условием для разработки которого считается наличие достаточного количественного и качественного обеспечения, базирующегося на ретроспективном наблюдении. Результат прогнозирования представлен снижением неопределенности [1].

В онкологии, как и в некоторых других отраслях медицины, имеется потребность в научно обоснованных предсказаниях таких показателей как заболеваемость, течение заболевания, пятилетняя выживаемость, поэтому применение прогностического подхода крайне востребованно. По данным Всемирной организации здравоохранения, онкологические заболевания в общей структуре смертности занимают второе место во всем мире. Так, в 2018 году от злокачественных опухолей умерли 9 600 000 человек. Ободочная и прямая кишка занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости, являясь третьей наиболее типичной локализацией злокачественной опухоли у мужчин (10,0%) и второй по частоте локализацией рака у женщин (9,4%). Ежегодно во всем мире от колоректального рака умирают около 800 000 человек, и это число постоянно увеличивается, поэтому поиск новых способов ранней диагностики, лечения и прогнозирования данного заболевания, несомненно, актуален [2].

*Этиология и патогенез колоректального рака.* Колоректальный рак – полиэтиологическое заболевание. Считается, что 60–80% опухолей толстой кишки обусловлено влиянием канцерогенных факторов внешней среды, тогда как 10–30% наследственно детерминированы, проявляясь такими заболеваниями как семейный аденоматозный полипоз и синдром Линча, синдромы Гарднера, Пейтца–Егерса, Тюрко [3]. В механизмах возникновения колоректального рака выделяют два пути. Первый, традиционный, путь описан в 1975 году и подразумевает стадийную прогрессию аденомы в карциному. Генетической основой этого пути и инициирующим фактором является мутация гена APC, что приводит к транскрипции и активации генов KRAS и DCC. Эти изменения обуславливают появление диспластичных крипт, а в последующем и аденом. В малигнизации аденом важнейшую роль играет мутация гена-супрессора p53. Другой, зубчатый, путь был описан в 1983 году и обосновывал модель канцерогенеза из гиперпластических полипов. Из-за своеобразной зубчатости эпителиальной выстилки крипт слизистой оболочки и наличия дисплазии такие образования получили на-

звание «зубчатые аденомы». Иницирующим фактором в зубчатом пути является мутация гена BRAF, которая приводит к избыточной пролиферации клеток, потере контроля за клеточным циклом и микросателлитной нестабильности [4].

Как и любое новообразование, колоректальный рак развивается за счет последовательного накопления генных и хромосомных мутаций. По их количеству карциномы толстой кишки можно разделить на типичные – примерно 60 мутаций и гипермутабельные – около 700 мутаций. Основные мутации представлены в генах APC, P53, BRAF, KRAS. Наличие мутаций в тех или иных генах проявляется в многообразии подтипов колоректального рака, отличающихся клинико-патоморфологическими параметрами и ответом на терапию. Широкая вариация геномного профиля опухоли способствует разработке и внедрению соответствующей классификации рака толстой кишки [5].

*Морфологическая характеристика колоректального рака.* Колоректальный рак при гистологическом исследовании в подавляющем большинстве случаев представлен аденокарциномой. Около 20% карцином продуцирует муцин, который может секретироваться или оставаться внутри клеток. В результате выделяют муцинозную карциному – опухоль, продуцирующую обильное количество внеклеточного муцина (более 50% объема представлено внеклеточной слизью), и перстневидноклеточную карциному – опухоль, в которой муцин не секретировается, а накапливается в клетках, смещая ядро на периферию (более 50% объема представлено внутриклеточной слизью). Также в толстой кишке встречаются нейроэндокринные опухоли, мезенхимальные опухоли, гамартомы и лимфомы [6, 7]. Для гистологической верификации опухолей ободочной и прямой кишки помимо рутинной окраски гематоксилином и эозином принято использовать иммуногистохимический метод. Последний также успешно применяется в диагностике наследственно детерминированных заболеваний толстой кишки. При колоректальном раке специфичными иммуногистохимическими маркерами являются CDX2 (caudal type homeobox 2), виллин, GPA33 (glycoprotein A33). Для оценки метастатического потенциала опухоли используют такие маркеры как SATB2, MOC-31. Маркеры p53, Ki-67, Bcl-2 свидетельствуют об опухолевой прогрессии и, как следствие, приобретения опухолевыми клетками способности к метастазированию [8, 9].

*Метастазирование колоректального рака.* На течение и исход колоректального рака влияет множе-

ство факторов, главным из которых является наличие метастазов, значительно ухудшающих прогноз независимо от стадии заболевания. Также имеют значение распространенность метастатического процесса и локализация поражения [10]. Колоректальный рак метастазирует лимфогенно и гематогенно, а также контактным путем (трансперитонеально). Наиболее часто метастазирование происходит в региональные лимфатические узлы, печень и легкие [11]. Традиционно считается, что метастазирование возможно при пенетрации атипичными клетками базальной мембраны и инвазии в подлежащую строму, однако при колоректальном раке имеется нулевой риск метастатической диссеминации в случае инвазии клеток вплоть до мышечной пластинки слизистой оболочки. При инвазии мышечной пластинки, в которой расположены лимфатические сосуды, есть риск метастазирования в регионарные лимфоузлы. При дальнейшей инвазии стенки кишки опухолевые клетки контактируют с кровеносными сосудами, получая возможность гематогенного метастазирования [12]. Поскольку венозная кровь от толстой кишки через воротную вену направляется в печень, именно этот орган чаще всего поражается при гематогенном метастазировании, в большинстве случаев вовлекается правая доля. Печень должна быть подвергнута особо тщательному обследованию, потому что обнаружение в ней метастазов в 65% случаев свидетельствует о наличии колоректального рака. Опухоли, возникающие в дистальной части прямой кишки, чаще первоначально метастазируют в легкие, так как нижняя ректальная вена впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а не в систему воротной вены [13].

Метастатическая болезнь также остается непосредственной причиной смерти у большинства пациентов, перенесших операцию по поводу рака толстой кишки. Пятилетняя выживаемость после удаления метастазов составляет около 40% [14]. Данные показатели требуют широкого изучения метастатического процесса и поиска диагностических методов выявления доклинических и ранних форм злокачественного процесса, прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности проводимого лечения. Прогнозируя процесс метастазирования колоректального рака, патоморфолог обязан учитывать все критерии и факторы, приводящие к повышению метастатического потенциала опухоли, а следовательно, ухудшению прогноза для конкретного пациента.

*Клинико-морфологические факторы метастазирования колоректального рака.* К возможным клинико-морфологическим критериям оценки метастатического потенциала опухоли можно отнести пол и возраст пациента, макроскопический и гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки и локализацию, степень инвазии, наличие осложнений. В процессе исследования заболеваемости колоректальным раком были использованы данные, представленные Амери-

канским онкологическим обществом. Оценивая информацию за 2013–2015 годы, можно сделать вывод, что пол пациента не является прогностическим признаком колоректального рака. Частота встречаемости и смертности при данной патологии у лиц женского и мужского пола примерно одинакова и составляет 9% и 4%, соответственно. Тем не менее структура заболеваемости и особенности течения различны в разных возрастных категориях. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), вероятность развития колоректального рака у лиц до 40 лет составляет 0,08%, у лиц с 60 до 69 лет уже 1,4%, а после 70 лет – 4,19%. Наиболее неблагоприятный прогноз заболевания наблюдается у лиц молодого и среднего возраста. Это связано с наличием наследственно детерминированных аномалий в хромосомном аппарате эпителиальных клеток толстой кишки, большей агрессивностью опухоли и ранним метастазированием [15].

В странах, где отсутствуют программы скрининга колоректального рака, при первичной диагностике у трети пациентов выявляют прогностически неблагоприятные стадии болезни. В связи с этим выполнение радикальной операции коррелирует с высоким риском местного рецидива. Для снижения риска развития рецидива и метастазирования применяют предоперационную (неoadъювантную) химиотерапию. У пациентов с полным или частичным ответом опухоли на неoadъювантную терапию достоверно улучшается прогноз метастазирования относительно пациентов с опухолью, устойчивой к химиотерапии [16].

Локализация опухоли не является значимым критерием прогноза заболевания. И право-, и левосторонние новообразования толстой кишки имеют схожий прогноз при местно распространенных (I–III) стадиях [17], однако при подтвержденном факте метастатического поражения некоторые данные свидетельствуют о худшем прогнозе для пациентов с правосторонней первичной опухолью [18].

Прогностически неблагоприятный вариант – локализация опухоли в дистальной части прямой кишки. Благодаря особенностям кровоснабжения этой области гематогенное метастазирование происходит сравнительно чаще [19].

При синхронном раке толстой кишки, когда определяются две первичные опухоли и более, прогноз следует оценивать по новообразованию, имеющему более позднюю стадию. В целом же прогноз метастазирования не ухудшается независимо от числа первичных опухолей [20], однако снижается прогноз общей выживаемости [21]. При любом количестве первичных опухолей и варианте их локализации наличие осложнений, таких как обтурация просвета кишки и перфорация стенки, в целом ухудшает прогноз заболевания [22, 23].

Имеются противоречивые сведения относительно типа роста опухоли. По некоторым данным, при экзо- и эндофитном росте метастазирование происходит

примерно с одинаковой частотой [24]. По другим источникам, более неблагоприятным фактором является эндофитный рост опухоли. Это объясняется ранней инвазией лимфатических сосудов и метастазированием в регионарные лимфоузлы. Также при эндофитном росте опухоли реже определяются высокодифференцированные формы карцином, что может влиять на прогноз метастазирования [25].

Морфологический тип опухоли имеет важное прогностическое значение. Обнаружение слизистобразующих карцином (муцинозная или перстневидноклеточная) – неблагоприятный прогностический признак. При перстневидноклеточном варианте карциномы намного чаще встречаются ангиолимфатическая инвазия, регионарные метастазы и канцероматоз брюшины [26]. При муцинозном варианте карциномы наблюдаются сниженный ответ на неoadьювантную терапию и худшая общая выживаемость после резекции [27].

Последние исследования зависимости метастазирования от степени дифференцировки показали, что процесс наблюдается одинаково часто как при низко-, так и при высокодифференцированной аденокарциноме. Тем не менее необходимо отметить, что более высокой скоростью инвазии стенки кишки обладают низкодифференцированные опухоли, вследствие чего метастазирование происходит раньше, чем при высокодифференцированных новообразованиях [25]. С увеличением глубины инвазии опухолью стенки кишки отмечается неуклонный рост показателя частоты метастазирования (не встречается при стадиях T1 и T2). Ключевую роль в метастазировании в лимфатические узлы играет ангиолимфатическая инвазия. Обычно это определяется как присутствие опухолевых клеток в лимфатических и/или кровеносных сосудах, поэтому обнаружение такой гистологической картины подразумевает плохой прогноз течения заболевания [28, 29].

Перитуморальный фиброз (наличие вновь образованной коллагеновой ткани, окружающей комплексы опухолевых клеток), вероятно, играет значимую роль в росте и метастазировании колоректального рака. Наличие фиброза и активированных фибробластов является основным фактором канцерогенеза при циррозе печени, легких, почек, кожи. Однако десмоплазия может отображать защитную реакцию организма, призванную ограничить опухолевую экспансию вплоть до возможного полного замещения новообразования соединительной тканью. Прогностическая ценность десмопластической реакции при колоректальном раке окончательно не выяснена, некоторые исследования свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе [30], другие выявляют обратное [31].

Благоприятный прогностический фактор – лимфоцитарная инфильтрация, возникающая в ответ на инвазию злокачественной опухоли. В большинстве исследований показано, что высокая плотность лим-

фоцитов, вплоть до образования лимфоидных фолликулов, связана с отсутствием раннего метастатического поражения и более высокой общей выживаемостью пациентов [32, 33].

В микропрепарате стенки кишки могут встречаться единичные опухолевые клетки или их скопления, находящиеся на определенном удалении от материнской опухоли, также их можно встретить при исследовании пораженных лимфоузлов. Такое явление называют «изолированные клетки опухоли», и их прогностическое значение остается открытым для обсуждения. В последней, восьмой редакции TNM 2017 года только кластеры опухолевых клеток больше 0,2 см в наибольшем измерении оцениваются как отрицательный прогностический фактор. При этом изолированными опухолевыми клетками считают скопление 20 таких клеток или менее [34].

Перспективным морфологическим критерием прогнозирования может являться почкование опухоли. Этим термином обозначают наличие одиночных опухолевых клеток или небольших клеточных кластеров перед инвазивным краем карциномы. Предполагается, что это вариант эпителиально-мезенхимального перехода. Наличие почкования опухоли – крайне неблагоприятный признак, свидетельствующий о ее высоком метастатическом потенциале [35].

Одним из важнейших прогностических факторов локального и отдаленного рецидива считается латеральный край резекции (CRM – circumferential resection margin) – расстояние от опухоли до собственной фасции. CRM рассматривается как положительный, если расстояние от опухоли до собственной фасции равно или менее 1 мм. Положительный CRM считается неблагоприятным прогностическим признаком и обуславливает необходимость проведения послеоперационной лучевой терапии [36].

Поражение регионарных лимфатических узлов является важным прогностическим критерием отдаленного метастазирования и определяет целесообразность и тактику проведения послеоперационной (адьювантной) химиотерапии, что в значительной степени снижает риск появления отдаленных метастазов. Наличие поражения регионарных лимфатических узлов коррелирует с глубиной инвазии опухоли и ее гистологическим классом. Однако прогноз отдаленного метастазирования значительно ухудшается при любой стадии N>0, независимо от стадии T.

Система классификации TNM (tumor, node, metastasis) является основой для прогнозирования при колоректальном раке. Для определения прогноза Американским объединенным комитетом по раку были разработаны группы с I по IV, которые выставлялись с учетом степени инвазии опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов. Тем не менее в одной группе встречались различные показатели выживаемости, которые влияли на стратегии ведения пациента. В результате этого в седьмом переиздании

клинической классификации TNM от Американского онкологического общества были введены подгруппы в стадиях колоректального рака, чтобы установить прогностическую гетерогенность, наблюдающуюся в этих группах. На данный момент в последнем, восьмом переиздании имеется по три подгруппы во II, III и IV группах. Несмотря на то, что дополнительное деление групп нашло применение в практической онкологии, качество прогноза системы TNM остается неудовлетворительным [12]. Прогноз может быть точнее, если использовать такие характеристики как данные лабораторного и инструментального исследования, особенности течения заболевания, наличие у пациента коморбидного состояния.

Остается открытым вопрос, как объединить найденную информацию о влиянии на прогноз новых факторов с системой классификации TNM, создав единую индивидуализированную оценку течения заболевания. В этом могут помочь инструменты математического прогнозирования [37]. Цель построения математической модели – установление количественных и логических зависимостей между различными элементами, входящими в изучаемый процесс. Для прогностических целей применяются дискриминантные модели и методы корреляционно-регрессионного анализа. Из вероятностных методов широко используются процедура Байеса и методология марковских цепей.

В настоящее время инструменты прогнозирования при колоректальном раке широко распространены и могут применяться при ведении пациента с данной патологией, однако необходимо решить многие ключевые клинические и методологические проблемы в разработке, валидации и практическом применении математических моделей прогнозирования.

## Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что в качестве метода прогнозирования следует отдать предпочтение математическому моделированию. В области онкологии метод используется относительно недавно, но его полезность и перспективность в целом неоспоримы. Проблема в том, что опухолевая прогрессия и метастазирование – сложный процесс, который регулируется на многих уровнях, начиная от окружающей среды, стрессовых факторов, заканчивая мутациями онкогенов. На данном этапе нет модели, учитывающей все параметры. Выходом из ситуации видится создание максимально многофакторной математической модели с использованием байесовского метода, позволяющего на основе «обучающего массива» количественно определить влияние каждого как квантитативного, так и квалитативного клинико-морфологического показателя, его информативность и их суммарную прогностическую значимость для оценки метастатического потенциала колоректального рака в конкретном клиническом наблюдении.

## Литература/References

1. *Василенко В.Х.* Врачебный прогноз. Душанбе: Дониш, 1982. 107 с.  
*Vasilenko VKh.* Vrachebnyi prognoz. Dushanbe: Donish, 1982. 107 p. (In Russ.).
2. Cancer. World Health Organization. September 12, 2018. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed September 9, 2019).
3. *Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A.* Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(4):650–65. DOI: 10.1007/s11938-019-00251-4.
4. *Нечипай А.М., Зобнина М.В., Черкасова Л.М., Перфильев И.Б., Кривоусков В.А.* Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(1):107–115.  
*Nechipay AM, Zobnina MV, Cherkasova LM, Perfilyev IB, Krivopuskov VA.* Morphological and endoscopic diagnostic criteria of serrated adenomas of the colon. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2016;26(1):107–115 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-107-115.
5. *Янус Г.А.* Методы молекулярно-генетической диагностики наследственного рака толстой кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016.  
*Janus GA.* Metody molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki nasledstvennogo raka tolstoj kishki: Avtoref. Cand. Diss. (Med. Sci.). Sankt-Peterburg, 2016 (In Russ.).
6. *Shia J, Schultz N, Kuk D, Vakiani E, Middha S, Segal NH et al.* Morphological characterization of colorectal cancers in The Cancer Genome Atlas reveals distinct morphology-molecular associations: clinical and biological implications. *Mod Pathol.* 2017;30(4):599–609. DOI: 10.1038/modpathol.2016.198.
7. *Nagtegaal ID, Hugen N.* The Increasing Relevance of Tumour Histology in Determining Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2015;11(5):259–66. DOI:10.1007/s11888-015-0280-7.
8. Colorectal Cancer Immunohistochemistry Markers. Available from: <https://www.lsbio.com/research-areas/colorectal-cancer-ihc-markers> (Accessed October 3, 2019).
9. *Валиев А.А.* Клинико-иммуноморфологические аспекты диагностики и прогнозирования результатов хирургического лечения больных колоректальным раком: Дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2005.  
*Valiev AA.* Kliniko-immunomorfologicheskie aspekty diagnostiki i prognozirovaniya rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh kolorektal'nym rakom: Cand. Diss. (Med. Sci.). Kazan, 2005 (In Russ.).
10. *Зорина Е.Ю., Орлова Р.В.* Прогностические факторы опухолевого процесса у больных диссеминированным колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология.* 2014;(2):33–40.  
*Zorina YeYu, Orlova RV.* Prognostic factors of tumoral process in patients with disseminated colorectal cancer. *Oncological coloproctology.* 2014;(2):33–40 (In Russ.).
11. В. Кумар, А.К. Аббас, Н. Фаусто, Дж.К. Астер (ред.). Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / пер. с англ. /

- Под ред. Е.А. Коган. В 3 т.. Москва: Логосфера, 2014. Т. 1. С. 337–340.
- V Kumar, AK Abbas, N Fausto, JK Aster (eds.). Robbins and Cotran pathologic basis of disease; transl. into Russian / Edited by EA Kogan. In 3 volumes. Moscow: Logosphaera. 2014. V. 1. P. 337–340 (In Russ).
12. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. June 05, 2018. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf> (Accessed September 14, 2019).
  13. Шакиров П.К., Гатауллин И.Г., Валиев А.А. Критерии прогнозирования метастазов в печень у больных колоректальным раком. Поволжский онкологический вестник. 2015;4:59–62.  
*Shakirov RK, Gataullin IG, Valiev AA.* Criteria for the prediction of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Oncology bulletin of the Volga region.* 2015;4:59–62 (In Russ.).
  14. Лебедева Л.Н. Эпидемиологическая характеристика (заболеваемость, смертность и выживаемость) рака ободочной кишки: популяционное регистровое исследование: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2015.  
*Lebedeva LN.* Epidemiologicheskaya kharakteristika (zabolevaemost', smertnost' i vyzhivaemost') raka obodochnoi kishki: populyatsionnoe registrovое issledovanie: Avtoref. Cand. Diss. (Med. Sci.). Arkhangelsk, 2015 (In Russ.).
  15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
  16. Копп М.В., Королева И.А. Адьювантная и неoadьювантная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта. Злокачественные опухоли. 2013;2:33–42.  
*Kopp MV, Koroleva IA.* Adjuvant and neoadjuvant therapy of tumors of the gastrointestinal tract. *Malignant tumours.* 2013;2:33–42 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2013-2-33-42.
  17. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4401–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4414.
  18. Wang C, Wainberg ZA, Raldow A, Lee P. Differences in Cancer-Specific Mortality of Right- Versus Left-Sided Colon Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *JCO Clin Cancer Inform.* 2017;1:1–9. DOI: 10.1200/CCI.17.00099.
  19. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer.* 2015;121(6):830–35. DOI: 10.1002/cncr.29129.
  20. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(3):329–34. DOI: 10.1007/bf02049477.
  21. Thiels CA, Naik ND, Bergquist JR, Spindler BA, Habermann EB, Kelley SR et al. Survival following synchronous colon cancer resection. *J Surg Oncol.* 2016;114(1):80–5. DOI: 10.1002/jso.24258.
  22. Gendler S, Shmilovich H, Aranovich D, Nadler R, Kashtan H, Stein M. Urgent Laparotomy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Presenting as an Acute Abdomen: A Retrospective Analysis. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(10):619–22.
  23. Okuda Y, Shimura T, Yamada T, Hirata Y, Yamaguchi R, Sakamoto E et al. Colorectal obstruction is a potential prognostic factor for stage II colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(6):1101–11. DOI: 10.1007/s10147-018-1307-2.
  24. Karim S, Brennan K, Nanji S, Berry SR, Booth CM. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1386–92. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1016.
  25. Шакиров П.К. Клинико-иммуноморфологические аспекты прогнозирования метастазов в печень у больных колоректальным раком: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 2010.  
*Shakirov RK.* Kliniko-immunomorfologicheskie aspekty prognozirovaniya metastazov v pechen' u bol'nykh kolorektal'nym rakom: Avtoref. Cand. Diss. (Med. Sci.). Ufa, 2010 (In Russ.).
  26. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Wong WD, Cohen AM. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(9):1176–80. DOI: 10.1007/bf02238570.
  27. McCawley N, Clancy C, O'Neill BD, Deasy J, McNamara DA, Burke JP. Mucinous Rectal Adenocarcinoma Is Associated with a Poor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(12):1200–8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000635.
  28. Wang A, Tan Y, Zhang Y, Xu D, Fang Y, Chen X et al. The prognostic role of angiolymphatic invasion in N0 esophageal carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3276–83. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.50.
  29. Machado I, Valera-Alberni M, Martínez de Juan F, López-Guerrero JA, García Fadrique A, Cruz J et al. Histological factors predicting loco-regional lymph node metastasis in early invasive colorectal adenocarcinoma pT1. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(1):1–8. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.04.006.
  30. Ikuta D, Miyake T, Shimizu T, Sonoda H, Mukaisho KI, Tokuda A et al. Fibrosis in metastatic lymph nodes is clinically correlated to poor prognosis in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2018;9(51):29574–86. DOI: 10.18632/oncotarget.25636.
  31. Caporale A, Amore Bonapasta S, Scarpini M, Ciardi A, Vestri A, Ruperto M et al. Quantitative investigation of desmoplasia as a prognostic indicator in colorectal cancer. *J Invest Surg.* 2010;23(2):105–9. DOI: 10.3109/08941930903469417.
  32. Wallace K, Lewin DN, Sun S, Spiceland CM, Rockey DC, Alekseyenko AV et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Colorectal Cancer Survival in African American and Caucasian Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(7):755–61. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0870.
  33. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8). DOI: 10.1093/jnci/djw027.
  34. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):263–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.12.002.
35. *Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A*. Tumor budding in colorectal cancer – ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016;47(1):4–19. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.08.007.
36. *Григорьев Е.Г., Шелехов А.В.* Рак прямой кишки (лекция). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015;1(101):84–90.
- Grigoryev EG, Shelekhov AV*. Rectal cancer (lecture). Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2015;1(101):84–90 (In Russ.).
37. *Mahar AL, Compton C, Halabi S, Hess KR, Weiser MR, Groome PA*. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol*. 2017;116(8):969–982. DOI: 10.1002/jso.24774.

### Информация об авторах

Татьяна Ивановна Шевченко – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ДонНМУ им. М. Горького.  
Данил Сергеевич Швороб – ординатор кафедры патологической анатомии ДонНМУ им. М. Горького.

### Author information

Tatiana I. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor of Pathological Anatomy Department of M. Gorky Donetsk National Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-2073-9772>

Danil S. Shvorob – Resident of Pathological Anatomy Department of M. Gorky Donetsk National Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-6578-0050>