Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия?

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: *Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru*

Рак толстой кишки представляет собой гетерогенное заболевание, каждый подтип которого имеет особенности клинической картины, чувствительности к той или иной терапии и, соответственно, различный прогноз. Таким образом, можно разделить опухоли в зависимости от локализации – исходящие из левых или правых отделов толстой кишки. Проксимальные и дистальные отделы толстой кишки имеют различный эмбриогенез, что определяет границу между правым и левым отделами на уровне дистальной и средней трети поперечной ободочной кишки. В литературе достаточно данных для того, чтобы говорить не только о наличии различий в эмбриогенезе. Опухоли толстой кишки, развивающиеся в правых и левых отделах, различаются эпидемиологически, клинико-патоморфологически, молекулярно-генетически. Это, возможно, определяет и различия подходов в скрининге, профилактике и лечении опухолей. Целью данного обзора явился анализ различий между опухолями толстой кишки с различной локализацией и определение, оказывает ли влияние на лечебные и профилактические подходы такое разделение рака толстой кишки в клинической практике.

Ключевые слова: *рак толстой кишки, локализация первичной опухоли, микрофлора толстой кишки, таргетная терапия*

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48

Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences?

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Colon cancer is a heterogenous disease with each subtype having a distinct clinical picture and, consequently, different prognosis. Therefore, the tumors can be classified according to their localization: as emerging from the left or right side of the colon. The proximal and distal colon have different embryogenesis which determines the boundary between the right and left colon at the level of the distal margin of the middle third of the colon. In literature, there's enough data to consider other differences apart from embryogenesis. Right- and left-side colon tumors differ epidemiologically, clinically and pathomorphologically, molecularly and genetically. This, presumably, explains differences in screening, prevention, and treatment of these tumors. The objective of this review is to analyze differences between colon tumors with different localizations and to determine if such subdivision of colon cancer in clinical practice affects treatment and prevention approaches.

Key words: *colon cancer, primary tumor localization, colon microflora, targeted therapy*

Введение

За последние несколько лет возрос интерес к отличиям течения злокачественных опухолей, исходящих из проксимальных и дистальных отделов толстой кишки. Эти отделы имеют различный эмбриогенез, что определяет границу между ними на уровне дистальной и средней трети поперечной ободочной кишки. То есть к правым отделам относятся слепая кишка, восходящий отдел ободочной кишки и проксимальная часть поперечной ободочной кишки, к левым – селезеночный изгиб поперечной ободочной кишки, нисходящий отдел ободочной кишки, сигмовидная и прямая кишка.

В эмбриогенезе правые отделы толстой кишки развиваются из средней кишки (midgut), а левые – из задней (hindgut). Это определяет и особенности кровоснабжения: в правые отделы толстой кишки кровь поступает по верхней брыжеечной артерии, в левые – из нижней брыжеечной артерии. Некоторые исследователи, подчеркивая анатомические особенности прямой кишки (отсутствие серозной оболочки, большой объем регионарной клетчатки), говорят о необходимости выделения 3 различных подтипов опухоли в зависимости от локализации: рак правой половины ободочной кишки, рак левой половины ободочной кишки и рак прямой кишки [1].

В 1990 г. J.A. Bufill предположил, что анатомические отличия и эмбриологическая природа колоноцитов различных отделов толстой кишки могут определять различия в предрасположенности эпителия к различным карциногенам, различия в биологии и патофизиологических аспектах опухолей, исходящих

из рассматриваемых отделов кишки. Уже давно было подмечено, что опухоли правосторонней локализации чаще развиваются у пожилых людей и женщин, как правило, большего размера и чаще ассоциированы с токсико-анемическим синдромом [2].

При локализации опухоли справа чаще выявляются метастазы по брюшине, при левых локализациях метастазы чаще поражают легкие и печень [3]. Более того, R. Konopke и соавт. показали, что метастазы при правосторонней локализации опухолей чаще поражают правую долю печени, при левосторонней – в большинстве случаев встречается билобарное поражение [4].

Ряд исследователей выявили, что при локализации опухоли в левой половине толстой кишки чаще выявляется высокая концентрация опухолевой ДНК в кале [5]. Также разнятся и метаболические изменения: в опухолевых клетках правой половины толстой кишки в большинстве случаев встречается экспрессия генов гликолиза [6], подтверждены различия и в микрофлоре различных отделов опухоли [7].

Опухоли в зависимости от локализации различаются по эпигенетическим изменениям, мутационному статусу генов, экспрессионным данным [2, 8–16].

Таким образом, существует достаточно данных для того, чтобы говорить не только о наличии различий в эмбриогенезе: опухоли толстой кишки, развивающиеся в правых и левых отделах, различаются эпидемиологически, клинико-патоморфологически, молекулярно-генетически. Это, возможно, определяет и различия подходов в скрининге, профилактике и лечении опухолей.

Целью данного **обзора** явился анализ особенностей опухолей толстой кишки с различной локализацией и определение, оказывает ли влияние на лечебные и профилактические подходы такое разделение рака толстой кишки в клинической практике.

Популяционные данные

Следует отметить, что при продолжающемся снижении общей заболеваемости раком толстой кишки частота развития опухолей в правых отделах не меняется последние два десятилетия. Аналогичные данные были получены и при анализе показателей смертности [17–19].

При анализе базы данных онкологических заболеваний США были отобраны 57 847 больных раком толстой кишки: у 43,5 % опухоль локализовалась в правых отделах (до селезеночного изгиба ободочной кишки), у 37,7 % – в левых отделах ободочной кишки, еще у 18,8 % – в прямой кишке. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 3,2 года. При сравнении особенностей опухолей с различной локализацией было выявлено, что правосторонний рак был характерен для женщин (58,4 %), ассоциирован с низкой степенью дифференцировки (20,9 %), наличием муцинозного компонента в опухоли (14,9 %), возрастом старше 70 лет (62,3 %), распространенной стадией заболевания на момент диагностики (II–IV стадия у 72,1 %), чаще встречались представители негроидной расы (13,2 %). Канцерспецифическая выживаемость была выше при локализации первичной опухоли справа при I–II стадии заболевания, среди пациентов старше 70 лет и при муцинозном гистотипе. В остальных случаях выживаемость была выше при локализации опухоли слева или в прямой кишке. Следует отметить, что значимых различий по клиническим и морфологическим характеристикам и выживаемости между больными с локализаций опухоли слева и в прямой кишке не выявлено, т. е. этих пациентов можно объединять в одну группу [20]. Такие особенности выживаемости в зависимости от стороны поражения толстой кишки были подтверждены и в других работах [21, 22]. В то же время в исследовании PETACC-8 (сравнение режимов FOLFOX ± цетуксимаб в адъювантном режиме при III стадии заболевания) данные по локализации опухоли и результаты молекулярного анализа были известны у 1969 пациентов. Авторы отметили, что влияние локализации на общую выживаемость (отношение рисков (ОР) 1,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,54; $p = 0,03$) определялось не безрецидивной выживаемостью (она была одинакова между сравниваемыми группами), а выживаемостью после прогрессирования. Именно выживаемость после прогрессирования в группе правосторонней локализации опухоли была наименьшей (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,23–1,93; $p = 0,001$). В работе [23] указано, что если у пациентов отсутствуют мутации в генах *RAS* и *BRAF*, то при локализации опухоли в проксимальных отделах безрецидивная выживаемость была значимо меньше (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,01–1,92; $p = 0,04$), нежели у больных с мутированными генами (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,63–0,95; $p = 0,01$).

Что же касается муцинозного компонента опухоли, то данные литературы по прогностическому значению данного гистологического варианта разнятся. В одной из работ подчеркиваются положительная ассоциация между наличием муцинозного компонента и длительной выживаемостью среди пациентов с локализацией опухоли справа ($p < 0,001$) и отсутствие влияния на выживаемость при локализации первичной опухоли слева [24]. В другом исследовании подобных взаимосвязей не обнаружено [25]. Это можно объяснить частым сочетанием муцинозного характера опухоли с наличием микросателлитной нестабильности – благоприятного прогностического фактора при ранних стадиях болезни. Отметим, что в исследовании J.W. Huh и соавт. при многофакторном анализе признаков, влияющих на выживаемость, в популяции больных ($n = 543$) со стадиями T1 и T2 единственным независимым прогностическим фактором явилась

локализация первичной опухоли, тогда как экспрессия p53 и состояние микросателлитной нестабильности утратили свое значение [26].

Возвращаясь к возрастным отличиям, следует подчеркнуть, что и в других работах при опухолях правосторонней локализации возраст пациентов был выше [27–31]. Объяснение данного феномена, возможно, лежит как в большем размере просвета проксимальных отделов толстой кишки, так и в более длительном периоде времени с момента возникновения и диагностирования заболевания. Опухоли правосторонней локализации длительное время могут протекать бессимптомно по сравнению с левосторонними, когда чаще наблюдается развитие болевого синдрома, явлений непроходимости и при которых чаще проводятся экстренные оперативные вмешательства. Сроки с момента появления правосторонней опухоли до развития симптомов болезни в среднем составляют 4,5–5,8 года [32]. Другой причиной поздней диагностики данных опухолей можно считать и более низкую точность колоноскопии [33].

По данным других популяционных исследований, локализация первичной опухоли в правых отделах также была ассоциирована с расой (негроидная) и наличием у больных сахарного диабета. Локализация опухоли слева была характерна для представителей европеоидной расы, курящих и злоупотребляющих алкоголем [34–38].

Различия в микрофлоре

В последние годы все большее внимание уделяется возможной взаимосвязи микрофлоры кишки с канцерогенезом. Отмечается значимое увеличение содержания бактерий от проксимальных отделов толстой кишки к дистальным. При этом для опухолей правых отделов толстой кишки характерны такие микроорганизмы, как *Prevotella*, *Pyramido-bacterium*, *Selenomonas* и *Peptostreptococcus*, тогда как для левых – *Fusobacterium*, *Escherichiae, Shigella* и *Leptotrichia*. При локализации опухоли слева чаще отмечается инфицирование *Helicobacter pylori*, справа – *Escherichia coli* филогруппы B2 [39]. Ряду бактерий приписываются прямые проонкогенные способности по ремоделированию локального иммунного ответа в слизистой оболочке толстой кишки. Чаще всего в работах фигурирует такой штамм, как *Bacteroides fragilis* [40]. Этот энтеротоксигенный микроорганизм способен продуцировать токсин, представляющий собой металлопротеиназу. Последняя может активировать в колоноцитах wnt-сигнальный путь, секрецию эпителиальными клетками толстой кишки интерлейкина 8 и TGF-β, разрушает E-кадгерин-ассоциированные межклеточные контакты и индуцирует явления колита в эксперименте на мышах [41–43].

При биопсии различных отделов толстой кишки у 150 пациентов, которым было показано проведение колоноскопии, отмечено преимущественное наличие данного типа микроорганизмов в биоптате из левой половины толстой кишки (p <0,01), что также было ассоциировано с выявлением полипов с дисплазией эпителия III степени и наличием тубуловиллезных аденом [44]. Еще в 2 работах отмечена ассоциация между частотой инфицирования *B. fragilis* и выявлением рака толстой кишки [45, 46].

C.M. Dejea и соавт. также выявили ассоциацию наличия аденом и злокачественных опухолей толстой кишки с наличием инвазивных полимикробных бактериальных структур (биопленок). Причем последние чаще регистрировали при локализации опухолей в правых отделах (86 % против 12 %). Интересно, что у пациентов с опухолями, ассоциированными с наличием биопленок, эти биопленки определялись не только на опухоли, но и на прилегающих участках неизмененной стенки толстой кишки. Присутствие таких агрегатов бактерий было ассоциировано с уменьшением экспрессии E-кадгерина и усилением секреции клетками эпителия интерлейкина 6, активации Stat3 и пролиферации эпителиальных клеток кишечных крипт. Последнее показывает, что наличие биопленок создает условия для воспаления и поддерживает его, что может приводить к озлокачествлению аденом [47].

Молекулярные отличия

Так как правые и левые отделы толстой кишки имеют эмбриональные отличия, экспрессионный профиль генов эпителиальных клеток правой и левой половины также различается. Особенно это касается сравнения эпителия слепой и прямой кишки, где разница в экспрессии выявляются для 154 генов [48].

Различия в выживаемости пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли ряд экспертов объясняют тем фактом, что при правосторонней локализации чаще встречаются опухолевые клетки с фенотипом стволовых, которые более резистентны к химиотерапии. В 2016 г. J. Hu и соавт. изучили экспрессию маркеров стволовых опухолевых клеток OCT-4 (POU family of transcription factors, class 5, factor 1) и ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) в клеточных линиях и в опухолях правосторонней локализации у 110 пациентов. OCT-4 вовлечен в процессы канцерогенеза и эмбриогенеза, участвует в поддержании стволовых свойств клетками, а ABCG2, являясь мембранным транспортным белком, выводит химиопрепараты из клеток, тем самым определяя их химиорезистентность [49, 50]. Авторы исследования подтвердили связь между экспрессией обоих маркеров и низкой безрецидивной выживаемостью [51].

Злокачественные опухоли правой половины толстой кишки чаще развиваются из зубчатых аденом/полипов – SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp). При морфологическом анализе 5602 образцов злокачест-

венных опухолей толстой кишки, полученных при колоноскопии, в 2000–2005 гг. SSA/P составили 1,2 %, в 2014 г. – 1,4 %. При этом 86,8 % всех вариантов данных полипов как причин рака толстой кишки были расположены в правых отделах толстой кишки, чаще у женщин и пациентов старшей возрастной группы. Исследователи также отметили, что частота встречаемости рака толстой кишки в правых отделах не изменилась за последние 15 лет: 35,4 % в 2000–2004 гг. и 34,1 % в 2014 г. (p >0,05) [52].

Даже различные наследственные генетические синдромы отличаются в преимущественной локализации первичных опухолей в толстой кишке. Так, наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча) чаще поражает правые отделы, а рак на фоне семейного аденоматозного полипоза чаще развивается в левых отделах [11, 53].

По данным крупного исследования [54], включившего 1413 пациентов, мутация в гене *KRAS* чаще встречается при правосторонней локализации (29 % против 20 %; p <0,01). В другой работе (n = 1913), где в одну группу были объединены пациенты с поражением левой стороны ободочной кишки и прямой кишки, различий в частоте мутаций в гене *KRAS* по сравнению с больными с поражением правой половины обнаружено не было. Однако при сравнении опухолей правой и левой сторон ободочной кишки мутации в гене *KRAS* выявлялись чаще справа: 40 % против 28 %. При этом максимальная частота мутаций в гене *KRAS* зарегистрирована среди больных с локализацией первичной опухоли в слепой кишке и селезеночном изгибе ободочной кишки [55] (табл. 1).

Известно, что у 2/3 пациентов с мутацией в гене *BRAF* первичная опухоль локализуется в правых отделах (68 % против 32 %), тогда как при «диком» типе гена *BRAF* ситуация строго обратная [58]. Для того чтобы понять, отличается ли клиническое течение рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* в зависимости от локализации первичной опухоли, исследователями из США были сформированы следующие группы пациентов: с мутацией в гене *BRAF* и локализацией опухоли справа, с мутацией в гене *BRAF* и локализацией опухоли слева и аналогичные 2 группы – с «диким» типом гена *BRAF*. Всего в исследование были включены 120 пациентов, из них 40 – с мутацией в гене *BRAF*. При сравнении пациентов с мутацией в гене *BRAF* было выявлено, что правая локализация первичной опухоли ассоциирована с женским полом; по другим клиническим факторам различий не было выявлено. При «диком» типе гена *BRAF* и локализации первичной опухоли справа по месту локализации метастазов группы не различались. При локализации опухоли слева и наличии мутации в гене *BRAF* реже выявляли метастазы в печени (42 % против 79 %; p = 0,024), но чаще регистрировали асцит (58 % против 12 %; p = 0,0038) и метастазы по брюшине (42 % против 17 %; p = 0,1). Отметим, что независимо от мутационного статуса гена *BRAF* неизмеряемые по критериям RECIST проявления болезни были в большей степени характерны для опухолей с локализаций справа (p = 0,12) [59]. Частота встречаемости мутаций в гене *BRAF* нарастает при локализации опухоли в слепой кишке, восходящем отделе, достигает максимума при локализации в печеночном изгибе ободочной кишки, затем прогрессивно снижается и является казуистически редким событием при раке прямой кишки [55].

Отмечена связь наличия мутации в гене *BRAF* с состоянием системы репарации неспаренных оснований ДНК. При микросателлитной нестабильности (молекулярном отражении наличия дефицита системы репарации неспаренных оснований) частота мутаций в гене *BRAF* доходит до 50 %, тогда как при микросателлитной стабильности присутствие мутаций в гене – событие редкое [60]. При этом только в последнем случае наличие мутации в гене *BRAF* ассоциировано

Таблица 1. *Частота возникновения мутаций в генах KRAS, BRAF, дефицита системы репарации неспаренных оснований (dMMR)*
Table 1. *Rate of mutations in the KRAS, BRAF genes, deficient mismatch repair (dMMR) system*

Исследование Study	Число пациентов, n Number of patients, n	Правые отделы, % Right side, %			Левые отделы, % Left side, %		
		mKRAS	mBRAF	dMRR	mKRAS	mBRAF	dMRR
J. Tajeb и соавт. [22]*	1869	56,6	19,7	–	46,2	5,7	–
W.S. Samowitz и соавт. [54]	1413	36,0	–	–	26,8	–	–
G. Hutchins и соавт. [55]	1913	40,0	17,0	26,0	28,0	2,0	3,0
J. Peng и соавт. [56]	400	62,5	10,5	19,8	41,7	3,4	6,6
F.A. Sinicrope и соавт. [57]	832	45,7	21,0	12,3	35,9	4,7	4,6

**«Дикий» тип гена RAS.*
**Wild type RAS.*

с низкими показателями выживаемости на ранних стадиях заболевания [61, 62].

Пациенты с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности имеют отличающие их фенотипические характеристики: проксимальная локализация первичной опухоли, низкая дифференцировка, муцинозный гистологический тип, выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, большая частота диплоидий и редкость потери гетерозиготности длинного плеча 18-й хромосомы [63].

Различия в выживаемости пациентов при локализации опухоли справа трудно связать только с мутацией в гене *BRAF* или наличием микросателлитной нестабильности. Такие отличия возможно объяснить обогащением популяции больных с правой локализацией опухоли с так называемым *BRAF*-подобным фенотипом или CIMP$^+$ фенотипом [64].

Метаболические нарушения

Выше нами указывалось на метаболические различия в опухолевых клетках правой и левой половины толстой кишки, ассоциированные с гликолизом [6]. F. Grazisno и соавт. также подчеркивают отличия и в окислительно-восстановительном балансе между опухолями различной локализации. Внимание исследователей уделяется миелопероксидазе – ферменту, превращающему пероксид водорода (H_2O_2) в гипогалоидные кислоты и участвующему в поддержании воспалительных изменений в стенке толстой кишки. S. Mancini и соавт. отметили высокую концентрацию миелопероксидазы в слизистой оболочке толстой кишки при поражении опухолью левых отделов, что проявилось значимым повышением концентрации метаболитов активных форм кислорода в крови пациентов. Однако полученные находки несколько противоречат имеющимся клиническим данным, в которых при опухолях правых отделов толстой кишки чаще отмечаются воспалительные явления и инфильтрация лимфоцитами опухоли [65]. Аналогично и у здоровых добровольцев в правых отделах толстой кишки лимфоцитарная инфильтрация стенки кишки была выше, чем в левых [66]. Авторы статьи пришли к выводу, что такая активность миелопероксидазы в левых отделах отражает более выраженное поражение слизистой оболочки при наличии опухоли [67].

Различия в хирургии раннего рака толстой кишки в зависимости от его локализации

При ретроспективной оценке числа удаленных лимфатических узлов при ранних стадиях заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли отмечено, что при выполнении правосторонней гемиколэктомии число удаленных лимфатических узлов было больше, чем при операциях на левой половине ободочной кишки и прямой кишке: 21 против 13 и против 15 соответственно ($p = 0,012$). Также и число лимфатических узлов с метастазами было больше при правосторонних опухолях ($p < 0,01$) [69]. Об аналогичных находках сообщается и в других ретроспективных исследованиях [30, 69–76]. Возможно, это связано с особенностями эмбрионального развития отделов толстой кишки или наличием различий в длине брыжейки и сосудистого пучка [1, 77]. Таким образом, и стадирование заболевания при локализации опухоли в правых отделах толстой кишки при ранних стадиях проводится более тщательно.

В нескольких исследованиях выявлено, что опухоли с поражением проксимальных отделов толстой кишки чаще имеют большие размеры и перифокальное воспаление, особенно при наличии микросателлитной нестабильности. Это может являться причиной и большего числа случаев периоперационных осложнений. Так, в исследовании M. Mik и соавт. частота несостоятельности анастомоза и повторных операций в группе правосторонних опухолей составила 5,6 и 10,8 % соответственно, тогда как при локализации опухоли слева – 2,3 и 5,7 % соответственно ($p = 0,053$ и 0,037 соответственно). В то же время число экстренных операций, связанных с осложненным течением заболевания, было выше при опухолях с локализацией в левых отделах кишки – 8,5 % против 17 % ($p = 0,006$) [31].

Большие размеры первичной опухоли справа, возможно, объясняются преимущественным плоскостным ее ростом и большим просветом кишки в проксимальных отделах и, соответственно, более длительным временем бессимптомного течения болезни. Более широкий просвет правых отделов толстой кишки и более жидкий характер кишечного содержимого определяют и меньшее число случаев ургентных вмешательств в данной группе пациентов [30, 78].

Некоторые исследователи сообщают об увеличении доли больных с коморбидностью при локализации опухоли в правых отделах и большем числе пациентов с III степенью риска по шкале оценки состояния пациента Американской ассоциации анестезиологов (ASA) [79]. Однако такие находки подтверждаются не во всех работах [31].

Эффективность антиангиогенной терапии

При комбинированном лечении химиопрепаратами и бевацизумабом в ретроспективных работах отмечены различия в показателях медианы общей выживаемости между пациентами с локализацией опухоли в правых отделах, левых отделах ободочной кишки и прямой кишке: 18,2; 23,6 и 26,2 мес соответственно ($p = 0,0004$) [80]. К выводу об эффективности добавления бевацизумаба к химиотерапии преимущественно у больных с поражением сигмовидной и прямой кишки по результатам ретроспективного анализа пришли и M.K. Boisen и соавт. [81]. Но данные различия связаны с прогностическим, а не предиктивным значени-

ем локализации опухоли. Так, поданализ 2 проспективных рандомизированных исследований III фазы по сравнению химиотерапии и комбинации химиотерапии и бевацизумаба (NO16966 и AVF2107g) подтвердил значимое улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (в исследовании AVF2107g, но не в исследовании NO16966) при добавлении бевацизумаба вне зависимости от локализации первичной опухоли [82]. Результаты исследования MAVERICC также показали, что выживаемость без прогрессирования при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки была выше среди пациентов, которым проводилась терапия 1-й линии FOLFIRI + бевацизумаб против FOLFOX + бевацизумаб, тогда как при поражении первичной опухолью правой половины кишки различий в зависимости от режима лечения получено не было [83].

При поданализе исследования CAIRO3 (сравнение эффективности поддерживающей терапии капецитабин + бевацизумаб против наблюдения) не у всех пациентов были доступны данные по локализации первичной опухоли. Тем не менее поддерживающая химиотерапия (капецитабин + бевацизумаб) была в одинаковой степени эффективна для пациентов с локализацией первичной опухоли как в проксимальных, так и в дистальных отделах. Это положительное влияние поддерживающей химиотерапии наблюдалось в отношении всех критериев эффективности, за исключением общей выживаемости для пациентов с локализацией опухоли слева. Так как мутационный статус генов *RAS* и *BRAF* также не был известен у всех больных, не удалось проследить ассоциацию локализации опухоли и мутационного статуса с показателями выживаемости, хотя это было бы интересно, потому что в данном исследовании было выявлено, что при наличии мутаций в генах *KRAS* поддерживающая терапия была неэффективной в отношении общей выживаемости (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,30; $p = 0,867$) [84].

Локализация первичной опухоли не влияла на эффективность и других препаратов с антиангиогенной активностью – афлиберцепта и рамуцирумаба – в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии (исследования VELOUR и RAISE) [85, 86] и регорафениба в 3–4-й линиях [87].

Эффективность терапии анти-EGFR-антителами

K.H. Chen и соавт. одними из первых обнаружили предикторное значение локализации первичной опухоли в отношении эффективности терапии анти-EGFR-антителами. Среди 969 больных метастатическим раком толстой кишки с «диким» типом гена *KRAS*, которым проводилась терапия цетуксимабом, по результатам многофакторного анализа выживаемость без прогрессирования (ОР 1,32; $p = 0,0072$) и общая выживаемость (ОР 1,45; $p = 0,0003$) были ниже в группе с локализацией первичной опухоли справа [88]. Аналогично и в исследованиях R. Moretto и соавт. и F. Wang и соавт. не зарегистрировано преимуществ монотерапии цетуксимабом у больных метастатическим правосторонним раком толстой кишки с «диким» типом генов *RAS* и *BRAF* ($p < 0,001$) (табл. 2) [89, 90].

В дальнейшем исследователи стали проводить поданализы проспективно проведенных исследований с анти-EGFR-антителами при раке толстой кишки для того, чтобы подтвердить найденные отличия. При изучении взаимосвязи эффективности монотерапии цетуксимабом при «диком» типе гена *KRAS* и локализации опухоли в исследовании NCIC CO.17 отмечен выигрыш в выживаемости без прогрессирования при добавлении цетуксимаба к наилучшему поддерживающему лечению только в группе пациентов с локализацией первичной опухоли слева (медиана выживаемости без прогрессирования 5,4 мес против 1,8 мес; ОР 0,28; $p < 0,001$); антитело не показало достаточную эффективность при поражении опухолью правых отделов (медиана выживаемости без прогрессирования 1,9 мес против 1,9 мес; ОР 0,73; $p = 0,26$). Статистическая значимость влияния признака на эффективность терапии была доказана ($p_{for\ interaction} < 0,002$). Следует отметить, что в данном исследовании локализация опухоли не имела прогностического значения [91].

При изучении эффективности добавления панитумумаба к режиму FOLFIRI во 2-й линии терапии (исследование 20050181) анти-EGFR-антитело было максимально эффективно в подгруппе пациентов с поражением левой половины толстой кишки: медиана общей выживаемости составила 20,1 мес против 16,6 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 8,0 мес против 5,8 мес, объективный эффект – 49,7 % против 13,2 % ($p < 0,05$ для объективного эффекта). При локализации первичной опухоли в проксимальных отделах значимых различий в критериях эффективности от добавления панитумумаба к режиму FOLFIRI получено не было (см. табл. 2) [94, 95].

Проведен поданализ исследований по изучению эффективности добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии в 1-й линии лечения в зависимости от локализации первичной опухоли. Так, по результатам проспективного рандомизированного исследования CRYSTAL (FOLFIRI против FOLFIRI + цетуксимаб), даже при изучении наиболее чувствительной к цетуксимабу популяции пациентов («дикий» тип генов *RAS*) моноклональное антитело не улучшало ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость в группе пациентов с правосторонней локализацией опухоли (медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,1 мес в группе химиотерапии против 8,1 мес в группе комбинированного лечения; ОР 0,87; $p = 0,66$; общей выживаемости – 15,0 мес против 18,1 мес; ОР 1,08; $p = 0,76$). Однако при поражении опухолью левых отделов толстой кишки эффектив-

Таблица 2. *Эффективность добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии или наилучшему поддерживающему лечению в зависимости от локализации первичной опухоли*

Table 2. *Effectiveness of addition of anti-EGFR-antibodies to chemotherapy or best maintenance therapy depending on primary tumor localization*

Исследование Study	Дизайн исследования Study design	Число пациентов, *n* Number of patients, *n*	Объективный эффект, % Objective response, %		Выживаемость без прогрессирования (медиана), мес Progression-free survival (median), months		Общая выживаемость (медиана), мес Overall survival (median), months	
			Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side
K.H. Chen и соавт. (ретроспективное, 3-я линия, *wtKRAS*) [89] K.H. Chen et al. (retrospective, 3rd line, *wtKRAS*) [89]	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab	961	–	–	2,75	4,59*	8,07	12,62*
R. Moretto и соавт. (*wtRAS*) [90] R. Moretto et al. (*wtRAS*) [90]	Монотерапия цетуксимабом Cetuximab monotherapy	75	0	40,0*	2,3	6,6*	6,0	15,3*
F. Wang и соавт. (ретроспективное, 1-я линия, *wtKRAS*) [91] F. Wang et al. (retrospective, 1st line, *wtKRAS*) [91]	Химиотерапия Chemotherapy	107	26,3	28,6	5,7	6,2	19,8	20,1
	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab		36,4	49,4*	5,6	9,1*	25,1	28,9*
F. Wang и соавт. (ретроспективное, 2-я линия, *wtKRAS*) [91] F. Wang et al. (retrospective, 2nd line, *wtKRAS*) [91]	Химиотерапия Chemotherapy	93	11,4	10,2	4,2	3,5	13,0	12,4
	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab		7,1	23,5	3,3	4,2	13,4	17,1*
S.Y. Brule и соавт. (*wtKRAS*) [92] S.Y. Brule et al. (*wtKRAS*) [92]	Цетуксимаб Cetuximab	399	–	–	1,9	5,4*	6,2	10,1*
	Наилучшая поддерживающая терапия best maintenance therapy		–	–	1,9	1,8	3,5	4,8
J.F. Seligmann и соавт. (2-я линия, *wtKRAS*) [96] J.F. Seligmann et al. (2nd line, *wtKRAS*) [96]	Иринотекан Irinotecan	685	–	–	$p_{for\ interaction}$ 0.13		$p_{for\ interaction}$ 0.35	
	Иринотекан + панитумумаб Irinotecan + panitumumab		–	–				
D. Arnold и соавт. (CRYSTAL: 1-я линия, *wtRAS*) [97] D. Arnold et al. (CRYSTAL: 1st line, *wtRAS*) [97]	Folfiri	364	33,3	40,6	7,1	8,9	15,0	21,7
	Folfiri + цетуксимаб Folfiri + cetuximab		42,4	72,5*	8,1	12,0*	18,5	28,7*
D. Arnold и соавт. (PRIME: 1-я линия, *wtRAS*) [97] D. Arnold et al. (PRIME: 1st line, *wtRAS*) [97]	Folfox	416	34,8	52,6	7,0	9,2	11,1	23,6
	Folfox + панитумумаб Folfox + panitumumab		42,1	67,9	7,5	12,9*	15,4	30,3*
N. Boeckx и соавт. (2-я линия, *wtRAS*) [94] N. Boeckx et al. (2nd line, *wtRAS*) [94]	Folfiri	368	2,6	13,2	2,4	5,8	8,1	16,6
	Folfiri + панитумумаб Folfiri + panitumumab		13,3	49,7*	4,8	8,0	10,3	20,1

**Статистически значимые различия.*
**Statistically significant differences.*

ность добавления цетуксимаба была неоспоримой: медиана выживаемости без прогрессирования – 8,9 мес против 12,0 мес (ОР 0,5; p <0,001), медиана общей выживаемости – 28,7 мес против 21,7 мес (ОР 0,65; p = 0,002). В то же время частота объективных ответов была всегда выше в группе цетуксимаба независимо от локализации первичной опухоли: справа – 42,4 % против 33,3 % (p = 0,43), слева – 66,3 % против 38,6 % (p <0,001) [96].

Несколько отличаются от других результаты исследования PICCOLO – сравнения комбинации иринотекана с панитумумабом и иринотекана в монорежиме во 2–3-й линиях терапии среди пациентов с «диким» типом гена *KRAS*. Отмечено незначимое улучшение выживаемости без прогрессирования от добавления панитумумаба независимо от локализации первичной опухоли. Тем не менее имелась тенденция по влиянию локализации опухоли на эффективность панитумумаба в отношении выживаемости без прогрессирования ($p_{for\ interaction}$ = 0,13) [92] (см. табл. 2).

Наличие большого числа работ по изучению зависимости эффективности анти-EGFR-антител от локализации первичной опухоли при метастатическом раке толстой кишки определило необходимость выполнения метаанализа. Авторы метаанализа проспективных исследований III фазы (CRYSTAL, PRIME) по изучению добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии в 1-й линии подтвердили, что цетуксимаб или панитумумаб значимо снижают риск прогрессирования и смерти только при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки: ОР 0,69; p <0,0001 и ОР 0,62; p = 0,0068 соответственно. В то же время значимого эффекта от добавления анти-EGFR-антител к химиотерапии в 1-й линии при локализации первичной опухоли справа не отмечено: ОР 0,96; p = 0,802 для цетуксимаба и ОР 0,82; p = 0,307 для панитумумаба. При этом частота объективного эффекта от добавления анти-EGFR-антител была выше независимо от локализации опухоли: ОР 2,69; p = 0,007 при локализации опухоли слева и ОР 1,42; p = 0,253 справа [97]. Добавление к этим данным результатов исследования 20050181 (2-я линия) значимо не изменило результаты метаанализа [93].

В исследовании CALGB/SWOG 80405 выявлено влияние локализации первичной опухоли не только на прогноз заболевания, но и на эффективность комбинации химиотерапии с тем или иным таргетным препаратом. Так, при «диком» типе генов *RAS* добавление цетуксимаба к химиотерапии в 1-й линии было эффективнее бевацизумаба при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки: медиана продолжительности жизни составила 39,3 мес против 32,6 мес. Тогда как при поражении опухолью правых отделов цетуксимаб значимо проигрывал бевацизумабу: 13,7 мес против 29,2 мес. Не отмечено зависимости между чувствительностью опухоли к тому или иному режиму химиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI) и локализацией первичной опухоли [98]. По результатам 2 других рандомизированных проспективных исследований сравнения бевацизумаба и анти-EGFR-антител (FIRE3 и PEAK) получены аналогичные данные в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В исследовании FIRE3, где проводили сравнение режимов FOLFIRI + цетуксимаб и FOLFIRI + бевацизумаб в рамках исследования III фазы, цетуксимаб значимо улучшал общую выживаемость только при локализации опухоли в левых отделах [96]. В исследовании PEAK (исследование II фазы по сравнению комбинации панитумумаба или бевацизумаба с FOLFOX в 1-й линии) анти-EGFR-антитело значимо улучшило выживаемость без прогрессирования в подгруппе больных с левосторонними опухолями (табл. 3) [99].

Решению вопроса о том, что лучше назначать в 1-й линии терапии метастатического рака толстой кишки с «диким» типом гена *RAS* – анти-EGFR-антитела или бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, был посвящен отдельный раздел упомянутого выше метаанализа. Оказалось, что химиотерапия с анти-EGFR-антителами, по результатам совокупного анализа 3 исследований (CALGB/SWOG 80405, FIRE3 и PEAK), значимо снижала риск смерти и прогрессирования в группе пациентов с локализацией опухоли слева: ОР 0,71; p = 0,0003 и ОР 0,86; p = 0,08 соответственно. Тогда как при локализации опухоли справа улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования отмечено в пользу бевацизумаба: ОР 1,3; p = 0,08 и ОР 1,53; p = 0,003 соответственно. В то же время вероятность достижения объективного эффекта от добавления анти-EGFR-антител была выше независимо от локализации опухоли: RE 1,49; p = 0,002 при локализации опухоли слева и RE 1,2; p = 0,432 справа [97].

Следует отметить, что имеется и ряд негативных моментов в интерпретации проведенных метаанализов. Так, только у 37,5 % пациентов из рандомизированных исследований, вошедших в анализ, были известны данные по мутационному статусу генов *RAS*, в большинстве работ статус гена *BRAF* был неизвестен, применялись различные режимы химиотерапии. Необходимо учитывать и отсутствие первичной стратификации больных по локализации первичной опухоли в толстой кишке, которое ведет к дисбалансу сравниваемых групп по ряду прогностических факторов. Конечно же, и общее число пациентов с поражением опухолью правой половины толстой кишки было небольшим. Это, вероятно, и определило, что в большинстве работ показатель значимости влияния ($p_{for\ interaction}$) локализации первичной опухоли на эффективность терапии моноклональными антителами к EGFR был более 0,05 [93]. Кроме того, в основе различий, вероятно, лежат молекулярные нарушения, свойственные опухолям

Таблица 3. *Эффективность добавления анти-EGFR-антител или бевацизумаба к химиотерапии в зависимости от локализации первичной опухоли (1-я линия, wtRAS [93])*

Table 3. *Effectiveness of addition of anti-EGFR-antibodies or bevacizumab to chemotherapy depending on primary tumor localization (1st line, wtRAS, according to [97])*

Исследование Study	Дизайн исследования Study design	Число пациентов, *n* Number of patients, *n*	Объективный эффект, % Objective response, %		Выживаемость без прогрессирования (медиана), мес Progression-free survival (median), months		Общая выживаемость (медиана), мес Overall survival (median), months	
			Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side	Правая половина Right side	Левая половина Left side
CALGB 80405	Химиотерапия + бевацизумаб Chemotherapy + bevacizumab	474	39,7	57,9	10,2	11,2	29,2	32,6
	Химиотерапия + цетуксимаб Chemotherapy + cetuximab		42,3	69,4*	7,5*	12,7	13,7*	39,3*
FIRE3	FOLFIRI + бевацизумаб FOLFIRI + bevacizumab	394	50,0	61,6	9,0	10,7	23,0	28,0
	FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab		52,6	68,6	7,6	10,7	18,3	38,3*
PEAK	FOLFIRI + бевацизумаб FOLFIRI + bevacizumab	143	50,0	57,4	12,6	11,5	23,3	32,0
	FOLFIRI + цетуксимаб FOLFIRI + cetuximab		63,6	64,2	10,3	14,6*	22,5	43,4

**Статистически значимые различия.*
**Statistically significant differences.*

правой половины, где чаще встречается мутация в гене *BRAF* и CIMP-фенотип, ниже экспрессия лигандов к рецепторам EGFR (EREG и AREG), что ассоциировано с низкой эффективностью терапии моноклональными анти-EGFR-антителами [16].

Практические рекомендации

При разработке клинических рекомендаций не всегда удается опираться на данные с высокой доказательной базой. Поэтому эксперты при их создании вынуждены учитывать и результаты ретроспективных работ, поданализов проспективных исследований, косвенного сравнения результатов различных исследований или даже серий клинических наблюдений. Примером этому может служить выделение резектабельных метастазов рака толстой кишки в печени и легких [100], а также таких критериев эффективности лечения, как степень ответа опухоли на терапию и достижение раннего уменьшения размеров метастазов [101], выбор системной терапии при мутации в гене *BRAF*, основанный на результатах лечения <30 больных [102].

Если рассматривать популяцию пациентов с неоперабельными метастазами рака толстой кишки, то на 1-м этапе выбор терапии будет определяться функциональным статусом больного. При тяжелом состоянии пациента (ECOG 4) рекомендуется проведение симптоматической терапии. При состоянии средней степени тяжести (ECOG 2–3) и способности перенести химиотерапию можно назначить монотерапию фторпиримидинами или их комбинацию с бевацизумабом, монотерапию моноклональными анти-EGFR-антителами при отсутствии мутации в генах *RAS*, *BRAF*, локализации первичной опухоли слева или дуплеты химиотерапии в редуцированных дозах [103].

Труднее подобрать таргетный агент для пациентов в удовлетворительном состоянии. В данном случае

выбор терапии основывается не только на мутационном статусе генов *RAS* и *BRAF* в опухоли. К настоящему времени проведены 3 рандомизированных исследования сравнения комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом или моноклональными анти-EGFR-антителами при отсутствии мутаций в гене *RAS*. Метаанализ этих исследований показал, что добавление панитумумаба или цетуксимаба к химиотерапии ассоциировано со статистически значимым повышением частоты объективных ответов и увеличением продолжительности жизни, но не выживаемости без прогрессирования [104]. Также отмечено, что назначение комбинаций с анти-EGFR-антителами приводит к более значимому уменьшению проявлений болезни, которое наступает раньше, чем на комбинациях с бевацизумабом [101, 105]. Данное наблюдение послужило основой к рекомендации применения комбинации моноклональных анти-EGFR-антител с химиотерапией в 1-й линии при «диком» типе генов *RAS* в случаях необходимости быстрого уменьшения размеров опухоли, т. е. в целях циторедукции (например, при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки). В клинических ситуациях, когда требуется достижение лишь контроля болезни, химиотерапевт вправе выбрать между 2 равнозначными режимами – с бевацизумабом или моноклональными анти-EGFR-антителами.

Сумятицу в такой логичный алгоритм выбора таргетного препарата в 1-й линии лечения внесли результаты исследований по ассоциации эффективности применения анти-EGFR-антител и локализации первичной опухоли в толстой кишке. Таким образом, алгоритм действий, по нашему мнению, несколько меняется, если мы говорим о пациенте с «диким» типом генов *RAS* и *BRAF*.

1. При локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки и неоперабельных метастазах – преимущество в выборе таргетного агента в 1-й линии остается за анти-EGFR-антителами независимо от цели лечения. Во 2-й и последующих линиях – ситуация та же, если ранее пациент не получал цетуксимаб или панитумумаб.

2. При локализации первичной опухоли в правых отделах толстой кишки и неоперабельных метастазах выбор лечения определяется целью терапии:

- при необходимости контроля болезни оптимальной будет комбинация бевацизумаба с химиотерапией;
- при необходимости циторедукции (потенциально операбельные метастазы, выраженный объем опухолевого поражения – необходимость достижения быстрого уменьшения опухоли) оптимальным лечением в 1-й линии будет комбинация FOLFOXIRI ± бевацизумаб или химиотерапия + анти-EGFR-антитела;
- если речь идет о 2-й и последующих линиях лечения, анти-EGFR-антитела малоэффективны. Последний вывод, однако, нельзя рассматривать как заключительное решение, так как мы должны учитывать и возможное влияние на общую выживаемость последовательности назначения моноклональных антител.

Заключение

Описанные отличия опухолей в зависимости от локализации действительно меняют клиническую практику онколога. Однако еще раз подчеркнем, что указанные рекомендации основываются на поданализах данных проспективных исследований и условиях ограниченного доступа наших пациентов к современной терапии. И только после подтверждения в проспективных работах полученных результатов можно будет четко дифференцировать назначение анти-EGFR-антител.

Литература / References

1. Benedix F., Schmidt U., Mroczkowski P. et al. Colon carcinoma – classification into right and left sided cancer or according to colonic subside? Analysis of 29,568 patients. Eur J Surg Oncol 2011;37(2):134–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.12.004.
2. Bufill J.A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. Ann Intern Med 1990;113(10):779–88. PMID: 2240880.
3. Benedix F., Kube R., Meyer F. et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum 2010;53(1):57–64. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4.
4. Konopke R., Distler M., Ludwig S., Kersting S. Location of liver metastases reflects the side of the primary colorectal carcinoma. Scand J Gastroenterol 2008;43(2):192–5. DOI: 10.1080/00365520701677755. PMID: 17918001.
5. Teixeira Y., Lima J.M., Souza M.L. et al. Human DNA quantification in the stools of patients with colorectal cancer. Arq Gastroenterol 2015;52(4):293–8. DOI: 10.1590/S0004-28032015000400008. PMID: 26840470.
6. Graziano F., Ruzzo A., Giacomini E. et al. Glycolysis gene expression analysis and selective metabolic advantage in the clinical progression of colorectal cancer. Pharmacogenomics J 2017;17(3):258–64. DOI: 10.1038/tpj.2016.13.
7. Xu S.Z., Ding Z.J., Zhang S.F. et al. Propensity score matching-based analysis of short-term outcomes of Laparoscopic-assisted Natural Orifice Specimen Extraction for left colorectal cancer radical resection. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2016;96(20):1578–81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.007.
8. Tie J., Gibbs P., Lipton L. et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF (V600E) mutation.

Int J Cancer 2011;128(9):2075–84. DOI: 10.1002/ijc.25555.
9. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015;21(11):1350–6. DOI: 10.1038/nm.3967.
10. Maus M.K., Hanna D.L., Stephens C.L. et al. Distinct gene expression profiles of proximal and distal colorectal cancer: implications for cytotoxic and targeted therapy. Pharmacogenomics J 2015;15(4):354–62. DOI: 10.1038/tpj.2014.73.
11. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? Int J Cancer 2002;101(5):403–8. DOI: 10.1002/ijc.10635. PMID: 12216066.
12. Glebov O.K., Rodriguez L.M., Nakahara K. et al. Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(8):755–62. PMID: 12917207.
13. Birkenkamp-Demtroder K., Olesen S.H., Sorensen F.B. et al. Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. Gut 2005;54(3):374–84. DOI: 10.1136/gut.2003.036848. PMID: 15710986.
14. Yamauchi M., Morikawa T., Kuchiba A. et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. Gut 2012;61(6):847–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300865.
15. Missiaglia E., Jacobs B., D'Ario G. et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. Ann Oncol 2014;25(10):1995–2001. DOI: 10.1093/annonc/mdu275.
16. Lee M., Advani S., Morris J. et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (αEGFR) therapy. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):3506–3506.
17. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z. et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34(6):573–80. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
18. Baxter N.N., Goldwasser M.A., Paszat L.F. et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. Ann Intern Med 2009;150(1):1–8. PMID: 19075198.
19. Brenner H., Hoffmeister M., Arndt V. et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. J Natl Cancer Inst 2010;102(2):89–95. DOI: 10.1093/jnci/djp436.
20. Yang J., Du X.L., Li S.T. et al. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. PLoS One 2016;11(12):e0167540. DOI: 10.1371/journal.pone.0167540.
21. Meguid R.A., Slidell M.B., Wolfgang C.L. et al. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? Ann Surg Oncol 2008;15(9):2388–94. DOI: 10.1245/s10434-008-0015-y.
22. Weiss J.M., Pfau P.R., O'Connor E.S. et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results. Medicare data. J Clin Oncol 2011;29(33):4401–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4414.
23. Taieb J., Kourie H.R., Emile J.-F. et al. Association of prognostic value of primary tumor location in stage III colon cancer with RAS and BRAF mutational status. J Clin Oncol 2017;35(15 suppl):3515–3515. PMID: 26705231.
24. Wang M.J., Ping J., Li Y. et al. Prognostic significance and molecular features of colorectal mucinous adenocarcinomas: a strobe-compliant study. Medicine 2015; 94(51):e2350. DOI: 10.1097/MD.0000000000002350.
25. Tarantino I., Huttner F.J., Warschkow R. et al. Prognostic Relevance of Mucinous Subtype in a Population-based Propensity Score Analysis of 40,083 Rectal Cancer Patients. Ann Surg Oncol 2016;23(5):1576–86. DOI: 10.1245/s10434-015-5029-7.
26. Huh J.W., Kim H.C., Kim S.H. et al. Mismatch repair system and p53 expression in patients with T1 and T2 colorectal cancer: predictive role of lymph node metastasis and survival. J Surg Oncol 2014;109(8):848–52.
27. Saltzstein S.L., Behling C.A. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subside of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. J Clin Gastroenterol 2007;41(2):173–7. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225550.26751.6a. PMID: 17245216.
28. Benedix F., Meyer F., Kube R. et al. Rightand left-sided colonic cancer – different tumour entities. Zentralbl Chir 2010;135(4):312–7. DOI: 10.1055/s-0030-1247471.
29. Jess P., Hansen I.O., Gamborg M. et al. A nationwide Danish cohort study challenging the categorization into right-sided and left-sided colon cancer. BMJ Open 2013;3. pii: e002608.. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002608.
30. Christodoulidis G., Spyridakis M., Symeonidis D. et al. Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival. Tech Coloproctol 2010;14:S45–7. DOI: 10.1007/s10151-010-0622-z.
31. Mik M., Berut M., Dziki L. et al. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. Arch Med Sci 2017;13(1):157–62. DOI: 10.5114/aoms.2016.58596.
32. Brenner H., Altenhofen L., Katalinic A. et al. Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. Am J Epidemiol 2011;174(10):1140–6. DOI: 10.1093/aje/kwr188.
33. Singh H., Nugent Z., Demers A.A., Bernstein C.N. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. Am J Gastroenterol 2010;105(12):2588–96. DOI: 10.1038/ajg.2010.390.
34. Tarraga Lopez P.J., Albero J.S., Rodriguez-Montes J.A. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. Clin Med Ins Gastroenterol 2014;7:33–46. DOI: 10.4137/CGast.S14039.
35. Steffen A., Weber M.F., Roder D.M., Banks E. Colorectal cancer screening and subsequent incidence of colorectal cancer: results from the 45 and Up Study. Med J Aust 2014;201(9):523–7. PMID: 25358576.
36. Agesen T.H., Sveen A., Merok M.A. et al. ColoGuideEx: a robust gene classifier specific for stage II colorectal cancer prognosis. Gut 2012;1(11):1560–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301179. PMID: 22213796.
37. De Kort S., Simons C.C., van den Brandt P.A. et al. Diabetes mellitus type 2 and subsite-specific colorectal cancer risk in men and women: results from the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28(8):896–903. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000626.
38. Nayani R., Ashktorab H., Brim H., Laiyemo A.O. Genetic Basis for Colorectal Cancer Disparities. Curr Colorectal Cancer Rep 2015;11(6):408–13. DOI: 10.1007/s11888-015-0302-5. PMID: 26997937.
39. Gao Z., Guo B., Gao R. et al. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. Front Microbiol 2015;6:20. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020.
40. Sears C.L., Geis A.L., Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. J Clin Invest 2014;124(10):4166–72. DOI: 10.1172/JCI72334.
41. Hwang S., Gwon S.Y., Kim M.S. et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Induces IL-8 Secretion in HT29/C1 Cells through Disruption of E-cadherin Junctions. Immune

Netw 2013;13(5):213–7. DOI: 10.4110/in.2013.13.5.213.
42. Wu S., Powell J., Mathioudakis N. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 through mitogen-activated protein kinases and a tyrosine kinase-regulated nuclear factor-kappa B pathway. Infect Immun 2004;72(10):5832–9. DOI: 10.1128/IAI.72.10.5832-5839.2004. PMID: 15385484.
43. Sanfilippo L., Li C.K., Seth R. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces the expression of IL-8 and transforming growth factor-beta (TGF-beta) by human colonic epithelial cells. Clin Exp Immunol 2000;119(3):456–63. PMID: 10691917.
44. Purcell R.V., Pearson J., Aitchison A. et al. Colonization with enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. PloS One 2017;12(2):e0171602. DOI: 10.1371/journal.pone.0171602.
45. Boleij A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C. et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. Clin Infect Dis 2015;60(2):208–15. DOI: 10.1093/cid/ciu787.
46. Viljoen K.S., Dakshinamurthy A., Goldberg P., Blackburn J.M. Quantitative profiling of colorectal cancerassociated bacteria reveals associations between *fusobacterium* spp., enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. PloS One 2015;10(3):e0119462. DOI: 10.1371/journal.pone.0119462.
47. Dejea C.M., Wick E.C., Hechenbleikner E.M. et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(51):18321–6. DOI: 10.1073/pnas.1406199111.
48. LaPointe L.C., Dunne R., Brown G.S. et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. Physiol Genomics 2008;33(1):50–64. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00185.2006. PMID: 18056783.
49. Mao Q., Unadkat J.D. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport-an update. AAPS J 2015;17(1):65–82. DOI: 10.1208/s12248-014-9668-6.
50. Kosaka T., Mikami S., Yoshimine S. et al. The prognostic significance of OCT4 expression in patients with prostate cancer. Hum Pathol 2016;51:1–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.12.008.
51. Hu J., Li J., Yue X. et al. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. Oncotarget 2017;8(17):28463–70.
52. Yang J.F., Noffsinger A.E., Agrawal D., Yang Q.-H. Colorectal cancer anatomic distribution patterns remain the same after sessile serrated adenoma/polyp considered cancer precursor: a 9-year comparison study from community-based endoscopy centers. J Gastrointest Oncol 2016;7(6):917–23. DOI: 10.21037/jgo.2016.07.02.
53. Kim S.E., Paik H.Y., Yoon H. et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol 2015;21(17):5167–75. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5167.
54. Samowitz W.S., Curtin K., Schaffer D. et al. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1193–7. PMID: 11097226.
55. Hutchins G., Southward K., Handley K. et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1261–70. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366.
56. Peng J., Huang D., Poston G. et al. The molecular heterogeneity of sporadic colorectal cancer with different tumor sites in Chinese patients. Oncotarget 2017;8(30):49076–83. DOI: 10.18632/oncotarget.16176.
57. Sinicrope F.A., Shi Q., Allegra C.J. et al. Association of DNA Mismatch Repair and Mutations in BRAF and KRAS With Survival After Recurrence in Stage III Colon Cancers: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2017;3(4):472–80. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5469.
58. Tran B., Kopetz S., Tie J. et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer 2011;117(20):4623–32. DOI: 10.1002/cncr.26086.
59. Atreya C.E., Greene C., McWhirter R.M. et al. Differential Radiographic Appearance of BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Patients Matched by Primary Tumor Location. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(12):1536–43. PMID: 27956538.
60. Wang L., Cunningham J.M., Winters J.L. et al. BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. Cancer Res 2003;63:5209–5212. PMID: 28748988.
61. Roth A., Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2009;28(3):466–74. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3452.
62. Roth A., Klingbiel D., Yan P. et al. Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II–III colon cancer (CC): results of the translational study of PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28(Suppl):5248–57.
63. Tejpar S. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(6):1071–87. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.002. PMID: 18070704.
64. Popovici V., Budinska E., Tejpar S. et al. Identification of a poor-prognosis BRAF-mutant-like population of patients with colon cancer. J Clin Oncol 2012;30:1288–95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.5814.
65. Paski S.C., Wightman R., Robert M.E. et al. The importance of recognizing increased cecal inflammation in health and avoiding the misdiagnosis of nonspecific colitis. Am J Gastroenterol 2007;102(10):2294–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01389.x. PMID: 17608777.
66. Kirby J.A., Bone M., Robertson H. et al. The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum. J Clin Pathol 2003;56(2):158. PMID: 12560402.
67. Mancini S., Mariani F., Sena P. et al. Myeloperoxidase expression in human colonic mucosa is related to systemic oxidative balance in healthy subjects. Redox Rep 2017:1–9. DOI: 10.1080/13510002.2016.1277049.
68. Vather R., Sammour T., Kahokehr A. et al. Lymph node evaluation and long-term survival in stage II and stage III colon cancer: a national study. Ann Surg Oncol 2008;16(3):585–93. DOI: 10.1245/s10434-008-0265-8.
69. Moro-Valdezate D., Pla-Martí V., Martín-Arévalo J. et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer? Colorectal Dis 2013;15(10):1257–66. DOI: 10.1111/codi.12424.
70. Fan L., Levy M., Aguilar C.E. et al. Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes? Colorectal Dis 2011;13(12):1377–83. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02472.x.
71. Gonsalves W.I., Kanuri S., Tashi T. et al. Clinicopathologic factors associated with lymph node retrieval in resectable colon cancer: a veterans' affairs central cancer registry (VACCR) database analysis. J Surg Oncol 2011;104(6):667–71. DOI: 10.1002/jso.21886.
72. Kuo Y.-H., Lee K.-F., Chin C.-C. et al. Does body mass index impact the number of LNs harvested and influence long-term

survival rate in patients with stage III colon cancer? Int J Colorectal Dis 2012;27(12):1625–35. DOI: 10.1007/s00384-012-1496-5.
73. Chou J.F., Row D., Gonen M. et al. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. Cancer 2010;116(11):2560–70. DOI: 10.1002/cncr.25032.
74. Kim Y.W., Jan K.M., Jung D.H. et al. Histological inflammatory cell infiltration is associated with the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer. Anticancer Res 2013;33(11):5143–50. PMID: 24222162.
75. Sarli L., Bader G., Iusco D. et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer 2005;41(2):272–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.010. PMID: 15661553.
76. Bilimoria K.Y., Palis B., Stewart A.K. et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. Dis Colon Rectum 2008;51(2):154–61. DOI: 10.1007/s10350-007-9114-2.
77. Destri G.L., Di Carlo I., Scilletta R. et al Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. World J Gastroenterol 2014;20(8):1951–60. DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.1951.
78. Nawa T., Kato J., Kawamoto H. et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. J Gastroenterol Hepatol 2008;23(3):418–23. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x. PMID: 17532785.
79. Hansen I.O., Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer – a systematic review. Dan Med J 2012;59:A4444. PMID: 22677242.
80. Wong H.L., Lee B., Field K. et al. Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 2016;15(2):e9–e15. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.007.
81. Boisen M.K., Johansen J.S., Dehlendorff C. et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2013;24(10):2554–9. DOI: 10.1093/annonc/mdt253.
82. Loupakis F., Yang D., Yau L. et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107(3):dju427. DOI: 10.1093/jnci/dju427.
83. Lenz H.J., Lee F.C., Yau L. et al. MAVERICC, a phase 2 study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV with biomarker stratification as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2016;34(suppl 4S): abstr 493.
84. Goey K.K.H., Elias S.G., van Tinteren H. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. Ann Oncol 2017;mdx322.
85. Wirapati P., Pomella V., Vandenbosch B. et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. J Clin Oncol 2017;35(15 suppl):3538–3538.
86. Portnoy D.C., Obermannova R., Bodoky G. et al. Exploratory analysis of left- versus right-sided colorectal carcinoma in RAISE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of ramucirumab (RAM) + FOLFIRI versus placebo (PBO) + FOLFIRI. J Clin Oncol 2017;35(4_suppl):668–668.
87. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (correct): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381(9863):303–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
88. Chen K.H., Shao Y.Y., Chen H.M. et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. BMC cancer 2016;16:327. DOI: 10.1186/s12885-016-2358-2.
89. Moretto R., Cremolini C., Rossini D. et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist 2016;21(8):988–94. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0084.
90. Wang F., Bai L., Liu T.S. et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. Chin J Cancer 2015;34(9):384–93. DOI: 10.1186/s40880-015-0022-x.
91. Brule S.Y., Jonker D.J., Karapetis C.S. et al. Location of colon cancer (right sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. Eur J Cancer 2015;51(11):1405–14. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.015.
92. Seligmann J.F. Primary Tumour Location (PTL) as a prognostic and predictive factor in advanced colorectal cancer: data from 2075 patients in randomised trials. Ann Oncol 2014;25(suppl 4):iv172.
93. Arnold D., Lueza B., Douillard J.Y. et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. Ann Oncol 2017. [Epub ahead of print].
94. Boeckx N., Koukakis R., Op de Beeck K. et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. Ann Oncol 2017. [Epub ahead of print].
95. Boeckx N., Toler A., Op de Beeck K. et al. Primary tumor sidedness impacts on prognosis and treatment outcome: results from three randomized studies of panitumumab plus chemotherapy versus chemotherapy or chemotherapy plus bevacizumab in 1st and 2nd line RAS/BRAF WT mCRC. Ann Oncol 2016;27(6):15–42.
96. Tejpar S., Stintzing S., Ciardiello F. et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. JAMA Oncol 2016. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
97. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S. et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 2017;70:87–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
98. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 2016;34(suppl):abstr 3504.
99. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wildtype KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32(21):2240–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473.
100. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Oncologist 2012;17(10):1225–39. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0121.
101. Heinemann V., Stintzing S., Modest D.P. et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer 2015;51(14):1927–36. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.116.
102. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet

Oncol 2015;16(13):1306–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
103. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27(8): 1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
104. Khattak M.A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2015;14(2):81–90. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
105. Rivera F., Karthaus M., Hecht J.R. et al. First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in wild-type (WT) RAS metastatic colorectal carcinoma (mCRC): tumor response outcomes beyond RECIST. J Clin Oncol 2015;33(suppl 3): abstr 660.