

# Клиническое значение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) при колоректальном раке

Андрей В. Орехва<sup>1,2</sup>, Е.А. Шляхтунов<sup>2</sup>, В.М. Семенов<sup>2</sup>, И.В. Жильцов<sup>2</sup>, А.В. Ерушевич<sup>1</sup>, Г.М. Шаппо<sup>2</sup>, Я.Н. Лях<sup>1</sup>, Алина В. Орехва<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер»; Республика Беларусь, 210038 Витебск, ул. П. Бровки, 33;

<sup>2</sup>учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; Республика Беларусь, 210009 Витебск, пр-кт Фрунзе, 27;

<sup>3</sup>учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический диагностический центр»; Республика Беларусь, 210023 Витебск, 1-я ул. Доватора, 2

**Контакты:** Андрей Владимирович Орехва [dr.orehva@yandex.ru](mailto:dr.orehva@yandex.ru)

**Цель исследования** – оценка клинической значимости экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК) и опухолевом материале при колоректальном раке (КРР).

**Материалы и методы.** Исследование было организовано по принципу сплошного проспективного нерандомизированного исследования. Определение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК и опухолевом материале произведено при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты.** В исследование включено 130 пациентов: группа исследования – 109 пациентов с КРР, группа наблюдения – 21 пациент с аденомами толстой кишки. Всем пациентам выполнено полное удаление опухоли: радикальные операции – 93,6 %, циторедуктивные – 6,4 %. Выявлен высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в колоректальной аденокарциноме в сравнении с аденомами ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$ )  $M \pm SD (1,678 \pm 2,45 \text{ и } 0,023 \pm 0,07)$ . В группах исследования и наблюдения экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК как до операции  $M \pm SD (1,175 \pm 1,33 \text{ и } 0,052 \pm 0,11)$ , так и через 3 мес  $M \pm SD (1,015 \pm 0,93 \text{ и } 0,018 \pm 0,002)$  значимо отличалась ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$ ). При проведении адъювантной химиотерапии отмечалось снижение уровня экспрессии сурвивина в ЦОК ( $p < 0,0001$ ). Через 6 и 9 мес после операции ЦОК сохраняются в кровотоке, несмотря на адъювантную химиотерапию ( $p = 0,015$  и  $p = 0,012$ ). Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК до операции коррелирует с поражением регионарных лимфатических узлов ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,21$ ), стадией опухолевого процесса ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,25$ ), степенью дифференцировки опухоли ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,21$ ). Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК через 9 мес после операции значимо влияет на безрецидивную выживаемость, отношение рисков (ОР) (95 % доверительный интервал (ДИ): ОР 3,1 (95 % ДИ 1,56–6,08,  $p = 0,0012$ ) и общую выживаемость пациентов: ОР 6,8 (95 % ДИ 2,65–17,33,  $p = 0,0001$ ).

**Выводы.** Гиперэкспрессия мРНК сурвивина при КРР является негативным фактором прогноза заболевания, напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, способствует развитию рецидива заболевания, и может использоваться для диагностики минимальной остаточной болезни и оценки прогноза общей выживаемости пациентов.

**Ключевые слова:** *BIRC5*, сурвивин, минимальная остаточная болезнь, циркулирующие опухолевые клетки, колоректальный рак

**Для цитирования:** Орехва Андрей В., Шляхтунов Е.А., Семенов В.М. и др. Клиническое значение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) при колоректальном раке. Хирургия и онкология 2023;13(4):17–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-17-37>

## Clinical significance of survivin mRNA expression (*BIRC5*) in colorectal cancer

Andrey V. Orekhva<sup>1,2</sup>, E.A. Shlyakhtunov<sup>2</sup>, V.M. Semenov<sup>2</sup>, I.V. Zhiltsov<sup>2</sup>, G.M. Shappo<sup>2</sup>, A.V. Erushevich, Ya.N. Lyakh<sup>1</sup>, Alina V. Orekhva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Institution “Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary”; 33 P. Brovki St., Vitebsk 210038, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Educational Establishment “Vitebsk State Medical University”; 27 Frunze prospekt, Vitebsk 210009, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>Health Institution “Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center”; 2 First Dovatora St., Vitebsk, Republic of Belarus

**Contacts:** Andrey Vladimirovich Orekhva [dr.orehva@yandex.ru](mailto:dr.orehva@yandex.ru)

**Aim.** To evaluate the clinical significance of survivin (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells (CTCs) and tumor material from colorectal cancer (CRC).

**Materials and methods.** The study was organized according to the principle of a continuous prospective non-randomized study. The expression of survivin (*BIRC5*) mRNA in CTCs and tumor material was determined using RT-PCR.

**Results.** The study included 130 patients (study group – 109 patients with colorectal cancer and observation group – 21 patients with colon adenomas). All patients underwent complete tumor removal (radical surgery – 93.6 %, cytoreductive – 6.4 %).

A high level of survivin (*BIRC5*) mRNA expression was detected in colorectal adenocarcinoma in comparison with adenomas ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0.001$ )  $M \pm SD$  ( $1.678 \pm 2.45$  and  $0.023 \pm 0.07$ ). In the study and observation group, the expression of survivin mRNA (*BIRC5*) in CTCs both before surgery  $M \pm SD$  ( $1.175 \pm 1.33$  and  $0.052 \pm 0.11$ ) and after 3 months  $M \pm SD$  ( $1.015 \pm 0.93$  and  $0.018 \pm 0.002$ ) was significantly different ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0.001$ ).

During adjuvant chemotherapy, a decrease in the level of survivin expression in CTCs was observed ( $p < 0.0001$ ) 6 and 9 months after surgery, CTCs remain in the bloodstream even despite adjuvant chemotherapy ( $p = 0.015$  and  $p = 0.012$ ). Overexpression of survivin in CTCs before surgery correlates with damage to regional lymph nodes ( $p = 0.03$ ,  $r = 0.21$ ), stage of the tumor process ( $p = 0.01$ ,  $r = 0.25$ ), degree of tumor differentiation ( $p = 0.03$ ,  $r = 0.21$ ). Overexpression of survivin in CTCs 9 months after surgery significantly affects relapse-free survival HR (95 % CI HR) = 3.1 (95 % CI 1.56–6.08,  $p = 0.0012$ ) and overall survival of patients HR (95 % CI HR) = 6.8 (95 % CI 2.65–17.33,  $p = 0.0001$ ).

**Conclusions.** Overexpression of survivin mRNA in colorectal cancer is a negative prognosis factor for the disease and directly depends on the tumor involvement of regional lymph nodes, the stage of the disease, degree of tumor differentiation, promoting the development of disease relapse, and can be used to diagnose minimal residual disease (MRD) and assess the prognosis of overall patient survival.

**Keywords:** *BIRC5*, survivin, minimal residual disease, circulating tumor cells, colorectal cancer

**For citation:** Orekhva Andrey V., Shlyakhtunov E.A., Semenov V.M. et al. Clinical significance of survivin mRNA expression (*BIRC5*) in colorectal cancer. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2023;13(4):17–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-17-37>

## Введение

В настоящее время хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией остается основным методом лечения пациентов с КРР. Однако, несмотря на хирургическое вмешательство, 45 % пациентов в конечном итоге погибают от прогрессирования заболевания; 5-летняя общая выживаемость (ОВ) снижается примерно с 90 % для пациентов с I стадией заболевания до 8 % с IV стадией. Поэтому важно применять новые, усовершенствованные методы выявления минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов после радикального лечения, что поможет выявить пациентов с ранним рецидивом заболевания и своевременно начать лекарственную терапию [1, 2].

Развитие отдаленных метастазов в значительной степени связано с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), которые в ходе эпителиально-мезенхимального перехода гематогенно распространяются по организму. Обнаружение ЦОК и определение их агрессивного фенотипа является возможным решением проблемы в диагностике МОБ при КРР [3].

Метаанализ, проведенный Y. Tan и H. Wu, подтвердивший общее прогностическое значение ЦОК при КРР [4], включал 15 исследований с участием 3129 пациентов и выявил высокую смертность (ОВ: отношение рисков (ОР) 2,36, 95 % ДИ 1,87–2,97,  $p = 0,006$ ), наряду с быстрым прогрессированием заболевания (безрецидивная выживаемость (БРВ): ОР 1,83, 95 % ДИ 1,42–2,36,  $p < 0,00001$ ) для ЦОК-положительных пациентов, независимо от времени взятия крови, методах обнаружения ЦОК и их порогового значения. Авторы

пришли к выводу, что наличие ЦОК является независимым прогностическим фактором плохой выживаемости пациентов с КРР.

Имеющиеся клинические данные наглядно демонстрируют прогностическую значимость ЦОК при КРР. Наибольший диагностический потенциал ЦОК заключается в прямом молекулярном анализе, что позволяет анализировать отдельные ЦОК на наличие клинически значимых мутаций, маркерной экспрессии или профилировать целые геномы на уровне отдельных клеток [5].

Гены-мишени должны быть тщательно отобраны, поскольку они могут слабо экспрессироваться в нормальных клетках крови, что может приводить к ложноположительным результатам. Определение агрессивного фенотипа ЦОК при КРР необходимо по причине их низкой концентрации в периферической крови. Частота выявления ЦОК при КРР ниже, чем при раке молочной железы или простаты, и связано это с физиологией кровообращения [6].

В течение последних десятилетий были предприняты обширные усилия по открытию новых тканевых биомаркеров КРР, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из них является антиапоптотический белок сурвивин, кодируемый геном *BIRC5* [7].

Ген сурвивина *BIRC5* расположен на длинном плече хромосомы 17, что приводит к кодированию белка из 142 аминокислот. Сурвивин является членом семейства белков-ингибиторов апоптоза (IAP), имеет двойную клеточную функцию как ингибитор

апоптоза и как регулятор митоза. Его антиапоптотическая функция связана с ингибированием активности каспаз путем прямого или косвенного воздействия на каспазы 3, 7, 9. Помимо своей антиапоптотической функции, сурвивин входит в хромосомный пассажирский комплекс, регулируя фазы G2 и M клеточного цикла [8].

Сурвивин экспрессируется во многих эмбриональных тканях, а также в большинстве злокачественных опухолей: легких, толстой кишки, молочной железы, желудка, печени, яичников и простаты. Однако в здоровых дифференцированных тканях он либо не обнаруживается, либо выражен на очень низком уровне, поэтому может использоваться в качестве маркера опухолевой прогрессии [9, 10]. Кроме того, с учетом функциональных свойств антиапоптотических белков сурвивин был предложен в качестве молекулярной мишени для противораковой терапии.

**Цель исследования** — оценить клиническую значимость экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК и опухолевом материале при КРР.

### Материалы и методы

В сплошное проспективное нерандомизированное исследование было включено 130 пациентов: группа исследования — 109 пациентов с резектабельным КРР; группа наблюдения — 21 пациент с аденомами толстой кишки. Все пациенты проходили лечение в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2018-го по 2021 г. Обследование и лечение пациенты проходили согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Мониторинг экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК у пациентов, страдающих КРР, проводился каждый триместр в течение 9 мес после оперативного лечения.

Критерием исключения из исследования послужило наличие у пациентов в анамнезе первично-множественных форм злокачественных новообразований. Для участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Пациенты получали лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями и с учетом стратификации на группы риска.

После окончания специального лечения пациентов наблюдали в течение 4 лет: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза каждые 3 мес, видеокколоноскопия каждые 6 мес, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза каждые 6 мес. Другие исследования выполнялись по показаниям (остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография).

У всех пациентов на этапах лечения забирался образец периферической крови из локтевой вены

утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с К2-ЭДТА для последующего обогащения и выделения ЦОК и хранился при 4 °C до исследования. Образцы обрабатывали немедленно или не позднее чем через 4 ч после забора крови.

Обогащение и выделение ЦОК проводилось с использованием технологии экспресс-выделения опухолевых клеток из цельной крови на основе ковалентно-связанных антител для CD326 на немагнитную полимерную матрицу крупных микросфер с последующей изоляцией ЦОК по размеру (S-pluriBead Maxi Reagent Kit and anti-human CD326 S-pluriBead, Германия).

Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводили в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК («Сивитал», Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии генов в режиме real-time PCR. Для анализа экспрессии гена *BIRC5* использовали оригинальные разработанные тест-системы для определения экспрессии Survivin сДНК транскрипции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ПЦР-РВ). В качестве референсного гена во всех случаях использовался ген «домашнего хозяйства» *c-ABL*.

С учетом уникальности технологии обогащения и выделения ЦОК уже само определение экспрессии референсного гена *c-ABL* подтверждало наличие в образце клеток, экспрессирующих на своей поверхности ЕрСАМ (CD 326). Качественная оценка и количественная характеристика нормализованной экспрессии гена *BIRC5* позволяла идентифицировать ЦОК и оценить их фенотип и функциональную активность.

Исследование экспрессии антиапоптотического белка сурвивина в опухолях толстой кишки было проведено при помощи ПЦР-РВ, была исследована нормализованная экспрессия гена *BIRC5*, кодирующего белок сурвивин. Образец опухоли толстой кишки, полученный в ходе биопсии или оперативного вмешательства, в объеме до 5 мм<sup>3</sup> замораживали, затем измельчали, лизировали. Выделение мРНК из лизированных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК («Сивитал», Беларусь). С помощью технологии обратной транскрипции синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии гена *BIRC5* методом ПЦР-РВ.

Все этапы ПЦР-исследования выполнялись на оборудовании Bio Rad, США.

**Статистика.** Качественные показатели представлены абсолютными и относительными значениями.

При проверке распределения нормальности количественных характеристик по критериям Лилифорса и Шапиро—Уилка выяснилось, что количественные характеристики не подчиняются закону нормального

распределения. Количественные характеристики представлены в виде медианы (Me), межквартильного диапазона (LQ/UQ), минимальных и максимальных значений (min, max).

При сравнении показателей до и после операции использовали критерий Уилкоксона, сравнение качественных номинативных данных проводили согласно критерию Пирсона, по качественному бинарному — с использованием двух критериев с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в соответствии с условиями их применимости. ОВ и БРВ определяли методом Каплана–Майера. Критерии различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Сравнение выживаемости в двух группах проводилось с помощью критерия log-rank, в трех — с помощью критерия Пирсона.

Сравнение групп по отдаленным результатам лечения проводилось также по величинам ОР смерти от любой причины и ОР возврата и прогрессирования заболевания. Рассчитывали ОР, 95 % ДИ и уровень значимости различных рисков. Относительный риск и его 95 % ДИ вычислялись с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Для выявления показателей, влияющих на риск возврата и прогрессирования заболевания, проведен моновариантный анализ по всем отдельным показателям. Показатели, связанные с риском с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ , включены в качестве предикторов в мультивариантную модель.

## Результаты

Средний возраст ( $M \pm SD$ ) пациентов группы исследования составил  $64,01 \pm 9,26$  года, индивидуальные колебания от 32 до 82 лет; средний возраст пациентов группы наблюдения  $61,14 \pm 11,14$  года, индивидуальные колебания от 38 до 82 лет. Пациенты группы исследования имели разную стадию заболевания (I — 22, IIА — 16, IIВ — 33, IIIА — 6, IIIВ — 18, IIIC — 7, IV — 7 пациентов). Всем выполняли полное удаление опухоли: радикальные операции — 102 (93,6 %), циторедуктивные — 7 (6,4 %).

Дальнейшая программа лечения и системная химиотерапия проводились с учетом стадии опухолевого процесса, а также с учетом прогрессирования заболевания. Клинико-морфологическая характеристика пациентов группы исследования и наблюдения представлены в табл. 1, 2.

В группе исследования ( $n = 109$ ) положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в колоректальной аденокарциноме выявлена у 93 пациентов (85,3 %), среднее значение ( $M \pm SD$ )  $1,967 \pm 2,55$  (min — 0,001; max — 12,039) (рис. 1).

В группе наблюдения ( $n = 21$ ) положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) была выявлена у 10 (47,6 %) пациентов, среднее значение ( $M \pm SD$ )  $0,049 \pm 0,1$  (min — 0,001; max — 0,327).

Распределение пациентов и сравнение изучаемых групп в зависимости от клинико-морфологических параметров и экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани представлены в табл. 3, 4.

В результате проведенного анализа сопоставимости групп по наличию экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани установлено, что сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличаются по большинству выбранных параметров: возрасту ( $p = 0,767$ ), полу ( $p = 0,241$ ), локализации опухоли ( $p = 0,840$ ), категории Т ( $p = 0,526$ ), категории N ( $p = 0,969$ ), категории М ( $p = 0,727$ ), стадии заболевания ( $p = 0,965$ ), категории G ( $p = 0,219$ ), наличию лимфоваскулярной инвазии ( $p = 0,834$ ), морфологическому типу опухоли ( $p = 0,517$ ). Статистически значимые различия в группах выявлены при наличии положительной экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках ( $p = 0,044$ ). При исследовании сопоставимости в группе наблюдения выявлены статистически значимые различия экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в HGD-опухолях в сравнении с LGD ( $p = 0,004$ ) и по размеру опухоли ( $p = 0,035$ ).

Результаты экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани и клинико-морфологические параметры пациентов (категория Т, N, М, Grade, лимфоваскулярная инвазия) представлены в табл. 5.

Выявлен достоверно высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани при КРР ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$ ) в сравнении с аденомами. Установлено, что уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) прямо коррелировал с HGD-аденомами толстой кишки и обратно коррелировал с LGD-аденомами ( $p = 0,004$ ,  $r = 0,60$ ).

Также в результате проведенного анализа установлено, что уровень гиперэкспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани  $> 1$  отн. ед. прямо коррелировал с глубиной опухолевой инвазии Т ( $p = 0,013$ ,  $r = 0,26$ ), стадией заболевания ( $p = 0,001$ ,  $r = 0,33$ ), гиперэкспрессией мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках до оперативного лечения ( $> 1$  отн. ед.) ( $p = 0,02$ ,  $r = 0,30$ ).

В группе исследования положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (перед хирургическим лечением) была выявлена у 83 пациентов (76,1 %), ( $M \pm SD$ )  $1,175 \pm 1,33$  (min — 0,001; max — 5,401).

В группе наблюдения ( $n = 21$ ) положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК была выявлена у 6 (28,6 %) пациентов, ( $M \pm SD$ )  $0,052 \pm 0,11$  (min — 0,001, max — 0,283). Результаты экспрессии представлены в табл. 6.

Выявлен достоверно высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках при КРР в сравнении с аденомами ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$ ) как до оперативного лечения  $M \pm SD$  ( $1,175 \pm 1,33$  и  $0,052 \pm 0,11$  соответственно),



Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов группы исследования (n = 109)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients in the study group (n = 109)

Показатель Parameter	Значения, абс. (%) Values, abs. (%)
Локализация опухоли: Tumor localization:	
Правые отделы ободочной кишки Right colon	34 (31,2)
Левые отделы ободочной кишки Left colon	26 (23,9)
Дистальный рак прямой кишки Distal rectal cancer	25 (22,9)
Проксимальный рак прямой кишки Proximal rectal cancer	24 (22)
T:	
1	9 (8,3)
2	16 (14,7)
3	26 (23,8)
4	58 (53,2)
N:	
0	72 (66,1)
1	24 (22)
2	13 (11,9)
M:	
0	102 (93,6)
1	7 (6,4)
Стадия: Stage:	
I	22 (20,2)
IIA	16 (14,7)
IIB	33 (30,3)
IIIA	6 (5,5)
IIIB	18 (16,5)
IIIC	7 (6,4)
IV	7 (6,4)
Морфологическое строение: Morphological structure:	
аденокарцинома adenocarcinoma	91 (83,5)
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	18 (16,5)
Степень дифференцировки: Degree of differentiation:	
G1	25 (22,9)
G2	67 (61,5)
G3	17 (15,6)
ЛВИ+ LVI+	74 (67,9)
ЛВИ– LVI–	35 (32,1)
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:	
<50	38 (34,9)
≥50	71 (65,1)
Хроническая кишечная непроходимость: Chronic intestinal obstruction:	
есть there is	31 (28,4)
нет no	78 (71,6)

Токсико-анемический синдром: Toxic-anemic syndrome:	
есть there is	40 (36,7)
нет no	69 (63,3)
Хирургическое лечение: Surgery:	
радикальное radical	102 (93,6)
циторедуктивное cytoreductive	7 (6,4)
Лучевая терапия (рак прямой кишки) Radiation therapy (rectal cancer)	
химиолучевая терапия (РОД 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 + капецитабин) chemoradiation therapy (SFD 1,8 Gr to TFD 46–50,4 + Capecitabine)	10 (9,2)
предоперационная (РОД 5 Гр до СОД 25 Гр) preoperative (SFD 5 Gr to TFD 25 Gr)	12 (11,1)
Химиотерапия: Chemotherapy:	
Capecitabine	34 (31,2)
FOLFOX	20 (18,3)

**Примечание.** ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза.  
**Note.** LVI – lymphovascular invasion; SFD – single focal dose; TFD – total focal dose.

так и через 3 мес ( $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$ )  $M \pm SD$  ( $1,015 \pm 0,93$  и  $0,018 \pm 0,002$  соответственно) (рис. 2).

Распределение пациентов и сравнение изучаемых групп в зависимости от клинико-морфологических параметров пациентов и экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (выявленных до хирургического лечения) представлены в табл. 7, 8.

В результате проведенного анализа наличия экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК до хирургического лечения установлено, что сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличаются: по возрасту ( $p = 0,499$ ), полу ( $p = 0,974$ ), локализации опухоли ( $p = 0,554$ ), категории Т ( $p = 0,412$ ), категории М ( $p = 0,194$ ), категории G ( $p = 0,758$ ), наличии лимфоваскулярной инвазии ( $p = 0,427$ ), морфологическому типу опухоли ( $p = 0,901$ ). Статистически значимые различия в группах выявлены при поражении регионарных лимфатических узлов ( $p = 0,030$ ), стадии заболевания ( $p = 0,019$ ), наличии положительной экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани ( $p = 0,044$ ).

Результаты экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК, выявленных перед операцией, и клинико-морфологические параметры пациентов группы исследования (категория Т, N, M, Grade, лимфоваскулярная инвазия) представлены в табл. 9.

Получены прямые корреляции между наличием у пациентов ЦОК до хирургического лечения и опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов

**Таблица 2.** Клинико-морфологическая характеристика пациентов группы наблюдения ( $n = 21$ )**Table 2.** Clinical and morphological characteristics of patients in the observation group ( $n = 21$ )

Показатель Parameter	Значения, абс. (%) Values, abs. (%)
Дисплазия: Dysplasia: low grade high grade	15 (71,4) 6 (28,6)
Локализация опухоли: Tumor localization: ободочная кишка colon прямая кишка rectum	12 (57,1) 9 (42,9)
Пол: Sex: мужской male женский female	5 (23,8) 16 (76,2)
Возраст, лет: Age, years: ≤60 >60	8 (38,1) 13 (61,9)
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm: <50 >50	15 (71,4) 6 (28,6)
Операция: Operation: трансанальное удаление опухоли transanal tumor removal сегментарная резекция ободочной кишки segmental colon resection эндоскопическое удаление опухоли endoscopic tumor removal	6 (28,6) 5 (23,8) 10 (47,6)

( $p = 0,03$ ,  $r = 0,21$ ), стадии опухолевого процесса ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,25$ ), положительной экспрессией мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухоли ( $p = 0,04$ ,  $r = 0,20$ ) и сохраняющимися ЦОК через 3 мес после хирургического лечения ( $p = 0,00001$ ,  $r = 0,46$ ). Высокодифференцированные опухоли обратно коррелировали с наличием ЦОК до хирургического лечения ( $p = 0,03$ ,  $r = -0,21$ ).

У прооперированных пациентов с отдаленными метастазами ЦОК сохраняются в кровотоке на протяжении 6 мес наблюдения ( $p = 0,04$ ). При проведении адъювантной химиотерапии отмечается снижение уровня экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 3 и 6 мес ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,51$  и  $p = 0,026$ ,  $r = 0,22$  соответственно).

Сравнение групп пациентов по наличию экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения представлено в табл. 10.

Установлено, что сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличаются по выбранным клинико-морфологическим параметрам.

Гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения отражает прогрессирование опухолевого процесса ( $p = 0,002$ ,  $r = 0,36$ ), летальный исход заболевания ( $p = 0,002$ ,  $r = 0,36$ ), прямо коррелирует со слизееобразующими опухолями ( $p = 0,015$ ,  $r = 0,30$ ).

Уровни экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения оказывают значимое влияние на неблагоприятный исход заболевания: при уровне экспрессии до 1 отн. ед. ( $p = 0,045$ ,  $r = -0,25$ ), при уровне экспрессии  $>2$  отн. ед. ( $p = 0,0001$ ,  $r = 0,53$ ).

В течение 48 мес наблюдения у 29 (26,6 %) пациентов группы исследования ( $n = 109$ ) было выявлено прогрессирование заболевания (рис. 3).

Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование, составила  $73,4 \pm 4,4$  % (95 % ДИ

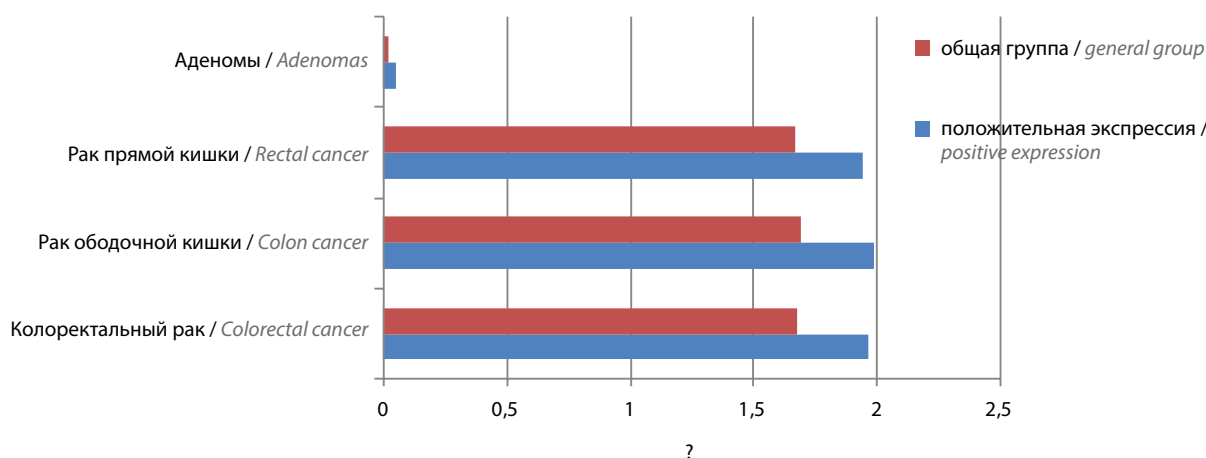
**Рис. 1.** Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани ( $n = 130$ ),  $M \pm SD$ **Fig. 1.** Survivin (*BIRC5*) mRNA expression in tumor tissue ( $n = 130$ ),  $M \pm SD$

Таблица 3. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в аденокарциноме толстой кишки и клинико-морфологические параметры пациентов (n = 109)  
Table 3. Survivin (BIRC5) mRNA expression in colon adenocarcinoma and clinical and morphological parameters of patients (n = 109)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex: мужской male женский female	40 (36,7) 53 (48,6)	10 (9,8) 6 (5,5)	0,241
Место жительства: Place of residence: город city село village	63 (57,8) 30 (27,5)	11 (10,1) 5 (4,6)	0,834
Возраст, лет: Age, years: ≤60 >60	28 (25,7) 65 (59,6)	6 (5,5) 10 (9,8)	0,767
Нарушение жирового обмена: Fat metabolism disorder: нормальная масса тела normal weight избыточная масса тела overweight	23 (21,1) 70 (64,2)	4 (3,7) 12 (11)	0,599
Локализация опухоли: Tumor localization: ободочная кишка colon прямая кишка rectum	52 (47,7) 42 (38,5)	9 (8,3) 7 (6,4)	0,840
Ободочная кишка: Colon: правая половина right half левая половина left half	30 (50,0) 21 (35,0)	4 (6,7) 5 (8,3)	0,482
Прямая кишка: Rectum: дистальный отдел distal section проксимальный отдел proximal section	21 (42,9) 21 (42,9)	4 (8,1) 3 (6,1)	1,000
Опухоль: TUM: 1 2 3 4	7 (6,4) 14 (12,8) 21 (19,4) 51 (46,8)	2 (1,8) 2 (1,8) 5 (4,6) 7 (6,4)	0,526
Лимфатический узел: NOD: 0 1 2	62 (56,9) 21 (19,3) 10 (9,2)	10 (9,2) 3 (2,7) 3 (2,7)	0,969
Метастаз: MTS: нет no есть there is	87 (79,8) 6 (5,5)	15 (13,8) 1 (0,9)	0,727

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Стадия: Stage: I II III IV	18 (16,5) 43 (39,5) 26 (23,9) 6 (5,5)	4 (3,7) 6 (5,5) 5 (4,5) 1 (0,9)	0,965
Морфологическое строение: Morphological structure: аденокарцинома adenocarcinoma муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	78 (71,5) 15 (13,8)	13 (11,9) 3 (2,8)	0,517
Степень дифференцировки: Degree of differentiation: G1 G2 G3	22 (20,2) 58 (53,2) 13 (11,9)	3 (2,7) 9 (8,3) 4 (3,7)	0,219
ЛВИ+ LVI+ ЛВИ– LVI –	63 (57,8) 30 (27,5)	11 (10,1) 5 (4,6)	0,834
Экспрессия мРНК сурвивина в ЦОК: Survivin mRNA expression in CTCs: есть there is нет no	74 (67,9) 19 (17,4)	9 (8,3) 7 (6,4)	0,044
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm: <50 ≥50	60 (55,1) 33 (30,2)	11 (10,1) 5 (4,6)	0,965
Хроническая кишечная непроходимость: Chronic intestinal obstruction: есть there is нет no	27 (24,8) 66 (60,5)	4 (3,7) 12 (11)	0,501
Токсико-анемический синдром: Toxic-anemic syndrome: есть there is нет no	34 (31,2) 59 (54,1)	6 (5,5) 10 (9,1,7)	0,835
Лучевая терапия (рак прямой кишки): Radiation therapy (rectal cancer): химиолучевая терапия chemoradiation therapy предоперационная preoperative	9 (40,9) 9 (40,9)	1 (4,6) 3 (13,6)	0,594
Операции: Operations: радикальные radical циторедуктивные cytoreductive	87 (79,8) 6 (5,5)	15 (13,8) 1 (0,9)	0,727

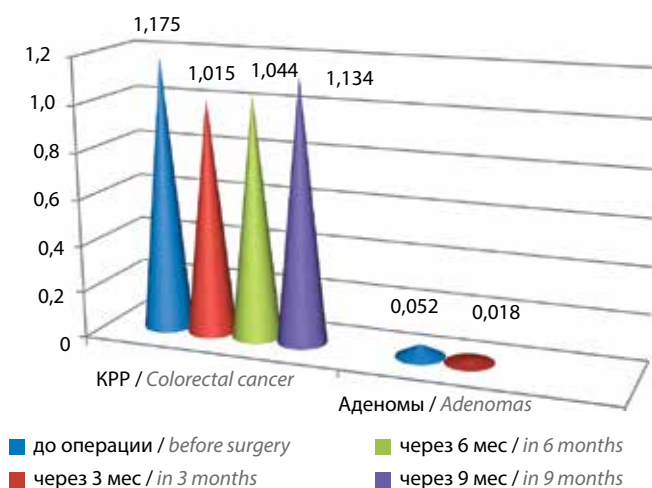
Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки.

Note. LVI – lymphovascular invasion; CTCs – circulating tumor cells.



**Таблица 4.** Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в аденомах толстой кишки и клинико-морфологические параметры пациентов (n = 21)  
**Table 4.** Survivin (BIRC5) mRNA expression in colon adenomas and clinical and morphological parameters of patients (n = 21)

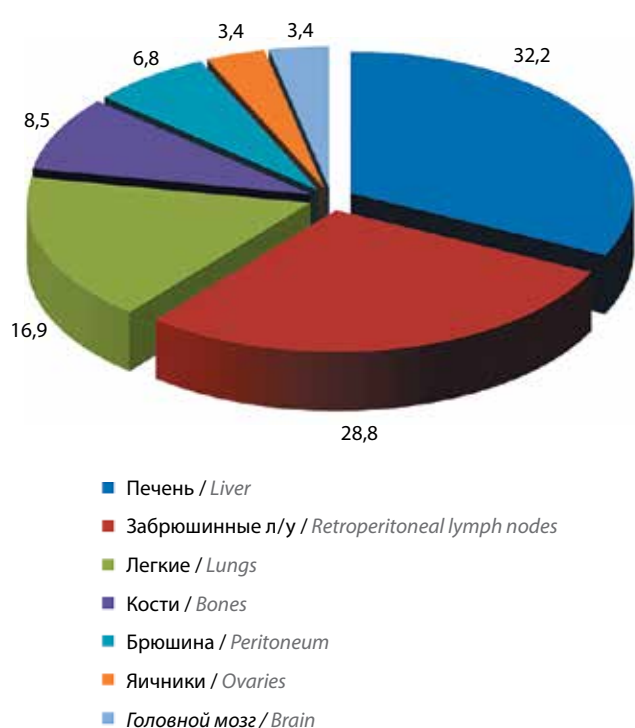
Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex: мужской male женский female	2 (9,5) 8 (38,1)	3 (14,3) 8 (38,1)	0,549
Возраст, лет: Age, years: ≤60 >60	2 (9,5) 8 (38,1)	6 (28,5) 5 (23,8)	0,119
Локализация опухоли: Tumor localization: ободочная кишка colon прямая кишка rectum	5 (23,8) 5 (23,8)	7 (33,3) 4 (19,1)	0,425
Дисплазия: Dysplasia low grade high grade	4 (19,0) 6 (28,6)	11 (52,4) 0 (0,0)	0,004
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm: <50 ≥50	6 (28,6) 4 (19,0)	11 (52,4) 0 (0,0)	0,035



**Рис. 2.** Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК (n = 130), M ± SD  
**Fig. 2.** Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells (n = 130), M ± SD

65,0–81,8). Медиана БРВ составила  $38,8 \pm 16,2$  мес (95 % ДИ 35,8–41,9).

Безрецидивная выживаемость в подгруппах (экспрессия в опухоли <1,0 отн. ед. и гиперэкспрессия ≥1,0 отн. ед.) составила 96,0 % (95 % ДИ 87,7–100,0)



**Рис. 3.** Прогрессирование опухолевого процесса (n = 29)  
**Fig. 3.** Progression of the tumor process (n = 29)

Таблица 5. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани в зависимости от клинко-морфологических параметров пациентов ( $n = 109$ )  
Table 5. *Survivin (BIRC5) mRNA expression in tumor tissue depending on clinical and morphological parameters of patients ( $n = 109$ )*

Категория Category	Наличие экспрессии Presence of expression			Отсутствие экспрессии, абс. (%) Absence expression, abs. (%)	Число пациентов в отдельных подгруппах, абс. Number of patients in separate subgroups, abs.	% положительной экспрессии в отдельных подгруппах % positive expression in individual subgroups
	Число пациентов, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	$M \pm SD$	min–max			
T1	7 (7,5)	$0,564 \pm 1,16$	0,001–3,170	2 (12,5)	9	77,8
T2	14 (15,1)	$1,829 \pm 2,79$	0,002–11,020	2 (12,5)	16	87,5
T3	21 (22,6)	$1,886 \pm 2,58$	0,001–9,102	5 (31,2)	26	80,8
T4	51 (54,8)	$2,231 \pm 2,60$	0,001–12,039	7 (43,8)	58	87,9
Всего Total	93 (100)	$1,967 \pm 2,55$	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
N0	62 (66,7)	$1,602 \pm 1,91$	0,001–9,102	10 (62,4)	72	86,1
N1	21 (22,6)	$2,629 \pm 3,11$	0,002–11,020	3 (18,8)	24	87,5
N2	10 (10,7)	$2,841 \pm 4,15$	0,001–12,039	3 (18,8)	13	76,9
Всего Total	93 (100)	$1,967 \pm 2,55$	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
M0	87 (93,5)	$1,937 \pm 2,51$	0,001–12,039	15 (93,8)	102	85,3
M1	6 (6,5)	$2,399 \pm 3,25$	1,003–9,043	1 (6,2)	7	85,7
Всего Total	93 (100)	$1,967 \pm 2,55$	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
I	18 (19,4)	$0,810 \pm 0,94$	0,001–3,170	4 (25)	22	81,8
II	43 (46,2)	$1,945 \pm 2,14$	0,002–9,102	6 (37,5)	49	87,8
III	26 (27,9)	$2,705 \pm 3,45$	0,001–12,039	5 (31,3)	31	83,9
IV	6 (6,5)	$2,399 \pm 3,26$	0,001–12,039	1 (6,2)	7	85,7
Всего Total	93 (100)	$1,967 \pm 2,55$	1,003–9,043	16 (100)	109	85,3
G1	22 (23,7)	$1,314 \pm 2,03$	0,001–9,092	3 (18,8)	25	88,0
G2	58 (62,4)	$2,068 \pm 2,56$	0,002–12,039	9 (56,2)	67	86,6
G3	13 (13,9)	$2,621 \pm 3,18$	0,001–9,102	4 (25,0)	17	76,5
Всего Total	93 (100)	$1,967 \pm 2,55$	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3
Лимфоваскулярная инвазия+	63 (67,7)	$2,402 \pm 2,92$	0,001–12,039	11 (68,8)		
Lymphovascular invasion+					74	85,1
Лимфоваскулярная инвазия–	30 (32,3)	$1,053 \pm 1,02$	0,001–3,297	5 (31,2)	35	85,7
Lymphovascular invasion–						
Всего Total	93 (100)	$1,967 \pm 2,55$	0,001–12,039	16 (100)	109	85,3

и 67,7 % (95 % ДИ 66,3–84,2) соответственно ( $p = 0,018$ ) (рис. 4).

Рассчитано ОР прогрессирования у пациентов с гиперэкспрессией  $\geq 1$  отн. ед. мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани. Он оказался в 4,3 раза выше, чем у пациентов с экспрессией  $< 1$  отн. ед. – ОР 4,3 (95 % ДИ 1,08–17,07,  $p = 0,038$ ).

Безрецидивная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (через 9 мес после хирургического лечения) до 2 отн. ед. составила  $76,2 \pm 4,4$  % (95 % ДИ 56,3–96,1), в то время

как аналогичная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии  $> 2$  отн. ед. составила  $38,5 \pm 5,1$  % (95 % ДИ 7,8–69,1,  $p = 0,0015$ ) (рис. 5).

Рассчитано ОР прогрессирования у пациентов с гиперэкспрессией  $> 2$  отн. ед. мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК. Он оказался в 3,1 раза выше, чем у пациентов с экспрессией  $< 2$  отн. ед. ОР 3,1 (95 % ДИ 1,56–6,08,  $p = 0,0012$ ).

Изучено влияние различных факторов на БРВ пациентов группы исследования, проведен моновариантный и многофакторный регрессионный анализ

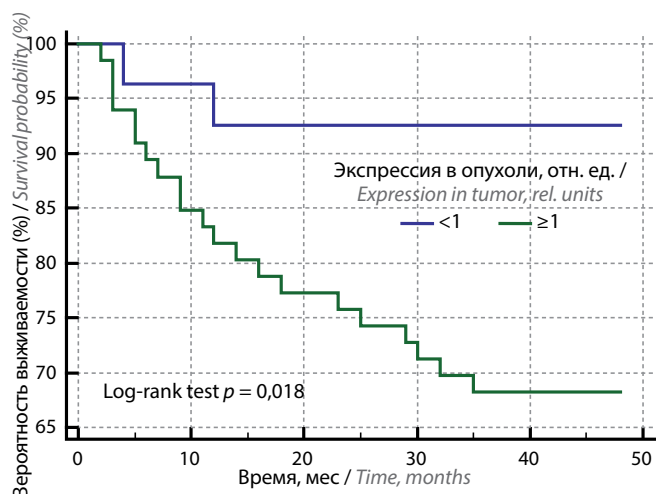


Рис. 4. Сравнение БВ в группах пациентов по статусу экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухоли ( $n = 109$ )

Fig. 4. Comparison of disease-free survival in groups of patients according to the status of survivin (*BIRC5*) mRNA expression in the tumor ( $n = 109$ )

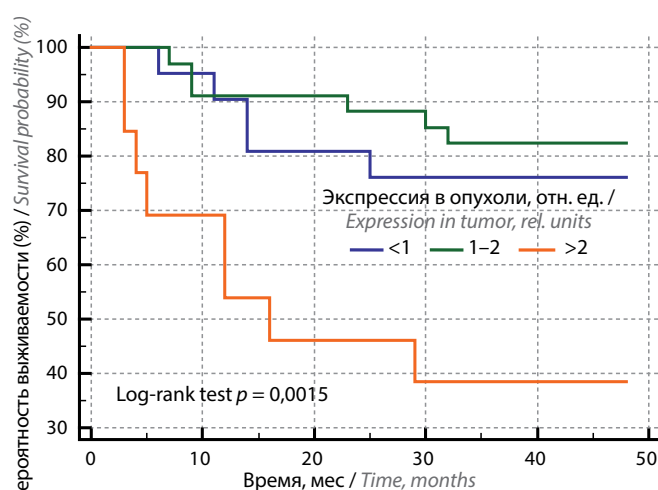


Рис. 5. Сравнение БВ в группе пациентов с положительной экспрессией в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения ( $n = 68$ ), отн. ед.

Fig. 5. Comparison of relapse-free survival in the group of patients with positive expression in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment ( $n = 68$ ), rel. units

Таблица 6. Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ( $n = 130$ )

Table 6. Survivin (*BIRC5*) mRNA expression in CTCs ( $n = 130$ )

Группа Group		Экспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в ЦОК Survivin ( <i>BIRC5</i> ) mRNA expression in CTCs			
		до операции before surgery	через 3 мес in 3 months	через 6 мес in 6 months	через 9 мес in 9 months
Колоректальный рак Colorectal cancer	абс. (%) abs. (%)	83 (76,1)	60 (55,5)	59 (55,7)	68 (64,2)
	$M \pm SD$	$1,175 \pm 1,33$	$1,015 \pm 0,93$	$1,044 \pm 1,11$	$1,134 \pm 1,01$
	min-max	0,001–5,401	0,001–4,972	0,001–4,762	0,001–4,098
Рак прямой кишки Cancer rectum	абс. (%) abs. (%)	36 (73,5)	24 (49)	25 (51)	30 (61)
	$M \pm SD$	$1,145 \pm 1,15$	$1,101 \pm 1,21$	$1,102 \pm 0,89$	$1,206 \pm 1,03$
	min-max	0,002–5,101	0,001–4,972	0,001–2,973	0,001–3,972
Рак ободочной кишки Colon cancer	абс. (%) abs. (%)	47 (78,3)	36 (61)	34 (59,6)	38 (66,7)
	$M \pm SD$	$1,198 \pm 1,46$	$0,958 \pm 0,69$	$1,075 \pm 1,26$	$1,077 \pm 0,99$
	min-max	0,001–5,401	0,001–2,701	0,001–4,762	0,002–4,098
Группа наблюдения (аденомы) Observation group (adenomas)	абс. (%) abs. (%)	6 (28,6)	2 (4,5)	—	—
	$M \pm SD$	$0,052 \pm 0,11$	$0,018 \pm 0,02$	—	—
	min-max	0,001–0,283	0,016–0,019	—	—

с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением ОР (табл. 11, 12).

Согласно монофакторному анализу установлено, что статистически значимое влияние на БВ пациентов оказывают: гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ( $\geq 2$  отн. ед.), экспрессия мРНК сурви-

вина (*BIRC5*) в опухоли ( $\geq 1$  отн. ед.), наличие пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, лимфоваскулярная инвазия и стадия заболевания.

Выбраны показатели с самым высоким уровнем статистически значимой связи и проведен многофакторный

**Таблица 7.** Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК перед хирургическим лечением и клинико-морфологические параметры пациентов с КРП (*n* = 109)

**Table 7.** Survivin (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells before surgical treatment and clinical and morphological parameters of patients with colorectal cancer (*n* = 109)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		<i>p</i>
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex: мужской male женский female	38 (34,9) 45 (41,3)	12 (11,0) 14 (12,8)	0,974
Место жительства: Place of residence: город city село village	56 (51,4) 27 (24,8)	18 (16,5) 8 (7,3)	0,942
Возраст, лет: Age, years: ≤60 >60	21 (19,3) 62 (56,9)	9 (8,3) 17 (15,5)	0,499
Нарушение жирового обмена: Fat metabolism disorder: нормальный вес normal weight избыточная масса тела overweight	26 (23,9) 57 (52,3)	8 (7,3) 18 (16,5)	0,850
Локализация опухоли: Tumor localization: ободочная кишка colon прямая кишка rectum	47 (43,1) 36 (33,1)	13 (11,9) 13 (11,9)	0,554
Ободочная кишка: Colon: правая половина right half левая половина left half	25 (41,7) 22 (36,7)	9 (15,0) 4 (6,6)	0,358
Прямая кишка: Rectum: дистальный отдел distal section проксимальный отдел proximal part	21 (19,3) 15 (13,8)	4 (8,6) 9 (18,3)	0,114
Опухоль: TUM: 1 2 3 4	4 (3,7) 13 (11,9) 23 (21,2) 43 (39,4)	5 (4,6) 3 (2,7) 3 (2,7) 15 (13,8)	0,412
Лимфатический узел: NOD: 0 1 2	50 (45,9) 22 (20,2) 11 (10,1)	22 (20,2) 2 (1,8) 2 (1,8)	0,030

Окончание табл. 7  
End of table 7

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Метастаз: MTS: 0 1	76 (69,7) 7 (6,4)	26 (23,9) 0 (0,0)	0,194
Стадия: Stage: I II III IV	14 (12,8) 35 (32,1) 27 (24,9) 7 (6,4)	8 (7,3) 14 (12,8) 4 (3,7) 0 (0,0)	0,019
Морфологическое строение: Morphological structure: аденокарцинома adenocarcinoma муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	70 (64,2) 13 (11,9)	21 (19,3) 5 (4,6)	0,901
Степень дифференцировки: Degree of differentiation: G1 G2 G3	15 (13,8) 54 (49,5) 14 (12,8)	10 (9,2) 13 (11,9) 3 (2,8)	0,758
ЛВИ+ LVI+ ЛВИ– LVI–	58 (53,2) 25 (22,9)	16 (14,7) 10 (9,2)	0,427
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm: <50 ≥50	31 (28,4) 52 (47,8)	7 (6,4) 19 (17,4)	0,461
Экспрессия мРНК сурвивина в опухолевой ткани: Survivin mRNA expression in tumor tissue: есть there is нет no	74 (67,9) 9 (8,3)	19 (17,4) 7 (6,4)	0,044
Хроническая кишечная непроходимость: Chronic intestinal obstruction: есть there is нет no	23 (21,1) 60 (55,1)	8 (7,3) 18 (16,5)	0,959
Токсико-анемический синдром: Toxic-anemic syndrome: есть there is нет no	30 (27,5) 53 (48,6)	10 (9,2) 16 (14,7)	0,831
Лучевая терапия (рак прямой кишки): Radiation therapy (rectal cancer): химиолучевая терапия chemoradiation therapy предоперационная preoperative	9 (37,5) 6 (25,0)	3 (12,5) 6 (25,0)	0,400

**Примечание.** ЛВИ — лимфоваскулярная инвазия.  
*Note.* LVI — lymphovascular invasion.



**Таблица 8.** Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК перед хирургическим лечением и клиничко-морфологические параметры пациентов с аденомами толстой кишки (n = 21)

**Table 8.** Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells before surgical treatment and clinical and morphological parameters of patients with colon adenomas (n = 21)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		p
	положительная positive	отрицательная negative	
Пол: Sex:			
мужской male	2 (9,5)	3 (12,8)	0,597
женский female	4 (19,1)	12 (57,6)	
Возраст, лет: Age, years:			
≤60	2 (9,5)	6 (28,6)	1,000
>60	4 (19,1)	9 (42,8)	
Локализация опухоли: Tumor localization:			
ободочная кишка colon	3 (12,8)	9 (42,8)	1,000
прямая кишка rectum	3 (12,8)	6 (28,6)	
Дисплазия: Dysplasia:			
low grade	3 (12,8)	12 (57,6)	0,291
high grade	3 (12,8)	3 (12,8)	
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:			
<50	4 (19,1)	13 (61,9)	0,544
≥50	2 (9,5)	2 (9,5)	

**Таблица 9.** Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК в зависимости от клиничко-морфологических параметров пациентов (n = 109)

**Table 9.** Survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells depending on the clinical and morphological parameters of patients (n = 109)

Категория Category	Наличие экспрессии Presence of expression			Отсутствие экспрессии, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	Число пациентов в отдельных подгруппах, абс. Number of patients in separate subgroups, abs.	% положительной экспрессии в отдельных подгруппах % positive expression in individual subgroups
	Число пациентов, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	M ± SD	min—max			
T1	4 (4,8)	0,848 ± 0,10	0,030—2,201	5 (19,2)	9	44,4
T2	13 (15,7)	1,014 ± 0,98	0,002—3,332	3 (11,5)	16	81,3
T3	23 (27,7)	1,199 ± 1,35	0,002—5,101	3 (11,5)	26	88,5
T4	43 (51,8)	1,241 ± 1,45	0,001—5,401	15 (57,7)	58	74,1
Всего Total	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001—5,401	26 (100)	109	76,2
N0	50 (60,2)	0,950 ± 1,08	0,001—5,101	22 (84,6)	72	69,4
N1	22 (26,5)	1,669 ± 1,55	0,002—5,401	2 (7,7)	24	91,7
N2	11 (13,3)	1,210 ± 1,69	0,020—5,401	2 (18,2)	13	84,6
Всего Total	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001—5,401	26 (100)	109	76,2
M0	76 (91,6)	1,189 ± 1,35	0,001—5,401	26 (100)	102	74,5
M1	7 (8,4)	1,020 ± 1,04	0,082—2,982	0 (0,0)	7	100
Всего Total	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001—5,401	26 (100)	109	76,2

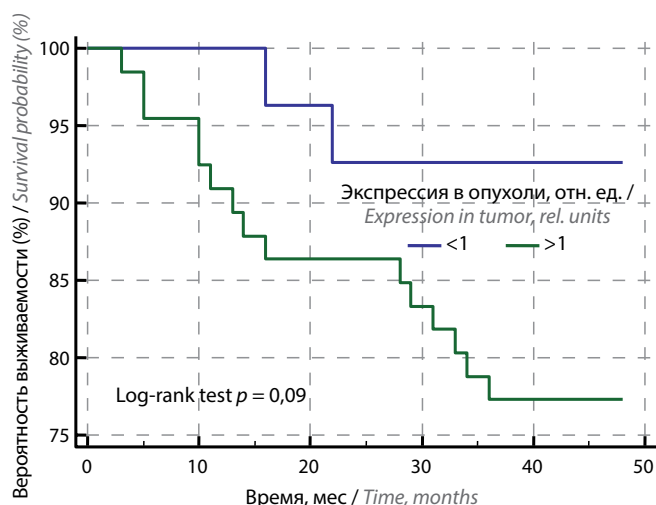
Окончание табл. 9

End of table 9

Категория Category	Наличие экспрессии Presence of expression			Отсутствие экспрессии, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	Число пациентов в отдельных подгруп- пах, абс. Number of patients in separate subgroups, abs.	% положительной экспрессии в от- дельных подгруппах % positive expression in individual subgroups
	Число пациентов, абс. (%) Quantity patients, abs. (%)	M ± SD	min–max			
I	14 (16,9)	0,747 ± 0,78	0,002–2,201	8 (36,4)	22	63,6
II	35 (42,2)	1,011 ± 1,19	0,001–5,101	14 (53,8)	49	71,4
III	27 (32,5)	1,650 ± 1,66	0,002–5,401	4 (15,4)	31	87,1
IV	7 (8,4)	1,020 ± 1,04	0,082–2,982	0 (0,0)	7	100
Всего Total	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001–5,401	26 (100)	109	76,2
G1	15 (18,1)	0,766 ± 0,87	0,001–2,322	10 (38,5)	25	60,0
G2	54 (65,1)	1,279 ± 1,43	0,002–5,401	13 (50,0)	67	80,6
G3	14 (16,9)	1,213 ± 1,32	0,003–4,002	3 (11,5)	17	82,4
Всего Total	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001–5,401	26 (100)	109	76,2
ЛВИ+ LVI+	58 (69,9)	1,197 ± 1,40	0,001–5,401	16 (61,5)	74	78,4
ЛВИ– LVI–	25 (30,1)	1,124 ± 1,16	0,002–5,101	10 (38,5)	35	71,4
Всего Total	83 (100)	1,175 ± 1,33	0,001–5,401	26 (100)	109	76,2

**Примечание.** ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.

Note. LVI – lymphovascular invasion.

**Рис. 6.** Сравнение общей выживаемости в группах пациентов по статусу экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухоли ( $n = 93$ )Fig. 6. Comparison of overall survival in patient groups according to the status of survivin (*BIRC5*) mRNA expression in the tumor ( $n = 93$ )

анализ (уровень значимости модели  $p < 0,0001$ ). В результате установлено, что независимое влияние на БРВ пациентов, прошедших радикальное лечение, оказывает гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ( $\geq 2$  отн. ед.).

Отношение рисков для пациентов с гиперэкспрессией  $\geq 2$  отн. ед. в сравнении с экспрессией  $< 2$  отн. ед.

равно 12,2 (95 % ДИ 3,6–41,5). Таким образом, риск возврата болезни у пациентов с экспрессией  $> 2$  отн. ед. в 12,2 раза выше, чем у пациентов с экспрессией  $< 2$  отн. ед.

Из 109 пациентов группы исследования 19 (17,4 %) умерли от прогрессирования заболевания в течение 48 мес наблюдения.

Общая выживаемость всех 109 пациентов, включенных в исследование, составила 82,6 % (95 % ДИ 75,3–89,8). Медиана ОВ составила  $42,0 \pm 12,9$  мес (95 % ДИ 39,2–44,8). Общая выживаемость пациентов в подгруппах (экспрессия в опухоли  $< 1,0$  отн. ед. и гиперэкспрессия  $\geq 1,0$  отн. ед.) составила 87,5 % (95 % ДИ 69,3–100,0) и 81,7 % (95 % ДИ 73,7–89,7) соответственно ( $p = 0,09$ ) (рис. 6).

Общая выживаемость пациентов с уровнем экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (через 9 мес после хирургического лечения) до 2 отн. ед. составила  $88,4 \pm 3,2$  % (95 % ДИ 78,4–98,4), в то время как аналогичная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии  $> 2$  отн. ед. составила  $36,4 \pm 5,0$  % (95 % ДИ 2,5–70,3) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 7).

Значимое влияние на ОВ пациентов исследуемой группы оказывает только уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения.

**Таблица 10.** Экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения и клинико-морфологические параметры пациентов с КРП (*n* = 106)Table 10. *Survivin* (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment and clinical and morphological parameters of patients with colorectal cancer (*n* = 106)

Показатель Parameter	Экспрессия мРНК сурвивина, абс. (%) Survivin mRNA expression, abs. (%)		<i>p</i>
	положительная positive	отрицательная negative	
Локализация опухоли: Tumor localization:			
ободочная кишка colon	38 (35,8)	19 (17,9)	0,560
прямая кишка rectum	30 (28,3)	19 (17,9)	
Ободочная кишка: Colon:			
правая половина right half	20 (35,1)	13 (22,8)	0,255
левая половина left half	18 (31,6)	6 (10,5)	
Прямая кишка: Rectum:			
дистальный отдел distal section	18 (36,7)	7 (14,3)	0,198
проксимальный отдел proximal section	12 (24,5)	12 (24,5)	
Опухоль: TUM:			
1	5 (4,7)	4 (3,8)	0,621
2	10 (9,4)	6 (10,5)	
3	16 (15,1)	10 (9,4)	
4	37 (34,9)	18 (17,0)	
Лимфатический узел: NOD:			
0	45 (42,5)	26 (24,5)	0,814
1	17 (16,0)	7 (6,6)	
2	6 (5,7)	5 (4,7)	
Метастаз: MTS:			
0	63 (59,4)	38 (35,9)	0,157
1	5 (4,7)	0 (0,0)	
Стадия: Stage:			
I	13 (12,3)	9 (8,5)	0,699
II	31 (29,2)	17 (16,0)	
III	19 (17,9)	12 (11,4)	
IV	5 (4,7)	0 (0,0)	
Морфологическое строение: Morphological structure:			
аденокарцинома adenocarcinoma	57 (53,8)	31 (29,2)	0,980
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	11 (10,4)	7 (6,6)	

Степень дифференцировки: Degree of differentiation:			
G1	11 (10,4)	12 (11,3)	0,823
G2	46 (43,4)	20 (18,9)	
G3	11 (10,4)	6 (5,6)	
ЛВИ+ LVI+	46 (43,4)	25 (23,6)	0,845
ЛВИ– LVI–	22 (20,8)	13 (12,2)	
Размер опухоли, мм: Tumor size, mm:			
<50	26 (24,5)	12 (11,4)	0,493
≥50	42 (39,6)	26 (24,5)	
Экспрессия мРНК сурвивина в опухолевой ткани: Survivin mRNA expression in tumor tissue:			
есть there is	55 (51,9)	35 (33,0)	0,161
нет no	13 (12,3)	3 (2,8)	
Хирургическое лечение: Surgery:			
радикальное radical	63 (59,4)	38 (35,9)	0,157
циторедуктивное cytoreductive	5 (4,7)	0 (0,0)	
Химиотерапия: Chemotherapy:			
проводилась was carried out	29 (27,4)	13 (12,2)	0,519
не проводилась was not carried out	39 (36,8)	25 (23,6)	
Лучевая терапия (рак прямой кишки): Radiation therapy (rectal cancer):			
химиолучевая терапия chemoradiation therapy	7 (31,8)	3 (13,6)	1,000
предоперационная preoperative	8 (36,4)	4 (18,2)	

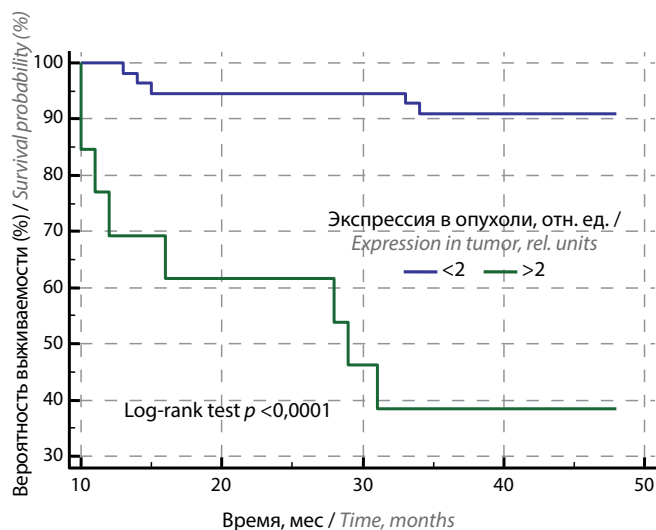
**Примечание.** ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.

Note. LVI – lymphovascular invasion.

Рассчитано ОР смерти у пациентов с гиперэкспрессией >2 отн. ед. мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК. Оно оказалось в 6,8 раза выше, чем у пациентов с экспрессией <2 отн. ед. – ОР 6,8 (95 % ДИ 2,65–17,33, *p* = 0,0001).

Изучено влияние различных факторов на ОВ пациентов группы исследования, проведен моновариантный и многофакторный регрессионный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением ОР (табл. 13, 14).

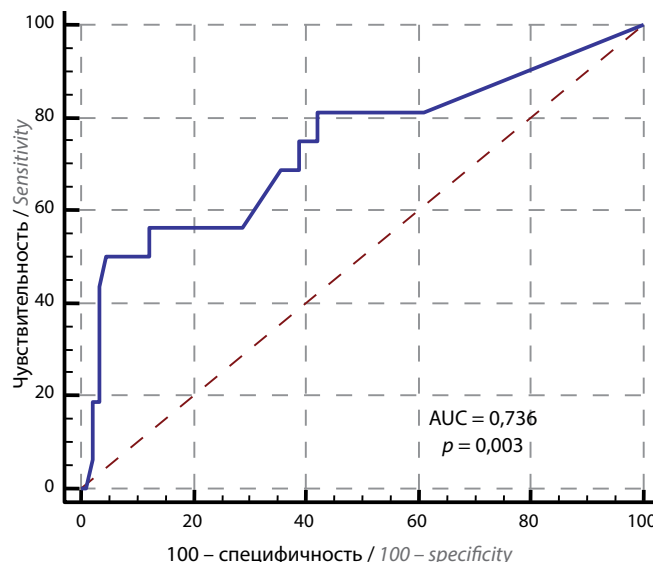
Согласно монофакторному анализу установлено, что статистически значимое влияние на БРВ пациентов оказывают: гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (≥2 отн. ед.), наличие пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов и стадия заболевания.



**Рис. 7.** Сравнение общей выживаемости в группе пациентов с положительной экспрессией в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения ( $n = 68$ ), отн. ед.

**Fig. 7.** Comparison of overall survival in the group of patients with positive expression in CTCs 9 months after surgical treatment ( $n = 68$ ), rel. units

Выбраны показатели с самым высоким уровнем статистически значимой связи и проведен многофакторный анализ (уровень значимости модели  $p < 0,0001$ ). В результате установлено, что независимое влияние на ОВ пациентов, прошедших радикальное лечение,



**Рис. 8.** ROC-кривая (экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения)

**Fig. 8.** ROC curve (expression of survivin (*BIRC5*) mRNA in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment)

оказывает гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ( $\geq 2$  отн. ед.).

Отношение рисков для пациентов с гиперэкспрессией  $\geq 2$  отн. ед. в сравнении с экспрессией  $< 2$  отн. ед. равно 10,5 (95 % ДИ 3,1–35,5). Таким образом, риск

**Таблица 11.** Влияние различных факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов группы исследования (моновариантная модель Кокса)

**Table 11.** The influence of various factors on relapse-free survival in patients in the study group (monovariate Cox model)

Параметр Parameter	Отношение рисков Risk ratio	95 % Доверительный интервал 95 % Confidence interval	<i>p</i>
T3–4/T1–2	1,86	0,71–4,84	0,203
N1–2/N0	5,11	2,51–10,4	<0,001
M1/M0	3,80	2,38–6,08	0,001
G3/G1–2	1,13	0,50–2,54	0,772
ЛВИ+/- LVI+/-	4,10	1,33–12,63	0,014
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	4,90	2,40–10,00	<0,001
Муцинозная/немучинозная аденокарцинома Mucinous/nonmucinous adenocarcinoma	1,32	0,63–2,77	0,465
ЦОК+/ЦОК– через 9 мес после операции CTCs+/CTCs– 9 months after surgery	1,52	0,70–3,28	0,289
Гиперэкспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в ЦОК ( $\geq 2$ отн. ед.) Overexpression of survivin mRNA ( <i>BIRC5</i> ) in CTCs ( $\geq 2$ rel. units)	3,08	1,56–6,08	<0,001
Экспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в опухоли ( $\geq 1$ отн. ед.) Expression of survivin mRNA ( <i>BIRC5</i> ) in the tumor ( $\geq 1$ rel. unit)	4,85	1,14–20,68	0,033

**Примечание.** ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки.

**Note.** LVI – lymphovascular invasion; CTCs – circulating tumor cells.

Таблица 12. Результаты многофакторного анализа

Table 12. Results of multivariate analysis

Показатель Parameter	Статистические данные Statistical data					
	$\beta$	Стандартная ошибка Standard error	exp ( $\beta$ )	Wald-статистика Wald statistics	Уровень значи- мости, $p$ Significance level, $p$	ДИ CI exp ( $\beta$ )
N1–2/N0	15,07	23,19	6,075	0,41	0,95	1,1–10,9
M1/M0	1,29	0,84	3,49	2,35	0,13	0,7–19,0
ЛВИ+/- LVI+/-	0,35	0,97	0,70	0,14	0,71	0,1–4,7
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	12,79	23,19	0,15	0,03	0,96	8,9–13,8
Экспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в ЦОК ( $\geq 2 \leq$ отн. ед.) Survivin ( <i>BIRC5</i> ) mRNA expression in CTCs ( $\geq 2 \leq$ rel. units)	2,50	0,63	12,19	16,03	0,0001	3,6–41,5
Экспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в опухоли ( $\geq 1 \leq$ отн. ед.) Expression of survivin mRNA ( <i>BIRC5</i> ) in the tumor ( $\geq 1 \leq$ rel. unit)	1,48	1,07	4,39	1,90	0,17	0,5–35,9

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал; ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.

Note. CI – confidence interval; LVI – lymphovascular invasion.

Таблица 13. Влияние различных факторов на общую выживаемость у пациентов группы исследования (моновариантная модель Кокса)

Table 13. The influence of various factors on overall survival in patients in the study group (monovariate Cox model)

Показатель Parameter	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI	$p$
T3–4/T1–2	2,53	0,63–10,21	0,192
N1–2/N0	7,30	2,61–20,43	0,0002
M1/M0	6,73	3,72–12,15	0,0001
G3/G1–2	1,44	0,55–3,82	0,460
ЛВИ+/- LVI+/-	4,02	0,98–16,45	0,053
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	7,01	2,50–19,63	0,0002
Муцинозная/немучинозная аденокарцинома Mucinous/nonmucinous adenocarcinoma	1,35	0,51–3,59	0,550
Гиперэкспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в ЦОК ( $\geq 2 \leq$ отн. ед.) Overexpression of survivin mRNA ( <i>BIRC5</i> ) in CTCs ( $\geq 2 \leq$ rel. units)	6,77	2,65–17,33	0,0001
Экспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в опухоли ( $\geq 1 \leq$ отн. ед.) Expression of survivin mRNA ( <i>BIRC5</i> ) in the tumor ( $\geq 1 \leq$ rel. unit)	3,07	0,75–12,52	0,099

**Примечание.** ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; LVI – lymphovascular invasion.

возврата болезни у пациентов с экспрессией  $>2$  отн. ед. в 10,5 раза выше, чем у пациентов с экспрессией  $<2$  отн. ед.

У пациентов с отдаленными метастазами после циторедуктивного лечения – ОР 7,5 (95 % ДИ 1,6–35,5). Таким образом, у данной группы пациентов риск



Таблица 14. Результаты многофакторного анализа

Table 14. Results of multivariate analysis

Показатель Parameter	Статистические данные Statistical data					
	$\beta$	Стандартная ошибка Standard error	exp ( $\beta$ )	Wald-стати- стика Wald statistics	Уровень значи- мости, $p$ Significance level, $p$	ДИ CI exp ( $\beta$ )
N1–2/N0	14,82	27,29	27,37	0,003	0,96	1,4–12,6
M1/M0	2,02	0,79	7,54	6,53	0,01	1,6–35,5
Стадия III–IV/I–II Stage III–IV/I–II	13,27	27,29	0,01	0,002	0,96	8,7–23,9
Экспрессия мРНК сурвивина ( <i>BIRC5</i> ) в ЦОК ( $\geq 2 \leq$ отн. ед.) Survivin ( <i>BIRC5</i> ) mRNA expression in CTCs ( $\geq 2 \leq$ rel. units)	2,35	0,62	10,48	14,24	0,0002	3,1–35,5

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки.

**Note.** CI – confidence interval; CTCs – circulating tumor cells.

Таблица 15. Результаты ROC-анализа (экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК через 9 мес после хирургического лечения)Table 15. Results of ROC analysis (survivin (*BIRC5*) mRNA expression in circulating tumor cells 9 months after surgical treatment)

Точка диагностического разделения (отн. ед.) Diagnostic separation point (rel. units)	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Площадь под ROC-кривой Area under the ROC curve	Доверительный интервал Confidence interval
>2,0043	50,0	95,6	0,736	0,641–0,817

возврата болезни в 7,5 раза выше в сравнении с пациентами без отдаленных метастазов.

У пациентов с IV стадией заболевания после циторедуктивного лечения и с гиперэкспрессией мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ( $\geq 2$  отн. ед.) условная вероятность прогрессирования заболевания в 79 раз выше, чем у пациентов, у которых эти факторы отсутствуют.

Проведен ROC-анализ для оценки качества диагностической модели (табл. 15 и рис. 8). Уровень экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК может использоваться в качестве дополнительного прогностического критерия при прогнозировании БРВ и ОВ пациентов с КРР ( $p = 0,0028$ ,  $AUC = 0,736$ ).

Поскольку метод отличается высокой специфичностью и низкой чувствительностью, он может использоваться как подтверждающий для выявления у радикально пролеченных пациентов МОБ и высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания.

### Обсуждение

Имеется ряд исследований, сообщающих как о положительной, так и об отрицательной корреляции между ОВ пациентов и экспрессией сурвивина в опухолевой ткани и ЦОК при КРР.

В исследованиях G. Qi и соавт. и E. Okada и соавт. изучалась иммуногистохимическая экспрессия сурви-

вина у пациентов с КРР и раком желудка. Результаты исследований продемонстрировали, что экспрессия сурвивина в опухолевой ткани толстой кишки является негативным прогностическим фактором исхода заболевания, в противоположность этому экспрессия сурвивина положительно коррелировала с благоприятным прогнозом при раке желудка [11, 12].

В исследовании K. Jakubowska и соавт. отмечено, что экспрессия сурвивина наблюдается как в ядрах, так и в цитоплазме опухолевых клеток [13]. Материалом исследования послужили ЦОК, образцы опухоли и регионарные лимфатические узлы у радикально пролеченных пациентов, страдающих КРР. Положительная экспрессия сурвивина наблюдалась у 84,2 % пациентов, включая ядерную (63,2 %) и цитоплазматическую (81,6 %) экспрессию. Положительная экспрессия сурвивина в клетках карциномы толстой кишки указывала на рост митотической активности опухоли и увеличивала риск развития метастатических очагов, в том числе и в отдаленных органах ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования M. Devetzi и соавт., в котором были изучены DR5, DR4, Survivin, XIAP, cIAP1, cIAP2, продемонстрировали прямую взаимосвязь между выживаемостью и экспрессией сурвивина и других белков семейства апоптоза [14]. Подтверждением также является исследование J. Kim и соавт., посвященное

определению взаимосвязи сурвивина, маркеров стволовых опухолевых клеток (CD44 и CD133) и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (E-кадгерин и TWIST1). Было установлено, что сурвивин в сочетании с CD44 может использоваться для прогнозирования рецидива и выживаемости у пациентов, после предоперационной химиолучевой терапии при дистальном раке прямой кишки [15].

А. Krieg с соавт. и Y.-J. Huang с соавт. в 2013 г. независимо друг от друга провели метаанализ 15 и 14 исследований соответственно, в период 1998–2012 гг. [16, 17]. Метаанализы суммарно включали данные о 3718 пациентах, страдающих I–IV стадией КРР. Цель проведенных исследований – определение клинической значимости экспрессии сурвивина в ЦОК и опухолевом материале. Оценка экспрессии сурвивина в ЦОК проводилась с помощью ОТ-ПЦР в опухолевом материале при помощи иммуногистохимии. Авторы отметили высокую диагностическую ценность метода ОТ-ПЦР. Результаты продемонстрировали, что гиперэкспрессия сурвивина связана с уменьшением ОВ (95 % ДИ 1,55–2,42; 12–23 %), сопровождается лимфоваскулярной инвазией (95 % ДИ 0,28–0,90; 12–0 %) и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (95 % ДИ 0,19–0,75; 12–61 %) [16]. Кроме того, существует корреляция между гиперэкспрессией сурвивина и стадией заболевания ( $p < 0,05$ ), глубиной опухолевой инвазии ( $p < 0,05$ ), отдаленными метастазами и степенью дифференцировки опухоли ( $p < 0,05$ ) [17].

В нашем исследовании положительная экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК (до операции) была выявлена у 76,1 % пациентов. Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК коррелировала с поражением регионар-

ных лимфатических узлов ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,21$ ), стадией опухолевого процесса ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,25$ ), степенью дифференцировки опухоли ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,21$ ).

Гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК (через 9 мес после операции) значимо влияла на БРВ ОР (95 % ДИ ОР) = 3,1 (95 % ДИ 1,56–6,08,  $p = 0,0012$ ) и ОВ пациентов ОР 6,8 (95 % ДИ 2,65–17,33,  $p = 0,0001$ ), страдающих КРР.

Гиперэкспрессия сурвивина в опухолевой ткани коррелировала с глубиной опухолевой инвазии ( $p = 0,013$ ,  $r = 0,26$ ), стадией заболевания ( $p = 0,001$ ,  $r = 0,33$ ), значимо влияла на БРВ пациентов ОР 4,3 (95 % ДИ 1,08–17,07,  $p = 0,038$ ). Однако значимого влияния на ОВ выявлено не было ОР 3,07 (95 % ДИ 0,75–12,52,  $p = 0,099$ ).

Таким образом, можно сделать вывод, что определение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК является клинически значимым для оценки МОБ и прогнозирования ОВ пациентов. Определение экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани может стать перспективным исследованием для оценки вероятности прогрессирования заболевания, однако для подтверждения этого необходимо продолжить исследование с большим количеством пациентов.

### Заключение

Гиперэкспрессия мРНК сурвивина при КРР является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли и может использоваться для диагностики МОБ и оценки прогноза ОВ пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094
2. Tie J., Wang Y., Tomasetti C. et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
3. Tarazona N., Gimeno-Valiente F., Gambardella V. et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1804–12. DOI: 10.1093/annonc/mdz390
4. Tan Y., Wu H. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42(1):95–106. DOI: 10.1016/j.cuprproblcancer.2017.11.002
5. Alberter B., Klein Ch.A., Polzer B. Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16(1):25–38. DOI: 10.1586/14737159.2016.1121099
6. Marcuello M., Vymetalkova V., Neves R.P. et al. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med* 2019;69:107–22. DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.002
7. Andersen M.H., Svane I.M., Becker J.C. et al. The universal character of the tumor-associated antigen survivin. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):5991–4. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0686
8. Shintani M., Sangawa A., Yamao N. et al. Immunohistochemical expression of nuclear and cytoplasmic survivin in gastrointestinal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(12):2919–27.
9. Choi J., Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012;32(2):559–64.
10. Miura K., Fujibuchi W., Ishida K. et al. Inhibitor of apoptosis protein family as diagnostic markers and therapeutic targets of colorectal cancer. *Surg Today* 2011;41(2):175–82. DOI: 10.1007/s00595-010-4390-1
11. Qi G., Tuncel H., Aoki E. et al. Intracellular localization of survivin determines biological behavior in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2009;22(3):557–62. DOI: 10.3892/or\_00000471
12. Okada E., Murai Y., Matsui K. et al. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. *Cancer Lett* 2001;163(1):109–16. DOI: 10.1016/S0304-3835(00)00677-7

13. Jakubowska K., Pryczynicz A., Dymicka-Piekarska V. et al. Immunohistochemical expression and serum level of survivin protein in colorectal cancer patients. *Oncol Lett* 2016;12(5):3591–97. DOI: 10.3892/ol.2016.5075
14. Devetzi M., Kosmidou V., Vlassi M. et al. Death receptor 5 (DR5) and a 5-gene apoptotic biomarker panel with significant differential diagnostic potential in colorectal cancer. *Sci Rep* 2016;6:36532. DOI: 10.1038/srep36532
15. Kim J., Ahn S., Kim K. et al. Prognostic significance of survivin expression and combined analysis with cancer stem cell and epithelial-mesenchymal transition-related markers in patients with rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2018;38(12):6881–9. DOI: 10.21873/anticancer.13064
16. Krieg A., Werner T.A., Verde P.E. et al. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65338. DOI: 10.1371/journal.pone.0065338
17. Huang Y.J., Qi W.X., He A.N. et al. The prognostic value of survivin expression in patients with colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(10):988–95. DOI: 10.1093/jjco/hyt103

#### **Вклад авторов:**

Андрей В. Орехва: сбор и обработка данных, написание статьи;  
Е.А. Шляхтунов, В.М. Семенов: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;  
И.В. Жильцов, А.В. Ерушевич: редактирование статьи;  
Г.М. Шаппо, Я.Н. Лях, Алина В. Орехва: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.

#### **Authors' contributions**

Andrey V. Orekhva: data collection and processing, writing the article;  
E.A. Shlyakhtunov, V.M. Semenov: study concept and design, approval of the final version of the article;  
I.V. Zhiltsov, A.V. Erushevich: editing the article;  
G.M. Shappo, Ya.N. Lyakh, Alina V. Orekhva: collecting data for analysis, analysis of the obtained data.

#### **ORCID авторов / ORCID of authors**

Андрей В. Орехва / Andrey V. Orekhva: <https://orcid.org/0000-0001-9145-4216>  
Е.А. Шляхтунов / E.A. Shlyakhtunov: <https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>  
В.М. Семенов / V.M. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>  
И.В. Жильцов / I.V. Zhiltsov: <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>  
Г.М. Шаппо / G.M. Shappo: <https://orcid.org/0000-0002-2147-3937>  
А.В. Ерушевич / A.V. Erushevich: <https://orcid.org/0009-0009-0231-7945>  
Я.Н. Лях / Ya.N. Lyakh: <https://orcid.org/0009-0001-2385-4880>  
Алина В. Орехва / Alina V. Orekhva: <https://orcid.org/0009-0007-4484-6736>

**Финансирование.** Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

**Funding.** The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Vitebsk State Medical University. The authors did not receive financial support from drug manufacturers.

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

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

**Соблюдение правил биоэтики.** Исследование одобрено этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а также этическим комитетом УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

**Compliance principles of bioethics.** The study was approved by the ethical committee of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, as well as the ethical committee of the Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary.