

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-54-61>

# Молекулярные механизмы формирования колоректального рака и их значение (обзор литературы)

**С.Н. Наврузов<sup>1</sup>, Б.С. Наврузов<sup>2</sup>, С.Т. Рахмонов<sup>1</sup>, А.М. Хакимов<sup>1</sup>, Э.Э. Кулмиев<sup>1</sup>, Х.Х. Чориев<sup>1</sup>, Д.А. Алиева<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Хирургическая клиника “Yangi Hayot”; Узбекистан, 100057 Ташкент, ул. Каракамыш, 3;<sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия; Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фароби, 2;<sup>3</sup>Самаркандский государственный медицинский университет; Узбекистан, 140100 Самарканд, ул. Амира Тимура, 18**Контакты:** Саримбек Наврузович Наврузов [sarinbekn@list.ru](mailto:sarinbekn@list.ru)

Колоректальный рак остается актуальной проблемой онкоколопроктологии и требует активных усилий по изучению факторов риска, механизмов формирования и поиска генетических составляющих, играющих ключевую роль в определении прогноза заболевания. В данной статье проанализированы молекулярные механизмы формирования колоректального рака, факторы трансформации формирования аденомы, патогенез и молекулярная природа колоректального рака. Классификация, основанная на транскрипционных сигнатурах, позволяет лучше уточнять подтип и дает представление о разработке методов лечения, специфичных для подтипа, что, в свою очередь, может способствовать более эффективному лечению этого заболевания.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, генетические подтипы, формирование аденомы, так толстой кишки, карциномы**Для цитирования:** Наврузов С.Н., Наврузов Б.С., Рахмонов С.Т. и др. Молекулярные механизмы формирования колоректального рака и их значение (обзор литературы). Хирургия и онкология 2023;13(4):54–61.DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-54-61>

## Molecular mechanisms of colorectal cancer formation and their significance (literature review)

**S.N. Navruzov<sup>1</sup>, B.S. Navruzov<sup>2</sup>, S.T. Rakhmonov<sup>1</sup>, A.M. Khakimov<sup>1</sup>, E.E. Kulmiev<sup>1</sup>, Kh.Kh. Choriev<sup>1</sup>, D.A. Alieva<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Surgical Clinic “Yangi Hayot”; 3 Karakamysh St., Tashkent 3100057, Uzbekistan;<sup>2</sup>Tashkent Medical Academy; 2 Farobi St., Tashkent 100109, Uzbekistan;<sup>3</sup>Samarkand State Medical University; 18 Amir Timur St., Samarkand 140100, Uzbekistan**Contacts:** Sarimbek Navruzovich Navruzov [sarinbekn@list.ru](mailto:sarinbekn@list.ru)

Colorectal cancer remains an urgent problem of oncological proctology and requires active efforts to study risk factors, mechanisms for the formulation and search for genetic components that play a key role in determining the prognosis of the disease. This article analyzes the molecular mechanisms of colorectal cancer formation, factors of transformation of adenoma formation, pathogenesis and molecular nature of CRC. Subtypes based on transcription signatures allow for better refinement and provide insight into the development of subtype-specific treatment methods, which, in turn, can contribute to more effective treatment of this disease.

**Keywords:** colorectal cancer, genetic subtypes, adenoma formation, colon cancer, carcinomas**For citation:** Navruzov S.N., Navruzov B.S., Rakhmonov S.T. et al. Molecular mechanisms of colorectal cancer formation and their significance (literature review). *Khirurgiya i onkologiya* = *Surgery and Oncology* 2023;13(4):54–61. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-54-61>

Колоректальный рак (КРР) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований (ЗН), согласно эпидемиологическим данным, в мировой структуре занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е — по смертности [1].

Согласно имеющимся теориям механизма возникновения, КРР развивается поэтапно, начиная с форми-

рования аденомы или карциномы, затем зубчатого вала с последующим воспалением и канцерогенезом [2, 3].

Таким образом, КРР — полиэтиологическое заболевание с наличием определенных подтипов согласно анатомическому расположению, с развитием различных морфологических и молекулярных изменений.

Мутации по линии MLH1 и ARC — генетически предрасполагаемые факторы к КРР [3]. Несмотря на наличие генетической предрасположенности, развитие КРР происходит благодаря наличию факторов риска, связанных с нарушением характера питания, низкой физической активностью, употреблением алкоголя, курением, сидячим образом жизни и др. [3, 4]. Если проанализировать возрастную-половые особенности, следует отметить, что в настоящее время складывается тенденция на «омоложение» этой патологии, так как согласно данным расширенных эпидемиологических исследований заболеваемость в возрастном аспекте снизилась — болезнь проявляется до 50-летнего возраста [4, 5].

Исходя из современных тенденций, КРР продолжает оставаться одной из актуальных проблем онкологии и требует активных усилий по изучению факторов риска, механизмов формирования и поиска генетических составляющих, играющих ключевую роль в определении прогноза заболевания.

Согласно проведенным исследованиям [2, 6] имеющиеся глобальные генетические и эпигенетические aberrации непропорционально распределены по толстой кишке (ТК), исходя из гетерогенности КРР и их анатомического расположения [2, 6, 7]. В связи с началом заболевания в более молодом возрасте назрела необходимость раннего его выявления с активным проведением скрининговых исследований.

Скрининг КРР и анализ кала на скрытую кровь при активном его проведении и широком охвате позволит добиться определенных успехов в период вторичной профилактики. Все усилия борьбы должны быть направлены на проведение скрининга, как целевого, так и популяционного, с включением современных методов химиопрофилактики.

Учет генетических и эпигенетических изменений в эпителии толстой и прямой кишки, приводящих к прогрессированию КРР, инвазии карциномы и способствующих быстрому распространению процесса с развитием метастазов, значительно снижает показатели 5-летней выживаемости — не менее чем на 10 % [8].

В настоящее время большое внимание уделяется патофизиологическому механизму транскрипционных и эпигенетических aberrаций, задействованных в активации сигнальных путей. Показано, что нарушение и отсутствие регуляции клеточных сигнальных путей приводит к формированию злокачественных фенотипов [2, 9], что определяет необходимость изучения сигнальных путей, по которым осуществляется метастазирование КРР, и это также необходимо учитывать при проведении диагностики и соответствующей специализированной терапии.

Достижения ученых в области геномных и эпигеномных технологий способствовали выявлению биомаркеров-кандидатов, которые можно использовать при специальной терапии, стратификации риска для улучшения клинической помощи пациентам с КРР.

Согласно молекулярной классификации КРР классифицируют на 2 группы [10].

Группа I — гипермутированные опухоли (<16 %), или опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI), возникающие в результате нарушения репарации, а также несоответствия (MMR ≈13 %), или ультрамутированные опухоли с ДНК-полимеразой (POLE или POLD1) и мутацией экзонуклеазного домена (EDM 3 %) [11].

Группа II — негипермутированные опухоли (≈84 %), микросателлитно-стабильный рак (MSS) с высокой частотой мутаций и нарушений регуляции пути Wnt, включая аденоматозный полипоз ТК (APS), KRAS, TP53 [12].

В литературе описаны 4 молекулярных подтипа CRC: CMS1 (MSI-иммунный), CMS2, CMS3 (метаболический) и CMS4 (мезенхимальный) [13]. Основные биологические подтипы приведены в таблице 1.

### Патогенез колоректального рака

Патогенетические механизмы достаточно сложны и продолжают до сих пор изучаться, развитие опухолевого процесса индуцируется большим числом имеющихся факторов риска развития КРР, включая спорадические, семейные и наследственные случаи [14, 15].

Более 70 % случаев КРР являются спорадическими, и их развитие определяется наличием экологических и диетических факторов (избыточное употребление алкоголя, курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, различные диеты с низким содержанием жиров и клетчатки).

При семейных случаях КРР, которые составляют 25 %, как правило, имеется наследственный семейный характер патологии.

Случаи генетически детерминированного или наследственного заболевания составляют 5–10 %, их классификация проводится с учетом наличия или отсутствия полипов ТК [14, 15].

Полипоз подразделяется на семейный аденоматозный (FAP), MUTYH-ассоциированный полипоз (MAP), синдром Пейтца–Егера, ювенильный полипоз, синдром Каудена, наследственный неполипозный КРР (синдром Линча) [14–17]. Также факторами риска развития КРР являются воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит.

Наличие генетических и эпигенетических изменений способствует формированию процессов неотрансформации, т.е. изменению морфологически здоровой структуры эпителия в сторону озлокачествления. Этот процесс является многоступенчатым, при нем формируются ключевые изменения в генах с последующей активацией онкогенов. Данный процесс включает 2 основных направления: первое заключается в ингибировании экспрессии генов-супрессоров опухолей (TSG) и аденоматозного полипоза ТК (APS), который составляет 85 % всех КРР и мутация которого происходит

Таблица 1. Биологические особенности молекулярных подтипов КРР с учетом экспрессии генов

Table 1. Biological characteristics of the molecular subtypes of colorectal cancer considering gene expression

Подтип Subtype	Экспрессия Expression	Прогноз Prognosis
CMS1	Нарушение репарации ДНК. Невосприимчивость MS1 и MLH1. CIMP – высокая, с мутациями B-Raf, и низкая – SCNA. Иммунное воздействие с инфильтрацией и активацией процесса DNA repair disorder. MS1 and MLH1 immunity. High expression of CIMP, with B-Raf mutations, and low expression of SCNA. Immune influence with infiltration and activation of process	Высокая вероятность рецидива и низкая выживаемость High probability of recurrence and low survival rate
CMS2	Экспрессия Wnt и активация сигналов MYC. Характерны потеря TSG и повышенная экспрессия онкогенов в отличие от других подтипов Expression of Wnt and MYC signal activation. Typically characterized by loss of TSG and overexpression of oncogenes, as opposed to other subtypes	Выживаемость лучше сравнительно с другими подтипами Survival rate better than in other subtypes
CMS3 (метаболический) CMS3 (metabolic)	Меньше SCNA (изменение числа соматических копий). Метаболическая дисрегуляция с мутациями KRAS Lower SCNA (somatic copy number alterations). Metabolic dysregulation with KRAS mutations	Выживаемость лучше в сравнении с другими подтипами Survival rate better than in other subtypes
CMS4 (мезенхимальный) CMS4 (mesenchymal)	Активация TGF- $\beta$ . Повышение экспрессии генов EMT. Повышение генов воспаления, ремоделирование матрикса, инвазия и ангиогенез Activation of TGF- $\beta$ . Upregulation of EMT genes. Upregulation of inflammation genes, matrix remodeling, invasion and angiogenesis	Очень низкая выживаемость Very low survival rate

в зародышевой линии у пациентов с семейным полипозом. Второй путь формирования КРР имеет связь с наличием мутации и инактивации белков, участвующих в дефектной репарации MMR, что составляет порядка 15 % спорадических опухолей и синдрома Линча [18, 19].

Колоректальный рак развивается из-за наличия хромосомной нестабильности (CIN), характеризуясь при этом потерей гетерозиготности (LOH) и грубыми хромосомными аномалиями [20, 21].

Первые исторические данные о формировании аденокарциномы были описаны в 1980 г. Была изучена трансформация эпителия ТК из нормального в аденому с последующей инвазией и метастазированием. Генетическая нестабильность и патогенез КРР складываются из хромосомной и микросателлитной нестабильности и пути метилаторного фенотипа CpG-островков (рис. 1).

К формированию аденомы приводят молекулярные взаимодействия, запускающие активацию Wnt-пути с развитием «сторожевых» мутаций в генах *APC*, *CTNNB1*, *RNF43* или *RSPO*. Возникновению КРР способствуют различные вариации мутационного профиля, на что оказывает влияние время возникновения мутаций. Согласно данным исследований [22] в среднем в 1 случае КРР наблюдается 81 мутация, наиболее часто обнаруживаемая в генах *APC*, *KRAS*, *TP53*, *PIK3CA*, реже – в *BRAF*.

Исследования сотен генов при КРР на неизменной слизистой оболочке ТК подтверждают результаты других исследователей и объединяют их в генетические паттерны КРР (рис. 2).

Некоторые новые мутации, обнаруживаемые в последних исследованиях, находятся в генах, кодирующих возможные мишени для лекарственной терапии, такие как киназы, которые могут оказывать плеiotропный эффект на выживаемость, рост опухоли и ее метастазирование. В совокупности гены, модифицирующие эпигеном, представляют собой большой класс наиболее часто мутирующих генов [13]. В MSI-положительных опухолях, в частности, обнаруживаются мутации в гене *ARID1A*, кодирующем фактор ремоделирования хроматина. Случаи КРР, возникающие у афроамериканцев, часто имеют характерный профиль, включающий мутации в генах *EPHA6* и *FLCN*. Кроме того, около 10 % данных случаев КРР имеют моноаллельные миссенс-мутации в гене *SOX9*, транскрипторном факторе, который высоко экспрессируется в стромальных и стволовых клетках крипт кишечника.

Мутации, обнаруживаемые в последних исследованиях [23], локализуются в генах, которые кодируют мишени для проведения лекарственной терапии, например киназы, и могут оказывать плеiotропный эффект на выживаемость, рост опухоли и ее метастазирование.

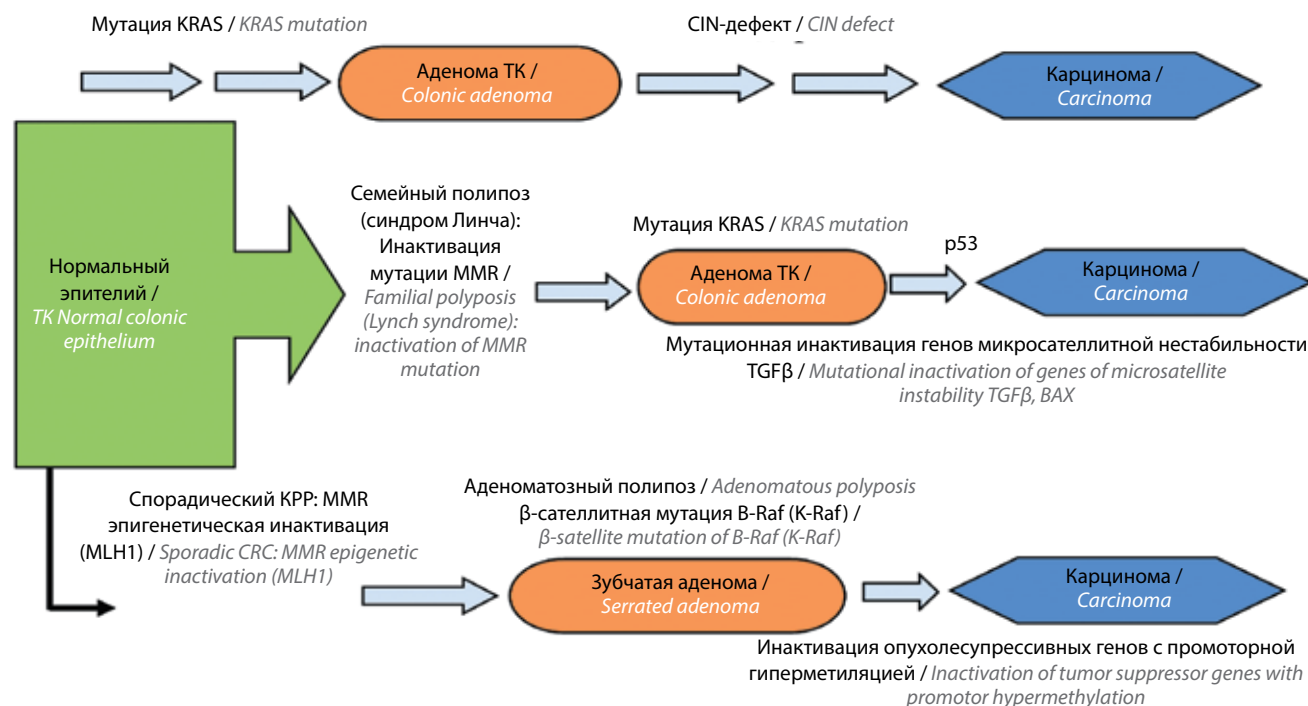


Рис. 1. Схема молекулярных механизмов развития колоректального рака (КРР). ТК — толстая кишка

Fig. 1. Diagram showing the molecular mechanisms of the development of colorectal cancer (CRC)

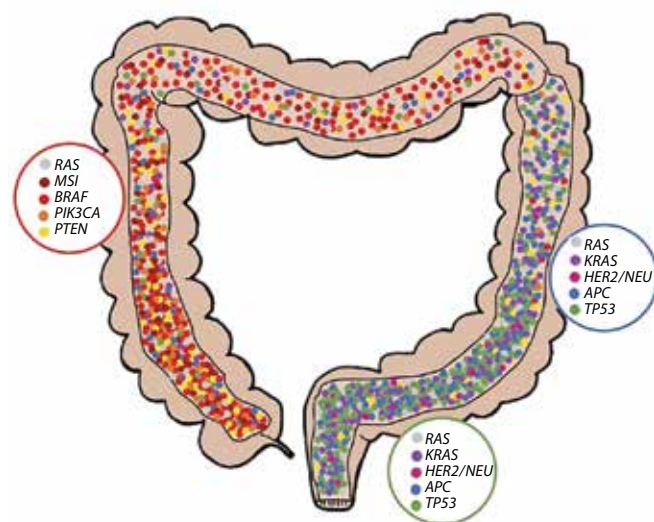


Рис. 2. Генетические паттерны КРР [46]

Fig. 2. Genetic patterns of colorectal cancer [46]

КРР прогрессирует, активируя или ингибируя пути, включающие продукты множества генов. Некоторые гены, задействованные в жизненно важных процессах клетки, более подвержены мутациям, чем другие, а одной мутации в критическом гене может быть достаточно для того, чтобы нарушить определенный сигнальный путь без необходимости в дополнительных мутациях. Таким образом, мутации в генах *KRAS* и *BRAF*, которые можно обнаружить в половине всех случаев КРР и которые являются взаимоисключающими, связаны с активацией альтернативных путей внутриклеточного

сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [24]. Хотя эти примеры говорят в пользу парадигмы, согласно которой частое возникновение генетических aberrаций дает селективное преимущество опухолевым клеткам, наличие других мутаций необязательно означает их патогенетическую роль. Мутации-«пассажиры» вне зависимости от их ассоциации с CIN или MSI не дают никаких преимуществ и даже могут нанести ущерб клеткам опухоли. Поэтому для надления мутации статусом «драйверной» необходимы 2 особенности: рекуррентное событие, определяемое в крупных когортах, и вклад в озлокачествление. Редкие события, ведущие к неоплазии, имеют тенденцию концентрироваться в генах, контролирующей клеточную адгезию, сигналинг, топологию ДНК и клеточный цикл. Наиболее распространенные мутации при спорадическом КРР редко коррелируют со специфической клинической или гистологической картиной, однако некоторые генотипы способны определять подтип заболевания и чувствительность опухоли к определенной терапии. Например, мутации в генах *KRAS* и *BRAF* препятствуют клиническому ответу на антитела к EGFR, а КРР с наличием MSI отличается высокой чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Эпигенетический контроль в клетках включает метилирование CpG-динуклеотидов и ковалентную модификацию остатков некоторых гистонов. В сравнении с нормальным эпителием кишечника при доброкачественных аденомах общий уровень метилирования ДНК составляет менее 8–15 %, гипометилирование



может снижать точность расхождения хромосом путем уменьшения перицентромерного метилирования и нарушения импринтинга в таких локусах, как IGF2 [25]. Однако его патогенетическая роль остается неясной. Как показывают эксперименты, проведенные на мышах, глобальное гипометилирование снижает восприимчивость к опухолям, в то время как отсутствие метилтрансферазы DNMT3B замедляет, а гиперэкспрессия ускоряет опухолевую прогрессию. На фоне наличия в опухоли полногеномного гипометилирования ДНК определенные виды KPP с CIMP демонстрируют координированное гиперметилирование множества промоторов CpG-островков, ассоциированных с ослаблением транскрипции генов-супрессоров опухоли, таких как HIC1 и Wnt [26].

Анализ полногеномного метилирования ДНК таких форм KPP выявляет характеристики, отличающие их от CIN-положительного KPP с мутациями в гене *KRAS*: происхождение из зубчатой аденомы, стойкая ассоциация с мутациями в гене *BRAF*, правосторонняя локализация, наличие MSI, опухоли с метилированием гена *MLH1*, различные профили экспрессии РНК [26].

### Формирование карциномы из зубчатых образований

Для начала процесса образования зубчатой аденомы необходима мутация онкогена *B-Raf* независимо от статуса MSI и CIMP [27]. Хромосомная нестабильность значительно увеличивается, либо происходит потеря больших частей хромосом, обуславливая генетическую дестабилизацию [28]. В 85 % перехода аденокарциномы на ранних этапах обнаруживается CIN, которая характеризуется активацией онкогенов *KRAS* *B-Raf*, дезактивацией TSG (APC и TP53) и потерей гетерозиготы по длинному плечу хромосомы 18 с развитием онкогенеза KPP [28].

Данная многоступенчатая генетическая модель разработана E. Fearon и B. Vogelstein [18]. На первом этапе происходит сайленсинг APC с последующими онкогенными мутациями *KRAS* на аденоматозной стадии, делецией хромосомы 18q и инактивацией *TP53* с озлокачиванием и формированием новообразования [29–31].

Аллельная потеря или приобретение материала указывает на присутствие потенциальных онкогенов *TSG*, которые способствуют росту и размножению мутировавших клеток, приводя к трансформации нормальных клеток в злокачественные [32]. Ген *APC* кодирует белок и является многодоменным, взаимодействуя с различными белками через свои домены. Он играет роль регуляции клеточных процессов, включая сегрегацию хромосом, миграцию клеток, апоптоз, адгезию, пролиферацию и дифференцировку. Мутации этого гена могут встречаться на ранних стадиях формирования неоплазии и связаны с образованием тубулярной аденомы и рака CIN [33].

При возникновении мутации зародышевой линии определяется синдром семейного аденоматозного

полипоза FAP и другие основные изменения, имеющие наследственную предрасположенность с формированием KPP. Соматические мутации APC встречаются более чем в 70–80 % случаев sporadического KPP [34]. Отдельные единицы пути APC/ $\beta$ -катенин/Wnt могут быть изменены при запуске  $\beta$ -катенина или TCF. Среди регуляторных генов, работающих с APC, контрольный белок Bcl-2 играет важную роль, участвуя в цикле клеточного деления [34]. Этот белок, связываясь с Cdc-20, блокирует активность APC, тем самым запуская активность сигнала ожидания анафазы [35]. Он способствует образованию полиплоидных клеток, увеличивая их выживаемость и неконтролируемую пролиферацию, являясь патогенным механизмом иницирования CIN при sporadических KPP [36]. Далее происходят сложные процессы активации рецепторов, которые связаны с G-белками, запускающие сигналы, связанные с R-белками, мутированные клетки APC начинают активировать такие мишени, как циклин D1 и Muc [37]. CCND1 совместно с циклинзависимыми киназами CDK блокируют циклины CDKN1B и CDKN1A, необходимые для роста клеток и апоптоза с контролем клеточного цикла при переходе фазы G1 в фазу S [8, 38]. Длительная активация этих генов с мутацией APC способствует возникновению неоплазии ТК, позволяя клетке отклоняться от апоптоза [8].

Эти циклы многостадийного процесса могут наблюдаться при доброкачественных аденомах, стимулируя прогрессию опухоли.  $\beta$ -катенин активируется путем запуска аберраций в онкогенах, которые контролируют его активность на разных уровнях и участках, так как он является регулятором клеточной дифференцировки и имеет определенную роль в канцерогенезе KPP [7].

Потеря аллеля на хромосоме 18g встречается в 70 % случаев первичного KPP при позднем канцерогенном процессе [39] и считается маркером неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов с KPP [40].

MSI-генетическая нестабильность является характерной для раковых клеток и встречается в 15–20 % случаев sporadического KPP и в 95 % HNPCC (синдром Линча). Микросателлиты – повторяющиеся последовательности ДНК, наличие которых приводит к ошибкам репликации из-за проскальзывания ДНК-полимеразы [41]. Вставки и делеции нуклеотидов в микросателлитных последовательностях приводят к формированию длинных и коротких аллелей, которые можно обнаружить в нормальных клетках [41, 42]. Это позволяет классифицировать опухоли на основе MSI, что имеет определенное значение при проведении лечения и специальной терапии KPP.

### Роль молекулярной природы KPP

Как известно, прогноз KPP на ранних стадиях является благоприятным из-за возможности осуществления хирургического вмешательства с полным удалением опухолевого очага и последующим проведением

химиотерапевтического или лучевого лечения. При более запущенном либо метастатическом КРР обязательным является включение адъювантной или таргетной химиотерапии, либо комбинированного лечения. Это определяет необходимость идентификации молекулярных маркеров, с помощью которых можно распознавать КРР и прогнозировать возможность рецидивирования либо эффективности от проводимых методов лечения.

В настоящее время имеются данные о связи определения вида мутаций (TP53) на течение и адекватную реакцию проведенных комплексных методов терапии. Так, у пациентов с неактивными мутациями TP53 высокий риск смерти в сравнении с такими пациентами без мутации [7]. При определении соматических мутаций KRAS развивается резистентность к анти-EGFR-терапии. Таким образом, знание молекулярных подтипов позволяет их использовать для прогнозирования и терапевтического подхода перед проведением химиотерапии с целью избегания возможных нежелательных эффектов и, соответственно, лишних медицинских затрат [43]. Мутации APC являются хорошими диагностическими маркерами при определении пациентов с риском развития КРР [6]. Наиболее благоприятным прогностическим маркером КРР, по данным многочисленных авторов, считают MSI [13], в связи с этим его

можно рассматривать как маркер динамики химиорезистентности, а пациентов с наличием MSI можно избавить от адъювантного лечения. Используя аналогичный подход, J. Tabernero и соавт. определили 6 клинически значимых подтипов CRC, связав их профили экспрессии генов с соответствующим клиническим ответом на цетуксимаб [44]. У пациентов со стловым и воспалительным подтипами опухолей с плохой и промежуточной безрецидивной выживаемостью наблюдался улучшенный ответ на режим комбинированной химиотерапии FOLFIRI (5-ФУ с иринотеканом) при метастазировании [45]. Опухоли подобного подтипа с заметно лучшим прогнозом, по-видимому, не отвечали на эти методы лечения. Тем не менее чувствительные к цетуксимабу подтипы транзитной амплификации и устойчивые к цетуксимабу транзиторно-амплифицирующиеся подтипы могут эффективно лечиться цетуксимабом или ингибитором cMET, соответственно, и при метастазировании [46, 47]. Хотя существуют значительные связи между статусом MSI и конкретными подтипами, основанная на транскрипционных сигнатурах классификация позволяет лучше уточнять подтип и дает представление о разработке методов лечения, специфичных для подтипа, что, в свою очередь, может способствовать более эффективному лечению этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Старостин Р.А., Гатаулин Б.И., Валитов Б.Р. и др. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник 2021;12(4):52–9. Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R. et al. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Oncology bulletin of the Volga region 2021;12(4):52–9. (In Russ.).
2. Арейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В. и др. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014;(7):4–12. Ageikina N.V., Duvansky V.A., Knyazev M.V. et al. An alternative way of developing colorectal cancer. Histogenetic and molecular features of tooth lesions. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology journal 2014;(7):4–12. (in Russ.).
3. Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д. и др. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). Колопроктология 2023;22(2):160–71. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171> Maximova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D. et al. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular genetic and cellular mechanisms of resistance to therapy (analytical review). Koloproktologiya = Koloproktologia 2023;22(2):160–71. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>
4. World Health Organization. Cancer. Newsletter. 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer/>
5. Демидова Д.А. Колоректальный рак. Учеб. пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2021. 60 с. Demidova D.A. Colorectal cancer. Study guide. Yekaterinburg: UGSU, 2021. 60 p. (in Russ.).
6. Cheng T.H., Gorman M., Martin L. et al. Common colorectal cancer risk alleles contribute to the multiple colorectal adenoma phenotype, but do not influence colonic polyposis in FAP. Eur J Hum Genet 2015;23(2):260–3. DOI: 10.1038/ejhg.2014.74
7. An N., Zhao C., Yu Z. et al. Identification of prognostic genes in colorectal cancer through transcription profiling of multi-stage carcinogenesis. Oncol Lett 2019;17(1):432–41. DOI: 10.3892/ol.2018.9632
8. Tosi F., Magni E., Amatu A. et al. Effect of KRAS and BRAF mutations on survival of metastatic colorectal cancer after liver resection: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2017;16(3):e153–63. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.01.004
9. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю. и др. Опухолевый ответ на неoadъювантную терапию при колоректальном раке. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2018;20(4):99–108. Mozerov S.A., Komin Yu.A., Novikov N.Yu. et al. Tumor response to neoadjuvant therapy in colorectal cancer. Zhurnal nauchnykh statej "Zdorov'e i obrazovanie v millennium" = The journal of scientific articles health and education millennium 2018;20(4):99–108. (in Russ.).
10. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский

- онкологический журнал 2021;2(2):50–6.  
DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6
- Kit O.I., Jenkova E.A., Mirzoyan E.A. et al. Molecular genetic classification of subtypes of colorectal cancer: the current state of the problem. *Yuzhno-Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = South Russian journal of cancer* 2021;2(2):50–6. (in Russ.).  
DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6
11. Roth A.D., 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* 2019;28(3):466–74.  
DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3452
12. Aoki K., Taketo M.M. Adenomatous polyposis coli (APC): A multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 19):3327–35. DOI: 10.1242/jcs.03485
13. Lenz H.-J.J., Van Cutsem E., Limon M.L. et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2018(supl 8);29:714.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>
14. Bogaert J., Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol* 2014;27(1):9–14.
15. Le Marchand L., Wilkens L.R., Hankin J.H. et al. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): Lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control* 2017;8(4):637–48.  
DOI: 10.1023/a:1018406716115
16. Wirtzfeld D.A., Petrelli N.J., Rodriguez-Bigas M.A. Hamartomatous polyposis syndromes: Molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann. Surg Oncol* 2021;8(4):319–27. DOI: 10.1007/s10434-001-0319-7
17. Xie J., Itzkowitz S.H. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;14(3):378–89.  
DOI: 10.3748/wjg.14.378
18. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759–67. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i
19. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Ann Rev Genom Hum Genet* 2002;3:101–28.  
DOI: 10.1146/annurev.genom.3.022502.103043
20. Leary R.J., Lin J.C., Cummins J. et al. Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(42):16224–9. DOI: 10.1073/pnas.0808041105
21. Lin J.K., Chang S.C., Yang Y.C., Li A.F. Loss of heterozygosity and DNA aneuploidy in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(9):1086–94. DOI: 10.1245/aso.2003.12.014
22. Van Geel R., Tabernero J., Elez E. et al. A Phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2017;7(6):610–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0795
23. Wei W., Chua M.S., Grepper S., So S.K. Soluble Frizzled-7 receptor inhibits Wnt signaling and sensitizes hepatocellular carcinoma cells towards doxorubicin. *Mol Cancer* 2011;10:16.  
DOI: 10.1186/1476-4598-10-16
24. Kosmidou V., Oikonomou E., Vlassi M. et al. Tumor heterogeneity revealed by KRAS, BRAF, and PIK3CA pyrosequencing: KRAS and PIK3CA intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum Mutat* 2014;35(3):329–40.  
DOI: 10.1002/humu.22496
25. Hanon B.M., Al-Mohaimen Mohammad N.A., Mahmood A.S. CpG island methylator phenotype (CIMP) correlation with clinical and morphological feature of colorectal cancer in iraq patients. *Pan Arab J Oncol* 2015;8:6–13.
26. Luebeck E.G., Moolgavkar S.H. Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 15095. DOI: 10.1073/pnas.222118199
27. Corcoran R.B., André T., Atreya C.E. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF (V600E)-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):428–443.  
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
28. Tsang A.H., Cheng K.H., Wong A.S. et al. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3847–57.  
DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3847
29. Markowitz S., Wang J., Myeroff L. et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995;268(5215):1336–8.  
DOI: 10.1126/science.7761852
30. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304(5670):554. DOI: 10.1126/science.1096502
31. Thiagalingam S., Lengauer C., Leach F.S. et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996;13(3):343–6.  
DOI: 10.1038/ng0796-343
32. Puccini A., Berger M.D., Naseem M. et al. Colorectal cancer: Epigenetic alterations and their clinical implications. *BBA Rev Cancer* 2017;1868(2):439–48. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.09.003
33. Manes M., Garcia-Gomes M.S.A., Sandini T.M. et al. Behavioral and neurochemical characterization of the mlh mutant mice lacking otoconia. *Behav Brain Res* 2019;359:958–66.  
DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.012
34. Christie M., Jorissen R.N., Mouradov D. et al. Different APC genotypes in proximal and distal sporadic colorectal cancers suggest distinct WNT/β-catenin signalling thresholds for tumourigenesis. *Oncogene* 2013;32(39):4675–82. DOI: 10.1038/nc.2012.486
35. Pronobis M.I., Rusan N.M., Peifer M. A novel GSK3-regulated APC: Axin interaction regulates Wnt signaling by driving a catalytic cycle of efficient β-catenin destruction. *Elife* 2015;4:e08022.  
DOI: 10.7554/eLife.08022
36. He L., Lu N., Dai Q. et al. Wogonin induced G1 cell cycle arrest by regulating Wnt/β-catenin signaling pathway and inactivating CDK8 in human colorectal cancer carcinoma cells. *Toxicology* 2013;312:36–47. DOI: 10.1016/j.tox.2013.07.013
37. He T.C., Sparks A.B., Rago C. et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998;281(5382):1509–12.  
DOI: 10.1126/science.281.5382.1509
38. Manthavadi S., Sun W., Saeed A. Prognostic impact of BRAF V600E mutation in patients with non-metastatic colorectal cancer with microsatellite instability: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):3597.  
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3597
39. Frouws M.A., Reimers M.S., Swets M. et al. The influence of BRAF and KRAS mutation status on the association between aspirin use and survival after colon cancer diagnosis. *PLoS One* 2017;12(1):e0170775. DOI: 10.1371/journal.pone.0170775
40. Wang Y., Liu D., Jin X. et al. Genome-wide characterization of aberrant DNA methylation patterns and the potential clinical implications in patients with endometrial cancer. *Pathol Res Pract* 2019;215(1):137–43. DOI: 10.1016/j.prp.2018.11.002
41. Schwarzenbach H. Loss of heterozygosity. Eds. Maloy S., Hughes K. Brenner's Encyclopedia of Genetics. 2nd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press, 2013. Pp. 271–3.
42. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2087.  
DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064
43. Vaqué J.P., Martínez N., Varela I. et al. Colorectal adenomas contain multiple somatic mutations that do not coincide with synchronous adenocarcinoma specimens. *PLoS One* 2015;10(3): 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0119946
44. Tabernero J., Geel R.V., Guren T.K. et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *J Clin Oncol* 2016;34:3544.
45. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):22. DOI: 10.1038/s41392-020-0116-z

46. Shimada Y., Tajima Y., Nagahashi M. et al. Clinical significance of BRAF Non-V600E mutations in colorectal cancer: a retrospective study of two institutions. J Surg Res 2018;232:72–81. DOI: 10.1016/j.jss.2018.06.020

47. Suzuki H., Yamamoto E., Maruyama R. et al. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. Biochem Biophys Res Commun 2014;455(1–2):35–42. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.007

**Вклад авторов**

С.Н. Наврузов, Б.С. Наврузов: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;  
С.Т. Рахмонов, А.М. Хакимов: написание статьи, научное редактирование, обзор публикаций по теме статьи;  
Э.Э. Кулмиев, Х.Х. Чориев, Д.А. Алиева: сбор и обработка материала, научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

S.N. Navruzov, B.S. Navruzov: study concept and design; approval of the final version of the article;  
S.T. Rakhmonov, A.M. Khakimov: writing the article, scientific editing, review of publications on the topic of the article;  
E.E. Kulmiev, Kh.Kh. Choriev, D. A. Alieva: data collection and processing, scientific editing.

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.