

Мультипараметрический анализ выживаемости больных раком ободочной кишки III–IV стадий: клинико-биологические факторы и влияние схемы лечения

О. И. Кит, И. Н. Мироненко[✉], Е. А. Дженкова, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, А. А. Маслов, Ю. А. Фоменко, Д. С. Петров, Л. Ю. Владимирова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ irina.mironenko2016@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить результаты лечения больных раком ободочной кишки III–IV стадий, проживающих в Южном федеральном округе.

Пациенты и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 200 больных раком ободочной кишки III–IV стадий, проходивших лечение и контрольное обследование в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2019 по 2024 г. Произведена оценка общей выживаемости (ОВ) пациентов и ее зависимость от пола, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, наличия мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, микросателлитной нестабильности опухоли, тактики противоопухолевой терапии.

Результаты. Медиана контрольного наблюдения за пациентами с момента их обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России составила 1,4 года, 5-летняя ОВ – 31 % (медиана выживаемости – 3,4 года). При оценке 5-летней ОВ в зависимости от распространенности злокачественного процесса кумулятивная доля выживших на III стадии составила 46 %, на IV стадии – 18 % ($p = 0,00005$). Согласно результатам нашего исследования, значимое влияние на выживаемость пациентов оказало наличие мутаций генов *KRAS* (3-летняя ОВ при «диком типе» – 53 % против 28 % при наличии мутации) и *BRAF* (3-летняя ОВ в случаях отсутствия мутации – 42,5 % против 18 % при ее наличии), наличие MSI (3-летняя ОВ для MSI – 67 % против 42,5 % при MSS); для больных на IV стадии – вид назначенного таргетного препарата. Нами отмечено улучшение показателей выживаемости больных, в лечении которых применялась комбинация ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в сравнении с применением только ингибиторов VEGF. Трехлетняя ОВ в группе комбинации EGFR и VEGF составила 66 % (медиана выживаемости – 4,1 года), в группе VEGF – 31 % (медиана выживаемости – 2,1 года).

Заключение. Около половины случаев (47,6 %) рака ободочной кишки диагностируются на поздних стадиях, которые отличаются неблагоприятным клиническим прогнозом при наличии таких характеристик опухоли, как мутировавшие и микросателлитно стабильные фенотипы. Это обуславливает важность применения генетически и эпигенетически ориентированного подхода для поиска новых терапевтических мишеней и разработки более эффективных соединений и схем лечения.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, выживаемость пациентов, мутации, микросателлитная нестабильность, противоопухолевая лекарственная терапия, таргетная терапия

Для цитирования: Кит О. И., Мироненко И. Н., Дженкова Е. А., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Маслов А. А., Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Владимирова Л. Ю. Мультипараметрический анализ выживаемости больных раком ободочной кишки III–IV стадий: клинико-биологические факторы и влияние схемы лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(3): 6-20. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-3-1> EDN: COSTAZ

Для корреспонденции: Мироненко Ирина Николаевна – врач-онколог, научный аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: irina.mironenko2016@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2879-467X>, eLibrary SPIN: 4571-6413, AuthorID: 1307480

© Кит О. И., Мироненко И. Н., Дженкова Е. А., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Маслов А. А., Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Владимирова Л. Ю., 2026

Multivariate survival analysis of patients with stage III–IV colon cancer: clinical and biological factors and the impact of treatment regimen

O. I. Kit, I. N. Mironenko✉, E. A. Dzhenkova, Yu. A. Gevorkyan, N. V. Soldatkina, A. A. Maslov, Yu. A. Fomenko, D. S. Petrov, L. Yu. Vladimirova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ irina.mironenko2016@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate treatment outcomes in patients with stage III–IV colon cancer residing in the Southern Federal District of the Russian Federation.

Patients and methods. A retrospective analysis was performed of the medical records of 200 patients with stage III–IV colon cancer who underwent treatment and follow-up at the National Medical Research Centre for Oncology between 2019 and 2024. Overall survival (OS) was assessed, as well as its association with sex, disease stage, primary tumor location, *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* mutation status, tumor microsatellite instability (MSI) status, and antitumor treatment strategy.

Results. The median follow-up from the time of presentation to the National Medical Research Centre for Oncology was 1.4 years. The 5-year OS rate was 31 %, with a median overall survival of 3.4 years. The 5-year OS rate was significantly associated with disease stage, reaching 46 % in patients with stage III disease and 18 % in those with stage IV disease ($p = 0.00005$). The presence of *KRAS* mutations (3-year OS: 53 % in the wild-type group vs. 28 % in the mutant group), *BRAF* mutations (42.5 % vs. 18 %, respectively), and MSI status (67 % for MSI tumors vs. 42.5 % for microsatellite-stable [MSS] tumors) significantly influenced survival outcomes. Among patients with stage IV disease, survival was also associated with the type of targeted therapy administered. Improved survival was observed in patients receiving combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) compared with VEGF inhibitor-based therapy alone. The 3-year OS rate was 66 % (median OS, 4.1 years) in the combined EGFR/VEGF inhibition group versus 31 % (median OS, 2.1 years) in the VEGF inhibitor group.

Conclusion. Nearly half of all colon cancer cases (47.6 %) were diagnosed at advanced stages, which are associated with an unfavorable prognosis, particularly in tumors harboring pathogenic mutations and exhibiting a microsatellite-stable phenotype. These findings underscore the importance of genetically and epigenetically guided therapeutic approaches aimed at identifying novel therapeutic targets and developing more effective treatment strategies.

Keywords: colon cancer, patient survival, mutations, microsatellite instability, antitumor drug therapy, targeted therapy

For citation: Kit O. I., Mironenko I. N., Dzhenkova E. A., Gevorkyan Yu. A., Soldatkina N. V., Maslov A. A., Fomenko Yu. A., Petrov D. S., Vladimirova L. Yu. Multivariate survival analysis of patients with stage III–IV colon cancer: clinical and biological factors and the impact of treatment regimen. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(3): 6-20. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-3-1> EDN: COSTAZ

For correspondence: Irina N. Mironenko – MD, Oncologist, PhD Student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, st. 14th line, no. 63
E-mail: irina.mironenko2016@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2879-467X>, eLibrary SPIN: 4571-6413, AuthorID: 1307480

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак (КРР) занимает третье место по заболеваемости и второе – по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2022 г. частота встречаемости КРР составила 9,6 % от общего числа онкологических заболеваний в мире, а смертность при данной нозологии – 9,3 %. Рак толстой кишки чаще встречается у мужчин (10,4 %), чем у женщин (8,9 %) [1].

В 2024 г. в Российской Федерации выявлено 68 105 новых случаев КРР, при этом частота встречаемости рака ободочной кишки составила 6 %, а 5-летняя выживаемость при данном заболевании – 56,3 %. Отмечается значимый рост заболеваемости раком ободочной кишки: с 25,59 случая на 100 тыс. населения в 2014 г. до 33,83 случая на 100 тыс. населения в 2024 г., что может быть вызвано как изменением образа жизни населения (увеличение в рационе питания доли жирной пищи и уменьшение клетчатки, более частое и не всегда целесообразное применение антибактериальной терапии, влияющей на микробиоту кишечника), так и повышением эффективности работы диагностических служб. Несмотря на это наблюдается снижение одногодичной летальности: в 2014 г. она составила 28,4 %, а в 2024 г. – 20,2 %, что связано с усовершенствованием методов лечения КРР [2].

Золотым стандартом лечения больных раком ободочной кишки остается хирургическое вмешательство, которое в подавляющем большинстве случаев дополняется химиотерапией. Согласно современным клиническим рекомендациям, на I и II стадиях заболевания при обнаружении микросателлитно стабильной опухоли оперативное вмешательство, направленное на удаление участка толстой кишки с опухолью и регионарного лимфатического коллектора, является достаточным для полного радикального лечения заболевания. Однако выявляемость рака ободочной кишки на III и IV стадиях в Российской Федерации остается довольно высокой и составляет 22,9 % и 24,7 % соответственно, лечение данной группы пациентов представляет собой более сложную задачу [2, 3].

Выявление у пациента местнораспространенного рака ободочной кишки (с инвазией соседних органов и поражением регионарных лимфатических узлов) предполагает дополнение хирургического

лечения адъювантной химиотерапией на основе фторпиримидинов и оксалиплатина (mFOLFOX-6, XELOX, монотерапия капецитабином). При наличии у пациента отдаленных метастазов к стандартным схемам лечения добавляют более узконаправленные методы: как хирургические (удаление, радиочастотная термоабляция или химиоэмболизация метастатических очагов), так и лекарственные (таргетная и иммунотерапия) [3]. Однако показатели выживаемости пациентов на III и IV стадиях рака ободочной кишки остаются низкими.

Цель исследования: оценить результаты лечения больных раком ободочной кишки III–IV стадий, проживающих в Южном федеральном округе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы клинические случаи 200 больных раком ободочной кишки III–IV стадий, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) в период с 2019 по 2024 г. Пациенты включены в исследование в соответствии со следующими критериями: 1) лица старше 18 лет; 2) гистологически подтвержденный диагноз злокачественного новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки III–IV стадий (у прооперированных пациентов – III и IV стадии согласно результатам послеоперационного гистологического исследования, у неоперированных пациентов – клинически установленная IV стадия заболевания); 3) наличие полной информации об объеме проведенного комбинированного лечения (включая схемы противоопухолевой лекарственной терапии). Из исследования исключены пациенты с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Пациенты, получившие основное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с дальнейшим проведением курсов химиотерапии и контрольным наблюдением по месту жительства без возможности отследить динамику заболевания, не включены в данное исследование.

Средний возраст пациентов составил 63 ± 12 лет (диапазон от 23 до 94 лет, 95 % ДИ: 61,3–64,7). По локализации первичной опухоли все пациенты разделены на две группы: 1-я группа с правосторонней локализацией (слепая, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб ободочной кишки, правая половина поперечной ободочной кишки); 2-я группа – левосторонняя локализация (левая половина

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов и генетические характеристики опухолей
Table 1. Clinical and genetic characteristics of the patients and their tumors

Характеристика / Characteristic		Количество пациентов / Number of patients (n, %)
Пол / Sex	Мужчины / Men	97 (48,5 %)
	Женщины / Women	103 (51,5 %)
Стадия заболевания / Disease stage	III	96 (48 %)
	IV	104 (52 %)
Правосторонняя локализация первичной опухоли / Right-sided primary tumor location, n = 68 (34 %)	Слепая кишка / Cecum	20 (10 %)
	Восходящая ободочная кишка / Ascending colon	28 (14 %)
	Печеночный изгиб ободочной кишки / Hepatic flexure	13 (6,5 %)
	Правая половина поперечной ободочной кишки / Right transverse colon	7 (3,5 %)
Левосторонняя локализация первичной опухоли / Left-sided primary tumor location, n = 132 (66 %)	Левая половина поперечной ободочной кишки / Left transverse colon	1 (0,5 %)
	Селезеночный изгиб ободочной кишки / Splenic flexure	15 (7,5 %)
	Нисходящая ободочная кишка / Descending colon	13 (6,5 %)
	Сигмовидная кишка / Sigmoid colon	76 (38 %)
	Ректосигмоидный отдел толстой кишки / Rectosigmoid junction	27 (13,5 %)
Прооперировано / Surgical treatment, n = 192 (96 %)	R0	117 (58,5 %), из них / including: III стадия / Stage III – 96 (100 %); IV стадия / Stage IV – 21 (20,2 %)
	R2	75 (72,1 %) (IV стадия)
Степень дифференцировки опухоли / Tumor grade	G1	13 (6,5 %)
	G2	167 (83,5 %)
	G3	20 (10 %)
Определение мутаций / Mutation analysis, n = 126 (63 %)	KRAS	59 (46,8 %)
	NRAS	4 (3,2 %)
	BRAF	10 (5 %)
Определение микросателлитной нестабильности / Microsatellite instability testing, n = 97 (48,5 %)	Не обнаружена / Not detected	93 (95,9 %)
	Обнаружена / Detected	4 (4,1 %)

Таблица 1 (продолжение). Клинические характеристики пациентов и генетические характеристики опухолей
Table 1 (continued). Clinical and genetic characteristics of the patients and their tumors

Характеристика / Characteristic	Количество пациентов / Number of patients (n, %)
Локализация отдаленных метастазов в момент установки диагноза / Sites of distant metastases at diagnosis, n = 104	Печень / Liver
	80 (76,9 %)
	Легкие / Lungs
	29 (27,9 %)
	Брюшина / Peritoneum
	16 (15,4 %)
	Яичники / Ovaries
Локализация отдаленных метастазов при прогрессировании III стадии заболевания / Sites of distant metastases at progression after stage III disease, n = 34 (35,4 %)	5 (4,8 %)
	Сальник / Greater omentum
	2 (1,9 %)
	Отдаленные лимфатические узлы / Distant lymph nodes
	1 (0,9 %)
	Надпочечник / Adrenal gland
	1 (0,9 %)
Локализация отдаленных метастазов при прогрессировании IV стадии заболевания / Sites of distant metastases at progression after stage IV disease, n = 78 (75 %)	Печень / Liver
	15 (15,6 %)
	Легкие / Lungs
	10 (10,4 %)
	Брюшина / Peritoneum
	22 (22,9 %)
	Яичники / Ovaries
Локализация отдаленных метастазов при прогрессировании IV стадии заболевания / Sites of distant metastases at progression after stage IV disease, n = 78 (75 %)	3 (3,1 %)
	Сальник / Greater omentum
	3 (3,1 %)
	Отдаленные лимфатические узлы / Distant lymph nodes
	8 (8,3 %)
	Кости / Bones
	2 (2,1 %)
	Поджелудочная железа / Pancreas
	1 (1 %)
	Печень / Liver
	52 (50 %)
	Легкие / Lungs
	26 (25 %)
	Брюшина / Peritoneum
	9 (8,6 %)
	Яичники / Ovaries
	2 (1,9 %)
	Сальник / Greater omentum
	1 (0,9 %)
	Отдаленные лимфатические узлы / Distant lymph nodes
	11 (10,6 %)
	Кости / Bones
	6 (5,8 %)
	Селезенка / Spleen
	3 (2,9 %)
	Головной мозг / Brain
	2 (1,9 %)
	Мягкие ткани передней брюшной стенки / Soft tissues of the anterior abdominal wall
	2 (1,9 %)
	Мягкие ткани грудной клетки / Soft tissues of the chest wall
	1 (0,9 %)
	Плевра / Pleura
	1 (0,9 %)
	Надпочечник / Adrenal gland
	1 (0,9 %)

поперечной ободочной кишки, селезеночный изгиб ободочной кишки, нисходящая ободочная, сигмовидная кишка, ректосигмоидный отдел толстой кишки). Клинические данные пациентов и генетический профиль опухолей представлены в табл. 1.

Во всех случаях диагноз злокачественного новообразования подтвержден результатом гистологического исследования или операционного материала, либо биоптата опухоли (у пациентов с генерализованным раком ободочной кишки, проходивших только химиотерапевтическое лечение), при этом у всех пациентов верифицирована адеинокарцинома толстой кишки.

В случае необходимости включения в схему противоопухолевого лечения таргетной терапии (при прогрессировании на III стадии заболевания и нерадикального оперативного вмешательства на IV стадии) для выбора оптимального препарата проведены молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани (табл. 1). Определение соматических мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* проведено с помощью молекулярно-генетического исследования операционного (у прооперированных пациентов) и биопсийного (у неоперированных больных) материала опухолевой ткани с использованием наборов реагентов «cobas KRAS Mutation Test» (Roche Diagnostics), «TECT-NRAS-ткань» (ТестГен, Россия) и «cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test» (Roche Diagnostics). Определение микросателлитной нестабильности (MSI) проведено на том же опухолевом материале пациентов методом полимеразной цепной реакции.

Всем пациентам, которым диагностирована III стадия заболевания, выполнено радикальное

оперативное вмешательство – удаление первичной опухоли и регионарного лимфатического коллектора. Больным с IV стадией заболевания в 20,2 % случаев проведено радикальное хирургическое пособие – одномоментное удаление первичной опухоли и всех метастатических очагов. Однако подавляющему большинству больных с IV стадией выполнена резекция в объеме R2: показанием для проведения циторедуктивного вмешательства служило развитие у пациентов кишечной непроходимости на фоне опухолевого процесса.

Всем пациентам проведена адъювантная противоопухолевая лекарственная терапия согласно схемам, установленным клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Восемью пациентам (4 %) с IV стадией рака ободочной кишки противоопухолевая терапия проведена в неoadъювантном режиме (шестерым – по схеме FOLFOX, двум – по схеме XELOX). Используемые тактики химиотерапии представлены в табл. 2.

Некоторым пациентам при появлении новых метастатических очагов выполнены оперативные вмешательства: 7 (3,5 %) пациентам – хирургическое удаление метастазов (атипичная резекция печени, атипичная резекция легкого, пангистерэктомия), 2 (1 %) – радиочастотная термоабляция метастатических очагов печени, 20 (10 %) – трансартериальная химиоэмболизация вторичных метастатических очагов печени.

Статистический анализ

При обработке первичных материалов исследования использовали программу Statistica 12 (Stat Soft, США). Для исследования динамики об-

Таблица 2. Тактика противоопухолевой лекарственной терапии пациентов
Table 2. Antitumor systemic therapy administered to the patients

Вид/схема противоопухолевой лекарственной терапии / Type/regimen of systemic antitumor therapy	Количество пациентов / Number of patients (n, %)
mFOLFOX-6	171 (85,5 %)
XELOX	21 (10,5 %)
Капецитабин / Capecitabine	8 (4 %)
Добавление к основной схеме таргетной терапии / Addition of targeted therapy to the primary treatment regimen	96 (48 %)
Добавление иммунотерапии / Addition of immunotherapy	14 (7 %)
Необходимость включения 2 и последующих линий химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания / Requirement for second- and subsequent-line chemotherapy due to disease progression	67 (33,5 %)

щей и бессобытийной выживаемости пациентов наблюдали в сроки от 3 мес. до 6 лет от начала лечения, медиана наблюдения – 1,4 года. Кумулятивная доля выживаемости рассчитывалась к началу последовательных временных интервалов и отражала вероятность того, что пациент переживет соответствующий интервал времени и летальный исход не разовьется при условии, что к его началу пациент был жив. Анализ кумулятивной выживаемости пациентов проводили с использованием метода множительной оценки Каплана – Майера (для полных и неполных наблюдений). Построение кривых Каплана – Майера наглядно отражало параметры выживаемости в зависимости от ряда учтенных факторов. Различия между подгруппами по выживаемости изучены по критерию log-rank теста. Множественное сравнение динамики кумулятивной выживаемости пациентов трех и более подгрупп осуществлено по критерию Пирсона χ^2 .

Объем выборки для данного исследования определялся при статистической мощности, равной 0,8, и уровне значимости α , равной 0,05.

Помимо показателей выживаемости общего количества пациентов оценивали выживаемость пациентов в зависимости от следующих факторов: пол пациентов, стадия заболевания, локализация первичного опухолевого очага, наличие мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, наличие микросателлитной

нестабильности (MSI) опухоли, проведение трансартериальной химиоэмболизации вторичных метастатических очагов печени, а также тактика проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании 3-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов на обеих стадиях заболевания составила 56 %, 5-летняя ОВ – 31 % (медиана выживаемости – 3,4 года, 95 % ДИ: 3,24–3,56) (рис. 1).

Диапазон сроков выявления новых метастатических очагов – от 1 мес. до 4,6 года. При этом медиана бессобытийной выживаемости значительно ниже того же показателя для ОВ – 1,2 года (95 % ДИ: 1,04–1,36) (рис. 2).

Оценка кумулятивной доли выживших относительно пола не показала статистической значимости ($p = 0,99$).

При оценке кумулятивной доли выживших в зависимости от стадии рака ободочной кишки (III или IV) отмечается выраженный разрыв в показателях: 5-летняя ОВ составляет 46 % для III стадии и 18 % – для IV стадии, медиана выживаемости – 4,8 года (95 % ДИ: 4,55–5,05) и 2,6 года (95 % ДИ: 2,39–2,81) соответственно (рис. 3).

В нашем исследовании частота встречаемости левосторонней локализации опухоли в 2 раза пре-

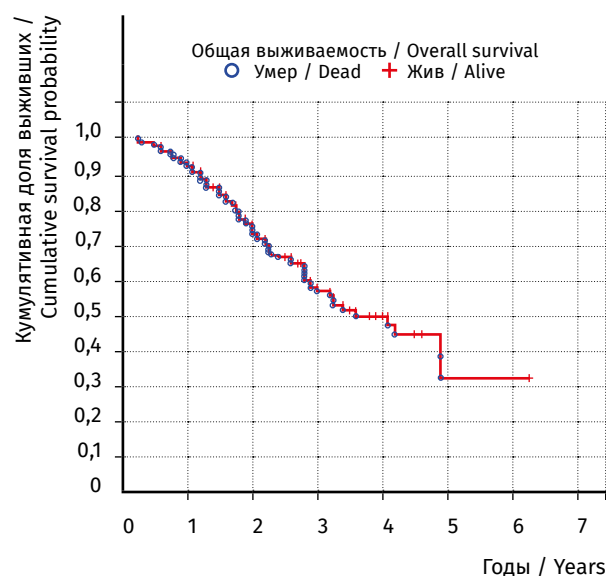


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком ободочной кишки III–IV стадий

Fig. 1. Overall survival of patients with stage III–IV colon cancer

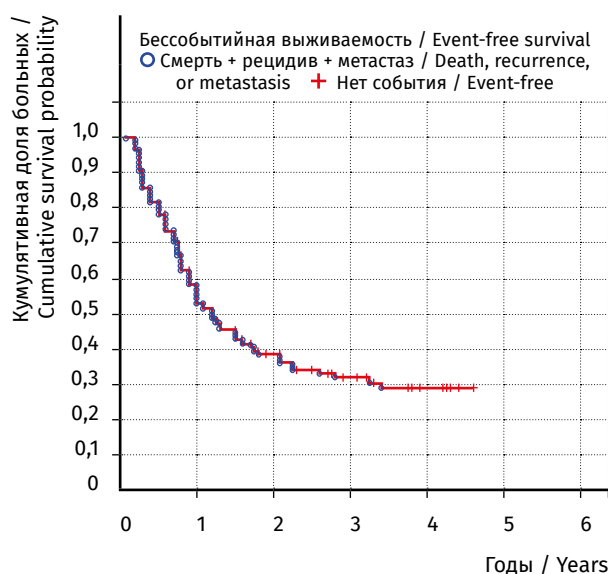


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных раком ободочной кишки III–IV стадий

Fig. 2. Event-free survival of patients with stage III–IV colon cancer

высила частоту встречаемости правосторонней локализации (132 и 68 человек соответственно), однако сопоставление кумулятивной доли выживших относительно данной характеристики больных оказалось статистически незначимым ($p = 0,73$).

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутаций некоторых опухолевых генов продемонстрировали значимую разницу. Так, наличие мутации гена *KRAS* значимо ухудшало прогноз: 3-летняя ОВ при отсутствии мутации составила 53 %, в случаях мутировавших опухолей – 28 %, медиана выживаемости – 3,2 (95 % ДИ: 2,92–3,48) и 2 (95 % ДИ: 1,76–2,24) года соответственно (рис. 4). Наличие мутации гена *BRAF* увеличивало летальность пациентов более чем в 2 раза: 3-летняя ОВ в случаях отсутствия мутации – 42,5 %, в случаях наличия мутации – 18 %, медиана выживаемости – 2,8 (95 % ДИ: 2,6–3,0) и 1,3 (95 % ДИ: 0,7–1,9) года соответственно (рис. 5). Мутация гена *NRAS* у пациентов, включенных в наше исследование, встречалась крайне редко (в 4 случаях из 126, 3,2 %) и не оказала значимого влияния на ОВ пациентов ($p = 0,35$), что может быть обусловлено малым количеством наблюдений с мутацией данного гена.

Несмотря на небольшое число выявленных микросателлитно нестабильных опухолей (4 случая из 97, 4,1 %), различие в показателях ОВ в зависимости от данного критерия оказалось значимым. Так,

в случаях обнаружения MSI 3-летняя ОВ составила 67 %, при микросателлитно стабильном фенотипе тот же показатель равен 42,5 % (рис. 6).

Проведено исследование влияния на выживаемость пациентов тактики противоопухолевой лекарственной терапии. Оценка данного показателя и интерпретация полученных результатов

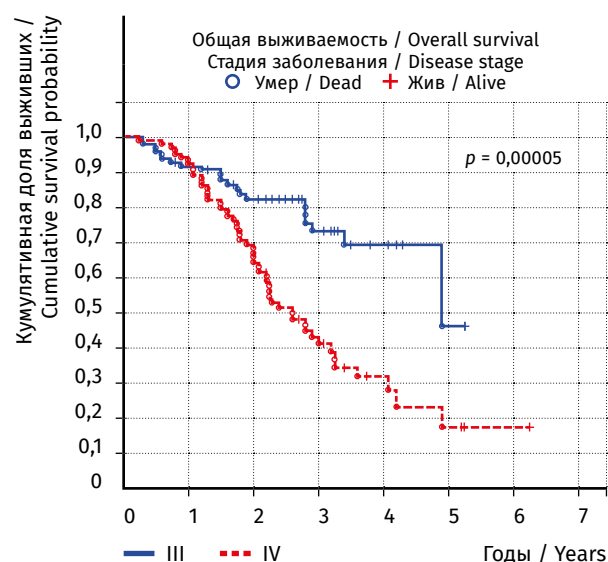


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от стадии рака ободочной кишки

Fig. 3. Overall survival according to stage of colon cancer

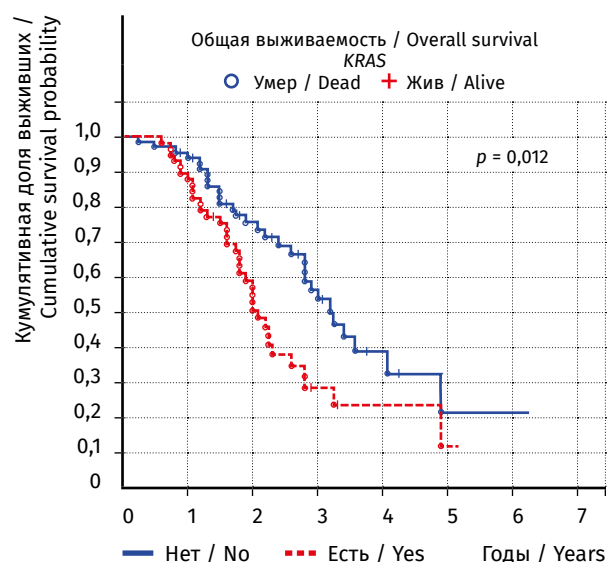


Рис. 4. Показатели выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации гена *KRAS*

Fig. 4. Overall survival according to *KRAS* mutation status

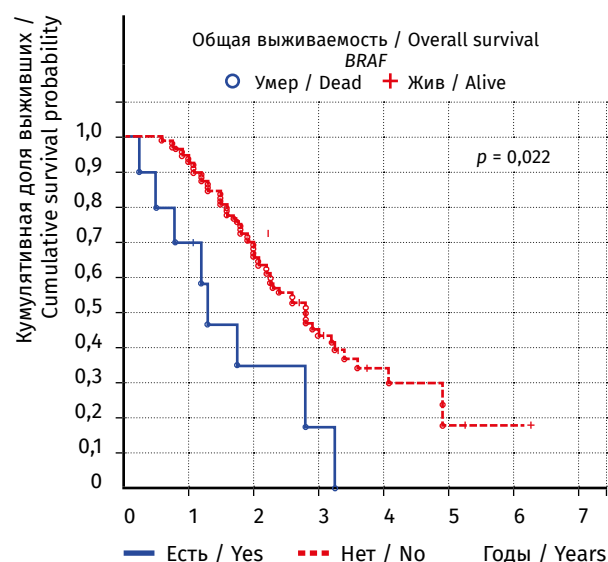


Рис. 5. Показатели выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации гена *BRAF*

Fig. 5. Overall survival according to *BRAF* mutation status

имеет особенности, обусловленные разностью подходов к терапии в зависимости от стадии заболевания и генетических характеристик опухолей. В связи с этим отличаются и принципы разделения пациентов на подгруппы в разных стадиях. Так, для больных раком ободочной кишки III стадии оценивали влияние на выживаемость пациентов выбранной схемы химиотерапии (m-FOLFOX6 или XELOX) и включения в стандартную схему таргетной терапии (ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF): бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт – и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR): панитумумаб, цетуксимаб). Для больных с IV стадией – влияние вида выбранной таргетной терапии (ингибитор VEGF, EGFR или их комбинация). При этом из 104 пациентов с первично метастатическим процессом только 81 пациенту противоопухолевое лечение дополнялось таргетной терапией, так как часть пациентов с IV стадией заболевания были прооперированы радикально.

Среди больных раком ободочной кишки III стадии химиотерапия по схеме m-FOLFOX6 была проведена 68 пациентам, по схеме XELOX – 9 пациентам; 13 из них было показано добавление к основной схеме лечения таргетной терапии в связи с прогрессированием заболевания. При статистической обработке полученных данных нами не выявлено

значимых различий во влиянии каждой из схем на выживаемость больных с III стадией ($p = 0,31$).

Однако среди больных раком ободочной кишки IV стадии выбранный таргетный препарат значительно повлиял на выживаемость пациентов. Так, среди 104 больных с IV стадией 93 наряду со стандартной схемой химиотерапии проводилась таргетная терапия ингибиторами VEGF (66 человек, 71 % от всех больных с IV стадией, получавших таргетную терапию), EGFR (6 человек, 6,4 %) или комбинацией этих препаратов (21 человек, 22,6 %).

Среди 6 пациентов, получавших терапию ингибиторами EGFR, за время наблюдения в одном случае наступил летальный исход. Такие данные не позволяют достоверно судить о влиянии определенной терапии на выживаемость пациентов. Однако нами отмечено улучшение показателей выживаемости пациентов, в лечении которых использовались обе группы таргетных препаратов в сравнении с применением только ингибиторов VEGF (рис. 7). В группе комбинации EGFR и VEGF летальность составила 43 % (9 человек из 21), в группе VEGF – 65,1 % (43 пациентов из 66). При этом 3-летняя ОБ в группе EGFR + VEGF составила 66 % (медиана выживаемости – 4,1 года, 95 % ДИ: 3,57–4,63), в группе VEGF – 31 % (медиана выживаемости – 2,1 года, 95 % ДИ: 1,84–2,36).

У большинства пациентов, которым было назначено сочетание различных групп таргетных

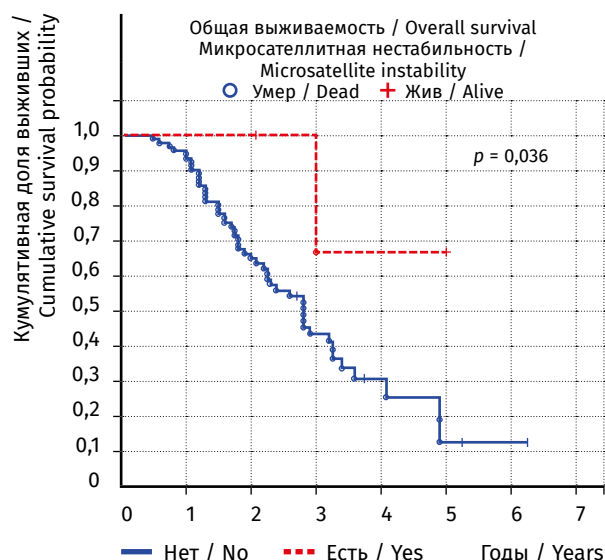


Рис. 6. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия MSI опухоли

Fig. 6. Overall survival according to tumor MSI status

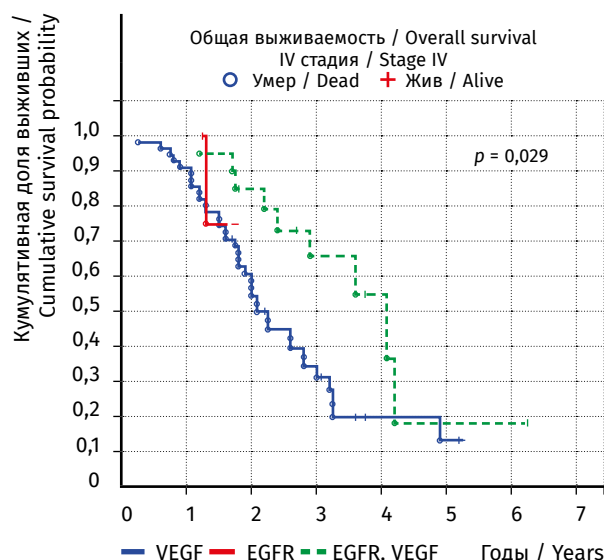


Рис. 7. Зависимость кумулятивной доли выживших пациентов с IV стадией рака ободочной кишки от выбранного таргетного препарата

Fig. 7. Overall survival of patients with stage IV colon cancer according to targeted therapy

препаратов, выявлен «дикий тип» опухолей, что может обуславливать более благоприятное течение заболевания и более выраженный ответ на лекарственную терапию.

При оценке показателей ОБ пациентов в зависимости от проведения неоадъювантной лекарственной терапии, иммунотерапии и трансартериальной химиоэмболизации метастатических очагов в данных группах насчитывалось недостаточное количество пациентов (менее 14) и не было выявлено статистически значимых изменений ($p > 0,7$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление рака толстой кишки на стадии местнораспространенного и/или генерализованного процесса обусловлено поздней обращаемостью больных за медицинской помощью в связи с отсутствием клинических проявлений данной патологии на ранних стадиях и часто стертыми и неспецифическими симптомами даже на поздних стадиях заболевания. Так как данная нозология наиболее распространена среди лиц пожилого возраста, пациенты могут связывать клинические проявления рака ободочной кишки с хроническими запорами и/или диареей, геморроем, анальными трещинами или другими «доброкачественными» патологиями. Причиной данной закономерности в том числе является сниженная онконастороженность населения и несоблюдение правил и сроков диспансеризации.

К факторам негативного прогноза течения рака толстой кишки относятся низкая степень дифференцировки опухоли, наличие мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, отрицательный статус MSI, а также правосторонняя локализация первичной опухоли, что относится к факторам негативного прогноза по мнению ряда авторов [4–8]. Многочисленные литературные источники указывают на различия молекулярно-генетических характеристик опухолей толстой кишки в зависимости от их анатомического расположения. Рак правой половины ободочной кишки чаще представлен мутировавшими и микросателлитно-стабильными опухолями, что обуславливает менее выраженный ответ опухоли на химиотерапию [4–8].

В отобранной нами когорте пациентов левосторонняя локализация рака толстой кишки встречалась чаще, чем правосторонняя, что соответствует общепопуляционным данным. Однако мы не обнаружили значимых различий в показателях вы-

живаемости пациентов с право- и левосторонней локализацией опухоли. Данный результат может быть связан со статусом мутации *KRAS* у пациентов, вошедших в наш ретроспективный анализ: в группе правосторонней локализации данная мутация обнаружена у 19 пациентов из 34 (55,9 %), в группе левосторонней локализации – у 40 пациентов из 92 (43,5 %). При этом MSI была чаще выявлена у пациентов в группе правосторонней локализации рака ободочной кишки (2 человека из 26, 7,7 %), чем в группе с дистально расположенными опухолями (2 человека из 69, 2,9 %). В данном случае интерпретация результатов ограничена небольшим числом выявленных статусов MSI и фактом утраты части информации о пациентах, прошедших данные исследования в других учреждениях.

Наши результаты исследования влияния мутационного статуса опухоли на течение метастатического КРР согласуются с данными мировой литературы [9, 10]. Генетический статус опухолевых клеток традиционно выступает наиболее значимым прогностическим фактором, обуславливая тактику проводимой противоопухолевой лекарственной терапии. Modest D. P. и соавт., основываясь на данных пяти исследований, посвященных первой линии лечения больных метастатическим КРР (FIRE-1, FIRE-3, AIO KRK 0604, AIO KRK 0207 и R091), исследовали влияние наличия мутаций опухолевых генов *RAS* и *BRAF* на результаты лечения и выживаемость пациентов. Проанализированы данные 1239 больных метастатическим КРР, среди которых у 462 (37,3 %) человек выявлена мутация *KRAS*, у 39 (3,1 %) – *NRAS*, у 74 (6,0 %) – *BRAF*. Авторами описаны значимые различия медианы ОБ в зависимости от наличия или отсутствия мутаций: для «дикого типа» – 26,9 мес. (95 % ДИ: 25,2–28,5), для мутации *KRAS* – 21 мес. (95 % ДИ: 18,5–23,5), *NRAS* – 21,3 мес. (95 % ДИ: 14,9–278), *BRAF* – 11,7 мес. (95 % ДИ: 9,7–13,6) ($p < 0,001$) [11].

Мутантный ген *KRAS* обуславливает резистентность опухоли к химиотерапии. Так, в исследованиях многократно продемонстрирована низкая эффективность ингибиторов EGFR в лечении метастатического КРР с мутацией *KRAS* [12–14]. В связи с чем для лечения данной категории пациентов применяется бевацизумаб. В исследовании Bencsikova B. и соавт. продемонстрирована одинаково высокая эффективность в отношении опухолей с мутантным и «диким типом» *KRAS*: медиана ОБ составила 28,4 мес. и 30,7 мес. соответственно ($p = 0,312$) [15].

Damit D. и соавт. в исследовании, посвященном сравнению течения метастатического КРР с мутацией гена *KRAS* и «дикого типа», отметили, что медиана выживаемости пациентов в первой группе была значительно ниже, чем во второй: 25 мес. (95 % ДИ: 18,3–31,7) и 35 мес. (95 % ДИ: 22,1–47,9) соответственно ($p = 0,017$) [16]. Однако Nazemalhosseini-Mojarad E. и соавт. в ходе изучения корреляции мутаций генов *KRAS* и *BRAF* и статуса MSI опухоли сделали вывод, что данные мутации не связаны с ухудшением ОВ пациентов в случае обнаружения MSI. В то время как при спорадическом микросателлитно стабильном фенотипе КРР мутация *KRAS* может быть негативным прогностическим фактором ОВ [17]. Частота встречаемости MSI у больных раком толстой кишки, по различным данным, варьирует от 5,5 до 20 % [18–21]. Микросателлитно стабильный опухолевый фенотип, являющийся наиболее распространенным, выступает негативным прогностическим фактором [13], что продемонстрировано и в нашем исследовании.

В настоящее время продолжается поиск оптимальных химиотерапевтических стратегий, ориентированных на более широкое внедрение уже

существующих противоопухолевых препаратов (в частности, ингибиторов иммунных контрольных точек) и синтез или экстракцию новых соединений, которые будут обладать меньшей токсичностью и не менее выраженными противоопухолевыми свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на активный прогресс в области скрининга и раннего выявления КРР, данное заболевание остается одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований в мире. При этом около половины случаев (47,6 %) диагностируются на поздних стадиях, которые отличаются неблагоприятным клиническим прогнозом при наличии таких характеристик опухоли, как наличие определенных мутаций и микросателлитно стабильные фенотипы. Это обуславливает важность применения мультидисциплинарного, генетически и эпигенетически ориентированного подхода как для разработки новых соединений и схем лечения, направленных на уже известные рецепторы и мутации, так и для поиска новых терапевтических мишеней.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025; с. 5–29.
3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
4. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard JY, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1862–1868. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx119>
5. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014 Oct;25(10):1995–2001. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu275>
6. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gasteringer I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010 Jan;53(1):57–64. <https://doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181c703a4>
7. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut.* 2012 Jun;61(6):847–854. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300865>

8. Gallois C, Pernot S, Zaanen A, Taieb J. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter? *Drugs*. 2018 Jun;78(8):789–798. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0921-7>
9. Zhang M, Hu W, Hu K, Lin Y, Feng Z, Yun JP, Gao N, Zhang L. Association of KRAS mutation with tumor deposit status and overall survival of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2020 Jul;31(7):683–689. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01313-0>
10. Uhlig J, Cecchini M, Sheth A, Stein S, Lacy J, Kim HS. Microsatellite Instability and KRAS Mutation in Stage IV Colorectal Cancer: Prevalence, Geographic Discrepancies, and Outcomes From the National Cancer Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):307–318. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7619>
11. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1746–1753. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>
12. Heinemann V, Fischer von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
13. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jäger E, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1693–1699. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr571>
14. Sütcüoğlu O, Yıldırım HÇ, Almuradova E, Günenç D, Yalçın Ş. RAS Mutations in Advanced Colorectal Cancer: Mechanisms, Clinical Implications, and Novel Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jun 30;61(7):1202. <https://doi.org/0.3390/medicina61071202>
15. Bencsikova B, Bortlicek Z, Halamkova J, Ostrizkova L, Kiss I, Melichar B, et al. Efficacy of bevacizumab and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: broadening KRAS-focused clinical view. *BMC Gastroenterol*. 2015 Mar 24;15:37. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0266-6>
16. Damit D, Patnaik R, Chaw LL, Lu SK, Telisinghe PU, Lu ZH, et al. KRAS mutation: characterization and its impact on survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer. *Front. Biosci*. 2022;27(7):213. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2707213>
17. Nazemalhosseini-Mojarad E, Kishani Farahani R, Mehrizi M, Baghaei K, Yaghoob Taleghani M, Golmohammadi M, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutation in Relation to Colorectal Cancer Survival in Iranian Patients: Correlated to Microsatellite Instability. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Mar;51(1):53–62. <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00201-4>
18. Xu Y, Liu K, Li C, Li M, Zhou X, Sun M, et al. Microsatellite instability in mismatch repair proficient colorectal cancer: clinical features and underlying molecular mechanisms. *EBioMedicine*. 2024 May;103:105142. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105142>
19. Цуканов А. С., Шелыгин Ю. А., Шубин В. П. Микросателлитная нестабильность при колоректальном раке (обзор литературы). *Колoproктология*. 2017;2:100–104. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-100-104>
20. Пашков Д. В., Венина А. Р., Иванцов А. О., Янус Г. А., Раскин Г. А., Имянитов Е. Н., и др. Рак толстой кишки с микросателлитной нестабильностью у пожилых больных: роль иммунодефицита и клинические особенности. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(1):31–39. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39>
21. Lengyel CG. Microsatellite instability as a predictor of outcomes in colorectal cancer in the Era of Immune-Check-point Inhibitors. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):968–976. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210325121322>

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. The State of Cancer Care in Russia in 2024. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2025, pp. 5–29. (In Russ.).

3. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Colon Cancer and Rectosigmoid Junction Cancer». Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation», 2025. (In Russ.). Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
4. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard JY, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1862–1868. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx119>
5. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1995–2001. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu275>
6. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):57–64. <https://doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181c703a4>
7. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012 Jun;61(6):847–854. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300865>
8. Gallois C, Pernot S, Zaanani A, Taieb J. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter? *Drugs*. 2018 Jun;78(8):789–798. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0921-7>
9. Zhang M, Hu W, Hu K, Lin Y, Feng Z, Yun JP, Gao N, Zhang L. Association of KRAS mutation with tumor deposit status and overall survival of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2020 Jul;31(7):683–689. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01313-0>
10. Uhlig J, Cecchini M, Sheth A, Stein S, Lacy J, Kim HS. Microsatellite Instability and KRAS Mutation in Stage IV Colorectal Cancer: Prevalence, Geographic Discrepancies, and Outcomes From the National Cancer Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):307–318. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7619>
11. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1746–1753. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>
12. Heinemann V, Fischer von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
13. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jäger E, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1693–1699. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr571>
14. Sütcüoğlu O, Yıldırım HÇ, Almuradova E, Günenç D, Yalçın Ş. RAS Mutations in Advanced Colorectal Cancer: Mechanisms, Clinical Implications, and Novel Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jun 30;61(7):1202. <https://doi.org/10.3390/medicina61071202>
15. Bencsikova B, Bortlicek Z, Halamkova J, Ostrizkova L, Kiss I, Melichar B, et al. Efficacy of bevacizumab and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: broadening KRAS-focused clinical view. *BMC Gastroenterol*. 2015 Mar 24;15:37. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0266-6>
16. Damit D, Patnaik R, Chaw LL, Lu SK, Telisinghe PU, Lu ZH, et al. KRAS mutation: characterization and its impact on survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer. *Front Biosci*. 2022;27(7):213. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2707213>
17. Nazemalhosseini-Mojarad E, Kishani Farahani R, Mehrizi M, Baghaei K, Yaghoob Taleghani M, Golmohammadi M, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutation in Relation to Colorectal Cancer Survival in Iranian Patients: Correlated to Microsatellite Instability. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Mar;51(1):53–62. <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00201-4>
18. Xu Y, Liu K, Li C, Li M, Zhou X, Sun M, et al. Microsatellite instability in mismatch repair proficient colorectal cancer: clinical features and underlying molecular mechanisms. *EBioMedicine*. 2024 May;103:105142. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105142>

19. Tsukanov AS, Shelygin YuA, Shubin VP. Microsatellite instability in colorectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2017;2:100–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-100-104>
20. Pashkov DV, Venina AR, Ivantsov AO, Yanus GA, Raskin GA, Imyanitiv EN, et al. Microsatellite-unstable colorectal cancer in elderly patients: clinical features and the role of immunodeficiency. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(1):31–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39>
21. Lengyel CG. Microsatellite instability as a predictor of outcomes in colorectal cancer in the Era of Immune-Check-point Inhibitors. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):968–976. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210325121322>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, eLibrary SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, WoS ResearcherID: U-2241-2017

Мироненко Ирина Николаевна ✉ – врач-онколог, научный аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2879-467X>, eLibrary SPIN: 4571-6413, AuthorID: 1307480

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, eLibrary SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, Scopus Author ID: 6507889745, WoS ResearcherID: K-9622-2014

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, eLibrary SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165, Scopus Author ID: 57190967507

Солдаткина Наталья Васильевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, eLibrary SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046, Scopus Author ID: 23499757500

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии №3, главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, eLibrary SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клиничко-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6513-004X>, SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Петров Дмитрий Сергеевич – к.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, Scopus Author ID: 7004401163, WoS ResearcherID: U-8132-2019

Information about authors:

Oleg I. Kit – Dr. Sci. (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director General of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, eLibrary SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, WoS ResearcherID: U-2241-2017

Irina N. Mironenko ✉ – MD, Oncologist, PhD Student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2879-467X>, eLibrary SPIN: 4571-6413, AuthorID: 1307480

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, eLibrary SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, Scopus Author ID: 6507889745, WoS ResearcherID: K-9622-2014

Yuriy A. Gevorkyan – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, eLibrary SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165, Scopus Author ID: 57190967507

Natalia V. Soldatkina – Dr. Sci. (Medicine), Leading researcher, Department of General Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, eLibrary SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046, Scopus Author ID: 23499757500

Andrey A. Maslov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Department of Abdominal Oncology No. 3, Chief Physician, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, eLibrary SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Yurii A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6513-004X>, SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Dmitry S. Petrov – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

Liubov Yu. Vladimirova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Systemic Anticancer Therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, Scopus Author ID: 7004401163, WoS ResearcherID: U-8132-2019

Вклад авторов:

Кит О. И. – курирование исследования;
Мироненко И. Н. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Дженкова Е. А. – разработка дизайна исследования, критический пересмотр содержания статьи;
Геворкян Ю. А. – разработка дизайна исследования, критический пересмотр содержания статьи;
Солдаткина Н. В. – критический пересмотр содержания статьи, редактирование текста рукописи;
Маслов А. А. – критический пересмотр содержания статьи;
Фоменко Ю. А. – критический пересмотр содержания статьи;
Петров Д. С. – критический пересмотр содержания статьи;
Владимирова Л. Ю. – критический пересмотр содержания статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – study supervision;
Mironenko I. N. – study design, data acquisition, data analysis, manuscript writing, literature review;
Dzhenkova E. A. – study design, critical revision of the manuscript;
Gevorkyan Yu. A. – study design, critical revision of the manuscript;
Soldatkina N. V. – critical revision of the manuscript, manuscript editing;
Maslov A. A. – critical revision of the manuscript;
Fomenko Yu. A. – critical revision of the manuscript;
Petrov D. S. – critical revision of the manuscript;
Vladimirova L. Yu. – critical revision of the manuscript.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Конфликт интересов: автор статьи О. И. Кит является главным редактором журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Автор статьи Е. А. Дженкова является ответственным секретарем журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Авторы статьи Н. В. Солдаткина, Л. Ю. Владимирова входят в состав редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 17 от 09.09.2024 г.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Conflict of interest: Oleg I. Kit is the Editor-in-Chief of the Journal «South Russian Journal of Cancer» and one of the authors of the article. Elena A. Dzhenkova is the Executive Secretary of the Journal «South Russian Journal of Cancer». Natalia V. Soldatkina and Liubov Yu. Vladimirova are members of the Editorial Board of the Journal «South Russian Journal of Cancer». The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors declare no other conflicts of interest.

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from meeting protocol No. 17 dated 9 September 2024).

Funding: this work was not funded.