

## Обзор

# Молекулярно-биологический маркер Bcl-2 при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы)

А.Д.Даренская<sup>✉</sup>, Н.В.Доброва, Е.В.Степанова

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

<sup>✉</sup>darenskaya@bk.ru

## Аннотация

**Обнование.** За последние десятилетия проведено большое количество исследований, посвященных изучению молекулярно-биологических маркеров (МБМ) при колоректальном раке (КРР). Белок Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) – один из наиболее изучаемых МБМ и привлекает внимание исследователей многих специальностей как при изучении канцерогенеза, так и во взаимосвязи с прогнозом заболевания.

**Цель.** Привести детальную характеристику МБМ Bcl-2; рассмотреть его роль в механизмах регуляции апоптоза; представить современные данные относительно прогностической значимости этого белка при КРР.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора литературы осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и др.) за последние 2–30 лет.

**Результаты.** Определение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в опухоли может давать дополнительную информацию о клиническом течении злокачественного процесса независимо от лечебного воздействия, о биологическом поведении опухоли: скорости роста, способности к инвазии и метастазированию (т.е. о прогнозе заболевания).

**Заключение.** В научной литературе накапливаются данные о влиянии аномальной экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 на клиническое течение и прогноз КРР, однако имеются лишь единичные работы, анализирующие взаимосвязь Bcl-2 с метастазированием КРР и факторами, влияющими на инвазивный потенциал опухолевых клеток. На сегодняшний день нет единого мнения о прогностической значимости белка Bcl-2 для больных КРР. В ряде работ по КРР показана корреляция повышенной экспрессии Bcl-2 в опухолевых клетках с относительно благополучным течением заболевания и хорошей выживаемостью больных. Другими авторами показано, что опухоли, высокоэкспрессирующие Bcl-2, наоборот, являются более агрессивными по сравнению с таковыми без экспрессии маркера. Существует ряд исследований, в которых прогностическое значение белка Bcl-2 не подтверждается. Многие вопросы, касающиеся корреляции данного МБМ с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, также нуждаются в уточнении. Все сказанное – предмет дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** молекулярно-биологические маркеры, Bcl-2, гиперэкспрессия, апоптоз, колоректальный рак.

**Для цитирования:** Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулярно-биологический маркер Bcl-2 при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы). Современная Онкология. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190278

## Review

# Molecular-biological marker Bcl-2 in colorectal cancer: the characteristics, the role of mechanisms regulating apoptosis, the effect on the prognosis (review of literature)

Anna D. Darenskaia<sup>✉</sup>, Natal'ia V. Dobrova, Evgeniia V. Stepanova

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

<sup>✉</sup>darenskaya@bk.ru

## Abstract

**Background.** Many studies concerning molecular-biological markers in colorectal cancer (CRC) were performed over the past decade. Bcl-2 protein (B-cell lymphoma 2) was one of the most studied molecular-biological markers and attracted the attention of different specialties as on studying carcinogenesis and the relationship with prognosis.

**Aim.** To study in details the characteristics of Bcl-2; to study Bcl-2 role in the mechanisms regulating apoptosis; to show update data concerning the prognostic significance of this protein in CRC.

**Materials and methods.** To write this literature review we have studied domestic and foreign publications from Russian and international systems of search (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 2–30 years.

**Results.** The evaluation of the expression of antiapoptotic protein Bcl-2 in tumor can give additional information about the course of malignant process independently of therapeutic effects, the biological behaviour of the tumor: the rapidity of growth, the ability of invasion and metastasis (i.e. the prognosis of a disease).

**Conclusion.** The results concerning the impact of abnormal expression of apoptosis inhibitor Bcl-2 on the course and prognosis of CRC have been accumulated in the scientific literature, but there have been only several studies, analyzing the relationship between Bcl-2 and metastasis of CRC and factors influencing the invasive potential of tumor cells. Nowadays, there is no consensus about the prognostic significance of protein Bcl-2 in patients with CRC. In some studies, concerning CRC, have been shown the correlation between Bcl-2 overexpression in tumor cells and a favorable course of disease and good survival in patients. Other authors have been shown that tumors with Bcl-2 overexpression, by contrast, are more aggressive in comparison with tumors without Bcl-2 expression. There are a number of studies in which the prognostic significance of Bcl-2 protein is not proved. Many issues, concerning the correlation between this molecular-biological marker and clinico-morphological characteristics of tumor, might also need to be itemized. All shown in the article is a subject to further research.

**Key words:** molecular biological markers, Bcl-2, overexpression, apoptosis, colorectal cancer.

**For citation:** Darenskaia A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Molecular-biological marker Bcl-2 in colorectal cancer: the characteristics, the role of mechanisms regulating apoptosis, the effect on the prognosis (review of literature). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190278

## Введение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Интенсивно изучаются механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т.д. [1]. Оказалось, что структурные и функциональные изменения некоторых белков, участвующих в этих процессах, могут приводить к трансформации клеток. Стало известно, что злокачественный фенотип опухоли определяется сочетанием множества молекулярных изменений, накопление которых в процессе развития и прогрессии опухоли обусловлено нарушением активности и функционирования целого ряда генов, в частности протоонкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогенов) и продуктов их экспрессии [2–6]. Обнаружено, что существует большая группа генов-модуляторов, не отвечающих за злокачественную трансформацию клеток, но способствующих распространению опухоли. Сведения о структурных и функциональных изменениях в генах послужили основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими (ИГХ) методами в клетках рака толстой кишки (РТК) и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем онкологии [7–11].

## Общие представления о молекулярно-биологических маркерах

На сегодняшний день известно более 100 белков и/или генов, изменения которых ассоциированы с ростом злокачественных клеток. Каждая опухоль является уникальной по набору нарушений, вовлеченных в процессы канцерогенеза. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, и получили название молекулярно-биологических маркеров (МБМ) [12]. Другими словами, МБМ опухолей – это определенные хромосомные и генные мутации, а также экспрессия различных молекул клеточного и иного происхождения, подвергающихся качественным или количественным специфическим изменениям и участвующих в развитии и прогрессии злокачественных заболеваний [1].

Основная цель исследования МБМ, наряду с улучшением понимания механизмов патогенеза болезни, – это анализ возможности их использования для определения индивидуального риска развития злокачественных новообразований, диагностики болезни в ранние сроки развития, оценки прогноза заболевания, для определения больных с достаточно высоким риском рецидива болезни и/или метастазирования, обоснования выбора индивидуальной тактики лечения, а также для предсказания эффективности проводимого лечения.

Основные методы определения статуса белков в ткани опухоли основаны на двух подходах: определении изменений на геномном уровне (по амплификации гена, увеличению числа копий мРНК, наличию мутантного гена) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка в опухоли, экспрессии мутантного белка) [13].

Большинство изучаемых на сегодняшний день МБМ контролируют 6 основных патологических клеточных процес-

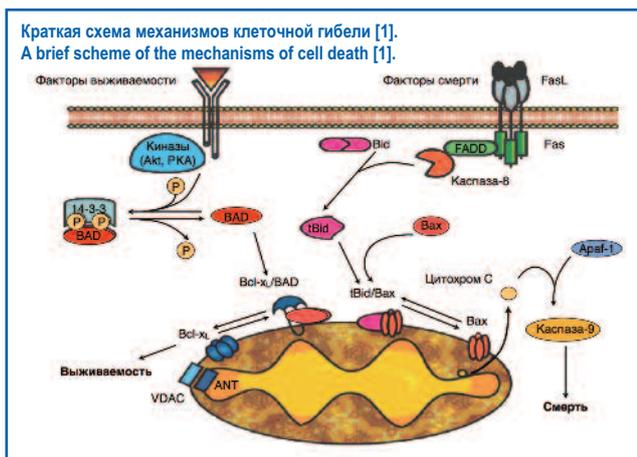
сов, которые совместно определяют способность клетки к злокачественному росту: независимость от ростовых сигналов; нечувствительность к сигналам, блокирующим деление; уклонение от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза); возможность неограниченного деления; адекватный ангиогенез; способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Каждое из этих изменений в физиологии клетки представляет собой успешное преодоление противоопухолевых защитных механизмов, действующих в клетках и тканях. Все эти 6 изменений должны иметь место для превращения нормальной клетки в опухолевую. И только суммированные данные о статусе ключевых белков, участвующих в канцерогенезе, дают представление о злокачественном потенциале каждой отдельной опухоли [14, 15].

Большое внимание онкологов сегодня привлекают новые терапевтические подходы, базирующиеся на достижениях молекулярной биологии. Появилось множество сообщений, что определение экспрессии МБМ в опухоли может не только давать дополнительную информацию о клиническом течении злокачественного процесса независимо от лечебного воздействия, о биологическом поведении опухоли: скорости роста, способности к инвазии и метастазированию (т.е. о прогнозе заболевания – прогностическая роль МБМ), но и предсказывать чувствительность/резистентность конкретного новообразования к специфической противоопухолевой терапии (предиктивная роль) [1].

МБМ, которые могли бы использоваться для прогнозирования течения опухолевого процесса, должны соответствовать определенным критериям [16]. Маркер должен иметь ясную биологическую значимость (прогностическое значение маркера может быть объяснено его механизмом действия в клетке), тестироваться стандартизованными методами (в том числе ИГХ), иметь оптимальную точку разделения опухолей на (+) и (-) – так называемая «разграничительная» (cut-off) точка. Результаты тестирования маркера должны воспроизводиться в различных лабораториях. Должна быть определена группа больных, для которых маркер имеет прогностическое значение, а прогностическая значимость – подтверждена в достаточном количестве ретро- и проспективных исследований.

Правильная оценка биологических факторов, коррелирующих с прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных формах РТК, так и при наличии отдаленных метастазов [17, 18]. Некоторые молекулярные факторы коррелируют с прогнозом заболевания не только после удаления первичной опухоли, но и после резекции печени по поводу метастазов [17–20], а также необходимы для планирования лекарственной терапии и эффекта от ее проведения [7, 8, 12, 21–24].

Очевидно, что несостоятельность сложившихся систем выявления прогностически неблагоприятных групп больных колоректальным раком (КРР) обусловлена биологической гетерогенностью опухолей [25, 26]. Именно данная разнородность обуславливает возможные неблагоприятные исходы лечения КРР, стандартизованного по системе TNM, что может выражаться в «перелечивании» больных (проведение адъювантной терапии при заведомо благоприятном прогнозе) или «недолечивании» пациентов (отсутствие адъювантного лечения при ожидаемом плохом исхо-



де) [27, 28]. В мире предпринимаются попытки изменения сложившейся ситуации и разработки линеек МБМ, которые могут использоваться для более точного определения прогноза заболевания и выработки показаний для проведения дополнительных методов лечения у больных КРР.

За последнее десятилетие проведено большое количество исследований, посвященных изучению МБМ при КРР [1, 29, 30]. Появились новые возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии [1]. Большинство работ, посвященных изучению клинической значимости МБМ при РТК, сосредоточено на факторах, ответственных за пролиферацию и апоптоз: Ki-67, Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), Bax (bcl-2-associated X-protein), p53 и др.

**Роль МБМ Bcl-2 в механизмах регуляции апоптоза, его влияние на прогноз у больных КРР**

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки, – это активная форма гибели клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы, проявляющаяся морфологически в уменьшении размера клетки, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении цитоплазматической мембраны без выхода содержимого клетки в окружающую внеклеточную среду [31].

Баланс между пролиферацией и гибелью клеток является основополагающим процессом в жизнедеятельности организма [32]. Известно, что для опухолей характерен дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза [33, 34]. Увеличение популяции опухолевых клеток происходит не только за счет увеличения фракции делящихся клеток, но и за счет блокирования механизмов нормальной гибели клеток (апоптоза) [1]. Способность раковых клеток избегать запрограммированной гибели является важным механизмом опухолевой прогрессии, который резко увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток и ведет к значительному повышению риска метастазирования [35, 36]. Соотношение скорости клеточной пролиферации и активности индукторов и ингибиторов апоптоза не только обуславливает опухолевую прогрессию, но и влияет на развитие дополнительных компонентов злокачественного фенотипа клеток РТК [9, 11, 12, 22]. Из всего вышесказанного следует, что изучение апоптоза и его ключевых МБМ (Bcl-2, Bax и p53) дает ценную информацию об особенностях клинического течения опухолей человека [30, 37–39].

Процесс апоптоза условно разделяют на фазы инициации, проведения сигнала, активации каспаз и эндонуклеаз и специфической деградаци ДНК, в результате чего наступает гибель клетки. Универсальный для большинства клеток этап деградаци ДНК контролируют белки семейства Bcl-2 [30]. Каспазы (цистеинзависимые аспартат-специфические протеазы) играют центральную роль в апоптозе. Известно 3 пути активации каспаз: внутренний (митохондриальный) путь; внешний (рецепторзависимый) путь; общий (эффекторный) путь апоптоза.

При митохондриальном пути активации апоптотические стимулы – гипоксия, повреждение ДНК (радиация, химические вещества, канцерогены) – приводят к снижению митохондриального мембранного потенциала, транслокации

белков из митохондрий в цитоплазму и их последующей олигомеризации [40, 41]. Олигомеры Bax взаимодействуют с интегральным белком VDAC наружной мембраны митохондрий, встраиваются в наружную митохондриальную мембрану и стимулируют, таким образом, перемещение проапоптотических малых молекул (наиболее значимый из них – цитохром С) из межмембранного митохондриального пространства в цитоплазму клетки [42–46]. Также из митохондрий высвобождается AIF (апоптоз-индуцибельный фактор) [47–49]. Весь этот процесс регулируется белками семейства Bcl-2. Высвобождение цитохрома С из внутреннего митохондриального пространства и присутствие цитохрома С в цитоплазме активирует прокаспазу 9, запускающую каспазный каскад, и белок Aраf-1 (активирующийся под действием апоптотической протеазы фактор-1) [50–52]. В результате формируется апоптосома (цитохром С, Aраf-1, каспаза-9), которая активирует каспазу-3, что, в конечном итоге, приводит к гибели клетки. При активации внутреннего пути процесс клеточной гибели не может быть остановлен действием ингибиторов каспаз. Активация митохондриальный рассматривается как «точка, из которой нет возврата» в процессе апоптоза [53]. На рисунке представлен механизм запуска апоптоза белками семейства Bcl-2.

Белки этого семейства относятся либо к индукторам (проапоптотический белок Bax, стимулирующий высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий), либо к ингибиторам апоптоза (антиапоптотический белок Bcl-2, предотвращающий транслокацию Bax за счет олигомеризации с этим белком и блокирующий, тем самым, высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий, что предотвращает апоптоз) [42, 43, 54].

Важную роль в механизмах регуляции апоптоза при РТК играет белок Bcl-2 [протоонкоген Bcl-2 расположен на хромосоме 18 (18q21.3)], который в норме экспрессируется клетками, выстилающими внутреннюю часть толстого кишечника, локализуется на внутренней митохондриальной мембране, эндоплазматическом ретикулуме, ядерной мембране (перинуклеарной зоне), в митотических хромосомах. Является супрессором апоптоза (путем олигомеризации Bax/Bcl-2), и, соответственно, его основное действие – пролонгировать жизнь клетки при остановке в G0, G1 фазах клеточного цикла.

Про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии. Соотношение активных форм этих белков определяет выбор между реализацией программы гибели и выживанием клетки: преобладание белка Bax способствует гибели клетки, а преобладание белка Bcl-2 блокирует апоптоз. Активация антиапоптотического гена Bcl-2 и инактивация проапоптотического гена Bax приводят к аномальной экспрессии внутриклеточных белков, контролирующих апоптоз [30].

Основным методом определения белков семейства Bcl-2 в опухоли является ИГХ-метод (основан на детекции уровня белка в клетке), который позволяет выявить экспрессию Bcl-2 в 10–35% случаев КРР [55]. Как правило, в клетках РТК – обратное соотношение уровней экспрессии Bcl-2 и Bax [70, 86].

Повышенное содержание белка Bcl-2 обнаруживается во многих злокачественных опухолях человека [56–59], в том числе при КРР. Вместе с тем нет единого мнения об экспрессии Bcl-2 и связи с молекулярно-биологическими и клинико-морфологическими параметрами.

Получены данные, что для целого ряда опухолей различной тканевой принадлежности и любой локализации, в том числе КРР, существует корреляция между экспрессией Bcl-2 и прогнозом [60–63]. При этом необходимо подчеркнуть, что прогностическое значение Bcl-2 зависит от гистологического типа опухоли. Для некоторых солидных опухолей (рак молочной железы) гиперэкспрессия Bcl-2 – благоприятный фактор прогноза. В отдельных работах по КРР также показана корреляция повышенной экспрессии Bcl-2 с относительно благополучным течением заболевания и хорошей выживаемостью больных [55, 64–67]. Так, S.Meterissian и соавт. (2001 г.) показали, что экспрессия Bcl-2 при РТК стадии Dukes «В» ассоциируется с лучшей выживаемостью больных, и, соответственно, тем пациентам, чьи опухоли не экс-

прессуруют Vcl-2, целесообразно проводить адьювантную терапию [65].

Некоторые авторы отмечают связь экспрессии белка со степенью дифференцировки опухоли и содержанием таких маркеров, как p53, Ki-67 и др. [68], и отсутствие взаимосвязи между экспрессией белка и полом, возрастом, размером и локализацией опухоли, стадией по Dukes [55, 68].

Показана обратная корреляция между экспрессией белка и вероятностью развития рецидива РТК [69].

В ряде из перечисленных исследований показано, что опухоли, высокоэкспрессирующие Vcl-2, являются более агрессивными по сравнению с таковыми без экспрессии маркера.

Однако не все работы подтверждают прогностическое значение маркеров апоптоза (в том числе белка Vcl-2) [70–72]. Так, I.Bukholm и J.Nesland провели ИГХ-исследования маркеров апоптоза в первичных аденокарциномах (n=93) и не подтвердили самостоятельного прогностического значения ни одного из белков (в том числе Vcl-2), а также их взаимосвязи с развитием метастазов [70].

Ряд авторов предполагают, что наиболее информативным является определение соотношения экспрессии Vcl-2 и белка-супрессора опухолевого роста p53. Так, по данным N.Watson и соавт. [73], иммунофенотип опухоли с позитивной экспрессией мутантного супрессора опухолевого роста p53(+) и негативной экспрессией индуктора апоптоза Vcl-2(-) характеризуется быстрым прогрессированием заболевания и плохим прогнозом по сравнению с другими фенотипами.

Приводятся результаты исследований, свидетельствующие, что белок Vcl-2 имеет также большое значение как фактор, предсказывающий эффективность химиотерапии при метастатическом КРР [74].

Таким образом, анализируя результаты всех вышеприведенных исследований, становится очевидно, что изучение экспрессии маркеров апоптоза (в том числе белка Vcl-2) дает ценную информацию об особенностях клинического течения различных новообразований человека, в том числе КРР [70, 75–82]. В научной литературе накапливаются данные о влиянии аномальной экспрессии маркеров апоптоза (в том числе белка Vcl-2) на клиническое течение и прогноз КРР [68, 74, 83–86], однако имеются лишь единичные работы, анализирующие взаимосвязь маркера апоптоза (в том числе белка Vcl-2) с метастазированием КРР и факторами, влияющими на инвазивный потенциал опухолевых клеток.

### Заключение

Среди большого количества молекулярно-биологических показателей, которые влияют на клиническое течение КРР, маркерам апоптоза (в частности, белку Vcl-2) уделяется особое внимание. Белок Vcl-2 – один из наиболее изучаемых МБМ и привлекает внимание исследователей многих специальностей как при изучении канцерогенеза, так и во взаимосвязи с прогнозом заболевания и ответом на терапию. Несомненно, что вопрос о предиктивной роли и прогностической значимости белка Vcl-2 в опухолевых клетках у больных КРР требует дальнейшего изучения.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Степанова Е.В. Клинические и экспериментальные аспекты изучения молекулярно-биологических маркеров при злокачественных новообразованиях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Stepanova E.V. Klinicheskie i eksperimental'nye aspekty izucheniia molekuliarno-biologicheskikh markerov pri zlokachestvennykh novoobrazovaniiax. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор). Биохимия. 2000; 65: 5–33. [Kopnin B.P. Misbeni deistviia onkogenov i opukholevykh supressorov: kluch k ponimaniu bazovykh mekhanizmov kantserogeneza (obzor). Biokhimiia. 2000; 65: 5–33 (in Russian).]
3. Копнин Б.П. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках. Под ред. Д.Г.Заридзе. Канцерогенез. М., 2000; с. 79–90. [Kopnin B.P. Molekuliarno-geneticheskie izmeneniia v zlokachestvennykh kletkakh. Pod red. D.G.Zaridze. Kantserogenez. Moscow, 2000; s. 79–90. (in Russian).]
4. Fearnahead NS, Wilding JL, Bodmer WF. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. Brit Med Bull 2002; 64: 27–43.
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 6: 759–67.
6. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319 (9): 525–32.
7. Ahmed FE. Development of novel diagnostic and prognostic molecular markers for sporadic colon cancer. Exp Rev Mol Diagnos 2005; 5: 337–52.
8. Ahmed FE. Molecular markers that predict response to colon cancer therapy. Exp Rev Mol Diagnos 2005; 5 (3): 353–75.
9. Arnold CN, Blum HE. Colon cancer: molecular markers. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130 (14): 880–2.
10. Bianco AR, Carlomagno C, De Laurentis M et al. Prognostic factors in human colorectal cancer. Tumori 1997; 83 (1. Suppl. 1): S15–18.
11. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. Mol Pathol 2001; 54: 206–14.
12. Bendardaf R, Lamlum H, Pyrbonon S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res 2004; 24 (4): 2519–30.
13. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Раиклина. Казань, 2004. [Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukbolei. Pod red. S.V.Petrova, N.T.Raiklina. Kazan, 2004 (in Russian).]
14. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: СПбМАПО, 2007. [Imianitov E.N., Kbanson K.P. Molekuliarnaia onkologija: klinicheskie aspekty. Saint Petersburg: SPbMAPO, 2007. (in Russian).]
15. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57–70.
16. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1206–19.
17. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital 2005; 57 (5): 555–70.
18. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. Dis Colon Rectum 1999; 42 (5): 632–9.
19. Neal CP, Garcea G, Doucas H. Molecular prognostic markers in resectable colorectal liver metastases: a systematic review. Eur J Cancer 2006; 42 (12): 1728–43.
20. Yamada H, Kondo S, Okushiba S et al. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg 2001; 25 (9): 1129–33.
21. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патологии. 2000; 62 (5): 3–11. [Pozharisskii K.M., Leenman E.E. Znachenie immunogistokhimicheskikh metodik dlia opredeleniia kharaktera lecheniia i prognoza opukholevykh zabolevani. Arkhiv patologii. 2000; 62 (5): 3–11 (in Russian).]
22. Bendardaf R, Lamlum H, Ristamaki R. CD44 variant 6 expression predicts response to treatment in advanced colorectal cancer. Oncol Rep 2004; 11 (1): 41–5.
23. Cascinu S, Georgoulas V, Kerr D et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. Ann Oncol 2003; 14: 25–9.
24. Graziano F, Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? Ann Oncol 2003; 14: 1026–38.

25. Немцова М.В., Пальцева Е.М., Бабаян А.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ клональной внутриопухолевой гетерогенности в колоректальных карциномах. *Молекулярная биология*. 2008; 42 (6): 1040–7. [Nemtsova M.V., Pal'tseva E.M., Babaian A.Yu. et al. Molekuliarno-geneticheskiy analiz klona'noi vnutriopukholevoi geterogennosti v kolorektral'nykh kartsinomakh. *Molekuliarnaia biologiya*. 2008; 42 (6): 1040–7 (in Russian).]
26. Cbu E. A Multidisciplinary Approach to the Treatment of Early Colorectal Cancer. Ed. by E.Cbu. *International Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Yale Cancer Center Yale University School of Medicine 2007; 63: 70–1.
27. Perez RO. Predicting response to neoadjuvant treatment for rectal cancer: a step toward individualized medicine. *Dis Colon Rectum* 2011; 54 (9): 1057–8.
28. Sulzyc-Bielicka V, Domagala P, Majdanik E et al. Nuclear thymidylate synthase expression in sporadic colorectal cancer depends on the site of the tumor. *Virchows Arch* 2009; 454 (6): 695–702.
29. Даренская АД. Первая линия лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Новый режим лечения. Прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. [Darenskaia A.D. Pervaya liniia lekarstvennoi terapii metastaticheskogo kolorektral'nogo raka. Novyi rezhim lecheniia. Prognosticheskaia znachimost' molekuliarno-biologicheskikh markerov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian).]
30. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. [Delektorskaiia V.V. Molekuliarno-biologicheskie markery metastazirovaniia i prognoza pri rake tolstoi kishki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]
31. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Gibel' kletki (apoptoz). Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).]
32. Клиническая биохимия: учебное пособие. Под ред. В.А.Ткачука. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Klinicheskaiia biokhimiia: uchebnoe posobie. Pod red. V.A.Tkachuka. 3-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
33. Аббасова С.Г., Кушлинский Н.Е., Липкий В.М., Трапезников Н.Н. Факты и перспективы изучения Fas-FasL-системы в норме и при патологии. *Успехи современной биологии*. 2000; 3: 303–18. [Abbasova S.G., Kusblinskii N.E., Lipkii V.M., Trapeznikov N.N. Fakty i perspektivy izucheniia Fas-FasL-sistemy v norme i pri patologii. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2000; 3: 303–18 (in Russian).]
34. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. Киев: Морюн, 1999. [Fil'chenkov A.A., Stoika R.S. Apoptoz i rak. Kiev: Morion, 1999 (in Russian).]
35. Коган Е.А., Швец С.И., Коваленко В.Л. и др. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование). *Архив патологии*. 2004; 66 (6): 33–9. [Kogan E.A., Shvets S.I., Kovalenko V.L. et al. Sootnoshenie protsessov proliferatsii, apoptoza, angiogeneza i metastazirovaniia v razlichnykh gistogeneticheskikh tipakh raka legkogo (immunogistokhimicheskoe issledovanie). *Arkhiv patologii*. 2004; 66 (6): 33–9 (in Russian).]
36. Mori S, Ogata Y, Shirouzu K. Biological features of sporadic colorectal carcinoma with high-frequency microsatellite instability: special reference to tumor proliferation and apoptosis. *Int J Clin Oncol* 2004; 9 (4): 322–9.
37. Коган Е.А., Угрюмов Д.А. Соотношение процессов пролиферации и клеточной гибели в немелкоклеточном раке легкого с железистой дифференцировкой на разных стадиях опухолевой прогрессии. *Архив патологии*. 2002; 64 (1): 33–7. [Kogan E.A., Ugryumov D.A. Sootnoshenie protsessov proliferatsii i kletochnoi gibeli v nemelkokletochnom rake legkogo s zbelezistoi differentsirovkoj na raznykh stadiiakh opukholevoi progressii. *Arkhiv patologii*. 2002; 64 (1): 33–7 (in Russian).]
38. Noguchi T, Kikuchi R, Ono K et al. Prognostic significance of p27/kip1 and apoptosis in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10 (4): 827–31.
39. Zhao HF. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6 (12): 1163–9.
40. Hajra KM, Liu JR. Apoptosome dysfunction in human cancer. *Apoptosis* 2006; 95 (12): 1611–25.
41. Wei MC, Zong WX, Cheng EH et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2002; 38 (2): 169–76.
42. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 647–56.
43. Kuvana T, Mackey MR, Perkins G et al. Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell* 2002; 111: 331–42.
44. Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimers in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609–19.
45. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997; 275: 967–9.
46. Zhang L, Yu J, Park BH et al. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000; 290: 989–92.
47. Green DR. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell* 2000; 102: 1–4.
48. Loeffler M, Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita. *Exp Cell Res* 2000; 256: 19–26.
49. Van Loo G, Schotte P, Van Gurp M et al. Endonuclease G: a mitochondrial protein released in apoptosis and involved in caspase independent DNA degradation. *Cell Death Differ* 2001; 8: 1136–42.
50. Li P, Nijhawan D, Budibardjo I et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479–89.
51. Rodriguez J, Lazebnik Y. Caspase-9 and APAF-1 form an active bo-enzyme. *Genes Dev* 1999; 13: 3179–84.
52. Skulachev VP. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS Lett* 1998; 423: 275–80.
53. Green DR, Amarante-Mendes GP. The point of no return: mitochondria, caspases, and the commitment to cell death. *Results Probl Cell Differ* 1998; 24: 45–61.
54. Bouillet P, Strasser A. BH3-only proteins – evolutionarily conserved pro-apoptotic Bcl-2 family members essential for initiating programmed cell death. *J Cell Sci* 2002; 115: 1567–74.
55. Leaby DT, Mulcaby HE, O'Donoghue DP et al. Bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopathology* 1999; 35 (4): 360–7.
56. Заботина Т.Н., Казаков С.П., Кушлинский Н.Б. Роль тканевых маркеров апоптоза и пролиферации в дополнительной дифференциальной диагностике папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. *Воен.-мед. журн.* 2010; 7: 48–50. [Zabotina T.N., Kazakov S.P., Kusblinskii N.B. Rol' tkanevykh markerov apoptoza i proliferatsii v dopolnitel'noi differentsial'noi diagnostike papilliarnogo i follikuliarnogo raka sbchitovidnoi zbelezy. *Voen.-med. zhurn.* 2010; 7: 48–50 (in Russian).]
57. Казаков С.П. Исследование основных тканевых маркеров апоптоза и пролиферации, их диагностической эффективности при заболеваниях щитовидной железы. *Воен.-мед. журн.* 2010; 9: 73–7. [Kazakov S.P. Issledovanie osnovnykh tkanevykh markerov apoptoza i proliferatsii, ikh diagnosticheskoi effektivnosti pri zabolevaniakh sbchitovidnoi zbelezy. *Voen.-med. zhurn.* 2010; 9: 73–7 (in Russian).]
58. Петров С.Б., Антонева И.И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. *Онкология*. 2008; 2: 234–7. [Petrov S.B., Antoneeva I.I. Markery apoptoza i proliferatsii opukholevykh kletok v dinamike progressirovaniia raka iaichnika. *Onkologiya*. 2008; 2: 234–7 (in Russian).]
59. Selzer E, Schlagbauer-Wadl H, Okamoto I et al. Expression of Bcl-2 family members in human melanocytes, in melanoma metastases and in melanoma cell lines. *Melanoma Res* 1998; 8: 197–203.
60. Авдалиян А.М. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ лейомиомы и лейомиосаркомы тела матки: дифференциальная диагностика и прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2013. [Avdalian A.M. Patomorfologicheskii i immunogistokhimicheskii analiz leiomyomy i leiomyosarkomy tela matki: differentsial'naiia diagnostika i prognoz. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2013 (in Russian).]
61. Авдалиян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В. и др. Связь экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену а и активность аргу-

- рофильных белков области ядрышковых организаторов в гладкомышечных опухолях тела матки. *Архив патологии.* 2009; 4: 50–4.  
[Avdalian AM, Bobrov IP, Klimachev VV. et al. *Sviaz' ekspressii retseptorov k progesteronu i estrogenu a i aktivnost' argirofil'nykh belkov oblasti iadryshkovykh organizatorov v gladkomyshechnykh opukholiakh tela matki.* *Arkhiv patologii.* 2009; 4: 50–4 (in Russian).]
62. Аничков Н.М., Чупров И.Н. Морфологические маркеры прогноза базально-клеточного рака кожи. *Мед. академ. журн.* 2011; 1: 3–11.  
[Anichkov N.M., Chuprov I.N. *Morfologicheskie markery prognoza bazal'no-kletochного raka kozbi.* *Med. akad. zburn.* 2011; 1: 3–11 (in Russian).]
  63. Барышников А.Ю., Кузнецов В.В., Степанова Е.В. и др. Экспрессия маркеров апоптоза (p53, bcl-2, vax) и их прогностическое значение при эпителиальных новообразованиях яичников ранних стадий. *Рос. биотерапевт. журн.* 2011; 2: 45–9.  
[Baryshnikov A.Yu., Kuznetsov V.V., Stepanova E.V. et al. *Ekspressiya markerov apoptoza (p53, bcl-2, vakh) i ikh prognosticheskoe znachenie pri epitelial'nykh novoobrazovaniyakh yaichnikov rannikh stadii.* *Ros. bioterapevtich. zburn.* 2011; 2: 45–9 (in Russian).]
  64. Buglioni S, D'Agno I, Cosimelli M et al. Evaluation of multiple biopathological factors in colorectal adenocarcinomas: independent prognostic role of p53 and bcl-2. *Int J Cancer* 1999; 84 (6): 545–52.
  65. Meterissian SH, Kontogiannou M, Al-Sowaidi M et al. Bcl-2 is a useful prognostic marker in dukes' B colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (6): 533–7.
  66. Zavrides H, Zizi-Sermpetzoglou A, Elemenoglou I et al. Immunohistochemical expression of bcl-2 in Dukes' stage B and C colorectal carcinoma patients: correlation with p53 and ki-67 and in evaluating prognostic significance. *Pol J Patol* 2005; 56 (4): 179–85.
  67. Zavrides HN, Zizi-Sermpetzoglou A, Panousopoulos D et al. Prognostic evaluation of CD44 expression in correlation with bcl-2 and p53 in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2005; 43 (1): 31–6.
  68. Zavrides H, Zizi-Sermpetzoglou A, Elemenoglou I et al. Immunohistochemical expression of bcl-2 in UICC stage I and III colorectal carcinoma patients: correlation with c-erbB-2, p53, ki-67, CD44, laminin and collagen IV in evaluating prognostic significance. *Pol J Patol* 2006; 57 (3): 149–59.
  69. Ilyas M, Hao X-P, Wilkinson K et al. Loss of Bcl-2 expression correlates with tumor recurrence in colorectal cancer. *Gut* 1998; 43: 383–7.
  70. Bukholm IK, Nesland JM. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), bcl-2, Bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. *Vircbows Arch* 2000; 436 (3): 224–8.
  71. Rosati G, Chiacchio R, Reggiardo G et al. Thymidylate synthase expression, p53, bcl-2, Ki-67 and p27 in colorectal cancer: relationships with tumor recurrence and survival. *Tumour Biol* 2004; 25 (5–6): 258–63.
  72. Tollenaar RA, van Krieken JH, van Slooten HJ et al. Immunohistochemical detection of p53 and Bcl-2 in colorectal carcinoma: no evidence for prognostic significance. *Br J Cancer* 1998; 77 (11): 1842–7.
  73. Watson NF et al. Evidence that the p53 negative/bcl-2 positive phenotype is an independent indicator of good prognosis in colorectal cancer: a tissue microarray study of 460 patients. *World J Surg Oncol* 2005; 3 (47): 635–43.
  74. Kim NK, Park JK, Lee KY et al. P53, Bcl-2, and Ki 67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (5): 418–24.
  75. Кушлинский Н.Е., Ориновский М.Б., Гуревич Л.Е. и др. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAX, BclX, VEGF) в опухолях молочной железы. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 137 (2): 206–10.  
[Kushlinskii N.E., Orinovskii M.B., Gurevich L.E. et al. *Ekspressiya molekuliarno-biologicheskikh markerov (Ki-67, PCNA, Vcl-2, BAKb, BclX, VEGF) v opukholiakh molochnoi zhelezy.* *Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2004; 137 (2): 206–10 (in Russian).]
  76. Elzagheid A, Kuopio T, Pyrbonen S et al. Lymph node status as a guide to selection of available prognostic markers in breast cancer: the clinical practice of the future? *Diagn Pathol* 2006; 8 (1): 41.
  77. Haitel A, Posch B, El-Baz M et al. Bilbarzial related, organ confined, muscle invasive bladder cancer: prognostic value of apoptosis markers, proliferation markers, p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2. *J Urol* 2001; 165 (5): 1481–7.
  78. Ioachim EE, Malamou-Mitsi V, Kamina SA et al. Immunohistochemical expression of Bcl-2 protein in breast lesions: correlation with Bax, p53, Rb, C-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Anticancer Res* 2000; 20 (6B): 4221–5.
  79. Magistrelli P, Coppola R, Tonini G et al. Apoptotic index or a combination of Bax/Bcl-2 expression correlate with survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Cell Biochem* 2006; 97 (1): 98–108.
  80. Paik KH, Park YH, Ryoo BY et al. Prognostic value of immunohistochemical staining of p53, bcl-2, and Ki-67 in small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2006; 21 (1): 35–9.
  81. Santini D, Tonini G, Vecchio FM et al. Prognostic value of Bax, Bcl-2, p53, and TUNEL staining in patients with radically resected ampullary carcinoma. *J Clin Patol* 2005; 58 (2): 159–65.
  82. Wolf HK, Stober C, Hobenfellner R, Leissner J. Prognostic value of p53, p21/WAF1, Bcl-2, Bax, Bak and Ki-67 immunoreactivity in pT1 G3 urothelial bladder carcinomas. *Tumour Biol* 2001; 22 (5): 328–33.
  83. Berney CR, Downing SR, Yang JL et al. Evidence for post-transcriptional down-regulation of the apoptosis-related gene bcl-2 in human colorectal cancer. *J Patol* 2000; 191: 15–20.
  84. Hwang TS, Han HS, Choi HK et al. Differential, stagedependent expression of Hsp70, Hsp110 and Bcl-2 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 690–700.
  85. Mao JD, Wu P, Xia XH et al. Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis regulation gene bcl-2/bax in large intestine carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (5): 721–5.
  86. Paul-Samojedny M, Kokocinska D, Samojedny A et al. Expression of cell survival/death genes: Bcl-2 and Bax at the rate of colon cancer prognosis. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1741 (1–2): 25–9.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Даренская Анна Дмитриевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: darenskaya@bk.ru

**Доброва Наталья Валериевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Степанова Евгения Владиславовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Anna D. Darenkaia** – Cand. Sci. (Med.), Research Assistant in the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in N.N.Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: darenskaya@bk.ru

**Natalia V. Dobrova** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher in the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in N.N.Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Evgeniia V. Stepanova** – MD, Ph.D, Leading Researcher in the Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis in the Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumors Therapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019