

Получена: 11 сентября 2016 / Принята: 21 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.34-006-071+612.08

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РОЛЬ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67

Куанткан Т. Жабагин, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Юлия М. Семенова, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Маржан А. Даулетьярова, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Зухра А. Манамбаева, <http://orcid.org/0000-0001-9542-3222>

Нургуль К. Жумыкбаева <http://orcid.org/0000-0001-5627-4877>

Нурлыбек Керемханұлы, <http://orcid.org/0000-0002-9924-2856>

Мухтаргазы Е. Тулеутаев, <http://orcid.org/0000-0002-9237-2199>

Коркем С. Салыкбаева, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

Александра А. Селиверстова, <http://orcid.org/0000-0002-1677-0830>

Жанар Н. Елемесова, <http://orcid.org/0000-0003-3503-5097>

Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Казахстан

Резюме

Введение: в статье представлены литературные данные, посвященные изучению роли биомаркеров в диагностике колоректального рака. На основании анализа современных научных публикаций, найденных в базах данных доказательной медицины, на настоящий момент накоплен обширный научный массив данных, позволяющих обоснованно подходить к выбору метода лечения.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по иммуногистохимическим исследованиям, используемым для диагностики колоректального рака, а также по роли маркера пролиферации Ki-67.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в базах данных доказательной медицины. Всего было найдено 4342 научных источников, из которых 55 были отобраны для последующего анализа.

Результаты: имеется доказательная база по роли COX2, HER2, SMAD4, ALDH1 и Ki-67 в диагностике колоректального рака.

Выводы: значение уровней экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при колоректальном раке остается малоизученным, а доступные литературные источники зачастую содержат противоречивые данные. Проведение дополнительных клинических исследований по выявлению связей между индексом экспрессии Ki-67 и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также по установлению его прогностической роли при колоректальном раке, продолжает оставаться актуальным.

Ключевые слова: колоректальный рак, иммуногистохимия, Ki-67.

Summary

**IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN DIAGNOSTICS
OF COLORECTAL CANCER AND THE ROLE
OF PROLIFERATION MARKER Ki-67**

Kuantkhan T. Zhabagin, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>
Yuliya M. Semenova, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>
Marzhan A. Dauletyarova, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>
Zukhra A. Manambaeva, <http://orcid.org/0000-0001-9542-3222>
Nurgul K. Zhumybaeva, <http://orcid.org/0000-0001-5627-4877>
Nurlybek Keremkhanuly, <http://orcid.org/0000-0002-9924-2856>
Mukhtargazy E. Tuleutaev, <http://orcid.org/0000-0002-9237-2199>
Korkem S. Salykbaeva, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>
Aleksandra A. Seliverstova, <http://orcid.org/0000-0002-1677-0830>
Zhanar N. Elemesova, <http://orcid.org/0000-0003-3503-5097>

Semey State Medical University, Semey city, Kazakhstan Republic

Introduction: the paper presents literature review devoted to the significance of biomarkers in colorectal cancer. Based on the analysis of data presented in evidence-based medicine databases, there is a lot of scientific information enabling appropriate solution of treatment modality.

Aim: to carry the systematic search of research papers dedicated to immunohistochemistry in colorectal cancer and to the significance of proliferation marker Ki67.

Materials and methods. To achieve the above described goal, we conducted a systematic literature search in evidence-based medicine electronic databases. The overall number of research papers identified was equal to 4342, of which 55 were included in the present review.

Results: the role of COX2, HER2, SMAD4, ALDH1 and Ki-67 in immunohistochemistry of colorectal cancer is studied to the various extent.

Conclusions: Ki67 expression indices in colorectal cancer still require further exploration, while available literature sources report controversial findings. It might prove to be useful to carry additional scientific research devoted to the establishment of correlation between Ki67 proliferation labeling, clinical and morphological characteristics of malignant tumor, and its prognostic meaning in colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, immunohistochemistry, Ki-67.

Түйіндеме

**КОЛОРЕКТАЛЬДІ РАКТЫ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ
ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ТЕКСЕРУЛЕР МЕН Ki-67
ПРОЛИФЕРАЦИЯ МАРКЕРІНІҢ РӨЛІ**

Куанткан Т. Жабагин, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>
Юлия М. Семенова, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>
Маржан А. Даулетьярова, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>
Зухра А. Манамбаева, <http://orcid.org/0000-0001-9542-3222>
Нұргүл К. Жұмықбаева, <http://orcid.org/0000-0001-5627-4877>
Нұрлыбек Керемханұлы, <http://orcid.org/0000-0002-9924-2856>
Мухтарғазы Е. Тулеутаев, <http://orcid.org/0000-0002-9237-2199>

Көркем С. Салыкбаева, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

Александра А. Селиверстова, <http://orcid.org/0000-0002-1677-0830>

Жанар Н. Елемесова, <http://orcid.org/0000-0003-3503-5097>

Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан

Кіріспе: мақалада колоректальді рақты диагностикалаудағы биомаркерлердің ролі туралы әдебиеттік ақпараттары келтірілген. Дәлелді медицинаның ақпараттар базаларында табылған ғылыми мақалалар негізінде, кең көлемде ғылыми ақпараттардың барлығы ем түрін таңдауда дұрыс бағыт береді.

Мақсаты: колоректальді рақты диагностикалауда қолданылатын иммуногистохимиялық зерттеулер, сонымен қатар Ki-67 пролиферациясының маркерінің ролі жайлы ғылыми ақпараттарға жүйелі іздеу жасау.

Материалдар мен әдістер. Қойылған мақсаттарға жету үшін әлелді медицинаның ақпараттар базасынан жүйелі іздеу жасалды. Барлығы 4342 ғылыми негіз табылды, соның ішінде 55 ары қарайғы сараптама үшін іріктеліп алынды.

Нәтиже: Колоректальді рақты диагностикалауда COX2, HER2, SMAD4, ALDH1 және Ki-67 алатын ролі жайлы дәлелді база бар.

Қорытынды: колоректальді рак кезіндегі Ki-67 пролиферациясы маркері экспрессиясы деңгейінің маңыздылығы аз зерттелген болып қалуда, ал қолжетімді әдеби көздер керісінше мәліметтер беруде. Ki-67 экспрессиясының индексі және ісіктің клиника-морфологиялық сипаттамасы арасындағы байланысын анықтаудағы қосымша клиникалық зерртеулер жүргізу, сонымен қатар оның колоректальді рак кезіндегі болжамдық ролін анықтау өзекті болып қалуда.

Түйінді сөздер: колоректальді рак, иммуногистохимия, Ki-67.

Библиографическая ссылка:

Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. Иммуногистохимические исследования в диагностике колоректального рака и роль маркера пролиферации Ki-67 // Наука и Здравоохранение. 2016. № 5. С. 150-163.

Zhabagin K.T., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Manambaeva Z.A., Zhummykbaeva N.K. Keremkhanuly N., Tuleutayev M.E., Salykbaeva K.S., Seliverstova A.A., Elemesova Zh.N. Immunohistochemistry in diagnostics of colorectal cancer and the role of proliferation marker Ki-67. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 150-163.

Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 150-163.

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, онкологические заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Так, в 2012 году от рака умерло 8,2 миллиона человек, из них основной причиной смертности стал рак легких (1,59 миллионов смертей), а колоректальный рак (КРР) находился на 4 месте (694 000 смертей). В то же время, в мире ежегодно выявляется 14 миллионов новых случаев рака, среди них колоректальный рак является третьей

наиболее типичной локализацией рака у мужчин (10,0%) и второй наиболее типичной локализацией рака у женщин (9,2%) [49].

В основе выявления колоректального рака лежит проведение скрининговых исследований [52]. В настоящее время в нашей стране проводится популяционный скрининг 1 раз в 2 года в отношении целевых групп населения, которые включают в себя представителей обоих полов в возрасте от 50 до 70 лет и исключают пациентов с уже диагностированным колоректальным раком.

Условно, скрининг можно разбить на два этапа:

иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь (iFOBT-тест) и тотальная колоноскопия. В случае если скрининговое исследование выявило патологические изменения, то проводится и третий этап: гистологическое исследование полученного в ходе тотальной колоноскопии материала биопсии кишечника [2].

За последние годы иммуногистохимические исследования широко применяются в повседневной онкологической практике при многих формах злокачественных новообразований [15;23;39;54]. Колоректальный рак не является исключением из этого правила: в доступной литературе содержится ряд публикаций, посвященных изучению прогностического значения экспрессии различных биомаркеров [7;9;20;22;23].

Цель исследования: проведение систематического поиска научной информации по иммуногистохимическим исследованиям, используемым для диагностики колоректального рака, а также по роли маркера пролиферации Ki-67.

Материалы и методы:

Для достижения поставленной цели нами проводился поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate). Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, в течение последних 10 лет (с сентября 2007 года по сентябрь 2016 года), опубликованные на английском, русском и испанском языках, а также полные версии статей.

Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам, рандомизированным контролируемым испытаниям и когортным исследованиям), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов исследований случай-контроль и поперечных исследований [1].

Ключевыми словами для поиска стали: «колоректальный рак», «иммуногистохимия», «Ki-67». Всего было найдено 4342 литературных источников, из которых для

последующего анализа были отобраны 55 статей. После окончания этапа автоматического поиска нами был выполнен поиск публикаций «вручную», который позволил дополнительно выявить 13 научных источников, включенных в данный обзор.

Результаты и обсуждение:

Циклооксигеназа-2 (COX-2) считается важным ферментом в патогенезе колоректального рака [45]. За последние годы появилось немало сообщений о наличии корреляционной связи между экспрессией COX-2, ростом опухоли и наличием отдаленных метастазов [35;43;44]. Проводились исследования, которые отмечали феномен гипер-экспрессии COX-2 при неблагоприятных исходах колоректального рака [14; 26]. Однако исследования высокого методологического качества, появившиеся в последнее время, позволяют пролить свет на роль COX-2 как прогностического фактора развития колоректального рака.

В частности, в работе Peng L. с соавторами приводятся обобщенные результаты 23 исследований, целью которых явилась оценка наличия корреляционной связи между чрезмерной экспрессией COX-2 и выживаемостью пациентов с колоректальным раком. По итогам этого мета-анализа был сделан вывод, что гиперэкспрессия COX-2 не намного ухудшает прогноз в плане общей выживаемости пациентов с данным видом онкопатологии [37].

Тем не менее, другой мета-анализ, посвященный той же проблеме, который обобщил результаты 29 исследований, показал, что экспрессия COX-2 связана с повышением риска рецидива опухоли и худшим прогнозом в отношении выживаемости пациентов, связанной с колоректальным раком, но не общей выживаемости [27].

Мета-анализ, составленный Chen X. с соавторами, преследовал целью оценить корреляцию между полиморфизмом COX-2-765G>C и восприимчивостью к развитию колоректального рака. В данное синтетическое исследование вошли результаты 11 работ, которые показали отсутствие связи между полиморфизмом COX-2-765G>C и восприимчивостью к КРР. Однако проведение

стратификационного анализа по расовой принадлежности показало, что полиморфизм COX-2-765G>C повышает восприимчивость к колоректальному раку среди представителей «желтой расы» и не повышает ее среди представителей «белой расы» [10].

Изучению роли полиморфизма COX-2 в повышении восприимчивости к КРР были посвящены результаты еще одного мета-анализа, в который вошли 15 исследований «случай-контроль». Данный мета-анализ подтвердил результаты предыдущего, показав, что полиморфизм COX-2-765G>C значительно повышает восприимчивость к колоректальному раку среди представителей азиатских популяций [49].

Роль экспрессии HER2 – биомаркера, стимулирующего клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова, изучалась и в отношении развития колоректального рака. Мета-анализ, подготовленный Pao J.S. с соавторами, преследовал цель оценить корреляцию между экспрессией HER2 и клинопатологическими характеристиками колоректального рака. По итогам данного мета-анализа, обобщившего результаты 13 исследований, гиперэкспрессия HER2 значительно коррелировала с наличием отдаленных метастазов и метастазов в лимфоузлах, но не коррелировала с глубиной прорастания опухоли. Однако гиперэкспрессия HER2 не была связана с общей выживаемостью пациентов с КРР. Обобщение результатов диагностической аккуратности экспрессии HER2 выявило чувствительность, равную 0,71 и специфичность, равную 0,96 [41].

Тем не менее, другой мета-анализ, выполненный Wu S.W. с соавторами, и обобщивший результаты 18 исследований, показал, что не существовало связей между гиперэкспрессией HER-2 при колоректальном раке и полом пациентов ($P=0,42$), а также локализацией опухоли ($P=0,24$), степенью ее дифференцировки ($P=0,86$), стадией по классификации TNM ($P=0,44$) и наличием метастазов в лимфоузлах ($P=0,09$) [51].

Voorneveld P.W. с соавторами обобщил роль SMAD4 как прогностического биомаркера для колоректального рака. В данное синтетическое исследование вошли 13

публикаций с общим количеством пациентов, равным 3800. Авторы делают вывод, что экспрессия SMAD4 может использоваться для оценки прогноза в отношении выживаемости пациентов с колоректальным раком [48].

Изучение роли экспрессии альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1) в качестве биомаркера колоректального рака часто давало противоречивые результаты [12;17;32]. По этой причине, был проведен мета-анализ с целью установления связей между высоким уровнем экспрессии ALDH1 и развитием КРР, а также ее влияния на клино-патологические характеристики опухоли и общую выживаемость пациентов. Общий уровень гиперэкспрессии ALDH1 у 1203 пациентов, включенных в данное синтетическое исследование, составил 46,5%. Высокая экспрессия ALDH1 служила независимым прогностическим фактором 5-летней общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания. Также, высокая экспрессия ALDH1 находилась в сильной корреляционной связи со стадией колоректального рака (стадии T3 и T4 в сравнении с T1 и T2, $P=0,03$), наличием метастазов в лимфоузлах (N1 и N2 в сравнении с N0, $P=0,008$), а также степенью дифференцировки опухоли ($P=0,03$). Однако высокая экспрессия ALDH1 не коррелировала с возрастом пациентов (>60 лет и старше в сравнении с <60 лет, $P=0,72$) [8].

Маркер клеточной пролиферации Ki67 использовался рядом исследователей для оценки пролиферативной активности опухоли, прогноза заболевания и решения вопроса о выборе методов лечения [16;31;36]. Так, высокий уровень экспрессии Ki-67 непосредственно связан с канцер-специфической смертностью ($P=0,03$) и наличием отдаленных метастазов ($P=0,002$) при первичном раке простаты промежуточного риска у пациентов, получивших лучевую терапию, сочетающуюся или не сочетающуюся с кратковременной андрогенной депривацией. Однако гиперэкспрессия Ki-67 не позволяет делать прогноз в отношении развития рецидивов опухоли или оценивать преимущества назначения кратковременной андрогенной депривации [47].

Оценка прогностической роли и перспектив клинического применения Ki67 при анапластических олигодендроглиальных опухолях продемонстрировала противоречивые результаты: в то время как унивариантный анализ показал сильное прогностическое значение этого фактора клеточной пролиферации, мультивариантный анализ не позволил подтвердить эту закономерность [39].

В исследовании, посвященном оценке прогностической роли экспрессии Ki-67 при мантийноклеточной лимфоме, было продемонстрировано, что высокий уровень экспрессии Ki-67 (выше 35%) был связан с более коротким выживанием без прогрессирования заболевания ($P=0,030$) или выживанием без рецидива заболевания ($P=0,017$) [21].

Изучение прогностической роли экспрессии Ki-67 также проводилось и при раке желчного пузыря, показав обратную взаимосвязь. Так, пациенты, чья опухоль имела повышенную экспрессию Ki-67, демонстрировали лучшую выживаемость без прогрессирования заболевания ($p=0,063$). Средняя выживаемость у пациентов с высокой экспрессией Ki67 составила 73 месяца, в то время как с низкой экспрессией – 38 месяцев, что, однако, не было статистически значимым ($p=0.25$) [18].

В исследовании Böger C. с соавторами было продемонстрировано, что экспрессия Ki-67 не имеет прогностического значения для выживаемости пациентов с раком желудка, но может служить в качестве потенциального индикатора внутриопухолевой гетерогенности [6]. В то же время, исследование Ahlem B. с соавторами подтвердило прогностическую роль экспрессии Ki-67 в развитии рецидива амелобластомы (эпителиальной одонтогенной опухоли) ($P=0,000$) [3].

В исследовании, посвященном установлению корреляционных связей между плоскоклеточным раком пищевода и экспрессией Ki-67, наряду с другими биомаркерами (SCCA и CYFRA 21-1), гиперэкспрессия Ki-67 коррелировала с прорастанием рака в окружающие структуры (T4; $P=0.010$), наличием отдаленных

метастазов (M1; $P=0,010$) и более низкой степенью дифференцировки опухоли ($p = 0.015$). Однако высокая экспрессия Ki-67 не коррелировала с возрастом и полом пациентов, наличием метастазов в лимфатических узлах, локализацией опухоли, а также выживаемостью. Авторы данного исследования делают вывод, что экспрессия Ki-67 является более надежным прогностическим маркером, чем сывороточные SCCA и CYFRA 21-1 [46].

Тем не менее, больше всего исследований по изучению прогностического потенциала экспрессии Ki-67 в оценке клинического течения опухолевого процесса проводилось в отношении рака молочной железы [4;5;25;33]. Причинами этого являются возможность предсказания реагирования или резистентности к гормональной терапии или химиотерапии, оценка резидуального риска для пациентов, находящихся на стандартной терапии, а также эффективности лечения на основании гистологических образцов полученных до, во время или после неoadъювантной терапии. Ki67 все чаще используется в ходе клинических исследований в качестве первичной конечной точки эффективности лечения [20].

Так, мета-анализ, составленный Petrelli F. с соавторами, обобщил результаты 25 исследований для определения наиболее оптимального индекса пролиферативной активности. При установлении индекса пролиферативной активности на уровне ≥ 25 %, отношение рисков для общей выживаемости пациентов составило 2.05 ($P < 0.00001$), что сильно отличалось от исследований, установивших пороговое значение индекса пролиферативной активности на уровне <25 %. Авторы делают вывод, что Ki-67 имеет независимое прогностическое значение в определении общей выживаемости пациентов с раком молочной железы [38].

Zhang G. с соавторами оценили прогностическое значение экспрессии Ki-67 в отношении полного патологического ответа на неoadъювантную химиотерапию при тройном негативном раке молочной железы. Показатель полного патологического ответа при тройном негативном раке молочной

железы с высоким уровнем экспрессии Ki-67 был в 3,36 раз выше, чем при тройном негативном раке молочной железы с низким уровнем экспрессии Ki-67, на основании чего авторы делают вывод, что уровень экспрессии Ki-67 может служить в роли предиктора реагирования на неоадъювантную химиотерапию для этой формы рака [54].

Liu Y. с соавторами изучили клиническое применение Ki-67 в качестве прогностического маркера чувствительности к химиотерапии при положительном гормон-рецепторном статусе рака молочной железы. Авторы установили, что пациенты с высоким уровнем экспрессии Ki-67 имели худший прогноз и могли бы быть более чувствительны к схемам лечения на основе антрациклинов и таксанов. У пациентов с положительным гормон-рецепторным статусом рака молочной железы идеальной отправной точкой для индекса пролиферативной активности Ki-67, позволяющей прогнозировать химиочувствительность, авторы считают $\geq 19\%$ [28].

de Azambuja E. с соавторами обобщили результаты 46 исследований с участием 12155 пациентов для подведения итогов прогностического значения экспрессии Ki-67 при ранних стадиях рака молочной железы. Экспрессия Ki-67 была связана с более высокой вероятностью рецидива у всех пациентов (с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах или без метастазов), а также с худшим прогнозом в плане выживаемости (как у пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах, так и у пациентов без метастазов) [11].

Таким образом, в базах данных доказательной медицины содержится ряд исследований высокого методологического качества, подтверждающих наличие связей между уровнями экспрессии Ki-67 и исходами онкологического заболевания. По этой причине, можно считать доказанным, что этот маркер пролиферативной активности может служить в качестве прогностического фактора для рака молочной железы. Однако этого же нельзя сделать в отношении колоректального рака, по причине отсутствия исследований высокого методологического качества и противоречивых результатов, которые

демонстрируют исследования более низкого методологического качества.

Так, в исследовании Pap Z. с соавторами изучалась иммуноэкспрессия Ki-67 и ряда других биомаркеров у пациентов с зубчатыми и обычными аденомами толстой кишки. Авторы отмечали наличие прямой корреляции между уровнем экспрессии Ki-67 и гистологическим типом аденомы, а также степенью дисплазии, что было статистически значимым [34].

Martins SF. с соавторами протестировали роль маркера пролиферации Ki-67 у пациентов с первичным колоректальным раком, а также у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. Авторы выявили статистически значимые различия между положительными темпами развития неопластических клеток, окрашиваемых Ki-67 и выраженным числом клеток опухоли, экспрессирующих Ki-67, в сравнении с раковыми клетками, составляющими метастазы в регионарные лимфоузлы. На основании этого авторы делают вывод, что колоректальный рак, сопровождающийся метастазами в лимфатические узлы, может быть более резистентным к препаратам, нацеленным на клеточное деление [29].

Исследование Melling N. с соавторами показало, что высокий уровень экспрессии Ki67 был связан с более ранней стадией колоректального рака ($p < 0.0001$) и состоянием лимфатических узлов ($p = 0.0315$), но не со степенью дифференцировки опухоли ($p = 0.8639$), гистологическим типом опухоли ($p = 0.1542$) или ее локализацией, а также являлся независимым фактором благоприятного прогноза в плане выживаемости ($p = 0.0121$) [30].

В противовес этим данным, в своем исследовании Hayashi H с соавторами пришел к противоположным выводам. Высокий уровень экспрессии Ki-67 был связан с более короткой выживаемостью без признаков заболевания и худшей общей выживаемостью пациентов ($P < 0.01$), являясь независимым негативным прогностическим фактором в отношении данных показателей у пациентов, получающих конверсионную терапию. Авторы этого исследования делают вывод, что

резидуальная экспрессия Ki-67 является полезным биомаркером в плане худших прогностических исходов после конверсионной терапии, а также, что высокий уровень экспрессии Ki-67 может служить в качестве биомаркера наличия микрометастазов, содержащих агрессивные раковые клетки [19].

Sen A. с соавторами установили наличие связей между индексом экспрессии Ki-67 и степенью дифференцировки аденокарциномы. Среднее значение индекса экспрессии Ki-67 LI при аденокарциномах высокой, средней и низкой степенях дифференцировки составило 14,25, 31,34 и 43,08, соответственно, что было статистически значимым. Авторы также отмечают наличие значимой корреляционной связи между индексом пролиферации и стадией аденокарциномы [42].

Заключение

Подводя итог всему вышесказанному, можно сделать вывод, что в отличие от раков другой локализации (включая рак молочной железы), значение уровней экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при колоректальном раке остается малоизученным, а доступные литературные источники зачастую содержат противоречивые данные. В связи с этим, проведение дополнительных клинических исследований по выявлению связей между индексом экспрессии Ki-67 и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также по установлению его прогностической роли при колоректальном раке, продолжает оставаться актуальным.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. - 2015. №2. С. 5-18.

2. Клинический протокол диагностики и лечения злокачественных новообразований ободочной кишки. - №14. – Рекомендован Экспертным Советом РЦРЗ от 30 октября 2015 г.

3. Ahlem B., Wided A., Amani L., Nadia Z., Amira A., Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of

ameloblastoma // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015 Nov;132(5):275-9.

4. Aziz S., Wik E., Knutsvik G., Klingen T.A., Chen Y., Davidsen B., Aas H., Aas T., Akslen L.A. Evaluation of Tumor Cell Proliferation by Ki-67 Expression and Mitotic Count in Lymph Node Metastases from Breast Cancer // PLoS One. 2016 Mar 8;11(3):e0150979.

5. Bleckmann A., Conradi L.C., Menck K., Schmick N.A., Schubert A., Rietkötter E., Arackal J., Middel P., Schambony A., Liersch T., Homayounfar K., Beißbarth T., Klemm F., Binder C., Pukrop T. β -catenin-independent WNT signaling and Ki67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases // Clin Exp Metastasis. 2016. Apr; 33(4): 309-23.

6. Böger C., Behrens H.M., Röcken C. Ki67-- An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity // J Surg Oncol. 2016 Jan;113(1):46-54.

7. Chen H., Hu Y., Xiang W., Cai Y., Wang Z., Xiao Q., Liu Y., Li Q., Ding K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis // Int J Clin Exp Med. 2015. Mar 15;8(3):3281-90.

8. Chen J., Xia Q., Jiang B., Chang W., Yuan W., Ma Z., Liu Z., Shu X. Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2015 Dec 18;10(12):e0145164.

9. Chen Q., Zhang X., Li W.M., Ji Y.Q., Cao H.Z., Zheng P. Prognostic value of LGR5 in colorectal cancer: a meta-analysis // PLoS One. 2014 Sep 5;9(9):e107013.

10. Chen X., Dong W., Wang J., Lyu X., Lei H., Liu Y. Cyclooxygenase-2 -765G>C polymorphism and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2014 Jan;48(1):62-6.

11. de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G. Jr., Colozza M, Mano M.S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M.J. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies

involving 12,155 patients // Br J Cancer. 2007 May 21;96(10):1504-13.

12. Deng Y., Zhou J., Fang L., Cai Y., Ke J., Xie X., et al. ALDH1 is an independent prognostic factor for patients with stages II–III rectal cancer after receiving radiochemotherapy. *British journal of cancer*. 2014;110(2): 430–434.
13. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J., Ellis M., Henry N.L., Hugh J.C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I.E., Viale G., Zujewski J.A., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group // *J Natl Cancer Inst*. 2011. Nov 16;103(22):1656-64.
14. Elzagheid A., Emaetig F., Alkikhia L., Buhmeida A., Syrjänen K., El-Faitori O., Latto M., Collan Y., Pyrhönen S. High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer // *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):3137-43.
15. Fu H., Qi L., Chen L., He Y., Zhang N., Guo H. Expression of Ovol2 is related to epithelial characteristics and shows a favorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma // *Onco Targets Ther*. 2016 Sep 29;9:5963-5973.
16. Gissi D.B., Gabusi A., Tarsitano A., Badiali G., Marchetti C., Morandi L., Foschini M.P., Montebugnoli L. Ki67 Overexpression in mucosa distant from oral carcinoma: A poor prognostic factor in patients with long-term follow-up // *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1430-5.
17. Goossens-Beumer I.J., Zeestraten ECM, Benard A., Christen T., Reimers M.S., Keijzer R., et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(12): 2935–2944.
18. Grossman H.B., Tangen C.M., Cordon-Cardo C., Cote R., Waldman F.M., De Vere White R.W., Karnad A.B., Glode M., Crawford E.D. Evaluation of Ki67, p53 and angiogenesis in patients enrolled in a randomized study of neoadjuvant chemotherapy with or without cystectomy: a Southwest Oncology Group Study // *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4):807-10.
19. Hayashi H., Beppu T., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Yokoyama N., Higashi T., Nitta H., Hashimoto D., Chikamoto A., Baba H. Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases // *Am J Cancer Res*. 2015 Feb 15;5(3):1225-33.
20. He X., Chen Z., Jia M., Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: evidence from meta-analysis // *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70858.
21. Hsi E.D., Jung S.H., Lai R., Johnson J.L., Cook J.R., Jones D, Devos S., Cheson B.D., Damon L.E., Said J. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study // *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2081-90.
22. Huang L., Ren F., Tang R., Feng Z., Chen G. Prognostic Value of Expression of Cyclin E in Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Technol Cancer Res Treat*. 2016 Feb;15(1):12-9.
23. Kang W.K., Lee J.K., Oh S.T., Lee S.H., Jung C.K. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor relapse // *BMC Gastroenterol*. 2015 Jan 22;15:2.
24. Kántor O., Cserpán D., Völgyi B., Lukáts Á., Somogyvári Z. The Retinal TNAP // *Subcell Biochem*. 2015;76:107-23.
25. Kim H.S., Park S., Koo J.S., Kim S., Kim J.Y., Nam S., Park H.S., Kim S.I., Park B.W. Risk Factors Associated with Discordant Ki-67 Levels between Preoperative Biopsy and Postoperative Surgical Specimens in Breast Cancers // *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0151054.
26. Kim N.K., Park J.K., Shin E., Kim Y.W. The combination of nuclear factor kappa B, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression predicts poor prognosis in stage II and III colorectal cancer // *Anticancer Res*. 2014 Nov;34(11):6451-7.
27. Kunzmann A.T., Murray L.J., Cardwell C.R., McShane C.M., McMenamin U.C., Cantwell M.M. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Sep;22(9):1490-7.
28. Liu Y., Yin W., Yan T., Du Y., Shao Z., Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a

meta-analysis of the published literature // *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1453-61.

29. Martins S.F., Amorim R., Mota S.C., Costa L., Pardal F., Rodrigues M., Longatto-Filho A. Ki-67 Expression in CRC Lymph Node Metastasis Does Not Predict Survival // *Biomed Res Int.* 2015;2015:131685.

30. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., Bokemeyer C., Terracciano L., Sauter G., Izbicki J.R., Marx A.H. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer // *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):209-14.

31. Nowak K., Casey J., Chitale A., Kalchman I., Buss E., Keith S.W., Hegarty S.E., Curtis M., Solomides C., Shi W., Judy K.D., Andrews D.W., Farrell C.J., Werner-Wasik M. High Ki67 Labeling Index in Resected WHO Grade 1 Meningiomas Correlates With a Higher Rate of Recurrence // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Oct 1;96(2S):E572.

32. O'Dwyer D., Ralton L.D., O'Shea A., Murray G.I. The proteomics of colorectal cancer: identification of a protein signature associated with prognosis. *PloS one.* 2011;6(11): e27718.

33. Ormenisan C., Kubik M., Legrand S., Kraemer D., Smotherman C., Masood S. The potential of ki67 and p53 assessment in development of individualized targeted therapy in breast cancer patients // *Pathologica.* 2015 Sep-Dec;107(3-4):177-80.

34. Pap Z., Ilyés I.Á., Mocan S.L., Dénes L., Muică Nagy-Bota M.C., Pávai Z., Szántó A. Changes in immunoexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas // *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1389-96.

35. Papagiorgis P.C. Segmental distribution of some common molecular markers for colorectal cancer(CRC): influencing factors and potential implications // *Tumour Biol.* 2016 May;37(5):5727-34.

36. Pascale M., Aversa C., Barbazza R., Marongiu B., Siracusano S., Stoffel F., Sulfaro S., Roggero E., Bonin S., Stanta G. The proliferation marker Ki67, but not neuroendocrine expression, is an independent factor in the prediction of prognosis of primary prostate cancer patients // *Radiol Oncol.* 2016 Jul 19;50(3):313-20.

37. Peng L., Zhou Y., Wang Y., Mou H., Zhao Q. Prognostic significance of COX-2

immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature // *PLoS One.* 2013;8(3):e58891.

38. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients // *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Oct;153(3):477-91.

39. Preusser M., Hoeffberger R., Woehrer A., Gelpi E., Kouwenhoven M., Kros J.M., Sanson M., Idbaih A., Brandes A.A., Heinzl H., Gorlia T., Hainfellner J.A., van den Bent M. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours—a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group // *Histopathology.* 2012 May;60(6):885-94.

40. Pyo J.S., Kang G., Cho W.J., Choi S.B. Clinicopathological significance and concordance analysis of c-MET immunohistochemistry in non-small cell lung cancers: A meta-analysis // *Pathol Res Pract.* 2016 Aug;212(8):710-6.

41. Pyo J.S., Kang G., Park K. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in colorectal cancer: A meta-analysis // *Int J Biol Markers.* 2016 Apr 18:0.

42. Sen A., Mitra S., Das R.N., Dasgupta S., Saha K., Chatterjee U., Mukherjee K., Datta C., Chattopadhyay B.K. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas // *Indian J Pathol Microbiol.* 2015 Apr-Jun;58(2):158-62.

43. Shomaf M., Yousef A.L., Ababna N., Bobali Y. Cyclooxygenase-2 (COX2) gene polymorphisms and the risk of sporadic colorectal cancer and polyps among Jordanian population // *Turk J Gastroenterol.* 2015 Mar; 26(2):154-8.

44. Sorski L., Melamed R., Matzner P., Lavon H., Shaashua L., Rosenne E., Ben-Eliyahu S. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition // *Brain Behav Immun.* 2016 May 25. pii: S0889-1591(16)30138-6.

45. Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2.14. – 5 (1): 40–9.

46. Sunpaweravong S., Puttawibul P., Sunpaweravong P., Nitiruangjaras A.,

Boonyaphiphat P., Kemapanmanus M. Correlation between Serum SCCA and CYFRA 21-1, Tissue Ki-67, and Clinicopathological Factors in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *J Med Assoc Thai*. 2016 Mar;99(3):331-7.

47. Verhoven B., Yan Y., Ritter M., Khor L.Y., Hammond E., Jones C., Amin M., Bahary J.P., Zeitzer K., Pollack A. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):317-23.

48. Voorneveld P.W, Jacobs R.J., Kodach L.L., Hardwick J.C. A Meta-Analysis of SMAD4 Immunohistochemistry as a Prognostic Marker in Colorectal Cancer // *Transl Oncol*. 2015 Feb;8(1):18-24.

49. Wang J., Guo X., Zhang J., Song J., Ji M., Yu S., Wang J, Cao Z, Dong W. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis // *Yonsei Med J*. 2013 Nov;54(6):1353-61.

50. World Cancer Report. — 2014. — C. 17.

51. Wu S.W., Ma C.C., Li W.H. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis // *Diagn Pathol*. 2015 Aug 16;10:144.

52. Wu T., Zhang W., Yang G., Li H., Chen Q., Song R., Zhao L. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer: a meta-analysis and systematic review // *Oncotarget*. 2016 Jul 6.

53. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2564-75.

54. Zhang G., Xie W., Liu Z., Lin C., Piao Y., Xu L., Guo F., Xie X. Prognostic function of Ki-67 for pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // *Tumori*. 2014 Mar-Apr;100(2):136-42.

55. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1047-54.

References:

1. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. №2. pp. 5-18. [in Russian]

2. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy obodochnoi kishki. - №14. – Rekomendovan Ekspertnym Sovetom RTsRZ ot 30 oktyabrya [Clinical protocol on colorectal cancer management. - №14. – Adopted by the Expert Committee of RCRZ at October, 30th]. 2015. [in Russian]

3. Ahlem B., Wided A., Amani L., Nadia Z., Amira A., Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015 Nov;132(5):275-9.

4. Aziz S., Wik E., Knutsvik G., Klingen T.A., Chen Y., Davidsen B., Aas H., Aas T., Akslen L.A. Evaluation of Tumor Cell Proliferation by Ki-67 Expression and Mitotic Count in Lymph Node Metastases from Breast Cancer. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150979.

5. Bleckmann A., Conradi L.C., Menck K., Schmick N.A., Schubert A., Rietkötter E., Arackal J., Middel P., Schambony A., Liersch T., Homayounfar K., Beißbarth T., Klemm F., Binder C., Pukrop T. β -catenin-independent WNT signaling and Ki67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016. Apr; 33(4): 309-23.

6. Böger C., Behrens H.M., Röcken C. Ki67-An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity. *J Surg Oncol*. 2016 Jan;113(1):46-54.

7. Chen H., Hu Y., Xiang W., Cai Y., Wang Z., Xiao Q., Liu Y., Li Q., Ding K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 immunohistochemical expression in colorectal

cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015. Mar 15;8(3):3281-90.

8. Chen J., Xia Q., Jiang B., Chang W., Yuan W., Ma Z., Liu Z., Shu X. Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 18;10(12):e0145164.

9. Chen Q., Zhang X., Li W.M., Ji Y.Q., Cao H.Z., Zheng P. Prognostic value of LGR5 in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 5;9(9):e107013.

10. Chen X., Dong W., Wang J., Lyu X., Lei H., Liu Y. Cyclooxygenase-2 -765G>C polymorphism and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2014 Jan;48(1):62-6.

11. de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G. Jr., Colozza M., Mano M.S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M.J. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13.

12. Deng Y., Zhou J., Fang L., Cai Y., Ke J., Xie X., et al. ALDH1 is an independent prognostic factor for patients with stages II–III rectal cancer after receiving radiochemotherapy. *British journal of cancer*. 2014;110(2): 430–434.

13. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J., Ellis M., Henry N.L., Hugh J.C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I.E., Viale G., Zujewski J.A., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011. Nov 16;103(22):1656-64.

14. Elzagheid A., Emaetig F., Alkikhia L., Buhmeida A., Syrjänen K., El-Faitori O., Latto M., Collan Y., Pyrhönen S. High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):3137-43.

15. Fu H., Qi L., Chen L., He Y., Zhang N., Guo H. Expression of Ovol2 is related to epithelial characteristics and shows a favorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016 Sep 29;9:5963-5973.

16. Gissi D.B., Gabusi A., Tarsitano A., Badiali G., Marchetti C., Morandi L., Foschini M.P., Montebugnoli L. Ki67 Overexpression in mucosa distant from oral carcinoma: A poor prognostic factor in patients with long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1430-5.

17. Goossens-Beumer I.J., Zeestraten ECM, Benard A., Christen T., Reimers M.S., Keijzer R., et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(12): 2935–2944.

18. Grossman H.B., Tangen C.M., Cordon-Cardo C., Cote R., Waldman F.M., De Vere White R.W., Karnad A.B., Glode M., Crawford E.D. Evaluation of Ki67, p53 and angiogenesis in patients enrolled in a randomized study of neoadjuvant chemotherapy with or without cystectomy: a Southwest Oncology Group Study. *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4):807-10.

19. Hayashi H., Beppu T., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Yokoyama N., Higashi T., Nitta H., Hashimoto D., Chikamoto A., Baba H. Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases. *Am J Cancer Res*. 2015 Feb 15;5(3):1225-33.

20. He X., Chen Z., Jia M., Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: evidence from meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70858.

21. Hsi E.D., Jung S.H., Lai R., Johnson J.L., Cook J.R., Jones D, Devos S., Cheson B.D., Damon L.E., Said J. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2081-90.

22. Huang L., Ren F., Tang R., Feng Z., Chen G. Prognostic Value of Expression of Cyclin E in Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2016 Feb;15(1):12-9.

23. Kang W.K., Lee J.K., Oh S.T., Lee S.H., Jung C.K. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor relapse. *BMC Gastroenterol*. 2015 Jan 22;15:2.

24. Kántor O., Cserpán D., Völgyi B., Lukáts Á., Somogyvári Z. The Retinal TNAP. *Subcell Biochem.* 2015;76:107-23.
25. Kim H.S., Park S., Koo J.S., Kim S., Kim J.Y., Nam S., Park H.S., Kim S.I., Park B.W. Risk Factors Associated with Discordant Ki-67 Levels between Preoperative Biopsy and Postoperative Surgical Specimens in Breast Cancers. *PLoS One.* 2016 Mar 8;11(3):e0151054.
26. Kim N.K., Park J.K., Shin E., Kim Y.W. The combination of nuclear factor kappa B, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression predicts poor prognosis in stage II and III colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2014 Nov;34(11):6451-7.
27. Kunzmann A.T., Murray L.J., Cardwell C.R., McShane C.M., McMenamin U.C, Cantwell M.M. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Sep;22(9):1490-7.
28. Liu Y., Yin W., Yan T., Du Y., Shao Z., Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature. *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1453-61.
29. Martins S.F., Amorim R., Mota S.C., Costa L., Pardal F., Rodrigues M., Longatto-Filho A. Ki-67 Expression in CRC Lymph Node Metastasis Does Not Predict Survival. *Biomed Res Int.* 2015;2015:131685.
30. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., Bokemeyer C., Terracciano L., Sauter G., Izbicki J.R., Marx A.H. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):209-14.
31. Nowak K., Casey J., Chitale A., Kalchman I., Buss E., Keith S.W., Hegarty S.E., Curtis M., Solomides C., Shi W., Judy K.D., Andrews D.W., Farrell C.J., Werner-Wasik M. High KI67 Labeling Index in Resected WHO Grade 1 Meningiomas Correlates With a Higher Rate of Recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Oct 1;96(2S):E572.
32. O'Dwyer D., Ralton L.D., O'Shea A., Murray G.I. The proteomics of colorectal cancer: identification of a protein signature associated with prognosis. *PloS one.* 2011;6(11): e27718.
33. Ormenisan C., Kubik M., Legrand S., Kraemer D., Smotherman C., Masood S. The potential of ki67 and p53 assessment in development of individualized targeted therapy in breast cancer patients. *Pathologica.* 2015 Sep-Dec;107(3-4):177-80.
34. Pap Z., Ilyés I.Á., Mocan S.L., Dénes L., Muică Nagy-Bota M.C., Pávai Z., Szántó A. Changes in immunoexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1389-96.
35. Papagiorgis P.C. Segmental distribution of some common molecular markers for colorectal cancer(CRC): influencing factors and potential implications. *Tumour Biol.* 2016 May;37(5):5727-34.
36. Pascale M., Aversa C., Barbazza R., Marongiu B., Siracusano S., Stoffel F., Sulfaro S., Roggero E., Bonin S., Stanta G. The proliferation marker Ki67, but not neuroendocrine expression, is an independent factor in the prediction of prognosis of primary prostate cancer patients. *Radiol Oncol.* 2016 Jul 19;50(3):313-20.
37. Peng L., Zhou Y., Wang Y., Mou H., Zhao Q. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS One.* 2013;8(3):e58891.
38. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Oct;153(3):477-91.
39. Preusser M., Hoeffberger R., Woehrer A., Gelpi E., Kouwenhoven M., Kros J.M., Sanson M., Idbaih A., Brandes A.A., Heinzl H., Gorlia T., Hainfellner J.A., van den Bent M. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours—a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Histopathology.* 2012 May;60(6):885-94.
40. Pyo J.S., Kang G., Cho W.J., Choi S.B. Clinicopathological significance and concordance analysis of c-MET immunohistochemistry in non-small cell lung cancers: A meta-analysis. *Pathol Res Pract.* 2016 Aug;212(8):710-6.
41. Pyo J.S., Kang G., Park K. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in

colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2016 Apr 18:0.

42. Sen A., Mitra S., Das R.N., Dasgupta S., Saha K., Chatterjee U., Mukherjee K., Datta C., Chattopadhyay B.K. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015 Apr-Jun;58(2):158-62.

43. Shomaf M., Yousef A.L., Ababna N., Bobali Y. Cyclooxygenase-2 (COX2) gene polymorphisms and the risk of sporadic colorectal cancer and polyps among Jordanian population. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Mar; 26(2):154-8.

44. Sorski L., Melamed R., Matzner P., Lavon H., Shaashua L., Rosenne E., Ben-Eliyahu S. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition. *Brain Behav Immun*. 2016 May 25. pii: S0889-1591(16)30138-6.

45. Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014; 5(1): 40-9.

46. Sunpaweravong S., Puttawibul P., Sunpaweravong P., Nitiruangjaras A., Boonyaphiphat P., Kemapanmanus M. Correlation between Serum SCCA and CYFRA 21-1, Tissue Ki-67, and Clinicopathological Factors in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Med Assoc Thai*. 2016 Mar;99(3):331-7.

47. Verhoven B., Yan Y., Ritter M., Khor L.Y., Hammond E., Jones C., Amin M., Bahary J.P., Zeitzer K., Pollack A. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):317-23.

48. Voorneveld P.W, Jacobs R.J., Kodach L.L., Hardwick J.C. A Meta-Analysis of SMAD4 Immunohistochemistry as a Prognostic Marker in Colorectal Cancer. *Transl Oncol*. 2015 Feb;8(1):18-24.

49. Wang J., Guo X., Zhang J., Song J., Ji M., Yu S., Wang J., Cao Z., Dong W. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. *Yonsei Med J*. 2013 Nov;54(6):1353-61.

50. World Cancer Report. 2014. P. 17.

51. Wu S.W., Ma C.C., Li W.H. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2015 Aug 16;10:144.

52. Wu T., Zhang W., Yang G., Li H., Chen Q., Song R., Zhao L. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*. 2016 Jul 6.

53. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2564-75.

54. Zhang G., Xie W., Liu Z., Lin C., Piao Y., Xu L., Guo F., Xie X. Prognostic function of Ki-67 for pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Tumori*. 2014 Mar-Apr;100(2):136-42.

55. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1047-54.

Контактная информация:

Жабгин Куанткан Талгатович - PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Кафедра онкологии и визуальной диагностики.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Карменова 3-46

E-mail: kuantkan_85@mail.ru

Телефон: 35-43-84, моб.тел. 8 (775) 105-59-40