

doi: 10.18484/2305-0047.2023.4.322

А.В. ОРЕХВА<sup>1,2</sup>, Е.А. ШЛЯХТУНОВ<sup>2</sup>, В.М. СЕМЁНОВ<sup>2</sup>,  
И.В. ЖИЛЬЦОВ<sup>2</sup>, Е.В. КАРЧМИТ<sup>1</sup>, Г.М. ШАППО<sup>2</sup>,  
Я.Н. ЛЯХ<sup>1</sup>, А.В. ОРЕХВА<sup>3</sup>



## МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ МРНК СУРВИВИНА (BIRC5) В ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер»<sup>1</sup>,  
учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский  
университет»<sup>2</sup>,  
учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический  
диагностический центр»<sup>3</sup>, г. Витебск,  
Республика Беларусь

**Цель.** Оценить клиническую значимость экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК) при колоректальном раке (КРР).

**Материал и методы.** В исследование включено 130 пациентов (109 пациентов с КРР и 21 пациент с аденомами толстой кишки). Всем пациентам группы исследования выполнялось полное удаление опухоли (радикальные операции – 102 (93,6%), циторедуктивные – 7 (6,4%)). Мониторинг экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК проводился в течение 9 месяцев после операции. Исследование экспрессии было произведено при помощи РТ-ПЦР, была исследована нормализованная экспрессия гена BIRC5 в ЦОК.

**Результаты.** Выявлен высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК при КРР в сравнении с аденомами ( $p < 0,001$ ) как до операции  $M \pm SD$  ( $1,175 \pm 1,33$  и  $0,052 \pm 0,11$ ), так и через 3 месяца  $M \pm SD$  ( $1,015 \pm 0,93$  и  $0,018 \pm 0,002$ ). Выявлена взаимосвязь между наличием у пациентов ЦОК до операции и поражением регионарных лимфоузлов ( $p = 0,032$ ), стадией опухолевого процесса ( $p = 0,011$ ), размером опухоли ( $p = 0,038$ ), степенью дифференцировки опухоли ( $p = 0,039$ ), положительной экспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в опухолевом материале ( $p = 0,044$ ). Через 6 и 9 месяцев после операции ЦОК сохраняются в кровотоке, даже несмотря на адъювантную химиотерапию у пациентов с III стадией заболевания ( $p = 0,015$  и  $p = 0,012$ ).

**Заключение.** Сурвивин является высокочувствительным опухолевым маркером при КРР ввиду гиперэкспрессии в ЦОК. Гиперэкспрессия мРНК сурвивина при КРР является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфоузлов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, размеров опухоли. Определение экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 9 месяцев после радикальной операции может использоваться для диагностики минимальной остаточной болезни и оценки прогноза общей выживаемости.

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

**Objective.** To assess the clinical significance of survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells (CTCs) in colorectal cancer (CRC).

**Methods.** The study involved 130 patients (109 patients with colorectal cancer and 21 patients with colon adenomas). All patients underwent complete tumor resection (radical surgery – 102 (93.6%), cytoreductive – 7 (6.4%)). Monitoring of survivin mRNA (BIRC5) expression in the CTC was performed within 9 months after surgery. The expression study was performed using RT-PCR, the normalized expression of the BIRC5 gene in the CTCs was examined.

**Results.** A high level of survivin (BIRC5) mRNA expression was found in CTCs in CRC compared to adenomas ( $p < 0.001$ ), both prior surgery  $M \pm SD$  ( $1.175 \pm 1.33$  and  $0.052 \pm 0.11$ ) and after 3 months  $M \pm SD$  ( $1.015 \pm 0.93$  and  $0.018 \pm 0.002$ ). A relationship was found between the presence of CTCs in patients prior surgery and damage of regional lymph nodes ( $p = 0.032$ ), stage of the tumor process ( $p = 0.011$ ), tumor size ( $p = 0.038$ ), degree of tumor differentiation ( $p = 0.039$ ), positive expression of survivin mRNA (BIRC5) in tumor material ( $p = 0.044$ ). In 6 and 9 months after surgery, CTCs persist in the bloodstream, even despite adjuvant chemotherapy in patients with stage III disease ( $p = 0.015$  and  $p = 0.012$ ).

**Conclusion.** Survivin is a highly sensitive tumor marker in CRC due to its overexpression in the CTC. Overexpression of survivin mRNA in CRC has been identified as negative prognostic factor and directly depends on the tumor lesion of the regional lymph nodes, the stage of the disease, the degree of tumor differentiation, and the size of the tumor. In 9 months after radical surgery determination of survivin (BIRC5) mRNA expression in the

CTC can be used for assessment of minimal residual disease and considered as a powerful prognostic factor of the overall survival rate.

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

**Novosti Khirurgii. 2023 Jul-Aug; Vol 31 (4): 322-331**

The articles published under CC BY NC-ND license

**A.V. Orekhva, E.A. Shliakhtunov, I.V. Zhiltsov, V.M. Semenov,**

**G.M. Shappo, E.V. Karchmit, J.N. Lyach, A.V. Orekhva**

**Monitoring of Minimal Residual Disease in Colorectal cancer Based on the Assessment of Survivin (BIRC5) mRNA Expression in Circulating tumor Cells**



### Научная новизна статьи

Впервые изучена клиническая значимость экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках у пациентов, страдающих колоректальным раком. Установлено, что сурвивин является высокочувствительным опухолевым маркером при колоректальном раке ввиду гиперэкспрессии в циркулирующих опухолевых клетках, которая является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфоузлов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, размеров опухоли. Определение экспрессии сурвивина в циркулирующих опухолевых клетках через 9 месяцев после радикальной операции может использоваться для диагностики минимальной остаточной болезни и оценки прогноза общей выживаемости.

### What this paper adds

For the first time, the clinical significance of survivin (BIRC5) mRNA expression in circulating tumor cells in patients with colorectal cancer was studied. It has been established that survivin is a highly sensitive tumor marker in colorectal cancer, due to overexpression in circulating tumor cells, which is a negative prognostic factor for the disease and directly depends on the tumor lesion of regional lymph nodes, the stage of the disease, the degree of tumor differentiation, and tumor size. Determination of survivin expression in circulating tumor cells 9 months after radical surgery can be used to diagnose minimal residual disease and assess the prognosis of overall survival rate.

### Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим наиболее распространенным видом злокачественных новообразований среди мужчин и женщин, а также второй по значимости причиной смерти от рака. Средний возраст пациентов составляет 62 года. В настоящее время хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией остается основным методом лечения пациентов с КРР. Однако, несмотря на хирургическое вмешательство, 45% пациентов в конечном итоге погибают от прогрессирования заболевания; 5-летняя общая выживаемость снижается примерно с 90% для пациентов с I стадией до 8% при IV стадии заболевания.

Важно применять новые, усовершенствованные методы диагностики минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов после радикального лечения, что поможет выявить пациентов с ранним рецидивом заболевания и своевременно начать лекарственную терапию [1, 2].

Развитие отдаленных метастазов в значительной степени связано с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), которые в ходе эпителиально-мезенхимального перехода гематогенно распространяются по организму. Обнаружение ЦОК и определение их агрессивного фенотипа – это и есть решение проблемы в диагностике МОБ при колоректальном раке [3].

Были разработаны различные методы выделения ЦОК из кровотока, основанные на

биофизических методах (деформация, размер, плотность и поверхностный заряд). Специфика маркеров ЦОК состоит в том, что их трудно выделить из-за их низкой концентрации в крови. Для преодоления этих трудностей были предложены новые способы качественного и количественного анализа, такие как полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией специфического гена (ОТ-ПЦР). Данный количественный метод обнаружения ЦОК на основе РНК более чувствителен, но имеет ограничения.

Тщательный метаанализ, проведенный Rahbari et al., смог подтвердить общее прогностическое значение ЦОК при КРР [4]. Результаты этого исследования подтверждены другим метаанализом, который включал 12 исследований с участием 2363 пациентов и выявил низкую общую выживаемость (ДИ: 2,05–4,624,  $P < 0,001$ ) и безрецидивную выживаемость (ДИ: 2,00–3,32,  $P < 0,001$ ) для ЦОК-положительных пациентов, независимо от адъювантной терапии и стадии TNM. Авторы пришли к выводу, что обнаружение ЦОК с помощью ОТ-ПЦР имеет не только прогностическое значение для пациентов с КРР, но также может использоваться в качестве предикторного маркера распространенности опухолевого процесса [5].

Имеющиеся клинические данные наглядно демонстрируют прогностическую значимость ЦОК на всех стадиях КРР. Наибольший диагностический потенциал ЦОК заключается в прямом молекулярном анализе, что позволяет анализировать отдельные ЦОК на наличие

клинически значимых мутаций, маркерной экспрессии или профилировать целые геномы на уровне отдельных клеток [6].

Гены-мишени должны быть тщательно отобраны, поскольку они могут слабо экспрессироваться в нормальных клетках крови, что приводит к ложноположительным результатам. Определение агрессивного фенотипа ЦОК при КРР необходимо по причине их низкой концентрации в периферической крови. Частота выявления ЦОК при КРР ниже, чем при раке молочной железы или простаты, и связано это с физиологией кровообращения [7].

Антиапоптотический белок сурвивин (BIRC5) является потенциальным прогностическим маркером и терапевтической мишенью при КРР [8]. Сурвивин не только сверхэкспрессируется в злокачественных опухолях, но и связан с неблагоприятным прогнозом [9].

Функционально сурвивин действует как антагонист апоптоза путем ингибирования каспаз в комплексе с X-сцепленным ингибитором белка апоптоза (XIAP) и как регулятор митоза. Комплекс сурвивин-XIAP способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток через TGF-бета-активированную киназу 1 (TAK1) с последующей активацией ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) за счет активации киназ подвижности клеток FAK (киназы очаговой адгезии) [10].

Роль сурвивина в онкогенезе КРР подтверждается тем, что сурвивин был идентифицирован как мишень сигнального пути APC/TCF/b-catenin, способствуя дисбалансу между пролиферацией и апоптозом в базальных криптах [11].

**Цель.** Оценить клиническую значимость экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК при колоректальном раке.

## Материал и методы

В сплошное проспективное нерандомизированное исследование было включено 130 пациентов (группа исследования – 109 пациентов с резектабельным колоректальным раком (КРР); группа наблюдения – 21 пациент с аденомами толстой кишки). Все пациенты проходили лечение в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2018 г. по 2021 г. Обследование и лечение пациенты проходили согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 6 июля 2018 года «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований». Средний возраст пациентов группы исследования составил ( $M \pm SD$ )  $64,01 \pm 9,26$ , индивидуальные колебания 32-82 года. Средний возраст пациентов группы наблюдения составил ( $M \pm SD$ )  $61,14 \pm 11,14$ , индивидуальные колебания 38-82 года. Пациенты группы исследования имели разную стадию заболевания (I – 22, IIА – 16, IIВ – 33, IIIА – 6, IIIВ – 18, IIIС – 7, IV – 7) и клинико-морфологические характеристики первичной опухоли. Результаты представлены в таблицах 1 и рисунках 1, 2. Всем пациентам выполнялось полное удаление опухоли (радикальные операции – 102 (93,6%), циторедуктивные – 7 (6,4%)). Дальнейшая программа лечения и системная химиотерапия проводились с учетом стадии опухолевого процесса, а также с учетом прогрессирования заболевания.

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

Критерием исключения из исследования послужило наличие у пациентов в анамнезе первично-множественных форм злокачествен-

Таблица 1  
**Клинико-морфологическая характеристика первичной опухоли группы исследования (n=109)**

Признак	Варианты	Значения	
		абс.	%
Морфологическое строение	Аденокарцинома	91	83,5
	Муцинозная аденокарцинома	18	16,5
Степень дифференцировки	G1	25	22,9
	G2	67	61,5
	G3	17	15,6
Лимфо-венозная сосудистая инвазия	LVSI+	74	67,9
	LVSI-	35	32,1
Размер опухоли (мм)	меньше 50	38	34,9
	50 и более	71	65,1
Хроническая кишечная непроходимость (ХКН)	есть	31	28,4
	нет	78	71,6
Токсико-анемический синдром (ТАС)	есть	40	36,7
	нет	69	63,3

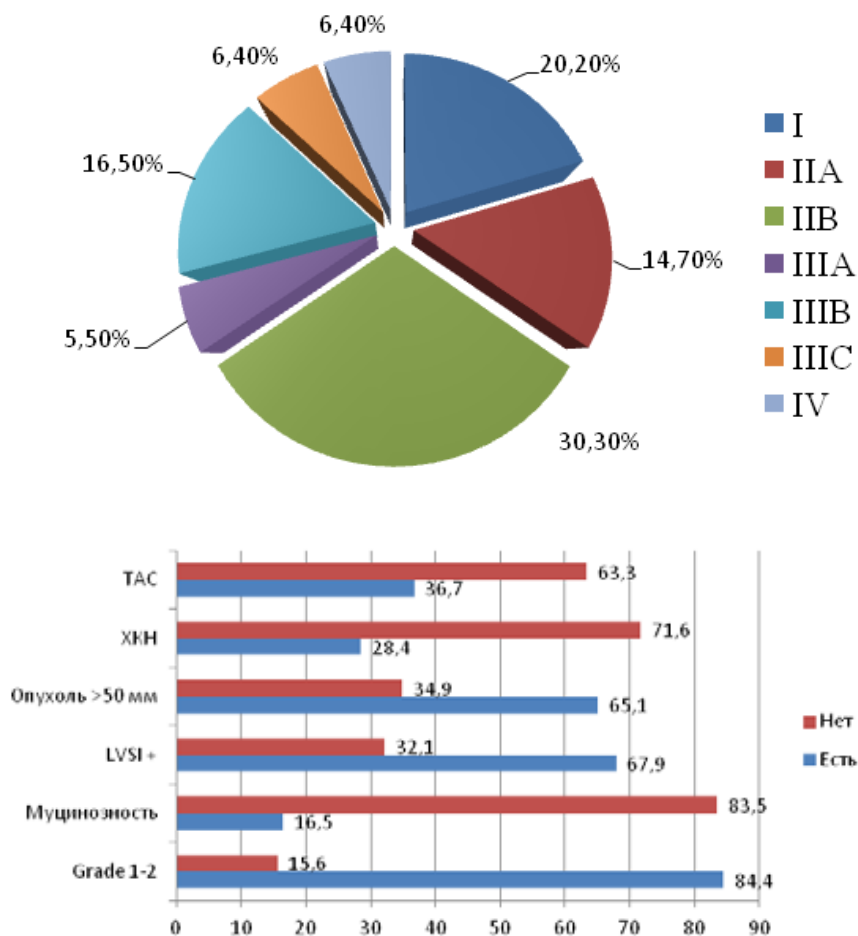


Рис. 2. Клинико-морфологическая характеристика первичной опухоли пациентов группы исследования (n=109).

ных новообразований. Для участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Пациенты получали лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями и с учетом стратификации на группы риска.

После окончания специального лечения пациентов наблюдали в течение первых 2 лет каждые 3 месяца, на 3-4-й год — раз в 6 мес.

У всех пациентов на этапах лечения забирался образец периферической крови из локтевой вены утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с K2ЭДТА для последующего обогащения и выделения циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и хранился при 4 °С до исследования. Образцы обрабатывались немедленно или не позднее, чем через четыре часа после забора крови.

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

and anti-human CD326 S-pluriBead, Германия).

Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО СИВитал, Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии генов в режиме real-time PCR. Для анализа экспрессии гена *VIRC5* использовали оригинальные разработанные тест-системы для определения экспрессии *Survivin* сДНК транскрипции методом REAL-TIME ПЦР. В качестве референсного гена во всех случаях использовался ген «домашнего хозяйства» *c-AVL*.

Учитывая уникальность технологии обогащения и выделения ЦОК само уже определение экспрессии референсного гена *c-AVL* подтверждало наличие в образце клеток экспрессирующих на своей поверхности *ErCAM* (CD 326). Качественная оценка и количественная характеристика нормализованной экспрессии гена *VIRC5* позволяли идентифицировать ЦОК и оценить их фенотип и функциональную активность. Все этапы ПЦР-исследования выполнялись на оборудовании Bio Rad, США.

### Статистика

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с современными требованиями к проведению биомедицинских исследований. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными значениями.

При проверке распределения нормальности количественных характеристик по критериям Лилифорса и Шапиро-Уилка выяснилось, что количественные характеристики не подчиняются закону нормального распределения. Количественные характеристики представлены в виде медианы (Me), межквартильного диапазона (LQ / UQ), минимальных и максимальных значений (min, max).

При сравнении показателей до и после операции использовался критерий Уилкоксона, сравнение качественных номинативных данных проводилось по критерию хи-квадрат Пирсона (2), по качественному бинарному – с использованием двух критериев с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в соответствии с условиями их применимости. Общая и безрецидивная выживаемость определялась методом Каплана-Майера. Критерия различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Сравнение выживаемости в двух группах проводилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия  $\chi^2$ .

Сравнение групп по отдаленным резуль-

татам лечения проводилось также по величинам относительного риска смерти от любой причины и относительного риска возврата и прогрессирования заболевания. Рассчитывались отношения рисков (ОР), 95%-ный доверительный интервал отношения рисков и уровень значимости различных рисков. Относительный риск и его 95%-ный доверительный интервал вычислялись с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

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

### Полученные результаты

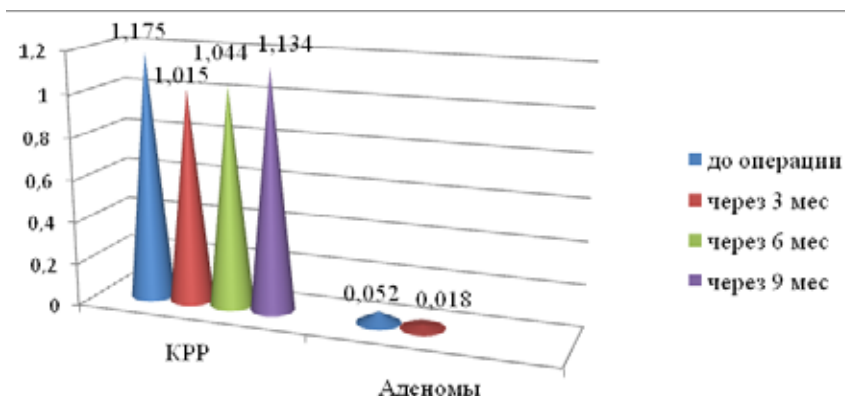
Выявлен достоверно высокий уровень экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках при колоректальном раке в сравнении с аденомами ( $p < 0,001$ ) как до оперативного лечения  $M \pm SD$  ( $1,175 \pm 1,33$  и  $0,052 \pm 0,11$  соответственно), так и через 3 месяца  $M \pm SD$  ( $1,015 \pm 0,93$  и  $0,018 \pm 0,002$  соответственно). Результаты экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК у пациентов изучаемых групп представлены в таблице 2 и на рисунке 3.

Таблица 2

Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК (n=130)

Группа		Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК			
		До операции	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес
Колоректальный рак	абс. (%)	83 (76,1%)	60 (55,5%)	59 (55,7%)	68 (64,2%)
	$M \pm SD$	$1,175 \pm 1,33$	$1,015 \pm 0,93$	$1,044 \pm 1,11$	$1,134 \pm 1,01$
	min-max	0,001-5,401	0,001-4,972	0,001-4,762	0,001-4,098
Группа наблюдения (Аденомы)	абс. (%)	6 (28,6%)	2 (4,5%)	---	---
	$M \pm SD$	$0,052 \pm 0,11$	$0,018 \pm 0,02$	---	---
	min-max	0,001-0,283	0,016-0,019	---	---

Рис. 3. Экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК (n=130),  $M \pm SD$ .





При статистическом анализе полученных данных выявлены прямые сильные и средней силы корреляции между наличием у пациентов ЦОК до оперативного вмешательства и опухолевым поражением регионарных лимфоузлов ( $p=0,032$ ), стадией опухолевого процесса ( $p=0,011$ ), с размером опухоли ( $p=0,038$ ), с степенью дифференцировки опухоли ( $p=0,039$ ), положительной экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в опухолевом материале ( $p=0,044$ ), выявленными ЦОК у пациентов через 3 месяца после операции ( $p<0,01$ ).

Через 6 и 9 месяцев после операции ЦОК сохраняются в кровотоке, даже несмотря на адъювантную химиотерапию у пациентов с III стадией заболевания ( $p=0,015$  и  $p=0,012$ ).

При анализе уровней экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК, изолированных у пациентов до операции, получены прямые корреляции с опухолевым поражением регионарных лимфоузлов ( $p=0,02$ ), стадией опухолевого процесса ( $p=0,006$ ), степенью дифференцировки опухоли ( $p=0,039$ ), размером опухоли ( $p=0,039$ ). Данные результаты свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия сурвивина в ЦОК, изолированных у пациентов до операции, является негативным опухолевым фактором и отражает клиническое течение заболевания.

В течение 4 лет наблюдения (1460 дней) у 29 пациентов группы исследования отмечалось прогрессирование заболевания (26,6%), в среднем 410 дней, с индивидуальными колебаниями от 60 до 901 дня. Прогрессирование заболевания было выражено в появлении отдаленных метастазов в печень (32,2%), в забрюшинные л/у (28,8%), в легкие (16,9%), в кости (8,5%), по

брюшине (6,8%), в яичники (3,4%), в головной мозг (3,4%).

При оценке факторов риска по Коксу (рисунок 4) установлено, что гиперэкспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 9 месяцев после операции оказывает значимое влияние на безрецидивную выживаемость при КРР ( $p=0,015$ ).

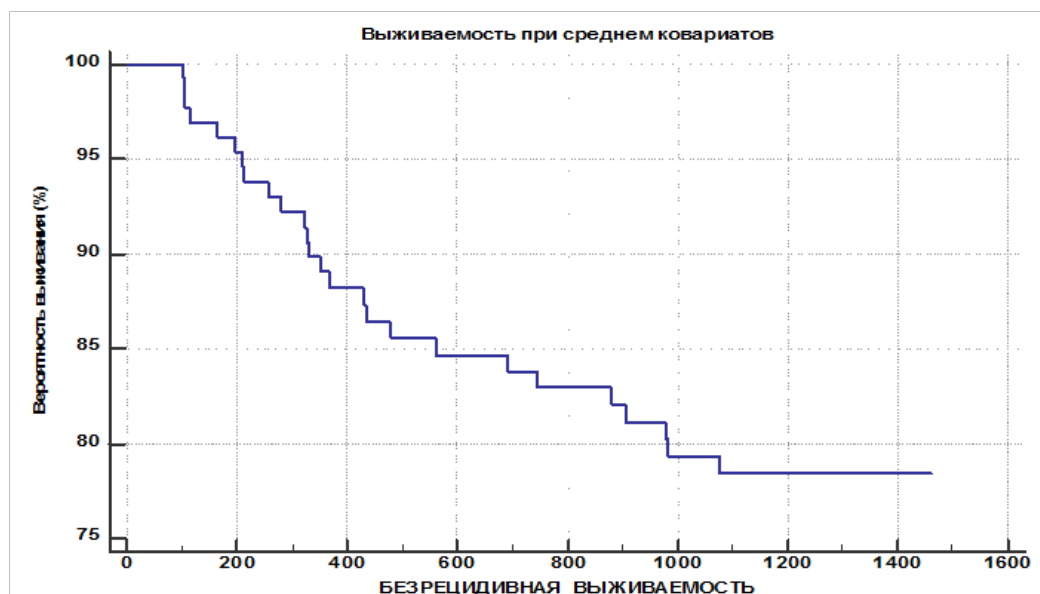
Из 109 пациентов группы исследования в течение 4 лет умерло от прогрессирования заболевания 19 (17,4%), общая выживаемость в среднем составила 548 дней, с индивидуальными колебаниями от 90 до 1100 дней. На рисунке 5 видно, что гиперэкспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 9 месяцев после операции оказывает высокосignificant влияние на общую выживаемость пациентов с КРР ( $p=0,0003$ ).

Этот результат указывает на предикторные свойства сурвивина и необходимость мониторинга пациентов с целью выделения групп повышенного риска.

## Обсуждение

В исследовании Jakubowska K. et al. (2016), было отмечено, что экспрессия сурвивина наблюдается как в ядрах, так и в цитоплазме опухолевых клеток [12]. Материалом исследования послужила сыворотка пациентов, страдающих колоректальным раком, из которой были выделены ЦОК с оценкой их фенотипа, а также образцы опухоли и регионарные л/у. Положительная иммунореакция наблюдалась у 84,2% пациентов с колоректальным раком, включая ядерную экспрессию в 63,2% и цитоплазматическую экспрессию у 81,6%. Положительная

Рис. 4. Анализ факторов риска безрецидивной выживаемости у пациентов с гиперэкспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 9 месяцев после операции.



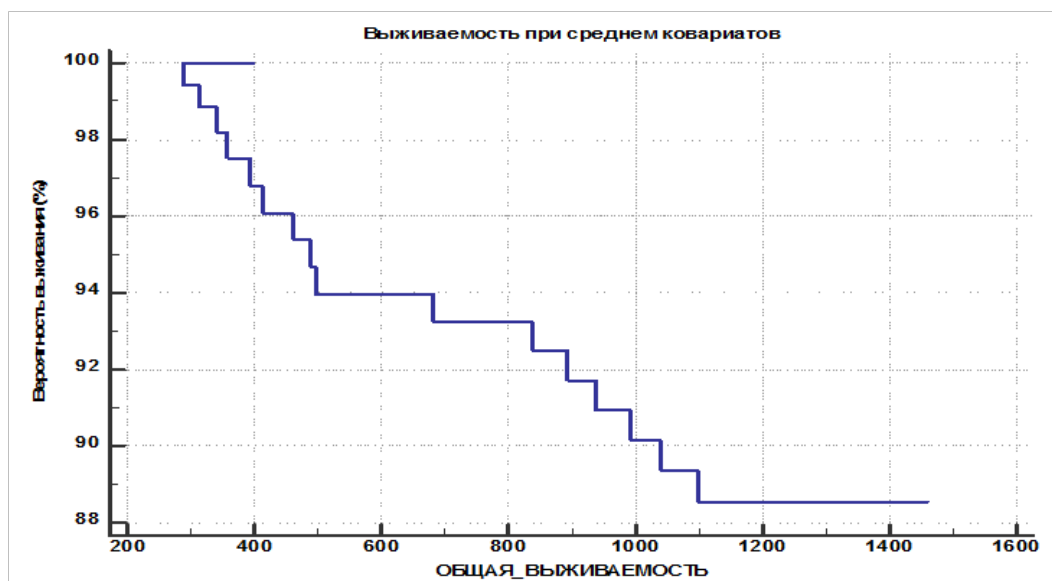


Рис. 5. Анализ факторов риска общей выживаемости у пациентов с гиперэкспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 9 месяцев после операции.

экспрессия сурвивина в клетках карциномы толстой кишки указывает на рост митотической активности опухоли и увеличивает риск развития метастатических очагов, в том числе и в отдаленных органах ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании до операции положительная экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК определялась у 76,1% пациентов.

Krieg et al. и Huang Y. et al. в 2013 году независимо друг от друга провели тщательный метаанализ 15 и 14 исследований соответственно, проведенных в период с 1998 г. по 2012 г. [13, 14].

Целью данных исследований было определение клинической значимости экспрессии сурвивина в ЦОК и опухолевом материале. Оценка экспрессии сурвивина в ЦОК проводилась с помощью ОТ-ПЦР, в опухолевом материале — при помощи иммуногистохимии. Метаанализы суммарно включали данные о 3718 пациентах, страдающих I-IV стадией КРР. Авторы отмечают высокую диагностическую ценность метода ОТ-ПЦР. Результаты продемонстрировали, что гиперэкспрессия сурвивина связана с уменьшением общей выживаемости (ДИ 1.55–2.42;  $P < 0.00001$ ;  $I_2 = 23\%$ ), сопровождается лимфососудистой инвазией (ДИ 0.28–0.90;  $I_2 = 0\%$ ) и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (ДИ: 0.19–0.75;  $I_2 = 61\%$ ) [13]. Кроме того, существует корреляция между гиперэкспрессией сурвивина и стадией заболевания ( $p < 0,05$ ), глубиной опухолевой инвазии ( $p < 0,05$ ), отдаленными метастазами и степенью дифференцировки опухоли ( $p < 0,05$ ) [14].

### Заключение

Антиапоптотический белок сурвивин является высокочувствительным и специфичным опухолевым маркером при КРР ввиду гиперэкспрессии в ЦОК и опухолевом материале. Гиперэкспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК у пациентов, страдающих КРР, является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от опухолевого поражения регионарных лимфоузлов, стадии заболевания, размеров опухоли и степени дифференцировки. Определение экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках через 9 месяцев после оперативного лечения может использоваться для диагностики минимальной остаточной болезни и оценки прогноза общей выживаемости.

### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

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

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты. Одобрение комитета по этике

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, Bartlett BR, Wang H, Luber B, Alani RM, Antonarakis ES, Azad NS, Bardelli A, Brem H, Cameron JL, Lee CC, Fecher LA, Gallia GL, Gibbs P, Le D, Giuntoli RL, Goggins M, Hogarty MD, Holdhoff M, Hong SM, Jiao Y, Juhl HH, Kim JJ, Siravegna G, Laheru DA, Lauricella C, Lim M, Lipson EJ, Marie SK, Netto GJ, Oliner KS, Olivi A, Olsson L, Riggins GJ, Sartore-Bianchi A, Schmidt K, Shih IM, Oba-Shinjo SM, Siena S, Theodorescu D, Tie J, Harkins TT, Veronese S, Wang TL, Weingart JD, Wolfgang CL, Wood LD, Xing D, Hruban RH, Wu J, Allen PJ, Schmidt CM, Choti MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N, Diaz LA Jr. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 19;6(224):224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094
- Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, Silliman N, Tacey M, Wong HL, Christie M, Kosmider S, Skinner I, Wong R, Steel M, Tran B, Desai J, Jones I, Haydon A, Hayes T, Price TJ, Strausberg RL, Diaz LA Jr, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Gibbs P. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016 Jul 6;8(346):346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
- Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuciga S, Rentero-Garrido P, Huerta M, Roselly S, Martinez-Ciarpaglini C, Carbonell-Asins JA, Carrasco F, Ferrer-Martinez A, Bruixola G, Fleitas T, Martin J, Tebar-Martinez R, Moro D, Castillo J, Espn A, Roda D, Cervantes A. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1804-12. doi: 10.1093/annonc/mdz390
- Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K, Mollberg N, Mutschall E, Jensen K, Diener MK, Bichler MW, Koch M, Weitz J. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010 May;138(5):1714-26. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.008
- Yang C, Zou K, Zheng L, Xiong B. Prognostic and clinicopathological significance of circulating tumor cells detected by RT-PCR in non-metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2017 Nov 7;17(1):725. doi: 10.1186/s12885-017-3704-8
- Alberter B, Klein CA, Polzer B. Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(1):25-38. doi: 10.1586/14737159.2016.1121099

- Alberter B, Klein CA, Polzer B. Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(1):25-38. doi: 10.1586/14737159.2016.1121099
- de Gramont A, Tournigand C, André T, Larsen AK, Louvet C. Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol.* 2006 Dec;33(6 Suppl 11):S42-5. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.006
- de Almagro MC, Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy. *Exp Oncol.* 2012 Oct;34(3):200-11.
- Mehrotra S, Languino LR, Raskett CM, Mercurio AM, Dohi T, Altieri DC. IAP regulation of metastasis. *Cancer Cell.* 2010 Jan 19;17(1):53-64. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.021
- Zhang T, Fields JZ, Opendaker L, Otevrel T, Masuda E, Palazzo JP, Isenberg GA, Goldstein SD, Brand M, Boman BM. Survivin-induced Aurora-B kinase activation: A mechanism by which APC mutations contribute to increased mitoses during colon cancer development. *Am J Pathol.* 2010 Dec;177(6):2816-26. doi: 10.2353/ajpath.2010.100047
- Jakubowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Famulski W, Guziska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression and serum level of survivin protein in colorectal cancer patients. *Oncol Lett.* 2016 Nov;12(5):3591-97. doi: 10.3892/ol.2016.5075
- Krieg A, Werner TA, Verde PE, Stoecklein NH, Knoefel WT. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Jun 3;8(6):e65338. doi: 10.1371/journal.pone.0065338. Print 2013.
- Huang YJ, Qi WX, He AN, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. The prognostic value of survivin expression in patients with colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Oct;43(10):988-95. doi: 10.1093/jjco/hyt103

### REFERENCES

- Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, Bartlett BR, Wang H, Luber B, Alani RM, Antonarakis ES, Azad NS, Bardelli A, Brem H, Cameron JL, Lee CC, Fecher LA, Gallia GL, Gibbs P, Le D, Giuntoli RL, Goggins M, Hogarty MD, Holdhoff M, Hong SM, Jiao Y, Juhl HH, Kim JJ, Siravegna G, Laheru DA, Lauricella C, Lim M, Lipson EJ, Marie SK, Netto GJ, Oliner KS, Olivi A, Olsson L, Riggins GJ, Sartore-Bianchi A, Schmidt K, Shih IM, Oba-Shinjo SM, Siena S, Theodorescu D, Tie J, Harkins TT, Veronese S, Wang TL, Weingart JD, Wolfgang CL, Wood LD, Xing D, Hruban RH, Wu J, Allen PJ, Schmidt CM, Choti MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N, Diaz LA Jr. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 19;6(224):224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094
- Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, Silliman N, Tacey M, Wong HL, Christie M, Kosmider S, Skinner I, Wong R, Steel M, Tran B, Desai J, Jones I, Haydon A, Hayes T, Price TJ, Strausberg RL, Diaz LA Jr, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Gibbs P. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts



- recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016 Jul 6;8(346):346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
3. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuciga S, Rentero-Garrido P, Huerta M, Roselly S, Martinez-Ciarpaglini C, Carbonell-Asins JA, Carrasco F, Ferrer-Martinez A, Bruixola G, Fleitas T, Martin J, Tebar-Martinez R, Moro D, Castillo J, Espn A, Roda D, Cervantes A. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1804-12. doi: 10.1093/annonc/mdz390
4. Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K, Mollberg N, Motschall E, Jensen K, Diener MK, Вьchler MW, Koch M, Weitz J. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010 May;138(5):1714-26. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.008
5. Yang C, Zou K, Zheng L, Xiong B. Prognostic and clinicopathological significance of circulating tumor cells detected by RT-PCR in non-metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2017 Nov 7;17(1):725. doi: 10.1186/s12885-017-3704-8
6. Alberter B, Klein CA, Polzer B. Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(1):25-38. doi: 10.1586/14737159.2016.1121099
7. Alberter B, Klein CA, Polzer B. Single-cell analysis of CTCs with diagnostic precision: opportunities and challenges for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(1):25-38. doi: 10.1586/14737159.2016.1121099
8. de Gramont A, Tournigand C, André T, Larsen AK, Louvet C. Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol.* 2006 Dec;33(6 Suppl 11):S42-5. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.006
9. de Almagro MC, Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy. *Exp Oncol.* 2012 Oct;34(3):200-11.
10. Mehrotra S, Languino LR, Raskett CM, Mercurio AM, Dohi T, Altieri DC. IAP regulation of metastasis. *Cancer Cell.* 2010 Jan 19;17(1):53-64. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.021
11. Zhang T, Fields JZ, Opdenaker L, Otevrel T, Masuda E, Palazzo JP, Isenberg GA, Goldstein SD, Brand M, Boman BM. Survivin-induced Aurora-B kinase activation: A mechanism by which APC mutations contribute to increased mitoses during colon cancer development. *Am J Pathol.* 2010 Dec;177(6):2816-26. doi: 10.2353/ajpath.2010.100047
12. Jakubowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Famulski W, Guziska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression and serum level of survivin protein in colorectal cancer patients. *Oncol Lett.* 2016 Nov;12(5):3591-97. doi: 10.3892/ol.2016.5075
13. Krieg A, Werner TA, Verde PE, Stoecklein NH, Knoefel WT. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Jun 3;8(6):e65338. doi: 10.1371/journal.pone.0065338. Print 2013.
14. Huang YJ, Qi WX, He AN, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. The prognostic value of survivin expression in patients with colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Oct;43(10):988-95. doi: 10.1093/jjco/hyt103

#### Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
Витебский государственный  
медицинский университет,  
тел.: +375-33-900-44-00,  
e-mail: dr.orehva@yandex.ru,  
Орехва Андрей Владимирович

#### Сведения об авторах

Орехва Андрей Владимирович, врач-онколог-хирург онкологического абдоминального отделения УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», соискатель кафедры онкологии с курсами ЛД и ЛТ, ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0001-9145-4216>

Шляхтунов Евгений Александрович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии с курсами ЛД и ЛТ, ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет». г. Витебск, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

Семенов Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь.

#### Address for correspondence

210009, Republic of Belarus,  
Vitebsk, Frunze Ave., 27,  
Vitebsk State Medical University.  
tel.: +375-33-900-44-00,  
e-mail: dr.orehva@yandex.ru,  
Orehva Andrey V.

#### Information about the authors

Orehva Andrey V., Oncologist-Surgeon of the Oncological Abdominal Department of Vitebsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Applicant for the Department of Oncology with Courses of LD, LT, FPC and PC. Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0001-9145-4216>

Shlyakhtunov Evgenij A., MD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology with Courses of LD, LT, FPC and PC Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus  
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

Semenov Valery M., MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>

Zhiltsov Ivan V., MD, Professor, Head of the Department of Evidence-Based Medicine and Clinical

<https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>

Жильцов Иван Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

Шаппо Галина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами ЛД и ЛТ, ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-2147-3937>

Лях Ян Николаевич, врач-онколог онкологического поликлинического отделения УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0009-0001-2385-4880>

Карчмит Евгения Витальевна, заведующая онкологическим поликлиническим отделением УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0009-0009-0231-7945>

Орехва Алина Владимировна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики УЗ «Витебский областной клинический диагностический центр», г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0009-0007-4484-6736>

#### Информация о статье

*Поступила 7 сентября 2023 г.*

*Принята в печать 11 декабря 2023 г.*

*Доступна на сайте 11 января 2024 г.*

Diagnostics FPC and PC, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

Shappo Galina M., PhD, Associate Professor of the Department of Oncology with Courses of LD, LT, FPC and PC Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<https://orcid.org/0000-0002-2147-3937>

Lyakh Yan N., Oncologist of the Oncological Polyclinic Department of the Vitebsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0009-0001-2385-4880>

Karchmit Evgenia V., Head of the Oncological Polyclinic Department of Vitebsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0009-0009-0231-7945>

Orekhva Alina V., Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics of Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center. Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0009-0007-4484-6736>

#### Article history

*Arrived: 7 September 2023*

*Accepted for publication: 11 December 2022*

*Available online: 11 January 2024*