

УДК: 616.351-006.6-08-092

**ГЕНЕТИКО-БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ РАКУ
ТОВСТОГО КИШКІВНИКА****В. В. Голотюк¹, Є. М. Юркевич², В. І. Голотюк³, П. М. Семенів²,
Ю. Б. Ткачук³, В. Г. Гончар²**¹*Івано-Франківський національний медичний університет,
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*²*Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер*³*Коломийський міжрайонний онкологічний диспансер*

На сьогоднішній день актуальним є питання індивідуалізації лікування онкологічних хворих, в основі якого лежить визначення молекулярно-біологічних особливостей ракової хвороби конкретного пацієнта. У статті розглядаються сучасні дані літератури щодо можливого прогностичного значення основних молекулярних маркерів прогресування колоректального раку у їх зв'язку з патогенезом захворювання.

Ключові слова: колоректальний рак, прогноз, діагностика, молекулярні маркери.

Загальноприйнято, що основними параметрами, які визначають тактику лікування і прогноз при колоректальному раку (КРР), є стадія захворювання, форма росту, гістологічний тип пухлини і ступінь її диференціювання [5, 20, 37]. Проте, навіть в межах клінічно однорідних груп пацієнтів КРР характеризується високою гетерогенністю перебігу і відповіді на терапію. Припускають, що різна агресивність морфологічно-подібних пухлин зумовлена відмінностями їх генетично-молекулярного патогенезу. Відповідно, молекулярні особливості пухлин можуть бути додатковими факторами прогнозу перебігу захворювання і ефективності лікувальних заходів [3, 39, 50].

Розрізняють чотири основні патогенетичні шляхи розвитку КРР згідно характеру змін генетичного апарату клітин новоутвору [34, 41]. В переважній більшості новоутворів КРР (70-85%) виявляють так звану хромосомну нестабільність (chromosomal instability, CIN), яка полягає в зміні кількості хромосом або множинних ампліфікаціях, делеціях і перестройках їх великих ділянок [11, 33]. Крім того, патогенез 15% спорадичного КРР і більше ніж 95% випадків синдрому Лінча (спадковий неполіпозний КРР) пов'язують із явищем мікросателітної нестабільності (microsatellite instability, MSI), коли морфологічна структура хромосом залишається малозміненою, проте молекула ДНК містить велику кількість мікрмутацій, які спотворюють функціонування сигнальних систем, апоптоз і інші важливі функції клітини [9]. Наступний шлях – епігенетична нестабільність, полягає у надмірному метилуванні так званих

CpG острівців – пар цитозин-гуанін, розташованих послідовно на одному і тому ж ланцюгу ДНК (CpG islands methylator phenotype, CIMP) [25, 34]. Четвертий варіант патогенезу КРР досліджений найменше і полягає в тотальному метилюванні молекул ДНК [41].

Із числа вищезазначених тест на наявність MSI є найбільш клінічно апробованим, проте його діагностична цінність є неоднаковою в залежності від стадії захворювання і маловивченою у випадках синдрому Лінча [41]. Клінічні дослідження показали, що, якщо CIN+ пухлини характеризуються поганим прогнозом перебігу хвороби, то у випадках MSI+ передбачаються значно кращі показники загального виживання, оскільки внаслідок високого рівня соматичних мутацій такі пухлини володіють високою імуногенністю [32, 41]. З іншого боку, у випадках неметастатичного спорадичного КРР, MSI+ є маркером резистентності пухлини до класичних схем хіміотерапії (ХТ) на основі 5-FU і високої їх чутливості до іринотекану [27, 32]. У разі наявності метастазів визначення MSI з метою прогнозування відповіді на хіміопроменеву терапію (ХПТ) є неінформативним [32].

На генетичному рівні посилену проліферацію КРР забезпечують як активація онкогенів, так і інактивація супресорних генів. Дисбаланс між мітозом і апоптозом лежить в основі прогресування КРР, а його ступінь впливає на чутливість пухлини до ХПТ. Регулятори клітинного циклу відносять до маркерів проліферативної активності (ПА) пухлини, серед них виділяють маркери проліферації (K-ras, Ki67, PCNA) та маркери супресії та апоптозу (Bcl-2, Caspase-5, Bax, p53, ARAF1).

K-ras – представник родини онкогенів ras, мутацію якого виявляють найчастіше – у 30-60% випадків КРР. Мутований K-ras постійно ініціює мітогенний сигнал для стовбурових клітин кишкового епітелію, який не піддається механізму негативної зворотної ауторегуляції і стає ліганд-незалежним. Визначення мутаційного статусу гена K-ras важливе при плануванні терапії КРР і вказує на нечутливість пухлини до дороговартісних препаратів на основі моноклональних антитіл-блокаторів рецептора епітеліального фактора росту (панітумумаб, цетуксимаб) [29, 48].

Ki-67 – негістонний білок, який міститься в ядрах і ядерцях на етапах поділу клітин і дозволяє визначити частку проліферуючих клітин. Експресія цього білка виявляється переважно в кінці G1, S, G2 фаз клітинного циклу і мітозі, але не визначається у фазі G0 і на початку G1 [47]. Низький рівень експресії Ki-67 спостерігають в пухлинах із сприятливим клінічним перебігом; високі значення Ki-67 виявляють в метастазуючих типах раку та асоціюють з агресивним фенотипом КРР [52]. Підвищену експресію Ki-67 характеризують як біологічну ознаку, що сприяє розвитку місцевих рецидивів і віддалених метастазів навіть у клінічно сприятливих випадках на ранніх стадіях розвитку КРР [6, 43]. Виявлено, що виражена експресія маркера корелює з раннім лімфо-і ге-

мамогенним метастазуванням пухлини і скороченням термінів безрецидивного і загального виживання хворих на КРР [6, 24, 30, 52]. Більш того, Ki-67 можна розглядати як прогностичний фактор виживання хворих на КРР після хірургічного лікування метастазів у печінці [26]. Ймовірно, експресію маркера Ki-67 можна використовувати для передбачення ефективності ХПТ на різних етапах лікування КРР, хоча дані з цього приводу суперечливі – одні автори зв'язку між рівнем маркера і ефективністю ХПТ не виявили [22, 24, 35], інші вказують на позитивну кореляцію між експресією і рівнем відповіді на передопераційну ХПТ [23], ще інші – на негативний взаємозв'язок [40].

Найбільш дослідженим супресорним геном при КРР є регулятор клітинного циклу p53, який в нормі активується при пошкодженні ДНК клітини і ініціює захисний механізм апоптозу. Інактивація гена є одним з ключових моментів в патогенезі КРР, вона дозволяє клітині накопичувати мутації, які активують онкогени та інактивують антионкогени. Висока експресія p53 в пухлині при імуногістохімічному дослідженні корелює з високою ПА і стадією захворювання [17, 19, 24]. Згідно даних більшості дослідників, вона асоціюється з високим ризиком локального рецидивування, віддалених метастазів, низькими показниками безрецидивного і загального виживання хворих [19, 24, 45], хоча доступні і протилежні дані, згідно яких низький рівень p53 пов'язують з поганим прогнозом стосовно локального контролю та показників виживання [52]. Доступні дані, згідно яких у хворих на КРР з мутованим геном p53 та його позитивною експресією пухлина слабо реагує на ХПТ, тоді як клітини з диким типом p53 є чутливими до антибластомного лікування [1, 7]. З іншого боку, L. Lin в 2006 році визначив низьку експресію p53 в пухлині як передумову високої чутливості до неоад'ювантного курсу ХПТ [36]. Слід зазначити, що багато дослідників не виявили взаємозв'язку між експресією p53 та рівнем відповіді пухлини на застосовану ПХТ [39].

Іншим важливим маркером ПА є білок Vcl-2 – інгібітор апоптозу в клітині. Експресія Vcl-2 визначається у 27-65% хворих і корелює із стадією КРР [13, 17, 38]. Вона є вищою у випадках низькодиференційованих пухлин та при екзофітному типі росту порівняно з інфільтративним. Високий рівень Vcl-2 свідчить про резистентність пухлини до ХПТ, проте ризик розвитку рецидивів у таких хворих низький, а рівень 5-ти річного виживання високий [17]. З іншого боку, деякі автори не виявили зв'язку між рівнем Vcl-2, ефективністю терапії і прогнозом захворювання [21, 38].

Характерним для злоякісного росту є порушення адгезії між клітинами. Міцність міжклітинних зв'язків забезпечує так звана кадгерин-катенінова система, з аномальним функціонуванням якої пов'язують пухлинну прогресію на ранніх етапах і збільшення інвазивного потенціалу [2, 10]. До її складу входять кадгерини (Е-кад, Р-кад, R-кад, N-кад,

VE-кад, десмоглеїни та ін.) – трансмембранні білки, які беруть участь у формуванні цитоскелету, адгезивних контактів, забезпечують підтримання цілості клітинних пластів і декілька форм катехінів (α -, β -, γ -, δ -катеніни), які є центральним регуляторним елементом адгезивного комплексу [4, 31].

В епітеліальних тканинах основним білком з-поміж зазначених є E-кад, мутації гена, якого викликають втрату експресії білка. У випадках КРР зниження мембранної експресії E-кад корелює зі стадією і ступенем диференціації пухлини, активністю її лімфо- і гематогенного метастазування [8, 10, 31]. Відповідно її пов'язують із несприятливим прогнозом захворювання, малими термінами загального виживання хворих після радикальних операцій і нечутливістю до ХТ [18, 31, 51].

Дія E-кад, як супресора пухлинного росту, базується в першу чергу на його здатності зв'язуватись з β -катеніном, який існує в трьох субклітинних формах: мембранній, цитоплазматичній і ядерній [10]. Ядерний β -кат активує ряд молекул, зокрема матриксні металопротеїнази, які стимулюють інвазію і дисемінацію ракових клітин, тому у випадках КРР ця форма має найбільше прогностичне значення [2, 10]. Накопичення білка в ядрі пухлинних клітин асоціюється із метастазуванням в печінку, корелює із рівнями судинної інвазії і ураження лімфовузлів, поганим прогнозом виживання хворих [44]. Цитоплазматична експресія β -кат в первинній пухлині КРР корелює зі стадією захворювання, ступенем диференціювання пухлини і відповіддю на ХПТ. Доказано, що редукція мембранного β -кат і накопичення його в цитоплазмі разом із зниженням E-кад достовірно пов'язані із скороченням виживання після радикального лікування первинного КРР [12, 51].

Ангіогенез в пухлинній тканині відбувається за рахунок проліферації ендотеліальних клітин, потужними стимуляторами якої є фактор росту фібробластів і фактор росту ендотелію судин (VEGF). Дія останнього опосередковується через тирозинкіназні рецептори на мембранах ендотеліоцитів [42]. У багатьох роботах експресія VEGF позитивно корелює зі стадією захворювання, ступенем диференціювання пухлини, судинною інвазією, лімфо- і гематогенним метастазуванням. Загальне виживання і безрецидивний період після радикального лікування значно скорочуються при високій експресії маркера [46, 49]. Остання обернено корелює з чутливістю до неоад'ювантної ХПТ, тому, враховуючи значний ризик метастазування, високий рівень маркера вказує на важливість первинного хірургічного лікування і ставить додаткові завдання перед ХТ.

Суттєвим є значення в патогенезі КРР циклооксигенази-2 (COX-2). Це фермент-каталізатор перетворення арахідонової кислоти в простагландини, які пухлина може використовувати в якості радіпротектора під час впливу іонізуючого опромінення [39]. Крім того встановлено взаємозв'язок експресії COX-2 і пухлинного неоангіогенезу, що є одні-

єю з основних ланок віддаленого метастазування пухлини. Поки що не відмічено кореляції між експресією СОХ-2 і показниками виживання хворих, активністю лімфо- і гематогенного метастазування [53]. Проте, доступні результати двох досліджень, згідно яких пацієнти на КРР з високим рівнем експресії СОХ-2 в біоптатах пухлини були малочутливими до неoad'ювантної ХПТ [14, 15].

Таким чином, перебіг і прогноз КРР, як і будь-якого іншого онкологічного процесу, визначається молекулярними особливостями первинної пухлини та її метастазів. Прогностичне значення описаних вище біомаркерів підлягає подальшому вивченню і уточненню з наступним широким впровадженням в клінічну практику.

Література

1. Акимов А.А. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований / А.А. Акимов, С.Д. Иванов, К.П. Хансон // Вопросы онкологии. – 2003. – Т.49, №3. – С. 261-269.
2. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: дис. док. мед. наук: спец. 14.00.14 „Онкология” / В.В. Делекторская. – Москва, 2007. – 240 с.
3. Имятинов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения / Е.Н. Имятинов // Практическая онкология. – 2005. – Т.6, №2. – С. 65-70.
4. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
5. Черипко О.Н. Факторы, влияющие на частоту возникновения рецидивов рака прямой кишки / О.Н. Черипко // Онкология. – 2002. – Т.4, №3. – С. 206-208.
6. Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors / H.L. Menezes, M.J. Jucá, E.G. Gomes et al. // Arq. Gastroenterol. – 2010. – Vol.47, N.2. – P. 141-147.
7. Apoptotic index and bcl-2 expression as prognostic factors in colorectal carcinoma / R. Bendardaf, R. Ristamaki, H. Kujari et al. // Oncology. – 2003. – Vol.64, N.4. – P. 435-442.
8. Beta-catenin and E-cadherin tissue "content" as prognostic markers in left-side colorectal cancer / N.P. Martinez, D.T. Kanno, J.A. Pereira et al. // Cancer Biomark. – 2010. – Vol.8, N.3. – P. 129-350.
9. Boland C.R. Microsatellite instability in colorectal cancer / C.R. Boland, A. Goel // Gastroenterology. – 2010. – Vol.138, N.6. – P. 2073-2087.
10. Buda A. E-cadherin and the cytoskeletal network in colorectal cancer development and metastasis / A. Buda, M. Pignatelli // Cell Commun Adhes. – 2011. – Vol.18, N.6. – P. 133-143.
11. Chromosome aberrations in solid tumors / D.G. Albertson, C. Collins, F. McCormick, J.W. Gray // Nat Genet. – 2003. – Vol.34, N.4. – P. 369-376.

12. Cluster analysis of claudin-1 and -4, E-cadherin, and β -catenin expression in colorectal cancers / T. Matsuoka, H. Mitomi, N. Fukui et al. // *J Surg Oncol.* – 2011. – Vol.103, N.7. – P. 674-686.
13. Contu P.C. Bcl-2 expression in rectal cancer / P.C. Contu, S.S. Contu, L.F. Moreira // *Arq Gastroenterol.* – 2006. – Vol.43, N.4. – P. 284-287.
14. COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy / F.M. Smith, J.V. Reynolds, E.W. Kay et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol.64, N.2. – P. 466-472.
15. Cyclooxygenase-2 expression in pretreatment biopsy as a predictor of tumor responses after preoperative chemoradiation in rectal cancer / B.S. Min, Y.J. Choi, H.R. Pyo et al. // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol.143, N.11. – P. 1091-1097.
16. Des Guetz G. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis / G. Des Guetz, O. Schischmanoff, P. Nicolas et al. // *Eur J Cancer.* – 2009. – Vol.45, N.10. – P. 1890-1896.
17. Disparate clinicopathological correlations of p53 and Bcl-2 in colorectal cancer / P.C. Papagiorgis, A.E. Zizi, S. Tseleni et al. // *Mol Med Report.* – 2012. – Vol.5, N.2. – P. 377-382
18. E-cadherin expression pattern in primary colorectal carcinomas and their metastases reflects disease outcome / A. Elzagheid, A. Ålgars, R. Bendardaf et al. // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12, N.27. – P. 4304-4309.
19. Expression of p53 and Ki-67 as Prognostic Factors for Survival of Men with Colorectal Cancer / F. Lumachi, R. Orlando, F. Marino et al. // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol.32, N.9. – P. 3965-3967.
20. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients / Y.W. Kim, N.K. Kim, B.S. Min et al. // *Journal of Surgical Oncology.* – 2009. – Vol.99, N.1. – P. 58-64.
21. Factors influencing prognosis after neo-adjuvant chemoradiation therapy for rectal carcinoma / M. Moral, M.J. Fdez-Acenero, R. Cuberes, A. Suarez // *Acta Chir. Belg.* – 2009. – Vol.109, N.3. – P. 345-551.
22. Genetic markers predictive of response to induction chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers / M. Kudrimoti, E.Y. Lee, Y. Kang // *J. Ky Med. Assoc.* – 2007. – Vol.105, N.1. – P. 18-22.
23. High Ki67, Bax, and thymidylate synthase expression well correlates with response to chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancers: Proposal of a logistic model for prediction / M. Kikuchi, T. Mikami, T. Sato et al. // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol.101, N.1. – P. 116-123.
24. Huh J.W. Expression of p16, p53, and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma: a study of 356 surgically resected cases / J.W. Huh, J.H. Lee, H.R. Kim // *Hepatogastroenterology.* – 2010. – Vol.57, N.101. – P. 734-740.
25. Iacopetta B. Microsatellite instability in colorectal cancer / B. Iacopetta, F. Grieu, B. Amanuel // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol.6. – P. 260-269.

26. Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? / J.C. Weber, H. Nakano, P. Bachellier et al. // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol.182, N.1. – P. 81-88.
27. Jo W.S. Chemotherapeutic implications in microsatellite unstable colorectal cancer / W.S. Jo, J.M. Carethers // *Cancer Biomark.* – 2006. – Vol.2, N.1-2. – P. 51-60.
28. Kanthan R. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review / R. Kanthan, J.L. Senger, S.C. Kanthan // *Patholog Res Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 597-598.
29. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer / A. Lièvre, J.B. Bachet, D. Le Corre et al. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol.66, N.8. – P. 3992-3995.
30. Lin M.X. Expression and significance of Bmi-1 and Ki67 in colorectal carcinoma tissues / M.X. Lin, Z.F. Wen, Z.Y. Feng // *Ai Zheng.* – 2008. – Vol.27, N.12. – P. 1321-1326.
31. Loss of E-cadherin promotes the growth, invasion and drug resistance of colorectal cancer cells and is associated with liver metastasis / X. Chen, Y. Wang, H. Xia et al. // *Mol Biol Rep.* – 2012. – Vol.39, N.6. – P. 6707-6714.
32. Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis / G. Des Guetz, B. Uzzan, P. Nicolas et al. // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol.29, N.5. – P. 1615-1620.
33. Molecular cytogenetics: genomic imbalances in colorectal cancer and their clinical impact / M. Grade, H. Becker, T. Liersch et al. // *Cell Oncol.* – 2006. – Vol.28, N.3. – P. 71-84.
34. Molecular pathways in colorectal cancer / S. Al-Sohaily, A. Biankin, R. Leong et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol.27, N.9. – P. 1423-1431.
35. Molecular responses of rectal cancer to preoperative chemoradiation / A. Debucquoy, L. Goethals, K. Geboes et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol.80, N.2. – P. 172-177.
36. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy / L.C. Lin, H.H. Lee, W.S. Hwang et al. // *Surg. Oncol.* – 2006. – Vol.15, N.4. – P. 211-216.
37. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation / H.M. Quah, J. F. Chou, M. Gonen et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol.113, N.1. – P. 57-64.
38. Potential role of bcl-2 and ki-67 expression and apoptosis in colorectal carcinoma: a clinicopathologic study / C.D. Scopa, A.C. Tsamandas, V. Zolota et al. // *Dig Dis Sci.* – 2003. – Vol.48, N.10. – P. 1990-1997.
39. Predictive Factors of the Response of Rectal Cancer to Neoadjuvant Radiochemotherapy / G. Spolverato, S. Pucciarelli, R. Bertorelle et al. // *Cancers.* – 2011. – Vol.3. – P. 2176-2194.

40. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy / C. Jakob, T. Liersch, W. Meyer et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14, N.7. – P. 1060-1066.
41. Pritchard C.C. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice / C.C. Pritchard, W.M. Grady // *Gut.* – 2011. – Vol.60, N.1. – P. 116-129.
42. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor in colorectal adenocarcinoma / J.Y. Kim, B.N. Bae, J.E. Kwon et al. // *APMIS.* – 2011. – Vol.119, N.7. – P. 449-459.
43. Prognostic significance of histological features and biological parameters in stage I (pT1 and pT2) colorectal adenocarcinoma / L. Losi, G. Ponti, C.D. Gregorio et al. // *Pathol Res Pract.* – 2006. – V.202, N.9. – P. 663-670.
44. Prognostic significance of the wnt signalling pathway molecules APC, beta-catenin and E-cadherin in colorectal cancer: a tissue microarray-based analysis / A. Lugli, I. Zlobec, P. Minoo et al. // *Histopathology.* – 2007. – Vol.50, N.4. – P. 453-464.
45. Prognostic values of radiation-induced p53 in adjacent normal mucosa and p21WAF1/CIP1 expression in rectal cancer patients / R. Yoshikawa, H. Yanagi, M. Kusunoki et al. // *Int. J. Oncol.* – 2002. – Vol.21, N.6. – P. 1223-1228.
46. Relationship and prognostic significance of SPARC and VEGF protein expression in colon cancer / J.F. Liang, H.K. Wang, H. Xiao et al. // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol.29, N.1. – P. 71.
47. Scholzen T. The Ki-67 protein: From the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *J. Cell. Physiol.* – 2000. – Vol.182, N.3. – P. 311-322.
48. Siena S. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer / S. Siena, A. Sartore-Bianchi, F. Di Nicolantonio et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol.101, N.19. – P. 1308-1324.
49. Stage I colorectal carcinoma: VEGF immunohistochemical expression, microvessel density, and their correlation with clinical outcome / V. Barresi, C. Di Gregorio, L. Regiani-Bonetti et al. // *Virchows Arch.* – 2010. – Vol.457, N.1. – P. 11-19.
50. The molecular basis of chemoradiosensitivity in rectal cancer: implications for personalized therapies / M. Grade, H.A. Wolff, J. Gaedcke, B.M. Ghadimi // *Langenbecks Arch Surg.* – 2012. – Vol.397, N.4. – P. 543-555.
51. The survival effect of E-cadherin and catenins in colorectal carcinomas / A.I. Filiz, Z. Senol, I. Sucullu et al. // *Colorectal Dis.* – 2010. – Vol.12, N.12. – P. 1223-1230.
52. Thymidylate synthase expression, p53, bcl-2, Ki-67 and p27 in colorectal cancer: relationships with tumor recurrence and survival / G. Rosati, R. Chiac-

chio, G. Reggiardo et al. // *Tumour Biol.* – 2004. – Vol.25, N.5-6. – P. 258-263.

53. Yamac D. Prognostic significance of COX-2 expression in colorectal carcinoma / D. Yamac, G. Celnkoglu, N. Akyurek // *Ann. Onc.* – 2002. – Vol.13. – P. 74.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 24.11.2014 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Ковальчук Л.Є.,
д.м.н., професором Абрамовим А.В. (м. Запоріжжя)*

GENETIC BIOLOGICAL PROGNOSTIC MARKERS OF COLORECTAL CANCER

**V. V. Golotiuk¹, E. M. Jurkevych², V. I. Golotyuk³, P. M. Semeniv²,
Y. B. Tkachuk³, V. G. Gonchar²**

*¹Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

²Ivano-Frankivsk Regional Clinical Oncology Center

³Kolomyja Interdistrict Oncology Center

The question of cancer treatment individualization, which is based on the definition of the molecular-biological characteristics of the cancer disease is topical today. This article reviews current literature data on the possible prognostic significance of key molecular markers of colorectal cancer progression in relation to the pathogenesis of the disease.

Key words: *colorectal cancer, prognosis, diagnosis, molecular markers.*