

## Клинико-патологические особенности рака толстой кишки в зависимости от dMMR статуса опухоли

Наумов С.С.<sup>1</sup>, Крахмаль Н.В.<sup>1,2</sup>, Тарасов М.Н.<sup>2</sup>, Тараненко М.И.<sup>2</sup>, Удуд Е.В.<sup>1</sup>, Колобовникова Ю.В.<sup>1</sup>, Вторушин С.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Провести клинико-морфологическую оценку особенностей рака толстой кишки (РТК) в зависимости от dMMR/pMMR статуса.

**Материалы и методы.** В исследование ретроспективно включено 66 пациентов с операбельным РТК T1-4bN0-2bM1, прошедших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Средний возраст больных составил  $64,4 \pm 12,8$  года. Всем пациентам выполнено оперативное лечение в объеме гемиколэктомии или резекции кишки, а также интраоперационная резекция отдаленных метастазов при их наличии.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с РТК и pMMR статусом гематогенные метастазы определялись в 27,3% случаев, в то время как у пациентов с dMMR статусом гематогенные метастазы были обнаружены лишь в 6,1% случаев ( $p = 0,021$ ). Сравнительный анализ опухолей с dMMR и pMMR статусом также позволил установить большую частоту наличия периневральной опухолевой инвазии среди pMMR подгруппы карцином ( $p = 0,039$ ). Признак «опухолевого почкования» был обнаружен как в карциномах с дефицитом белков мисматч репарации (36%), так и в профицитных опухолях (45%). Данный признак был сопряжен с поражением регионарных лимфатических узлов ( $p = 0,0017$ ). Более детальный анализ феномена «опухолевого почкования» показал, что в опухолях с дефицитом белков мисматч репарации преобладал первый тип почкования (Bd1) low grade – низкой степени – (83%), в то время как профицитные опухоли характеризовались преобладанием почкования второго типа (Bd2) – intermediate grade – умеренной степени (33%) и (Bd3) – high grade – высокой степени (26,7%). Феномен «опухолевого почкования» Bd2 и Bd3 был сопряжен с гематогенным метастазированием ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют различия по таким патоморфологическим параметрам, как периневральная инвазия и степень «опухолевого почкования» в зависимости от dMMR/pMMR статуса карциномы. Данные гистологические параметры в опухолевой ткани также связаны с большей частотой встречаемости отдаленных метастазов у пациентов с карциномами со статусом pMMR в отличие от пациентов с dMMR статусом опухоли.

**Ключевые слова:** белки системы мисматч репарации, dMMR/pMMR статус, колоректальный рак

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Наумов С.С., Крахмаль Н.В., Тарасов М.Н., Тараненко М.И., Удуд Е.В., Колобовникова Ю.В., Вторушин С.В. Клинико-патологические особенности рака толстой кишки в зависимости от dMMR статуса опухоли. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):57–64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-57-64>.

## Clinicopathological features of colon cancer depending on the dMMR status of the tumor

Naumov S.S.<sup>1</sup>, Krakhmal N.V.<sup>1,2</sup>, Tarasov M.N.<sup>1</sup>, Taranenko M.I.<sup>2</sup>, Udut E.V.<sup>1</sup>, Kolobovnikova Yu.V.<sup>1</sup>, Vtorushin S.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To conduct a clinical and morphological assessment of the characteristics of colon cancer depending on the dMMR / pMMR status of the tumor.

**Materials and methods.** A retrospective study included 66 patients with operable colorectal cancer (CRC) ( $T_{1-4b}N_{0-2b}M_1$ ), who were treated at Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center (NRMC). The average age of the patients was  $64.4 \pm 12.8$  years. All patients underwent hemicolectomy or colon resection, as well as intraoperative resection of distant metastases, if present.

**Results.** We determined that in CRC patients with pMMR tumors, hematogenous metastases were detected in 27.3% of cases, while in patients with dMMR tumors, hematogenous metastases were detected only in 6.1% of cases ( $p = 0.021$ ). A comparative analysis of dMMR and pMMR tumors also allowed to establish higher frequency of perineural invasion among the pMMR subgroup of carcinomas ( $p = 0.039$ ). The sign of tumor budding was found both in dMMR carcinomas (36%) and in pMMR tumors (45%). This sign was associated with damage to regional lymph nodes ( $p = 0.0017$ ). A more detailed analysis of the tumor budding phenomenon showed that in dMMR tumors, Bd1 low-grade budding (83%) predominated. In pMMR tumors, Bd2 intermediate-grade budding (33%) and Bd3 high-grade budding (26.7%) prevailed. Bd2 and Bd3 tumor budding types were associated with hematogenous metastasis ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The obtained data demonstrate the differences in such pathomorphological parameters as perineural invasion and the degree of tumor budding depending on the dMMR / pMMR status of the tumor. These histologic parameters in tumor tissue are also associated with higher incidence of distant metastasis in patients with pMMR carcinomas as opposed to patients with dMMR tumors.

**Keywords:** mismatch repair system proteins, dMMR / pMMR status, colon cancer

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 9291 of 28.11.2022).

**For citation:** Naumov S.S., Krakhmal N.V., Tarasov M.N., Taranenko M.I., Udut E.V., Kolobovnikova Yu.V., Vtorushin S.V. Clinicopathological features of colon cancer depending on the dMMR status of the tumor. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):57–64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-57-64>.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак толстой кишки (РТК) является одним из наиболее распространенных в мире злокачественных новообразований, занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости. Ко-

личество впервые диагностируемых опухолей среди лиц обоих полов ежегодно составляет более 1 млн, а число летальных исходов превышает 570 тыс. в год [1]. За 2021 г. на территории Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано свыше 18 тыс. новых случаев РТК, что составляет 7,1% от всех злокачественных новообразований, а прирост заболеваемо-

сти в период с 2011 по 2021 г. составил 25,3% [2]. Количество летальных исходов среди пациентов с РТК в 2021 г. составило более 23 тыс., в связи с этим данная нозологическая единица занимает 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований в РФ [2].

Среди пациентов с верифицированным РТК лишь 30–50% больных достигают 5-летней выживаемости, поскольку заболевание в большинстве случаев выявляется на поздних клинических стадиях [3]. Несмотря на это, в случае диагностики опухоли на ранней стадии (T1-T2N0) 5-летняя выживаемость составляет более 90%. Важно отметить, что среди пациентов со II стадией заболевания частота рецидивов в течение 5 лет крайне вариабельна и составляет от 12 до 38%, при этом у больных с III стадией 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 50% [3].

Ключевым этапом диагностики РТК является морфологическая верификация диагноза с последующей оценкой патоморфологических признаков. В настоящее время основными показателями являются: размер первичной опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, критерии pT и pN, состояние краев резекции и лимфатических узлов, экстрамуральная и перитуморальная сосудистая инвазия, перинеуральная инвазия, а также оценка инфильтративного фронта опухоли на предмет наличия в нем морфологических проявлений феномена «опухолевого почкования» (tumor budding) [3]. Данный феномен обнаруживается при наличии в инвазивном крае новообразования групп единичных опухолевых клеток (от 2 до 4 клеток в одной почке).

На сегодняшний день в зависимости от количества групп опухолевых клеток в инвазивном крае на одном поле зрения выделяют три подтипа феномена опухолевого почкования: 0–4 почки – Bd1 подтип (low grade); 5–9 почек – Bd2 подтип (intermediate); 10 почек и более – Bd3 подтип (high grade) [4]. В основе указанного феномена лежит механизм эпителиально-мезенхимального перехода [5], который представляет собой процесс изменения клеточного фенотипа с эпителиального на мезенхимальный, что, в конечном итоге, приводит к возможности реализации инвазии опухоли, а также лимфогенному и гематогенному метастазированию. Это коррелирует с неблагоприятным прогнозом течения заболевания при наличии данного морфологического признака в ткани новообразования [6].

Несмотря на существующие патогистологические критерии в процессе диагностики операционного материала для оценки объективного прогноза течения заболевания и формирования индивидуального подхода в лечении, морфологическое исследование

должно быть дополнено результатами молекулярно-генетических методов. Наиболее распространенным и рекомендуемым на сегодняшний день является определение белков дефицита мисматч репарации (dMMR статус опухоли – mismatch repair-deficient) или микросателлитной нестабильности (MSI – microsatellite instability) иммуногистохимическим методом при помощи полимеразной цепной реакции [7, 8]. Согласно клиническим рекомендациям, в том числе Российского общества клинической онкологии RUSSCO, данные методики могут взаимно исключать друг друга, поскольку их конкордантность составляет более 95% при РТК [9].

Стоит отметить, dMMR/MSI статус опухоли в зависимости от клинической стадии заболевания может являться самостоятельным как прогностическим, так и предиктивным фактором ответа на такие лекарственные агенты, как ингибиторы контрольных точек [9], а также на эффективность фторпиримидинов [10], которые являются основными терапевтическими препаратами как послеоперационного лечения, так и последующих линий. Это значительным образом влияет на лечебную тактику ведения пациента как при локальном, так и распространенном опухолевом процессе.

Несмотря на широкое тестирование dMMR/MSI в клинической практике при РКТ, представляет интерес изучение клинико-патологических характеристик первичной опухоли и их сопряженности с параметрами регионарного и отдаленного метастазирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 66 пациентов с диагнозом РТК стадии T1-4bN0-2bM1a. Критерием включения в исследование был гистологически подтвержденный РТК, критерием исключения – факт проведения предоперационной химиотерапии. Объем хирургического лечения соответствовал гемиколэктомии (справа/слева) или радикальной резекции толстой кишки с одномоментным удалением отдаленных метастазов при их наличии. Проводили морфологическое исследование операционного материала с оценкой следующих параметров: гистологический тип опухоли, плотность инфильтрации стромы иммунными клетками (в 10 полях зрения при  $\times 400$ ), наличие признаков лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии, наличие и количество «опухолевых почек» (tumor budding) в инвазивном крае, наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах клетчатки (не менее 12 регионарных лимфатических узлов).

Микроскопическое исследование осуществляли с помощью светового микроскопа Eclipse Ci-L (Nikon,

Япония). Гистотип и стадию заболевания определяли согласно Гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта ВОЗ (Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, 2019). Плотность инфильтрации опухоли иммунными клетками оценивали количественно, результаты переводили в балльную шкалу (1 балл – слабо выраженная инфильтрация, до 300 иммунных клеток; 2 балла – умеренно выраженная инфильтрация, 300–600 клеток; 3 балла – резко выраженная инфильтрация, более 600 клеток).

Оценку феномена «опухолевого почкования» проводили по следующей методике: подсчет опухолевых почек в горячих точках (hotspot) инвазивного края опухоли на единицу площади 0,785 мм<sup>2</sup> (что соответствует объективу ×20 окуляр с диаметром поля зрения 20 мм). Полученные количественные значения также переводили в балльную шкалу, в которой 0–4 почки соответствовали Bd1 подтипу (low grade); 5–9 почек – Bd2 подтипу (intermediate); 10 почек и более – Bd3 подтипу (high grade). Оценку dMMR статуса карциномы проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани (операционный материал) с при-

менением метода иммуногистохимии. Окрашивание выполняли на автоматическом иммуногистостейнере Bond RX (Leica Biosystem) с использованием антител MLH1 (Clone ES05, RTU, Dako An Agilent Technologies Company, RTU), MSH2 (Clone FE1, RTU, Dako An Agilent Technologies Company), MSH6 (Clone EP49, RTU, Dako An Agilent Technologies Company), PMS2 (Clone EP51, RTU, Dako An Agilent Technologies Company) (рис. 1–3). В случае отсутствия ядерного иммуногистохимического окрашивания хотя бы одного маркера диагностировали дефицит белков мисматч репарации (опухоль с микросателлитной нестабильностью – dMMR статус). В группе исследования в 16,67% случаев ( $n = 11/66$ ) были обнаружены отдаленные метастазы, наличие метастатического поражения и количество лимфатических узлов с метастазами (N) представлены в таблице.

Статистический анализ данных выполнен при помощи пакета программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проводили с указанием медианы интерквартильного размаха  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ .

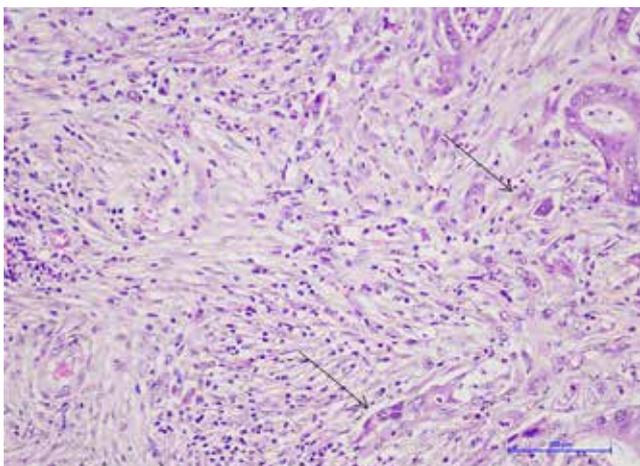


Рис. 1. Tumor budding на границе инвазивного фронта опухоли (отмечено стрелками) аденокарциномы толстой кишки. Здесь и на рис. 2: окраска гематоксилином и эозином, ×200

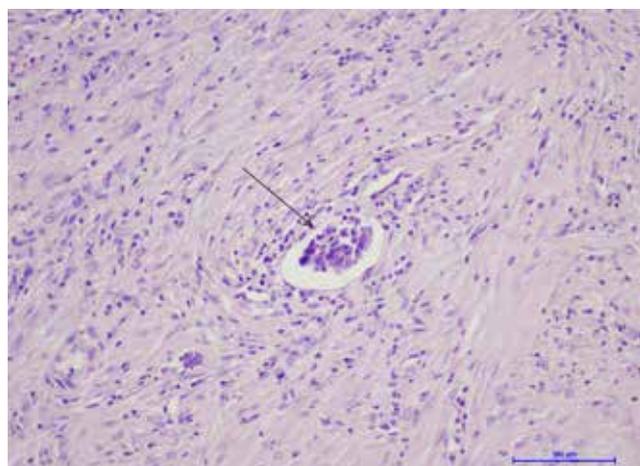


Рис. 2. Лимфоваскулярная инвазия (стрелкой отмечен опухолевый эмбол в просвете сосуда)

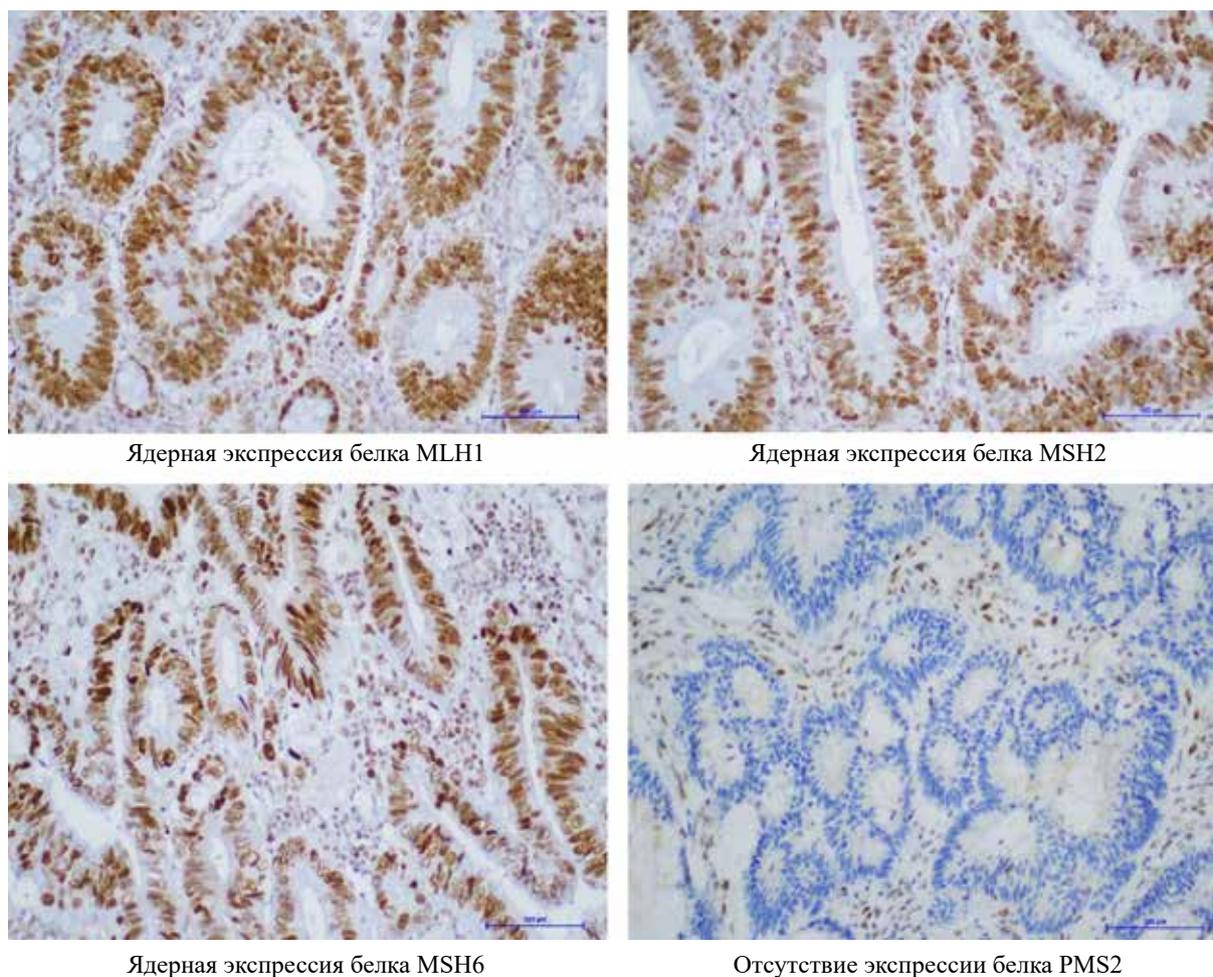


Рис. 3. Иммуногистохимическое определение dMMR статуса

Качественные показатели описывали с указанием абсолютных и относительных частот  $n$  (%). Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводили с использованием  $U$ -критерия Манна – Уитни и критерия  $\chi^2$ . Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были сформированы две группы пациентов в зависимости от иммуногистохимически верифицированного dMMR/pMMR статуса новообразования. В первую группу вошли 50% случаев ( $n = 33/66$ ) с дефицитом белков мисматч репарации (dMMR статус) в опухоли. Равное число случаев (50%;  $n = 33/66$ ) включено в группу контроля – опухоли с профицитом белков мисматч репарации (pMMR статус). Оценка наличия взаимосвязей в выделенных группах с гистотипом опухоли, локализацией новообразования в толстой кишке и стадией заболевания не показала наличия статистически значимых различий (см. таблицу). Сравнительный анализ случаев с на-

личием лимфогенных метастазов в обозначенных выше группах dMMR/pMMR опухолей также не выявил статистически значимых различий, не было обнаружено различий и в показателе количества лимфатических узлов с наличием метастазов.

Далее была проведена оценка взаимосвязи между dMMR/pMMR статусом карциномы и наличием гематогенных метастазов. Результаты анализа позволили установить, что в группе пациентов, у которых статус опухоли толстой кишки соответствовал критериям dMMR, гематогенные метастазы были обнаружены в 6,1% случаев ( $n = 2/11$ ), при этом в случаях с pMMR карциномами метастазы в отдаленные органы были выявлены в 27,3% случаях ( $n = 9/11$ ) ( $\chi^2 = 5,3$ ;  $p = 0,02$ ) (рис. 4). В результате данной работы не установлено наличия статистически значимых различий между dMMR/pMMR статусом и плотностью инфильтрации опухоли иммунными клетками (см. таблицу).

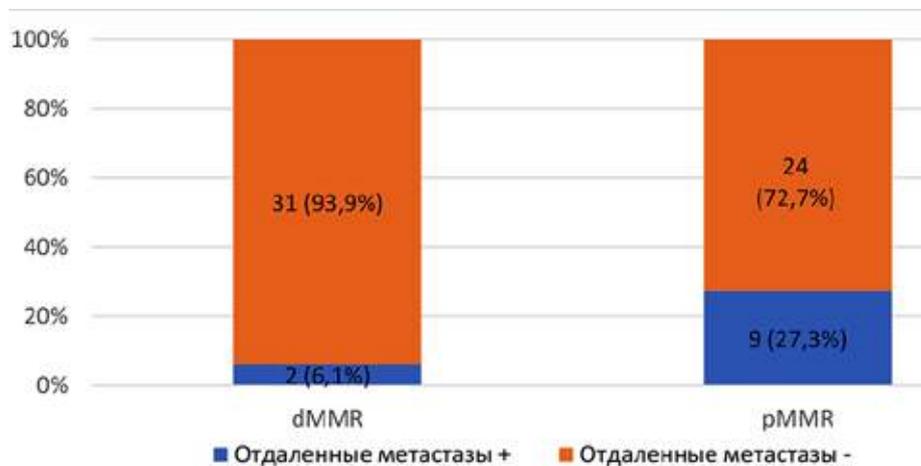
В исследовании при оценке такого морфологического параметра, как феномен «почкования» в инвазивном крае опухоли, установлено его наличие в

обеих группах, однако статистически значимые различия были выявлены между подтипами опухолевого почкования ( $\chi^2 = 6,0; p < 0,04$ ). Так, в карциномах кишки, имеющих dMMR статус, с наличием морфологических проявлений феномена «опухолевого

почкования» в зоне инвазивного края обнаружены подтипы Vd1 ( $n = 10$ ) и Vd2 ( $n = 2$ ). В других новообразованиях с дефицитом белков мистматч репарации морфологических проявлений данного феномена не обнаружено ( $n = 21$ ).

Таблица

Клинические данные и морфологические параметры опухоли у пациентов группы исследования с раком толстой кишки							
Параметр		dMMR		pMMR		Значение критерия	P
n		%	n	%	n		
Пол	мужчины	23	69,7	19	57,6	1,048	0,433
	женщины	10	30,3	14	42,4		
Возраст, лет, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )		63 (54,5; 63) 63,3 ± 13,5		66 (59,5; 74) 65,6 ± 12,1		481,5	0,419
Гистотип опухоли	аденокарцинома high grade	10	30,3	9	27,3	0,635	0,728
	аденокарцинома low grade	14	42,4	12	36,4		
	аденокарцинома муцинозная	9	27,3	12	36,4		
Локализация опухоли	слепая кишка	5	15,2	3	9,1	10,094	0,183
	восходящая ободочная кишка	6	18,2	3	9,1		
	печеночный изгиб	4	12,1	4	12,1		
	поперечная ободочная кишка	2	6,1	2	6,1		
	селезеночный изгиб	4	12,1	2	6,1		
	нисходящая ободочная кишка	5	15,2	1	3,0		
	сигмовидная кишка	6	18,2	17	51,5		
	ректосигмоидный отдел кишки	1	3,0	1	3,0		
Стадия заболевания (критерий T)	T2	5	15,2	1	3,0	4,333	0,228
	T3	6	18,2	8	24,2		
	T4a	19	57,6	23	69,7		
	T4b	3	9,1	1	3,0		
Лимфогенные метастазы (критерий N)	N0	17	51,5	15	45,5	3,869	0,568
	N1a	6	18,2	3	9,1		
	N1b	2	6,1	1	3,0		
	N1c	1	3,0	4	12,1		
	N2a	3	9,1	5	15,2		
Плотность инфильтрации опухоли иммунными клетками	слабо выраженная	6	18,2	3	9,1	1,310	0,519
	умеренно выраженная	13	39,4	16	48,5		
	резко выраженная	14	42,4	14	42,4		
Сторона поражения	правая половина	17	51,5	13	39,4	0,978	0,459
	левая половина	16	48,5	20	60,6		



Частота наличия отдаленных метастазов у больных РТК в зависимости от dMMR/pMMR статуса первичной опухоли

Среди случаев другой группы, в которой карциномы толстой кишки были определены как опухоли с рММР статусом, наряду с Vd1 ( $n = 6$ ) и Vd2 ( $n = 5$ ) подтипами был выявлен также и Vd3 подтип ( $n = 4$ ), в инвазивном крае других опухолей ( $n = 18$ ) проявления данного феномена не обнаружены. Дополнительно проведенный анализ полученных результатов позволил установить, что карциномы толстой кишки с Vd2 и Vd3 подтипами опухолевого почкования характеризовались наличием гематогенных метастазов ( $\chi^2 = 17,2; p < 0,001$ ). Оценка перинеуральной опухолевой инвазии позволила выявить, что среди опухолей толстой кишки с dMMR статусом данный морфологический признак определяется статистически значимо реже по сравнению с рММР карциномами ( $\chi^2 = 4,2; p = 0,03$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что при РТК различные клинико-морфологические характеристики могут быть одновременно присущи как опухолям с дефицитом белков мисматч репарации (dMMR статус), так и карциномам с профицитом белков мисматч репарации (рММР статус). В данной работе обнаружен ряд отличий, которые могут определять характер течения заболевания. Так, сравнительный анализ dMMR и рММР карцином толстой кишки в зависимости от морфологии опухоли и ее локализации не показал наличия статистически значимых различий. Наиболее важными морфологическими признаками, которые были характерны для карцином с дефицитом белков мисматч репарации, являются более редкая частота перинеуральной инвазии, а также преобладание Vd1 и Vd2 подтипов феномена опухолевого почкования.

В проанализированном объеме литературы не обнаружено описания подобных морфологических характеристик в зависимости от молекулярного статуса опухоли в случаях РТК. Наиболее показательным параметром, который нами был установлен, является низкий гематогенный метастатический потенциал опухолей с dMMR статусом в сравнении с рММР карциномами. Одной из причин, объясняющей обнаруженную взаимосвязь, может являться различное биологическое поведение опухолей, обусловленное отличиями в объеме мутационной нагрузки [10]. В пользу данной гипотезы свидетельствует и тот факт, что статистически значимых различий в плотности опухолевого иммунного инфильтрата, который, согласно одной из существующих версий, обладает супрессивным опухолевым воздействием, между dMMR и рММР карциномами не обнаружено [11, 12].

Вероятно, можно предположить, что dMMR статус опухоли и сопряженные с ним такие морфологические параметры, как низкая частота перинеуральной инвазии и преобладание первого Vd1 подтипа опухолевого почкования, являются взаимосвязанными и объясняют более низкий метастатический потенциал. Необходимо отметить, что потенциально определенными косвенными морфологическими параметрами, которые могут свидетельствовать о dMMR статусе опухоли толстой кишки, можно считать отсутствие в ткани новообразования признаков перинеуральной инвазии и проявлений третьего Vd3 подтипа опухолевого почкования в зоне инвазивного края, а также отсутствие признаков гематогенного метастазирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные демонстрируют наличие морфологических различий в ткани первичной опухоли при карциномах толстой кишки в зависимости от dMMR/рММР молекулярного статуса новообразования. На основании полученных результатов можно предположить, что определенные гистологические параметры, в частности наличие перинеуральной инвазии и преобладание в зоне инвазивного края разных особых подтипов феномена опухолевого почкования, могут быть ассоциированы с частотой гематогенного метастазирования и, соответственно, могут выступать в качестве прогностического критерия при РТК с иммуногистохимически подтвержденным dMMR либо рММР молекулярным статусом карциномы толстой кишки.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., 2022:250.
3. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T. et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(10):1291–1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
4. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y., Tanaka S., Ito Y., Ajioka Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015;20(2):207–239. DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z.
5. Trinh A., Lädach C., Dawson H.E., Ten Hoorn S., Kuppen P.J.K., Reimers M.S. et al. Tumour budding is associated with the

- mesenchymal colon cancer subtype and RAS/RAF mutations: a study of 1320 colorectal cancers with Consensus Molecular Subgroup (CMS) data. *Br. J. Cancer.* 2018;119(10):1244–1251. DOI: 10.1038/s41416-018-0230-7.
6. Basile D., Broudin C., Emile J.F., Falcoz A., Pagès F., Mineur L. et al. For PRODIGE investigators, GERCOR, Fédération Française de Cancerologie Digestive, and UNICANCER. Tumor budding is an independent prognostic factor in stage III colon cancer patients: a post-hoc analysis of the IDEA-France phase III trial (PRODIGE-GERCOR). *Ann. Oncol.* 2022;33(6):628–637. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.002.
  7. Eso Y., Shimizu T., Takeda H., Takai A., Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J. Gastroenterol.* 2020;55(1):15–26. DOI: 10.1007/s00535-019-01620-7.
  8. Battaglin F., Naseem M., Lenz H.J., Salem M.E. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2018;16(11):735–745.
  9. Bromham N., Kallioinen M., Hoskin P., Davies R.J. Guideline Committee. Colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2020;368:461. DOI: 10.1136/bmj.m461.
  10. Gelsomino F., Barbolini M., Spallanzani A., Pugliese G., Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev.* 2016;51:19–26. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005.
  11. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли: *Практические рекомендации RUSSCO* № 3(2). 2022;(12):401–454.
  12. Yang G., Zheng R.Y., Jin Z.S. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019;145(12):2891–2899. DOI: 10.1007/s00432-019-03053-4.
  13. Lin A., Zhang J., Luo P. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2020;11:2039. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039.
  14. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulkki-Wilson S., Eltahir Z. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197–1203. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.

## Вклад авторов

Наумов С.С., Крахмаль Н.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проведение морфологического и иммуногистохимического исследования. Тарасов М.Н., Тараненко М.И., Колобовникова Ю.В. – набор материала, работа с архивом, анализ литературы. Удут Е.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Вторушин С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

**Наумов Сергей Сергеевич** – врач-патологоанатом, клиники СибГМУ; аспирант, ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, serg.nau2011@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3868-2310>

**Крахмаль Надежда Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, [krakhmal@mail.ru](mailto:krakhmal@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

**Тарасов Михаил Николаевич** – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, [mih.n.tarasov@gmail.com](mailto:mih.n.tarasov@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-3878-2290>

**Тараненко Мария Игоревна** – врач-патологоанатом, отделение общей молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, [doctor.mariya.14@gmail.com](mailto:doctor.mariya.14@gmail.com), <http://orcid.org/0009-0003-9848-8058>

**Удут Елена Владимировна** – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, [lab.cni@ssmu.ru](mailto:lab.cni@ssmu.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6104-4782>

**Колобовникова Юлия Владимировна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, [kolobovnikova.julia@mail.ru](mailto:kolobovnikova.julia@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

**Вторушин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, [wtorushin@ Rambler.ru](mailto:wtorushin@ Rambler.ru), <http://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

(✉) **Наумов Сергей Сергеевич**, e-mail [serg.nau2011@gmail.com](mailto:serg.nau2011@gmail.com)

Поступила в редакцию 05.09.2023;  
одобрена после рецензирования 13.09.2023;  
принята к публикации 14.09.2023