

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Николаев А.А.^{1,2}, Бабкина И.В.¹, Герштейн Е.С.^{1,2}, Алферов А.А.^{1,2}, Делекторская В.В.¹, Мамедли З.З.¹, Кушлинский Н.Е.^{1,2}

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КРИТЕРИЕВ СИСТЕМЫ TNM, УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ, VEGF И ММП-7 ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия;

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ, 127473, Москва, Россия

Представлен анализ отдаленных результатов лечения 88 первичных больных аденокарциномой толстой кишки в различных стадиях опухолевого процесса с учетом критериев системы TNM, сывороточных уровней маркеров ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3, VEGF, ММП-7. В качестве критерия прогноза использовали показатель общей выживаемости, оцененный методом Каплана-Мейера, а также регрессионную многофакторную модель Кокса. Установили, что сывороточные маркеры ИФР-1, ИФРСБ-2 и VEGF наряду со стадией заболевания можно считать статистически значимыми независимыми факторами прогноза общей выживаемости больных колоректальным раком.

Ключевые слова: ИФР; ИФРСБ; VEGF; ММП-7; сывортка крови; колоректальный рак.

Для цитирования: Николаев А.А., Бабкина И.В., Герштейн Е.С., Алферов А.А., Делекторская В.В., Мамедли З.З., Кушлинский Н.Е. Прогностическая значимость инсулиноподобных факторов роста, их транспортных белков, VEGF и ММП-7 в сывортке крови больных колоректальным раком. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (8): 459-464. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-459-464>

Nikolaev A.A.^{1,2}, Babkina I.V.¹, Gershtein E.S.^{1,2}, Alferov A.A.^{1,2}, Delektorskaya V.V.¹, Mamedli Z.Z.¹, Kushlinskii N.E.^{1,2}

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE TNM SYSTEM CRITERIA, SERUM INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS, THEIR TRANSPORT PROTEINS, VEGF AND MMP-7 LEVELS IN COLORECTAL CANCER

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 115478, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127473, Russia

The analysis of long-term results of treatment of 88 primary patients with colon adenocarcinoma at various stages of tumor process is presented, taking into account the TNM system criteria, and serum IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, VEGF, and MMP-7 levels. The overall survival rate assessed by Kaplan-Meier method and Cox multivariate regression model was used as the criterion of prognosis. It was established that IGF-1, IGFBP-2 and VEGF serum levels along with the stage of colorectal cancer might be considered as statistically significant independent predictors of overall survival in patients.

Key words: IGF; IGFBP; VEGF; MMP-7; blood serum; colorectal cancer.

For citation: Nikolaev A.A., Babkina I.V., Gershtein E.S., Alferov A.A., Delektorskaya V.V., Mamedli Z.Z., Kushlinskii N.E. Prognostic significance of the TNM system criteria, levels of serum insulin-like growth factors and their transport proteins, VEGF and MMP-7 in colorectal cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (8): 459-464 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-459-464>

For correspondence: Gershtein Elena Sergeevna, Doctor of Biological Sciences, professor, Laboratory of Clinical Biochemistry; e-mail: biochimia@yandex.ru

Information about authors:

Nikolaev A.A., <http://orcid.org/0000-0002-3898-4127>;
Babkina I.V., <http://orcid.org/0000-0001-9285-3470>;
Gershtein E.S., <http://orcid.org/0000-0002-3321-801X>;
Alferov A.A., <http://orcid.org/0000-0003-3585-5693>;
Delektorskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4550-2069>;
Mamedli Z.Z., <http://orcid.org/0000-0002-9289-1247>;
Kushlinskii N.E., <http://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.05.2021
Accepted 01.06.2021

Введение. В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) считают одной из наиболее распространенных форм опухоли: у мужчин он за-

нимает 2-е место, уступая раку легкого; у женщин – 3-е место после рака молочной железы и злокачественных новообразований кожи. При этом показатели роста за-

Для корреспонденции: Герштейн Елена Сергеевна, д-р биол. наук, проф., лаб. клин. биохимии ФГБУ; e-mail: biochimia@yandex.ru

болеваемости КРР у мужчин выше по сравнению с женщинами [1-2].

Важные данные о роли системы инсулиноподобных факторов роста (ИФР) в канцерогенезе КРР получены на экспериментальных моделях *in vitro*, продемонстрировавших потенциально антиапоптотические и митогенные эффекты ИФР как на нормальных, так и на трансформированных клетках на разных стадиях их развития [3]. Получены данные о том, что ИФР-1 участвует в регуляции экспрессии VEGF – ключевого фактора неангиогенеза в злокачественных опухолях, в том числе и при КРР [4, 5]. J. Folkman [6] показал, что клетки опухоли могут сформировать новообразование, только если они продуцируют факторы ангиогенеза. W.A. Spannuth и соавт. [7] убедительно доказали, что развитие метастазов опухоли связано с наличием рецепторов VEGF, расположенных на поверхности опухолевых клеток, а также с их протеолитической активностью и степенью выраженности неоваскуляризации опухоли. Разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ), ассоциированными с опухолью протеазами, также считают важным механизмом канцерогенеза [8]. Протеазы связаны с ангиогенезом, так как способствуют разрастанию новых сосудов. Кроме того, при опухолевой прогрессии выявлены нарушения в механизмах регуляторных путей, влияющих на деградацию ВКМ, и как следствие, инициирующих экспрессию белков, активно помогающих опухолевой клетке пройти многоэтапный процесс метастазирования [8]. Показано также, что в реализацию первого этапа метастазирования – инвазии – вовлечен и сигнальный путь ИФР.

Ранее нами было выявлено статистически значимое повышение уровней ИФР-1, ИФРСБ-2, VEGF и снижение уровня ИФРСБ-3 в сыворотке крови общей группы больных новообразованиями толстой кишки [10]. При этом не обнаружено взаимосвязи вышеуказанных маркеров с основными клинико-морфологическими характеристиками опухолей.

Цель настоящего исследования – анализ прогностической значимости критериев системы TNM, уровней основных маркеров системы ИФР (ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3), а также VEGF и ММП-7 у больных аденокарциномой толстой кишки.

Материал и методы. В исследование включены 88 больных с впервые выявленным КРР в различных стадиях опухолевого процесса (48 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 24 до 85 лет. Следует отметить, что из 88 больных 25 (28,4%) умерли в сроки от 1,3 до 51,6 мес от начала лечения.

Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. По данными гистологического исследования удаленной опухоли согласно «Международной гистологической классификации опухолей толстой кишки» (ВОЗ, 2013 г.) у всех обследованных пациентов обнаружена аденокарцинома толстой кишки: умеренной (70,3%), высокой (14,1%) и низкой степени дифференцировки (15,6%).

Содержание ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3, VEGF, ММП-7 определяли в образцах сыворотки крови больных КРР до проведения лечения с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа: «IGF-I-ELISA», «IGF-II-ELISA», «IGFBP-1-ELISA», «IGFBP-2-ELISA», «IGFBP-3-ELISA» (Mediagnost[®], Германия), Quantikine[®],

«Human VEGF», Quantikine[®], «Human MMP-7 (total) ELISA» (R&D systems, США) в соответствии с инструкциями производителей.

Статистические методы. При анализе полученных результатов применяли однофакторный и многофакторный дисперсионный анализы. Для расчетов использовали персональный компьютер с операционной системой Windows 7 и прикладными программными пакетами Statistica 7.0, MS Office XP: MS Word и MS Excel. Общую выживаемость больных КРР рассчитывали методом Каплана-Майера с оценкой статистически значимых различий с помощью log-rank теста, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Провели анализ отдаленных результатов лечения 88 больных КРР с учетом критериев системы TNM. Показатели общей выживаемости больных с распространенностью первичной опухоли, соответствующей T1-T2, при 3-летнем периоде наблюдения практически не различались, тогда как в группе пациентов с критерием T3 на данном сроке наблюдения отмечено снижение показателя общей выживаемости примерно на 15%. Существенно худшие показатели общей выживаемости выявлены в группе больных КРР с критерием T4 (медиана срока жизни составила 30,4 мес, 4-летняя выживаемость – 26,0±19,2%) (рис. 1, а, б, в).

Отдаленные результаты лечения больных КРР достоверно ухудшались по мере увеличения показателя N. Так, при отсутствии у пациентов метастазов в региональных лимфоузлах (N0) медиана срока жизни не была достигнута, а 4-летняя выживаемость составила 61,8±12,9%. При выявлении единичных регионарных метастазов (N1) медиана срока жизни составила 44,8 мес, а при множественных метастазах (N2) – 19,7 мес, при этом показатели 4-летней общей выживаемости составили 44,3±14,4% и 28,6±22,6% соответственно (см. рис. 1, а, б, в).

Отдаленные результаты лечения больных КРР статистически значимо ухудшались при выявлении у пациента отдаленных метастазов (M1). Так, медиана длительности жизни не была достигнута при отсутствии отдаленных метастазов и равнялась 15,5 мес при их выявлении. Показатели 4-летней общей выживаемости в вышеуказанных группах составляли 60,0±12,5% и 0% соответственно.

Многофакторный анализ (Proportional hazard (Cox) regression) с включением в модель критериев TNM показал, что длительность общей выживаемости больных КРР определяло наличие отдаленных метастазов (критерий M, $p=0,00001$), тогда как распространенность первичной опухоли (критерий T, $p=0,07$) и метастазы в регионарных лимфоузлах (критерий N, $p=0,4$) в меньшей степени связаны с отдаленными результатами лечения (табл. 1).

Общая выживаемость больных КРР с учетом основных компонентов системы ИФР/ИФРСБ. Для анализа связи отдаленных результатов лечения 88 больных КРР с концентрациями ИФР-1 в сыворотке крови пациенты были разделены на 4 группы, ориентируясь на медиану и квартили показателя: 1) группа – менее 110 нг/мл; 2) группа – от 110 до 159 нг/мл; 3) группа – от 160 до 209 нг/мл; 4) группа – от 210 нг/мл и более. Рассчитали общую выживаемость в 4-х вышеуказанных группах (рис. 2). Наихудшие показатели общей выживаемости

больных КРР выявлены в группе пациентов с низкими уровнями сывороточного ИФР-1 (менее 110 нг/мл; $p=0,019$). Так, показатель 2-летней общей выживаемости

снижался до $59,3 \pm 11,3\%$ (на 30% по сравнению с пациентами с высоким уровнем маркера), а медиана длительности жизни составила 36,6 мес. В группах больных

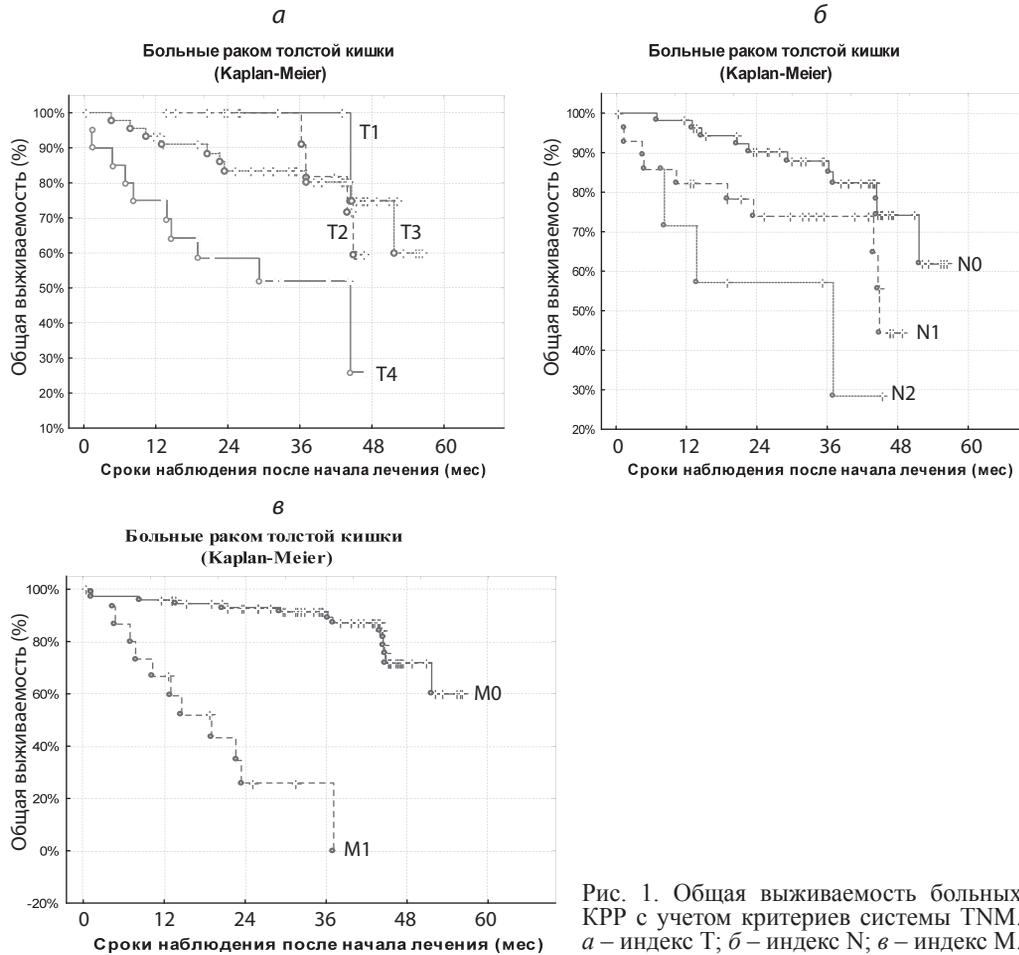


Рис. 1. Общая выживаемость больных КРР с учетом критериев системы TNM. а – индекс Т; б – индекс N; в – индекс М.

Таблица 1

Многофакторный анализ связи критериев системы TNM и уровней ИФР-1, ИФРСБ-2, VEGF с отдаленными результатами лечения больных колоректальным раком

Критерии	Бета	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Критерии системы TNM				
T	0,61±0,34	1,84	3,27	0,071
N	0,24±0,30	1,27	0,67	0,41
M	2,35±0,53	10,45	19,43	0,00001
Критерии системы TNM и сывороточные уровни ИФР-1				
T	0,72±0,38	2,05	3,52	0,06
N	0,46±0,31	1,58	2,24	0,13
M	2,11±0,53	8,31	16,2	<0,0001
ИФР-1 (пороговый уровень 110 нг/мл)	-1,26±0,44	0,29	8,23	0,004
Критерии системы TNM и сывороточные уровни ИФРСБ-2				
T	0,59±0,38	1,8	2,9	0,09
N	0,22±0,22	1,24	0,55	0,46
M	2,09±0,54	8,06	15,0	0,00017
ИФРСБ-2 (пороговый уровень 700 пг/мл)	0,38±0,44	1,46	4,47	0,03
Критерии системы TNM и сывороточные уровни VEGF				
T	0,45±0,32	1,58	1,99	0,16
N	0,27±0,30	1,31	0,82	0,36
M	2,05±0,55	7,78	13,79	0,0002
Уровни VEGF (<600, 600-899, ≥900 пг/мл)	0,48±0,20	1,61	1,61	0,016

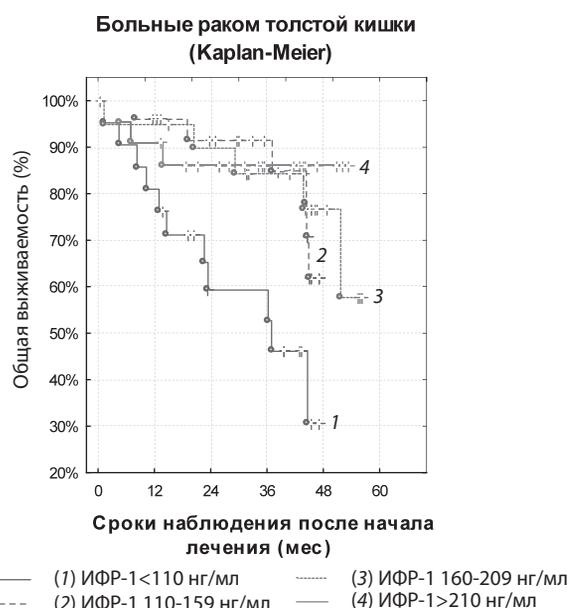


Рис. 2. Общая выживаемость больных колоректальным раком в зависимости от исходных концентраций ИФР-1 в сыворотке крови.

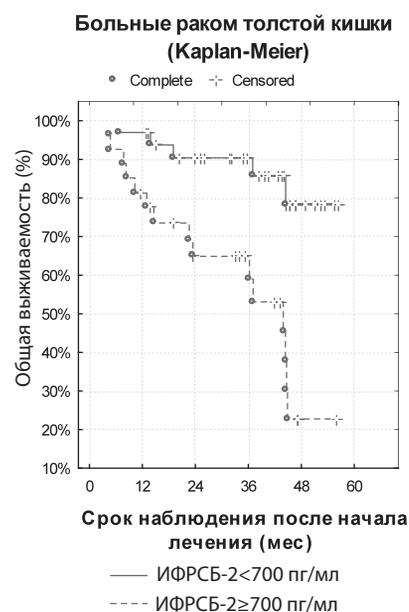


Рис. 3. Общая выживаемость больных КРР с учетом сывороточных уровней ИФРСБ-2.

Таблица 2

Показатели общей выживаемости больных КРР с учетом концентрации ИФРСБ-2 в сыворотке крови

Уровни ИФРСБ-2 (пг/мл)	n	Медиана срока жизни (мес)	Общая выживаемость, %			p
			2-летняя	3-летняя	4-летняя	
<400	15	43,7	85,6±9,5	85,6±9,5	47,5±21,9	0,01
400-699	18	-	94,1±5,7	94,1±5,7	94,1±5,7	
700-999	11	39,6	62,3±15,0	62,3±15,0	15,61±14,0	
≥1000	16	36,9	67,0±12,1	57,5±13,7	31,9±16,2	
<700	33	-	90,4±5,3	64,9±9,5	78,5±9,3	0,0008
≥700	27	39,9	64,9±9,5		22,7±11,0	

Примечание. Здесь и в табл. 3: n – число больных.

КРР с другими исходными значениями сывороточного ИФР-1 различия в показателях общей выживаемости были в пределах статистической ошибки (рис. 3).

Таким образом, ИФР-1 может служить прогностическим фактором у больных КРР с пороговым значением 110 нг/мл ($p=0,0019$; рис. 3). Показатель 3-летней общей выживаемости по этому порогу различался на 56%, а показатель 4-летней общей выживаемости – на 29%. Многофакторный анализ с включением в модель критериев системы TNM и концентрации ИФР-1 в сыворотке крови больных КРР показал, что критерий M и уровни ИФР-1 по порогу 110 нг/мл можно считать статистически значимыми независимыми факторами прогноза общей выживаемости (табл. 1).

Исходные концентрации ИФРСБ-2 в сыворотке крови больных КРР исследованы у 60 больных и разбиты с ориентировкой на квартили и медиану на 4 группы: 1) группа – <400 пг/мл; 2) группа – от 400 до 700 пг/мл; 3) группа – от 700 до 1000 пг/мл; 4) группа – от 1000 пг/мл и более. В этих группах провели сравнительный анализ показателей общей выживаемости (табл. 2). Как следует из данных таблицы 2, показатели общей выживаемости больных КРР с концентрациями ИФРСБ-2 в пределах 700-999 пг/мл и ≥1000 пг/мл были сопоставимы, что позволило разделить больных на 2 группы по

порогу ИФРСБ-2 < и ≥700 пг/мл. Как следует из полученных данных, выживаемость больных с уровнями ИФРСБ-2 ≥700 пг/мл существенно снижалась после 4-х лет наблюдения до 22,7±11,0% (на 55%). Стало быть, исходные концентрации ИФРСБ-2 ≥700 пг/мл в сыворотке крови указывают на неблагоприятный прогноз 4-летней выживаемости больных КРР, а количество таких наблюдений составило 45% (рис. 3).

При многофакторном анализе с включением в модель критериев системы TNM и концентрации ИФРСБ-2 в сыворотке крови показано, что данный маркер статистически значимо связан с отдаленными результатами лечения больных КРР ($p=0,03$) наряду с критерием M ($p=0,0001$; см. табл. 1). Следовательно, пороговый уровень сывороточного ИФРСБ-2 равный 700 пг/мл можно использовать для уточнения прогноза 5-летней общей выживаемости больных КРР.

Многофакторный анализ не выявил статистически значимой связи сывороточных уровней ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 с показателями общей выживаемости у больных КРР.

Следует отметить, что за последние 10 лет исследований системы ИФР/ИФРСБ установлена определенная взаимосвязь между высоким уровнем ИФР-1 в крови и риском развития злокачественных опухолей [11, 12].

У человека ИФР-1 играет значимую роль в развитии рака простаты, поджелудочной железы, головы и шеи, молочной железы, коры надпочечников, желудка, толстой кишки, печени, яичников, эндометрия [13-22]. Однако, клинические и эпидемиологические исследования роли ИФР-сигнального пути в этиопатогенезе КРП носят в значительной степени противоречивый характер. Данные представленного нами исследования выявили, что только ИФР-1 и ИФРСБ-2 можно использовать в оценке прогноза общей выживаемости больных аденокарциномой толстой кишки. При этом, многофакторный анализ не выявил связи других компонентов системы ИФР/ИФРСБ (ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-3) с прогнозом общей выживаемости больных КРП.

Общая выживаемость больных КРП с учетом уровня VEGF. Для анализа связи концентраций сывороточного VEGF у 60 больных КРП с отдаленными результатами лечения концентрации исследованного белка были разбиты на 4 уровня: 1) до 300 пг/мл; 2) 300-599 пг/мл; 3) 600-899 пг/мл и 4) 900 пг/мл и более. Выявлено, что в группе больных с уровнями VEGF в сыворотке крови менее 300 пг/мл общая выживаемость не отличалась от таковой у пациентов с концентрациями VEGF в диапазоне 300-599 пг/мл. Статистически значимое снижение показателей 2-летней общей выживаемости наблюдали в группе больных КРП с концентрацией маркера 600-899 пг/мл (72,9±16,5%) и особенно, в группе пациентов с уровнями VEGF – 900 пг/мл и более (45,5±15,0%). Медианы общей выживаемости в последних двух группах составили 36,7 и 16,5 мес соответственно ($p=0,0016$).

На основании полученных данных, стало возможным объединение больных КРП 1-й и 2-й вышеуказанных групп в одну с общей концентрацией VEGF в сыворотке крови <600 пг/мл. Таким образом, в созданных нами 3-х группах с учетом концентраций VEGF (<600, 600-899, ≥900 пг/мл) показатели 2- и 3-летней общей выживаемости статистически значимо различались ($p=0,0005$; рис. 4).

Многофакторный анализ с включением в модель критериев системы TNM и 3-х уровней сывороточного VEGF (<600 пг/мл, 600-899 пг/мл, ≥900 пг/мл), выявил, что критерий M и уровень VEGF являются статистически значимыми независимыми факторами прогноза общей выживаемости пациентов с КРП (см. табл. 1).

В одной из первых работ основателя теории неоангиогенеза при опухолях J.Folkman [6] убедительно доказал, что опухоль не может развиваться без образования в ней кровеносных сосудов. По мере прогрессирования опухолевого процесса все злокачественные новообразования приобретают ангиогенный фенотип, а ключевым активатором ангиогенеза в них является VEGF [4].

Представленные нами клинические данные указывают на тот факт, что с высокой продукцией VEGF связана распространенность (индекс M, см. табл. 1) опухолевого процесса при КРП. Полученные нами результаты подтверждает исследование W.A.Spannuth и соавт. [7], в котором высокая продукция рецепторов ангиогенеза связана с развитием метастазов. Кроме того, по данным проведенного нами исследования неблагоприятный прогноз общей выживаемости выявлен у больных КРП с высокими сывороточными уровнями VEGF. При этом, в работе J.R.van Beijnum и соавт. [5] показано, что в регуляции экспрессии VEGF принимает активное участие ИФР-1.

Общая выживаемость больных КРП с учетом уровня ММП-7. Проведен анализ общей выживаемости 60 больных КРП с учетом уровня ММП-7 в сыворотке крови. Больных разделили на 4 группы с ориентировкой на квартили и медиану сывороточного уровня ММП-7: 1) менее 4 нг/мл; 2) от 4 до 4,9 нг/мл; 3) от 5 до 6,9 нг/мл; 4) 7 нг/мл и более. В этих группах рассчитали показатели общей выживаемости (табл. 3).

Показатели общей выживаемости во всех группах больных КРП с концентрациями ММП-7 <7 нг/мл были сопоставимы, тогда как в группе пациентов с сывороточным уровнем ММП-7 ≥7 нг/мл – статистически значимо снижались. Однако, многофакторный анализ с

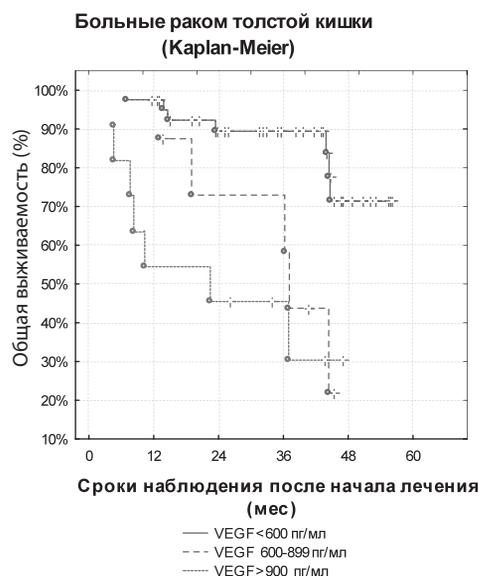


Рис. 4. Общая выживаемость больных КРП с учетом сывороточных уровней VEGF.

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком в зависимости от исходного содержания ММП-7 в сыворотке крови

Уровни ММП-7 (нг/мл)	n	Медиана срока жизни (мес)	Общая выживаемость, %			p
			2-летняя	3-летняя	4-летняя	
<4,0	16	-	86,7±8,8	86,7±8,8	52,0±17,9	0,0028
4,0-4,9	17	-	100	100	70,0±14,5	
5-6,9	13	-	75,3±12,6	75,3±12,6	75,3±12,6	
≥7,0	14	20,0	42,3±15,0	42,3±15,0	28,2±15,3	0,0035
<7,0	46	-	90,4±5,3	90,4±5,3	78,5±9,3	
≥7,0	14	20,0	42,3±15,0	42,3±15,0	28,2±15,3	

включением в модель критериев системы TNM и уровня ММП-7 в сыворотке крови показал, что ММП-7 не является статистически значимым фактором прогноза общей выживаемости больных КРП ($p=0,48$).

D.Hanahan и R.A.Weinberg [8] считают, что ассоциированные с опухолью протеазы, являются важными маркерами канцерогенеза и связаны с разрушением окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса, что способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток в окружающие органы и ткани. Кроме того, продукция протеаз тесно связана с активностью ангиогенеза, что способствует разрастанию новых сосудов и реализации первого этапа метастазирования – инвазии [9], в который вовлечен сигнальный путь ИФР/ИФРСБ. W.A.Spannuth и соавт. [7] убедительно доказали, что развитие метастазов опухоли связано не только со степенью выраженности неоваскуляризации новообразования, но и с их протеолитической активностью. При однофакторном анализе нами выявлено статистически значимое различие в показателях общей выживаемости в группах с «высокими» (<7 нг/мл) и «низкими» (≥ 7 нг/мл) уровнями ММП-7. Однако, многофакторный анализ сывороточных уровней ММП-7 в сочетании с критериями системы TNM не выявил связи данного маркера с прогнозом общей выживаемости у больных КРП.

Подводя итоги анализа отдаленных результатов лечения больных КРП с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания и уровней исследованных биологических маркеров (ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3, VEGF, ММП-7) в сыворотке крови можно сделать следующее заключение. Сывороточные уровни маркеров ИФР-1, ИФРСБ-2 и VEGF наряду со стадией КРП можно рассматривать в качестве статистически значимых независимых факторов прогноза общей выживаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2 – 22 см. REFERENCES)

1. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(5): 578-90.

REFERENCES

1. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Voprosy onkologii*. 2018; 64 (5): 578-90. (in Russian)
2. Moons L., Mariman A., Vermeir P., Colemont L., Clays E., Van Vlierberghe H., Vogelaers D. Sociodemographic factors and strategies in colorectal cancer screening: a narrative review and practical recommendations. *Acta Clin. Belg.* 2020; 75(1): 33-41.
3. Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005; 16(4-5): 407-20.
4. Conn G., Soderman D.D., Schaeffer M.-T., Wile M., Hatcher V.B., Thomas K.A. Purification of a glycoprotein vascular endothelial cell mitogen from a rat glioma-derived cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87(4): 1323-27.
5. van Beijnum J.R., Pieters W., Nowak-Sliwinska P., Griffioen A.W. Insulin-like growth factor axis targeting in cancer and tumour

- angiogenesis – the missing link. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2017; 92(3): 1755-68.
6. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv. Cancer Res.* 1985; 43: 175-230.
7. Spannuth W.A., Nick A.M., Jennings N.B., Armaiz-Pena G.N., Mangala L.S., Danes C.G. et al. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells. *Int. J. Cancer.* 2009; 124(5): 1045-53.
8. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646-74.
9. Duffy M.J., McGowan P.M., Gallagher W.M. Cancer invasion and metastasis: changing views. *J. Pathol.* 2008; 214(3): 283-93.
10. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Nikolaev A.A., Delektorskaya V.V., Korotkova E.A., Dvorova E.K., Kostyleva O.I. Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients with colorectal cancer. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156(5): 684-8.
11. Weiss J.M., Huang W.Y., Rinaldi S., Fears T.R., Chatterjee N., Chia D. et al. IGF-1 and IGFBP-3: Risk of prostate cancer among men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int. J. Cancer.* 2007; 121(10): 2267-73.
12. Douglas J.B., Silverman D.T., Pollack M.N., Tao Y., Soliman A.S., Stolzenberg-Solomon R.Z. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 Molar Ratio and Risk of Pancreatic Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19(9): 2298-2306.
13. Harrison S., Lennon R., Holly J., Higgins J.P.T., Gardner M., Perks C. et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2017; 28(6): 497-528.
14. Gong Y., Zhang B., Liao Y., Tang Y., Mai C., Chen T., Tang H. Serum Insulin-Like Growth Factor Axis and the Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017; 9(4): 394.
15. Zhi X., Lamperska K., Golusinski P., Schork N.J., Luczewski L., Golusinski W., Masternak M.M. Expression levels of insulin-like growth factors 1 and 2 in head and neck squamous cell carcinoma. *Growth Horm. IGF Res.* 2014; 24(4): 137-41.
16. Kalledsøe L., Dragsted L.O., Hansen L., Kyro C., Grønbaek H., Tjønneland A., Olsen A. The insulin-like growth factor family and breast cancer prognosis: A prospective cohort study among postmenopausal women in Denmark. *Growth Horm. IGF Res.* 2019; 44: 33-42.
17. Altieri B., Colao A., Faggiano A. The role of insulin-like growth factor system in the adrenocortical tumors. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44(1): 43-57.
18. Abdel-Rahman O. Insulin-like growth factor pathway aberrations and gastric cancer; evaluation of prognostic significance and assessment of therapeutic potentials. *Med. Oncol.* 2015; 32(1): 431.
19. Simons C.C., Schouten L.J., Godschalk R.W., van Engeland M., van den Brandt P.A., van Schooten F.J., Weijnenberg M.P. Genetic Variants in the Insulin-like Growth Factor Pathway and Colorectal Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study. *Sci Rep.* 2015; 5: 14126.
20. Kuemmerle J.F. Insulin-like growth factors in the gastrointestinal tract and liver. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2012; 41(2): 409-23.
21. Gershtein E.S., Isaeva E.R., Kushlinsky D.N., Korotkova E.A., Ermilova V.D., Laktionov K.P., Adamyan L.V. Insulin-Like Growth Factors (IGF) and IGF-Binding Proteins (IGFBP) in the Serum of Patients with Ovarian Tumors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 160(6): 814-6.
22. Majchrzak-Baczmajska D., Malinowski A. Does IGF-1 play a role in the biology of endometrial cancer? *Ginek. Pol.* 2016; 87(8): 598-604.

Поступила 15.05.21
Принята к печати 01.06.21