



Азовский Даниил Игоревич

**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ
РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Афанасьев Сергей Геннадьевич
 доктор медицинских наук
Спирина Людмила Викторовна

Официальные оппоненты:

Геворкян Юрий Артушевич доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение абдоминальной онкологии №2, заведующий

Гуляева Людмила Федоровна доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», лаборатория молекулярных механизмов канцерогенеза, руководитель

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2026 года в ___-___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук



А.А. Медведева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рак ободочной кишки (РОК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире, поражая преимущественно трудоспособное население (Каприн А.Д. с соавт., 2023; Bray F. et al., 2022). Основным методом лечения остается радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией (АХТ), однако показатели 5-летней выживаемости (70-80 %) остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых подходов (Body A., 2021; Yang L., 2018). Одним из перспективных направлений является применение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ), которая позволяет не только уменьшить объём первичной опухоли и повысить резектабельность, но и воздействовать на скрытые отдалённые очаги до их клинической манифестации. Положительный опыт использования НАХТ при раке прямой кишки, желудка и молочной железы послужил основанием для проведения исследований при раке ободочной кишки. Ряд международных исследований (FOxTROT, PRODIGE 22, OPTICAL) продемонстрировал безопасность и эффективность коротких курсов предоперационной терапии, однако вопросы, касающиеся применения тотальной НАХТ (полный или больший объём химиотерапии на дооперационном этапе), остаются малоизученными (Shuang Liu et al., 2021). Отсутствуют убедительные данные о её влиянии на непосредственные и отдалённые результаты лечения, профиль токсичности, течение послеоперационного периода, а также о возможности прогнозирования ответа опухоли на терапию.

Несмотря на повсеместное внедрение молекулярно-генетических тестов на наличие мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитных повторов ДНК, обосновывающих включение таргетных препаратов в лечении больных с раком ободочной кишки, до сих пор остаётся проблема поиска молекулярных маркеров, позволяющих предсказывать эффективность лечения в случае «дикого типа» и отсутствии драйверных мутаций. В этой связи особую значимость приобретает поиск молекулярных предикторов эффективности НАХТ. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR играет ключевую роль в регуляции пролиферации, апоптоза, инвазии и метастазирования клеток колоректального рака (Narayanankutty A., 2019). Его компоненты рассматриваются как потенциальные мишени для таргетной терапии, однако их прогностическая ценность в контексте предоперационной химиотерапии при РОК изучена недостаточно. В последние годы внимание исследователей привлекает онкопротеин ганкирин, вовлечённый в регуляцию клеточного цикла и взаимодействующий с сигнальными каскадами PI3K/AKT. Показано, что микроРНК-605 способна подавлять экспрессию ганкирина, тем самым влияя на опухолевую прогрессию. Выявление связи между уровнем экспрессии этих молекул и чувствительностью РОК к неоадъювантной терапии открывает возможности для персонализации лечения и улучшения его результатов.

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью разработки и клинической апробации метода комбинированного лечения резектабельного рака ободочной кишки с применением тотальной НАХТ, оценки его эффективности и безопасности, а также поиска молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать ответ опухоли на проводимое лечение.

Степень разработанности темы

В клинической онкологии накоплен значительный положительный опыт применения НАХТ при лечении рака прямой кишки (РПК). В настоящее время предоперационная химиолучевая терапия включена в стандарты лечения РПК в большинстве стран мира. При этом в научном обществе активно обсуждается вопрос о возможности отказа от лучевого компонента комбинированного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки, как метода с сопоставимой эффективностью и существенно меньшей частотой местных нежелательных явлений, которые негативно влияют на течение послеоперационного периода. Так, в исследовании Koizumi M. (2018) были проанализированы результаты комбинированного лечения проксимального РПК, которое включало 6 курсов предоперационной химиотерапии по схеме mFOLFOX-6 и радикальную операцию. При использовании данного способа получены обнадеживающие данные – объективный ответ опухоли достиг 56,7 %, а 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 77,5 %.

С этих позиций, актуальным является разработка и клиническая апробация методов комбинированного лечения больных раком ободочной кишки с применением НАХТ. С недавнего времени в мире этот вопрос стал активно изучаться, и на сегодняшний день проводится ряд клинических исследований по данной теме.

В последние годы значительная роль в онкогенезе отводится ганкирину – белку, впервые идентифицированному в составе 26S протеасомы и впоследствии охарактеризованному как онкоген при целом ряде злокачественных опухолей человек. Функциональная активность ганкирина связана, в частности, с его способностью к посттрансляционной регуляции опухолевых супрессоров. Установлено, что, взаимодействуя с белком ретинобластомы (Rb) и циклин-зависимой киназой 4 (CDK4), ганкирин инициирует фосфорилирование Rb, следствием чего является инактивация данного супрессора и высвобождение транскрипционного фактора E2F, стимулирующего клеточную пролиферацию. Кроме того, согласно современным данным, ганкирин способен модулировать пролиферативную активность клеток за счет стимуляции сигнальных каскадов PI3K/AKT и IL-6/STAT3.

Кроме того, ганкирин может регулироваться микроРНК на посттранскрипционном уровне; недавнее исследование, что miR-605 может напрямую связываться с 3'UTR ганкирина, значительно снижая его экспрессию, а сверхэкспрессия miR-605 подавляет пролиферацию и инвазию клеток путем снижения уровня ганкирина.

Цель исследования

Разработать и оценить эффективность комбинированного лечения рака ободочной кишки с применением тотальной неоадьювантной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Разработать и клинически апробировать новый способ комбинированного лечения больных раком ободочной кишки, включающий тотальную предоперационную химиотерапию и радикальную операцию.
2. Оценить непосредственную эффективность и токсичность предоперационной химиотерапии у больных раком ободочной кишки.

3. Изучить особенности течения периоперационного периода, частоту и характер послеоперационных осложнений у больных раком ободочной кишки, получивших комбинированное лечение.

4. Провести анализ отдаленных результатов комбинированного лечения по разработанному способу.

5. Исследовать экспрессию и взаимосвязь компонентов PI3K/АКТ/mTOR сигнального пути, экспрессию ганкирина и микроРНК-605 в опухолевой ткани больных раком ободочной кишки в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли.

6. Изучить связь экспрессии компонентов PI3K/АКТ/mTOR сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 в ткани опухоли с эффективностью неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки.

Научная новизна

Впервые на основании комплексной оценки непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки обоснована целесообразность проведения тотальной неoadъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX6 (8 циклов) с последующим радикальным хирургическим вмешательством.

По данным сравнительного проспективного исследования проведен анализ профиля токсичности и переносимости предоперационной химиотерапии. Показано, что перенос всего объема полихимиотерапии на предоперационный этап не приводит к увеличению частоты тяжелых нежелательных явлений и не сопровождается более частой потребностью в редукции доз цитостатиков по сравнению со стандартной адъювантной химиотерапией. Общая частота нежелательных явлений в группе НАХТ составила 73 %, в группе АХТ – 87,5 % ($p = 0,2$), частота досрочного прекращения лечения – 3,3 % и 15,6 % соответственно ($p = 0,21$), что свидетельствует о сопоставимом профиле безопасности разработанного метода.

Определены факторы, лимитирующие проведение адъювантной химиотерапии, среди которых доминируют гематологическая токсичность (нейтропения 3 степени – 6,3 %, фебрильная нейтропения – 3,1 %) и декомпенсация коморбидной патологии (3,1 %). В группе неoadъювантной химиотерапии тяжелых (3-4 степени) нежелательных явлений не зарегистрировано, что указывает на благоприятный профиль переносимости предоперационного режима.

Изучены возможности и непосредственные результаты выполнения радикальных операций после 8 курсов неoadъювантной химиотерапии. Доказано, что тотальный режим предоперационного лечения не приводит к увеличению частоты интра- и послеоперационных осложнений: общая частота осложнений (по Clavien–Dindo) в группе неoadъювантной химиотерапии составила 10 %, в группе адъювантной ХТ – 15,7 % ($p = 0,71$), структура осложнений и частота повторных вмешательств были сопоставимы ($p > 0,05$).

Впервые проведена оценка патоморфологического ответа опухоли после 8 курсов неoadъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки. Частота полных патоморфологических регрессий (TRG 1 по Mandard) достигла 10 %, частичных ответов (TRG 1-2) – 26,6 %, явление down-staging зарегистрировано у 33,3 % пациентов. Объективный ответ по критериям RECIST 1.1 (полный + частичный) составил 63,3 %, при

этом прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечено лишь у 6,7 % больных. При морфологической оценке операционного материала во всех случаях в опухолевой ткани выявлены признаки лекарственного патоморфоза.

Впервые проведена сравнительная оценка 2-летних результатов лечения больных резектабельным раком ободочной кишки, получавших неоадьювантную и адьювантную химиотерапию. Показано, что применение предоперационной химиотерапии позволяет статистически значимо улучшить безрецидивную выживаемость (96,6 % против 78,1 %; ОР 6,2; $p = 0,01$) и снизить частоту прогрессирования заболевания в первые два года наблюдения (3,3 % против 21,8 %; $p = 0,047$). Общая 2-летняя выживаемость также была выше в группе неоадьювантной ХТ (96,6 % против 83,3 %), хотя различия не достигли статистической значимости ($p = 0,109$), что требует дальнейшего наблюдения.

Впервые выявлена динамика экспрессии ключевых молекулярных маркеров, ассоциированных с сигнальным каскадом PI3K/AKT/mTOR, у больных резектабельным раком ободочной кишки на фоне тотальной неоадьювантной химиотерапии. Установлено, что эффективность предоперационного лечения сопряжена с разнонаправленными изменениями компонентов данного сигнального пути.

Обоснованы фундаментальные представления о патогенетической роли ганкирина и микроРНК-605 в регуляции опухолевого роста. Показано, что снижение экспрессии ганкирина (в 4,48 раза; $p < 0,05$) и повышение уровня микроРНК-605 (в 2,36 раза; $p < 0,05$) после завершения 8 курсов НАХТ ассоциированы с ответом опухоли на терапию. При этом отсутствие объективного ответа (стабилизация/прогрессирование) коррелировало с более выраженным снижением ганкирина (в 4,0 раза) и резким повышением микроРНК-605 (в 60,3 раза) по сравнению с группой частичной регрессии ($p < 0,05$), а также сопровождалось увеличением экспрессии PDK1 в 249,3 раза и подавлением c-RAF.

Впервые продемонстрирована связь уровня экспрессии ганкирина и микроРНК-605 с клинико-морфологическими параметрами опухоли. Выявлено, что снижение экспрессии ганкирина (в 2,4 раза; $p < 0,05$) и повышение микроРНК-605 (в 2,0 раза; $p < 0,05$) ассоциированы с лимфогенной диссеминацией (критерий mrN1-2) и низкой степенью дифференцировки аденокарциномы (High grade), что указывает на их роль в реализации инвазивного и метастатического потенциала опухоли.

На основании многофакторного анализа разработана математическая модель логистической регрессии, включающая показатели местной (Т) и лимфогенной (N) распространенности опухоли, уровень мРНК ганкирина и микроРНК-605. Модель позволяет с хорошей точностью ($AUC = 0,792$; чувствительность 71,2 %; специфичность 77,4 %) прогнозировать объективный ответ на неоадьювантную химиотерапию, что открывает возможности для персонализации лечения больных раком ободочной кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволяют оптимизировать подходы к комбинированному лечению больных резектабельным РОК путем обоснования целесообразности проведения тотальной НАХТ. Показано, что данная стратегия обеспечивает высокую частоту завершения лечения (96,7 %), сопоставимый с АХТ профиль безопасности и достоверно лучшие показатели безрецидивной выживаемости.

Продemonстрировано, что наличие субкомпенсированного стеноза не является противопоказанием к НАХТ при условии выполнения превентивной декомпрессивной колостомии.

Обоснована патогенетическая роль PI3K/AKT/mTOR сигнального пути и ганкирина в регуляции чувствительности опухолевых клеток к терапии. Выявленные маркеры могут служить дополнительными критериями для прогнозирования ответа на лечение.

Разработанная прогностическая модель позволяет с хорошей точностью индивидуализировать выбор тактики лечения у больных РОК.

Методология и методы исследования

Работа является одноцентровым нерандомизированным исследованием с проспективным формированием основной группы и ретроспективным набором контроля. В исследование включено 62 пациента с морфологически верифицированной аденокарциномой ободочной кишки II–III стадии (T3-4N0-2M0), получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2020–2025 гг.

Пациенты распределены на две группы:

- I группа (основная, $n = 30$): тотальная НАХТ (8 курсов FOLFOX6) → радикальная операция + лимфодиссекция D3.
- II группа (контрольная, $n = 32$): радикальная операция + лимфодиссекция D3 → адьювантная ХТ (12 курсов FOLFOX6).

Группы сопоставимы по полу, возрасту, локализации, стадии и гистотипу опухоли ($p > 0,05$). Проведен анализ токсичности (NCI-CTCAE v5.0), хирургических осложнений (Clavien–Dindo), патоморфологического ответа (Mandard), общей и безрецидивной 2-летней выживаемости (Kaplan–Meier, log-rank test). Методом ПЦР-РВ изучена экспрессия компонентов PI3K/AKT/mTOR пути, ганкирина и микроРНК-605 в опухолевой ткани.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комбинированное лечение рака ободочной кишки с применением тотальной неоадьювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 обеспечивает высокую частоту полных и частичных регрессий первичной опухоли, обладает контролируемой токсичностью и не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода.
2. Применение неоадьювантной химиотерапии в алгоритме комбинированного лечения значимо увеличивает показатели двухлетней безрецидивной выживаемости.
3. Экспрессия микроРНК-605 и ганкирина ассоциирована с лимфогенной распространённостью опухоли и степенью ее дифференцировки, определяя объективный ответ опухоли на лечение.
4. Дополнительными прогностическими факторами непосредственной эффективности тотальной неоадьювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки являются экспрессия ганкирина и микроРНК-605. Снижение экспрессии ганкирина и повышение микроРНК 605 на фоне подавления с RAF и роста мРНК PDK1 ассоциированы со снижением клинической эффективности лечения.

Степень достоверности результатов

Высокая достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала клинических исследований, а также использованием методов статистического анализа, соответствующих поставленным задачам.

Апробация материалов диссертации

Результаты диссертационного исследования изложены и обсуждены на XX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (г. Томск, 25-28 апреля 2023 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения онкологии: проблемы и перспективы» (г. Барнаул, 6-8 июня 2024 г.), на XIII российском Конгрессе по колоректальному раку (г. Москва, 28-30 ноября 2024 г.), на V Юбилейном онкологическом онлайн-марафоне «Онлайн осень», (28-29 ноября 2024 г.), на X съезде медицинских работников онкологической службы Томской области (г. Томск, 6 декабря 2024 г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Разработанные в ходе выполнения диссертационной работы методические подходы, сформулированные положения и практические рекомендации активно используются в образовательном процессе при подготовке студентов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного учреждения Высшего образования Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследования п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» и научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, направлению исследования п. 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний».

Личный вклад автора

Автором проведен отбор пациентов для исследования, сформирована клиническая база данных и осуществлен комплексный анализ медицинской документации. Диссертант активно участвовал на всех этапах клинического исследования: курация больных на этапах предоперационного лечения, в выполнении хирургических вмешательств (под контролем научного руководителя), послеоперационном ведении пациентов и долгосрочном мониторинге для оценки отдаленных результатов. Самостоятельно выполнена обработка полученных результатов, проведен статистический анализ, подготовлены статьи, тезисы докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах и включает введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами. Список литературы содержит 143 источника, из которых 9 отечественных, 134 зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена как одноцентровое нерандомизированное исследование с проспективным формированием основной группы и ретроспективным набором контрольной. В исследование включены 62 пациента с морфологически верифицированной аденокарциномой ободочной кишки II-III стадии (T3-4N0-2M0), получавших специализированное лечение в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2020 по 2025 год.

Пациенты распределены на две группы. В I группу (основная, $n = 30$) вошли больные, которым на первом этапе проведена тотальная неоадьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX6 (8 курсов), с последующей радикальной операцией и лимфодиссекцией D3. II группа (контрольная, $n = 32$) сформирована ретроспективно из пациентов, которым на первом этапе выполнено радикальное хирургическое вмешательство с лимфодиссекцией D3, а затем проведено 12 курсов адьювантной химиотерапии по аналогичной схеме. Группы сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли, степени дифференцировки и распространенности процесса ($p > 0,05$).

Критериями включения являлись: морфологически подтвержденный рак ободочной кишки T3-4N0-2M0, отсутствие предшествующего специального лечения, возраст не старше 70 лет, удовлетворительное общее состояние (ECOG 0-1).

Критерии исключения: наличие отдаленных метастазов, декомпенсированный опухолевый стеноз, кровотечение или перфорация опухоли, микросателлитная нестабильность (MSI-H), тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации, отказ пациента от лечения.

Токсичность химиотерапии оценивали по шкале NCI-CTCAE v5.0, хирургические осложнения классифицировали по Clavien–Dindo. Эффективность неоадьювантной терапии определяли по критериям RECIST 1.1 (после 4 и 8 курсов) и по степени лечебного патоморфоза с использованием шкалы Mandard (TRG 1-5). Отдаленные результаты анализировали по показателям 2-летней общей и безрецидивной выживаемости, построенным методом Каплана-Майера; сравнение кривых выполняли с помощью log-rank теста.

В ходе работы исследовали парные образцы (опухолевую и визуально неизмененную ткань), отобранные на этапе эндоскопического исследования и последующих хирургических вмешательств. Условно интактная ткань забиралась на расстоянии не менее 1 см от видимого края новообразования. Молекулярно-биологическое исследование включало изучение экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути (4EBP1, AKT, c-RAF, GSK-3 β , 70S6K, mTOR, PDK1, PTEN), ганкирина и микроРНК-605 в опухолевой ткани. Исследование уровня транскрипции генов, ассоциированных с сигнальным каскадом AKT/m-TOR, а также гена PSMD10 (ганкирин), выполняли методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией и детекцией в реальном времени.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и GraphPad Prism 10. Для сравнения качественных признаков применяли

точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона, количественных – критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для связанных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Ниже представлен дизайн исследования (рисунок 1).

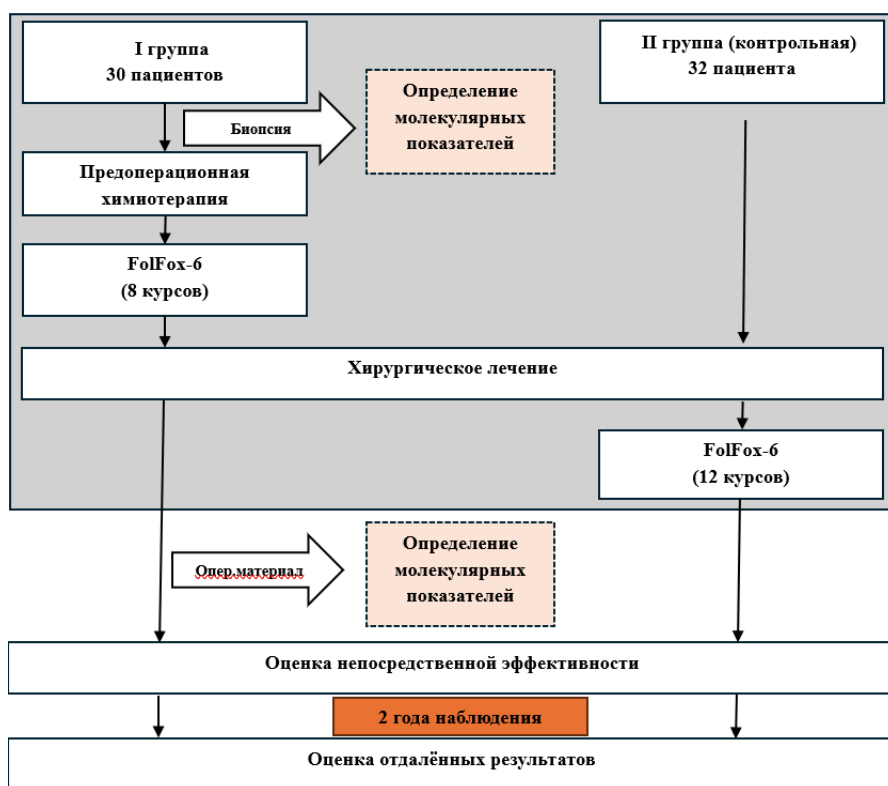


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам до начала лечения выполняли комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее физикальный осмотр, общеклинические и биохимические анализы крови, коагулограмму, определение онкомаркеров (РЭА, СА 19-9), электрокардиографию. Инструментальная диагностика включала видеокколоноскопию с биопсией опухоли, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию или спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, спиральную компьютерную томографию брюшной полости и магнитно-резонансную томографию малого таза с внутривенным контрастированием. Морфологическая верификация осуществлялась путем гистологического исследования биопсийного и операционного материала с окраской гематоксилином и эозином. Обязательным этапом предоперационной подготовки являлась диагностическая лапароскопия, направленная на исключение диссеминации процесса. У пациентов с субкомпенсированным опухолевым стенозом данное вмешательство дополнялось формированием разгрузочной колостомы проксимальнее уровня обтурации, что позволило реализовать полный курс неoadьювантной терапии без риска развития острой кишечной непроходимости.

На этапах комбинированного лечения и в ходе динамического наблюдения (первый год – каждые 3 месяца, второй год – каждые 6 месяцев) выполняли контрольные исследования: колоноскопию, КТ/МРТ, УЗИ для оценки эффективности терапии и своевременного выявления рецидивов и метастазов.

Результаты исследования

Токсичность и переносимость химиотерапии

Запланированный объём терапии в группе неoadъювантной химиотерапии (8 курсов FOLFOX6) выполнен у 29 из 30 пациентов (96,7 %). В одном наблюдении (3,3 %) лечение прекращено после 4 циклов из-за развития полинейропатии III степени. Медиана продолжительности лечения в группе НАХТ составила 15,7 недель. В контрольной группе полный курс адъювантной химиотерапии (12 курсов) завершён у 28 из 32 больных (87,5 %; $p = 0,35$). Причинами досрочного прекращения в группе АХТ явились декомпенсация сопутствующей патологии (3,1 %) и непереносимость терапии вследствие токсичности (15,6 %). Медиана длительности лечения – 21,7 недель.

Общая частота нежелательных явлений в группе НАХТ составила 73 % (22/30), в группе АХТ – 87,5 % (28/32) ($p = 0,2$). В структуре гематологической токсичности преобладала нейтропения: в группе НАХТ – у 53,3 % (16/30), в группе АХТ – у 65,7 % (21/32) ($p = 0,44$). Нейтропения III степени и фебрильная нейтропения зарегистрированы исключительно в группе АХТ – у 6,3 % (2/32) и 3,1 % (1/32) соответственно. Анемия I–II степени отмечена у 50 % (15/30) и 46,9 % (15/32) пациентов ($p = 0,8$). Тромбоцитопения I–II степени выявлена у 16,7 % (5/30) и 21,9 % (7/32) ($p = 0,75$) (таблица 1).

Таблица 1 – Частота и выраженность гематологической токсичности у больных раком ободочной кишки в зависимости от способа проведенной химиотерапии

Вид токсичности	Сравниваемые группы больных		p
	Неoadъювантная ХТ (n = 30)	Адъювантная ХТ (n = 32)	
Нейтропения, все степени	16 (53,3 %)	21 (65,7 %)	0,44
Нейтропения I степени	13 (43,3 %)	15 (46,9 %)	0,78
Нейтропения II степени	3 (10 %)	4 (12,5 %)	>0,99
Нейтропения III степени	0 (0 %)	2 (6,3 %)	0,49
Фебрильная нейтропения	0 (0 %)	1 (3,1 %)	>0,99
Тромбоцитопения I-II степени	5 (16,7 %)	7 (21,9 %)	0,75
Анемия I-II степени	15 (50 %)	15 (46,9 %)	0,8
ВСЕГО	22 (73 %)	28 (87,5 %)	0,2

В спектре негематологической токсичности в группе АХТ чаще встречались тошнота (43,8 % против 33,4 %; $p = 0,44$), рвота (37,5 % против 26,6 %; $p = 0,42$) и диарея (46,9 % против 26,7 %; $p = 0,11$). Диарея III–IV степени имела место только в группе АХТ – у 6,3 % (2/32). Полинейропатия в группе НАХТ отмечена у одного пациента (3,3 %, III степень), в группе АХТ – у 5 больных (15,6 %, I–II степень) ($p = 0,2$). Ладонно-подошвенный синдром наблюдался у 3,3 % (1/30) и 12,5 % (4/32) соответственно ($p = 0,35$). Гепатотоксичность I–II степени зафиксирована у 10 % (3/30) в основной группе и у 15,6 % (5/32) в контрольной, гепатотоксичность III степени – у одного пациента (3,1 %) в группе АХТ. Астения отмечена у 33,3 % (10/30) и 43,8 % (14/32) ($p = 0,42$), тромбозы – у 6,7 % (2/30) и 12,5 % (4/32) ($p = 0,67$).

Редукция доз цитостатиков потребовалась 25 % (8/32) пациентов группы АХТ; в группе НАХТ редукция не проводилась. Таким образом, частота редукции доз цитостатиков в группе НАХТ была значимо ниже, чем в группе АХТ ($p = 0,005$). Частота

досрочного прекращения лечения из-за токсичности в группе НАХТ составила 3,3 % (1/30), в группе АХТ – 15,6 % (5/32) ($p = 0,21$) (таблица 2).

Таблица 2 – Профиль негематологической токсичности у больных раком ободочной кишки в зависимости от способа проведенной химиотерапии

Вид токсичности	Сравниваемые группы больных		p
	Неoadъювантная ХТ (n = 30)	Адъювантная ХТ (n = 32)	
Тошнота	10 (33,4 %)	14 (43,8 %)	0,44
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	0 (0 %)	
Рвота	8 (26,6 %)	12 (37,5 %)	0,42
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	0 (0 %)	
Диарея	8 (26,7 %)	15 (46,9 %)	0,11
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	2 (6,3 %)	
Полинейропатия	1 (3,3 %)	5 (15,6 %)	0,2
в т.ч. 3-4 степени	1 (3,3 %)	0 (0 %)	
ЛПС	1 (3,3 %)	4 (12,5 %)	0,35
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	0 (0 %)	
Гепатотоксичность	3 (10 %)	6 (18,8 %)	0,48
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	1 (3,1 %)	
Астения	10 (33,3 %)	14 (43,8 %)	0,42
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	0 (0 %)	
Тромбозы	2 (6,7 %)	4 (12,5 %)	0,67
в т.ч. 3-4 степени	0 (0 %)	0 (0 %)	

Хирургический этап комбинированного лечения

Всем пациентам обеих групп выполнены радикальные операции в объеме R0. В группе НАХТ лапароскопические вмешательства выполнены у 83,3 % (25/30), лапаротомия или конверсия потребовались у 16,7 % (5/30); в группе АХТ – у 81,2 % (26/32) и 18,7 % (6/32) соответственно ($p = 0,57$). Комбинированные резекции (с удалением сегмента тонкой кишки) выполнены у 6,7 % (2/30) в группе НАХТ и у 15,6 % (5/32) в группе АХТ ($p = 0,42$). Протективные колостомы, сформированные до основного вмешательства (при исходном субкомпенсированном стенозе), имели 30 % (9/30) пациентов группы НАХТ и 21,8 % (7/32) группы АХТ ($p = 0,6$).

Общая частота послеоперационных осложнений в группах НАХТ и АХТ составила 10,0 % (3/30) и 15,7 % (5/32) соответственно ($p = 0,71$) (таблица 3). Осложнения I степени (по Clavien–Dindo) отмечены только в группе АХТ – у 9,4 % (3/32). Осложнения IIIВ степени (потребовавшие релапаротомии) зафиксированы у 10,0 % (3/30) в основной группе и у 6,3 % (2/32) в контрольной ($p = 0,66$).

Таблица 3 – Частота послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Категория осложнений по классификации Clavien-Dindo	Сравниваемые группы больных		p
	Неoadъювантная ХТ (n = 30)	Адъювантная ХТ (n = 32)	
I	0	3 (9,4%)	0,24
II	0	0	-
IIIА	0	0	-
IIIВ	3 (10,0 %)	2 (6,3 %)	0,66

Категория осложнений по классификации Clavien-Dindo	Сравниваемые группы больных		p
	Неoadъювантная ХТ (n = 30)	Адъювантная ХТ (n = 32)	
IVA	0	0	-
IVB	0	0	-
V	0	0	-
Все осложнения	3 (10,0 %)	5 (15,7 %)	0,71

Причинами повторных вмешательств в группе НАХТ были острая спаечная тонкокишечная непроходимость (6,7 %; 2/30) и несостоятельность толсто-толстокишечного анастомоза (3,3 %; 1/30); в группе АХТ – несостоятельность анастомоза (3,1 %; 1/32) и непроходимость (3,1 %; 1/32). Воспалительные изменения послеоперационной раны, потребовавшие санации, наблюдались у 9,4 % (3/32) больных контрольной группы (таблица 4). Летальных исходов не зарегистрировано.

Таблица 4 – Характеристика хирургических осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	Сравниваемые группы больных		p
	Неoadъювантная ХТ (n = 30)	Адъювантная ХТ (n = 32)	
Воспалительные изменения операционной раны	0	3 (9,4 %)	0,24
Осложнения, потребовавшие релапаротомии	3 (10 %)	2 (6,3 %)	0,66
Кишечная непроходимость	2 (6,7 %)	1 (3,1 %)	0,59
Несостоятельность анастомоза	1 (3,3 %)	1 (3,1 %)	>0,99

Непосредственная эффективность неoadъювантной химиотерапии

После завершения 8 курсов НАХТ объективный ответ по критериям RECIST 1.1 достигнут у 63,3 % больных: полная регрессия – у 3,3 % (1/30), частичная – у 60,0 % (18/30). Стабилизация заболевания зарегистрирована у 30,0 % (9/30), прогрессирование – у 6,7 % (2/30) (рисунок 2).

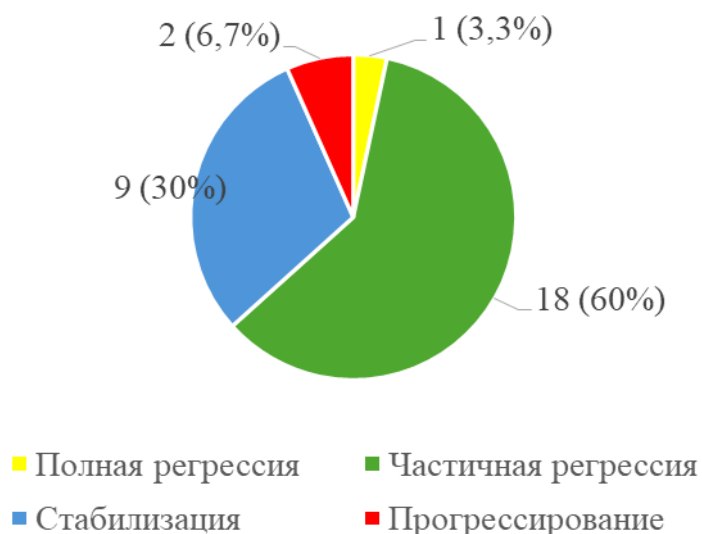


Рисунок 2 – Частота объективных ответов опухоли (на основании критериев RECIST)

При патоморфологическом исследовании операционного материала полный патоморфологический ответ (TRG 1 по Mandard) выявлен у 10 % (3/30) пациентов. Частота клинически значимого ответа (TRG 1–2) составила 26,6 % (8/30), в том числе TRG 2 – у 16,6 % (5/30). Распределение по остальным степеням: TRG 3 – 16,6 % (5/30), TRG 4 – 46,6 % (14/30), TRG 5 – 10 % (3/30). Явление down-staging (снижение стадии опухолевого процесса после лечения) отмечено у 10 из 30 пациентов (33,3 %) (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная оценка распространённости опухоли до начала НАХТ и по данным патоморфологического исследования операционного материала

Стадия, mrTNM		Количество больных
II A	mrT3bN0M0	10 (33,3 %)
II B	mrT4a-bN0M0	2 (6,7 %)
III B	mrT3-4aN1M0	14 (46,7 %)
III C	mrT4a-bN1-2M0	4 (13,4 %)
Стадия, ypTNM	Количество больных	Стадия, ypTNM
0-I	ypT0-2N0M0	7 (23,3 %)
II A	ypT3N0M0	10 (33,3 %)
II B	ypT4aN0M0	5 (16,6 %)
III B	ypT3-4aN1M0	6 (20 %)
III C	ypT4a-bN1-2M0	2 (6,7 %)
Частота снижения стадии процесса после операции (сTNM > ypTNM)		10/30 (33,3 %)

Отдалённые результаты комбинированного лечения

Медиана наблюдения в основной группе составила 26,2 мес. (от 24,1 до 30,1 мес.), в контрольной – 25,7 мес. (от 24,6 до 32,1 мес.). За двухлетний период наблюдения местные рецидивы в группе НАХТ не зарегистрированы, в группе АХТ они возникли у 9,3 % (3/32) ($p = 0,249$). Отдалённые метастазы выявлены у 3,3 % (1/30) в основной группе и у 12,5 % (4/32) в контрольной. В структуре прогрессирования в группе АХТ преобладали метастазы в печень (6,25 %; 2/32) и перитонеальный канцероматоз (6,25 %; 2/32) (таблица 6)

Общее число случаев прогрессирования заболевания за 2 года наблюдения в группе НАХТ составило 3,3 % (1/30), в группе АХТ – 21,8 % (7/32) ($p = 0,047$). Умерли от прогрессирования 3,3 % (1/30) пациентов основной группы и 15,6 % (5/32) контрольной ($p = 0,19$).

Таблица 6 – Частота возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов в сравниваемых группах в первые два года наблюдения

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 32)
Местные рецидивы	0 (0 %)	3 (9,3 %)
Отдаленные метастазы	1 (3,3 %)	4 (12,5 %)
Метастазы в печень	1 (3,3 %)	2 (6,25 %)

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 32)
Перитонеальный канцероматоз	0 (0 %)	2 (6,25 %)
Все случаи прогрессирования заболевания	1 (3,3 %)*	7 (21,8 %)
Умерли от прогрессирования заболевания к исходу 2-го года наблюдения	1 (3,3 %)**	5 (15,6 %)

Примечания:
1 * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p = 0,047$);
2 ** – статистически не значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p = 0,19$).

Показатель двухлетней безрецидивной выживаемости в группе НАХТ был значимо выше – 96,6 % против 78,1 % в группе АХТ (1ё 6,2; 95 % ДИ 1,42-27,4; $p = 0,01$) (рисунок 3).

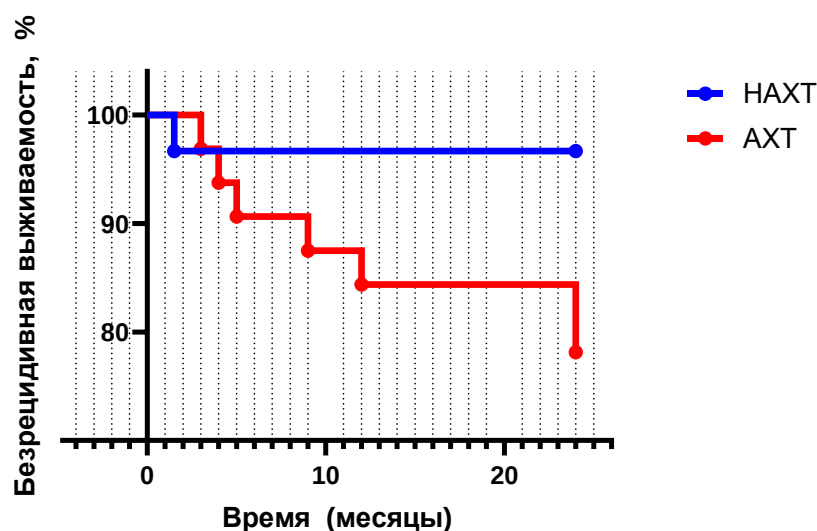


Рисунок 3 – Двухлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от метода комбинированного лечения

Двухлетняя общая выживаемость составила 96,6 % и 83,3 % соответственно (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,2-20,8; $p = 0,11$) (рисунок 4).

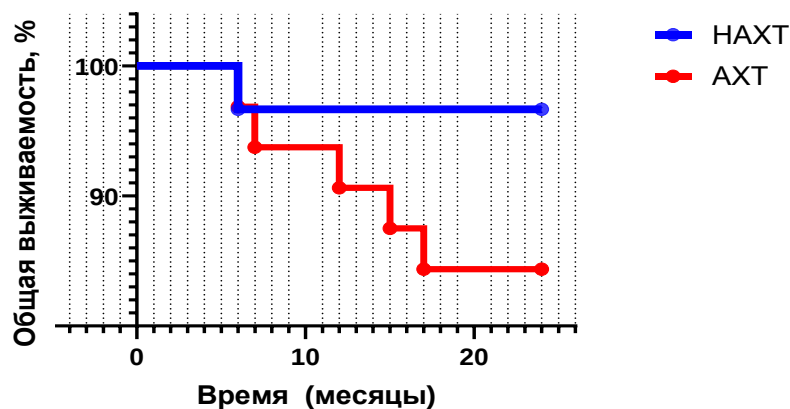


Рисунок 4 – Двухлетняя общая выживаемость в зависимости от метода комбинированного лечения

Экспрессия компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути в опухоли

При анализе в зависимости от распространённости процесса выявлено волнообразное изменение уровней мРНК GSK-3 β , 70S6K и mTOR. Максимальные значения этих показателей отмечены при стадии mrT4a-bN0M0 – увеличение в 5,0, 4,3 и 17,9 раза соответственно по сравнению со стадией mrT3N0M0 ($p < 0,05$). При дальнейшем прогрессировании (mrT3-4bN1-2M0) экспрессия снижалась в 3,7, 4,2 и 11,9 раза ($p < 0,05$) (рисунок 5).

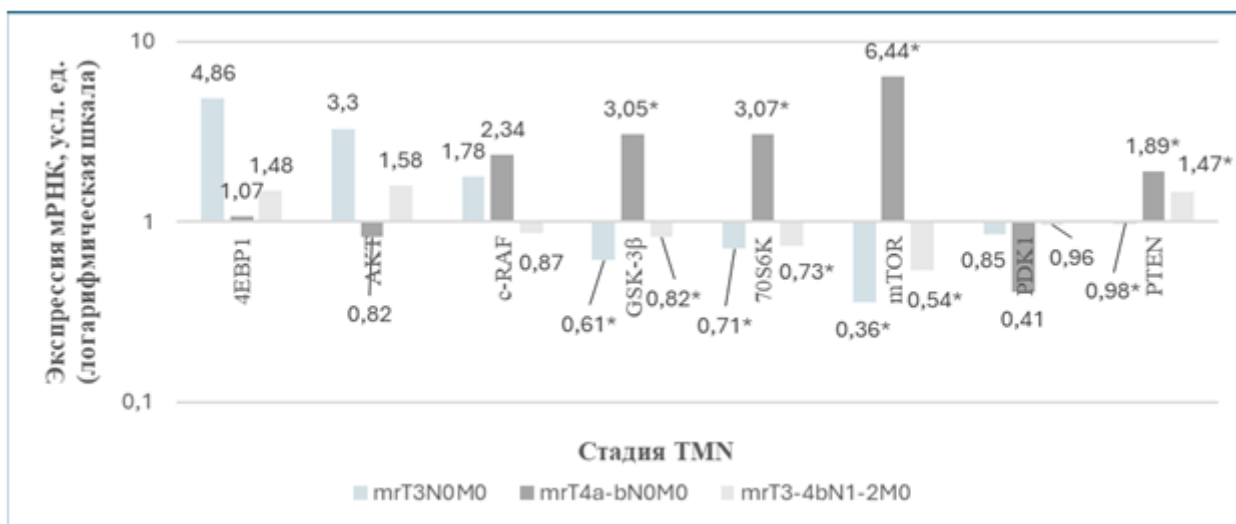


Рисунок 5 – Экспрессия компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути в зависимости от распространённости первичной опухоли у больных, получавших НАХТ

Примечание - * – при межгрупповом сравнении различия статистически значимые: Kruskal-Wallis test: $p < 0,05$; Median Test, Chi-Square: $p < 0,05$.

При оценке лимфогенной диссеминации установлено, что у больных с поражением регионарных лимфоузлов первого порядка (mrN1) экспрессия 70S6K, PTEN, GSK-3 β и mTOR увеличивалась в 1,7, 1,7, 1,3 и 6,46 раза по сравнению с mrN0, а при mrN2 – резко снижалась ($p < 0,05$).

Вероятно, на ранних стадиях (mrT3N0M0) активация сигнального каскада стимулирует рост опухоли, что приводит к повышению экспрессии GSK-3 β , 70S6-киназы, mTOR, а также их основного ингибитора PTEN. При увеличении до mrT4a-bN0M0 и появлении регионарных метастазов интенсивность сигналинга может временно снижаться из-за истощения клеточных ресурсов при быстром росте опухоли и развития метастазирования, сопровождаемого активацией механизмов апоптоза или клеточного старения, а также изменением баланса между про- и антипролиферативными сигналами и развитием резистентности к терапии (Niu X., et al., 2024).

Экспрессия ганкирина и микроРНК-605

Уровень мРНК ганкирина в опухолевой ткани был значимо ниже при местнораспространённых опухолях (T4a-b) по сравнению с T3 (0,66 против 6,96 усл. ед.; $p < 0,05$). При наличии регионарных метастазов (N1-2) экспрессия ганкирина снижалась в 2,4 раза ($p < 0,05$), а в низкодифференцированных аденокарциномах (High grade) – в 12,6

раза ($p < 0,05$) по сравнению с умеренно- и высокодифференцированными. Экспрессия микроРНК-605, напротив, возрастала при лимфогенной диссеминации (в 2,0 раза; $p < 0,05$) и в низкодифференцированных опухолях (в 12,1 раза; $p < 0,05$) (рисунок 6).

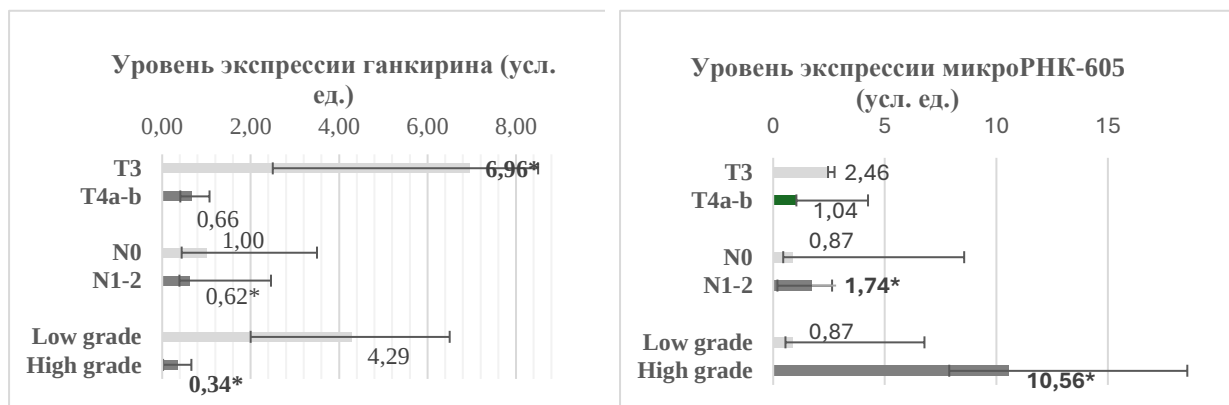


Рисунок 6 – Экспрессия ганкирина и микроРНК-605 в ткани первичной опухоли у больных раком ободочной кишки, получавших неoadъювантную химиотерапию

Примечание – * – различия статистически значимые между сравниваемыми подгруппами больных раком ободочной кишки ($p < 0,05$).

В проведенном исследовании не был выявлен корреляционной ассоциации между экспрессией ганкирина и микроРНК-605 ($r = 0.19$, $p = 0.37$), что объясняется влиянием компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального каскада. Данные корреляционного анализа подтверждают выявленные факты. Выявлены умеренные связи между экспрессией GSK-3 β ($r = 0.39$; $p = 0.01$), mTOR ($r = 0.40$; $p = 0.009$) и экспрессией микроРНК-605. Кроме того, при оценке взаимосвязи с компонентами AKT/mTOR пути показано, что у пациентов с высокой экспрессией ганкирина ($>1,0$ усл. ед.) уровень мРНК 70S6K был в 3,2 раза выше, чем в группе с низкой экспрессией ($p < 0,05$).

Биологические эффекты взаимодействия исследуемых молекул могут быть обусловлены несколькими ключевыми механизмами. Ключевым из них является модуляция клеточного цикла и пролиферативной активности опухолевых клеток, которые играют центральную роль в прогрессировании опухолей (Guo X., et al, 2020). Кроме того, регуляция синтеза белка через PI3K/AKT/mTOR-сигнальный каскад и его ключевую киназу mTOR имеет значимую роль в модификации опухолевого роста и метаболизма (Deng L., et al. 2019). Субстратом данной киназы является 70S6-киназа, которая участвует в синтезе рибосом и способствует увеличению синтеза белка. При этом взаимодействие между ганкирином и другими компонентами сигнального пути может оказывать дополнительные эффекты на клеточный рост и метаболизм, что требует дальнейшего изучения.

Динамика молекулярных показателей на фоне НАХТ и связь с ответом

После завершения 8 курсов НАХТ зафиксировано статистически значимое снижение экспрессии ганкирина в 4,48 раза ($p < 0,05$) и повышение уровня микроРНК-605 в 2,36 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Среди компонентов

PI3K/AKT/mTOR пути значимо (в 2,6 раза) увеличилась экспрессия 4EBP1 ($p < 0,05$) (рисунок 7).

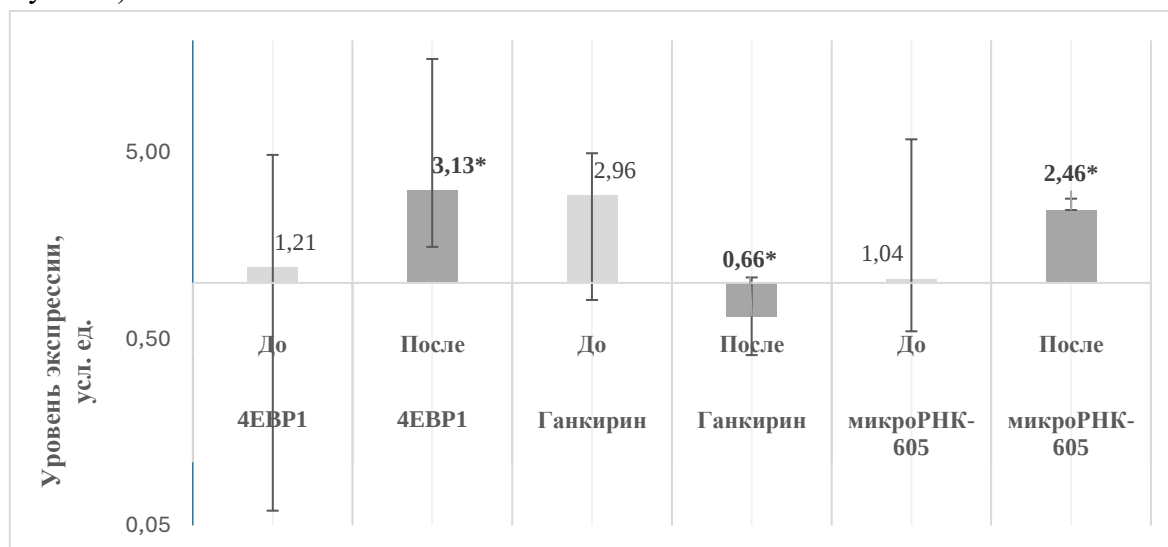


Рисунок 7 – Экспрессия мРНК 4EBP1, ганкирина и микроРНК-605 в ткани опухоли у больных раком ободочной кишки до и после неoadъювантной химиотерапии

Примечание – * – различия статистически значимые по сравнению с уровнем показателя до лечения ($p < 0,05$).

При анализе в зависимости от эффективности лечения выявлено, что у пациентов с отсутствием объективного ответа (стабилизация + прогрессирование) снижение экспрессии ганкирина было более выраженным (в 4,0 раза), а рост микроРНК-605 – в 60,3 раза по сравнению с группой частичной регрессии ($p < 0,05$). В этой же подгруппе отмечено увеличение экспрессии PDK1 в 249,3 раза и подавление c-RAF в 3,3 раза ($p < 0,05$) (рисунок 8). Различий в уровнях других исследованных маркеров не получено.

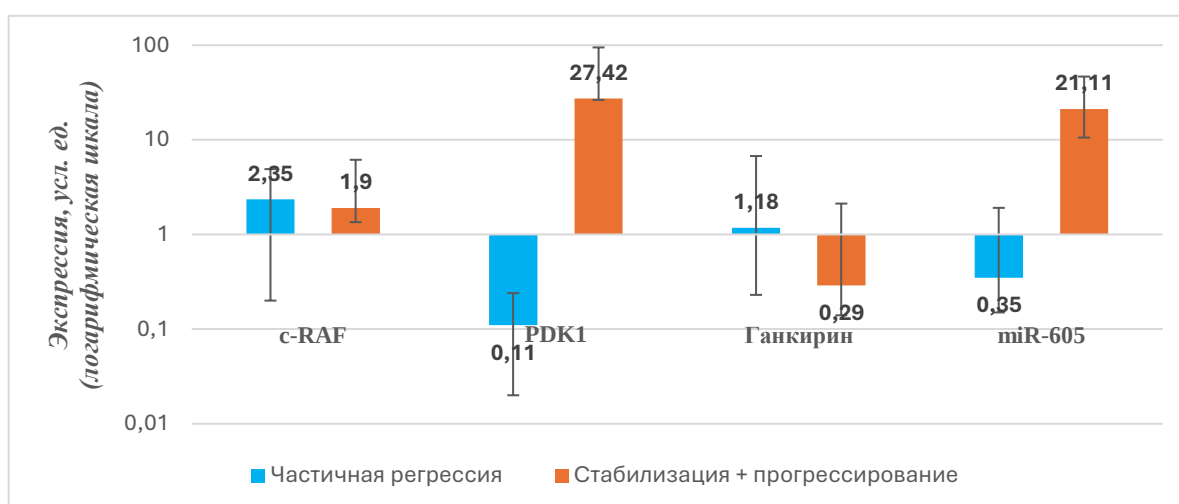


Рисунок 8 – Изменение экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 в зависимости от непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с группой больных раком ободочной кишки с частичной регрессией первичной опухоли ($p < 0,05$).

Рост экспрессии ингибитора транскрипции 4EBP1 в опухоли происходил после проведенного лечения. При этом в зависимости от ответа опухоли на лечение происходило изменение экспрессии активатора АКТ – PDK1 и c-RAF, ассоциированного с MAPK сигнальным каскадом. В случае стабилизации и прогрессирования отмечены противоположные изменения экспрессии маркеров, в частности рост экспрессии PDK1 происходил со снижением экспрессии c-RAF. Представленные данные свидетельствуют о значимости активации PI3K/АКТ/mTOR сигнального пути со снижением ответа опухоли на лечение.

Прогнозирование объективного ответа на НАХТ

На основе многофакторного логистического регрессионного анализа создана математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность достижения частичной регрессии опухоли.

$$F(X_1, X_2) = b_0 + b_1 \times B + b_2 \times C + b_3 \times X_1 + b_4 \times X_2, \quad (1)$$

где коэффициенты регрессионной функции:

$$b_0 = -1,567 \text{ – константа; } b_1 = 0,678; b_2 = -0,345; b_3 = 0,892; b_4 = -0,567;$$

B – местная распространенность опухоли (критерий T; равный 1 при T1, 2 - при T2, 3 – при T3); C – лимфогенная распространенность опухоли (критерий N, равная 0 при отсутствии регионарных метастазов, 1 – при N1 и 2- при N2); X_1 – уровень экспрессии ганкирина в Усл.Ед.; X_2 – уровень экспрессии микроРНК-605 в Усл. Ед.

Вероятность ответа рассчитывается по формуле $P = 1/(1+e^{-f})$. При $P > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность частичной регрессии, при $P \leq 0,5$ – высокий риск стабилизации/прогрессирования.

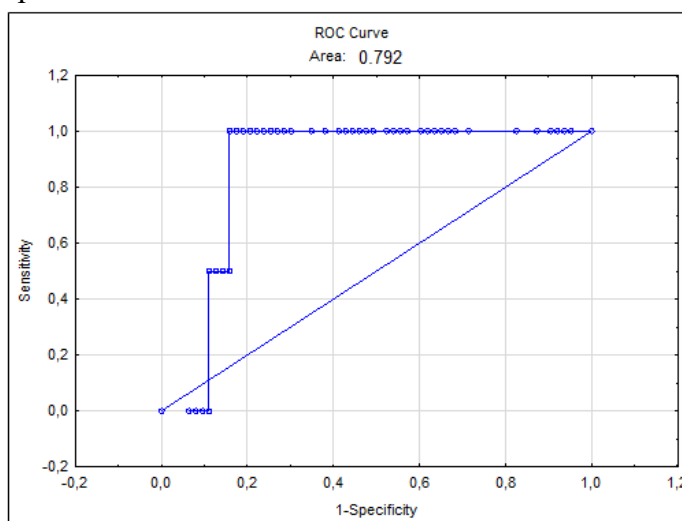


Рисунок 9 – ROC-кривая для модели, прогнозирующей объективный ответ опухоли на проводимое лечение

Чувствительность модели составляет 71,2 %, специфичность – 77,4 %. Площадь под ROC-кривой ($AUC = 0,792$) соответствует хорошему качеству модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной диссертационной работе согласно сформулированной цели исследования по разработке и оценке эффективности комбинированного лечения рака ободочной кишки с применением тотальной неоадьювантной химиотерапии проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 62 пациентов с резектабельным раком ободочной кишки II-III стадий. Разработан и клинически апробирован новый способ комбинированного лечения, включающий 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX6 с последующей радикальной операцией и лимфодиссекцией D3. Выполнена оценка профиля токсичности, переносимости лечения, частоты и характера послеоперационных осложнений, а также показателей двухлетней общей и безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартным адьювантным подходом.

Проведено исследование экспрессии компонентов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, ганкирина и микроРНК-605 в опухолевой ткани, изучена их связь с клинико-морфологическими параметрами и эффективностью неоадьювантной терапии у больных с раком ободочной кишки в отсутствии значимых драйверных мутаций. В ходе исследования продемонстрировано, что характер экспрессии ганкирина, ключевых регуляторов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, а также рецепторов и лигандов, опосредующих программированную клеточную гибель, взаимосвязан с такими клинически значимыми параметрами, как степень дифференцировки неоплазии и ее ответ на специализированное лечение (рисунок 10). На основе полученных данных разработана прогностическая модель объективного ответа на лечение.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что тотальная неоадьювантная химиотерапия у больных резектабельным раком ободочной кишки является эффективным и безопасным методом, позволяющим достичь высокой частоты объективных и патоморфологических ответов и значимо улучшить показатели двухлетней безрецидивной выживаемости. Разработанный подход характеризуется сопоставимым со стандартной адьювантной терапией профилем токсичности, не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода и обеспечивает высокую завершенность лечения. Выявленные молекулярные закономерности углубляют понимание патогенеза рака ободочной кишки и открывают возможности для прогнозирования эффективности неоадьювантной терапии. Следует отметить, что в НИИ онкологии Томского НИМЦ внедрены и отработаны все этапы предложенной методики: от отбора пациентов и проведения предоперационной химиотерапии до выполнения радикальных хирургических вмешательств и последующего динамического наблюдения. Полученные результаты могут служить основой для более широкого внедрения тотальной неоадьювантной химиотерапии в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и клинически апробирован новый способ комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки II-III стадий (mT3-4bN1-2M0), включающий тотальную (8 курсов) предоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX-6 с последующей радикальной операцией и лимфодиссекцией D3, обладающий высокой эффективностью и удовлетворительной безопасностью.
2. Непосредственная эффективность тотальной неоадьювантной химиотерапии характеризуется высокой частотой объективных ответов. Объективный ответ по критериям RECIST 1.1 (полная + частичная регрессия) составил 63,3 %. Явление down-staging зарегистрировано у 10 (33,3 %) больных. Полный патоморфологический ответ (TRG 1 по Mandard) достигнут у 10% (3/30) пациентов, частота клинически значимого патоморфологического ответа (TRG 1-2) составила 26,6 % (8/30). Профиль и частота непосредственной токсичности при НАХТ были сопоставимы с таковыми при адьювантной химиотерапии, нежелательные явления зарегистрированы у 73 % и 87,5 % пациентов соответственно ($p = 0,2$). При этом завершенность лечения в группе НАХТ составила 96,7 % против 87,5 % в контрольной группе ($p = 0,35$).
3. Перенос всех курсов химиотерапии на предоперационный этап не оказывает негативного влияния на течение периоперационного периода. Послеоперационные осложнения в группе НАХТ наблюдались в 3 (10,0 %), в контрольной группе – в 5 (5,7 %) случаях ($p = 0,71$). Структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах была сопоставимой, летальных исходов не наблюдалось.
4. Комбинированное лечение с применением тотальной НАХТ позволяет значительно улучшить показатели 2-летней безрецидивной выживаемости. В основной группе показатели БРВ составили 96,6 %, что значительно выше, чем в контрольной группе при комбинированном лечении с применением адьювантной химиотерапии – 78,1 % (ОР 6,2; $p = 0,01$). Показатели 2-летней общей выживаемости в группе НАХТ составили 96,6 %, против в контрольной группе 83,3 % ($p = 0,11$).
5. Выявлена зависимость экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути от клинико-морфологических особенностей рака ободочной кишки. Установлено изменение экспрессии GSK-3 β , 70S6K и mTOR с максимумом при стадии mT4a-bN0M0. Снижение уровня экспрессии ганкирина (в 2,4 раза) и повышение уровня микроРНК-605 (в 2,0 раза) ассоциированы с большей лимфогенной распространенностью (критерий mN1-2) и чаще наблюдаются у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (High grade).
6. На основе многофакторного анализа создана математическая модель логистической регрессии для прогнозирования непосредственной эффективности тотальной НАХТ у больных резектабельным раком ободочной кишки, которая включает показатели местной (T) и лимфогенной (N) распространенности опухоли, уровень экспрессии мРНК ганкирина и микроРНК-605. Модель характеризуется хорошим качеством ($AUC = 0,792$), чувствительностью – 71,2 % и специфичностью – 77,4 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированное лечение с тотальной (8 курсов) неоадьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX-6 показан пациентам с морфологически верифицированной аденокарциномой ободочной кишки II-III стадии (T3-4N0-2M0), ранее не получавшим специального лечения, при отсутствии микросателлитной нестабильности в опухоли

(MSS-статус), с удовлетворительным общим состоянием (ECOG 0-1, возраст ≤ 70 лет) и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

2. Наличие субкомпенсированного опухолевого стеноза ободочной кишки не является абсолютным противопоказанием к проведению НАХТ. В данной клинической ситуации показано формирование разгрузочной колостомы проксимальнее уровня стеноза, что позволяет безопасно реализовать полный курс неoadъювантной терапии и избежать экстренных хирургических вмешательств.

3. Для прогнозирования непосредственной эффективности тотальной НАХТ у больных резектабельным РОК предложена модель логистической регрессии, которая включает показатели местной (Т) и лимфогенной (N) распространенности опухоли, экспрессию мРНК ганкирина и микроРНК-605 (чувствительность – 71,2 %, специфичность – 77,4 %).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХТ	– адъювантная химиотерапия
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
КРР	– колоректальный рак
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ОВ	– общая выживаемость
РОК	– рак ободочной кишки

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Азовский, Д. И.** Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака ободочной кишки / Д. И. Азовский, С. Г. Афанасьев, Л. В. Спирина, А. В. Августинович, О. В. Черемисина, С. В. Вторушин // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 101-109.
2. **Азовский, Д. И.** Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки / Д. И. Азовский, С. Г. Афанасьев, А. В. Августинович, Л. В. Спирина, И. В. Ковалева, А. Б. Зиннурова, В. А. Белова // Южно-Российский онкологический журнал. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 17-24.
3. **Азовский, Д. И.** Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли / Д. И. Азовский, Л. В. Спирина, С. Г. Афанасьев, А. В. Августинович, А. Б. Доспан, А. В. Чебодаева // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 1. – С. 76-81.
4. Belova V. A. New Perspectives in Colorectal Cancers Treatment, the Role of MicroRNAs / V. A. Belova, L. V. Spirina, A. V. Avgustinovich, S. G. Afanas'ev, M. Y. Volkov, **D. I. Azovsky**, A. M. Volkov, T. S. Klyushina // Current Drug Targets. – 2024. – Vol. 25, №. 11. – P. 715-723.
5. **Азовский, Д. И.** Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR в ткани рака ободочной кишки / Д. И. Азовский, А. И. Павлова, Л. В. Спирина // Сборник научных трудов XX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». – Томск, 2023. – С. 120-121.

6. Спирина, Л. В. Роль ганкирина в развитии опухолей ободочной кишки / Л. В. Спирина, А. В. Августинovich, **Д. И. Азовский**, С. Г. Афанасьев // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2023). – Москва, 2023. – С. 57.
7. **Азовский, Д. И.** Неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки / Д. И. Азовский, С. Г. Афанасьев, Л. В. Спирина // Сборник тезисов XIII российского Конгресса по колоректальному раку. – Москва, 28-30 ноября 2024 года. – С. 42-45.

Патент на изобретение

1. Патент № 2820567 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 31/282, А61К 31/519. Способ комбинированного лечения рака ободочной кишки / Д. И. Азовский, С. Г. Афанасьев, Л. В. Спирина, А. В. Августинovich, А. Ю. Добродеев, Д. Н. Костромицкий, А. С. Тарасова; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». – Опубл. 04.06.2024, Бюл. № 16.