

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи



АЗОВСКИЙ ДАНИИЛ ИГОРЕВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Афанасьев Сергей Геннадьевич

доктор медицинских наук
Спирина Людмила Викторовна

2026 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Эпидемиология колоректального рака.....	16
1.2 Эффективность хирургического лечения рака ободочной кишки	20
1.3 Эволюция химиотерапии в комбинированном лечении рака ободочной кишки	22
1.4 Значение патоморфологического ответа опухоли при лекарственной терапии рака ободочной кишки.....	27
1.5 Нежелательные явления неoadъювантной химиотерапии	30
1.5.1 Системная токсичность химиотерапевтических схем	30
1.5.2 Влияние НАХТ на хирургические осложнения.....	31
1.5.3 Влияние НАХТ на сроки начала адъювантной терапии и отток времени до операции	32
1.6 Молекулярная онкология рака ободочной кишки	33
1.7 Заключение.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1 Клиническая характеристика больных	39
2.2 Методы обследования больных.....	47
2.3 Оценка экспрессии ганкирина и компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути.....	49
2.4 Химиотерапия.....	52
2.5 Методы оценки эффективности неoadъювантной терапии	52
2.6 Хирургический этап комбинированного лечения	53
2.7 Патоморфологическое исследование операционного материала	54
2.8 Методы статистической обработки полученных данных.....	55

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	57
3.1 Оценка непосредственных и отдаленных результатов резектабельного рака ободочной кишки в зависимости от способа комбинированного лечения	57
3.1.1 Оценка токсичности и переносимости химиотерапии в сравниваемых группах	57
3.1.2 Хирургический этап комбинированного лечения	64
3.1.3 Оценка непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки и выраженности патоморфологического ответа опухоли.....	69
3.1.4 Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения.....	77
3.2 Экспрессия ганкирина и микроРНК-605 в опухоли ободочной кишки: связь с уровнем мРНК компонентов АКТ/mTOR сигнального пути	85
3.3 Связь экспрессии молекулярных показателей опухоли с эффективностью неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки .	93
3.4 Влияние изучаемых молекулярных параметров на показатели 2-летней отдаленной выживаемости.....	97
3.5 Модель логистической регрессии для прогнозирования объективного ответа при неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Колоректальный рак, в частности рак ободочной кишки (РОК), стабильно удерживает лидирующие позиции в глобальной и российской структуре онкологической патологии и смертности, причём пик заболеваемости приходится на трудоспособную возрастную группу, что определяет высокую медико-социальную значимость данной патологии [8, 44]. Современный стандарт лечения предполагает проведение радикальной операции в сочетании с адъювантной химиотерапией (АХТ), благодаря чему удаётся достичь 5-летней безрецидивной выживаемости в 60-70 % случаев и общей выживаемости в 70-80 % [62]. Однако представленные результаты расцениваются как неудовлетворительные, что диктует необходимость поиска более эффективных вариантов комбинированного лечения и оптимизации существующих алгоритмов. На сегодняшний день активно изучается вопрос применения курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) в комбинированном лечении опухолей различных локализаций. Следует отметить, что среди наиболее значимых онкологических нозологий, РОК остается единственной злокачественной опухолью, при которой в реальной клинической практике не используются предоперационные методы лекарственной противоопухолевой терапии. Неоадъювантная химиотерапия является методом снижения биологической активности опухоли, позволяет оценить чувствительность опухоли к химиотерапии и отобрать пациентов на операцию, а также персонализирует послеоперационную терапию. Основные проблемы неоадъювантной химиотерапии включают риск прогрессирования во время лечения, опухоль-ассоциированные осложнения, требующие разрешения посредством экстренной хирургии (например, обструкция или перфорация), отсутствие гарантированной точности при установке стадии заболевания. В последнее время усовершенствованные методы визуализации

облегчили более точную постановку стадии заболевания [134, 135], а риск прогрессирования при неоадьювантной химиотерапии относительно низкий [136]. На сегодняшний день существует возможность коррекции опухоль-ассоциированных осложнений посредством эндоскопических и лапароскопических технологий [140].

При выборе тактики лечения большое значение уделяется прогнозу и ранней диагностике рецидива заболевания. Развитие злокачественных образований ободочной кишки сопровождается экспрессией широкого спектра молекулярно-генетических маркеров, определяющих вариабельность клинического течения болезни.

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.

Ключевая роль в регуляции биологических характеристик опухоли отводится сигнальному пути PI3K/AKT/mTOR, ключевыми эффекторами которого выступают ферменты PI3K, AKT и mTOR [141]. Через данный каскад осуществляется регуляция фундаментальных процессов, определяющих злокачественный фенотип: пролиферация, ингибирование апоптоза, а также формирование инвазивных свойств и метастатического потенциала опухолевых клеток. [142]. В настоящее время компоненты данного сигнального пути позиционируются как потенциальные объекты для противоопухолевого воздействия [141]. Существенную роль в патогенезе рака ободочной кишки играет гиперэкспрессия компонентов сигнального каскада AKT/mTOR, при этом нередко наблюдается сопутствующее снижение функциональной активности белка-супрессора PTEN [143]. Помимо участия в онкогенезе, данный сигнальный путь рассматривается как один из факторов, определяющих чувствительность опухоли к

неoadъювантной терапии и развитие последующей лекарственной резистентности.

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 [137, 138]. 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 [139]. 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 человека [39]. 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 [38]. Кроме того, согласно современным данным, ганкирин способен модулировать пролиферативную активность клеток за счет стимуляции сигнальных каскадов PI3K/АКТ и IL-6/STAT3 [39].

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 [37].

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/AKT/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/AKT/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 неоадьювантной 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 неоадьювантной химиотерапии. Доказано, что тотальный режим предоперационного лечения не приводит к увеличению частоты интра- и послеоперационных осложнений: общая частота осложнений (по Clavien–Dindo) в группе неоадьювантной химиотерапии составила 10 %, в группе адьювантной 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 неоадьювантной 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 (T) 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 ганкина 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 → адъювантная 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 неоадъювантной 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 неоадъювантной химиотерапии в алгоритме комбинированного лечения значительно увеличивает показатели двухлетней безрецидивной выживаемости.
3. Экспрессия микроРНК-605 и ганкирина ассоциирована с лимфогенной распространённостью опухоли и степенью её дифференцировки, что отражает их роль в реализации инвазивного и метастатического потенциала аденокарциномы ободочной кишки.
4. Дополнительными прогностическими факторами непосредственной эффективности тотальной неоадъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки являются экспрессия ганкирина и микроРНК-605: снижение экспрессии ганкирина и повышение уровня микроРНК-605 на фоне

подавления c-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 комиссией 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 Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России.

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология колоректального рака

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой значимости колоректального рака (КРР): в мировой и отечественной статистике это третье по частоте диагностирования и второе по летальности злокачественное новообразование [1, 2]. На долю рака ободочной кишки (РОК) приходится до 40-45 % всех случаев КРР, при этом отмечается существенная географическая вариабельность его распространённости [44]. В 2022 г. в мире было зарегистрировано 1 926 425 новых случаев КРР и 904 000 смертей от данной патологии. Аналогичная ситуация по заболеваемости и смертности наблюдается в Российской Федерации. В России за 2024 г. было зарегистрировано 39814 случаев [8]. При этом количество больных в РФ с III и IV стадиями составляет 26,3 % и 26,4 % соответственно [22, 55].

Заболеваемость колоректальным раком в странах с высоким уровнем дохода остается стабильной или снижается на протяжении нескольких десятилетий, что в значительной степени объясняется более широким внедрением скрининга на КРР и своевременным проведением полипэктомии у пожилых людей, а также изменением факторов риска (например, снижением курения в популяции, увеличением потребления аспирина) [3, 51]. Напротив, данный показатель продолжает быстро расти в странах с низким и средним уровнем жизни; по прогнозам, к 2030 году число случаев колоректального рака увеличится на 60 % и превысит 2,2 миллиона, а число смертей составит 1,1 миллиона [41-43].

Традиционно колоректальный рак относят к заболеваниям, характерным для пациентов старшей возрастной группы. Siegel et al. (2017) использовали модель «возраст–период–когорта» для определения влияния эффекта когорты рождения на заболеваемость колоректальным раком с

ранним началом, проанализировав данные регистров надзора, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER) за период с 1974 по 2013 гг. Кривая заболеваемости для лиц в возрасте 50-54 лет в США была схожа с таковой для старших возрастных групп в 1970-х и 1980-х годах, однако с середины 1990-х годов она начала повторять динамику, характерную для более молодых возрастных групп. Данное наблюдение указывает на эффект когорты рождения, при котором более молодые когорты сохраняют повышенный риск по мере старения, в отличие от эффекта периода, обусловленного изменениями в клинической практике. Переломный момент для этого эффекта наблюдается у лиц, родившихся после 1960 года. Выявленный эффект когорты рождения позволяет предположить, что общие для поколения факторы риска могут вносить вклад в риск развития колоректального рака с ранним началом [4]. Средний возраст диагностики КРР в РФ стабильно сохраняется на уровне 67-68 лет, не претерпев значимых изменений за последнее десятилетие (2012-2024 гг.). Однако обращает на себя внимание тот факт, что в 2024 г. доля пациентов моложе 50 лет в общей структуре заболеваемости ЗНО ободочной кишки (5898 случаев) превысила 4,9 %, что указывает на значимую распространенность болезни среди более молодых групп [8]. В 2024 году коллективом американских авторов под руководством Suresh R. S. была опубликована статья, посвящённая подходам к терапии колоректального рака с ранним дебютом. Ученые пришли к выводу, что данная патология у молодых людей обладает уникальными характеристиками, отличающими ее от заболевания у пациентов старшего возраста. Для таких опухолей типична дистальная локализация в толстой и прямой кишке, а также агрессивные гистологические признаки. Несмотря на то, что этим больным чаще устанавливают диагноз на продвинутых стадиях и применяют более интенсивную терапию, их показатели выживаемости существенно не отличаются от таковых у пожилых пациентов. Анализ многочисленных факторов риска, включая диету, образ жизни и социокультурные тенденции в

молодежной среде, не выявил однозначных связей, демонстрируя противоречивые данные. Несмотря на то, что наследственные синдромы выявляются примерно у трети пациентов с КРР с ранним дебютом, их распространенность со временем не возрастает. Результаты генетических и молекулярных изысканий позволяют предположить, что колоректальный рак с ранним началом может представлять собой самостоятельный патологический подтип. При том, что общая смертность от КРР демонстрирует положительную динамику, среди молодых пациентов аналогичного снижения не наблюдается [7, 9].

Подавляющее большинство (> 90 %) случаев колоректального рака представлены аденокарциномой – злокачественной опухолью, развивающейся из железистых эпителиальных клеток ободочной и прямой кишки. К более редким гистологическим типам относятся плоскоклеточный рак, аденосквамозная карцинома, веретенкоклеточный рак и недифференцированная карцинома [5]. Приблизительно 60-65 % случаев носят спорадический характер, то есть возникают у лиц безотягощенного семейного анамнеза по КРР или наследственных генетических мутаций, повышающих риск его развития. Возникновение этих опухолей обусловлено приобретенными соматическими генетическими и эпигенетическими абберациями, которые в значительной степени связывают с потенциально модифицируемыми факторами риска [6]. Следует отметить, что случаи колоректального рака с наследственным компонентом не являются «полностью наследственными», поскольку факторы окружающей среды также вносят вклад в процесс канцерогенеза.

За последние несколько десятилетий произошел значительный прорыв в понимании эпидемиологии, этиологии, молекулярной биологии и клинических аспектов колоректального рака. Так, колоректальный канцерогенез включает в себя три основные глобальные (в отличие от единичных) генетические и эпигенетические абберации: хромосомную

нестабильность (CIN), фенотип метилирования островков CpG (CIMP) и микросателлитную нестабильность (MSI) [51].

Выявлена прямая корреляция выживаемости у больных раком ободочной кишки с локализацией опухолевого процесса и стадией заболевания. Говоря о гистологических типах опухоли, перстневидноклеточная карцинома имеет худшую 5-летнюю выживаемость, по сравнению с муцинозной и другими аденокарциномами [22, 56]. Однако некоторые учёные полагают, что не существует достоверно значимых различий в зависимости от локализации опухолевого процесса [58]. Из вышесказанного следует: показатели выживаемости заметно снижаются при повышении стадии опухолевого процесса.

Ключевым компонентом комбинированной терапии рака ободочной кишки (РОК) остаётся радикальная операция, дополняемая в послеоперационном периоде адъювантной химиотерапией (АХТ) [59-61]. При локализованных формах заболевания (T3–4N+) включение АХТ в лечебный алгоритм обеспечивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость в 60-70 % случаев, а общую 5-летнюю выживаемость – в 70-80 % наблюдений [62, 63]. По данным клинических рекомендации стандартом хирургического лечения является достижение чистых границ R0 резекции, однако частота R0-резекций при комбинированных вмешательствах варьирует от 40 до 90 %, а 5-летняя выживаемость от 28 до 73 %.

Несмотря на достижения в хирургической технике и методологии и расширенных возможностях анестезиологического обеспечения, позволяющих выполнять обширные резекции, показатели общей выживаемости в этой когорте пациентов, согласно данным исследований, остаются вариабельными и составляют от 42 % до 78 % [86]. Учитывая представленные результаты, современная наука стала изучать новое направление в лечении опухолей ободочной кишки с применением комбинированных методов лечения.

1.2 Эффективность хирургического лечения рака ободочной кишки

Радикальная операция на протяжении десятилетий остаётся краеугольным камнем в лечении локализованного рака ободочной кишки и единственным потенциально радикальным методом лечения. Эффективность хирургии в качестве самостоятельного метода оценивается, прежде всего, по показателям общей и безрецидивной выживаемости в отдалённом периоде, которые напрямую зависят от стадии заболевания на момент операции.

При ранних стадиях РОК радикальная резекция часто является достаточным методом лечения. По данным Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), 5-летняя ОВ после только хирургического лечения составляет около 90-95 % для I стадии [11-13] и 70-85 % для II стадии [55]. Эти показатели свидетельствуют о высокой курабельности заболевания при его своевременном выявлении и адекватном хирургическом вмешательстве. Анализ литературы позволяет выделить следующие независимые прогностические факторы, влияющие на выживаемость больных колоректальным раком: глубину инвазии опухоли в стенку кишки (категория pT), наличие регионарных метастазов (категория pN), степень гистологической дифференцировки, факты сосудистой и периневральной инвазии [14, 15]. Отдельно подчеркивается значимость радикальности хирургического лечения, которая обеспечивается сочетанием двух условий — отсутствием опухолевых клеток в краях резекции (R0) и достаточным объемом лимфодиссекции (исследование не менее 12 регионарных лимфатических узлов) [16, 17].

Вместе с тем, достижение R0-резекции, несмотря на свою техническую безупречность, не гарантирует отсутствия рецидивов: у значительной части больных спустя годы возникают местные рецидивы или отдалённые метастазы. Показатели 5-летней общей выживаемости при III стадии рака ободочной кишки после только хирургического лечения исторически составляли лишь 40-60 % [113]. Столь неудовлетворительные результаты

были связаны с высоким риском системного прогрессирования из-за микрометастатического распространения опухоли, что и обосновало необходимость проведения адъювантной химиотерапии.

Долгосрочная эффективность хирургического лечения также демонстрирует зависимость от локализации опухоли. Ряд исследований указывает на несколько худшие показатели выживаемости при правосторонней локализации рака по сравнению с левосторонней, что может быть связано с биологическими различиями опухолей и более поздней диагностикой [56, 57]. Тем не менее, другие работы не подтверждают существенных различий в зависимости от стороны поражения при одинаковой стадии [58].

Эволюция хирургических техник, включая внедрение лапароскопических и робот-ассистированных методик, позволила не только снизить травматичность вмешательств и сократить послеоперационный период, но и, согласно данным крупных исследований, обеспечить онкологические результаты, не уступающие открытым операциям, при сохранении принципов радикализма [59].

При резектабельном раке ободочной кишки, сопровождающимся клинически значимой обструкцией, рассматриваются несколько вариантов хирургического лечения: одноэтапная колэктомия с удалением регионарных лимфоузлов в едином блоке; резекция с наложением разгрузочной стомы; либо первоначальное стентирование или наложение стомы (в отдельных случаях) с последующей отсроченной колэктомией [16, 17].

Стентирование, как правило, применяется при дистально расположенных опухолях и позволяет добиться декомпрессии проксимальных отделов ободочной кишки с последующим плановым выполнением резекции с первичным анастомозом. Согласно данным метаанализа, онкологические результаты после экстренного хирургического вмешательства и после стентирования с последующей плановой операцией сопоставимы [18]. Эти выводы нашли подтверждение в Европейском

рандомизированном клиническом исследовании ESCO, в котором также не было выявлено значимых различий в исходах между стентированием как «мостом» к хирургии и экстренной операцией по поводу обструкции, вызванной злокачественным новообразованием толстой кишки [19].

Согласно данным очередного метаанализа, несмотря на отсутствие различий в уровнях 30-дневной летальности и осложнений между сравниваемыми группами, частота формирования постоянной колостомы была достоверно ниже у пациентов, которым первично было выполнено стомирование (ОШ 0,22; 95 % ДИ 0,11-0,46) [20]. Также было доказано, что предоперационное обучение пациента и маркировка места предполагаемой стомы способствуют улучшению послеоперационных результатов, в связи с чем данная практика рекомендована для больных, у которых планируется формирование стомы [21].

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, которые показывают эффективность неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в лечении рака ободочной кишки, что проявляется более высокой частотой R0 резекций, а также допустимую переносимость данного метода лечения. Неоадьювантная химиотерапия уже является признанным золотым стандартом лечения рака прямой кишки, желудка, поджелудочной железы и молочной железы [64-67].

1.3 Эволюция химиотерапии в комбинированном лечении рака ободочной кишки

В последние десятилетия химиотерапия в лечении рака ободочной кишки претерпела значительные изменения, включая переход от адьювантной к неоадьювантной терапии, а также внедрение новых схем лечения, направленных на повышение общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Особое внимание уделяется интеграции химиотерапевтических препаратов в комбинацию с хирургическими

методами лечения, что способствует улучшению исходов у больных с локализованным и метастатическим раком ободочной кишки.

Изначально в лечении рака ободочной кишки основное внимание уделялось адъювантной химиотерапии, которая проводилась после хирургического вмешательства с целью уменьшения вероятности рецидивов и повышения выживаемости пациентов. Одним из первых крупных исследований, продемонстрировавших эффективность адъювантной терапии, стало исследование, проведенное в 2007 году, которое показало, что использование 5-фторурацила (5-ФУ) снижает относительный риск смерти на 30 % у больных раком ободочной кишки стадии III [88]. Это исследование стало основой для дальнейшего внедрения 5-ФУ в стандарт адъювантной химиотерапии на протяжении последующих лет. Однако результаты исследований также выявили необходимость точного соблюдения сроков начала химиотерапии: в работах, посвященных времени старта адъювантной терапии, установлено, что задержка начала лечения на более чем 6-8 недель после операции ассоциируется с худшими показателями безрецидивной выживаемости [89].

С развитием концепции предоперационного лечения был сделан акцент на неоадъювантной химиотерапии, направленной на уменьшение размера опухоли и снижение стадии заболевания до хирургического вмешательства. Это позволило не только улучшить исходы хирургического лечения, но и повысить частоту резекций с чистыми краями (R0), что было зафиксировано в ряде исследований.

Одним из первых значимых исследований, проведенных Японской исследовательской группой (The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan), было тестирование эффективности комбинации 5-фторурацила и митомицина в предоперационном режиме [68]. Несмотря на допустимую токсичность при сочетании с капецитабином, митомицин не показал преимущества в выживаемости по сравнению с 5-ФУ [69, 70], что объясняет

его исключение из первой и второй линии терапии при колоректальном раке [71].

Параллельно в Великобритании в 2008 году было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование FOxTROT [72]. На первом этапе исследования 150 пациентов получали три курса предоперационной химиотерапии по схеме FolFox с последующим хирургическим вмешательством и девятью курсами адъювантной терапии. Результаты показали, что предоперационная химиотерапия значительно снижала стадию TNM опухоли и улучшала прогноз в отношении метастазирования в лимфатические узлы, в сравнении с пациентами, получавшими только адъювантное лечение.

Аналогичные выводы были сделаны в исследовании PRODIGE 22 [71], где более высокий процент завершения терапии наблюдался в группе, получавшей неoadъювантную химиотерапию (88 % против 76 %). Однако послеоперационные осложнения, такие как инфекция раны и несостоятельность анастомоза, не отличались между группами. В дальнейшем, на основе промежуточного анализа данных, проведенного на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии в 2019 году, было показано, что пациенты, получавшие неoadъювантную химиотерапию, имели значительно лучшие результаты после операции по сравнению с контрольной группой [75].

В 2014 году китайские исследователи приступили к оценке эффективности схемы CapOX в качестве неoadъювантной химиотерапии для лечения рака ободочной кишки. В ходе исследования 89 % пациентов полностью завершили весь объём лечения, а клинический ответ опухоли наблюдался у 68 % пациентов, что еще раз подтвердило высокую эффективность использования химиотерапии в предоперационном периоде [76].

Кроме того, в 2015 году было опубликовано исследование, оценивающее эффективность неoadъювантной химиотерапии на основе

схемы CapOX. Оно показало, что у пациентов с мутациями генов *RAS*, *BRAF*, *PIK3CA* частота рецидивов была значительно ниже, а трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 94 % против 63 % у пациентов, получавших только адъювантную терапию [77].

Не менее важным является исследование 2017 года, проведенное в Clinica University of Navarra (Памплона, Испания), где 65 пациентов получили 4-6 циклов неоадъювантной химиотерапии с использованием оксалиплатина и капецитабина или 5-ФУ. Это исследование подтвердило высокую завершенность терапии (93,8 %), а 5-летняя выживаемость составила 95,3 % [87].

В 2017 году также было проведено исследование с использованием схемы FOLFOXIRI, включающее 50 пациентов. На основании полученных данных было установлено, что данная схема эффективна и безопасна, особенно при наличии экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI), что в свою очередь повышает безрецидивную и общую выживаемость пациентов [78, 79].

С 2023 года начали публиковаться результаты рандомизированных исследований, целенаправленно изучавших эффективность предоперационной химиотерапии при локально-распространённом раке ободочной кишки. В частности, международное исследование, завершённое в 2023 г., подтвердило осуществимость и безопасность применения укороченных курсов химиотерапии до хирургического этапа, что свидетельствует о перспективности пересмотра устоявшейся стратегии в пользу неоадъювантного подхода вместо стандартной адъювантной терапии [77].

Вторая половина 2020-х годов ознаменовалась заметным прогрессом в изучении возможностей неоадъювантной химиотерапии рака ободочной кишки. Ключевым событием этого периода стало исследование OPTICAL, проведённое в 2024 г. Это многоцентровое рандомизированное исследование показало, что 6-недельная схема предоперационной химиотерапии на основе

оксалиплатина и фторпиримидинов безопасна и приводит к улучшению результатов хирургического вмешательства, снижая количество неполных резекций и улучшая показатели выживаемости [90].

Прогресс в области неоадьювантной химиотерапии для рака ободочной кишки также подкрепляется результатами множества современных метаанализов, которые показывают, что предоперационная химиотерапия безопасна и приводит к улучшению выживаемости и снижению рецидивов. Например, метаанализ 2024 года показал, что схема FOLFOX, когда она используется в предоперационном режиме, ассоциируется с улучшением безрецидивной выживаемости, хотя необходимо больше данных о долгосрочных результатах [90]. Важно, что для наибольшей эффективности предоперационной химиотерапии необходимо тщательно отбирать пациентов, что также подтверждается недавними систематическими обзорами [92, 93].

В последние годы в рамках комбинированного лечения опухолей ЖКТ активно разрабатывается концепция «тотальной» неоадьювантной химиотерапии. В отличие от традиционной периоперационной схемы, данный подход предполагает проведение полного курса лекарственной терапии у пациентов с резектабельными опухолями исключительно на дооперационном этапе. Успешное внедрение рассматриваемых режимов в практику лечения рака прямой кишки [80, 81] и поджелудочной железы [82, 83] послужило стимулом для изучения их эффективности при раке желудка [84] и других локализациях. Предпосылкой для пересмотра устоявшейся парадигмы стал тот факт, что по различным причинам (задержка лечения, осложнения, низкая комплаентность) более половины пациентов не завершают запланированный курс адьювантной терапии [81]. Применение стратегии тотальной НАХТ позволяет значительно повысить завершённость лечения, что напрямую коррелирует с увеличением доли R0-резекций и улучшением показателей выживаемости [85]. Таким образом, накопленные данные подтверждают перспективность данного метода.

1.4 Значение патоморфологического ответа опухоли при лекарственной терапии рака ободочной кишки

В качестве важного прогностического критерия эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) рассматривается патоморфологический ответ опухоли, который количественно и качественно отражает степень ее регрессии под воздействием лекарственной терапии. Количественным выражением этого ответа служит объем жизнеспособных клеток, определяемый при послеоперационном гистологическом исследовании. Для стандартизации оценки патоморфологического ответа предложены различные классификационные системы, среди которых наиболее востребованными в клинических исследованиях и рутинной практике являются классификации Becker и Mandard [94, 95]. Классификации патоморфологического ответа построены на оценке спектра морфологических изменений, крайними точками которого являются, с одной стороны, полная регрессия опухоли с замещением фиброзом (pCR), а с другой - неизменная опухолевая паренхима без признаков терапевтического воздействия.

В исследовании Naruvarachi и соавт. (2021), выполненном в условиях реальной клинической практики, продемонстрировано, что у пациентов с патоморфологическим ответом TRG1/2 (полный или частичный регресс) показатели безрецидивной и общей выживаемости достоверно превышают таковые у больных с $TRG \geq 3$ ($p < 0,001$). Эти данные подчеркивают важность оценки патоморфологического ответа для предсказания исходов и выбора дальнейшей тактики лечения, включая необходимость или отсутствие послеоперационной химиотерапии [99].

Кроме того, для более точной оценки эффективности неоадьювантной терапии важным параметром является снижение стадии опухоли по TNM (down-staging). Сравнение исходной клинической стадии, например, cT, с постоперационной гистологической стадией (ypT) позволяет оценить степень

регресса опухоли и её чувствительность к проведенному лечению. Снижение стадии опухоли после предоперационного лечения связано с улучшением долгосрочных результатов лечения, таких как общая выживаемость и безрецидивная выживаемость [97].

Говоря о явлении downstaging при РОК, в исследовании Deng et al. (2021), включавшем 2382 пациента, было показано, что пациенты, у которых наблюдалось снижение стадии после предоперационной химиотерапии, имели более высокий процент долгосрочного выживания. В частности, те, у кого была достигнута стадия урT0N0, имели наилучший прогноз с 5-летней выживаемостью 90 %. В свою очередь, пациенты с рефрактерными опухолями, у которых стадия заболевания не изменилась или ухудшилась, имели худшую выживаемость (ОП 0,12, 95 % ДИ 0,07-0,20, $p < 0,001$) [90].

Проведенный подгрупповой анализ подтвердил прогностическую значимость степени лечебного патоморфоза как фактора, оказывающего существенное влияние на отдаленные исходы заболевания, включая общую и безрецидивную выживаемость.

Результаты исследования Noronha et al. (2025) подтверждают эффективность предоперационной химиотерапии при раке ободочной кишки, особенно у пациентов с высоким риском прогрессирования. В метаанализе, включавшем данные по неoadъювантной терапии у пациентов с РОК, было установлено, что общая частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) составляет 5-20 %, причем этот показатель напрямую зависит от интенсивности схемы лечения. Так, наиболее эффективными режимами стали FOLFOXIRI (pCR 15-20 %) и FLOT (pCR 10-15 %). Автор также подчеркнул важность использования патоморфологического ответа для стратификации пациентов в соответствии с прогнозом [100].

Существенное значение имеют исследования патоморфологической регрессии опухоли на фоне стандартной схемы FOLFOX-6, широко применяемой при раке ободочной кишки.

В ряде исследований, оценивавших эффективность предоперационной химиотерапии по данной схеме (оксалиплатин в комбинации с фторпиримидинами), был проведён анализ результатов лечения пациентов с колоректальным раком, в том числе при наличии метастатического поражения печени [101, 102]. Патоморфологический ответ оценивался по степени регресса опухоли после лечения. В представленных исследованиях по применению схемы FOLFOX-6 в неоадьювантной терапии рака ободочной кишки было установлено, что данная схема может приводить к достижению полного патоморфологического ответа (pCR) в редких случаях (до 6 %), а также значительно улучшать показатели хирургических исходов, включая частоту R0-резекций. Однако важно отметить, что не все пациенты показывают значительный ответ на лечение, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и совершенствования схем терапии.

Таким образом, степень патоморфологического регресса опухоли при раке ободочной кишки (РОК) представляет собой значимый прогностический фактор. При планировании лечебной тактики и выборе схемы лекарственной терапии целесообразно учитывать потенциальную возможность достижения того или иного уровня патоморфологического ответа. Анализ рассмотренных исследований свидетельствует о том, что полный и субтотальный патоморфоз ассоциированы с улучшением безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) как в условиях контролируемых клинических испытаний, так и в реальной клинической практике. Прогностическая значимость down-staging подтверждается данными о статистически значимом повышении выживаемости у пациентов с регрессией стадии после предоперационной терапии. В ряде исследований этот показатель фигурирует как независимый предиктор благоприятного прогноза по общей выживаемости при колоректальном раке [10, 97, 100].

1.5 Нежелательные явления неoadьювантной химиотерапии

Неoadьювантная химиотерапия, как обсуждалось в предыдущих разделах, по-прежнему занимает важное место в арсенале онколога, что связано с целым рядом терапевтических преимуществ данного подхода. Однако, несмотря на все положительные аспекты, использование НАХТ связано с рядом потенциальных рисков и осложнений, которые могут существенно повлиять на ход лечения и исход для пациента. Эти осложнения могут не только ухудшить качество жизни пациентов, но и потребовать дополнительных вмешательств и изменений в плане лечения. Важно отметить, что нежелательные явления, возникающие на фоне НАХТ, могут затруднить проведение хирургического вмешательства, отложить начало адьювантной терапии или повысить риск послеоперационных осложнений.

В этом контексте особое внимание должно быть уделено тщательному мониторингу побочных эффектов и осложнений, что позволяет минимизировать их воздействие и повысить эффективность лечения.

1.5.1 Системная токсичность химиотерапевтических схем

Химиотерапевтические препараты, применяемые в НАХТ при РОК (например, оксалиплатин в составе FOLFOX, CAPOX) сопряжены с известными системными побочными эффектами: нейтропения, гастроинтестинальная токсичность, периферическая нейропатия, гепатотоксичность, астения. В ряде работ отмечается, что в исследованиях связанных с применением НАХТ при РОК побочные эффекты (grade ≥ 3) встречались, однако их частота не превышала ожидаемую для аналогичных схем в адьювантном режиме [103]. В частности, в крупном ретроспективной исследовании Zeng W et al. (2022) безопасность схем предоперационного лечения была сопоставима с послеоперационной: осложнения после НАХТ-плюс-лапароскопической резекции не были выше, чем в контрольной

группе с применением адъювантного режима (2,3 % против 1,6 %, $p = 0.179$). Таким образом, разница показателей системной токсичности при применении НАХТ и АХТ при раке ободочной кишки оказалась достоверно незначимой, хотя индивидуальный риск остаётся [104].

Следует также упомянуть специфические, менее частые, но потенциально серьёзные осложнения. Среди них – гематологические осложнения (выраженная нейтропения/инфекция), печёночная/почечная дисфункция, возможное усиление токсичности при сочетании с оперативным вмешательством. Несмотря на ограниченные данные именно для НАХТ при РОК, принципы токсичности химиотерапии остаются актуальными. По данным исследований, не смотря на приемлемый профиль безопасности, необходим контроль за «отдалёнными» осложнениями после проведенной предоперационной терапии, особенно при расширенных режимах [107].

1.5.2 Влияние НАХТ на хирургические осложнения

Одним из ключевых вопросов является – влияет ли предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия на частоту хирургических послеоперационных осложнений (например, несостоятельность анастомоза, инфицирование раны, длительность госпитализации и др.). Результаты анализа базы данных ACS NSQIP демонстрируют, что проведение неoadъювантной химиотерапии у пациентов с синхронными метастазами не сопровождается увеличением частоты несостоятельности анастомоза или тяжелых послеоперационных осложнений при симультанных резекциях [105]. Эти данные согласуются с выводами систематического обзора R. Gosavi и соавт. (2021), согласно которым частота несостоятельности анастомоза в группе НАХТ варьирует от 0 % до 4,5 %, а ранняя послеоперационная летальность отсутствует. Эти данные позволяют предположить, что предоперационная химиотерапия не повышает риск данного серьёзного хирургического осложнения при раке ободочной кишки

[106]. В работе Van den Berg К. с соавторами (2025) был выполнен метаанализ 17 исследований, посвящённых оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространённым раком ободочной кишки; отмечены минимальные показатели досрочного прекращения лечения (до 7,8 %) и частота несостоятельности анастомоза ниже 8 % как в группе НАХТ, так и в группе АХТ, что позволяет авторам сделать вывод о сопоставимой с традиционным подходом безопасности НАХТ. При этом подчёркивается отсутствие убедительных данных о выживаемости и потенциальной опасности избыточной терапии [107].

Однако в ряде исследований отмечена необходимость внимания к таким хирургическим исходам, как отложенное восстановление функции кишечника, уменьшение нутритивного статуса, возможное замедление заживления тканей, что может косвенно увеличить риск осложнений. Хотя прямые данные о замедленном восстановлении функции кишечника или заживления тканей у пациентов с РОК, получавших неoadъювантную химиотерапию, ограничены, существующие исследования по нутритивному статусу и функции кишечника после предоперационной терапии у пациентов с колоректальным раком демонстрируют тенденцию: ухудшение нутритивного статуса и замедленное восстановление функции кишечника могут выступать косвенными факторами повышенного послеоперационного риска [108-111].

1.5.3 Влияние НАХТ на сроки начала адъювантной терапии и отток времени до операции

НАХТ предусматривает задержку до операционного вмешательства, что потенциально увеличивает время до радикального хирургического вмешательства и далее – до начала адъювантной терапии. Такая задержка может увеличить риск прогрессирования заболевания, если не обеспечивается тщательный отбор пациентов. Ранние исследования,

например, F0xTROT показали, что время от завершения НАХТ до операции в среднем составляло 16-31 дней [75].

Кроме того, если послеоперационные осложнения замедляют восстановление пациента, старт адъювантной терапии может отсрочиться, что может негативно повлиять на онкологический исход. Хотя прямые данные влияния отсрочки лечения на фоне НАХТ при раке ободочной кишки отсутствуют, данный аспект рассматривается как важный риск. Однако имеются исследования, который оценивают данный показатель при раке прямой кишки, где было показано, что увеличение интервала с 7 недель до 10,6 (9-12,3) недель не сопровождалось статистически значимым ухудшением выживаемости в некоторых группах [112].

Подводя итоги в современных исследованиях применение НАХТ при раке ободочной кишки демонстрирует обнадеживающие результаты и - что особенно важно - нет убедительных данных о значительном увеличении частоты хирургических осложнений. Тем не менее, нежелательные явления остаются реальной проблемой, требующей внимания при подборе пациента, планировании лечения и послеоперационном наблюдении. Особенное значение имеет мультидисциплинарный подход и индивидуализированная оценка риска. Дальнейшие проспективные исследования и накопление данных о «отдалённых» осложнениях НАХТ позволят уточнить профиль безопасности и оптимальные схемы ведения.

1.6 Молекулярная онкология рака ободочной кишки

Хирургический этап, как самостоятельный метод или в комбинации с химиотерапией, остается основным вариантом лечения локализованного колоректального рака. Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс, традиционные методы лечения не способны полностью уничтожить опухолевые клетки вследствие быстрого развития лекарственной устойчивости и возникновения рецидивов [26-28]. Одним из ключевых

механизмов резистентности при КРР является опухолевая гетерогенность, обусловленная в основном генетическими и эпигенетическими факторами [28]. Таким образом, для разработки новых методов лечения КРР необходимо углубленное понимание молекулярной сложности данного заболевания.

За последние два десятилетия произошел значительный прорыв в понимании молекулярных механизмов патогенеза колоректального рака. Это привело к существенной эволюции в лечении КРР, особенно его метастатической формы, что выразилось как в применении новых комбинаций химиотерапевтических препаратов, так и во внедрении в клиническую практику таргетных терапий [26-28]. Данный прогресс обусловил значительное улучшение показателей общей выживаемости у пациентов с метастатическим КРР, участвующих в клинических исследованиях [28, 29].

Достижения в области молекулярной биологии обусловили появление принципиально новых подходов к диагностике и лечению колоректального рака. Активно исследуется диагностический потенциал различных классов биомолекул: белковых маркеров, ДНК (оценка мутаций и метилирования), РНК (особенно микроРНК), а также летучих органических соединений и изменений состава микробиоты кишечника [23-25]. Материалом для анализа служат не только традиционные образцы крови и кала, но и альтернативные биологические среды – кишечная слизь, моча, слюна и выдыхаемый воздух, которые в настоящее время позиционируются как источники для выявления новых диагностических биомаркеров [23].

Leiphrakram P. D et al. (2023) выяснили, что приобретенная терапевтическая резистентность к лечению моноклональными антителами против *EGFR* у пациентов с мКРР (метастатический колоректальный рак) была обусловлена различными мутациями, способствующими развитию опухоли, в генах саркомы крысы (*KRAS*), гомолога вирусного онкогена В1 (*BRAF*) мышинной саркомы и каталитической субъединицы альфа-фосфатидилинозитол-3-киназы (*PIK3CA*) [28]. Таким образом, более

глубокое изучение данных сигнальных путей и связанных с ними механизмов лекарственной устойчивости при КРР будет способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на ее преодоление и повышение выживаемости пациентов.

Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В/мишень рапамицина у млекопитающих (PI3K/Akt/mTOR) представляет собой одну из ключевых регуляторных осей, играющих фундаментальную роль в контроле клеточного роста как в нормальных, так и в опухолевых клетках. Нарушение регуляции пути PI3K/Akt/mTOR часто участвует в инициации, прогрессировании и метастазировании CRC и играет определенную роль в развитии лекарственной устойчивости [30, 31]. В нормальных клетках полностью активированный путь PI3K/Akt/mTOR влияет на многие внутриклеточные пути, которые регулируют выживание клеток, пролиферацию, рост, подвижность, метаболизм, синтез белка, транскрипцию, апоптоз и ангиогенез [34].

PI3K принадлежат к семейству липидкиназ, ассоциированных с плазматической мембраной, которые могут фосфорилировать 3'-гидроксильную группу фосфатидилинозита и фосфоинозиотида [31, 32]. PI3K делятся на три класса, I, II и III, в зависимости от их структуры и функций [32]. PI3K I класса характеризуются наилучшим образом и, как правило, связаны с внеклеточными стимулами. Этот класс далее делится на PI3K класса IA, который активируются рецепторными тирозинкиназами (RTK), рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), и некоторыми онкопротеинами, такими как вирус саркомы крыс с малым G-белком (RAS), и PI3K класса IB, которые регулируются исключительно GPCR [32, 33]. PI3K класса IA делятся на три подкласса (α , β и δ), а класс IB обозначается как γ [33]. PI3K α и PI3K β экспрессируются повсеместно, а PI3K δ и PI3K γ в основном обнаруживаются в лейкоцитах и кровеносных сосудах [33]. Сообщалось, что PI3K класса IA участвуют в развитии рака у человека. PI3K класса IA представляют собой гетеродимеры, содержащие регуляторную

субъединицу (p85a, p55a, p50a, p85 β и p55 δ), в совокупности называемую p85, и каталитическую (CAT) субъединицу (p110a, p110 β и p110 δ). Три каталитические субъединицы кодируются генами *PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3CD*. Каждая из этих трех каталитических изоформ образует димер с регуляторной субъединицей и модулирует активацию и субклеточную локализацию комплекса [33].

Аберрантная передача сигналов PI3K имеет решающее значение для инициации и прогрессирования опухоли из-за нарушения регуляции нескольких клеточных процессов, таких как пролиферация, рост, апоптоз, выживание и перестройка цитоскелета, при многих видах рака, включая KPP [31, 32]. К факторам, индуцирующим патологическую активацию сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, относятся стимуляция рецепторных тирозинкиназ (RTK), мутационные изменения либо амплификация генов, кодирующих компоненты данного пути (*PIK3CA*, *IRS1*, *PIK3R1*, *PDK1*, *AKT1*, *AKT2*, *PAK4*, *mTOR*), а также утрата функции генов-супрессоров *PTEN* и *TSC1/2* [35].

Соматические миссенс-мутации в гене *PIK3CA* распространены примерно в трети случаев KPP при переходе от аденомы к карциноме и могут приводить к прямой активации пути PI3K/Akt/mTOR [36].

Установлено, что в ряде случаев патогенез заболевания протекает на фоне дефицита функциональной активности *PTEN* [38, 113]. Необходимо также отметить наличие данных о значимой роли AKT/mTOR-сигнального пути в определении чувствительности неоплазии к предоперационному лекарственному лечению [114].

Объектом пристального внимания в современной онкологии является белок ганкирин, изначально идентифицированный в качестве одной из субъединиц 26S протеасомы [38]. Его онкогенный потенциал в настоящее время подтверждён при многих формах злокачественных новообразований. Ключевым механизмом действия ганкирина считается его способность к посттрансляционной модификации активности опухолевых супрессоров. Так,

связываясь с комплексом Rb/CDK4, этот белок инициирует фосфорилирование и последующую инактивацию белка ретинобластомы (Rb), что в итоге активирует транскрипционный фактор E2F, стимулирующий клеточное деление [38]. Расширяя представления о механизмах онкогенного действия ганкирина, современные исследования демонстрируют его способность активировать сигнальные каскады PI3K/AKT и IL-6/STAT3, вовлеченные в регуляцию клеточной пролиферации [39]. Кроме того, обнаружено, что PSMD10 модулирует транскрипционную активность фактора NFκB, что потенциально может изменять иммуногенность опухолевой ткани и влиять на противоопухолевый иммунный ответ [40]. Совокупность приведенных данных обуславливает целесообразность изучения уровня экспрессии ганкирина при раке ободочной кишки во взаимосвязи с экспрессией транскрипционных факторов, факторов роста и ключевых компонентов AKT/mTOR-сигнального пути.

1.7 Заключение

Хирургическое лечение демонстрирует высокую отдалённую эффективность при ранних стадиях РОК. Однако для стадий с высоким риском рецидивирования (III и отдельные подгруппы II стадии) показатели выживаемости после только операции остаются недостаточными, что исторически послужило толчком к развитию концепции комбинированного лечения с обязательным системным лекарственным компонентом.

Клиническое применение тотальной НАХТ у больных раком ободочной кишки ограничено ввиду отсутствия убедительных доказательств ее преимуществ с точки зрения непосредственных и отдаленных исходов. Ситуация усугубляется наличием разноречивых сведений о переносимости данного режима, спектре токсических проявлений и их возможном негативном влиянии на течение и исходы последующего хирургического

вмешательства. Требуется решение возможности проведения НАХТ у больных с формирующимся стенозом ободочной кишки. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют о некотором прогрессе в лечении рака ободочной кишки, что подчеркивает важность раннего вмешательства и интеграции различных методов терапии для повышения эффективности лечения этого злокачественного образования.

Однако, несмотря на положительные результаты в лечении, необходимо учитывать и потенциальные риски, связанные с НАХТ, такие как системная токсичность, а также возможные хирургические осложнения. Ключевым условием минимизации токсических проявлений служит тщательный мониторинг и дифференцированный подбор лекарственных режимов.

Не менее значимым фактором повышения эффективности лечения выступают молекулярные исследования, обеспечивающие прогнозирование опухолевого ответа и обоснованный выбор оптимальных схем лечения. Таким образом, обобщение данных литературы и нерешенные вопросы определили цель настоящего исследования: провести сравнительный анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX-6 и традиционной адъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных локализованным раком ободочной кишки, оценив их влияние на результаты хирургического лечения, показатели общей и безрецидивной выживаемости.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика больных

Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента №39 РФ от 24.12.93 № 2288); получено разрешение Этического комитета НИИ онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук и информированное согласие пациентов (протокол №16 от 09 декабря 2021 года).

Работа является одноцентровым нерандомизированным исследованием и носит проспективный характер. В исследование включено 62 пациента с верифицированным раком (аденокарцинома) ободочной кишки II-III стадии (T3-4N0-2M0), которым в период с 2020 по 2025 гг. проводилось специализированное лечение в условиях отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения по системе TNM (8-ая редакция, пересмотр 2017 г.) [117].

Критерии включения пациентов в исследование:

- морфологически доказанный рак (аденокарцинома) ободочной кишки T3-4N0-2M0;
- больные, ранее не получавшие специального лечения;
- общее удовлетворительное состояние, возраст больных не старше 70 лет (ECOG = 0-1);
- согласие больного на лечение;

- отсутствие синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей, за исключением плоскоклеточного рака кожи и рака шейки матки *in situ* в анамнезе.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- общее тяжёлое состояние пациента – ECOG>2;
- диссеминированный рак ободочной кишки T3-4N1-2M1 – наличие отдалённых метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Cy+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости);
- больные с декомпенсированным опухолевым стенозом толстой кишки, кровотечением из опухоли, кахексией, перфорацией;
- микросателлитная нестабильность опухоли (MSI-H);
- некорректируемая сопутствующая патология в стадии суб- или декомпенсации;
- отказ пациента от лечения;
- гиперчувствительность к используемым препаратам.

Дизайн исследования предусматривал оценку следующих конечных точек. Основная (первичная) конечная точка – частота достижения полного ответа опухоли на лечение (клинического и патоморфологического). Дополнительные (вторичные) конечные точки включали: анализ послеоперационных осложнений с их классификацией по системе Clavien–Dindo; анализ токсичности химиотерапии в соответствии с общепринятыми критериями NCI CTCAE (версия 5.0); оценку радикальности хирургического вмешательства (доля R0-резекций); расчет двухлетней общей и безрецидивной выживаемости.

Согласно дизайну исследования (рисунок 1) пациенты были разделены на 2 сравниваемые группы:

- I группа (основная) – 30 больным проводилось 8 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox6 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м², в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, кальция фолинат в

дозе 400 мг/м², внутривенно в течение 2 часов с последующим болюсным введением 5-фторурацила в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно и 46-часовой внутривенной инфузией 5-фторурацила в дозе 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сутки). Курс химиотерапии составлял 2 недели с началом очередного курса на 15-й день после первого введения цитостатиков. После оценки непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии выполнялось оперативное вмешательство в радикальном объеме с лимфодиссекцией D3. Интервал от окончания терапии до начала операции составлял от 6 до 8 недель. Выбор варианта оперативного вмешательства осуществлялся в зависимости от локализации опухоли в ободочной кишке;

- II группа (контрольная, сформирована ретроспективно) – 32 пациентам на первом этапе комбинированного лечения выполнялась радикальная операция, выбор объема вмешательства осуществлялся по принципам, аналогичным в I группе, с последующим проведением 12 курсов послеоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-6.

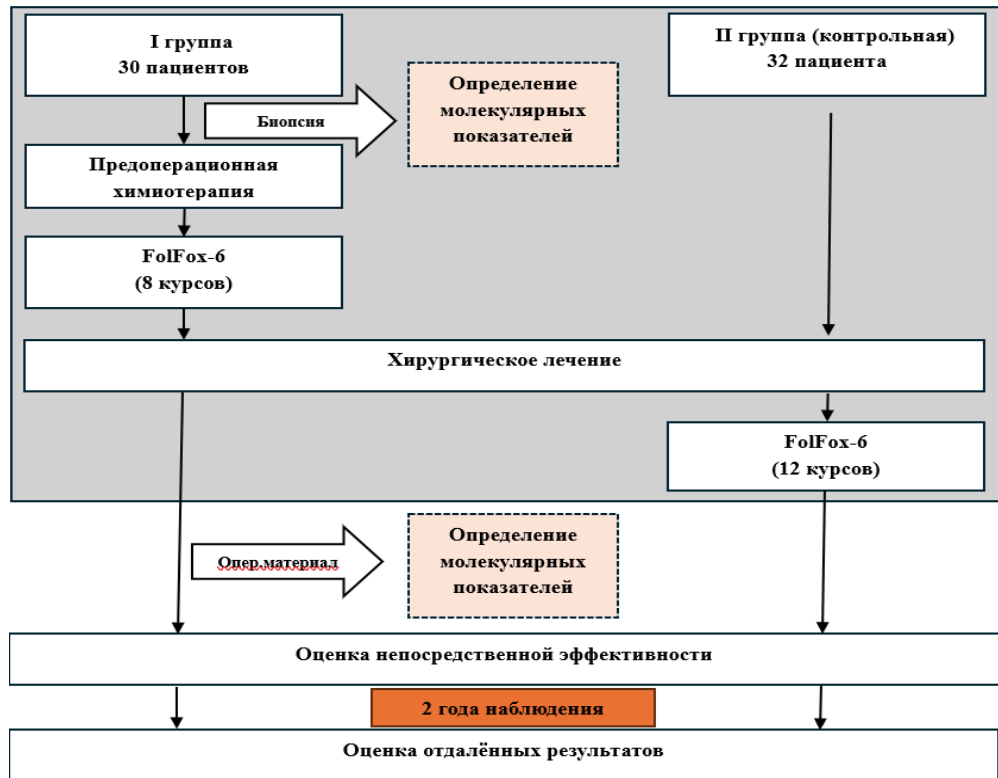


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Группы пациентов не имели статистически значимых различий по основным клинико-морфологическим характеристикам и параметрам опухолевого процесса. Характеристика исследуемой когорты по полу выявила отчетливое преобладание лиц женского пола: 41 (66,1 %) пациентка против 21 (33,9 %) пациента мужского пола, что соответствует соотношению 1:2. При межгрупповом сопоставлении установлено, что в I группе численность женщин составила 19 (30,6 %), мужчин – 11 (17,7 %); во II группе – 22 (35,5 %) и 10 (16,1 %) соответственно, что свидетельствует о сопоставимом характере распределения (таблица 1).

Возрастная структура пациентов характеризовалась преобладанием лиц в интервале 61-70 лет, совокупная доля которых в обеих группах достигла 50 % (31 пациент). Наименее представительной оказалась возрастная когорта до 40 лет – 5 (8,1 %) наблюдений. Показатели среднего возраста в зависимости от пола существенно не различались: у мужчин средний возраст составил 57,4 года (от 36 до 70 лет), у женщин - 57,7 года (от 36 до 67 лет). Проведенный статистический анализ подтвердил отсутствие значимых различий в возрастном составе сравниваемых групп ($\chi^2 = 0,168$; $df = 3$; $p = 0,98$) (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных РОК в сравниваемых группах по полу и возрасту

Пол	Возраст больных								Всего		Итого
	до 40 лет		41-50 лет		51-60 лет		61-70 лет				
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	
Муж	1 (1,6%)	1 (1,6%)	3 (4,8%)	1 (1,6%)	-	2 (3,2%)	7 (11,3%)	6 (9,7%)	11 (17,7%)	10 (16,1%)	21 (33,9%)
Жен	1 (1,6%)	2 (3,2%)	3 (4,8%)	5 (8,1%)	7 (22,6%)	5 (8,1%)	8 (12,9%)	10 (16,1%)	19 (30,6%)	22 (35,5%)	41 (66,1%)
Всего	2 (3,2%)	3 (4,8%)	6 (9,6%)	6 (9,6%)	7 (22,6%)	7 (22,6%)	15 (24,2%)	16 (25,8%)	30 (48,4%)	32 (51,6%)	62 (100%)
Итого	5 (8,1%)		12 (19,2%)		14 (22,6%)		31 (50%)				

Гистологическая характеристика первичных опухолей в сравниваемых группах проводилась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (Гистологическая классификация опухолей ободочной кишки) (таблица 2). У всех пациентов диагностирована аденокарцинома, при этом подавляющее большинство новообразований имело высокую степень дифференцировки – 49 случаев (79 % от общей выборки). В I группе доля высокодифференцированных аденокарцином составила 80 % (24 из 30), во II группе – 78,1 % (25 из 32) (таблица 2). Умеренно дифференцированные и низкодифференцированные аденокарциномы встречались существенно реже и в сумме составили 13 наблюдений: 8 (12,9 %) и 5 (8,1 %) соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли

Группы больных	Гистотип первичной опухоли			p*
	I группа (n = 30)	II группа (n = 32)	Всего (n = 62)	
ВДА	24 (80,0 %)	25 (78,1 %)	49 (79 %)	0,72
УДА	3 (10,0 %)	5 (15,6 %)	8 (12,9 %)	
НДА	3 (10,0 %)	2 (5,3 %)	5 (8,1 %)	

Примечания:

1 ВДА – высокодифференцированная аденокарцинома ободочной кишки;

2 УДА – умереннодифференцированная аденокарцинома ободочной кишки;

3 НДА – низкодифференцированная аденокарцинома ободочной кишки;

4 p* – уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 Пирсона ($\chi^2 = 0,657$; df = 2).

Распределение больных по клинической стадии заболевания (таблица 3) осуществлялось согласно восьмому изданию классификации TNM (Brierley J. D. et al., 2017). Оценка глубины инвазии первичной опухоли на дооперационном этапе продемонстрировала доминирование категории cT3 в обеих группах: в I группе данный показатель составил 80 % (24 наблюдения), во II группе – 78,1 % (25 наблюдений). При изучении лимфогенного метастазирования установлено, что в I группе метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (cN+) констатировано у 16 (53 %) больных, во II группе – у 18 (50,3 %) пациентов. Статистический анализ подтвердил отсутствие значимых различий между группами по данному признаку ($p > 0,05$).

Таблица 3 – Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от распространенности первичной опухоли по данным предоперационного обследования

Распространенность опухоли	Группы больных			p*
	I группа (n = 30)	II группа (n = 32)	Всего (n = 62)	
cT стадия				
cT3	24 (80,0 %)	25 (78,1 %)	49 (79,0 %)	
cT4a	2 (6,7 %)	4 (12,5 %)	6 (9,7 %)	
cT4b	4 (13,4 %)	3 (9,4 %)	7 (11,3 %)	
Всего	30	32	62	0,68
cN стадия				
cN0	14 (46,7 %)	14 (43,8 %)	28 (45,2 %)	
cN+	16 (53,3 %)	18 (56,3 %)	34 (54,8 %)	
cN1	14 (46,7 %)	15 (46,9 %)	29 (46,8 %)	
cN2	2 (6,7 %)	3 (9,4 %)	5 (8,1 %)	
Всего	30	32	62	0,91
Примечание - p – уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 Пирсона для каждой группы стадий.				

Сравнительная характеристика групп включала оценку частоты поражения различных отделов ободочной кишки (таблица 4). Установлено, что наиболее часто опухолевый процесс локализовался в сигмовидной кишке – 48,4 % от общего числа пациентов. В основной группе рак сигмовидной кишки наблюдался у 14 (46,7 %) больных, восходящего отдела – у 9 (30 %), поперечной ободочной – у 3 (10 %), нисходящего отдела – у 4 (13,3 %). В контрольной группе эти показатели составили 16 (50 %), 7 (21,9 %), 4 (12,5 %) и 5 (15,6 %) соответственно. Различия между группами по рассматриваемому показателю не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$), следовательно, группы могут считаться сопоставимыми.

Таблица 4 – Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости в зависимости от локализации первичной опухоли в ободочной кишке

Локализация первичной опухоли	Группы больных		
	I группа (n = 30)	II группа (n = 32)	Всего
Восходящий отдел толстой кишки	9 (30 %)	7 (21,9 %)	16 (25,8 %)
Поперечно-ободочная кишка	3 (10 %)	4 (12,5 %)	7 (11,3 %)
Нисходящий отдел толстой кишки	4 (13,3 %)	5 (15,6 %)	9 (14,5 %)
Сигмовидная кишка	14 (46,7 %)	16 (50 %)	30 (48,4 %)
Примечание - статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2 = 0,573$; $df = 3$; $p = 0,902$).			

2.2 Методы обследования больных

На этапе госпитализации до начала специализированного лечения всем пациентам в НИИ онкологии Томского НИМЦ выполнялось комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее следующие диагностические процедуры:

- 1) комплексное физикальное исследование, дополненное пальцевым ректальным исследованием и анализом нутритивного статуса;
- 2) комплекс лабораторных методов включал общеклинические анализы (крови и мочи), биохимический профиль, оценку свертывающей системы и онкомаркеров (РЭА, СА 19-9). Функциональная диагностика была представлена электрокардиографией; при наличии показаний выполняли эхокардиографию с привлечением терапевта-кардиолога;
- 3) эндоскопическое исследование ободочной кишки (видеоколоноскопия) с забором биоптата из новообразования;
- 4) ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
- 5) рентгенографию либо спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки;
- 6) спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и магнитно-резонансную томографию органов малого таза с аналогичным контрастным усилением;
- 7) гистологическое исследование биопсийного материала для верификации диагноза, установления гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли;
- 8) гистологическое исследование биоптатов и операционного материала проводили по единому протоколу. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, после чего подвергали стандартной проводке и заливке в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по

Мейеру. Для исключения ошибок при оценке лимфогенного метастазирования лимфатические узлы изучали методом серийных срезов. Микроскопию препаратов выполняли на светооптических бинокулярных микроскопах при трех стандартных увеличениях: $\times 10$, $\times 50$ и $\times 200$. При гистологическом анализе учитывали: степень дифференцировки опухолевых клеток; глубину инвазии опухоли в стенку кишки и окружающую параколярную клетчатку; расстояние от проксимального и дистального краев резекции до границ новообразования. Отдельно оценивали полноту лимфодиссекции (общее количество удаленных лимфатических узлов) и наличие в них метастатических очагов.

В рамках обследования выполняли рентгенографию грудной клетки, направленную в том числе на исключение легочных метастазов. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства позволяло верифицировать отсутствие метастатического поражения печени и оценить состояние регионарных лимфатических узлов (подвздошных, парааортальных, паховых).

Для уточнения характеристик первичной опухоли выполняли видеоколоноскопию аппаратом Olympus CF 150. В протоколе эндоскопического исследования фиксировали: локализацию новообразования в толстой кишке, расстояние от ануса, макроскопическую форму роста, протяженность поражения, степень сужения просвета. Кроме того, при первичном осмотре в обязательном порядке осуществляли забор биопсийного материала, который в дальнейшем подвергали цитологическому и гистологическому исследованию для морфологической верификации злокачественного процесса.

Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости выполнялась на томографе «Siemens Somatom Confidence 64» с толщиной реконструируемого среза 1,25 мм. В качестве контрастного препарата использовался неионный йодсодержащий агент иогексол в концентрации 350 мг/мл объемом 100 мл. Анализ полученных изображений позволял оценить

распространенность опухолевого процесса, размеры новообразования, наличие инвазии в прилежащие органы, состояние регионарных лимфатических узлов и присутствие отдаленных метастазов.

Окончательное стадирование опухолевого процесса по компоненту N проводилось по результатам планового морфологического исследования операционного материала.

Кроме того, всем пациентам выполнялось молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитных повторов ДНК в биопсийном материале методом ПЦР.

Мониторинг эффективности химиотерапии у больных I группы осуществлялся с использованием комплекса инструментальных методов, рекомендованных ВОЗ. В диагностический арсенал входили: эндоскопия ободочной кишки, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование брюшной полости и лимфатических узлов. Этот же диагностический комплекс использовался при динамическом наблюдении за пациентами обеих групп после завершения всего объема лечения. Частота обследований была регламентирована: в первый год наблюдения – с интервалом 3 месяца, на втором году – с интервалом 6 месяцев.

2.3 Оценка экспрессии ганкирина и компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути

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. Весь биопсийный материал немедленно замораживался и содержался при температуре -80 °C.

Выделение тотальной РНК проводили при помощи коммерческого набора RNeasy mini Kit (Qiagen, Германия) с обязательным этапом обработки ДНК-азой I. Оценка концентрации и чистоты выделенных препаратов РНК производилась с использованием спектрофотометра NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США). Все образцы удовлетворяли принятым критериям качества: концентрация РНК варьировала в диапазоне 80-250 нг/мкл, значения отношения оптической плотности A260/A280 находились в интервале 1,95-2,05, а показатели A260/A230 - от 1,90 до 2,31. Для верификации целостности РНК применяли метод капиллярного электрофореза на системе TapeStation (Agilent Technologies, США) с использованием набора R6K ScreenTape; рассчитанный показатель RIN (RNA Integrity Number) составил от 5.6 до 7.8.

Количественную оценку транскрипционной активности генов, вовлеченных в сигнальный каскад PI3K/АКТ/mTOR, и гена PSMD10 (ганкирин) выполняли с использованием технологии RT-qPCR (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией и детекцией в режиме реального времени).

Для получения кДНК тотальную РНК подвергали обратной транскрипции с использованием коммерческого набора ОТ m-MuLV-RN (БиоЛабмикс, Россия) в присутствии случайных гексануклеотидных праймеров. Все процедуры осуществляли в точном соответствии с регламентом фирмы-изготовителя.

Постановку реакции амплификации осуществляли в 96-луночном формате на приборе iCycler (Bio-Rad, США). Оптимальные условия амплификации достигались использованием реакционной смеси следующего состава (конечный объем 25 мкл): 12,5 мкл 2× концентрата БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (производство БиоЛабмикс, Россия), по 300 нМ прямого и обратного праймеров, а также 50 нг кДНК.

Каждый образец анализировали в трех технических повторах. В работе были использованы олигонуклеотидные праймеры, специфичные к исследуемым генам, а также к гену «домашнего хозяйства» GAPDH,

служившему референсом для нормализации данных. Последовательности праймеров представлены ниже:

- *PSMD10* (F: 5'-GCCAGTGAATGATAAAGACGAT-3', R: 5'-TGTTACCCTCAGTGTCTTGGAT-3');
- *EIF4EBP1* (4-BP1) (F: 5'-CAGCCCTTTCTCCCTCACT-3', R: 5'-TTCCCAAGCACATCAACCT-3');
- *AKT1* (F: 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA-3', R: 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3');
- *RAF1* (C-RAF) (F: 5'-TGGTGTGTCCTGCTCCCT-3', R: 5'-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCT-3');
- *GSK3B* (F: 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA-3', R: 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3');
- *RPS6KA1* (70S kinase alpha) (F: 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3', R: 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCTT-3');
- *MTOR* (F: 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3', R: 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA-3');
- *PDPK1* (PDK1) (F: 5'-TCACCAGGACAGCCAATACA-3', R: 5'-CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3');
- *GAPDH* (F: 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R: 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3').

Относительный уровень экспрессии исследуемых генов определяли после проведения нормализации по референсному гену *GAPDH*.

ПЦР осуществляли в двухэтапном режиме: после начальной денатурации (94 °C, 10 мин) следовали 40 циклов, состоящих из денатурации (94 °C, 10 с) и объединенной стадии отжига праймеров с элонгацией (60 °C, 20 с).

Дизайн праймеров проводили в программной среде Vector NTI Advance 11.5, используя нуклеотидные последовательности из базы NCBI Nucleotide. Уровень экспрессии рассчитывали методом $\Delta\Delta C_t$ с вычислением отношения

$2^{(-\Delta\Delta Ct)}$, что позволяет оценить кратность изменений экспрессии относительно калибратора после нормализации по референс-гену.

2.4 Химиотерапия

Все пациенты из группы неoadъювантной терапии получали лекарственное лечение в условиях отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. В основной группе химиотерапия проводилась по протоколу FOLFOX6. Адъювантное лекарственное лечение осуществляли в соответствии со стандартными схемами, предусматривающими использование комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина. Оценку токсических проявлений выполняли согласно критериям шкалы NCI-CTCAE версии 5.0 (СТЕР). В контрольной группе назначение адъювантной химиотерапии осуществляли пациентам с III стадией заболевания (подтверждённой патоморфологически), а также больным со II стадией при наличии факторов неблагоприятного прогноза: лимфоваскулярной инвазии, R1-резекции или муцинозной аденокарциномы.

2.5 Методы оценки эффективности неoadъювантной терапии

Динамика распространенности опухолевого процесса у больных основной группы оценивалась на трех ключевых этапах: до начала неoadъювантной химиотерапии, на промежуточном этапе (после 4 циклов) и по окончании полного курса лечения (после 8 циклов НАХТ).

Всем пациентам выполнялось комплексное инструментальное обследование. В ходе эндоскопического исследования ободочной кишки определяли протяженность опухолевого поражения (в сантиметрах) и динамику изменения объема экзофитного компонента новообразования. Оценка распространённости процесса по данным лучевых методов (КТ и МРТ) основывалась на комплексе признаков, включающих: изменение

линейных размеров первичной опухоли в динамике; объёмные характеристики экзофитного компонента; степень инвазии в стенку кишки с определением глубины поражения (pT); факт вовлечения смежных органов и тканей; количественные и качественные параметры регионарных лимфатических узлов (размеры, количество, подозрение на метастазы).

Оценку ответа опухоли на лекарственную терапию выполняли в соответствии с критериями RECIST 1.1 для солидных новообразований, согласно которой выделяли полную регрессию, частичную регрессию, стабилизацию и прогрессирование заболевания. Инструментальную диагностику осуществляли методами спиральной компьютерной томографии (брюшная полость) и магнитно-резонансной томографии (малый таз).

В случаях достижения частичной регрессии либо стабилизации опухолевого процесса хирургическое вмешательство выполняли спустя 6-8 недель после завершения курсов химиотерапии. При наличии признаков прогрессирования заболевания о проведении хирургического этапа комбинированного лечения принималось по завершению промежуточного обследования (после 4-х курсов неоадьювантной химиотерапии).

2.6 Хирургический этап комбинированного лечения

Оперативный этап лечения в основной группе осуществлялся через 6-8 недель после окончания противоопухолевой лекарственной терапии. Характер и объём хирургического вмешательства определялись топикой первичного опухолевого очага. В соответствии со стандартами выполняли правостороннюю или левостороннюю гемиколэктомию, резекцию сигмовидной кишки, а также переднюю резекцию прямой кишки. Все хирургические вмешательства сопровождалось проведением лимфодиссекции D3. При этом использовались хирургические подходы, которые были классифицированы следующим образом: открытые (лапаротомия), лапароскопические, лапароскопический с конверсией на

открытый доступ. Выбор хирургического доступа осуществлялся по усмотрению оперирующего хирурга в зависимости от текущей ситуации. В исследовании проводилась оценка частоты, характера и выраженности интраоперационных осложнений. Как соматические, так и хирургические послеоперационные осложнения оценивались по шкале Clavien-Dindo [118].

2.7 Патоморфологическое исследование операционного материала

Лечебный патоморфоз во время планового гистологического исследования операционного материала определялся путем исследования образцов первичной опухоли и лимфатических узлов. Степень лечебного патоморфоза оценивали по классификации А. М. Mandard. Данная шкала (tumor regression grade, TRG) градирует ответ опухоли на лечение, основываясь на соотношении фиброзной ткани и сохранившихся опухолевых клеток. Оценку лечебного патоморфоза проводили согласно следующим критериям: TRG 1 – полная регрессия опухоли с замещением ее фиброзной тканью; TRG 2 – присутствие единичных жизнеспособных клеток или их небольших групп; TRG 3 – фиброз преобладает над сохранившейся опухолевой паренхимой; TRG 4 – опухолевая ткань превалирует над фиброзными изменениями; TRG 5 – отсутствие гистологических признаков ответа на терапию (рисунок 2).

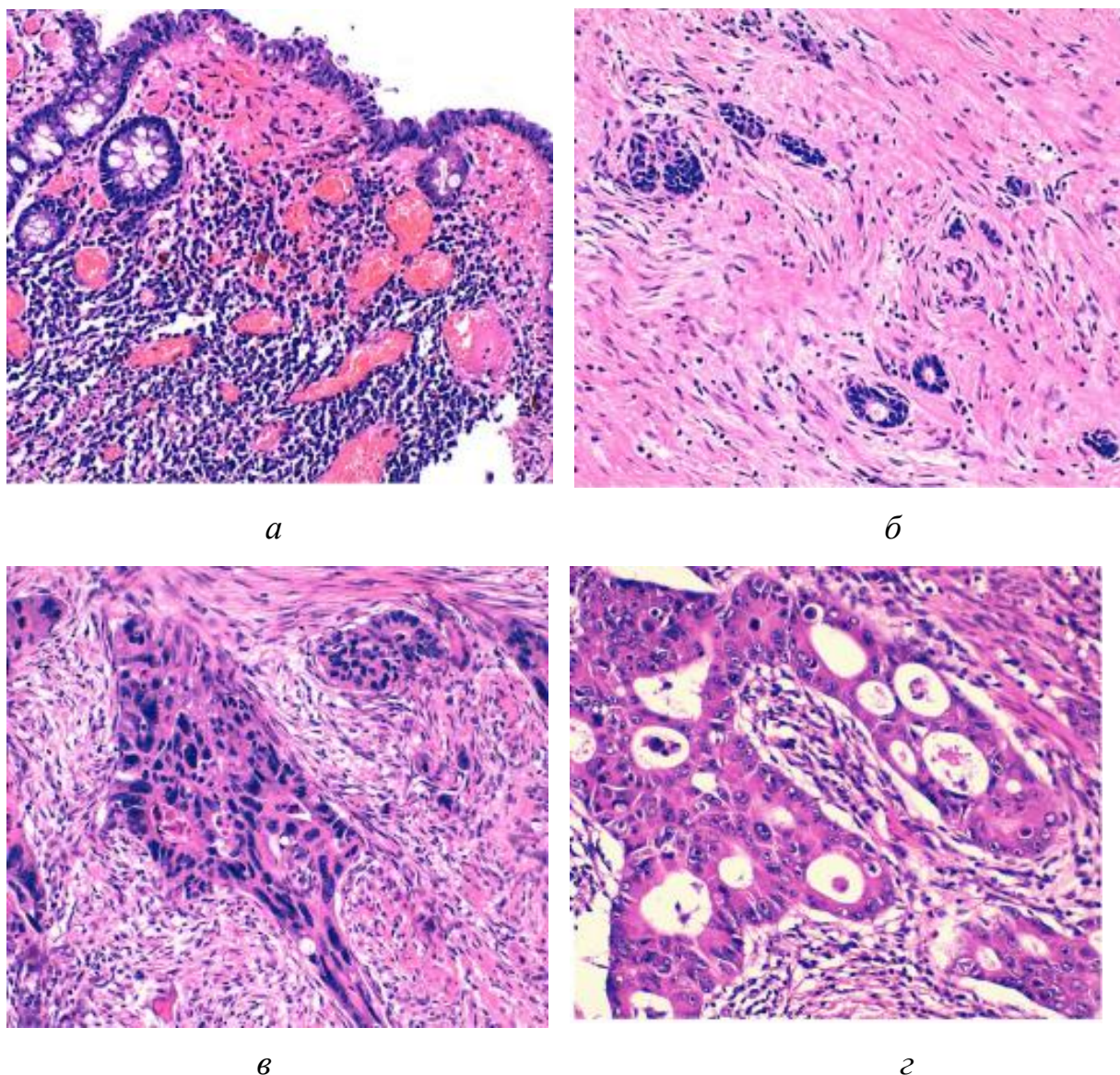


Рисунок 2 – Микроскопическая картина аденокарциномы толстой кишки при различной степени лечебного патоморфоза (TRG) после неoadъювантной терапии: а – TRG 1 (полный регресс): жизнеспособные опухолевые клетки отсутствуют, определяется разрастание фиброзной ткани; б – TRG 2 (частичный регресс): немногочисленные клетки опухоли располагаются среди фиброзных волокон; в – TRG 3: сохранено значительное количество опухолевых элементов при сохраняющемся преобладании фиброза; г – TRG 4: фиброзные изменения минимальны, опухолевая ткань занимает большую часть поля зрения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

2.8 Методы статистической обработки полученных данных

При статистической обработке данных использовали лицензионные пакеты Statistica 10.0 и GraphPad Prism 10. Сравнение независимых групп по

количественным показателям проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения трёх и более независимых групп применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis test); при выявлении значимых различий выполняли попарные сравнения с поправкой Бонферрони. Анализ связи между качественными признаками выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемом явлении менее 5).

Для прогнозирования бинарного исхода (объективный ответ на неоадьювантную химиотерапию) применяли многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением предикторов. Качество полученной модели оценивали по площади под ROC-кривой (AUC). Построение кривых выживаемости выполняли методом Каплана–Майера, сравнение выживаемости – с использованием лог-рангового критерия. Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$ [119]. Оценку качества прогностических моделей также проводили методом ROC-анализа с определением порога отсечения (cut-off value) [120].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оценка непосредственных и отдаленных результатов резектабельного рака ободочной кишки в зависимости от способа комбинированного лечения

3.1.1 Оценка токсичности и переносимости химиотерапии в сравниваемых группах

На первом этапе исследования выполнена оценка непосредственных результатов и переносимости неоадьювантной химиотерапии у 30 пациентов с раком ободочной кишки. Хирургическое лечение проведено всем больным этой группы (100 %). В контрольной группе на основании ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт изучены непосредственные результаты оперативных вмешательств, а также показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости. В анализ включены данные 32 больных II группы, которым на первом этапе комбинированного лечения выполнялось радикальное хирургическое вмешательство с последующей адьювантной химиотерапией.

Согласно дизайну исследования, в I (основной) сравниваемой группе больным было запланировано проведение 8 курсов неоадьювантной ХТ по схеме FolFox6. Во II (контрольной) группе пациентам планировалось проведение 12 курсов адьювантной ХТ по аналогичной схеме, запланированные интервалы между курсами лекарственной терапии составляли 14 дней в каждой из сравниваемых групп. Нежелательные явления ХТ оценивалась после каждого курса с использованием общепринятой шкалы токсичности по критериям NCI CTCAE V5.0.

В группе неоадьювантной химиотерапии полный запланированный курс полихимиотерапии по схеме FOLFOX6 (8 циклов) был реализован у 29

пациентов, что составило 96,7 % случаев. В одном наблюдении (3,3 %) вследствие развития полинейропатии III степени курс неоадьювантной химиотерапии был ограничен четырьмя введениями. Важно отметить, что данное обстоятельство не воспрепятствовало выполнению последующего радикального оперативного вмешательства в полном объеме. Несмотря на токсичность в этом клиническом наблюдении нам не пришлось увеличивать сроки от завершения химиотерапии до выполнения радикальной операции. В группе неоадьювантной химиотерапии медиана продолжительности лекарственного лечения составила 15,7 недель.

В контрольной группе полный запланированный объем адьювантной химиотерапии был реализован у 28 пациентов (87,5 %); различия с основной группой не достигли статистической значимости ($p = 0,35$). Досрочное прекращение лечения в одном случае (3,1 %) было обусловлено декомпенсацией хронической коморбидной патологии (ишемическая болезнь сердца). В контрольной группе 5 пациентов (15,6 %) не смогли завершить полный курс адьювантной химиотерапии из-за развития непереносимости, связанной с нарастанием токсических эффектов. Закономерно, что медиана продолжительности лечения в этой группе превысила соответствующий показатель основной группы, что объясняется изначально запланированным числом курсов: 12 в группе адьювантной терапии против 8 в группе неоадьювантной. Во II группе этот показатель составил 21,7 недель. На рисунке 3 представлены данные по завершённости лекарственной терапии в исследуемой и контрольной группах.

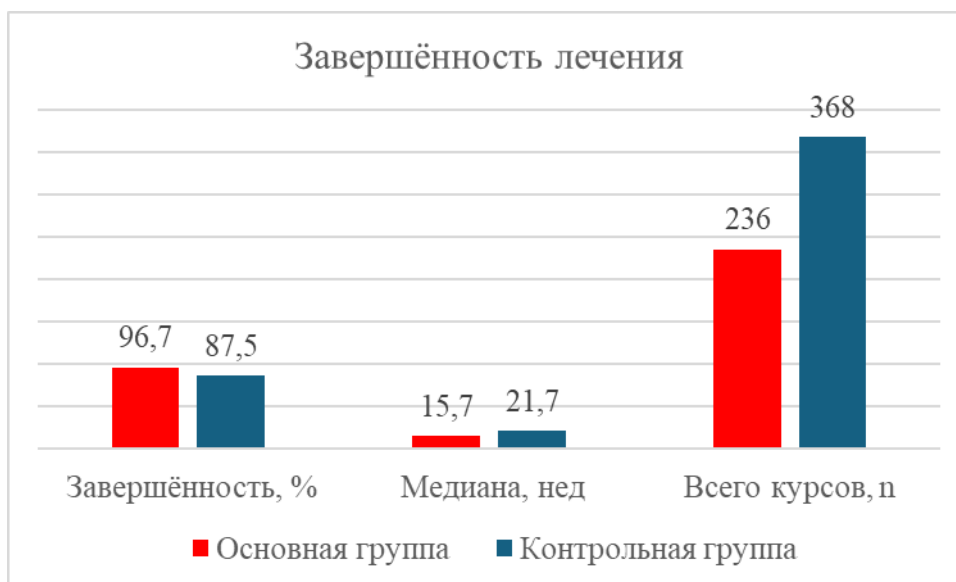


Рисунок 3 – Показатели завершённости лечения

При сравнительном анализе профиля и выраженности лекарственной токсичности оказалось, что нежелательные явления в сравниваемых группах наблюдались в обеих группах в 80,6 % (50/62) случаев, при этом при проведении неoadъювантной ХТ токсичность отмечена у 22/30 (73 %) пациентов, в контрольной группе у больных, получавших послеоперационную химиотерапию – в 28/32 (87,5 %) наблюдениях ($p = 0,2$). Различия по этому показателю не значимые, но перенос всех курсов химиотерапии на предоперационный этап комбинированного лечения резектабельного рака ободочной кишки позволил снизить уровень лекарственной токсичности и увеличить завершённость лечения в запланированном объеме.

При анализе спектра токсичности установлено, что независимо от режима химиотерапии наиболее часто регистрировались гематологические осложнения. В основной группе они отмечены в 22 случаях, в контрольной – в 28 наблюдениях (таблица 5). Межгрупповые различия по данному показателю оказались статистически незначимыми. ($p = 0,2$).

Таблица 5 – 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

При этом, при оценке профиля гематологической токсичности в сравниваемых группах установлено, что в процессе лекарственной терапии чаще всего развивалась нейтропения, которая наблюдалась в группе неoadъювантной ХТ – в 16 (53,3 %) случаях, тогда как в группе адъювантной ХТ частота нейтропении всех степеней составила 65,7 % (n = 21). При этом статистически значимых различий выявлено не было (p = 0,44). Следует отметить, что в контрольной группе у 2 (6,3 %) больных, получавших адъювантную ХТ, развилась нейтропения 3 степени, и у 1 (3,1 %) – фебрильная нейтропения. Напротив, в основной группе подобных нежелательных явлений при проведении неoadъювантной химиотерапии случаи не наблюдалось (таблица 5). Развитие стойкой нейтропении 3 степени в двух случаях (6,3 %) послужило причиной досрочного прекращения адъювантной химиотерапии. Профилактическое использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с целью

предотвращения фебрильной нейтропении отмечено у 12 (40 %) пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию, и у 16 (50 %) больных, которым проводилась адьювантная терапия. Назначение Г-КСФ с лечебной целью выполнялось при возникновении фебрильной нейтропении либо устойчивой нейтропении III степени. В группе адьювантной химиотерапии эти нежелательные явления стали причиной задержки очередного курса лечения в 3 случаях (9,4 %).

Из других видов гематологической токсичности достаточно часто наблюдалась анемия I-II степени, при проведении неоадьювантной ХТ – в 15 (50 %), при адьювантной химиотерапии – 15 (46,9 %) случаях ($p = 0,8$). Данное нежелательное явление купировалось назначением пероральных препаратов железа и коррекцией диеты; во всех случаях оно не послужило причиной прекращения курса лечения или редукции дозы назначаемых цитостатиков, а также не требовало проведения гемотрансфузии.

В спектре не гематологической токсичности (таблица 6) превалировали нежелательные явления в виде астении, которая в группе неоадьювантной ХТ отмечена у 10 (33,3 %), в группе адьювантной ХТ – у 14 (43,8 %) больных, а также эметогенные побочные эффекты, наблюдавшиеся у 18 (60 %) и 26 (80,5 %) пациентов ($p = 0,076$), при этом рвота в ответ на введение цитостатиков возникла у 6 (20,0 %) и 12 (37,5 %) больных соответственно. Данные НЖЯ во всех случаях купировались стандартной терапией сопровождения.

Из остальных видов не гематологической токсичности следует обратить внимание на частоту возникновения диареи, которая существенно чаще наблюдалась при проведении адьювантной ХТ – в 46,9 % ($n = 15$) случаях, по сравнению с предоперационной ХТ, при которой диарея была отмечена у 26,7 % ($n = 8$) пациентов, причем во всех случаях только 1-2 степени, тогда при АХТ в 6,3 % случаев ($n = 2$) в группе АХТ отмечена диарея 3-4 степени тяжести, потребовавшая медикаментозной коррекции в рамках терапии сопровождения.

Таблица 6 – 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 %)	

Профиль гепатотоксичности в сравниваемых группах характеризовался преобладанием нежелательных явлений 1-2 степени. У пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, частота указанных осложнений составила 10 % (3 наблюдения); в группе адъювантной терапии аналогичные проявления зарегистрированы в 15,6 % случаев (5 пациентов). Гепатотоксичность 3 степени тяжести отмечена лишь в одном наблюдении (3,1 %) в контрольной группе (таблица 6).

Среди негематологических проявлений токсичности наиболее клинически значимой являлась полинейропатия. В группе неоадьювантной химиотерапии полинейропатия III степени тяжести зарегистрирована у одного пациента (1/30; 3,3 %). В группе адьювантной ХТ данное осложнение отмечено у 5 больных (5/32; 15,6 %), однако во всех случаях наблюдались лишь I и II степени тяжести. Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) выявлен у 1 пациента (3,3 %) в группе неоадьювантной ХТ и у 4 пациентов (12,5 %) в группе адьювантной ХТ. При этом развитие ЛПС не приводило к нарушению цикличности проведения противоопухолевой терапии ни в одной из сравниваемых групп.

Токсические реакции послужили основанием для редукции доз химиопрепаратов у 8 (25 %) пациентов, получавших адьювантную химиотерапию. В группе неоадьювантной терапии необходимости в снижении доз цитостатиков не возникло. Таким образом, частота редукции доз цитостатиков в группе НАХТ была значимо ниже, чем в группе АХТ ($p = 0,005$).

При оценке частоты досрочного прекращения химиотерапии, обусловленного токсическими проявлениями, установлено, что в группе неоадьювантного лечения данный показатель составил 3,3 % (1 пациент из 30). В группе адьювантной терапии лечение было прервано у 5 из 32 больных (15,6 %). Различия не достигли статистической значимости ($p = 0,21$). В основной группе причиной единственного (3,3 %) случая незавершенности была стойкая полинейропатия 3 степени, развившаяся на 4-м курсе на фоне введения 5-ФУ. В контрольной группе причины прекращения лекарственной терапии включали стойкую нейтропению 3 степени (2/32, 6,3 %), декомпенсацию коморбидной патологии (1/32, 3,1 %) и стойкую диарею 3-4 степени (2/32, 6,3 %).

3.1.2 Хирургический этап комбинированного лечения

Периоперационные осложнения играют критическую роль в планировании комплексного лечения онкологических пациентов, особенно при использовании химиотерапии в неоадьювантном режиме. Они могут стать препятствием для дальнейшего лекарственного лечения. С этих позиций, подтверждение безопасности проведения тотальной неоадьювантной ХТ с существенной эскалацией, как количества курсов лекарственной терапии, так и суммарной дозой используемых цитостатиков, является критически важной информацией.

В проведенном исследовании, в основной группе больных, спустя 4-6 недель, в среднем – через 5,1 недель после завершения первого этапа комбинированного лечения, проводилась комплексная оценка объективного ответа опухоли (результаты будут представлены в разделе 3.1.4). На основании полученных данных контрольного обследования проводилась планирование хирургического этапа комбинированного лечения. В группе неоадьювантной химиотерапии оперативное вмешательство выполнено 30 (100 %) пациентам. В группе адьювантной химиотерапии оперированы – 32 (100 %) больных ($p > 0,05$). Значимых различий по видам выполненных радикальных операций в основной и контрольной группах не отмечено (рисунок 4) ($p = 0,57$). Во всех случаях, как в I, так и во II (контрольной) группе удалось реализовать оперативное вмешательство онкологически адекватного объема (R0-резекции) с выполнением лимфодиссекции D3.

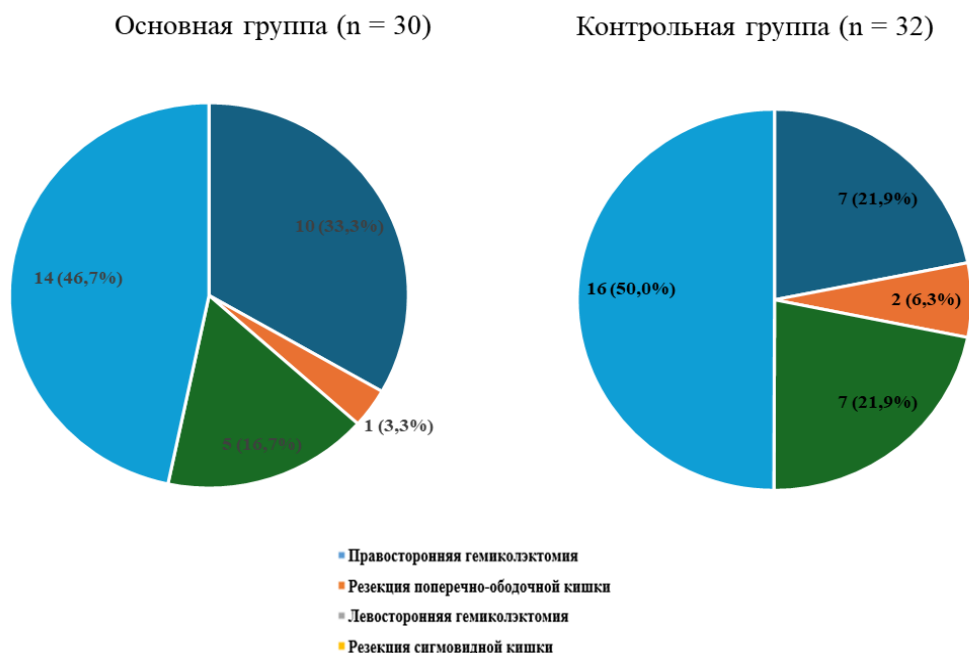


Рисунок 4 – Виды и количество выполненных хирургических вмешательств в сравниваемых группах ($p = 0,57$)

Следует отметить, что в группе НАХТ во всех случаях перед началом неoadъювантной химиотерапии проводилась диагностическая лапароскопия с имплантацией венозной порт-системы. Одномоментно, 9 (30 %) пациентам с признаками субкомпенсированного опухолевого стеноза была сформирована протективная колостома, что позволило провести весь объем запланированной лекарственной терапии. В группе адъювантной химиотерапии у сопоставимого числа пациентов – 7 (21,8 %) ($p = 0,6$) – также имелись разгрузочные колостомы, сформированные до поступления в онкологический стационар в ходе экстренных хирургических вмешательств по поводу острой кишечной непроходимости. В этой группе все разгрузочные кишечные стомы были сформированы в условиях дежурных хирургических стационаров по месту жительства.

Всем пациентам группы неoadъювантной химиотерапии ($n = 30$) хирургическое вмешательство выполнено в радикальном объеме (R0) в соответствии с запланированными сроками. В группе адъювантной химиотерапии ($n = 32$) также во всех случаях достигнута R0-резекция. При

этом в основной группе большинство операций ($n = 25$; 83,3 %) проведено лапароскопическим доступом. Причинами конверсии лапароскопического доступа в открытый (5 случаев; 16,7 %) явились выраженный спаечный процесс после ранее перенесенных абдоминальных операций, затруднявший создание адекватного операционного пространства в условиях карбоксиперитонеума, а также высокий индекс массы тела ($\text{ИМТ} > 30$). В контрольной группе в 26 (81,2 %) случаях операции были выполнены лапароскопическим доступом, при этом в 6 (18,7 %) наблюдениях потребовалась лапаротомия или конверсия на лапаротомию. При анализе структуры хирургических вмешательств установлено, что в основной группе комбинированные операции, включавшие резекцию тонкой кишки, выполнены у 2 (6,7 %) пациентов, тогда как в контрольной группе подобные вмешательства потребовались в 5 (15,6 %) случаях. Различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,42$).

В группе неoadъювантной химиотерапии у 20 % больных ($n = 6$) протективные стомы, сформированные в ходе диагностической лапароскопии, вошли в объём иссекаемых тканей при радикальной операции. В трёх наблюдениях (10 %) стомы были сохранены во время операции и ушиты планово в сроки от 2 до 5,5 месяцев после завершения комбинированного лечения. В группе АХТ, где разгрузочные стомы ($n = 7$; 21,8 %) были сформированы на догоспитальном этапе по экстренным показаниям, все они были включены в объём резецируемых тканей при выполнении радикальной операции.

Поскольку сравниваемые группы не имели значимых различий ни в спектре и объемах радикальных операций, ни в частоте предшествующих декомпрессивных вмешательств на толстой кишке, стало возможным провести корректный анализ особенностей раннего послеоперационного периода в зависимости от метода комбинированного лечения рака ободочной кишки.

В ходе анализа оперативного этапа установлено, что выполнение хирургических вмешательств в сравниваемых группах не имело отличительных черт. Ни у одного пациента не возникло интраоперационных осложнений, связанных с предшествующей неоадьювантной терапией, а послеоперационная летальность в обеих группах отсутствовала.

При сравнительном анализе течения послеоперационного периода статистически значимых межгрупповых различий по частоте осложнений не обнаружено. В основной группе нежелательные события зарегистрированы у 3 (10,0%) пациентов, в контрольной – у 5 (15,7 %) больных ($p = 0,71$). Анализ структуры осложнений согласно классификации Clavien–Dindo показал, что осложнения I степени имели место исключительно в группе адьювантной ХТ – у 3 (9,4%) пациентов, тогда как в группе неоадьювантной ХТ подобных случаев не отмечено (таблица 7). Осложнения, соответствующие IIIВ степени, наблюдались у 3 (10,0 %) больных после предоперационной химиотерапии и у 2 (6,3 %) – в группе адьювантного лечения.

Таблица 7 – Частота послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Категория осложнений по классификации Clavien-Dindo	Сравниваемые группы больных		p
	Неоадьювантная ХТ (n = 30)	Адьювантная 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
IVА	0	0	-
IVВ	0	0	-
V	0	0	-
Все осложнения	3 (10,0 %)	5 (15,7 %)	0,71

В группе неоадьювантной химиотерапии повторные операции (осложнения IIIВ степени) потребовались у 3 (10,0 %) больных. Чаще всего

причиной экстренной ревизии брюшной полости явилось развитие тонкокишечной непроходимости – у 2 (6,7 %) пациентов, несостоятельность толсто-толстокишечного анастомоза возникла у 1 (3,3 %) пациента (таблица 8). В контрольной группе повторные хирургические вмешательства пришлось выполнить у 2 (6,3 %) пациентов, из которых у 1 (3,1 %) развилась несостоятельность толсто-толстокишечного анастомоза, у 1 (3,1 %) – тонкокишечная непроходимость, не купируемая консервативными мероприятиями.

Таблица 8 – 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

Во всех случаях повторные хирургические вмешательства завершились благоприятным исходом. Несмотря на наличие в контрольной группе трёх случаев (9,4 %) воспаления послеоперационной раны, потребовавших санации в перевязочной, общий профиль и частота хирургических осложнений были сопоставимы в сравниваемых группах. Статистически значимых различий между группами неoadъювантной и адъювантной химиотерапии не выявлено ($p > 0,05$). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что перенос всех 8 курсов химиотерапии по схеме

FolFox6 не приводит к увеличению риска интра- и послеоперационных осложнений, а также не оказывает негативного влияния на течения раннего послеоперационного периода. При наличии исходного субкомпенсированного стеноза ободочной кишки хирургическая декомпрессия (формирование разгрузочной колостомы проксимальнее уровня стеноза), с одной стороны, позволяет безопасно провести запланированную НАХТ в полном объеме, с другой стороны, не влияет на дальнейшую реализацию лечебного алгоритма комбинированного лечения. Частота формирования разгрузочных колостом на этапах подготовки пациентов к основной радикальной операции также была одинаковой в основной и контрольной группах – 9 (30 %) и 7 (21,8 %) соответственно ($p = 0,6$).

3.1.3 Оценка непосредственной эффективности неоадьювантной химиотерапии рака ободочной кишки и выраженности патоморфологического ответа опухоли

В ходе исследования проведен анализ частоты и выраженности объективных ответов опухоли на проводимую неоадьювантную химиотерапию, данные которого представлены на рисунке 5. Оценка осуществлялась с использованием стандартизированных методов лучевой диагностики (КТ органов грудной клетки, брюшной полости и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастным усилением) в соответствии с критериями RECIST 1.1 [114-116]. Временные точки контрольных исследований были следующие:

- после 4 курсов неоадьювантной химиотерапии ($n = 30$). Оценка объективного ответа опухоли на лечение, проведенная в соответствии с критериями RECIST 1.1, продемонстрировала следующие результаты: частичный регресс зарегистрирован у 14 (46,6 %) пациентов, стабилизация заболевания — у 16 (53,4 %);

- после 8 курса неoadъювантной химиотерапии, перед планированием хирургического этапа комбинированного лечения (n = 29, один пациент был оперирован в радикальном объеме по завершению 4-го курса НАХТ из-за явлений неврологической токсичности).



Рисунок 5 – Частота объективных ответов опухоли (на основании критериев RECIST)

Анализ динамики заболевания выявил, что в основной группе исследования после завершения неoadъювантной химиотерапии в большинстве случаев был зарегистрирован ответ первичной опухоли в виде частичной регрессии – в 18 (60,0 %). В 1 (3,3 %) наблюдении эффект от лечения по данным КТ-контроля органов брюшной полости расценен как полная регрессия, что, в последующем, было подтверждено по результатам послеоперационного гистологического исследования. У 2 (6,9 %) больных отмечалось прогрессирование локального процесса с увеличением объема первичного опухолевого образования на 25 % и 30 % соответственно, но при этом появления отдаленных метастазов не было зарегистрировано. Однако при детальном морфологическом анализе операционного материала в обоих случаях выявлены признаки лекарственного патоморфоза,

соответствующие TRG 3 (частичный патоморфологический ответ по классификации Mandard).

В рамках исследования был проведен анализ патоморфологических ответов опухоли на лекарственную терапию, которые рассматривались в качестве ключевых критериев эффективности лечения, а также являлись основанием для окончательной стратификации всех клинических случаев по стадиям опухолевого процесса. Кроме того, было проведено сопоставлено результатов предоперационной оценки объективного ответа опухоли и патоморфологического исследования.

Результаты патоморфологического исследования операционного материала, полученного от больных основной группы, показали, что частота полных патоморфологических ответов (полная регрессия опухоли) составила 10 % ($n = 3$). Данных литературы последних лет, посвященной оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии, свидетельствуют о том, что благоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с благоприятным течением заболевания, является достижение не только полной (TRG 1), но почти полной патоморфологической регрессии первичной опухоли – TRG 2 [94, 95]. С этих позиций оказалось, что при оценке частичных патоморфологических ответов (1-2 степень по Mandard) в группе неoadъювантной ХТ зафиксировано 8/30 (26,6 %) случаев, из них TRG 1 – 10 % (3/30), TRG 2 – 16,6 % (5/30). Распределение по остальным степеням опухолевого ответа оказалось следующим: TRG 3 – 16,6 % (5/30), TRG 4 – 46,6 % (14/30), TRG 5 – 10 % (3/30). Анализ частоты снижения стадии заболевания (down-staging) после неoadъювантной химиотерапии показал, что данный феномен имел место у 10 из 30 пациентов (33,3 %). Заключение о регрессе распространенности опухолевого процесса делалось на основе сопоставления данных патоморфологического исследования операционного препарата (категории ypT и ypN) (таблица 9).

Таблица 9 – 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
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 %)

Представляем клинический случай, демонстрирующий полную регрессию первичной опухоли после неoadьювантной химиотерапии.

Клинический пример 1.

Пациент С., 1954 г.р. обратился за консультацией в НИИ онкологии Томского НИМЦ 13 мая 2022 г. с установленным по месту жительства диагнозом: Рак поперечно-ободочной кишки. Пациент предъявлял жалобы на периодические режущие боли в правой половине живота.

В рамках дообследования пересмотрено гистологическое заключение, получены данные за умереннодифференцированную аденокарциному ободочной кишки (№ 13289-92/22, 23.05.2022) (рисунок 6).

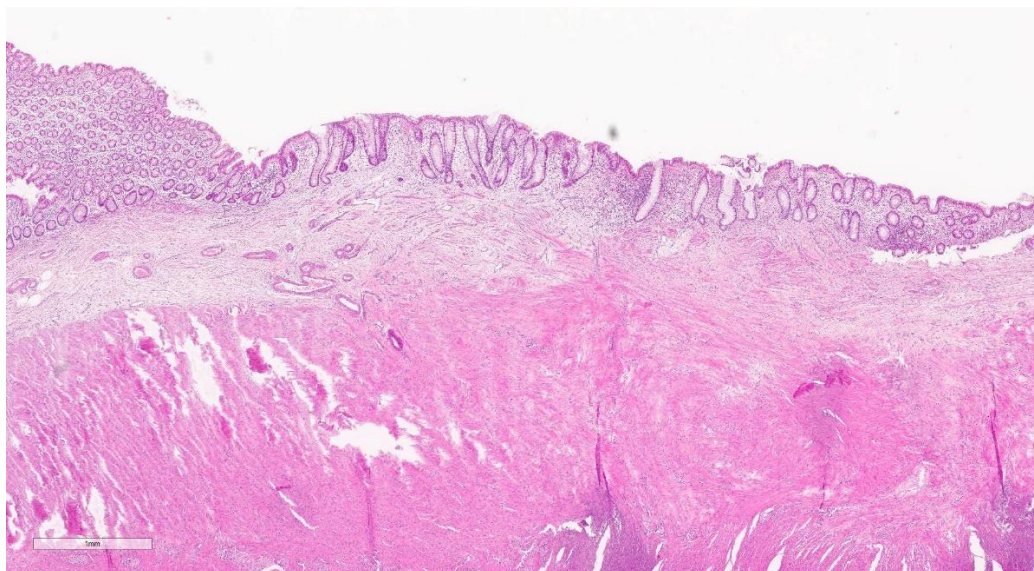


Рисунок 6 – Микрофото. Аденокарцинома ободочной кишки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$

По данным инструментального обследования, признаков диссеминации опухолевого процесса не выявлено. По данным колоноскопии (11.05.2022) в дистальном отделе поперечно-ободочной кишки выявлена опухоль протяженностью 2 гаустры.

Согласно данным КТ брюшной полости от 21 июня 2022 г., в дистальном отделе поперечной ободочной кишки выявлено новообразование протяжённостью до 42 мм, ассоциированное с поражением регионарных брыжеечных лимфатических узлов (N1c) (рисунок 7).

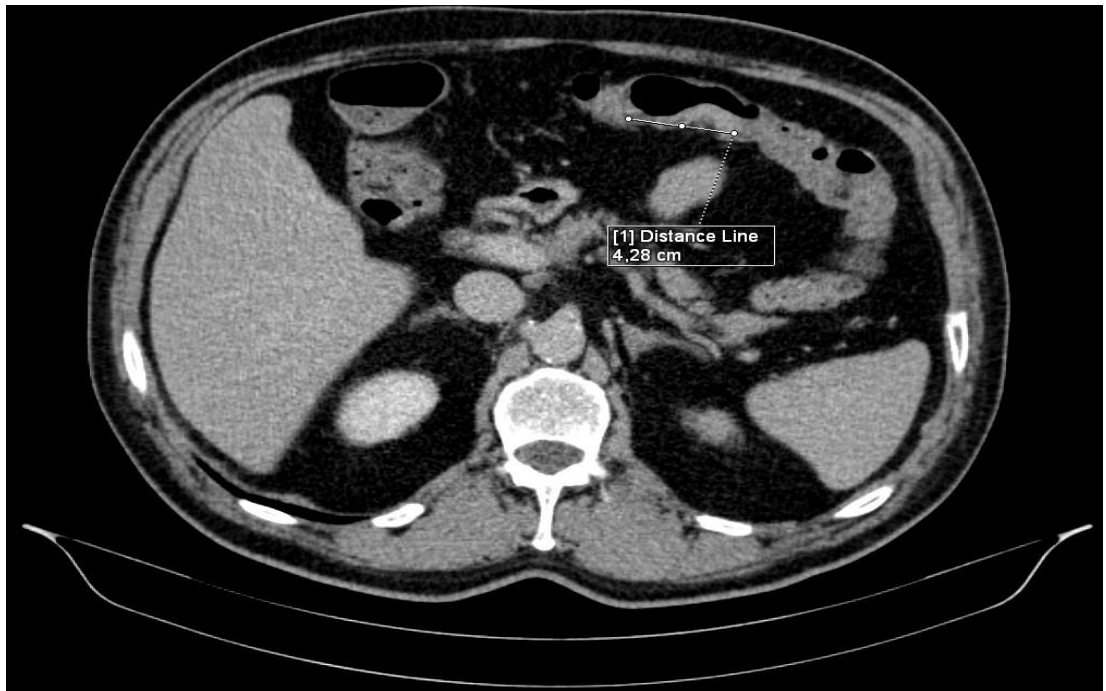


Рисунок 7 – КТ-скан органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в аксиальной проекции (21.06.2022). Рак дистального сегмента поперечно-ободочной кишки, протяженностью 4,28 см

Учитывая локальную распространенность процесса (сT3N1cM0), для снижения стадии заболевания и повышения радикальности последующего хирургического лечения, на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме и в соответствии с протоколом исследования было принято решение о проведении неoadъювантной химиотерапии.

До начала комбинированного лечения 29.06.2022 была выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии: опухоль располагалась в дистальном отделе поперечно-ободочной кишки, визуально прорастала серозную оболочку. Очаговых изменений печени, брюшины не выявлено. Выполнена имплантация венозной порт-системы.

С 30.06.2022 был назначен курс полихимиотерапии по схеме FOLFOX-6 в количестве 8 циклов. После проведения 4-х курсов НАХТ по данным контрольной КТ (16.08.2022) в дистальном отделе поперечно-ободочной кишки сохраняется наличие опухоли, протяженность которой значительно уменьшилась 22 мм (рисунок 8).

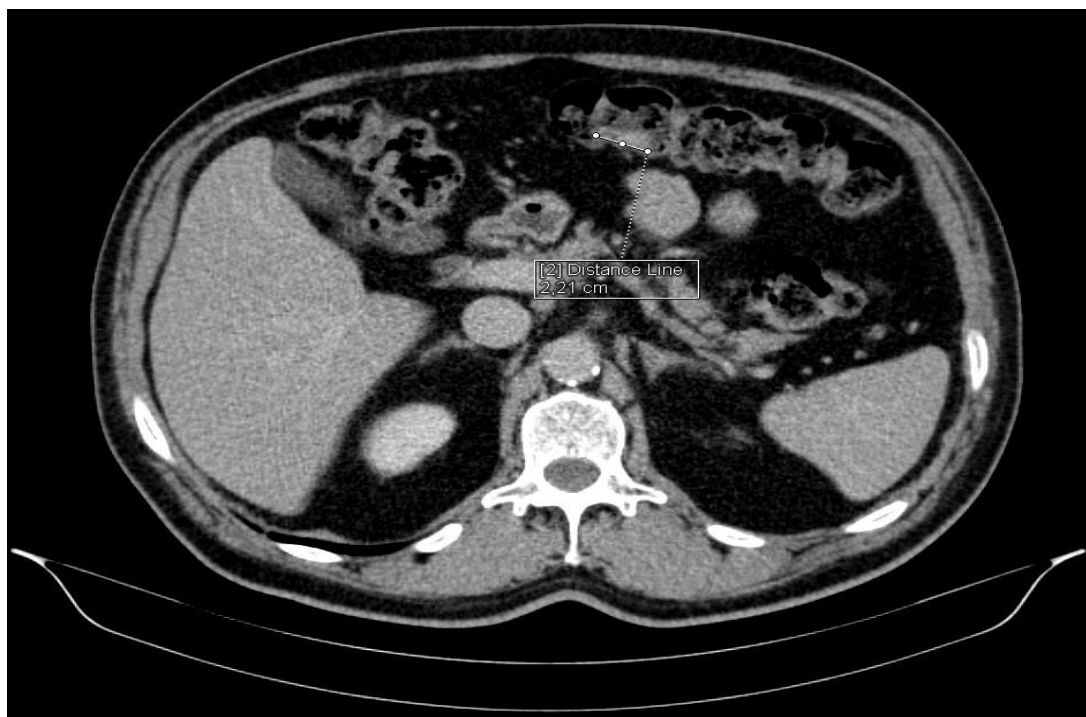


Рисунок 8 – Контрольная КТ органов брюшной с внутривенным контрастированием в аксиальной проекции после 4-х курсов НАХТ (16.08.2022): уменьшение размеров первичной опухоли

Учитывая признаки частичного регресса опухоли (согласно критерию RECIST 1.1 - 47,6%) и удовлетворительную переносимость лекарственного лечения, было принято решение о продолжении курсов химиотерапии в прежнем режиме.

После завершения неoadъювантной ПХТ для оценки ответа на лечение выполнено контрольное обследование. По данным КТ органов брюшной полости (29.11.2022): в дистальном отделе поперечно-ободочной кишки ранее описанный участок патологического накопления контрастного препарата явно не визуализируется (рисунок 9). При контрольной колоноскопии визуализировался участок фиброзированной слизистой протяжённостью около 15 мм.

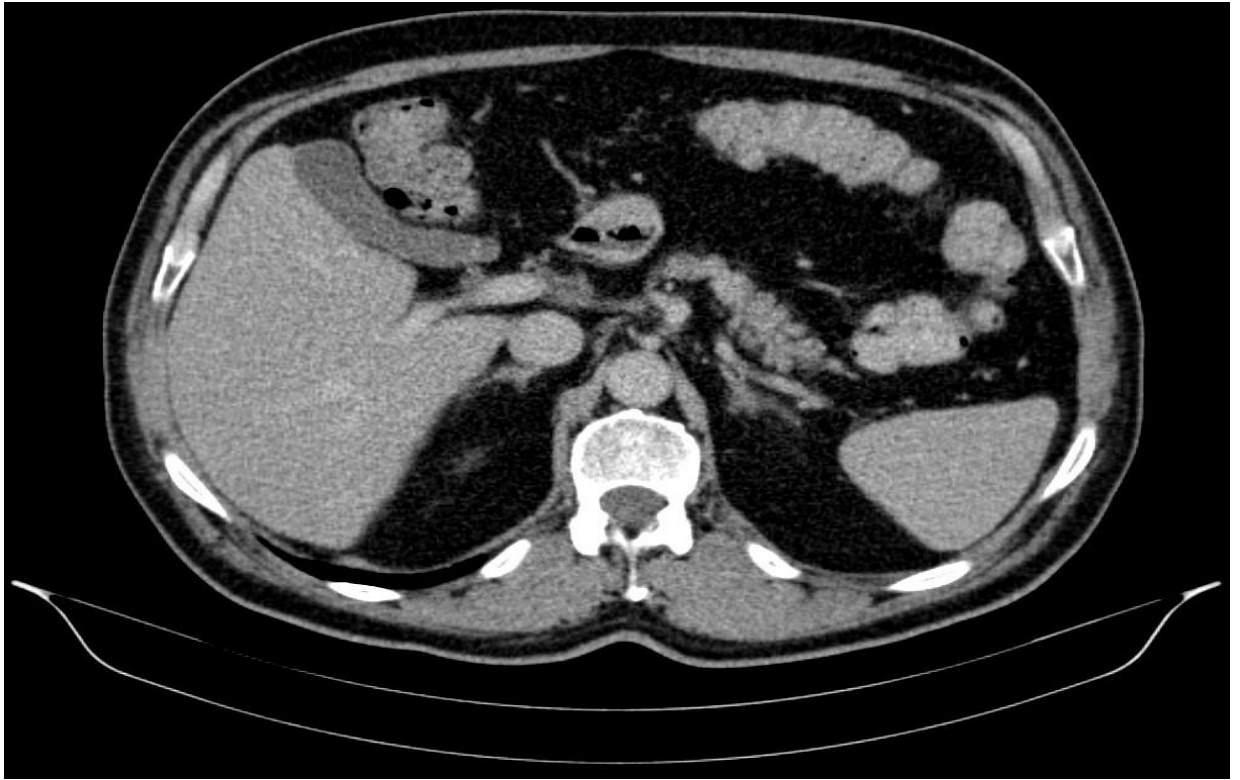


Рисунок 9 – Контрольная КТ органов брюшной полости органов брюшной полости в аксиальной проекции с внутривенным контрастированием после 8 курсов НАХТ (29.11.2022): ранее определявшаяся опухоль поперечно-ободочной кишки не визуализируется

Терапия сопровождалась следующими токсическими реакциями: отмечена нейтропения I-II степени (по шкале СТCAE), периферическая нейропатия (парестезии) I степени, связанная с введением оксалиплатина. На фоне проведения симптоматической терапии (стимуляторы гемопоэза, антиэметики, витамины группы В), все запланированные 8 курсов химиотерапии были проведены в полном объеме без значимых задержек.

Следующим этапом (07.12.2022) проведено хирургическое лечение: лапароскопическая резекция дистального отдела поперечно-ободочной кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При патоморфологическом исследовании макропрепарата признаков жизнеспособной опухоли не обнаружено. По заключению врача

патоморфолога, зарегистрирован полный патоморфологический ответ на терапию (I степень по A.M.Mandard).

По окончании лечения был сформирован следующий диагноз:

Рак поперечно-ободочной кишки, St IIIB cT3N1cM0 / ypT0N0M0. Состояние после диагностической лапароскопии, имплантации венозной порт-системы от 29.06.2022. Состояние после 8 курсов НАХТ по схеме FOLFOX-6. Полная регрессия первичной опухоли от 29.11.2022. Состояние после лапароскопической резекции дистального отдела поперечно-ободочной кишки от 07.12.2022.

В настоящий момент пациент находится под динамическим наблюдением. Последний контрольный осмотр проведен в июне 2025 г. (через 30 месяцев после завершения комбинированного лечения), при котором данных за локальный рецидив или отдаленное прогрессирование заболевания не выявлено.

3.1.4 Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения

Оценка отдаленных исходов комбинированного лечения рака ободочной кишки базировалась на анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости. Под рецидивом (прогрессированием) подразумевали следующие события: местный рецидив (в области анастомоза или ложа удаленной опухоли); локорегионарный рецидив (поражение регионарных лимфоузлов); появление отдаленных лимфогенных, гематогенных или перитонеальных метастазов; а также любые комбинации перечисленных форм прогрессирования. Продолжительность наблюдения за пациентами после завершения лечения варьировала: в I группе – от 24,1 до 30,1 месяца (медианное значение 26,2 месяца), во II группе – от 24,6 до 32,1 месяца (медиана 25,7 месяца).

В ходе анализа отдаленных результатов комбинированного лечения рака ободочной кишки установлено, что в группе пациентов, получавших

неoadъювантную химиотерапию по протоколу FOLFOX6, случаи местного рецидивирования отсутствовали. В контрольной группе (хирургия + адъювантная ХТ) местные рецидивы в зоне толстокишечного анастомоза диагностированы у 3 больных, что составило 9,3 % от численности группы. Различия между группами по данному показателю не являлись статистически достоверными ($p = 0,249$).

Единственный случай прогрессирования в основной группе (3,3 %) зафиксирован через 2 месяца после завершения комбинированного лечения: у пациентки диагностированы билобарные метастазы в печени (таблица 10). Больной после подтверждения прогрессирования заболевания в течение 2,5 месяцев проводилась паллиативная химиотерапия. Во II (контрольной) группе, по данным 2-летнего мониторинга диссеминация опухолевого процесса была отмечена у 4 (12,5 %) пациентов (таблица 10), при этом, в 2 (6,25 %) случаях возникло множественное метастатическое поражение печени, в 2 (6,25 %) случаях – перитонеальный канцероматоз, в сроки – через 3, 5, 9 и 24 месяца после завершения комбинированного лечения соответственно.

За двухлетний период наблюдения прогрессирование заболевания в основной группе отмечено достоверно реже, чем в контрольной: 1 (3,3 %) против 7 (21,8 %) случаев ($p = 0,047$). При этом летальность в основной группе ограничилась одним наблюдением (3,3 %): больная с метастатическим поражением печени умерла через 6 месяцев после комбинированного лечения на фоне паллиативной химиотерапии. При оценке отдаленных исходов в контрольной группе зафиксировано 5 летальных исходов (15,6 %), связанных с прогрессированием основного заболевания. Из них 3 (9,3%) пришлись на первый год динамического наблюдения: два летальных исхода от канцероматоза брюшины (на 6-м и 7-м месяцах) и одна – от изолированного метастатического поражения печени (на 12-м месяце). В течение второго года зарегистрировано еще 2 (6,25 %) летальных исхода (на 15-м и 17-м месяцах), причиной которых явилось

сочетанное прогрессирование в виде местного рецидива с последующей гематогенной диссеминацией и метастазами в печень. В 2 (6,25 %) случаях рецидивы заболевания у больных контрольной группы были диагностированы на 24-м месяце динамического наблюдения, эти пациенты в настоящее время продолжают получать паллиативное противоопухолевое лечение.

Таблица 10 – 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 %)
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).		

Критерием двухлетней безрецидивной выживаемости служило отсутствие любых проявлений прогрессирования заболевания (местного или локорегионарного рецидива, отдаленных метастазов) и случаев смерти на протяжении 24 месяцев после документального подтверждения ремиссии. В итоге уровень 2-летней безрецидивной выживаемости у больных раком ободочной кишки, который проводилось комбинированное лечение с

применением неоадьювантной химиотерапии с последующей радикальной операцией, составил 96,6 % (рисунок 10), что значительно выше, чем в контрольной группе при сочетании хирургического вмешательства и адьювантной химиотерапии – 78,1 % (ОР 6,2; 95 % ДИ 1,42-27,4; $p = 0,01$).

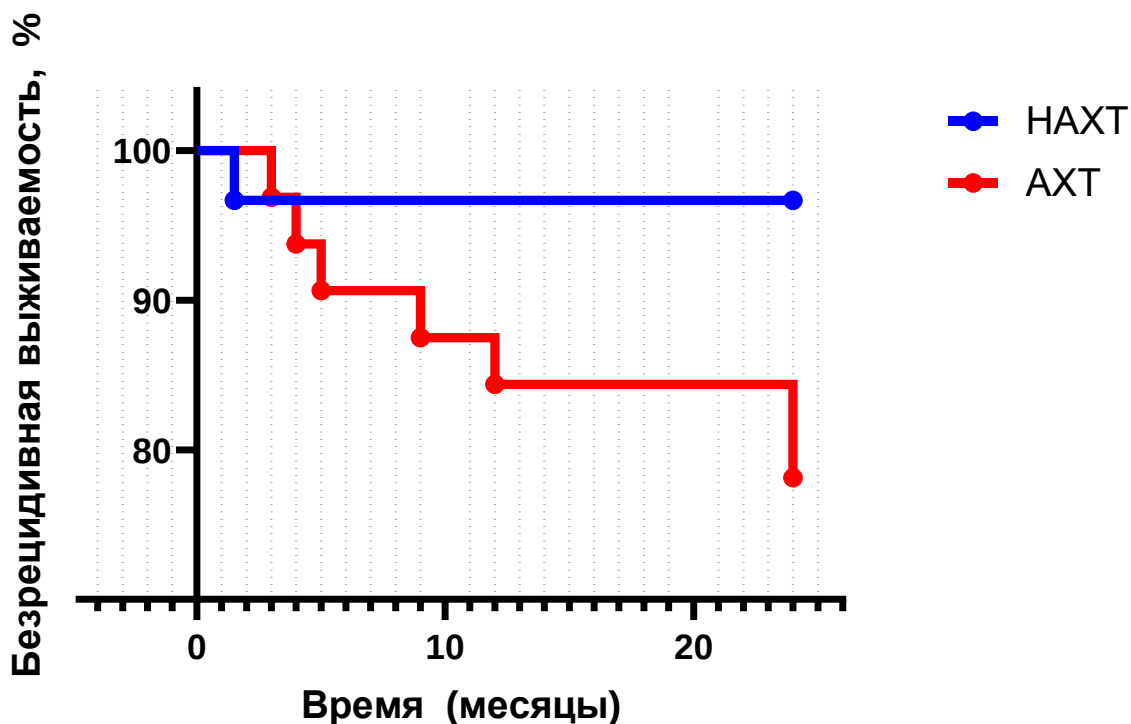


Рисунок 10 – Двухлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от метода комбинированного лечения

При оценке показателей 2-летней общей выживаемости (ОВ) в сравниваемых группах, уровень ОВ в I (основной) группе был также выше – 96,6 % (рисунок 11), чем во II (контрольной) группе – 83,3 % (ОР 5; 95 % ДИ 1,2-20,8; $p = 0,11$). Однако различия ОВ не достигли статистически значимых показателей ($p > 0,05$). Вероятнее всего, это можно объяснить недостаточными сроками динамического наблюдения в обеих группах, а также требуется увеличение размера выборки. Кроме того, в 2-х случаях у больных контрольной группы прогрессирование заболевания возникло к исходу 2 лет динамического наблюдения, эти пациенты в настоящее время живы и продолжают получать паллиативную терапию.

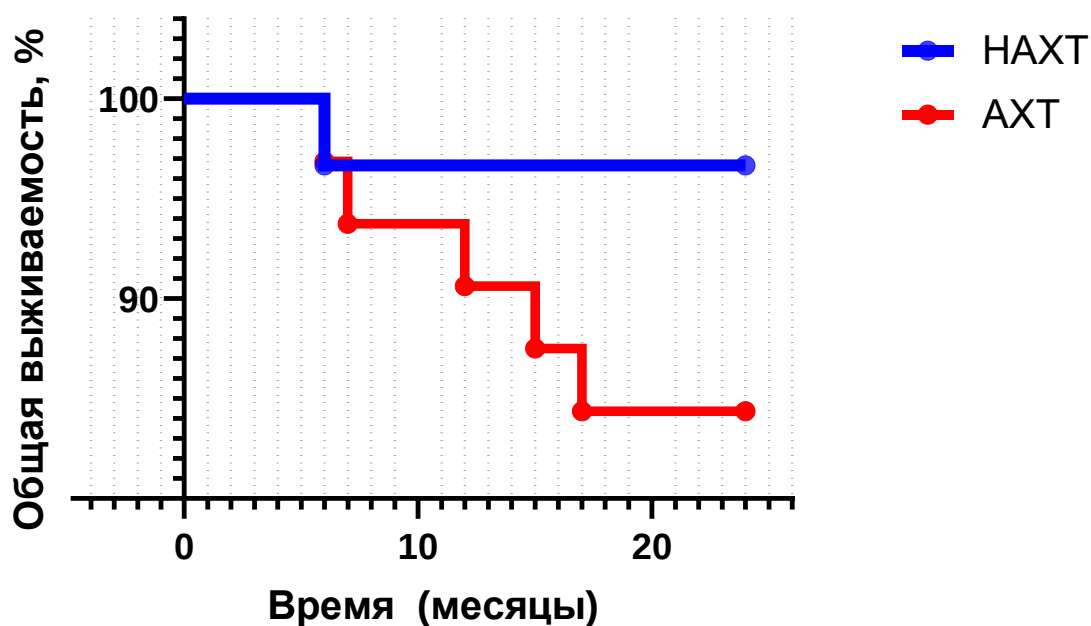


Рисунок 11 – Двухлетняя общая выживаемость в зависимости от метода комбинированного лечения

На основании анализа непосредственных и отдаленных исходов, продемонстрировавших высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности, разработанная программа комбинированного лечения с применением 8 курсов неоадьювантной химиотерапии (схема FOLFOX-6) может рассматриваться как эффективный и безопасный метод терапии рака ободочной кишки. Курсы неоадьювантной химиотерапии значительно улучшают отдалённые результаты лечения в виде БРВ, однако окончательная оценка показателей общей выживаемости требуют дальнейшего наблюдения. Разработанный метод отличается удовлетворительной переносимостью и контролируемой токсичностью, а также не оказывает негативного влияния на результаты хирургического этапа комбинированного лечения.

3.5 Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухоли у больных раком ободочной кишки, получавших неoadъювантную химиотерапию

На диагностическом этапе исследования всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитных повторов ДНК в биопсийном материале методом ПЦР. Было доказано отсутствие драйверных мутаций. Для уточнения прогностической значимости молекулярно-биологических характеристик опухоли при комбинированном лечении рака ободочной кишки с применением неoadъювантной химиотерапии выполнен анализ экспрессии белков-регуляторов сигнального пути АКТ/mTOR. Перечень исследованных маркеров включал: 4EBP1, АКТ, c-RAF, GSK-3 β , 70S6-киназу, mTOR, PDK1 и PTEN. На первом этапе исследования была проведена оценка данных параметров ободочной кишки в зависимости от основных клинико-морфологических параметров первичной опухоли до начала НАХТ.

При сравнительной оценке вышеуказанных показателей в зависимости от распространенности опухолевого процесса (таблица 11) было установлено, что наблюдается изменение экспрессии следующих маркеров – АКТ, GSK-3 β , 70S 6 киназы, mTOR по мере нарастания стадии первичной опухоли в соответствии с классификацией по TNM. Анализ экспрессии компонентов сигнального пути АКТ/mTOR в зависимости от стадии заболевания выявил разнонаправленные изменения. При локальных опухолях (стадия mT4a-bN0M0) наблюдалось значительное увеличение содержания GSK-3 β , 70S6-киназы и mTOR – в 5, 4,3 и 17,9 раза соответственно относительно показателей при стадии mT3N0M0. Дальнейшее распространение опухолевого процесса с вовлечением регионарных лимфоузлов (стадия mT3-4bN1-2M0) сопровождалось снижением экспрессии указанных маркеров в 3,7, 4,2 и 11,9 раза (таблица 11).

Таблица 11 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в зависимости от распространенности первичной опухоли у больных, получавших НАХТ

Параметр, усл. ед.	mrT3N0M0	mrT4a-bN0M0	mrT3-4bN1-2M0
4EBP1	4,86 (2,45; 6,50)	1,07 (0,39; 1,36)	1,48 (0,18; 15,00)
АКТ	3,30 (2,24; 4,36)*	0,82 (0,32; 1,37)*	1,58 (0,61; 2,94)*
c-RAF	1,78 (1,29; 2,69)	2,34 (0,10; 6,50)	0,87 (0,04; 2,51)
GSK-3 β	0,61 (0,45; 0,83)*	3,05 (0,48; 11,16)*	0,82 (0,17; 2,52)*
70S6 киназа	0,71 (0,55; 0,95)*	3,07 (1,35; 15,42)*	0,73 (0,16; 4,76)*
mTOR	0,36 (0,19; 0,53)*	6,44 (0,47; 30,93)*	0,54 (0,02; 3,49)*
PDK1	0,85 (0,31; 1,39)	0,41 (0,11; 5,28)	0,96 (0,18; 5,97)
PTEN	0,98 (0,65; 3,06)	1,89 (0,58; 4,50)	1,47 (0,19; 11,56)
Примечание - * – при межгрупповом сравнении различия статистически значимые: Kruskal-Wallis test: $p < 0,05$; Median Test, Chi-Square: $p < 0,05$.			

Степень исходной лимфогенной распространенности первичной опухоли (критерий mrN) также была связана с волнообразными изменениями уровня экспрессии мРНК 70S 6 киназы, PTEN, GSK-3 β и mTOR (таблица 12). Изучение зависимости экспрессии маркеров от степени лимфогенного метастазирования показало, что максимальные значения 70S6-киназы, PTEN, GSK-3 β и mTOR (превышение показателей при mrN0 в 1,7, 1,7, 1,3 и 6,46 раза соответственно) достигались при поражении лимфоузлов первого порядка (mrN1). Дальнейшее распространение метастатического процесса на регионарные лимфатические коллекторы (mrN2) сопровождалось снижением экспрессии указанных молекул (таблица 12).

Таблица 12 – Экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухоли ободочной кишки в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

Параметр, усл. ед.	Лимфогенная распространенность первичной опухоли		
	критерий mrN0	критерий mrN1	критерий mrN2
4EBP1	1,21 (0,18; 3,43)	1,48 (0,69; 3,43)	0,06 (0,00; 3,43)
АКТ	1,45 (0,61; 3,30)	1,37 (0,92; 2,94)	2,00 (0,11; 3,30)
c-RAF	1,78 (0,87; 2,51)	1,74 (0,01; 6,54)	0,06 (0,00; 4,00)
GSK-3 β	1,36 (0,61; 2,52)*	1,03 (0,22; 7,31)*	0,01 (0,00; 0,17)*
70S 6 киназа	1,08 (0,71; 15,42)*	1,91 (0,62; 5,37)*	0,00 (0,00; 0,02)*
mTOR	3,49 (0,44; 15,47)*	0,54 (0,03; 5,74)*	0,00 (0,00; 0,03)*
PDK1	0,85 (0,06; 5,97)	0,47 (0,18; 1,23)	4,00 (0,00; 6,72)
PTEN	1,47 (0,98; 8,46)*	2,54 (0,29; 14,42)*	0,01 (0,00; 2,00)*
Примечание – * – при межгрупповом сравнении различия статистически значимые: Kruskal-Wallis test: $p < 0,05$; Median Test, Chi-Square: $p < 0,05$.			

Связь между экспрессией GSK-3 β , 70S6-киназы, mTOR и размером опухоли, а также роль PTEN в распространении связана с активацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, который регулирует клеточный рост, пролиферацию, метаболизм и выживание [33,34]. 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 появление 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 [33]. Известно, что высокая экспрессия GSK-3 β , PTEN ассоциирована с худшей выживаемостью при некоторых

видах рака, сочетающегося с большим распространением опухоли [33, 34, 35], что также продемонстрировано в данном исследовании.

Следовательно, установлено, что экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути значительно изменяется в зависимости от местной распространённости опухолевого процесса, степени лимфогенной диссеминации и дифференцировки опухоли. Объяснением данному факту является активность ключевых белков, регулирующих рост, выживание и метаболизм клеток, напрямую связана с агрессивностью опухоли [36, 38, 113]. Полученные данные подчёркивают роль пути АКТ/mTOR как потенциального маркера прогрессирования заболевания и мишени для таргетной терапии.

3.2 Экспрессия ганкирина и микроРНК-605 в опухоли ободочной кишки: связь с уровнем мРНК компонентов АКТ/mTOR сигнального пути

Известно, что ганкирин влияет на клеточную пролиферацию через активацию путей PI3K/АКТ и IL-6/STAT3. МикроРНК-605 задействована в ряде сигнальных каскадов, связанных с онкогенезом, таких как активация провоспалительных цитокинов, Wnt/ β -катенинового пути и регуляция значимых ростовых факторов, включая ганкирин [37-39]. На рисунке 12 представлены транскрипционные факторы, регуляция которых связана с микроРНК-605. Были использованы следующие ресурсы: TargetScan (targetscan.org), MiRTarBase (mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw), MiRWalk (mirwalk.umm.uni-heidelberg.de), DIANA-MicroT-CDS (diana.imis.athena-innovation.gr) и HumanTargetScan (genie.weizmann.ac.il).

В рамках данного исследования для анализа взаимодействий между белками и получения информации о потенциальных связях между ними был использован ресурс String.org (<https://string-db.org/>). Результаты анализа представлены на рисунке 13.

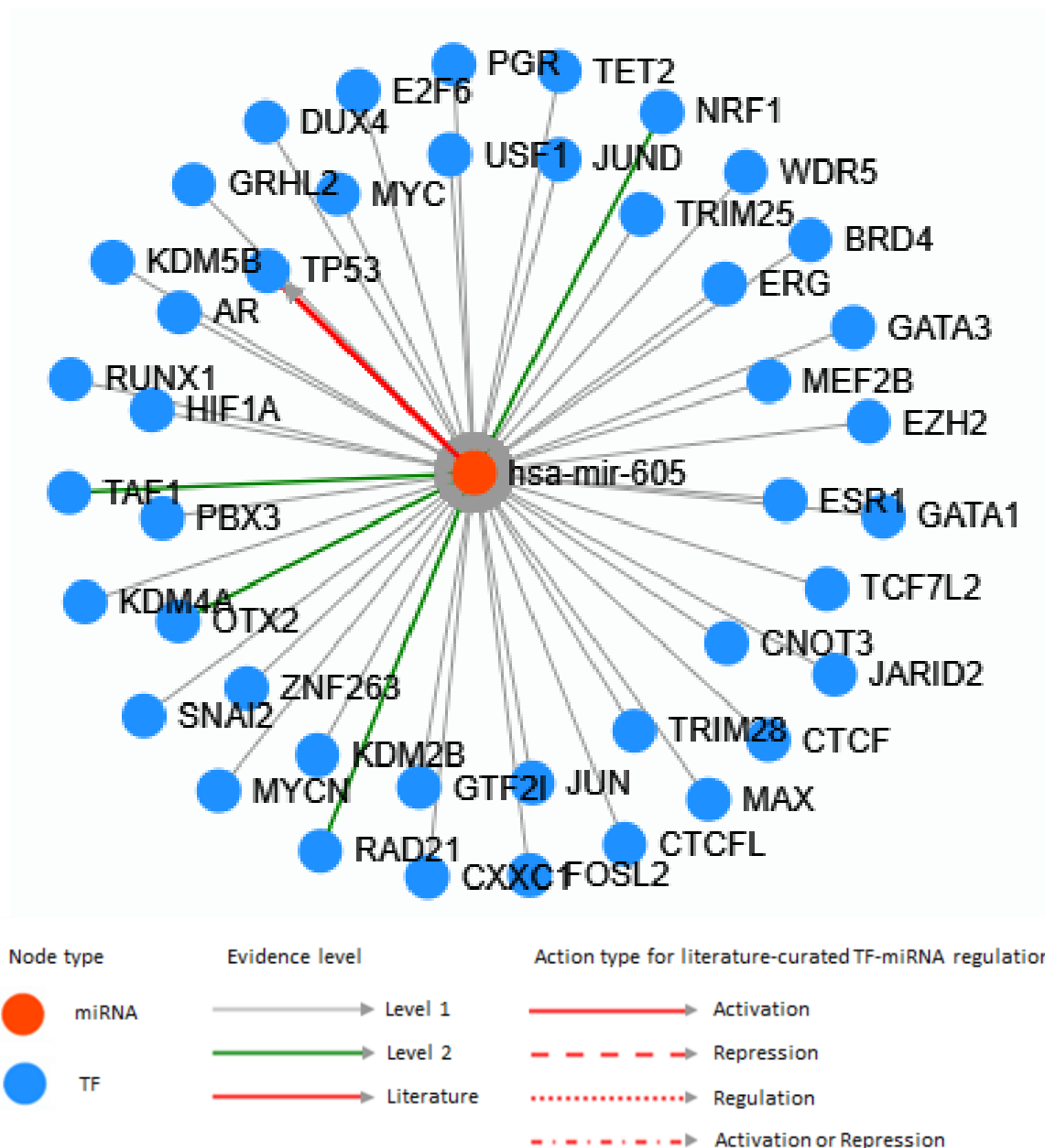


Рисунок 12 – Взаимосвязь микроРНК-605 и транскрипционных факторов

Отмечено наличие множества мишеней для микроРНК-605, который обладают разной значимостью, в том числе верифицированы экспериментально или их ассоциации носят предсказательный характер.

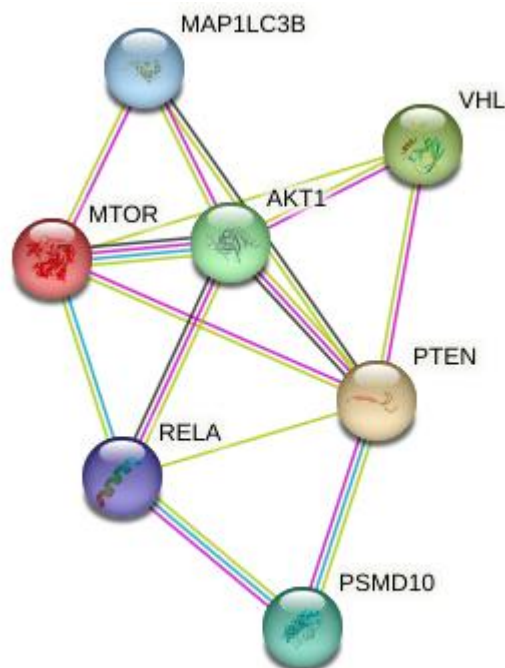


Рисунок 13 – Белок-белковые взаимодействия между ганкирином (PSMD10) и компонентами PI3K/AKT/mTOR сигнального каскада

Анализ белок-белковых взаимодействий позволил подтвердить ранее предсказанную сложную систему взаимодействий между компонентами PI3K/AKT/mTOR сигнального каскада и ганкирином.

В результате проведенного исследования выявлена связь экспрессии ганкирина с местной и лимфогенной распространенностью первичной опухоли, степенью ее дифференцировки (таблица 13).

Таблица 13 – Экспрессия ганкирина в ткани первичной опухоли у больных раком ободочной кишки, получавших неoadъювантную химиотерапию

Параметр		Экспрессия ганкирина, усл. ед.
Местная распространенность первичной опухоли (критерий mrT)	T3	6,96 (2,50; 8,50)
	T4a-b	0,66 (0,41; 1,07)*

Параметр		Экспрессия ганкирина, усл. ед.
Лимфогенная распространенность первичной опухоли (критерий mrN)	N0	1,00 (0,44; 3,50)
	N1-2	0,62 (0,39; 2,46)*
Степень дифференцировки первичной опухоли	Low grade	4,29 (2,00; 6,50)
	High grade	0,34 (0,02; 0,66)*
Примечание – * – различия статистически значимые между сравниваемыми подгруппами больных раком ободочной кишки ($p < 0,05$).		

В первую очередь, отмечено значимое снижение этого показателя по мере увеличения местной распространенности первичной опухоли. При раке ободочной кишки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии ганкирина в 2,4 раза по сравнению с больными РОК со стадией заболевания, соответствующего mrN0. Помимо этого, выявлены прямые ассоциации между экспрессией данного показателя и снижением уровня гистологической организации опухоли. Уровень экспрессии ганкирина в высокодифференцированных опухолях был значимо ниже, чем в случаях с умеренно- и низкодифференцированными аденокарциномами ободочной кишки (таблица 13).

Установлена зависимость между уровнем экспрессии отдельных компонентов сигнального каскада АКТ/mTOR и степенью экспрессии ганкирина (таблица 14). При значениях экспрессии ганкирина, превышающих 1,0 условную единицу, зарегистрировано более чем трехкратное (в 3,2 раза) повышение экспрессии 70S6-киназы.

Таблица 14 – Экспрессия компонентов, АКТ/mTOR сигнального пути у больных раком ободочной кишки с пониженной (<1,0 усл. ед.) и повышенной (>1,0 усл. ед.) экспрессией ганкирина

Компоненты АКТ/mTOR сигнального пути, усл. ед.	Уровень экспрессии ганкирина	
	<1,0 усл. ед.	>1,0 усл. ед.
4EBP1	1,92 (0,02; 9,24)	1,35 (0,69; 2,65)
АКТ	2,24 (1,19; 2,94)	0,83 (0,54; 1,58)
c-RAF	0,47 (0,01; 4,00)	1,91 (0,71; 2,51)
GSK-3 β	0,60 (0,11; 7,31)	1,36 (0,53; 2,52)
70S 6 киназа	0,39 (0,02; 4,76)	1,25 (0,73; 19,31)*
mTOR	0,025 (0,00; 0,57)	2,045 (0,54; 3,49)
PDK1	2,24 (0,18; 2,74)	1,00 (0,33; 5,97)
PTEN	1,15 (0,12; 11,56)	4,97 (0,32; 34,78)
Примечание – * – различия статистически значимые по сравнению с группой больных раком ободочной кишки с пониженным уровнем экспрессией ганкирина ($p < 0,05$).		

При сопоставлении уровня экспрессии микроРНК-605 с клинико-морфологическими параметрами опухоли выявлены следующие зависимости. Во-первых, у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы экспрессия данной микроРНК превышала таковую у пациентов без лимфогенного метастазирования в 2,0 раза. Во-вторых, отмечена четкая связь со степенью дифференцировки: высокодифференцированные аденокарциномы демонстрировали низкие уровни микроРНК-605, тогда как при опухолях категории High grade (низкодифференцированных) экспрессия возрастала в 12,1 раза (таблица 15)

Таблица 15 – Экспрессия микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки
Me (Q1; Q3)

Параметр		микроРНК-605, усл. ед.
Местная распространенность первичной опухоли (критерий mrT)	T3	2,46 (2,15; 2,75)
	T4a-b	1,04 (0,55; 4,25)
Лимфогенная распространенность первичной опухоли (критерий mrN)	N0	0,87 (0,45; 8,56)
	N1-2	1,74 (0,19; 2,64)*
Степень дифференцировки первичной опухоли	Low grade	0,87 (0,55; 6,78)
	High grade	10,56 (7,89; 18,56)*
Примечание – * – различия статистически значимые между сравниваемыми подгруппами больных раком ободочной кишки ($p < 0,05$).		

Ганкирин – это новый онкобелок с устойчивыми свойствами клеточного цикла и апоптоза, который сверхэкспрессируется на ранних стадиях гепатокарциногенеза и гепатоцеллюлярной карциномы. Кодированный геном PSMD10, ганкирин представляет собой низкомолекулярный белок, состоящий из семи анкириновых доменов. Wang C. и соавторами была исследована повышенная экспрессия ганкирина и его положительная корреляция с прогрессированием КРР, а также метастазами в печени у пациентов с данной патологией [38]. В проведенном исследовании было показано, что экспрессия PSMD10 снижалась при появлении лимфогенных метастазов опухоли и снижении степени ее дифференцировки. Одним из объяснений данного факта может быть накопление онкобелков при недостаточной активности протеасомальной системы [39] как проявление развивающейся резистентности к лечению. Кроме того, возможно влияние микроРНК-605, которая имеет большое количество мишеней, значимых для онкогенеза, и чья экспрессия возрастает с интенсивностью опухолевой прогрессии.

В таблице 16 представлены ассоциации между изучаемыми параметрами. 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. При этом ассоциаций между экспрессией ганкирина и микроРНК-605 выявлено не было. Вероятно, выявленный факт опосредует более сложный характер взаимодействий, в том числе за счет изменения состояния сигнальных каскадов.

Таблица 16 –Корреляционные ассоциации между экспрессией компонентов PI3K/АКТ/mTOR сигнального каскада, ганкирина и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки

Показатели	Спирмена R	t(N-2)	p-уров.
4EBP1& ганкирин	-0,014085	-0,06607	0,947919
АКТ& ганкирин	-0,387334	-1,97058	0,061484
c-RAF& ганкирин	0,285718	1,39843	0,175922
GSK-3 β & ганкирин	-0,267612	-1,30273	0,206140
70S 6 киназа& ганкирин	0,056339	0,26468	0,793723
mTOR& ганкирин	0,000000	0,00000	1,000000
PDK1& ганкирин	-0,088185	-0,41524	0,681988
PTEN& ганкирин	0,042255	0,19837	0,844578
4EBP1& микроРНК 605	0,284128	1,802574	0,079606
АКТ & микроРНК 605	0,009757	0,058543	0,953640
c-RAF & микроРНК 605	0,201957	1,254305	0,217598
GSK-3 β & микроРНК 605	0,394799	2,613791	0,012873
70S & микроРНК 605	0,197323	1,224343	0,228562
mTOR & микроРНК 605	0,409506	2,730361	0,009631
PDK1 & микроРНК 605	0,011002	0,066926	0,947001
PTEN & микроРНК 605	0,103635	0,633803	0,530109
miR-605 & ганкирин	0,190146	0,90844	0,373493

Анализ молекулярно-биологических маркеров выявил несколько статистически значимых закономерностей, которые имеют важное значение для понимания механизмов опухолевой прогрессии. Корреляционный анализ

показал наличие связей между GSK-3 β (коэффициент корреляции $r = 0,39$, $p = 0,01$), mTOR и (коэффициент $r = 0,40$, $p = 0,009$) и микроРНК-605. Выявленные указывают на то, что GSK-3 β , mTOR и микроРНК-605 могут играть ключевые роли в регуляции биологических процессов, связанных с опухолевым ростом и метастазированием [37, 38]. Однако, несмотря на выявленные корреляции, некоторые маркеры не показали ожидаемых связей. Например, микроРНК-605 не коррелирует напрямую с ганкирином, что может свидетельствовать о наличии опосредованных механизмов взаимодействия, что выявлено на культуре гепатоцеллюлярного рака [37].

Отсутствие корреляционной ассоциации между 70S6-киназой и ганкирином, хотя оба этих маркера связаны с уровнем ганкирина подчеркивают сложность молекулярных взаимодействий в опухолевых клетках и указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов, регулирующих эти процессы. В проведенном исследовании именно при повышенной экспрессии ганкирина (более 1,0Усл. Ед.) отмечен рост активатора сборки рибосом (70S 6 киназы). Биологические эффекты взаимодействия исследуемых молекул могут быть обусловлены несколькими ключевыми механизмами. Во-первых, модуляция клеточного цикла и пролиферативной активности опухолевых клеток играет центральную роль в прогрессировании опухолей [34-38]. Вероятно, представленное взаимодействие влияет на способность клеток к делению и росту, что может приводить к увеличению интенсивности процессов онкогенеза.

Во-вторых, регуляция синтеза белка через PI3K/AKT/mTOR-сигнальный каскад также является важным аспектом [39-40] через mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), в частности, как ключевого регулятора клеточного роста, метаболизма и пролиферации. Субстратом данной киназы является 70S6-киназа, которая участвует в синтезе рибосом и способствует увеличению синтеза белка. Возможное участие в контроле клеточного роста и пролиферации делает эти механизмы особенно значимыми для понимания патогенеза опухолевых заболеваний.

Кроме того, взаимодействие между ганкирином и другими компонентами сигнального пути может оказывать дополнительные эффекты на клеточный рост и метаболизм, что требует дальнейшего изучения [38-39].

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что экспрессия компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути значимо изменяется в зависимости от местной распространённости опухолевого процесса, степени лимфогенной диссеминации и дифференцировки опухоли. Интенсивность процессов опухолевой прогрессии напрямую связана с экспрессией ганкирина, который опосредует формирование и активацию основных процессов онкогенеза [36, 38]. Дополнительно показано влияние онкопротеина на активацию клеточной пролиферации при стимулировании сигнальных каскадов [37- 39,122].

3.3 Связь экспрессии молекулярных показателей опухоли с эффективностью неоадьювантной химиотерапии рака ободочной кишки

Заключаящим этапом исследования была оценка изменений экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути у больных раком ободочной кишки в процессе проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме FolFox6, а также в зависимости от объективного ответа первичной опухоли на лечение. Выявлено, что после завершения 8 курсов НАХТ содержание мРНК 4EBP1 увеличивалось в 2,6 раза по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, отмечено снижение экспрессии ганкирина в 4,48 раза на фоне проводимого лечения, что сопровождалось повышением уровня микроРНК-605 в 2,36 раза (таблица 17).

Таблица 17 – Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 до и после неоадьювантной химиотерапии

Параметр, усл. ед.	Уровень экспрессии в процессе комбинированного лечения	
	До химиотерапии	После химиотерапии
4EBP1	1,21 (0,06; 4,86)	3,13 (1,56; 15,89)*
АКТ	1,79 (0,81; 4,00)	1,09 (0,29; 4,00)
c-RAF	1,51 (0,10; 6,50)	2,01 (0,05; 6,24)
GSK-3 β	1,07 (0,29; 7,31)	1,98 (0,25; 6,18)
70S 6 киназа	1,01 (0,32; 8,02)	1,57 (0,25; 4,26)
mTOR	0,45 (0,05; 5,74)	1,00 (0,45; 5,39)
PDK1	0,90 (0,36; 4,75)	0,54 (0,06; 1,42)
PTEN	1,23 (0,55; 5,78)	1,39 (0,12; 2,80)
Ганкирин	2,96 (0,81; 4,96)	0,66 (0,41; 1,07)*
МикроРНК-605	1,04 (0,55; 5,89)	2,46 (0,00; 2,83)*
Примечание – * – различия статистически значимые по сравнению с уровнем показателя до лечения ($p < 0,05$).		

Следует отметить, что в большинстве случаев значимое влияние на динамику изменений анализируемых показателей оказывала выраженность уровня объективного ответа первичной опухоли при проведении НАХТ (таблица 18).

Таблица 18 – Изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 в зависимости от непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки

Параметр, усл. ед.	Объективный ответ опухоли в процессе НАХТ	
	Частичная регрессия	Стабилизация + прогрессирование
4EBP1	0,71 (0,65; 0,77)	1,44 (0,85; 2,56)
АКТ	10,93 (10,50; 11,36)	1,51 (0,72; 3,25)
c-RAF	2,35 (2,15; 2,55)	1,90 (0,55; 4,25)*
GSK-3 β	3,05 (2,85; 3,25)	0,71 (0,45; 1,56)
70S 6 киназа	5,30 (5,00; 5,60)	1,81 (1,05; 12,73)
mTOR	0,77 (0,70; 0,84)	1,89 (1,25; 4,56)
PDK1	0,11 (0,09; 0,13)	27,42 (1,04; 67,18)*
PTEN	4,50 (4,25; 4,75)	1,23 (0,85; 17,39)
Ганкирин	1,18 (0,95; 5,56)	0,29 (0,15; 1,83)*
МикроРНК-605	0,35 (0,20; 1,56)	21,11 (10,55; 25,46)*
Примечание – * – различия статистически значимые по сравнению с группой больных раком ободочной кишки с частичной регрессией первичной опухоли ($p < 0,05$).		

При исследовании экспрессии маркеров АКТ/mTOR сигнального пути: 4EBP1, АКТ, c-RAF, GSK-3 β , 70S 6 киназа, mTOR, PDK1 и PTEN в зависимости от непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии терапии было выявлено увеличение экспрессии PDK1 в 249,3 раза и снижение экспрессии c-RAF в 3,3 раза по сравнению с группой с частичной регрессией опухоли. Выявлена зависимость уровня экспрессии ганкирина от эффективности проведенной терапии. У пациентов со стабилизацией опухолевого процесса содержание мРНК ганкирина было в 4,0 раза ниже по сравнению с больными, у которых достигнут частичный регресс. В группе со сниженным ответом на лечение зафиксировано

увеличение экспрессии микроРНК в 60,3 раза. Таким образом, установлено, что под влиянием терапии происходит изменение экспрессионного профиля компонентов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, что, в свою очередь, определяет характер ответа опухоли на лечение.

Следовательно, выявлено изменение экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути под влиянием лечения, что определяет ответ опухоли на терапию. Среди множества молекулярных маркеров, определяющих характеристики биологического поведения опухоли, важное место занимает PI3K/AKT/mTOR сигнальный путь [141] [142], включающий ферменты фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), киназы AKT и mTOR. Эти компоненты регулируют пролиферацию трансформированных клеток, предотвращают апоптоз и способствуют формированию инвазивного и метастатического потенциала опухоли [142]. Компоненты этого пути рассматриваются как потенциальные мишени для противоопухолевой терапии [141].

Гиперэкспрессия компонентов этого сигнального каскада играет ключевую роль в патогенезе рака ободочной кишки, часто развивающегося на фоне функциональной недостаточности белка PTEN [143]. Важно отметить, что PI3K/AKT/mTOR сигнальный путь также влияет на ответ опухоли на неoadъювантную терапию и может способствовать развитию резистентности [112]. Факт связи молекулярных особенностей развития колоректального рака в целом и рака ободочной кишки в частности, изменение экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути при наличии локорегиональных метастазов и эффективности противоопухолевой терапии выявлен в ранее проведенных исследованиях [121].

Проведенном исследовании отмечено, что рост экспрессии ингибитора транскрипции 4EBP1 происходил после проведенного лечения. При этом в зависимости от ответа опухоли на лечение происходило изменение экспрессии активатора AKT – 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/AKT/mTOR сигнального пути со снижением ответа опухоли на лечение.

3.4 Влияние изучаемых молекулярных параметров на показатели 2-летней отдаленной выживаемости

В данном разделе выполнена оценка прогностической значимости исследуемых молекулярных маркеров с применением log-рангового критерия для анализа безрецидивной и общей выживаемости. Распределение пациентов на подгруппы осуществлялось на основе медианных значений показателей. Построение кривых 2-летней выживаемости проводили методом Каплана–Майера. В результате проведенного анализа статистически значимой связи между уровнем экспрессии ганкирина и микроРНК-605 с показателями безрецидивной и общей выживаемости у больных раком ободочной кишки, получавших неoadъювантную химиотерапию, не обнаружено (таблица 19).

Таблица 19 – Многофакторный анализ прогностических параметров 2-летней выживаемости при комбинированном лечении рака ободочной кишки

Уровень экспрессии, усл. ед.		p	
		БРВ	ОВ
Ганкирин	менее 0,35	0,39	0,79
	более 1,00		
МикроРНК-605	менее 0,81	0,54	0,48
	более 0,81		

В проведенном исследовании была показана связь ганкирина с особенностями сигнальных каскадов, что сопровождается реализацией инвазивного и метастатического потенциала аденокарциномы ободочной кишки. Выявлены ассоциации между низкой экспрессией ганкирина, распространением опухоли, ее низкой степенью дифференцировки. Кроме того, отмечена корреляция указанных маркером с объективным ответом первичной опухоли на проведенную неадьювантную химиотерапию по схеме FOLFOX-6 в виде стабилизации, при этом такой зависимости между изученными показателями у больных с объективным ответом в виде частичной регрессии выявить не удалось.

3.5 Модель логистической регрессии для прогнозирования объективного ответа при неадьювантной химиотерапии рака ободочной кишки

Для прогнозирования объективного ответа опухоли на проводимое лечение была разработана модель логистической регрессии. Значение регрессионной функции (F) определяется по формуле (1):

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

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.

В последующем, используя значение регрессионной функции и основание натурального логарифма (e), рассчитывается математическая модель в виде формулы для прогнозирования эффективности

комбинированного лечения у больных раком ободочной кишки после неoadъювантной химиотерапии.

Общий вид математической модели (2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-F}}, \quad (2)$$

где P – вероятность прогнозирования объективного ответа опухоли на лечение, e (основание натурального логарифма) = 2,718, F – регрессионная функция.

При $p \leq 0,5$ – прогнозируют высокий риск развития стабилизации опухоли, при $p > 0,5$ – прогнозируют высокий риск частичной регрессии опухоли.

Верификация модели была проведена на 10 пациентах, не включенных в данное исследование. Чувствительность модели составила 71,2 %, специфичность – 77,4 %.

Для оценки качества логистической модели использовалась характеристика площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve). Значение параметра AUC для данной модели составило 0,792, что позволяет характеризовать ее как хорошую согласно общепринятым критериям.

В качестве оптимального порога отсечения, позволяющего отнести полученные результаты к одному из двух классов, выбрано требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели:

optimal cut-off value = $\max|Se + Sp|$, где

Se – чувствительность модели,

Sp – специфичность модели.

Значение пороговой величины определено на основании результатов вычислений координат ROC-кривой, представленных в таблице 20

Таблица 20 – Характеристика модели

Верно, если больше или равно*	Se	1 – Sp	Sp	Se + Sp
0,738888	0,1	0,0167	0,9833	1,0833
0,731323	0,107	0,0167	0,9833	1,0903
0,6209	0,18	0,0333	0,9667	1,1467
0,200585	0,2	0,05	0,95	1,15
0,172711	0,219	0,0667	0,9333	1,1523
0,161935	0,24	0,0833	0,9167	1,1567
0,126932	0,2587	0,1	0,9	1,1587
0,126571	0,2765	0,1167	0,8833	1,1598
0,118923	0,2932	0,1333	0,8667	1,1599
0,11573	0,3109	0,15	0,85	1,1609
0,09688	0,3292	0,1667	0,8333	1,1625
0,086705	0,3476	0,1833	0,8167	1,1643
0,084721	0,3645	0,2	0,8	1,1645
0,083186	0,3823	0,2167	0,7833	1,1656
0,080192	0,4011	0,2333	0,7667	1,1678
0,07422	0,4179	0,25	0,75	1,1679
0,072428	0,436	0,2667	0,7333	1,1693
0,067371	0,4534	0,2833	0,7167	1,1701
0,067036	0,471	0,3	0,7	1,171
0,066253	0,488	0,3167	0,6833	1,1713
0,066224	0,506	0,3333	0,6667	1,1727
0,065693	0,54	0,3667	0,6333	1,1733
0,063644	0,566	0,3833	0,6167	1,1827
0,063069	0,6	0,4167	0,5833	1,1833
0,062612	0,6	0,4333	0,5667	1,1667
0,062358	0,6	0,45	0,55	1,15
0,062308	0,6787	0,4667	0,5333	1,212
0,062147	0,6966	0,4833	0,5167	1,2133
0,060881	0,7	0,4833	0,5167	1,2167
0,059875	0,7078	0,5	0,5	1,2078
0,059582	0,7	0,5167	0,4833	1,1833
0,059576	0,7	0,5333	0,4667	1,1667
0,059569	0,7	0,55	0,45	1,15
0,059101	0,7	0,5667	0,4333	1,1333
0,05898	0,7	0,5833	0,4167	1,1167

Верно, если больше или равно*	Se	1 – Sp	Sp	Se + Sp
0,058885	0,7	0,6	0,4	1,1
0,05852	0,7	0,6167	0,3833	1,0833
0,058394	0,7	0,6333	0,3667	1,0667
0,058019	0,7	0,65	0,35	1,05
0,057809	0,7	0,6667	0,3333	1,0333
0,05778	0,7	0,6833	0,3167	1,0167
0,057664	0,7	0,6833	0,3167	1,0167
0,057026	0,71	0,7	0,3	1,01
0,056541	0,743	0,7333	0,2667	1,0097
0,056458	0,759	0,75	0,25	1,009
0,056042	0,775	0,7667	0,2333	1,0083
0,055962	0,791	0,7833	0,2167	1,0077
0,055321	0,8075	0,8	0,2	1,0075
0,053045	0,8217	0,8167	0,1833	1,005
0,052188	0,8376	0,8333	0,1667	1,0043
0,046948	0,8543	0,85	0,15	1,0043
0,045692	0,8707	0,8667	0,1333	1,004
0,044743	0,8865	0,8833	0,1167	1,0032
Примечание – * – наименьшее пороговое значение – минимальное наблюдаемое проверяемое значение минус 1, наибольшее пороговое значение – максимальное наблюдаемое проверяемое значение плюс 1. Все остальные пороговые значения – средние двух последовательных упорядоченных наблюдаемых проверяемых значений.				

Результаты построения ROC-кривой для данной модели представлены на рисунке 14.

Следовательно, выявлено изменение экспрессии ганкирина в зависимости от первичной и лимфогенной распространенности, снижении уровня гистологической организации опухолевой дифференцировки, а также в зависимости от ответа опухоли на проведенную неоадьювантную химиотерапию. Отмечается снижение экспрессии данного показателя, что находится в противоречии с ранее полученными данными и, возможно, в большей степени связано с биологическими особенностями опухоли.

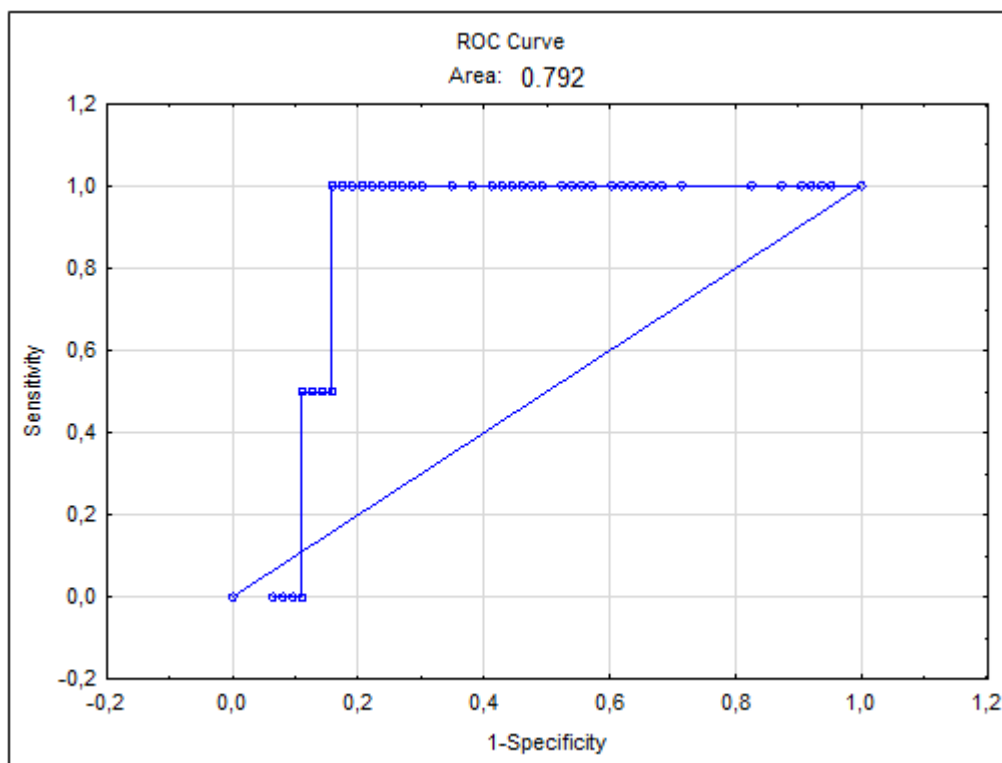


Рисунок 14 – ROC–кривая для модели, прогнозирующей объективный ответ опухоли на проводимое лечение

Таким образом, проведённый анализ прогностической значимости экспрессии ганкирина и микроРНК-605 не выявил их связи с безрецидивной и общей выживаемостью больных, что, возможно, связано с недостаточным сроком реализованного динамического мониторинга – 2 года после завершения комбинированного лечения, лимитированного запланированным дизайном исследования. Тем не менее, исследование экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 у больных раком ободочной кишки, получавших неoadъювантную химиотерапию, позволило выявить ряд закономерностей и особенностей, что не исключает возможности использования этих маркеров в качестве дополнительных факторов прогноза течения заболевания в сочетании с другими клинико-морфологическими параметрами.

Разработанная модель логистической регрессии для прогнозирования объективного ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию

продемонстрировала хорошие результаты, что позволяет рассматривать её как инструмент для индивидуального подхода к выбору терапии у больных раком ободочной кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия колоректальный рак остаётся одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности в мире. По данным GLOBOCAN, в 2020 году зарегистрировано более 1,9 млн новых случаев КРР и свыше 935 тыс. летальных исходов [91]. При этом рак ободочной кишки (РОК) составляет до 40-45 % всех случаев КРР и характеризуется значительными различиями в частоте встречаемости между регионами [44].

В России, по данным официальной онкостатистики, за последние 10 лет заболеваемость РОК увеличилась на 12-15 %, достигнув в 2022 году показателя 24,8 на 100 тыс. населения, что связано со старением населения, изменением образа жизни, ростом распространённости ожирения и малоподвижного образа жизни [94].

Несмотря на развитие скрининговых программ и повышение доступности колоноскопии, более 55 % случаев всё ещё выявляются на стадиях III–IV, когда прогноз существенно ухудшается.

Проблема поздней диагностики усугубляется биологическими особенностями РОК: низкой чувствительностью к химиотерапии у некоторых молекулярных подтипов, высокой частотой микрометастазирования, а также трудностями в выполнении радикальных операций при местнораспространённых формах.

Стандартное лечение больных с II-III стадиями РОК предполагает радикальную резекцию опухоли с лимфодиссекцией, за которой следует адъювантная химиотерапия на основе фторпиримидинов в комбинации с оксалиплатином. Однако многочисленные исследования указывают, что адъювантный режим не всегда обеспечивает контроль над микрометастазами, уже присутствующими на момент операции [98,124].

Неоадъювантная химиотерапия является предоперационным системным лечением, нацеленным на снижение стадии опухолевого процесса

(downstaging), уменьшение объёма опухоли, повышение вероятности выполнения R0-резекции и эрадикацию микрометастазов [125]. Концепция НАХТ активно развивается в лечении рака прямой кишки, а в последние годы – и в отношении РОК. Международные многоцентровые программы FOxTROT и PRODIGE-22 показали, что введение 2-3 курсов FOLFOX-6 перед операцией безопасно, улучшает показатели радикальности вмешательств и способствует снижению частоты рецидивов [126,127].

Наше исследование стало первым в регионе комплексным анализом влияния полной восьмикурсовой НАХТ на непосредственные и отдалённые результаты лечения больных резектабельным местнораспространённым РОК, а также на выявление прогностических факторов эффективности.

В исследование включено 62 пациента с морфологически подтвержденным резектабельным раком ободочной кишки II–III стадии ($T_{2-4}N_{0-1}M_0$). Критерии включения: гистологический тип опухоли – аденокарцинома различной степени дифференцировки, возраст больных не старше 70 лет, отсутствие отдаленных метастазов на момент начала лечения, а также отсутствие синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей.

Больные, включенные в исследование, ранее не подвергались какому-либо специализированному лечению. Обследование и лечение пациентов проводилось на базе отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2020 по 2025 гг. В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на 2 группы:

- I (основная) группа: 30 больных РОК II–III стадии, которым проведена неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) в виде 8 курсов химиотерапии по схеме FolFox6 с последующим радикальным оперативным вмешательством;

- II (контрольная) группа: 32 больных РОК II–III стадии, которым выполнена радикальная операция.

Сопоставимость групп по полу, возрасту, распространенности опухолевого процесса и стадии заболевания обеспечила возможность корректного сравнительного анализа результатов лечения.

В структуре выборки преобладали женщины – 66,1 % (41/62), мужчины составляли 33,9 % (21/62). Средний возраст пациентов находился в пределах 57-58 лет, что соответствует возрастной структуре заболеваемости РОК, представленной в популяционных исследованиях, где пик выявляемости приходится на 6-7 десятилетие жизни [44,91]. Локализация опухоли в исследуемой когорте распределялась следующим образом: сигмовидная кишка – 48,4 % (30/62), восходящий отдел – 25,8 % (16/62), нисходящий отдел – 14,5 % (9/62), поперечно-ободочная кишка – 11,3 % (7/62). Таким образом, в нашей выборке отмечалось преобладание левосторонней локализации, что частично расходится с современными мировыми тенденциями, фиксирующими рост частоты правостороннего РОК в экономически развитых странах [128].

Согласно данным С. К. Синклер и соавт. (2020), за последние два десятилетия удельный вес правосторонних опухолей в Европе вырос с 35 до 45 %, что связывают с изменением образа жизни, старением населения и особенностями скрининговых программ [129].

По стадийности, в обеих группах (НАХТ и контроль) преобладали опухоли с глубокой инвазией (сТ3 – около 80 %, сТ4 – 20 %) и признаками регионарного метастазирования (сN1–2 – более 50 % случаев). Морфологически во всех случаях диагностирована аденокарцинома, преимущественно умеренной дифференцировки (G2).

Такой профиль пациентов – с высокой стадией и неблагоприятными морфологическими характеристиками – требует агрессивного и многоэтапного подхода к лечению. Именно эти категории больных потенциально получают наибольшую пользу от НАХТ, что подтверждается результатами FOxTROT, где эффект был существенно при N+ статусе [126].

По данным предоперационного стадирования, в обеих группах преобладали опухоли с глубокой инвазией: cT3 – $\approx 80\%$, cT4 – $\approx 20\%$. Признаки поражения регионарных лимфатических узлов (cN1–2) выявлены более чем у половины пациентов ($\approx 50\text{--}53\%$). Морфологически во всех случаях диагностирована аденокарцинома, при этом в 79 % наблюдений – высокодифференцированная (G1), в остальных – умеренной степени дифференцировки (G2).

В литературе показано, что стадия заболевания и морфологические характеристики опухоли являются ключевыми прогностическими факторами при РОК. Так, по данным крупного анализа SEER ($n > 50\,000$), пятилетняя общая выживаемость пациентов с локализованными опухолями T3N0 достигает 83 %, тогда как при T4N2 снижается до 35 % [130]. Степень дифференцировки также тесно коррелирует с прогнозом: при G1-G2 медиана общей выживаемости на 25-30 % выше, чем при G3-G4 [131, 132].

На первом этапе лечения пациенты основной группы получали неoadъювантную химиотерапию по протоколу FOLFOX-6, включавшую 8 циклов. Режим введения препаратов был следующим: в 1-й день проводили 2-часовую внутривенную инфузию оксалиплатина в дозе 85 мг/м², затем – внутривенное введение кальция фолината в дозе 400 мг/м² в течение 2 часов, с последующим внутривенным струйным введением 5-фторурацила в дозе 400 мг/м². Далее осуществлялась 46-часовая непрерывная инфузия 5-фторурацила в суммарной дозе 2400 мг/м² (из расчёта 1200 мг/м² в сутки). Продолжительность каждого курса химиотерапии составляла 2 недели, при этом очередной цикл начинали на 15-й день от начала предыдущего. Оценка клинического эффекта проводилась через 4 и через 8 курсов НАХТ.

Оценка эффективности химиотерапии проводилась по критериям RECIST 1.1 для солидных опухолей, включая такие категории, как полный регресс, частичный регресс, стабилизацию заболевания и прогрессирование (на основании данных КТ брюшной полости и/или МРТ малого таза).

Показания к хирургическому вмешательству определялись следующим образом:

- При частичном регрессе или стабилизации первичной опухоли операция выполнялась спустя 6-8 недель после завершения химиотерапии.
- В случаях стойкой стабилизации или прогрессирования болезни хирургическое лечение проводилось на этапе промежуточного обследования (после 4 курсов терапии).

В основной группе хирургическое лечение выполнялось в сроки от 4 до 6 недель после завершения предшествующей терапии. Сроки выполнения хирургического вмешательства в основной группе составляли от 4 до 6 недель после завершения неoadъювантного лечения. Выбор объема резекции (право- или левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки) основывался на точной локализации первичной опухоли. Во всех случаях хирургические вмешательства дополнялись выполнением лимфодиссекции в объеме D3.

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность хирургического этапа лечения в обеих группах наблюдения. Во всех случаях (100 %) как в группе неoadъювантной химиотерапии ($n = 30$), так и в группе адъювантной химиотерапии ($n = 32$) были достигнуты радикальные (R0) резекции, что соответствует современным онкологическим стандартам.

В группе НАХТ лапароскопические вмешательства выполнены в 83,3 % случаев (25/30), что свидетельствует о хорошей технической осуществимости данного метода после проведенной неoadъювантной терапии.

Потребность в лапаротомии или конверсии (16,7 % в группе НАХТ и 18,7 % в группе АХТ) была преимущественно связана с наличием оперативных вмешательств в анамнезе или высоким индексом массы тела, что согласуется с данными мировой литературы.

Отмечены следующие особенности объема оперативных вмешательств:

- Частота комбинированных резекций в группе НАХТ составила 6,7 % (2/30).
- В группе АХТ данный показатель достигал 15,6 % (5/32).

Полученные результаты подтверждают, что предоперационная химиотерапия не только не ухудшает техническую выполнимость хирургического вмешательства, но и может способствовать уменьшению объема оперативного пособия. Высокий процент радикальных операций (100 % в обеих группах) в сочетании с преимущественным использованием малоинвазивных технологий свидетельствует о безопасности и эффективности примененного комплексного подхода к лечению.

При выполнении хирургического этапа лечения существенных различий между группами не зафиксировано. Безопасность хирургического этапа подтверждается отсутствием интраоперационных осложнений, связанных с предшествующей неоадьювантной химиотерапией, а также нулевой послеоперационной летальностью в обеих группах. Частота послеоперационных осложнений была сопоставима: 10 % в группе НАХТ и 15,7 % в группе АХТ.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и GraphPad Prism 10.4.0.

В работе оценены непосредственные результаты и переносимость разработанного протокола неоадьювантной химиотерапии. У всех 30 пациентов, получавших НАХТ, проанализированы частота и выраженность токсических реакций, а также динамика клинических симптомов на различных этапах лечения. Хирургическое вмешательство проведено каждому пациенту данной группы (100 %).

Для сравнительной оценки непосредственных исходов оперативного лечения и отдаленных результатов комбинированной терапии проведен анализ первичной медицинской документации 32 пациентов, включенных в контрольную (II) группу. Всем больным данной группы было выполнено

радикальное хирургическое вмешательство с последующим проведением адъювантной химиотерапии в соответствии с протоколом исследования.

Запланированный объем терапии в группе НАХТ (8 курсов) удалось провести в 96,7 % (29/30) случаев. В 1 (3,3 %) случае лечение было прервано из-за развития полинейропатии III степени после 4 циклов. Медиана продолжительности лекарственного лечения составила 15,7 недель.

В группе адъювантной химиотерапии полный курс лечения, включающий 12 запланированных циклов, был успешно завершен у 28 из 32 пациентов (87,5 %). Преждевременное прекращение терапии потребовалось в 4 случаях: у 1 пациента (3,1 %) в связи с декомпенсацией сопутствующей хронической патологии и у 3 больных (9,4 %) из-за развития выраженных токсических реакций. Медиана длительности лекарственной терапии в данной группе достигла 21,7 недель.

Проведенное исследование позволило получить важные данные о непосредственном ответе опухоли на неoadъювантную химиотерапию. Полная морфологическая регрессия опухоли (TRG1) была достигнута у 10 % пациентов (3/30), что соответствует современным стандартам эффективности неoadъювантной терапии. Частичные патоморфологические ответы (TRG1-2) зарегистрированы у 26,6 % больных (8/30), включая 10 % случаев с TRG1 (3/30) и 16,6 % случаев с TRG2 (5/30).

Распределение степеней опухолевого ответа характеризовалось следующими показателями: TRG3 выявлен у 16,6 % пациентов (5/30), TRG4 - у 46,6 % (14/30), тогда как TRG5 отмечен у 10 % больных (3/30). Особый интерес представляет анализ down-staging эффекта, который наблюдался у 33,3 % пациентов (10/30), что свидетельствует о выраженном противоопухолевом действии применяемого режима химиотерапии и его способности существенно уменьшать стадию опухолевого процесса. Это согласуется с данными мировой литературы [124], где частота объективного ответа достигала 65 %. Уменьшение объёма опухоли и стадии до операции

повышает шансы на выполнение радикального вмешательства с сохранением функции.

Результаты двухлетнего наблюдения подтвердили эффективность предложенной стратегии. В группе неоадьювантной терапии показатель безрецидивной выживаемости составил 96,6 %, что значительно превышает аналогичный показатель в группе адьювантного лечения (78,1 %; $p = 0,01$). Частота прогрессирования в основной группе ограничилась 3,3 % (1/30), тогда как в контрольной достигла 21,9 % (7/32).

Общая выживаемость также характеризовалась более благоприятными значениями в группе НАХТ – 96,6 % против 83,3 % при адьювантном подходе.

Однако выявленные различия по показателю ОВ не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Вероятной причиной этого является недостаточная медиана наблюдения в обеих группах, а также ограниченный объём выборки, что требует дальнейшего накопления данных и продолжения наблюдения.

К моменту анализа отдалённых результатов лечения летальные исходы, обусловленные прогрессированием заболевания, зафиксированы у одного пациента (3,3 %) в группе неоадьювантной химиотерапии и у пяти пациентов (15,6 %) в группе адьювантной химиотерапии, что дополнительно отражает тенденцию к лучшему контролю заболевания при использовании предоперационного системного лечения.

Снижение частоты рецидивов и метастазов при НАХТ свидетельствует о контроле над микрометастатическим процессом ещё до хирургического вмешательства. Это подтверждают и метаанализы [71,133], демонстрирующие улучшение БРВ при введении предоперационных курсов FOLFOX-6.

Предсказание эффективности противоопухолевой терапии является ключевым событием при планировании комбинированного лечения. Результаты подтвердили отсутствие драйверных мутаций, что подразумевало

применение рекомендованных схем лечения. При этом прогноз эффективности такой терапии до сих пор остается непредсказуемым. Применение подходов молекулярной биологии и онкологии с поиском предполагаемых прогностических маркеров в этом случае является наиболее перспективным.

Для оценки прогностической значимости молекулярно-биологических характеристик опухоли в контексте комбинированного лечения рака ободочной кишки, включающего неoadъювантную химиотерапию, был выполнен анализ экспрессии ключевых белков-регуляторов сигнального пути АКТ/mTOR. В частности, изучалась экспрессия ганкирина (кодируемого геном PSMD10) и ассоциированной с ним микроРНК-605, которые по данным литературы, баз данных обладают широким диагностическим и предсказательным потенциалом. Проведенное исследование позволило не только расширить фундаментальные представления о патогенезе заболевания, но и обосновать применение выбранных маркеров в практическом здравоохранении.

Установлено, что активация сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR, регулирующего клеточный рост, пролиферацию, метаболизм и выживаемость, тесно связана с размером опухоли и степенью её распространённости. На ранних стадиях опухолевого процесса (T3N0M0) активация этого каскада стимулирует рост опухоли, что сопровождается повышением экспрессии ключевых белков, таких как GSK-3 β , 70S6-киназа и mTOR, а также их ингибитора PTEN. С увеличением стадии заболевания (T4a-bN0M0) и появлением регионарных метастазов интенсивность сигналинга может снижаться из-за истощения клеточных ресурсов, развития апоптоза, клеточного старения и резистентности к терапии (рисунок 15).

Экспрессия компонентов сигнального пути АКТ/mTOR значительно изменяется в зависимости от степени местной распространённости опухоли, лимфогенной диссеминации и гистологической дифференцировки, что еще

раз подтверждает их роль как потенциальных маркеров прогрессирования заболевания и мишеней для таргетной терапии.

Ганкирин, новый онкобелок, кодируемый геном *PSMD10* и обладающий устойчивыми свойствами клеточного цикла и апоптоза, сверхэкспрессируется на ранних стадиях развития гепатоцеллюлярной карциномы. В нашем исследовании экспрессия гена *PSMD10* снижалась при лимфогенных метастазах, снижении дифференцировки опухоли и в случаях сниженного ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию по схеме FOLFOX-6. Патогенетические механизмы, ответственные за такое поведение опухоли сложны и многокомпоненты. Вероятно, это может быть связано с накоплением онкобелков при недостаточной активности протеасомной системы, а также наличием других значимых регуляторных факторов, например, микроРНК.

МикроРНК-605, экспрессия которой возрастает с интенсивностью опухолевой прогрессии, также играет важную роль в онкогенезе. Отмечена ее ассоциация с манифестированием регионарных метастазов и в случаях низкой дифференцировке опухоли. Полагают, что микроРНК модифицирует белок ганкирин через РНК-интерференцию, способствуя реализации инвазивного потенциала.

Дополнительное влияние имеет эпигенетическая регуляция в модификации состояния сигнальных каскадов. Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между GSK-3 β ($r = 0,39$, $p = 0,01$), mTOR ($r = 0,40$, $p = 0,009$) и микроРНК-605. Однако, несмотря на это, микроРНК-605 не коррелирует с ганкирином, что указывает на наличие опосредованных механизмов взаимодействия. Стоит отметить отсутствие корреляции между 70S6-киназой и ганкирином подчёркивает сложность молекулярных взаимодействий в опухолевых клетках. Показано, что при повышенной экспрессии ганкирина (более 1,0 условных единиц) наблюдается активация 70S6-киназы, что указывает на её роль в регуляции клеточного цикла и синтезе белка через PI3K/AKT/mTOR-каскад.

Стоит отметить, что активация PI3K/AKT/mTOR-каскада сопровождает практически все этапы онкогенеза. Показано, что увеличение экспрессии 4EBP1 происходило на фоне применяемой химиотерапии, при этом с учетом ответа опухоли на лечение его интенсивность варьирует. В случае лучшего ответа на лечения отмечена изначально низкая активность сигналинга, что подтверждается низкой экспрессией активатора AKT – PDK1. В свою очередь сниженный ответ на терапию был связан с изначально высокой экспрессией данной киназы. Вероятно, подобная модификация является результатом действия изучаемых регуляторов активности PI3K/AKT/mTOR-каскада – ганкирина и микроРНК-605 (рисунок 15).

Анализ экспрессии ганкирина и микроРНК-605 не выявил их связи с безрецидивной и общей выживаемостью, что может быть связано с ограниченным сроком наблюдения (2 года). Тем не менее, изучение этих маркеров в сочетании с клинико-морфологическими параметрами может повысить прогностическую ценность. Разработанная модель логистической регрессии продемонстрировала высокую точность в прогнозировании ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию, что позволяет рассматривать её как инструмент индивидуального подхода к выбору терапии.

Таким образом, экспрессия компонентов AKT/mTOR-сигнального пути значительно изменяется в зависимости от степени распространённости опухолевого процесса и лимфогенной диссеминации. Ганкирин играет ключевую роль в регуляции онкогенеза, модулируя клеточный цикл, пролиферацию и синтез белка. Изменение экспрессии компонентов AKT/mTOR-каскада под влиянием лечения определяет ответ опухоли на терапию.

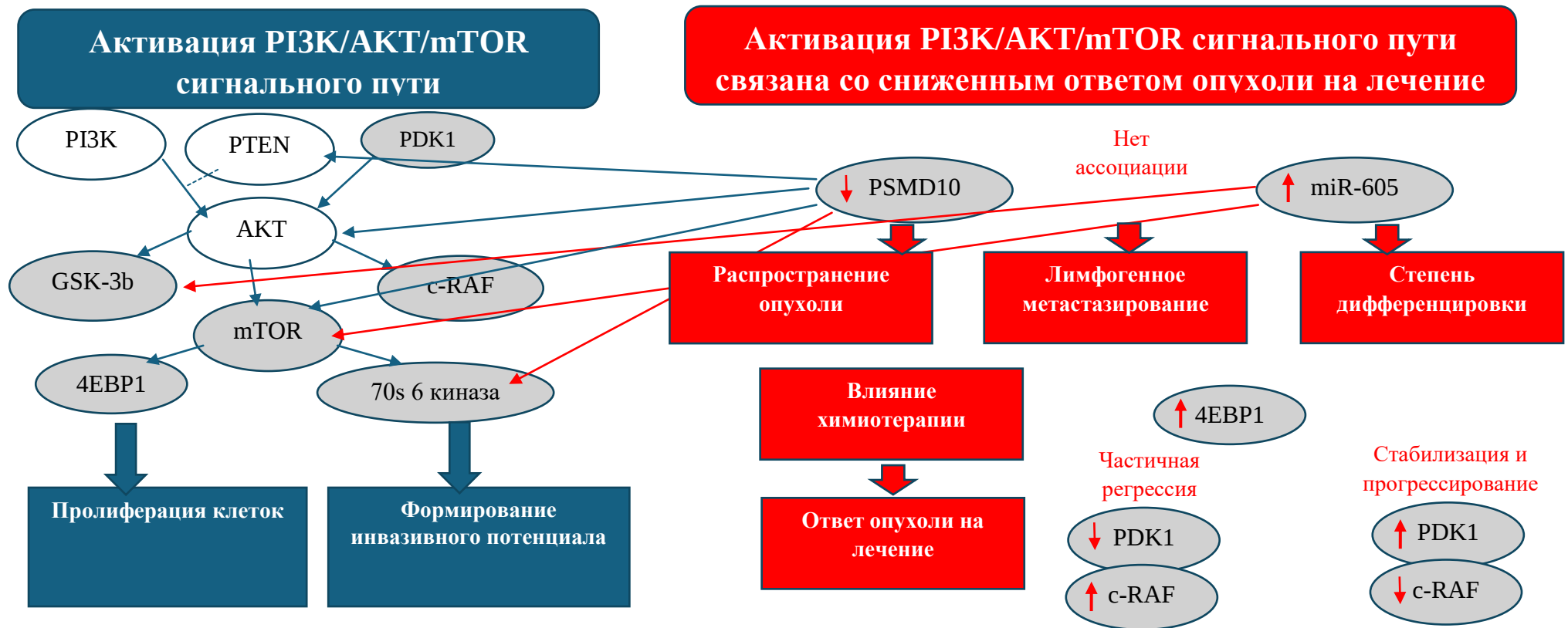


Рисунок 15 - Патогенетическая схема, обосновывающая роль компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 в механизмах опухолевой прогрессии при раке ободочной кишки

Примечание: ————— положительные ассоциации; - - - - - отрицательные ассоциации; синим цветом и без фона представлены данные литературы, красным цветом и с серым фоном собственные данные; стрелочками показано влияние факторов, линии- ассоциации

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 значимо улучшить показатели 2-летней безрецидивной выживаемости. В основной группе показатели БРВ составили 96,6 %, что значимо выше, чем в контрольной группе при комбинированном лечении с

применением адъювантной 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 mT4a-bN0M0) 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 неоадьювантной 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 (T) 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
- ВДА – высокодифференцированная аденокарцинома
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДИ – доверительный интервал
- ИМТ – индекс массы тела
- кДНК – комплементарная ДНК
- КРР – колоректальный рак
- КТ – компьютерная томография
- ЛПС – ладонно-подошвенный синдром
- мКРР – метастатический колоректальный рак
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАХТ – неoadъювантная химиотерапия
- НДА – низкодифференцированная аденокарцинома
- НЖЯ – нежелательные явления
- НИИ – научно-исследовательский институт
- ОВ – общая выживаемость
- ПХТ – полихимиотерапия
- РЛУ – регионарные лимфатические узлы
- РОК – рак ободочной кишки
- РПК – рак прямой кишки
- УДА – умереннодифференцированная аденокарцинома
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- MSI – микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability)
- MSI-H – высокая степень микросателлитной нестабильности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GLOBOCAN 2022 v1.0 [Электронный ресурс] / Международное агентство по исследованию рака. – Лион: IARC, 2023. – Режим доступа: <http://gco.iarc.fr>.
2. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection / S. G. Patel, J. J. Karltz, T. Yen [et al.] // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 7, № 3. – P. 262-274. – DOI 10.1016/S2468-1253(21)00426-X.
3. Brenner, H. / The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention / H. Brenner, C. Chen // *British Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 119, № 7. – P. 785–792. DOI: 10.1038/s41416-018-0264-x.
4. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013 / R. L. Siegel, S. A. Fedewa, W. F. Anderson [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2017. – Vol. 109, № 8. – P. djw322. – DOI 10.1093/jnci/djw322.
5. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects / M. Fleming, S. Ravula, S. F. Tatishchev, H. L. Wang // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 153-173. – DOI 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030.
6. Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer / R. E. Graff, S. Möller, M. N. Passarelli [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15, № 8. – P. 1256-1264. – DOI 10.1016/j.cgh.2016.12.041.
7. Young-Onset Rectal Cancer: Is It for Real? / R. S. Suresh, L. E. Garcia, S. L. Gearhart // *Advances in Surgery*. – 2024. – Vol. 58, № 1. – P. 275-291. – DOI 10.1016/j.yasu.2024.04.015.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой – М.:

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. - 275 с.

9. Lack of Hierarchical Survival Prognosis in AJCC Staging for Colon and Rectal Cancer – Implications for Future Summary Stage Classification / N. Bhutiani, C. Y. Hu, B. Palis [et al.] // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2025. – Vol. 24, № 2. – P. 159-165.e2. – DOI 10.1016/j.clcc.2025.01.003.

10. Risk of recurrence after endoscopic resection for T1 colorectal cancer: a pooled analysis of 10 123 patients from 13 Japanese tertiary centers / T. Yamashina, N. Uedo, S. Tanaka [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2023. – Vol. 98, № 3. – P. 416-425.e5. – DOI 10.1016/j.gie.2023.04.012.

11. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for high-risk T1 colorectal cancer: a Dutch nationwide cohort study / L. W. Zwager, B. A. J. Bastiaansen, B. W. van der Spek [et al.] // *Endoscopy*. – 2025. – Vol. 57, № 1. – P. 32-41. – DOI 10.1055/a-2308-8736.

12. Risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of 21 714 patients / M. Yamamoto, T. Ueki, M. Shiozawa [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 152. – DOI 10.1007/s00384-024-04745-1.

13. Long-term outcomes after endoscopic resection for malignant colorectal polyps: a multicenter retrospective study of 1245 patients / T. Matsuda, M. Fukuzawa, T. Uraoka [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2023. – Vol. 97, № 4. – P. 752-761.e5. – DOI 10.1016/j.gie.2022.11.012.

14. Additional staining for lymphovascular invasion is associated with increased estimation of lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer: systematic review and meta-analysis / S. Oba, S. Tanaka, Y. Saito [et al.] // *Gastroenterological Endoscopy*. – 2025. – Vol. 67, № 6. – P. 1205-1219. – DOI 10.11280/gee.67.1205.

15. Tumor budding in colorectal cancer: a comprehensive review of its prognostic significance and therapeutic implications / M. Gulubova, J. Ananiev,

S. Stoyanov [et al.] // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, № 8. – P. 1557. – DOI 10.3390/cancers16081557.

16. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO / М. Ю. Федянин, О. А. Гладков, С. С. Гордеев [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 266–325.

17. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 5.2025) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://guidelines.nccn.org/guidelines/Colon5_2025.

18. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis / A. Matsuda, M. Miyashita, S. Matsumoto [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 497-504. – DOI 10.1245/s10434-014-3997-7.

19. Long-term Oncologic Results After Stenting as a Bridge to Surgery Versus Emergency Surgery for Malignant Left-sided Colonic Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial (ESCO Trial) / A. Arezzo, E. Forcignanò, M. A. Bonino [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 272, № 5. – P. 703-708. – DOI 10.1097/SLA.0000000000004324.

20. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction: Systematic review and meta-analysis / F. J. Amelung, C. L. Mulder, P. M. Verheijen [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 313-321. – DOI 10.1016/j.suronc.2015.10.003.

21. A multicenter, retrospective study to evaluate the effect of preoperative stoma site marking on stomal and peristomal complications / Z. G. Baykara, S. G. Demir, A. Karadag [et al.] // *Ostomy Wound Management*. – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 16-26. – PMID 24807019.

22. Colorectal cancer statistics, 2017 / R. L. Siegel, K. D. Miller, S. A. Fedewa [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2017. – Vol. 67, № 3. – P. 177-193. – DOI 10.3322/caac.21395.

23. Loktionov, A. Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins? / A. Loktionov // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 124–148. – DOI: 10.4251/wjgo.v12.i2.124.

24. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine / G. Binefa, F. Rodríguez-Moranta, A. Teule [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 22. – P. 6786-6808. – DOI 10.3748/wjg.v20.i22.6786.

25. Circulating tumor DNA (ctDNA) in colorectal cancer: ASCO provisional clinical opinion / V. K. Morris, E. B. Kennedy, N. N. Baxter [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43, № 5. – P. 567-579. – DOI 10.1200/JCO.24.02143.

26. Biller, L. H. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review / L. H. Biller // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 7. – P. 669–685. – DOI: 10.1001/jama.2021.0106.

27. Circulating tumor DNA (ctDNA) in colorectal cancer: ASCO provisional clinical opinion / V. K. Morris, E. B. Kennedy, N. N. Baxter, [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43, № 5. – P. 567-579. – DOI 10.1200/JCO.24.02143.

28. Colorectal cancer: Review of signaling pathways and associated therapeutic strategies / P. D. Leiphrahpam, S. J. Rajappa, M. Krishnan [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 127, № 8. – P. 1277-1295. – DOI 10.1002/jso.27295. Erratum in: *J Surg Oncol*. 2023;128(4):712.

29. Overall Survival in Phase 3 Clinical Trials and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database in Patients With Metastatic Colorectal Cancer, 1986-2016: A Systematic Review / C. Shen, D. Tannenbaum, R. Horn [et al.]

// JAMA Network Open. – 2022. – Vol. 5, № 5. – P. e2213588. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.13588.

30. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery / B. T. Hennessy, D. L. Smith, P. T. Ram [et al.] // Nature Reviews Drug Discovery. – 2005. – Vol. 4, № 12. – P. 988-1004. – DOI 10.1038/nrd1902.

31. Mayer, I. A. The PI3K/AKT Pathway as a Target for Cancer Treatment / I. A. Mayer, C. L. Arteaga // Annual Review of Medicine. – 2016. – Vol. 67. – P. 11-28. – DOI: 10.1146/annurev-med-062913-051343.

32. The PI3K pathway as drug target in human cancer / K. D. Courtney, R. B. Corcoran, J. A. Engelman // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 6. – P. 1075-1083. – DOI 10.1200/JCO.2009.25.3641.

33. The PI3K Pathway in Human Disease / D. A. Fruman, H. Chiu, B. D. Hopkins [et al.] // Cell. – 2017. – Vol. 170, № 4. – P. 605-635. – DOI 10.1016/j.cell.2017.07.029.

34. Hemmings, B. A. PI3K-PKB/Akt pathway / B. A. Hemmings, D. F. Restuccia // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2012. – Vol. 4, № 9. – P. a011189. – DOI 10.1101/cshperspect.a011189.

35. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? / F. Janku, T. A. Yap, F. Meric-Bernstam // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 273-291. – DOI 10.1038/nrclinonc.2018.28.

36. The role and the therapeutic implications of PI3K signaling pathway in cancer / P. D. Leiphakpam, S. Chowdhury, J. Wang [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 123, № 1. – P. 39-41. – DOI 10.1002/jso.26296.

37. MiR-605 represses PSMD10/Gankyrin and inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma cell progression / J. Li, F. Tian, D. Li [et al.] // FEBS Letters. – 2014. – Vol. 588, № 18. – P. 3491-3500. – DOI 10.1016/j.febslet.2014.08.008.

38. Gankyrin as Potential Biomarker for Colorectal Cancer With Occult Liver Metastases / C. Wang, X. Li, L. Ren [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 656852. – DOI 10.3389/fonc.2021.656852.

39. Gankyrin as a potential target for tumor therapy: evidence and perspectives / H. Li, J. Zhang, C. Zhen [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 1949-1960. – PMID 30093934.
40. Gankyrin promotes the proliferation of gastric cancer and is associated with chemosensitivity / Y. C. Zeng, D. Sun, W. H. Li [et al.] // Tumor Biology. – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 1010428317704820. – DOI 10.1177/1010428317704820.
41. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality / M. Arnold, M. S. Sierra, M. Laversanne [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 683-691. – DOI 10.1136/gutjnl-2015-310912.
42. Transitions in human development and the global cancer burden // World Cancer Report 2014 / F. Bray, B.W. Steward, C.P. Wild // Lyon: International Agency for Research on Cancer. – 2014. – P. 54–68.
43. Xi, Y. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040 / Y. Xi, P. Xu // Translational Oncology. – 2021. – Vol. 14, № 10. – P. 101174. – DOI 10.1016/j.tranon.2021.101174.
44. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer / M. Arnold, C. C. Abnet, R. E. Neale [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 335-349.e15. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
45. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies / Y. Liu, W. Tang, J. Wang [et al.] // Cancer Causes & Control. – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 237-249. – DOI 10.1007/s10552-013-0326-6.
46. Colorectal cancer statistics, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Goding Sauer [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2020. – Vol. 70, № 3. – P. 145-164. – DOI 10.3322/caac.21601.
47. Cancer Statistics, 2017 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2017. – Vol. 67, №1. – P. 7-30. – DOI 10.3322/caac.21387.
48. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010 / C. E. Bailey, C. Y. Hu, Y. N. You [et al.]

// JAMA Surgery. – 2015. – Vol. 150, № 1. – P. 17-22. – DOI 10.1001/jamasurg.2014.1756.

49. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence / C. A. Doubeni, J. M. Major, A. O. Laiyemo, [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2012. – Vol. 104, № 18. – P. 1353-1362. – DOI 10.1093/jnci/djs346.

50. Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors / H. Gandomani, S. Yousefi, M. Aghajani, [et al.] // Biomedical Research and Therapy. – 2017. – Vol. 4, № 10. – P. 1656. – DOI 10.15419/bmrat.v4i10.372

51. Keum, N. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies / N. Keum, E. Giovannucci // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 713-732. – DOI 10.1038/s41575-019-0189-8.

52. Augustus, G. J. Colorectal Cancer Disparity in African Americans: Risk Factors and Carcinogenic Mechanisms / G. J. Augustus, N. A. Ellis // The American Journal of Pathology. – 2018. – Vol. 188, № 2. – P. 291-303. – DOI 10.1016/j.ajpath.2017.07.023.

53. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer / H. Ashktorab, S. Ahuja, L. Kannan [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 23. – P. 34546-34557. – DOI 10.18632/oncotarget.8945.

54. Mutation spectrum and risk of colorectal cancer in African American families with Lynch syndrome / R. S. Guindalini, A. K. Win, C. Gulden [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 149, № 6. – P. 1446-1453. – DOI 10.1053/j.gastro.2015.07.052.

55. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up / R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta [et al.] // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 5. – P. v70-v77. – DOI 10.1093/annonc/mdq168.

56. Comparison of survival between right-sided and left-sided colon cancer in different situations / M. Z. Qiu, W. T. Pan, J. Z. Lin [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 1141-1150. – DOI 10.1002/cam4.1401.

57. Survival rates and prognostic factors in right- and left-sided colon cancer stage I-IV: an unselected retrospective single-center trial / C. E. Degro, R. Strozynski, F. N. Loch [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2021. – Vol. 36, № 12. – P. 2683-2696. – DOI 10.1007/s00384-021-04005-6.

58. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer / Y. Hashiguchi, K. Muro, Y. Saito [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 1-42. – DOI 10.1007/s10147-019-01485-z.

59. Preoperative therapeutic programme for elderly patients scheduled for elective abdominal oncological surgery: a randomized controlled pilot study / J. J. Dronkers, H. Lamberts, I. M. M. D. Reutelingsperger [et al.] // *Clinical Rehabilitation*. – 2010. – Vol. 24, № 7. – P. 614-622. – DOI 10.1177/0269215509358941.

60. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients / S. T. Burden, J. Hill, J. L. Shaffer [et al.] // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 441-448. – DOI 10.1111/j.1365-277X.2011.01188.x.

61. Colorectal Cancer Presentation and Survival in Young Individuals: A Retrospective Cohort Study / M. B. Ulanja, B. D. Beutler, M. Rishi [et al.] // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. 472. – DOI 10.3390/cancers10120472.

62. Colorectal cancer – moving forward one step at a time / A. Body, H. Chouhan, E. Segelov // *Digestive Medicine Research*. – 2021. – Vol. 4. – P. 1-12. – DOI 10.21037/dmr-21-42.

63. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W. H. Allum, S. P. Stenning [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, № 1. – P. 11-20. – DOI 10.1056/NEJMoa055531.

64. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer / W. H. Allum, S. P. Stenning, J. Bancewicz [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, № 30. – P. 5062-5067. – DOI 10.1200/JCO.2009.22.2083.

65. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data / M. Maas, P. J. Nelemans, V. Valentini [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 835-844. – DOI 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.

66. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel / I. C. Smith, S. D. Heys, A. W. Hutcheon [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 1456-1466. – DOI 10.1200/JCO.2002.20.6.1456

67. Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma / Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan - The 2nd Trial // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 33, № 6. – P. 288–296. – DOI: 10.1093/jjco/hyg049

68. Mitomycin C plus capecitabine (mixe) in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. A multicenter phase II study / R. Maisano, N. Caristi, M. Mare [et al.] // *Anticancer Research*. – 2007. – Vol. 27, № 4C. – P. 2871-2875. – PMID 17695463.

69. Capecitabine and mitomycin C is an effective combination for anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer / C. Massacesi, A. La Cesa, F. Marcucci [et al.] // *Oncology*. – 2006. – Vol. 70, № 4. – P. 294-300. – DOI 10.1159/000096250.

70. Is there a role for mitomycin C in metastatic colorectal cancer? / A. Dimou, K. N. Syrigos, M. W. Saif // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2010. – Vol. 19, № 6. – P. 723-735. – DOI 10.1517/13543784.2010.485191

71. FOxTROT Collaborative Group / Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a random-

ised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13, № 11. – P. 1152-1160. – DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.

72. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22) / M. Karoui, A. Rullier, G. Piessen [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 271, № 4. – P. 637-645. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003454.

73. Morton, D. 5230 - FOxTROT: An international randomised controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. On behalf of the FOxTROT Collaborative Group / D. Morton // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. v198. – DOI: 10.1093/annonc/mdz246.001.

74. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial / F. Liu, L. Yang, Y. Wu, [et al.] // *Chinese Journal of Cancer Research*. – 2016. – Vol. 28, № 6. – P. 589-597. – DOI 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.

75. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial / A. Jakobsen, F. Andersen, A. Fischer [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2015. – Vol. 54, № 10. – P. 1747-1753. – DOI 10.3109/0284186X.2015.1037007.

76. Neoadjuvant chemotherapy with modified FOLFOXIRI for locally advanced rectal cancer to transform effectively EMVI and MRF from positive to negative: results of a long-term single center phase 2 clinical trial / W. Zhang, H. Zhou, J. Jiang [et al.] // *BMC Cancer*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 592. – DOI 10.1186/s12885-023-11103-x.

77. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A. M. Mandard, F. Dalibard, J. C. Mandard [et al.] // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73, № 11. – P. 2680-2686. – DOI 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.

78. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option / E. B. Ludmir, M. Palta, C. G. Willett, B. G. Czito // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123, № 9. – P. 1497-1506. – DOI 10.1002/cncr.30600.

79. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes / F. Petrelli, F. Trevisan, M. Cabiddu [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 271, № 3. – P. 440-448. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003471.

80. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial / J. E. Murphy, J. Y. Wo, D. P. Ryan [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4, № 7. – P. 963-969. – DOI 10.1001/jamaoncol.2018.0329.

81. Total Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is Associated With Limited Lymph Node Yield but Improved Ratio / D. Barrak, A. M. Villano, M. A. Moslim [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2022. – Vol. 280. – P. 543-550. – DOI 10.1016/j.jss.2022.08.002

82. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка / А. В. Августинович, С. Г. Афанасьев, А. Ю. Добродеев [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 11-19. – DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19.

83. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Liu, T. Jiang, L. Xiao [et al.] // *The Oncologist*. – 2021. – Vol. 26, № 9. – P. e1555-e1566. – DOI 10.1002/onco.13824.

84. Hadon, A. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: what is the evidence? / A. Hadon // *Internal Medicine Journal*. – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 119-124. – DOI: 10.1046/j.1445-5994.2003.00324.x.

85. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery / J. Arredondo,

J. Baixauli, C. Pastor, [et al.] // *Clinical and Translational Oncology*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 379-385. – DOI 10.1007/s12094-016-1539-4.

86. Kosmider, S. Adjuvant therapies for colorectal cancer / S. Kosmider // *World Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13, № 28. – P. 3799-3805. – DOI: 10.3748/wjg.v13.i28.3799.

87. Time From Colorectal Cancer Surgery to Adjuvant Chemotherapy: Post Hoc Analysis of the SCOT Randomized Clinical Trial / M. Gögenur, A. W. Rosen, T. Iveson, [et al.] // *JAMA Surgery*. – 2024. – Vol. 159, № 8. – P. 865-871. – DOI 10.1001/jamasurg.2024.1555.

88. Neoadjuvant Chemotherapy With Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Versus Upfront Surgery for Locally Advanced Colon Cancer: The Randomized, Phase III OPTICAL Trial / H. Huabin, Z. Jianwei, Y. Li [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42, № 25. – P. 2978-2988. – DOI: 10.1200/JCO.23.01889.

89. Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: meta-analysis / D. Aliseda, J. Arredondo, C. Sánchez-Justicia [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2024. – Vol. 111, № 2. – P. znae021. – DOI 10.1093/bjs/znae02.

90. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. M. Noronha, F. Luiz, A. Cappellaro [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2025. – Vol. 222. – P. 115476. – DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115476.

91. Bray, F. Global cancer statistics 2020 / F. Bray // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249. – DOI: 10.3322/caac.21660.

92. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial / D. Morton, M. Seymour, L. Magill [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 8. – P. 1541-1552. – DOI: 10.1200/JCO.22.00046.

93. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery / L. Rubbia-Brandt, E. Giostra, C. Brezault [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 299-304. – DOI 10.1093/annonc/mdl386.

94. Cancer statistics, 2023 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2023. – Vol. 73, № 1. – P. 17-48. – DOI 10.3322/caac.21763.

95. Tumor response assessment in locally advanced colon cancer after neoadjuvant chemotherapy / J. Arredondo, I. González, J. Baixauli [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 104-111. – DOI 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.006.

96. Pretreatment TNM Staging Compared to Clinical Staging in Colon Cancer: A Population-Based Study / Q. Deng, R. Sun, J. Yuan [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 274, № 2. – P. 334-342. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003572.

97. Impact of pathological response after neoadjuvant chemotherapy on adjuvant therapy decisions and patient outcomes in gastrointestinal cancers / S. Bhalla, H. Zhu, J. Y. Lin [et al.] // *Cancer Reports*. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. e1412. – DOI 10.1002/cnr2.1412.

98. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 275 с.

99. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX for locally advanced sigmoid colon cancer with diverticulitis: A case report / Y. Asada, K. Chinen, K. Yamataka [et al.] // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2022. – Vol. 90. – P. 106685. – DOI 10.1016/j.ijscr.2021.106685.

100. Complete pathological response of post neoadjuvant chemotherapy in colorectal cancer with liver metastasis: a case report / R. I. Al Jazzar, M. Algarni, S. Al-Maiman [et al.] // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2022. – Vol. 2022, № 2. – P. rjac041. – DOI 10.1093/jscr/rjac041.

101. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer: A systematic review and meta-analysis / Z. Liang, Z. Li, Q. Yang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1024345. – DOI 10.3389/fonc.2022.1024345.

102. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis / W. Zeng, Y. Liu, C. Wang [et al.] // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58, № 11. – P. 1505. – DOI 10.3390/medicina58111505.

103. Neoadjuvant chemotherapy does not increase risk for anastomotic leak for simultaneous resection of primary colon cancer with synchronous liver metastasis: A NSQIP-colectomy analysis / M. M. Mankarious, A. C. Portolese, M. A. Hoskins [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 128, № 1. – P. 58-65. – DOI 10.1002/jso.2724.

104. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Gosavi, C. Chia, M. Michael [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. 2063-2070. – DOI 10.1007/s00384-021-03945-3.

105. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: A systematic review with proportional meta-analysis / Van den Berg, van Hellemond I, Willems J [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2025. – Vol. 51, № 3. – P. 109560. – DOI: 10.1016/j.ejso.2024.109560.

106. Changes in nutritional status and effectiveness of the dietary intervention of multimodal prehabilitation for patients with colorectal cancer: A secondary analysis of the PREHAB randomized clinical trial / C. van Erven, D. ten Cate, R. van Lieshout [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2025. – Vol. 65. – P. 469-477. – DOI 10.1016/j.clnesp.2024.12.024.

107. Weimann, A. Influence of nutritional status on postoperative outcome in patients with colorectal cancer – the emerging role of the microbiome / A. Weimann // *Innovative Surgical Sciences*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 55-64. – DOI: 10.1515/iss-2017-0039.

108. Long-term nutrition in patients candidate to neoadjuvant and adjuvant treatments / J. Lovey, A. Molnar, B. Banky // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2024. – Vol. 50, № 5. – P. 106850. – DOI 10.1016/j.ejso.2023.02.007.

109. Clinical influence of neoadjuvant chemoradiotherapy on immunonutritional status in locally advanced rectal cancer / S. Lee, D. H. Kang, T. S. Ahn [et al.] // *Korean Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 19, № 1. – P. 3-10. – DOI 10.14216/kjco.23002.

110. Association of Delayed Surgery With Oncologic Long-term Outcomes in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Not Responding to Preoperative Chemoradiation / S. Deidda, U. Elmore, R. Rosati [et al.] // *JAMA Surgery*. – 2021. – Vol. 156, № 12. – P. 1141-1149. – DOI 10.1001/jamasurg.2021.4566.

111. PTEN α , a PTEN isoform translated through alternative initiation, regulates mitochondrial function and energy metabolism / H. Liang, S. He, J. Yang [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 836-848. – DOI 10.1016/j.cmet.2014.03.023.

112. Dimethyloxaloylglycine-stimulated human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance bone regeneration through angiogenesis by targeting the AKT/mTOR pathway / B. Liang, J. M. Liang, J. N. Ding [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 335. – DOI 10.1186/s13287-019-1410-y.

113. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma / C. G. Moertel, T. R. Fleming, J. S. Macdonald [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 322, № 6. – P. 352-358. – DOI 10.1056/NEJM199002083220602.

114. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *Euro-*

pean Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228-247. – DOI 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

115. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1) / В. А. Гомболевский, А.Ш. Лайпан, А. Н. Шапиев [и др.] // М.: ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ», 2018. – 15 с. – (Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»; вып. 8). – ISSN 2618-7124.

116. RECIST 1.1 and iRECIST response criteria: update and analysis / M. C. Álvarez Fernández, J. A. Morbelli, M. Á. Luceño Ros [et al.] // ECR 2024 Educational Exhibit. – 2024. – P. C-19396. – DOI 10.26044/ecr2024/C-19396 96.

117. NM Classification of Malignant Tumours / J. D. Brierley, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind // 8th ed. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2017. – 272 p.

118. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240, № 2. – P. 205-213. – DOI 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

119. Kaplan, E. L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E. L. Kaplan, P. Meier // Journal of the American Statistical Association. – 1958. — Vol. 53, № 282. – P. 457–481. – DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452.

120. Hanley, J. A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / J. A. Hanley, B. J. McNeil // Radiology. – 1982. – Vol. 143, № 1. – P. 29-36. – DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747.

121. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение / Л. В. Спирина, А. С. Тарасова, А. Ю. Добродеев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 85-90. – DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90.

122. Novel Nexus with NFκB, β-catenin, and RB1 empowers PSMD10/Gankyrin to counteract TNF-α induced apoptosis establishing its oncogenic role / S. W. Mulla, S. Dalvi, M. S. M. G [et al.] // The International Journal

of Biochemistry & Cell Biology. – 2022. – Vol. 146. – P. 106209. – DOI 10.1016/j.biocel.2022.106209.

123. Влияние неоадьювантной терапии на экспрессию молекулярных маркеров при раке желудка / Л. В. Спирина, А. В. Августинovich, С. Г. Афанасьев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 29-34. – DOI 10.18027/2224-5057-2020-10-29-34.

124. Hu, H. Neoadjuvant chemotherapy in colon cancer / H. Hu // JAMA Surgery. – 2020. – Vol. 155, № 3. – P. 214-221. – DOI: 10.1001/jamasurg.2019.5089.

125. Deng, Y. Preoperative chemotherapy in colon cancer / Y. Deng Y // European Journal of Surgical Oncology. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 116-124. – DOI: 10.1016/j.ejso.2019.08.023.

126. Organ preservation strategies in colon and rectal cancer / E. Rullier, P. Rouanet, J. Tuech [et al.] // The Lancet Oncology. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. e140-e147. – DOI 10.1016/S1470-2045(18)30837-6.

127. Andre, T. Strategies for adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancer / T. Andre // Current Oncology Reports. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 15. – DOI 10.1007/s11912-019-0767-3.

128. NCCN Guidelines for Colon Cancer / A. B. Benson, A. P. Venook, M. M. Al-Hawary [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 329-359. – DOI 10.6004/jnccn.2021.0012.

129. Sinclair, C. K. Changing trends in colorectal cancer: an analysis of 20 years of data / C. K. Sinclair // Colorectal Disease. – 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 720-728. – DOI 10.1111/codi.14942.

130. Edge, S. B. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM / S. B. Edge, C. C. Compton // Annals of Surgical Oncology. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 1471-1474. – DOI 10.1245/s10434-010-0985-4.

131. Nagtegaal, I. D. Morphological and molecular evaluation of colorectal cancer / I. D. Nagtegaal, P. Quirke // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 1-19. – DOI 10.1111/j.1365-2559.2008.03013.x.

132. Carcinoma of the colon and rectum / S. R. Hamilton, F. T. Bosman, P. Boffetta, [et al.] // *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. – Lyon: IARC, 2019. – P. 176-206.

133. Petrelli, F. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Petrelli // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. e74-e84. – DOI 10.1016/j.clcc.2019.10.003.

134. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience / S. Dighe, I. Swift, L. Magill [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 438-444. – DOI 10.1111/j.1463-1318.2011.02645.x.

135. Correlation Between Clinical and Pathologic Staging in Colon Cancer: Implications for Neoadjuvant Treatment / A. N. Dehal, A. N. Graff-Baker, B. Vuong [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2018. – Vol. 22, № 10. – P. 1764-1771. – DOI 10.1007/s11605-018-3808-8.

136. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced T4 Colon Cancer: A Nationwide Propensity-Score Matched Cohort Analysis / J. M. De Gooyer, M. G. Verstegen, J. Lam-Boer [et al.] // *Digestive Surgery*. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 292-301. – DOI 10.1159/000501565.

137. Неоадьювантная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки / А. О. Расулов, Д. В. Кузьмичев, В. А. Алиев [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 58-64.

138. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer / K. McCarthy, K. Pearson, R. Fulton [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – № 12. – P. CD008368. – DOI 10.1002/14651858.CD008368.pub2.

139. Combined Treatment of Rectal Cancer Using Two-component Radiomodification with Neoadjuvant Radiation Therapy Together with a Chemotherapy / Yu. A. Barsukov, S. I. Tkachev, Z. Z. Mammadli [et al.] // *Medical Radiology and Radiation Safety*. – 2022. – Vol. 67, № 4. – P. 69-73. – DOI 10.33266/1024-6177-2022-67-4-69-73.

140. Clinical outcomes of laparoscopic-assisted natural orifice specimen extraction colectomy using a Cai tube for left-sided colon cancer: a prospective randomized trial / Z. H. Cai, Z. J. Ding, S. F. Zhang [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2022. – Vol. 36, № 11. – P. 8195-8204. – DOI 10.1007/s00464-022-09285-x.

141. Narayanankutty, A. PI3K/ Akt/ mTOR Pathway as a Therapeutic Target for Colorectal Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Evidence / A. Narayanankutty // *Current Drug Targets*. – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 1217-1226. – DOI 10.2174/1389450120666190618123846.

142. Pandurangan, A. K. Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways / A. K. Pandurangan // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 2201-2205. – DOI 10.7314/apjcp.2013.14.4.2201.

143. Wang, X. W. Targeting mTOR network in colorectal cancer therapy / X. W. Wang, Y. J. Zhang // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 15. – P. 4178-4188. – DOI 10.3748/wjg.v20.i15.4178.