

СВЯЗЬ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 С ДОСТИЖЕНИЕМ ПОЛНОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

*Нишанов Д.А., д.м.н., профессор, Чен Е.Е., Мансурова Г.Б. к.м.н., Саидова К.А. к.м.н.,
Исламов Х.Ж. к.м.н.*

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр
Онкологии и Радиологии Республики Узбекистан*

Актуальность. Поиск предиктивных и прогностических маркеров при местнораспространённом раке прямой кишки остаётся актуальной задачей. Индекс пролиферативной активности Ki-67 рассматривается как потенциальный маркер чувствительности к неoadъювантной химиолучевой терапии, однако его клиническая роль окончательно не определена.

Цель. Оценить взаимосвязь уровня экспрессии Ki-67 с достижением полного патологического ответа (pCR) и безрецидивной выживаемостью.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов со стадией II–III рака прямой кишки, получавших неoadъювантную химиолучевую терапию (СОД 54 Гр) с последующей операцией. Экспрессия Ki-67 определялась иммуногистохимически; cut-off 30% установлен по данным ROC-анализа. Оценивали pCR, TRG и безрецидивную выживаемость.

Результаты. Высокая экспрессия Ki-67 ($\geq 30\%$) ассоциирована с большей частотой pCR ($p < 0,001$; OR=20,8; AUC=0,899). Одновременно выявлено снижение 3-летней безрецидивной выживаемости в группе высокой пролиферативной активности.

Заключение. Ki-67 обладает выраженной предиктивной ценностью в отношении ответа на терапию и потенциальной прогностической значимостью, что обосновывает его использование в комплексной стратификации риска.

Ключевые слова: рак прямой кишки; Ki-67; неoadъювантная химиолучевая терапия; полный патологический ответ; TRG; безрецидивная выживаемость; прогноз; пролиферативная активность.

Annotatsiya

Dolzarbli. Mahalliy tarqalgan to'g'ri ichak saratonida prediktiv va prognostik markerlarni aniqlash dolzarb masala bo'lib qolmoqda. Ki-67 proliferativ faollik indeksi neoadyuvant kimyoviy-nurli terapiyaga sezgirlikning potensial markeri sifatida ko'rib chiqilmoqda, biroq uning klinik ahamiyati to'liq aniqlanmagan.

Maqsad. Ki-67 ekspressiya darajasi bilan to'liq patologik javobga (pCR) erishish hamda retsdivsiz yashovchanlik o'rtasidagi bog'liqlikni baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga to'g'ri ichak saratonining II–III bosqichiga ega bo'lgan 70 nafar bemor kiritildi. Ular neoadyuvant kimyoviy-nurli terapiya (jami fokus doza — 54 Gy) olgan va keyinchalik jarrohlik amaliyoti bajarilgan. Ki-67 ekspressiyasi immunogistokimyoviy usulda baholandi; cut-off qiymati ROC-tahlil asosida 30% etib belgilandi. pCR, TRG va retsdivsiz yashovchanlik ko'rsatkichlari tahlil qilindi.

Natijalar. Ki-67 ning yuqori ekspressiyasi ($\geq 30\%$) to'liq patologik javob chastotasining oshishi bilan bog'liq ekani aniqlandi ($p < 0,001$; OR=20,8; AUC=0,899). Shu bilan birga, yuqori proliferativ faollikka ega guruhda 3 yillik retsdivsiz yashovchanlikning pasayishi kuzatildi.

Xulosa. Ki-67 terapiyaga javobni prognoz qilishda yuqori prediktiv ahamiyatga ega bo'lib, shu bilan birga prognostik qiymatga ham ega. Bu esa uni xavfni kompleks stratifikatsiya qilishda qo'llashni asoslaydi.

Kalit so'zlar: to'g'ri ichak saratoni; Ki-67; neoadyuvant kimyoviy-nurli terapiya; to'liq patologik javob; TRG; retsidivsiz yashovchanlik; prognoz; proliferativ faollik.

Abstract

Relevance. Identification of reliable predictive and prognostic biomarkers in locally advanced rectal cancer remains a clinically important issue. Ki-67, a marker of tumor proliferative activity, has been proposed as a potential indicator of response to neoadjuvant chemoradiotherapy; however, its clinical significance remains controversial.

Objective. To evaluate the association between Ki-67 expression and pathological complete response (pCR), tumor regression grade (TRG), and disease-free survival (DFS) in patients with locally advanced rectal cancer.

Materials and Methods. This retrospective study included 70 patients with stage II–III rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (total dose 54 Gy) followed by surgery. Ki-67 expression was assessed immunohistochemically in pretreatment biopsy specimens. A cut-off value of 30% was determined using ROC analysis. The rates of pCR, tumor regression grade, and disease-free survival were analyzed.

Results. High Ki-67 expression ($\geq 30\%$) was significantly associated with an increased rate of pCR ($p < 0.001$; OR=20.8) and demonstrated strong predictive performance (AUC=0.899). However, patients with high proliferative activity showed significantly reduced 3-year disease-free survival.

Conclusion. Ki-67 demonstrates a dual clinical role, combining strong predictive value for treatment response with potential prognostic significance regarding recurrence risk. Its use appears justified as part of a comprehensive risk stratification model.

Keywords: rectal cancer; Ki-67; neoadjuvant chemoradiotherapy; pathological complete response; tumor regression grade; disease-free survival; prognosis; proliferative activity.

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) остаётся одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности во всём мире. Согласно данным GLOBOCAN 2022, ежегодно регистрируется 1 926 425 новых случаев колоректального рака и 904 019 летальных исходов, что делает его второй причиной онкологической смертности в глобальном масштабе [1]. Прогнозируется дальнейший рост заболеваемости в ближайшие десятилетия вследствие демографических изменений и старения населения [1].

Рак прямой кишки составляет значительную долю случаев КРР и требует мультимодального подхода к лечению. В настоящее время стандартом терапии местнораспространённого рака прямой кишки является неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующей тотальной мезоректумэктомией [2]. Данный подход позволяет снизить частоту локальных рецидивов и улучшить показатели онкологического контроля.

Тем не менее выраженность ответа на неoadъювантную терапию остаётся гетерогенной. Частота полного патологического ответа (pCR) варьирует в пределах 15–30% [3]. Достижение pCR ассоциировано с улучшением безрецидивной и общей выживаемости [4] и рассматривается как потенциальное основание для органосохраняющей стратегии «watch-and-wait» у отдельных пациентов [5]. Однако риск рецидива даже после выраженной регрессии опухоли сохраняется, что подчёркивает необходимость поиска предиктивных и прогностических биомаркеров.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 является широко используемым иммуногистохимическим маркером, отражающим долю клеток в активных фазах клеточного цикла [6]. Повышенная экспрессия Ki-67 может свидетельствовать о большей чувствительности опухоли к лучевой терапии вследствие высокой пролиферативной активности, однако одновременно ассоциируется с агрессивным биологическим поведением опухоли [7]. В ряде исследований показана связь Ki-67 с ответом на неoadъювантную терапию при раке прямой кишки [8], однако его прогностическое значение в отношении отдалённых исходов остаётся дискуссионным [7,9].

Таким образом, дальнейшее изучение роли Ki-67 в прогнозировании ответа на неoadъювантную ХЛТ и риска рецидива при раке прямой кишки сохраняет клиническую актуальность.

Цель исследования: Оценить взаимосвязь уровня экспрессии Ki-67 с достижением полного патологического ответа (pCR), степенью морфологической регрессии (TRG) и безрецидивной выживаемостью у пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки.

Материалы и методы. Исследование выполнено в ретроспективном когортном дизайне. В анализ включены 70 пациентов с морфологически подтверждённой аденокарциномой прямой кишки, получавших лечение в период с 2018 по 2024 гг.

Характеристика пациентов. В исследование включались пациенты со стадией II–III (cT3–4 и/или cN+) по классификации TNM (8-е издание AJCC), установленной на основании данных магнитно-резонансной томографии органов малого таза и компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости.

Критерии включения:

- гистологически подтверждённая аденокарцинома прямой кишки
- локализация опухоли в пределах 15 см от анального края
- стадия II–III без отдалённых метастазов
- проведение стандартной неoadъювантной химиолучевой терапии
- последующее радикальное хирургическое вмешательство
- наличие биопсийного материала для иммуногистохимического анализа

Критерии исключения:

- наличие отдалённых метастазов на момент диагностики
- предшествующая противоопухолевая терапия
- неполные клинико-морфологические данные
- отказ пациента от хирургического лечения

Лечебный протокол. Неoadъювантная лучевая терапия проводилась с использованием современных технологий (3D-конформная лучевая терапия или IMRT). Суммарная очаговая доза составляла 54 Гр в режиме стандартного фракционирования (1,8–2,0 Гр, 5 фракций в неделю). Конкомитантно назначалась фторпиримидинсодержащая химиотерапия. Хирургическое лечение выполнялось через 6–10 недель после завершения терапии в объёме тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ).

Иммуногистохимическое исследование. Экспрессия Ki-67 определялась на биопсийном материале методом иммуногистохимического окрашивания. Оценка проводилась в «горячих точках» при увеличении $\times 400$. Индекс Ki-67 рассчитывался как процент опухолевых клеток с позитивным ядерным окрашиванием (не менее 500 клеток). Пороговое значение – 30% (по ROC-анализу). Пациенты были распределены на группы Low (<30%) и High ($\geq 30\%$).

Оценка морфологического ответа

Полный патологический ответ (pCR) определялся как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном препарате (урT0N0) при полном исследовании

операционного материала с серийными срезами. Степень регрессии опухоли оценивалась по 5-балльной шкале TRG (1 – полный регресс, 5 – отсутствие регресса). Для анализа использовалась стратификация TRG 1–2 и TRG 3–5.

Анализ выживаемости. Безрецидивная выживаемость (DFS) рассчитывалась от даты операции до даты рецидива или последнего наблюдения. Медиана наблюдения составила 36 месяцев.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена в Python (v3.10) с использованием библиотек pandas, scipy, scikit-learn и lifelines. Применялись χ^2 -критерий Пирсона, расчёт OR (95% ДИ), ROC-анализ (AUC) и метод Kaplan–Meier с log-rank тестом. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этические аспекты. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Данные пациентов были деперсонифицированы. Дополнительного вмешательства в лечебный процесс не осуществлялось.

Результаты. В исследование включены 70 пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки, получавших неoadъювантную химиолучевую терапию в 2018–2024 гг. Значения индекса пролиферативной активности Ki-67 варьировали от 10% до 80%. В соответствии с пороговым значением 30% пациенты были распределены на две группы: низкая экспрессия Ki-67 (<30%) — 21 пациент (30,0%) и высокая экспрессия ($\geq 30\%$) — 49 пациентов (70,0%).

Таблица 1. Распределение пациентов по уровню экспрессии Ki-67

Группа	n	%
Low (<30%)	21	30,0
High ($\geq 30\%$)	49	70,0

Полный патологический ответ (ypT0N0) достигнут у 26 (37,1%) пациентов. Частота pCR в группе High составила 51,0% (25/49), в группе Low — 4,8% (1/21). Различия статистически значимы ($\chi^2 = 15,9$; $p < 0,001$). Отношение шансов (OR) = 20,8 (95% ДИ 2,6–167,0).

Таблица 2. Связь уровня Ki-67 с достижением полного патологического ответа

Ki-67	pCR n (%)	Без pCR n (%)
Low (<30%)	1 (4,8%)	20 (95,2%)
High ($\geq 30\%$)	25 (51,0%)	24 (49,0%)

$\chi^2 = 15,9$; $p < 0,001$; OR = 20,8 (95% ДИ 2,6–167,0).

Количественное распределение значений Ki-67 в зависимости от достижения полного ответа представлено на рисунке 1.

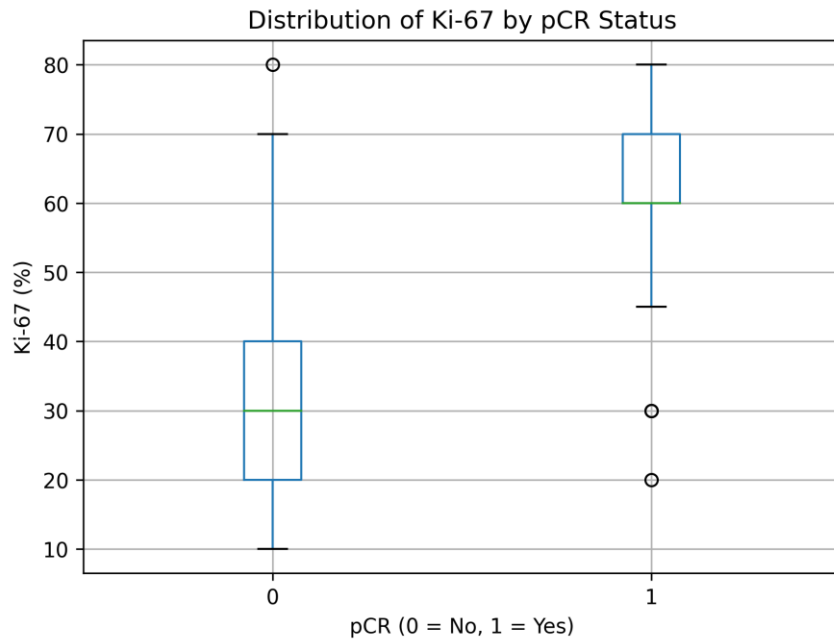


Рисунок 1. Распределение уровня Ki-67 в зависимости от достижения pCR. ROC-анализ продемонстрировал высокую дискриминационную способность Ki-67 (AUC = 0,899) в отношении достижения полного патологического ответа.

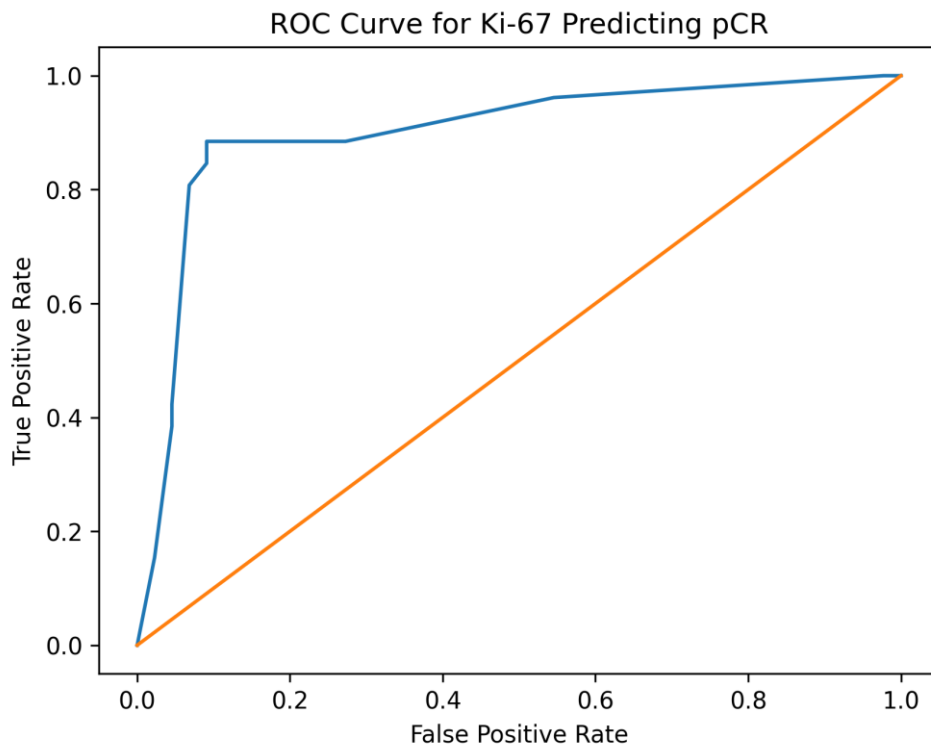


Рисунок 2. ROC-кривая для Ki-67 как предиктора pCR.

Анализ степени морфологической регрессии показал, что выраженная регрессия (TRG 1–2) достоверно чаще наблюдалась у пациентов с высокой экспрессией Ki-67 (55,1%) по сравнению с группой низкой экспрессии (4,8%; $p < 0,001$).

Таблица 3. Связь уровня Ki-67 со степенью регрессии опухоли

Ki-67	TRG 1-2	TRG 3-5
Low (<30%)	1 (4,8%)	20 (95,2%)
High (≥30%)	27 (55,1%)	22 (44,9%)

Медиана наблюдения составила 36 месяцев (16–48). Зарегистрировано 23 рецидива (2 — в группе Low, 21 — в группе High). 3-летняя DFS составила 100,0% в группе Low и 50,6% в группе High (log-rank $p = 0,00084$).

Таблица 4. 3-летняя безрецидивная выживаемость (Kaplan–Meier)

Группа	n	3-year DFS (%)
Low (<30%)	21	100,0
High (≥30%)	49	50,6

Анализ безрецидивной выживаемости методом Kaplan–Meier продемонстрировал снижение показателей DFS в группе высокой экспрессии Ki-67.

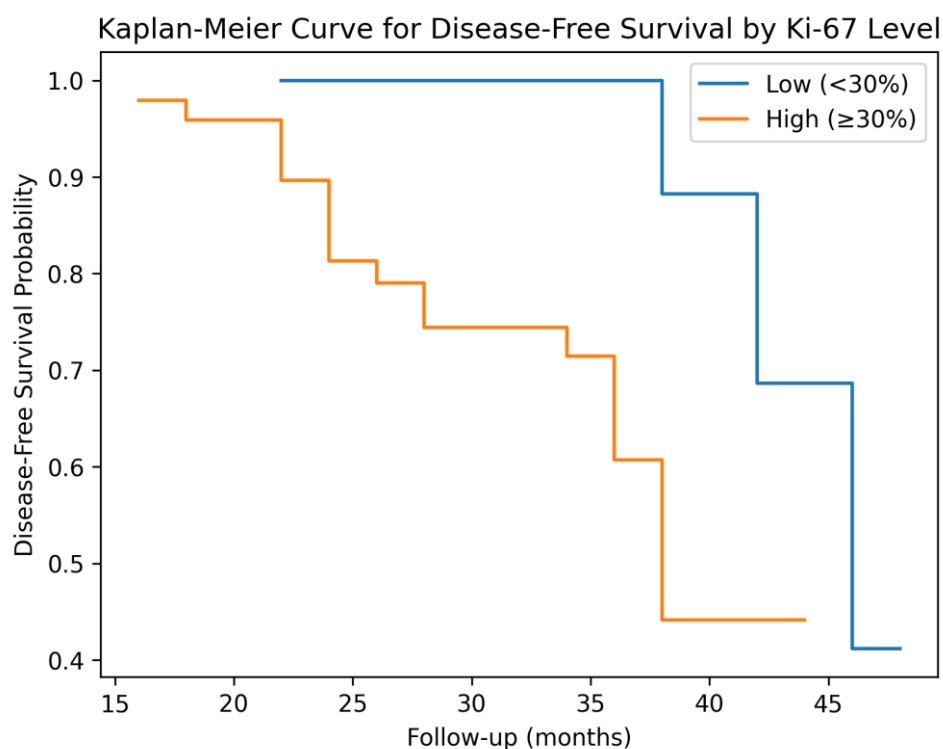


Рисунок 3. Кривые Kaplan–Meier безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня Ki-67.

Обсуждение. В представленном исследовании продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь уровня экспрессии Ki-67 как с непосредственными, так и с отдалёнными результатами неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки. Полученные данные подтверждают двойственный характер биологической и клинической роли данного маркера и позволяют рассматривать его одновременно как предиктивный и потенциально прогностический фактор.

Высокая экспрессия Ki-67 была достоверно ассоциирована с более высокой частотой достижения полного патологического ответа (pCR) и выраженной морфологической регрессией опухоли (TRG 1–2). Данный результат соответствует

современным представлениям о механизмах радиочувствительности опухолевых клеток. Ki-67 является маркером клеточной пролиферации и отражает долю клеток, находящихся в активных фазах клеточного цикла [6]. Ионизирующее излучение преимущественно воздействует на пролиферирующие клетки, что делает быстро растущие опухоли более восприимчивыми к повреждению ДНК и последующей гибели.

Полученные результаты согласуются с данными Kim N.K. и соавт. [7], Sun Y. и соавт. [8], а также метаанализа Li J. и соавт. [9], в которых высокий уровень Ki-67 коррелировал с большей вероятностью достижения полного патологического ответа после неoadъювантной терапии. В работах, посвящённых клиническому значению pCR, показано, что достижение полного патологического ответа является важным фактором благоприятного прогноза [3,4]. Таким образом, в отношении непосредственного ответа Ki-67 демонстрирует выраженную предиктивную ценность, что подтверждается и результатами ROC-анализа (AUC = 0,899).

Однако наиболее клинически значимым представляется выявленный в исследовании парадокс прогноза. Несмотря на более высокую частоту достижения pCR, пациенты с высокой экспрессией Ki-67 характеризовались статистически значимым снижением 3-летней безрецидивной выживаемости. Данный феномен подчёркивает принципиальное различие между предиктивной функцией маркера (чувствительность к терапии) и его прогностической ролью (долгосрочный риск рецидива).

Высокая пролиферативная активность, с одной стороны, повышает вероятность повреждения опухолевых клеток в ходе химиолучевого воздействия, а с другой — может отражать агрессивный биологический фенотип. В ряде исследований высокая экспрессия Ki-67 ассоциировалась с неблагоприятными отдалёнными исходами при колоректальном раке [7,9], что подтверждает возможность существования субклинических метастатических клонов, определяющих дальнейшее течение заболевания.

Подобная двойственность роли Ki-67 частично объясняет противоречивость данных литературы относительно его прогностического значения. В одних исследованиях маркер рассматривался как неблагоприятный фактор прогноза, тогда как в других его независимая связь с общей или безрецидивной выживаемостью не подтверждалась [7–9]. Вероятно, данные расхождения обусловлены различиями в дизайне исследований, пороговых значениях Ki-67 и характеристиках исследуемых когорт.

В контексте современной органосохраняющей стратегии («watch-and-wait») [5] полученные результаты приобретают особое значение. Доказано, что пациенты с полным клиническим или патологическим ответом могут рассматриваться как кандидаты для отказа от немедленного хирургического вмешательства [5]. Высокий уровень Ki-67 ассоциирован с большей вероятностью достижения pCR, что теоретически расширяет число пациентов, потенциально подходящих для подобного подхода. Однако выявленное снижение безрецидивной выживаемости в данной группе требует осторожности при выборе тактики. Использование Ki-67 в качестве единственного критерия для принятия решения о применении органосохраняющего лечения представляется необоснованным.

Наиболее рациональным видится включение Ki-67 в состав комплексной модели стратификации риска, учитывающей клинический и радиологический ответ (по данным МРТ), статус лимфатических узлов и молекулярные характеристики опухоли.

К ограничениям исследования относятся ретроспективный дизайн, относительно небольшой объём выборки и отсутствие многофакторного анализа, что не позволяет окончательно оценить независимую прогностическую роль Ki-67. Тем не менее

полученные результаты подтверждают его клиническую значимость как маркера, обладающего выраженной предиктивной ценностью и потенциальными прогностическими свойствами, и обосновывают необходимость дальнейших проспективных исследований.

Заключение. В настоящем исследовании установлена статистически значимая связь уровня экспрессии Ki-67 с непосредственными и отдалёнными результатами неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки. Высокая экспрессия Ki-67 достоверно ассоциирована с увеличением частоты достижения полного патологического ответа и выраженной морфологической регрессии опухоли, что подтверждает его предиктивную ценность в отношении чувствительности к неoadъювантной терапии. Одновременно выявлено снижение безрецидивной выживаемости у пациентов с высокой пролиферативной активностью опухоли, что свидетельствует о потенциальной прогностической роли Ki-67 как маркера биологической агрессивности. Таким образом, Ki-67 демонстрирует двойственный клиничко-биологический характер: выступая предиктором непосредственного ответа на терапию, он одновременно может отражать повышенный риск рецидива заболевания. Использование Ki-67 в клинической практике представляется целесообразным в составе комплексной модели стратификации риска. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших проспективных исследований для уточнения его независимой прогностической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer (RAPIDO trial) // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 29–42.
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
3. Conroy T., Bosset J.F., Etienne P.L., et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in locally advanced rectal cancer (PRODIGE 23) // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 702–715.
4. Kasi P.M., Abbasi S., Handa S., et al. Circulating tumor DNA in rectal cancer: clinical implications for organ preservation strategies // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 12. – P. 2102–2110.
5. Kim N.K., Park J.K., Lee K.Y., et al. Prognostic significance of Ki-67 in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 181–189.
6. Li J., Zhao H., Wang J., et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 40. – P. 66660–66672.
7. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis // *Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 835–844.
8. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T., et al. Pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and its impact on survival // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 34. – P. 8688–8696.
9. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, № 17. – P. 1731–1740.
10. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // *Journal of Cellular Physiology*. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 311–322.

11. Sun Y., Zhang Y., Qiu H., et al. Association of Ki-67 expression with response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer // Cancer Management and Research. – 2020. – Vol. 12. – P. 12345–12354.
12. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
13. van der Valk M.J.M., Hilling D.E., Bastiaannet E., et al. Long-term outcomes of clinical complete responders managed by watch-and-wait after chemoradiotherapy for rectal cancer // Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10139. – P. 2537–2545.