

DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-46-54



Неoadъювантная химиотерапия при раке ободочной кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Обнадеживающие результаты неoadъювантной терапии определили изменение стандартов лечения большого числа нозологий в онкологии (тройной негативный и HER-положительный подтипы рака молочной железы, рак желудка, прямой кишки и т. д.). Проведение предоперационного лечения приводит к снижению стадии болезни, что должно уменьшать объем хирургического вмешательства; улучшает прогноз течения заболевания, уменьшая число жизнеспособных опухолевых клеток и микрометастазов в регионарных лимфатических узлах; увеличивает долю больных, которые получают системное лечение, что зачастую приводит и к улучшению общей выживаемости пациентов; позволяет оценивать чувствительность опухоли к проводимому лечению, что также открывает возможности изучения чувствительности опухоли к новым фармакологическим агентам. При этом рак ободочной кишки находится в стороне от общих тенденций. Целью данного обзора литературы являются изучение результатов исследований, посвященных неoadъювантному лечению при резектабельных стадиях рака ободочной кишки, и попытка найти место предоперационной терапии при данной патологии.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, неoadъювантная терапия, химиотерапия**Для цитирования:** Федянин М.Ю., Трякин А.А. Неoadъювантная химиотерапия при раке ободочной кишки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):46–54. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-46-54.

Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer

M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Mikhail Yuryevich Fedyanin fedianinmu@mail.ru

Promising results of neoadjuvant therapy have encouraged changes in treatment standards for many types of cancer, including triple negative and HER-positive breast cancer, gastric cancer, rectal cancer, etc. Preoperative chemotherapy can decrease the tumor burden, which might reduce the volume of surgery; it also improves the disease prognosis by reducing the number of viable tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes; it increases the proportion of patients receiving systemic treatment, which often leads to an improved overall survival of patients; it enables the evaluation of tumor sensitivity to therapy, which also allows the investigation of tumor sensitivity to new pharmacological agents. However, colon cancer seems to stay away from these trends. This literature review focuses on studies analyzing neoadjuvant therapy for resectable colon cancer and analyzes the role of preoperative therapy in this disorder.

Key words: colon cancer, neoadjuvant therapy, chemotherapy**For citation:** Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-46-54.

Введение

Неoadъювантная химиотерапия — предоперационная терапия при резектабельных опухолях — завоевывает свои позиции при все большем числе нозологий. Она приводит к уменьшению стадии болезни, увеличивает частоту R0-резекций, снижает частоту послеопераци-

онных осложнений. Проведение предоперационного лечения также позволяет улучшать выживаемость пациентов за счет раннего воздействия на отдаленные микрометастазы, уменьшает число жизнеспособных опухолевых клеток и микрометастазов в регионарных лимфатических узлах, нивелируя сосудистую

и перинеуральную инвазию, снижая частоту выявления циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови, а также характеризуется лучшей переносимостью и комплаентностью по сравнению с адьювантной терапией [1, 2]. Проведение неoadьювантной терапии позволяет быстро оценивать чувствительность опухоли к получаемому лечению и персонализировать послеоперационную терапию. Этот факт позволяет использовать данный вариант лечения и для изучения чувствительности опухоли к новым фармакологическим агентам.

С другой стороны, негативными моментами могут являться боязнь хирургов и пациентов, что опухоль будет прогрессировать в процессе неoadьювантной терапии, риск развития осложнений со стороны первичной опухоли (например, кишечной непроходимости или кровотечений), снижение толерантности пациентов к последующему хирургическому лечению, перелечивание пациентов с ложно завышенными стадиями по результатам клинического стадирования [3].

И если при местно-распространенном раке прямой кишки проведение неoadьювантной химиотерапии с лучевым компонентом или без него в отсутствие данных в пользу увеличения продолжительности жизни рассматривается как метод снижения стадии болезни, снижения риска местного рецидива и повышения шанса достижения полного клинического эффекта с последующим отказом от операции, то эффективность неoadьювантного лечения при раке ободочной кишки должна рассматриваться в первую очередь в контексте увеличения общей выживаемости (ОВ). К настоящему времени стандартным подходом у пациентов с резектабельным локализованным раком ободочной кишки является хирургическое лечение. Пациентам с III стадией заболевания (поражение регионарных лимфатических узлов) обязательно проведение адьювантной химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение 3 или 6 мес. Это позволяет добиться значимого абсолютного выигрыша в длительной выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ, достигающего 20–23 и 15–18 % соответственно [4–11]. В то же время при II стадии заболевания выигрыш от адьювантной химиотерапии в отношении ОВ уменьшается до $\approx 5\%$, поэтому у значительной части пациентов она деэскалируется до монотерапии фторпиримидинами или не проводится вообще.

Информативность предоперационного стадирования при раке ободочной кишки

Основным риском внедрения неoadьювантного подхода при раке ободочной кишки является перелечивание части пациентов. Это определяется различными факторами, например отсутствием увеличения ОВ при добавлении оксалиплатина к фторпиримидинам у пациентов старше 70 лет с III стадией болезни

[12], отсутствием увеличения 5-летней ОВ при увеличении длительности терапии при III стадии до 6 мес в сравнении с 3 мес лечения комбинацией оксалиплатина и капецитабина. Но, даже опустив эти тонкости выбора адьювантного лечения, можно ли достаточно точно определять стадию болезни при раке ободочной кишки с помощью современных диагностических средств?

В исследовании N.J. Smith и соавт. изучалась точность стадирования при раке ободочной кишки с помощью компьютерной томографии (КТ) 2 независимыми рентгенологами. Исследователи отметили, что общая точность стадирования для индекса N (0/1/2) составила 50,4 % для рентгенолога А и 54,8 % для рентгенолога В. Если же ограничиться только указанием наличия или отсутствия поражения лимфатических узлов метастазами, без уточнения их количества, точность стадирования увеличивается до 61,8 и 62,1 % соответственно [13].

В 2019 г. были опубликованы результаты пилотного исследования по диагностическим возможностям магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении опухолей ободочной кишки стадии T3cd/T4. Среди 38 пациентов, которым по данным МРТ диагностировали III стадию или II стадию с факторами риска, только у 29 (76,3 %) стадия была подтверждена. Доля ложноположительных заключений по данным МРТ была ниже, чем при КТ (0 % против 7,9 % для рентгенолога А и 2,6 % против 10,6 % для рентгенолога В). Согласие в оценке статуса показателя T3cd/T4 между рентгенологами было выше при оценке данных МРТ, чем КТ ($j = 0,821$ против $0,391$, $p = 0,017$) [14].

Еще в одной работе МРТ показывала высокую чувствительность и специфичность в определении стадии T3/T4 (72–91 и 84–89 %), низкую чувствительность и высокую специфичность при дифференциации опухолей стадии T3cd/T4 (43–67 и 75–88 %), высокую чувствительность и умеренную специфичность в выявлении инвазии экстрамуральных сосудов (88–100 и 62–70 %), умеренную чувствительность и специфичность в выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах (47–68 и 88–100 %) [15].

Диагностические способности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в плане выявления отдаленных метастазов и локальных рецидивов бесспорны: чувствительность и специфичность – 100 и 100 %; 95 и 97 % соответственно [16]. Однако возможность выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах ограничена в связи с тем, что накопление радиофармпрепарата первичной опухолью может распространяться и на регионарную клетчатку с лимфатическими узлами [17]. Данные исследований по оценке чувствительности и специфичности МРТ, КТ и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в диагностике II–III стадии рака ободочной кишки представлены в табл. 2 и показывают

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований применения адьювантной химиотерапии фторпиримидинами с оксалиплатином или без него при III стадии рака толстой кишки

Table 1. Results of randomized trials analyzing the efficacy of adjuvant chemotherapy with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin in patients with stage III colon cancer

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Группы сравнения Groups compared	Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months	Выживаемость без признаков болезни Disease-free survival			Общая выживаемость Overall survival		
				Временной период, лет Time period, years	Группа исследования, % Experimental group, %	Группа контроля, % Control group, %	Временной период, лет Time period, years	Группа исследования, % Experimental group, %	Группа контроля, % Control group, %
IMPACT [4]	1493	LV + 5FU Наблюдение Follow-up	37	3	62, $p < 0,0001$	44	3	76, $p = 0,018$	4
C.G. Moertel et al. [5]	929	Lev + 5FU Наблюдение Follow-up	36	3,5	63, $p < 0,0001$	47	3,5	71, $p = 0,0068$	5
M.J. O'Connell et al. [6]	317	LV + 5FU Наблюдение Follow-up	72	5	74, $p = 0,004$	58	5	74, $p = 0,02$	63
G. Francini et al. [7]	118	LV + 5FU Наблюдение Follow-up	54	5	66, $p = 0,0016$	41	5	69, $p = 0,0025$	43
MOSAIC [8]	899	FOLFOX LV + 5FU	82	5	66, $p = 0,005$	9	6	73, $p = 0,023$	9
NSABP-07 [9]	1714	FOLFOX LV + 5FU	96	5	64, $p < 0,001$	58	5	77, $p = 0,052$	74
XELOXA [10]	1886	XELOX LV + 5FU	74	7	63, $p = 0,004$	6	7	73, $p = 0,04$	7
IDEA [11]	12834	3 мес XELOX/6 мес XELOX 3 мес FOLFOX/6 мес FOLFOX 3 months XELOX/ 6 months XELOX 3 months FOLFOX/ 6 months FOLFOX	72	5,5	70; 68	69; 72	5,5	82; 83	81; 84

Примечание. LV – лейковорин; 5FU – 5-фторурацил; Lev – левamisол.
Note. LV – leucovorin; 5FU – 5-fluorouracil; Lev – levamisole.

разнородность результатов и подчеркивают значение опыта специалиста.

В реальной клинической практике, где врачи применяют любые методы визуализации, при анализе базы данных 105 569 больных раком ободочной кишки с доступными данными клинического и патоморфологического стадирования совпадение по индексу T было отмечено у 80 % пациентов (коэффициент соответствия 0,7), а совпадение по индексу N – у 83 % (коэффициент соответствия 0,6). Однако в зависимости от индекса T совпадение стадий различилось: для T1 – 54 %, для T2 – 95 %, для T3 – 76 %, для T4 – 94 % ($p < 0,001$). Меньше различалась конкордантность по индексу N: для N0 – 81 %, для N1 – 82 %, для N2 – 97 % ($p < 0,001$). Чувствительность предоперационного стадирования

с целью дифференциации для стадии T3/4 против T1/2 составила 80 % против 98 %; для дифференциации показателя N1/2 против N0 – 60 % против 98 % [24].

Таким образом, если всем пациентам, которым по данным обследования ставят III стадию болезни, проводить неоадьювантную химиотерапию, то как минимум у 20 % из них она будет избыточной.

Исследования по неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки

При анализе частоты применения неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки в клинической практике отмечено, что данное назначение увеличивается исключительно в подгруппе пациентов

Таблица 2. Результаты исследований по оценке чувствительности и специфичности магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии в диагностике II–III стадии рака ободочной кишки

Table 2. Results of studies assessing sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging and computed tomography for the diagnosis of stage II–III colon cancer

Исследование Study	T3–4		T3cd–T4		N+		EMVI	
	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging								
C. Hunter et al. [18]	74	58	67	79	26	81	63	80
	42	83	43	94	35	74	26	91
E. Rollven et al. [19]	–	–	77	100	86	68	75	84
	–	–	92	94	86	64	75	79
E. Nerad et al. [15]	91	84	40	88	47	86	100	62
	72	89	60	75	68	64	88	70
S.Y. Park et al. [14]	–	–	79	96	64	88	79	75
	–	–	86	96	93	83	71	75
Компьютерная томография Computed tomography								
E. Nerad et al. [21]	90	69	77	70	71	67	–	–
E. Rollven et al. [19]	–	–	–	–	–	–	38	95
	–	–	–	–	–	–	38	79
S. Dighe et al. [20]	–	–	–	–	–	–	47	68
S.Y. Park et al. [14]	–	–	64	83	64	75	71	71
	–	–	79	79	86	71	36	75
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией Positron emission tomography/computed tomography								
Y. Tsunoda et al. [22]	–	–	–	–	29	93	–	–
U. Tateishi et al. [23]	–	–	–	–	85	42	–	–

с клинической стадией T4 и, в частности, T4b и не превышает 20 % [25, 26].

Проведено несколько нерандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности предоперационного лечения при раке ободочной кишки комбинациями оксалиплатина и фторпиримидинов [27–31]. По результатам данных работ использование 2 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX приводило к достижению полного патоморфологического эффекта у 2–4 % пациентов, а проведение 4–6 курсов не увеличивало долю больных с полным патоморфозом (4,6 %). При этом не регистрировались случаи развития отдаленных метастазов в процессе предоперационного лечения. При применении бо-

лее интенсивного химиотерапевтического режима – 4 курсов по схеме FOLFOXIRI – у 2 из 23 пациентов было зарегистрировано прогрессирование болезни, и только у 1 пациента достигнут полный патоморфологический эффект. Следует отметить, что только 12 пациентов завершили 4 запланированных курса лечения, и у 56,5 % больных отмечены осложнения III–IV степени [30]. Тем не менее эти исследования показали безопасность проведения неoadьювантной химиотерапии, отсутствие ее влияния на сроки выполнения, подходы к хирургическому лечению и частоту послеоперационных осложнений, тенденции к высоким показателям выживаемости. Все это позволило инициировать рандомизированные исследования.

В рандомизированное исследование II фазы PRODIGE 22 по оценке эффективности и переносимости неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки было включено 104 пациента с клинической стадией T3 с факторами риска, T4 и/или N2. При этом 52 пациента попали в группу хирургии на I этапе с последующей адьювантной химиотерапией, а другие 52 были распределены между группами неоадьювантного лечения в режиме 4 курсов по схеме FOLFOX с цетуксимабом или без него с последующей хирургией и еще 8 курсами адьювантной химиотерапии. Набор в группу с цетуксимабом в дальнейшем был закрыт в связи с неэффективностью. Проведение 4 курсов предоперационного лечения привело к значимому снижению патоморфологической стадии болезни: III стадия в группе хирургии отмечена у 61 % пациентов против 44 % в группе неоадьювантного лечения ($p = 0,03$); в группе неоадьювантного лечения чаще наблюдалась I–II степень патоморфоза (по Rayn): у 8 % против 44 % ($p < 0,001$) соответственно; реже наблюдалась сосудистая и периневральная инвазия: 49 % против 19 % ($p = 0,001$) соответственно. Однако проведение неоадьювантной химиотерапии не привело к увеличению ни ОБ (3-летний показатель составил 90,4 % в обеих группах, отношение рисков (ОР) 0,85), ни ВБП (76,8 % против 69,2 %, ОР 0,94). Отмечено, что наличие микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) в опухолях было связано с неэффективностью предоперационной химиотерапии ($p = 0,05$), а поражение 4 и более лимфатических узлов, наоборот, определяло увеличение ОБ при реализации неоадьювантного подхода ($p = 0,04$) [32].

В рандомизированном исследовании III фазы FOxTROT было уже 4 рукава: в группе I проводилась неоадьювантная терапия по схеме FOLFOX или XELOX на протяжении 6 нед с последующей хирургией и 18 нед адьювантной химиотерапии по аналогичной схеме; в группе II на предоперационном этапе еще добавлялся панитумумаб (при «диком типе» гена *KRAS*); в группе III на 1-м этапе выполнялась хирургия с последующими 24 нед адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX; в группе IV лечение проводилось как в группе III, только с добавлением панитумумаба на первых 3 курсах (при «диком типе» гена *KRAS*). Было рандомизировано 1052 пациента с раком ободочной кишки с клинической стадией T3 с факторами риска и экстрамуральным распространением ≥ 5 мм или T4 по данным КТ. В связи с неэффективностью добавления панитумумаба в дальнейшем анализ проводился по совокупности 1–2-го и 3–4-го рукавов. В группах с неоадьювантным лечением и без него в 72 % случаев исследователи выбрали режим химиотерапии FOLFOX, в группе хирургии 27 % пациентов не начали адьювантную химиотерапию, тогда как в группе предоперационной терапии только 4 % больных остались без адьювантного лечения. Из тех, кто

начал химиотерапию, завершили все запланированные 24 нед системного лечения 94 % пациентов в обеих группах. В группе неоадьювантной химиотерапии частота выполнения R0-резекций была выше: 93,1 % против 88,4 % в группе хирургии ($p = 0,001$). Частота полных патоморфологических эффектов после 3 курсов по схеме FOLFOX составила 3,7 %, отсутствие патоморфоза отмечено у 37,6 % пациентов. Также отмечена тенденция к меньшему числу послеоперационных осложнений в экспериментальной группе, в частности несостоятельности анастомоза, и развитию внутрибрюшных абсцессов (4,7 % против 7,4 %, $p = 0,07$), осложнений, которые привели к повторным операциям (4,3 % против 7,1 %, $p = 0,05$). Отмечена тенденция к снижению риска развития прогрессирования при наблюдении в течение 2 лет в группе неоадьювантной химиотерапии (21 % против 27 %, ОР 0,77, $p = 0,11$). И хотя в исследование включались пациенты с бессимптомными первичными опухолями, в процессе неоадьювантного лечения у 4,3 % больных развилась клиника кишечной непроходимости. Среди факторов, которые влияли на риск развития непроходимости, выделены локализация первичной опухоли и рентгенологическая картина стриктуры или эндоскопическая картина стеноза с невозможностью проведения эндоскопа за опухоль. При наличии рентгенологической или эндоскопической картины выраженного стеноза при локализации опухоли в сигмовидной кишке и ректосигмоидном отделе частота кишечной непроходимости отмечена лишь у 7,6 % пациентов, тогда как если опухоль локализовалась в восходящем или нисходящем отделах ободочной кишки – у 19,8 %, в поперечной ободочной кишке – у 31,4 %, в печеночном или селезеночном изгибе – у 67,8 % [33].

Отбор пациентов для неоадьювантной химиотерапии

При поданализе исследования FOxTROT у пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли и микросателлитно-стабильным (microsatellite stability, MSS) фенотипом имело место более значимое снижение риска прогрессирования (ОР 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,91), как и при клинической стадии T4 (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,35–1,0) [34, 35]. Интересно, что аналогичные тенденции – отсутствие эффективности периоперационной химиотерапии при MSI – были получены и в исследованиях при раке желудка [36]. Возможно, это связано с благоприятным прогнозом таких пациентов, особенно при II стадии болезни, и меньшей чувствительностью к фторпиримидинам.

Различия в эффективности неоадьювантной терапии в зависимости от критерия T были показаны и в других исследованиях. Так, при анализе базы данных пациентов из Нидерландов, которая включала 16 177 больных раком ободочной кишки II–III стадий,

2 647 пациентов имели стадию T4, из них 149 проводилась предоперационная химиотерапия. Данной группе пациентов путем псевдорандомизации были подобраны 298 пациентов с аналогичным показателем T, которым на 1-м этапе проводилось хирургическое пособие с последующей адъювантной химиотерапией. Авторы не нашли различий в показателях 5-летней ОВ в сравниваемых группах (67 и 65 %, $p = 0,87$). В группе неоадъювантного лечения у 9 % больных был отмечен частичный эффект, у 4 % – полный эффект; частота выполнения R0-резекции была выше в группе хирургии (86 % против 77 %, $p = 0,037$), выявлялось меньше случаев поражения регионарных лимфатических узлов метастазами ($p < 0,001$) [26]. В американской базе данных исследователям удалось подобрать 921 пациента со стадией T3–4, которым проводилась предоперационная химиотерапия, и 26654 пациента, которым на 1-м этапе выполнялось оперативное вмешательство. При медиане наблюдения 3,6 года 3-летняя ОВ в группе неоадъювантной химиотерапии составила 84 % против 83 % в группе хирургии ($p = 0,79$). При этом в группе больных с индексом T4a также не отмечено различий в показателях 3-летней ОВ: 70 и 69 % соответственно (ОР 0,97; $p = 0,9$). Однако при опухолях T4b предоперационное лечение определяло увеличение продолжительности жизни (74 % против 66 % соответственно, $p = 0,002$). После проведения псевдорандомизации и подбора 350 пациентам с индексом T4b, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия, пациентов со стандартным лечением положительное влияние предоперационного лечения сохранялось (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,6–0,98; $p = 0,04$). И хотя проведение неоадъювантной химиотерапии увеличивало шанс выполнения R0-резекции (отношение шансов (ОШ) 0,95; 95 % ДИ 0,9–0,98; $p = 0,04$), но при этом значимо не влияло на необходимость выполнения резекции других органов (ОШ 1,04; 95 % ДИ 0,99–1,1; $p = 0,14$) [25].

Другой подход отбора больных на предоперационное лечение при раке ободочной кишки II–III стадий изучался в контексте оценки метаболического эффекта по данным позитронно-эмиссионной томографии после проведения 1 курса предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX. Известно, что чем выше интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухоли ободочной кишки (пороговое значение SUV >18,26), тем хуже прогноз болезни [41]. В проспективном нерандомизированном исследовании RePiTA перед 1-м курсом по схеме FOLFOX и после него 88 пациентам выполнялась позитронно-эмиссионная томография и в дальнейшем – хирургическое лечение. Авторы еще в 2013 г. сообщили о предварительных результатах: достижение полного метаболического эффекта отмечено у 2 % пациентов, частичного метаболического эффекта – у 59 % (уменьшение на 15 % показателя SUV), стабилизации – у 24 %, прогрессирования – у 5 %

(увеличение на 25 % показателя SUV). Особенно выраженный метаболический эффект наблюдался при II клинической стадии болезни. До настоящего времени так и не сообщалось о результатах оценки основного критерия эффективности – 3-летней ВВП. Поэтому об эффективности данного подхода для отбора пациентов на продолжение неоадъювантного лечения говорить не приходится [41]. Тем не менее исследование интересно возможностью оценки предикторных свойств более удобного и современного биомаркера эффективности противоопухолевого лечения – циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови, которую забирали перед химиотерапией и перед операцией. При многофакторном анализе оказалось, что с учетом статуса ECOG, уровня раково-эмбрионального антигена, уrTN уровень циркулирующей опухолевой ДНК до лечения и динамика данного маркера после 1 курса терапии оказывали независимое влияние на ВВП (ОР 3,35; 95 % ДИ 1,15–9,77; $p = 0,03$, и ОР 2,57; 95 % ДИ 0,94–7,05; $p = 0,07$ соответственно). Интересно, что не отмечено корреляции между динамикой циркулирующей опухолевой ДНК и изменением метаболической активности опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии в процессе лечения [42].

Предоперационная иммунотерапия при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

Для опухолей с MSI уже стало стандартным назначение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек не только во 2-й, но и в 1-й линии лечения. Высокая эффективность такого подхода определяется тем, что опухоли с MSI за счет нарушения в системе репарации неспаренных оснований имеют большое количество мутаций и, следовательно, неоантигенов, что увеличивает шанс распознавания иммунной системой опухолевых клеток. В связи с этим необходимо лишь снять блок, с помощью которого опухолевые клетки избегают иммунного надзора [37]. Однако частота встречаемости MSI при метастатическом раке толстой кишки не превышает 2–4 %. В то же время частота встречаемости данной аберрации при II–III стадиях находится на уровне 22 и 10 % соответственно, что делает перспективным изучение иммунотерапии в неоадъювантном назначении при резектабельных стадиях рака толстой кишки.

В 2020 г. были опубликованы результаты первого исследования по оценке эффективности и переносимости 1 курса терапии по схеме ипилимумаб + ниволумаб до операции при раке ободочной кишки. Был включен 21 пациент с MSI и 20 пациентов с MSS. В 1-й группе клинически III стадия болезни была диагностирована у 81 % пациентов, во 2-й группе – у 40 %. Для оценки эффективности были доступны данные 20 пациентов из 1-й группы и 15 больных из 2-й группы. Полный патоморфологический эффект

наблюдался у 12 (60 %) из 20 пациентов с MSI, выраженный патоморфологический эффект (полный или с наличием ≤ 10 % жизнеспособных опухолевых клеток) – у 19 (95 %) из 20 пациентов. При этом не отмечено корреляции между патоморфологическим эффектом и рентгенологической оценкой эффективности 1 курса комбинированной иммунотерапии. В группе опухолей без нарушения в системе репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не зарегистрировано полного патоморфологического эффекта и лишь у 3 (20 %) из 15 отмечен выраженный патоморфологический регресс. В последней группе наличие инфильтрации опухоли CD8+ PD-1+-Т-лимфоцитами коррелировало с эффективностью лечения. При медиане наблюдения 9 мес все пациенты с фенотипом MSI были живы, без признаков прогрессирования. Во 2-й группе 1 пациент умер вследствие сердечно-сосудистого заболевания; еще у 1 пациента, без патоморфологического эффекта, зарегистрировали прогрессирование. После 1 курса иммунотерапии у 2 пациентов развилась сыпь III степени тяжести, которая была купирована стероидами, у 1 пациента развился колит III степени через 2 мес после хирургического лечения, который был купирован однократным введением инфликсимаба. Еще у 3 пациентов отмечались бессимптомные изменения в лабораторных показателях [38]. Аналогичные данные были получены и при изучении неоадьювантного назначения пембролизумаба в монорежиме у 35 пациентов с MSI, у большинства из которых (27 (77 %)) был колоректальный рак. Дизайн исследования предполагал проведение терапии в течение 6 нед, в случае клинического улучшения – проведение еще 6 курсов лечения с последующей хирургией и продолжением иммунотерапии до 1 года. При отсутствии клинического улучшения после 6 нед первичного лечения пембролизумабом пациента выводили из

исследования. При промежуточном анализе 9 пациентов еще продолжали предоперационное лечение, 1 пациент умер от причин, не связанных с лечением, 1 пациенту была выполнена операция без рестадирования, 4 пациента продолжают терапию до года без операции, еще 5 пациентам лечение продолжалось менее года без операции и без прогрессирования. Среди 15 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, полный патоморфологический эффект отмечен у 13 (69 %). Среди 28 пациентов с внутрипросветным ростом опухоли при эндоскопическом исследовании полный клинический эффект зарегистрирован у 12 (55 %), близкий к полному эффект – еще у 4 (18 %) [39].

Заключение

Таким образом, рассматривая вопрос о роли неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки, пока можно прийти к следующим выводам: предоперационная химиотерапия характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с адьювантной, не ухудшает переносимость последующего хирургического лечения, не ассоциирована с риском развития отдаленных метастазов до операции или частыми осложнениями со стороны первичной опухоли. Однако применение данного подхода в реальной практике, по-видимому, пока ограничено стадией T4b и клинически определяемыми множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы, желательны при отсутствии признаков MSI. Обнаружение до хирургического лечения MSI в вышеуказанных клинических ситуациях обеспечивает возможность применения предоперационной иммунотерапии, эффективность которой крайне высока. При этом у нас пока нет убедительных данных о том, что неоадьювантное лечение при резектабельных стадиях рака толстой кишки улучшает ОВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riva F, Bidard F.-C., Houy A. et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem* 2017;63(3):691–9. DOI: 10.1373/clinchem.2016.262337.
- Yang L., Wang Y., Shen L. et al. Predicting treatment outcome of rectal cancer patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy by ctDNA: the potential use of ctDNA monitoring as organ-sparing approach. *J Clin Oncol* 2018; 36(15 Suppl):3608. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3608.
- Body A., Prenen H., Latham S. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:2567–79.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939–44.
- Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352–8.
- O'Connell M.J., Mailliard J.A., Kahn M.J. et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246–50.
- Francini G., Petrioli R., Lorenzini L. et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899–906.
- André T., Boni C., Navarro M. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
- Yothers G., O'Connell M.J., Allegra C.J. et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768–74.
- Schmoll H.J., Taberero J., Maroun J. et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3733–40.

11. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177–88.
12. McCleary N.J., Meyerhardt J.A., Green E. et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2600–6. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6638.
13. Smith N.J., Bees N., Barbachano Y. et al. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(7):1030–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603646.
14. Park S.Y., Cho S.H., Lee M. et al. Diagnostic performance of MRI *versus* MDCT-categorized T3cd/T4 for identifying high-risk stage II or stage III colon cancers: a pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(5):1675–85. DOI: 10.1007/s00261-018-1822-7.
15. Nerad E., Lambregts D., Kersten E. et al. MRI for local staging of colon cancer: can MRI become the optimal staging modality for patients with colon cancer? *Dis Colon Rectum* 2017;60(4):385–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000794.
16. Hetta W., Niazi G., Abdelbary M. Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in monitoring therapeutic response and detection of loco-regional recurrence and metastatic deposits of colorectal cancer in comparison to CT. *Egypt J Radiol Nuclear Med* 2020;51:37.
17. Brush J., Boyd K., Chappell F. et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(35).
18. Hunter C., Blake H., Jeyadevan N. et al. Local staging and assessment of colon cancer with 1.5-T magnetic resonance imaging. *Brit J Radiol* 2016;20160257.
19. Rollven E., Holm T., Glimelius B. et al. Potentials of high resolution magnetic resonance imaging versus computed tomography for preoperative local staging of colon cancer. *Acta Radiol* 2013;54:722–30.
20. Dighe S., Swift I., Magill L. et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. *Colorectal Dis* 2012;14:438–44.
21. Nerad E., Lahaye M.J., Maas M. et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016;1–12.
22. Tsunoda Y., Ito M., Fujii H. et al. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by ¹⁸F-FDG-PET-CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:347–53.
23. Tateishi U., Maeda T., Morimoto T. et al. Non-enhanced CT *versus* contrast-enhanced CT in integrated ¹⁸F-FDG PET-CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1627–34.
24. Dehal A., Graff-Baker A., Vuong B. et al. Correlation between clinical and pathologic staging in colon cancer: implications for neoadjuvant treatment. *J Gastrointest Surg* 2018;22(10):1764–71. DOI: 10.1007/s11605-018-3777-y.
25. Dehal A., Graff-Baker A., Vuong B. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(2):242–9. DOI: 10.1007/s11605-017-3566-z.
26. De Gooyer J.-M., Versteegen M., Lam-Boer J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: a nationwide propensity-score matched cohort analysis. *Dig Surg* 2020;37(4):292–301. DOI: 10.1159/000503446.
27. Arredondo J., Baixela J., Pastor C. et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol* 2017;19(3):379–85. DOI: 10.1007/s12094-016-1539-4.
28. De Gooyer J.M., Versteegen M.G., Lam-Boer J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: a nationwide propensity-score matched cohort analysis. *Dig Surg* 2020;37(4):292–301. DOI: 10.1159/000503446.
29. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol* 2015;54(10):1747–53. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1037007.
30. Zhou H., Song Y., Jiang J. et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):598–605. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.06.
31. Liu F., Yang L., Wu Y. et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):589–97. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.
32. Karoui M., Gallois C., Piessen G. et al. Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. *Colorectal Dis* 2021;23(6):1357–69. DOI: 10.1111/codi.15585.
33. Glasbey J., Seligmann J., Morton D.G., FOxTROT Collaborating Group. Risk of bowel obstruction in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for high-risk colon cancer: A nested case-control matched analysis of an international, multi-centre, randomised controlled trial (FOxTROT). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S530–S582. DOI: 10.1016/annonc/annonc698.
34. Collaborative Group F, FOxTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.
35. Seymour M.T., Morton D., International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3504. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.
36. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A. et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3392–400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
37. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки. *Тазовая хирургия и онкология* 2018;8(1):19–27. [Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.Kh., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Some aspects of immunotherapy for colon cancer. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2018;8(1):19–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-19-27.
38. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K. et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566–76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
39. Ludford R., Raghav K., Blum Murphy M.A. et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized/locally advanced solid tumors with mismatch repair deficiency. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1211–S1226. DOI: 10.1016/annonc/annonc716.
40. Li D., Wang Y., Liu W. et al. The correlation between ¹⁸F-FDG PET/CT imaging SUV_{max} of preoperative colon cancer primary lesions and clinicopathological factors. *J Oncol* 2021;2021:4312296. DOI: 10.1155/2021/4312296.
41. Hendlisz A., Deleporte A., Van Laethem J.-L. et al. Preoperative (preop) chemosensitivity testing as predictor of treatment benefit in adjuvant stage III colon cancer (CC): Interim analysis of the PEPITA study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 3):abstr. 385.
42. Hendlisz A., Caparica R., Deleporte A. et al. Preoperative chemosensitivity testing as predictor of treatment benefit in adjuvant stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PePiTA study. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3610.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.