

Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака ободочной кишки: обзор литературы

А.В. Шабунин¹, Д.Н. Греков¹, З.А. Багателия¹, В.М. Кулушев¹, Н.Ю. Соколов¹, А.Г. Миненкова²,
С.С. Лебедев¹, М.С. Лебедько¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Вадим Маратович Кулушев kulushev@gmail.com

Неoadьювантная химиотерапия является стандартом лечения многих опухолей, в особенности желудочно-кишечного тракта. Данный подход имеет много потенциальных преимуществ, включая регресс опухоли, раннее начало лечения метастазов, а также возможность оценивать биологию опухоли, тем самым персонализируя подход к лечению. В настоящее время неoadьювантная химиотерапия не является стандартом лечения местно-распространенного рака ободочной кишки, что связано с неточностью предоперационного стадирования, возможностью прогрессирования опухоли, а также отсутствием достаточного количества рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, неoadьювантная химиотерапия, стадирование

Для цитирования: Шабунин А.В., Греков Д.Н., Багателия З.А. и др. Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака ободочной кишки: обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022; 12(4):52–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

Perioperative chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review

A.V. Shabunin¹, D.N. Grekov¹, Z.A. Bagateliya¹, V.M. Kulushev¹, N.Yu. Sokolov¹, A.G. Minenkova², S.S. Lebedev¹,
M.S. Lebedko¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Vadim Maratovich Kulushev kulushev@gmail.com

Neoadjuvant systemic therapy is standard of care for many tumors, especially of gastrointestinal ones. Neoadjuvant therapy has many potential advantages, including tumor downstaging, early treatment of micrometastatic disease and possibility to evaluate tumor biology in order to personalize treatment. Currently, perioperative chemotherapy isn't the standard of treatment of advanced colon cancer. Limitations to widespread use of systemic therapy have included inaccurate radiological staging, concerns about tumor progression and a lack of randomized data.

Keywords: colon cancer, neoadjuvant chemotherapy, staging

For citation: Shabunin A.V., Grekov D.N., Bagateliya Z.A. et al. Perioperative chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):52–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

зарегистрирован 39851 случай РОК [2]. Особую проблему представляют пациенты с местно-распространенным РОК, имеющие такие неблагоприятные прогностические факторы, как исходно высокий уровень раково-эмбрионального антигена, лимфоваскулярную инвазию, низкую дифференцировку опухоли, опухолевые депозиты в параколической клетчатке, наличие микрометастазов по линии роста опухоли. Основным методом лечения, согласно клиническим рекомендациям, – радикальная хирургическая операция [3]. Стандартный подход к лечению местно-распространенных форм РОК на сегодняшний день основывается на достижении чистых границ резекции R0. Показатели 5-летней общей выживаемости варьируют от 73,7 % при T1–2N1a до 12,9 % при T4bN2b [4].

Эффективность неоадьювантной химиотерапии (ХТ) при РОК в настоящее время имеет исключительное теоретическое обоснование. При этом применение периоперационной химиолучевой терапии для лечения рака прямой кишки (РПК) хорошо известно: согласно настоящим рекомендациям, неоадьювантная химиолучевая терапия показана для всех опухолей T3 и T4 средне- и нижеампулярных отделов, а также при наличии пораженных лимфатических узлов (статус N+) [5, 6], что связано со значительным снижением частоты местных рецидивов [7, 8].

Неоадьювантная ХТ потенциально может положительно влиять на общую выживаемость пациентов с местно-распространенным РОК, приводить к уменьшению размеров и распространенности опухолевой ткани, способствовать увеличению патологического ответа и, соответственно, увеличению безрецидивной выживаемости. В обзоре литературы рассматриваются потенциальные возможности применения ХТ на дооперационном этапе у пациентов с местно-распространенными формами РОК.

Стадирование и возможности диагностики

Стадирование РОК основано на TNM-классификации, которая не всегда отражает прогностические признаки агрессивности опухоли. Примерно 10–20 % пациентов имеют местно-распространенную форму заболевания [9]. Стоит отметить, что критерий N на предоперационном этапе реже отражает истинное состояние лимфатических узлов. Одним из основных методов предоперационной диагностики является колоноскопия, при которой можно оценить степень обструкции просвета опухолью, а также выполнить биопсию для дальнейшей морфологической верификации. На сегодняшний день в качестве предоперационной диагностики используют компьютерную томографию (КТ), прогностическая ценность которой достаточно низка. В 2007 г. было проведено исследование, согласно которому критерий T и состояние лимфатических узлов были правильно определены лишь в 60 и 62 % случаев соответственно [9]. Авторы

отметили, что прогностический результат для опухолей высокого риска (низкая дифференцировка опухоли, перинеуральная и лимфоваскулярная инвазия, наличие метастазов в лимфатические узлы, опухолевая обструкция) коррелировал с данными патоморфологического исследования.

Для опухолей T3 с прорастанием окологической клетчатки ≥ 5 мм и опухолей T4 чувствительность КТ составила от 80 до 95 %, а специфичность – от 49 до 98 % соответственно [10, 11]. Чувствительность метода при определении метастатического поражения лимфатических узлов составила 68 %, а специфичность – 42 % [9].

Для предоперационного стадирования РПК «золотым стандартом» является магнитно-резонансная томография (МРТ). Результаты ретроспективных исследований, оценивающих использование МРТ в качестве метода предоперационного стадирования РОК, продемонстрировали преимущество данного метода лучевой диагностики, а также низкий уровень ложноположительных результатов для опухолей T3–4 [12, 13]. Чувствительность МРТ в отношении опухолей T3–4 составляет 72–91 %, однако для опухолей T3 или T4 с экстрамуральной инвазией > 5 мм и при наличии пораженных лимфатических узлов (статус N+) чувствительность метода достигает только 40–60 % [14]. Одной из причин низкой прогностической ценности может быть сложность в дифференцировке истинного врастания опухоли в соседние органы от перифокального воспаления [14].

Для определения критерия T рака толстой кишки *in situ* в случае РПК широко используют эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS). Применение данного метода в стадировании РОК исследуется. При сравнении EUS и КТ специфичность по отношению к опухолям высокого риска была выше в группе EUS [15].

Хирургическое лечение рака ободочной кишки

В последние годы отмечается значительное увеличение выживаемости пациентов за счет улучшения хирургической техники. В случае местно-распространенного процесса онкологический подход включает поливисцеральную резекцию единым блоком всех органов и/или структур, вовлеченных в опухолевый процесс (см. таблицу). Поскольку различие между воспалительными и неопластическими спайками может быть определено только путем патоморфологической оценки, разделение пораженных органов не рекомендуется для предотвращения распространения злокачественных клеток и перфорации опухоли [16]. Выполнение расширенной радикальной операции в настоящее время является единственным шансом на излечение [17]. Группа немецких исследователей (Т. Lehnert и соавт.) проанализировала результаты

лечения 201 пациента с местно-распространенным колоректальным раком. При достижении R0-резекции 5-летняя выживаемость достигла 69 % при II стадии заболевания, 36 % при III стадии и 13 % при IV стадии [16]. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что при выявлении врастания опухоли в соседние структуры и органы необходимо выполнять моноблочную резекцию всех вовлеченных структур и органов вне зависимости от морфологической верификации в месте врастания опухоли. Схожие результаты были получены исследователями из Барселоны [17]: по результатам анализа лечения 113 первичных пациентов с местно-распространенным РОК у 96 (85 %) пациентов была выполнена R0-резекция. Схожие результаты получены T. Lehnert и соавт. – 91 % R0-резекций [16].

Группа корейских хирургов [18] проанализировала данные 1016 пациентов, прооперированных по поводу рака толстой кишки, у 9 (0,9 %) из которых опухоль проросла в двенадцатиперстную кишку. Методом хирургического лечения у данной группы пациентов была выбрана гастропанкреатодуоденальная резекция. Средняя продолжительность операции составляла 320 (200–420) мин, средняя кровопотеря – 700 (100–2000) мл, средний размер опухоли – 6,6 (3,2–10,7) см, средний предоперационный уровень раково-эмбрионального антигена – 10,6 (0,2–50,8) нг/мл. Не было отмечено 30-дневной периоперационной смертности. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,2–41,8), а медиана общей выживаемости – 28,1 мес (95 % ДИ 9,7–46,5). В ходе исследования вновь подтверждена необходимость выполнения резекции одним блоком.

Интересные данные были представлены японскими хирургами из Токийского института рака [21]. Они продемонстрировали техническую и онкологическую безопасность лапароскопической поливисцеральной резекции у отдельных пациентов с местно-распространенным РОК, группой сравнения были открытые мультивисцеральные резекции, проведенные в этом же центре. 140 больным выполнены резекции первичной опухоли en bloc (единым блоком), число открытых операций составило 71 (50,7 %), число операций, проведенных лапароскопическим доступом, – 69 (49,3 %). Стоит отметить, что лапароскопический доступ был выбран в основном для опухолей, врастающих в мочевой пузырь и брюшную стенку. При сравнении 2 групп (открытый и лапароскопический доступы) у больных в группе лапароскопического доступа диагностированы опухоли меньшего размера (60 мм против 80 мм, $p < 0,001$), незначительная кровопотеря (30 мл против 181 мл, $p < 0,001$), также отмечены более короткие сроки пребывания в стационаре (12 дней против 19 дней, $p < 0,001$), конверсия отмечена у 2 пациентов. Частота послеоперационных осложнений и частота резекции R0 сопоставимы между группами. Местный рецидив диагностирован у 2 пациентов, прооперированных

лапароскопическим доступом, и у 2 пациентов из группы открытой хирургии. Общая 5-летняя выживаемость, выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость у больных со стадиями pT4b не имели достоверных различий между группами лапароскопической и открытой хирургии (90,3 % против 75,2 %, 71,2 % против 67,6 % и 97,1 % против 94,2 % соответственно). В конечном итоге, из-за наличия в лапароскопической группе пациентов с более низким риском и опухолями меньшего размера онкологические показатели лечения остаются схожими [21].

Резекция соседних органов при местно-распространенном раке толстой кишки

Resection of adjacent organs in locally advanced colon cancer

Орган/структура Organ/structure	C. Gebhardt et al. [19] n = 173	T. Lehnert et al. [16] n = 129	W.E. Taylor et al. [20] n = 25
Брюшная стенка/диафрагма/брюшина Abdominal wall/ diaphragm/peritoneum	40	32	7
Забрюшинное пространство Retroperitoneal space	3	–	2
Двенадцатиперстная кишка/тонкая кишка/аппендикс Duodenum/small intestine/appendix	67	59	8
Поджелудочная железа Pancreas	1	11	4
Предстательная железа/семенные пузырьки Prostate/seminal vesicles	16	–	–
Мочеточник/мочевой пузырь Ureter/bladder	46	40	9
Матка/маточная труба/яичник Uterus/fallopian tube/ovary	67	28	6
Желудок/селезенка Stomach/spleen	13	26	2
Печень Liver	2	6	1
Почка/надпочечник Kidney/adrenal gland	6	13	2
Желчный пузырь Gallbladder	–	10	–
Множественное врастание Multiple ingrowth	71	–	13
Всего Total	332	225	54

Преимущества неoadъювантной химиотерапии

Несмотря на то, что методом выбора лечения РОК без метастазирования является хирургический, можно предположить, что на сегодняшний день применение данного метода на 1-м этапе не позволяет улучшить отдаленные результаты лечения местно-распространенных форм РОК. Однако периоперационная ХТ обладает такими потенциальными преимуществами, как уменьшение размеров первичной опухоли [22], уменьшение микрометастазов [23]. Доказано, что резекция первичной опухоли индуцирует активность фактора роста, что усиливает рост микрометастазов [24–28]. Таким образом, проведение ХТ на дооперационном этапе могло бы предотвратить возникновение отдаленных метастазов и, как следствие, увеличить показатели выживаемости.

Неоспоримым преимуществом ХТ в качестве 1-го этапа лечения является возможность проведения запланированного числа циклов. В послеоперационном периоде в связи с осложнениями не все пациенты заканчивают курс ХТ, что может приводить к худшим показателям выживаемости [29–31]. Кроме того, было показано, что позднее начало ХТ в послеоперационном периоде вследствие хирургических осложнений также приводит к уменьшению общей выживаемости [32–35].

Предоперационная ХТ предоставляет возможность оценить ответ опухоли на проведенное лечение, что невозможно при адъювантном режиме [36]. Таким образом, предоперационная ХТ позволяет отбирать пациентов в зависимости от биологии опухоли, опухолевого ответа, что может оказать помощь в определении показаний и критериев выполнения хирургического этапа лечения, а также в отборе пациентов на адъювантную ХТ [37–39].

В рандомизированном исследовании II фазы, в котором оценивали частоту исчезновения определяемых по данным дооперационного обследования факторов негативного прогноза после неoadъювантной ХТ, продемонстрировали возможность отказа от проведения адъювантной ХТ у пациентов, ответивших на предоперационное лечение [40].

Ограничения неoadъювантной химиотерапии

Существует ряд ограничений, связанных с потенциальными неблагоприятными последствиями применения неoadъювантной ХТ. Неточности в клинической или радиологической диагностике местно-распространенного рака могут привести к гипердиагностике и, следовательно, к превышению объема лечения некоторых пациентов [40]. При оценке местного и регионального распространения современными методами визуализации могут возникать трудности с дифференциальной диагностикой II и III стадий. Кроме того, отсутствие ответа на неoadъювантную терапию может привести к локальному прогрессированию, требующе-

му неотложной хирургической помощи [41]. Таким образом, риск экстренного оперативного вмешательства у больных с выраженной гематологической токсичностью увеличивается.

Тем не менее последние исследования не выявили статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений между группами пациентов, получивших периоперационную ХТ и перенесших только оперативное вмешательство [40, 42, 43]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы FOxTROT продемонстрировано меньшее время пребывания в стационаре, а также меньшее число несостоятельности анастомозов в группе периоперационной ХТ [44]. Таким образом, на сегодняшний день нет данных в пользу более высокой частоты послеоперационных осложнений в группе периоперационной ХТ. Эти результаты можно объяснить тем, что объем хирургического вмешательства у пациентов, хорошо ответивших на неoadъювантную ХТ, меньше. Кроме того, применение ХТ на 1-м этапе тем или иным образом меняет иммунологический профиль пациента, что улучшает послеоперационный период.

Обсуждение

На сегодняшний день растет количество публикаций, исследующих периоперационную ХТ местно-распространенного РОК. Так, ретроспективные нерандомизированные исследования показали, что комбинация фторпиримидин + оксалиплатин безопасна и переносима [22, 29, 40, 42, 43]. При этом важно отметить, что применение неoadъювантной ХТ не приводило к задержке оперативного вмешательства ни в одном из исследований, а частота послеоперационных осложнений не отличалась от таковой в группе оперативного вмешательства [40, 42, 43]. Продолжительность пребывания в стационаре составляла 6–9 дней, что достоверно не отличается от количества койко-дней в группе оперативного вмешательства. Показано, что на количество дней, проведенных в стационаре, влияют хирургическая техника и само медицинское учреждение [44–47]. Согласно данным датского национального исследования частоты развития несостоятельности анастомоза [36], последняя составила 6,4 %, что аналогично данным ретроспективных исследований в группе периоперационной ХТ – 0–7 % [36, 47, 48]. Неoadъювантная ХТ продемонстрировала положительное влияние на отдаленные результаты, однако необходимо проведение значительного количества рандомизированных исследований [36, 49].

В 2016 г. NCCN рекомендовала использование неoadъювантной ХТ в качестве возможного варианта лечения пациентов с местно-распространенным РОК (сT4b). Основанием явилось уже упомянутое выше датское исследование, включившее 27 575 пациентов, получавших лечение с 2006 по 2014 г. [36]. Сравнялась общая выживаемость в 2 группах: пациенты

1-й группы получали неoadъювантную ХТ с последующим хирургическим лечением (26 654 (97 %)), в то время как для пациентов 2-й группы был реализован хирургический этап, и далее проводилась ХТ (921 (3 %)). Трехлетняя выживаемость была на 23 % выше в группе неoadъювантной ХТ. Однако при клинических стадиях Т3 и Т4а явного преимущества использования неoadъювантной терапии не было отмечено. Можно сделать вывод, что неoadъювантная ХТ может быть наиболее эффективной при Т4b, при этом необходимы рандомизированные исследования. Пятилетняя выживаемость в исследованиях с меньшей выборкой, исследующих применение периоперационной ХТ рака толстой кишки Т4, варьирует от 67 % [29] до 95 % [49], что подчеркивает необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований в этой области.

Особого внимания заслуживают рандомизированные исследования. В исследовании PRODIGE 22 – ESKINOXE II фазы были включены пациенты с аденокарциномами Т3 и Т4 высокого риска или статусом N2 (независимо от стадии Т) [48]. Первичной конечной точкой была степень патоморфологического ответа. Экспериментальная группа получала 4 цикла в режиме FOLFOX4 в качестве неoadъювантной ХТ и 8 циклов адъювантной ХТ. Пациенты контрольной группы на 1-м этапе подвергались хирургическому вмешательству и получали адъювантную ХТ (12 циклов FOLFOX4). Пациенты с «диким типом» *RAS* были рандомизированы с целью сравнения стандартной ХТ и ХТ в комбинации с цетуксимабом. Промежуточные результаты исследования не продемонстрировали эффективность добавления в стандартную схему цетуксимаба, вследствие чего исследование прекратили.

Ответ опухоли на лечение оценивался в соответствии со шкалой оценки степени терапевтического патоморфоза опухоли (tumor regression grading, TRG) [50]. В группе периоперационной ХТ частота ответа на лечение составила 7 % TRG1 и 36 % TRG2 (значительный регресс опухоли). После проведения патоморфологического исследования в группе периоперационной ХТ ответ опухоли на лечение был лучше, при этом данные не показали статистическую достоверность. Другие факторы высокого риска, включая экстрамуральную и перинеуральную инвазию, существенно уменьшились в группе периоперационной ХТ. Важно отметить, что 33 % пациентов контрольной группы имели заболевание низкого риска к моменту операции, однако на основании данных предоперационной КТ у них диагностировались факторы высокого риска. Ввиду последующего отсутствия факторов риска этим пациентам не назначалась адъювантная ХТ. Данные свидетельствуют о безопасности применения периоперационной ХТ: частота послеоперационных осложнений достоверно не отличалась. Трехлетняя общая выживаемость составила около 90,3 % в обеих группах.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе периоперационной ХТ не отличалась от таковой в контрольной группе – 76,8 % против 69,2 % соответственно, $p = 0,6$ [51].

В рандомизированном исследовании FOxTROT [44], проведенном в Великобритании, были отобраны пациенты с критерием $T \geq 3$ на предоперационном стадировании. В исследование было включено 1052 пациента. Пациенты были рандомизированы в основную группу и группу сравнения. Основная группа составила 698 пациентов, которые получали фторпиримидины с оксалиплатином в качестве неoadъювантной ХТ в течение 6 нед. Группа сравнения состояла из 350 пациентов, у которых ХТ проводилась только после операции. Пилотная фаза включала только пациентов из группы высокого риска с предоперационной стадией Т3 и распространением на окологидротическую клетчатку ≥ 5 мм или опухолями Т4. Пилотное исследование показало, что периоперационная ХТ хорошо переносится и позволяет достичь ответа со стороны первичной опухоли [52].

По данным исследования [52], все пациенты из группы неoadъювантной ХТ были прооперированы, а также 96 % пациентов получили ХТ в адъювантном режиме. Интересным показалось снижение частоты развития несостоятельности анастомозов, внутрибрюшных абсцессов, а также частоты повторных операций почти в 2 раза в группе периоперационной ХТ, что может быть связано с изменением иммунологического статуса пациентов, получивших ХТ на 1-м этапе [52]. Были значительно снижены и количество резекций R1/R2 и патоморфологическая стадия [44]. Можно утверждать, что увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости при применении периоперационной ХТ может быть связано именно с увеличением частоты резекций R0, что является важным показателем при лечении колоректального рака, особенно в случае местно-распространенных форм. Ретроспективное исследование не показало достоверного увеличения частоты резекций R0 при применении периоперационной ХТ, что может быть связано с большим количеством неоперабельных опухолей в группе ХТ [29]. Можно предположить, что периоперационная ХТ играет важную роль в увеличении частоты R0-резекций за счет уменьшения размеров первичной опухоли.

Применение периоперационной ХТ может улучшить общую выживаемость у пациентов с pT4. Проспективное исследование, проведенное в Китае, выявило достоверное увеличение показателей общей выживаемости исключительно у пациентов с pT4 [42]. Однако рандомизированное исследование FOxTROT, в котором в группе периоперационной ХТ было значительно больше пациентов с pT3, не продемонстрировало достоверных различий в безрецидивной выживаемости [44], что может быть связано именно с низкой

стадией T. Отсутствие достоверного снижения частоты рецидивов может быть связано с большим числом пациентов с микросателлитной нестабильностью ($n = 106$) и достоверным отсутствием опухолевого ответа на неоадьювантную ХТ в этой группе пациентов.

Несмотря на малое количество рандомизированных исследований, сравнивающих применение периоперационной ХТ, мы предполагаем, что именно неоадьювантный подход может быть более предпочтительным в группах пациентов с рТ4. Кроме того, результаты приведенных выше исследований позволяют отбирать таких пациентов для периоперационной ХТ, у которых она будет иметь наибольшую эффективность.

Но применение периоперационной ХТ все же имеет свои ограничения. Одними из них являются низкая чувствительность и специфичность современных методов предоперационной диагностики, о чем сказано выше, что может приводить к гипердиагностике и несоответствию клинического стадирования патоморфологическому. Данные факты потенциально могут при-

вести к неадекватному отбору на периоперационную ХТ пациентов низкого риска [40], в результате чего может увеличиться частота таких послеоперационных осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация стенки кишки и кровотечение.

Заключение

В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности неоадьювантной химиотерапии при местно-распространенном раке ободочной кишки. Тем не менее данные ретроспективных и проспективных исследований демонстрируют потенциальное увеличение отдаленных результатов неоадьювантной химиотерапии за счет раннего воздействия на микрометастазы опухоли, а также увеличения резекций R0. Кроме того, применение химиотерапии на дооперационном этапе предлагает возможность оценить опухолевый ответ, биологию первичного очага и, соответственно, персонализировать стратегию адьювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Tomorrow. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. (In Russ.)
3. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020;25(1):1–42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z
4. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
5. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, Version 2.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):874–901. DOI: 10.6004/jncn.2018.0061
6. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv263. DOI: 10.1093/annonc/mdy161
7. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 2007;357(7):728]. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23. DOI: 10.1056/NEJMoa060829
8. Gérard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629
9. 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
10. Dighe Sjo, Swift Ю, Magill Лю et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. *Colorectal Dis* 2012;14(4):438–44. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02638.x
11. Dehal A.N., Graff-Baker A.N., 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
12. Park S.Y., Cho S.H., Lee M.A. 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
13. Rollvén 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(7):722–30. DOI: 10.1177/0284185113484018
14. Nerad E., Lambregts D.M.J., Kersten E.L.J. 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
15. Malmström M.L., Gögenur I., Riis L.B. et al. Endoscopic ultrasonography and computed tomography scanning for preoperative staging of colonic cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(6):813–20. DOI: 10.1007/s00384-017-2820-x
16. Lehnert T., Methner M., Pollok A. et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235(2):217–25. DOI: 10.1097/00000658-200202000-00009
17. López-Cano M., Mañas M.J., Hermosilla E., Espín E. Multivisceral resection for colon cancer: analysis of prognostic factors. *Dig Surg* 2010;27(3):238–45. DOI: 10.1159/000276974
18. Lee W.S., Lee W.Y., Chun H.K., Choi S.H. En bloc resection for right colon cancer directly invading duodenum or pancreatic head. *Yonsei Med J* 2009;50(6):803–6. DOI: 10.3349/yMJ.2009.50.6.803
19. Gebhardt C., Meyer W., Ruckriegel S., Meier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(2):194–9. DOI: 10.1007/s004230050191

20. Taylor W.E., Donohue J.H., Gunderson L.L. et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):177–85. DOI: 10.1007/BF02557371
21. Mukai T, Nagasaki T, Akiyoshi T. et al. Laparoscopic multivisceral resection for locally advanced colon cancer: a single-center analysis of short- and long-term outcomes. *Surg Today* 2020;50(9):1024–31. DOI: 10.1007/s00595-020-01986-9
22. 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
23. Matsuyama J., Doki Y., Yasuda T. et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node micrometastases in squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus. *Surgery* 2007;141(5):570–80. DOI: 10.1016/j.surg.2006.11.007
24. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 2004;28(3):263–70. DOI: 10.1007/s00268-003-7088-3
25. Finlay I.G., Meek D., Brunton F., McArdle C.S. Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75(7):641–4. DOI: 10.1002/bjs.1800750707
26. Scheer M.G., Stollman T.H., Vogel W.V. et al. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med* 2008;49(6):887–91. DOI: 10.2967/jnumed.107.048371
27. Zeamari S., Roos E., Stewart F.A. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. *Eur J Cancer* 2004;40(9):1431–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.01.035
28. Amri R., Bordeianou L.G., Sylla P., Berger D.L. Variations in metastasis site by primary location in colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2015;19(8):1522–7. DOI: 10.1007/s11605-015-2837-9
29. De Gooyer J.M., Verstegen 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):292–01. DOI: 10.1159/000503446
30. Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H. et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):529–37. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
31. Weinrich M., Bochow J., Kutsch A.L. et al. High compliance with guideline recommendations but low completion rates of adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;32:32–7. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.06.004
32. Bayraktar U.D., Chen E., Bayraktar S. et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer* 2011;117(11):2364–70. DOI: 10.1002/ncr.25720
33. Glimelius B., Dahl O., Cedermark B. et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group [published correction appears in *Acta Oncol* 2006;45(1):110]. *Acta Oncol* 2005;44(8):904–12. DOI: 10.1080/02841860500355900
34. Des Guetz G., Nicolas P., Perret G.Y. et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1049–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.020
35. 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
36. Dehal A., Graff-Baker A.N., Vuong B. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves prognosis in patients with clinical t4b colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(2):242–9. DOI: 10.1007/s11605-017-3566-z
37. Mentha G., Majno P.E., Andres A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93(7):872–8. DOI: 10.1002/bjs.5346
38. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052–64. DOI: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01
39. Petrelli F., Coiu A., Lonati V., Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(4):447–57. DOI: 10.1007/s00384-014-2082-9
40. 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
41. Ingraham A.M., Cohen M.E., Bilimoria K.Y. et al. Comparison of hospital performance in nonemergency versus emergency colorectal operations at 142 hospitals. *J Am Coll Surg* 2010;210(2):155–65. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.016
42. 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
43. 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
44. Seymour M.T., Morton D. FOX-TROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3504.
45. Salimath J., Jones M.W., Hunt D.L., Lane M.K. Comparison of return of bowel function and length of stay in patients undergoing laparoscopic versus open colectomy. *JSLs* 2007;11(1):72–5.
46. Kelly M., Sharp L., Dwane F. et al. Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. *BMC Health Serv Res* 2012;12:77. DOI: 10.1186/1472-6963-12-77
47. Miller T.E., Thacker J.K., White W.D. et al. Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol. *Anesth Analg* 2014;118(5):1052–61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000206
48. Karoui M., Rullier A., Luciani A. et al. Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial – the PRODIGE 22 – ECKINOXE trial. *BMC Cancer* 2015;15:511. DOI: 10.1186/s12885-015-1507-3
49. Krarup P.M., Jorgensen L.N., Andreassen A.H., Harling H. Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14(10):e661–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03079.x
50. Ryan R., Gibbons D., Hyland J.M. et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47(2):141–6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x
51. 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
52. 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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Шабунин / A.V. Shabunin: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

З.А. Багателья / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>

В.М. Кулушев / V.M. Kulushev: <https://orcid.org/0000-0003-0677-2338>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

М.С. Лебедько / M.S. Lebedko: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.