

Для цитирования: Азовский Д.И., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Августинович А.В., Черемисина О.В., Вторушин С.В. Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака ободочной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-101-109
For citation: Azovsky D.I., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V., Vtorushin S.V. Immediate results of neoadjuvant chemotherapy for resectable colon cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-101-109

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Д.И. Азовский¹, С.Г. Афанасьев¹, Л.В. Спирина^{1,2}, А.В. Августинович¹,
О.В. Черемисина¹, С.В. Вторушин^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Целью исследования явилась разработка, клиническая апробация, оценка переносимости и непосредственной эффективности комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки с применением «тотальной» неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6. **Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов с морфологически доказанным операбельным раком ободочной кишки cT3–4N0–2 стадии. Схема лечения включала в себя 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FolFox-6 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат в дозе 400 мг/м², внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно и внутривенной 46-часовой инфузией 5-фторурацила в дозе 2 400 мг/м² (по 1 200 мг/м²/сут). Перерыв между курсами химиотерапии составлял 2 нед. После оценки эффективности терапии проводилось радикальное оперативное вмешательство с лимфодиссекцией D2. Интервал от окончания лекарственной терапии до проведения оперативного этапа комбинированного лечения составлял 6–8 нед. **Результаты.** Из 30 пациентов, включенных в исследование, лекарственную терапию в запланированном объеме получили 29 (96,7 %) больных, 1 (3,3 %) пациент получил 4 цикла НАХТ, лечение было прервано из-за полинейропатии III степени. Общий профиль токсичности неoadъювантной химиотерапии составил 73 %. Чаще всего наблюдались гематологические нежелательные явления – в 53,3 % и диспепсический синдром – в 26,7 % случаев. При предоперационной оценке полная регрессия зарегистрирована у 3 (10,3 %) больных, частичная регрессия – у 15 (51,7 %), стабилизация – у 9 (31,0 %), прогрессирование – у 2 (6,9 %) пациентов. Всем пациентам оперативное вмешательство проведено в радикальном объеме. В большинстве случаев (n=25, 83,3 %) выполнялись лапароскопические операции. Послеоперационные осложнения IIIa степени по шкале Clavien–Dindo возникли в 3 (10,0 %) случаях, у 1 (3,3%) пациента релапаротомия выполнялась в связи с несостоятельностью анастомоза, у 2 (6,7%) – по поводу кишечной непроходимости. При морфологическом исследовании операционного материала частота TRG 1 составила 6,9 %, TRG 2 – 17,2 %, TRG 3 – 17,2 %, TRG 4 – 48,2 %, TRG 5 – 10,3 % случаев. Феномен «downstaging» зафиксирован у 10 (34,5 %) больных. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности и удовлетворительной переносимости «тотальной» неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 при комбинированном лечении рака ободочной кишки.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, «тотальная» неoadъювантная химиотерапия, комбинированное лечение, непосредственная эффективность, токсичность, лекарственный патоморфоз.

IMMEDIATE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RESECTABLE COLON CANCER

D.I. Azovsky¹, S.G. Afanasyev¹, L.V. Spirina^{1,2}, A.V. Avgustinovich¹,
O.V. Cheremisina¹, S.V. Vtorushin^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

The aim of this study was the development, clinical evaluation, assessment of tolerability, and immediate efficacy of combined treatment for patients with resectable colon cancer using total neoadjuvant chemotherapy (NACT) based on the FolFox-6 regimen. **Material and Methods.** The study included 30 patients with morphologically verified operable colon cancer at stages cT3–4N0–2. The treatment protocol consisted of 8 courses of preoperative chemotherapy according to the FolFox-6 regimen: oxaliplatin 85 mg/m² administered as a 2-hour intravenous infusion on day 1; calcium folinate 400 mg/m² administered intravenously over 2 hours, followed by a bolus of 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenously, and a continuous 46-hour infusion of 5-fluorouracil 2400 mg/m² (1200 mg/m²/day). The interval between chemotherapy courses was 2 weeks. After evaluating the effectiveness of the therapy, radical surgery with D2 lymphadenectomy was performed. The period from the end of chemotherapy to the surgical stage of combined treatment was 6–8 weeks. **Results.** Of the 30 patients enrolled, 29 (96.7 %) completed the planned chemotherapy regimen, while 1 patient (3.3 %) received only 4 cycles due to grade III polyneuropathy, resulting in treatment discontinuation. The overall toxicity profile of neoadjuvant chemotherapy was 73%. The most common adverse events were hematological toxicities (53.3 %) and dyspeptic syndrome (26.7 %). Preoperative assessment revealed complete regression in 3 patients (10.3 %), partial regression in 15 (51.7 %), disease stabilization in 9 (31.0 %), and progression in 2 (6.9 %). All patients underwent radical surgery (R0). In most cases (n=25, 83.3 %), laparoscopic procedures were performed. Postoperative complications of grade IIIa according to the Clavien–Dindo classification occurred in 3 cases (10.0 %): re-laparotomy was required for one patient (3.3 %) due to anastomotic leakage and for two patients (6.7 %) due to intestinal obstruction. Histopathological analysis of surgical specimens revealed the following tumor regression grades (TRG): TRG 1 – 6.9 %, TRG 2 – 17.2 %, TRG 3 – 17.2 %, TRG 4 – 48.2 %, and TRG 5 – 10.3 %. Tumor downstaging was observed in 10 patients (34.5 %). **Conclusion.** The obtained results indicate the high immediate efficacy and satisfactory tolerability of total neoadjuvant chemotherapy using the FolFox-6 regimen in the combined treatment of resectable colon cancer.

Key words: colon cancer, total neoadjuvant chemotherapy, combined treatment, immediate efficacy, toxicity, tumor regression.

Введение

Колоректальный рак (КРР), в частности рак ободочной кишки (РОК), занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире. В настоящее время КРР является третьим по распространенности видом рака в мире, ежегодно диагностируется 1,9 млн первичных случаев [1]. В нашей стране в 2023 г. заболеваемость РОК составила 172 на 100 тыс. населения, всего было впервые выявлено 43 556 первичных больных раком ободочной кишки [2, 3].

За последнее время удалось добиться определенных успехов в лечении больных РОК. В 2023 г. показатели одногодичной летальности при раке ободочной кишки, впервые за 10 лет, снизились до 20,6 %. Данное обстоятельство может быть связано как с улучшением качества диагности-

ки, так и с внедрением в клиническую практику комбинированных методов лечения. В качестве «золотого стандарта» лечения в настоящее время рассматривается радикальное хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией оксалиплатином-фторпиримидином для пациентов с РОК средней или высокой степени риска прогрессирования заболевания [4]. Тем не менее частота рецидивов рака ободочной кишки остается высокой. Исследования показывают, что до 20–30 % пациентов с раком ободочной кишки сталкиваются с рецидивом заболевания в сроки до 5 лет после завершения лечения [5], что является побудительным мотивом для совершенствования методов комбинированного лечения.

Известно, что неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) имеет такие преимущества, как оценка чувствительности опухоли к химиотерапии *in vivo*;

отбор больных на операцию; раннее воздействие на субклинические микрометастазы; уменьшение размеров опухоли и повышение резектабельности [6]. За исключением рака ободочной кишки, НАХТ доказала свою эффективность и включена в стандарты лечения при других злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [7, 8], показаны ее значимые преимущества по сравнению с адъювантной химиотерапией (АХТ). Курсы НАХТ возможно начинать несколькими неделями ранее, чем курсы АХТ, что может быть более эффективным в вопросах эрадикации микрометастазов [9], особенно потому, что хирургическое вмешательство вызывает повышение активности факторов роста, потенциально стимулируя пролиферацию опухоли до начала АХТ. Кроме того, проведение НАХТ позволяет контролировать ответ опухоли на проведение цитостатической терапии.

Другим современным направлением в исследованиях, посвященных комбинированному лечению злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, является изучение метода «тотальной» НАХТ, при котором, в противоположность периоперационной ХТ, осуществляется перенос всего объема химиотерапии на предоперационный этап. В клинической практике подобные режимы комбинированного лечения широко применяются у больных раком прямой кишки [10, 11] и поджелудочной железы [12]. Проводятся клинические исследования по оценке данного метода у больных раком желудка [13] и при других локализациях. Применение данного метода было обусловлено тем, что по разным причинам в условиях периоперационной химиотерапии менее 50 % пациентов получают курс АХТ в запланированном объеме, это может быть связано с задержкой и несоблюдением режимов лечения, понижением уровня соматического статуса после хирургического этапа лечения, наличием послеоперационных осложнений, психологической «усталостью» пациентов и др. [14]. Курсы «тотальной» НАХТ позволяют повысить «завершенность» лечения, что положительно сказывается на частоте R0-резекций, показателях безрецидивной и общей выживаемости.

Таким образом, в условиях продолжающегося роста заболеваемости РОК разработка новых подходов к терапии становится крайне актуальной. Использование неоадъювантной химиотерапии имеет все шансы на значительное влияние на исходы лечения, что являлось основанием для планирования данного исследования.

Целью исследования явилась разработка, клиническая апробация, оценка переносимости и непосредственной эффективности комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки с применением «тотальной» неоадъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6.

Материал и методы

Проспективное пилотное исследование, направленное на изучение эффективности предоперационной химиотерапии при раке ободочной кишки, проводится с 2022 г. на базе отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки; резектабельный рак толстой кишки с поражением регионарных лимфатических узлов (N+) или стадией T3–4 по данным КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза; отсутствие анамнеза предыдущего лечения; общее удовлетворительное состояние больного; возраст больных не старше 70 лет (статус Карновского более 60 %, ECOG 0–1); согласие больного на лечение; отсутствие синхронных и метасинхронных злокачественных новообразований.

Критериями исключения были: наличие отдаленных метастазов или канцероматоза брюшины по данным обследования, включавшего обязательную диагностическую лапароскопию; общее тяжелое состояние пациента; больные с декомпенсированным опухолевым стенозом толстой кишки, кровотечением из опухоли, кахексией, перфорацией; отказ пациента от лечения; гиперчувствительность к используемым цитостатикам.

При наличии явлений суб- или декомпенсированного стеноза больным до начала лекарственного этапа лечения во время диагностической лапароскопии формировалась разгрузочная колостома. Схема лечения включала в себя 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FolFox-6 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат в дозе 400 мг/м², внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно и внутривенной 46-часовой инфузией 5-фторурацила в дозе 2 400 мг/м² (по 1 200 мг/м²/сут). Перерыв между курсами химиотерапии составлял 2 нед. После оценки эффективности терапии проводилось радикальное оперативное вмешательство с лимфодиссекцией D2. Интервал от окончания лекарственной терапии до проведения оперативного этапа комбинированного лечения составлял 6–8 нед. Выбор хирургического доступа и объема оперативного вмешательства зависел от локализации и размеров опухоли.

В исследование вошли 30 пациентов с резектабельным раком ободочной кишки, в возрасте от 36 до 70 лет, средний возраст составил $57,2 \pm 4,8$ года, из них мужчин – 11 (36,7 %), женщин – 19 (63,3 %). В большинстве случаев первичная опухоль локализовалась в сигмовидном (n=14, 46,7 %) и в восходящем (n=9, 30,0 %) отделах толстой кишки (табл. 1). Распределение по распространенности опухолевого процесса, согласно данным предоперационного обследования: cT3 – 24 (80,0 %), cT4a – 2 (6,7 %), cT4b – 4 (13,3 %); cN0 – 14 (46,7 %), cN+ – 16 (53,3 %) пациентов (табл. 1).

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов в исследуемой группе
Distribution of patients in the study group

Показатель/Indicator		Количество больных/Number of patients (n=30)
Пол/Gender		
Муж/Male		11 (36,7 %)
Жен/Female		19 (63,3 %)
Средний возраст, лет /Average age, years		57,2 ± 4,8
Локализация опухоли/Tumor location		
Восходящая кишка/Ascending colon		9 (30,0 %)
Поперечно-ободочная кишка/Transverse colon		3 (10,0 %)
Нисходящая кишка/Descending colon		4 (13,3%)
Сигмовидная кишка/Sigmoid colon		14 (46,7 %)
Распространенность опухоли/Tumor prevalence		
cT стадия/Stage cT	cT3	24 (80,0 %)
	cT4a	2 (6,7 %)
	cT4b	4 (13,3 %)
cN стадия/Stage cN	cN0	14 (46,7 %)
	cN1	14 (46,7 %)
	cN2	2 (6,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Гистологическая верификация диагноза проводилась на основании морфологического анализа биопсийного материала, полученного до начала терапии. Установление диагноза осуществлялось в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2019), с учетом морфологических характеристик опухолевых клеток, степени их дифференцировки, особенностей тканевого строения, признаков инвазии и митотической активности.

Эффективность неоадьювантной химиотерапии оценивалась с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) – полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация процесса, прогрессирование (по данным КТ органов брюшной полости/МРТ органов малого таза). Оценка степени патоморфоза проводилась после хирургического вмешательства на основании патоморфологического исследования операционного материала. Анализ степени регрессии опухоли (TRG) проводился с помощью шкалы A.M. Mandard с использованием следующих критериев: TRG 1 – отсутствие остаточных опухолевых клеток; TRG 2 – отдельные клетки или небольшая группа клеток; TRG 3 – большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза; TRG 4 – наличие большого количества опухолевых клеток с минимальными признаками фиброза; 5 – отсутствие признаков ответа на терапию, опухолевая ткань представлена жизнеспособными клетками без признаков фиброза.

Токсичность и нежелательные явления неоадьювантной химиотерапии оценивались в соответствии со шкалой NCI–CTCAE версии 4.02. Кроме того, проведен анализ частоты и характера послеопе-

рационных осложнений согласно классификации Clavien–Dindo, при этом учитывались осложнения, возникшие как на госпитальном этапе лечения, так и в сроки до 30 сут после выписки из стационара.

Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft Excel, «Statistica 10.0».

Результаты

Разгрузочная колостома до начала предоперационного этапа комбинированного лечения была сформирована 9 (30,0 %) пациентам. В целом, неоадьювантная химиотерапия отличалась удовлетворительной переносимостью. Так, из 30 пациентов, включенных в исследование, лекарственную терапию в запланированном объеме получили 29 (96,7 %) больных. В 1 (3,3 %) случае пациент получил только 4 цикла НАХТ, лечение было прервано из-за полинейропатии III степени, но хирургический этап комбинированного лечения выполнен в полном объеме. Общий профиль токсичности неоадьювантной химиотерапии составил 73 %. У 16 (53,3 %) пациентов развились гематологические нежелательные явления (НЖЯ), из них у 13 (43,3 %) больных – в виде лейкопении I степени, у 3 (10,0 %) – II степени. Гепатотоксичность отмечалась у 3 (10,0 %) больных: I степени – в 2 (6,7 %), II степени – в 1 (3,3 %) случае. Диспепсический синдром (тошнота, рвота, диарея) наблюдался у 8 (26,7 %) пациентов. Таким образом, при проведении неоадьювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 у больных резектабельным раком ободочной кишки отмечены приемлемый профиль токсичности, удовлетворительная переносимость и безопасность данной комбинации. В большинстве случаев нежелательные явления носили кратковременный

характер, купировались назначением стандартной терапии сопровождения, что не требовало редукции дозы цитостатиков, незапланированных перерывов курсов неoadъювантной химиотерапии, увеличения сроков до выполнения радикальной операции.

Оценка непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 проводилась накануне оперативного вмешательства, в анализ включены результаты обследования 29 больных, которые получили 8 курсов НАХТ. При этом установлено, что объективный ответ опухоли на проведенное лечение в виде полной регрессии зарегистрирован у 3 (10,3 %) больных, частичной регрессии первичной опухоли – у 15 (51,7 %), стабилизации – у 9 (31,0 %) пациентов. В 2 (6,9 %) случаях зафиксировано прогрессирование за счет увеличения размеров первичной опухоли более чем на 25 и 30 %, но без появления отдаленных метастазов.

Всем пациентам (n=30) оперативное вмешательство проведено в радикальном объеме (R0) и в сроки, запланированные дизайном исследования. Объем хирургического вмешательства зависел от локализации первичной локализации опухоли, в итоге, правосторонняя гемиколэктомия выполнена в 10 (33,3 %), резекция поперечно-ободочной кишки – в 1 (3,3 %), левосторонняя гемиколэктомия – 5 (16,7 %), резекция сигмовидной кишки – в 14 (46,7 %) наблюдениях. В большинстве случаев (n=25, 83,3 %) операции выполнялись с использованием лапароскопических технологий. Лапаротомный доступ или конверсия на лапаротомию потребовались в 5 (16,7 %) случаях – у пациентов с

оперативным лечением органов брюшной полости в анамнезе или с высоким индексом массы тела. Комбинированные оперативные вмешательства с резекцией сегмента тонкой кишки осуществлены у 2 (6,7 %) больных. Протективные колостомы, сформированные на этапе инициации лечения, были включены в объем плановой радикальной резекции толстой кишки у 6 больных, в 3 случаях они были ушиты в плановом порядке, в сроки от 2 до 5,5 мес после основного оперативного вмешательства.

При оценке частоты и характера послеоперационных осложнений установлено, что осложнения по шкале Clavien–Dindo IIIa степени возникли в 3 (10,0 %) случаях. У 1 (3,3%) пациента в послеоперационном периоде на фоне полисегментарной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19, на 10-е сут после гемиколэктомии слева развилась несостоятельность межтолстокишечного анастомоза. Больному в условиях респираторного госпиталя выполнена релапаротомия с разобщением анастомоза. Позднее при плановой повторной операции нам удалось восстановить непрерывность толстой кишки, сформировав новый межтолстокишечный анастомоз, при этом послеоперационный период протекал без осложнений. У 2 (6,7%) пациентов хирургическая ревизия брюшной полости, на 3-и и 6-е сут послеоперационного периода, была выполнена по поводу кишечной непроходимости, осложнения купированы путем адгезиолизиса и интубации кишечника. Летальных исходов не было. Средняя продолжительность госпитализации составила 9,2 дня.

Таблица 2/Table 2

Уровень лекарственного патоморфоза и распределение больных по стадиям опухоли с учетом морфологического исследования операционного материала

Level of drug pathomorphosis and distribution of patients according to tumor stages, taking into account the morphological study of surgical material

Показатель/Indicator		Количество больных/Number of patients (n=29)
Лечебный патоморфоз (TRG)		
TRG 1		2 (6,6 %)
TRG 2		5 (17,2 %)
TRG 3		5 (17,2 %)
TRG 4		14 (48,2 %)
TRG 5		3 (10,3 %)
Распространенность опухоли/Tumor prevalence		
ypT стадия/Stage ypT	ypT0	3 (10,3 %)
	ypT1	1 (3,4 %)
	ypT2	6 (20,6 %)
	ypT3	14 (48,2 %)
	ypT4a	2 (6,9 %)
	ypT4b	3 (10,3 %)
ypN стадия/Stage ypN	ypN0	23 (79,3 %)
	ypN1	5 (17,2 %)
	ypN2	1 (3,4 %)
Феномен «downstaging»/ «Downstaging» phenomenon		10 (34,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Оценка выраженности и сопоставление лекарственного патоморфоза опухоли с результатами оценки непосредственной эффективности НАХТ также были проведены у 29 больных, которые получили 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FolFox-6. По результатам плановой гистологической проводки операционного материала частота удовлетворительных (TRG 1–2) составила 24,1 % (7/29), из них TRG 1 – 6,9 % (2/29), TRG 2 – 17,2 % (5/29). Распределение по остальным степеням опухолевого ответа оказалось следующим: TRG 3 – 17,2 % (5/29), TRG 4 – 48,2 % (14/29), TRG 5 – 10,3 % (3/29). Таким образом, полная регрессия первичной опухоли, установленная на этапе предоперационной оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии, подтверждена во всех 3 случаях. Всего феномен «downstaging» зафиксирован у 10 (34,5 %) больных (табл. 2). Следует отметить, что у 2 больных не подтвердился непосредственный эффект после НАХТ, расцененный как прогрессирование в обоих случаях по данным морфологического исследования зарегистрирован лекарственный патоморфоз, соответствующий TRG 3.

Обсуждение

В настоящее время стандартом лечения нематастатического рака ободочной кишки является радикальное хирургическое вмешательство с последующими курсами адъювантной химиотерапии, которая рекомендуется при III стадии заболевания и пациентам со II стадией с неблагоприятными факторами прогноза [15, 16]. Напротив, при местнораспространенном раке прямой кишки доступно больше стратегий лечения, которые значимо улучшают местный контроль и показатели 5-летней выживаемости [10, 11].

Исследование FOxTROТ является одним из первых, в котором оценивалась эффективность предоперационной химиотерапии при местнораспространенном раке ободочной кишки [17]. Данная работа показала, что НАХТ является безопасной процедурой, обеспечивающей существенную регрессию опухоли и уменьшение стадии, снижая вероятность выполнения R1-резекции. В исследовании A. Jakobsen et al. (2015) [18] больные раком ободочной кишки получали НАХТ с последующей операцией, а послеоперационная терапия назначалась в соответствии с результатами патологоанатомического исследования. Пациентам с «диким» типом *KRAS* проводилась химиотерапия в комбинации с панитумумабом. Авторы считают, что применение НАХТ при раке ободочной кишки безопасно, а полученные результаты указывают на то, что большую часть пациентов можно избавить от проведения адъювантной химиотерапии. В 2016 г. опубликовано ретроспективное исследование J. Arredondo et al. [19], включавшее 65 пациентов с местнораспространенным раком ободочной кишки. Результаты показали, что НАХТ может

вызывать значительную регрессию опухоли. Однако это было ретроспективное исследование, и необходимы дальнейшие исследования для более достоверной оценки эффективности метода.

Следует отметить, что в настоящее время в мировой литературе недостаточно данных по применению тотальной НАХТ при раке ободочной кишки. Однако можно привести убедительные аргументы в пользу необходимости интенсификации лечения у пациентов с раком ободочной кишки с высоким риском. Кроме того, недавние исследования показывают, что при раке ободочной кишки достаточно высока частота выполнения R1-резекций, что обуславливает значимый риск местного и отдаленного прогрессирования [20, 21]. В целом, частота системного рецидива заболевания у пациентов с раком ободочной кишки, получавших адъювантную химиотерапию, достигает 25 % [22, 23]. Учитывая преимущества применения тотальной НАХТ, наблюдаемые не только при раке прямой кишки, но и при других злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [10–13], мы считаем актуальным изучение эффективности предоперационной химиотерапии при раке ободочной кишки.

Наша работа представляет собой перспективное пилотное исследование, в котором проведена оценка непосредственной эффективности и переносимости неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 в тотальном режиме при раке ободочной кишки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тотальная НАХТ по схеме FolFox-6 является безопасным, эффективным режимом лекарственной противоопухолевой терапии, который имеет высокий уровень завершённости лечения – 96,7 %. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями при НАХТ были гематологическая токсичность и диспепсический синдром. Только у 1 пациента развилась полинейропатия III степени после 4-го курса химиотерапии, что потребовало прекращения приема цитостатиков и выполнения хирургического этапа лечения. Данное НЖЯ не оказало негативного влияния на течение послеоперационного периода. В подавляющем большинстве случаев НЖЯ имели удовлетворительную переносимость и купировались на фоне сопроводительной терапии.

В проведенном исследовании осуществлена комплексная оценка как клинического, так и патоморфологического ответа на неoadъювантную химиотерапию. Частота значимых клинических ответов составила 62 %, что полностью сопоставимо с уровнем полных и почти полных патоморфологических регрессий первичной опухоли. Эти результаты подчеркивают важность тщательной клинической оценки, особенно на этапе планирования комбинированного лечения. Точность определения клинической стадии с помощью современных методов визуализации перед началом комбинированного лечения имеет решающее

значение для предупреждения «перелечивания» пациентов и обеспечения оптимального выбора терапевтической тактики.

Особое значение имеет достижение полного патоморфологического ответа (pCR), который, как известно, тесно связан с улучшением показателей безрецидивной выживаемости [24, 25]. В данном контексте полученные данные подтверждают перспективность выбранного подхода и необходимость дальнейших исследований для оценки долгосрочной эффективности терапии. Мы полагаем, что представленные результаты являются обнадеживающими, и дополнительные данные по отдаленным исходам будут опубликованы в будущих научных работах.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую непосредственную эффективность и удовлетворительную переносимость тотальной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме FolFox-6 при резектабельном раке ободочной кишки. Данная терапевтическая стратегия позволила достигнуть объективного ответа в 62 % случаев, включая полную регрессию у 10,3 % и частичную регрессию – у 51,7 % пациентов. Важно отметить, что феномен «downstaging» был зафиксирован у 34,5 % больных, что подтверждает способность НАХТ уменьшать стадию опухолевого процесса и, таким образом, увеличивать шансы на выполнение радикальной R0-резекции. Патомор-

фологический анализ операционного материала продемонстрировал, что удовлетворительный терапевтический ответ (TRG 1–2) был достигнут у 24,1 % пациентов. Этот результат свидетельствует о высокой чувствительности опухолевой ткани к проводимой химиотерапии. Кроме того, отсутствие летальных исходов и низкая частота тяжелых послеоперационных осложнений (10,0 %) подтверждают приемлемый профиль безопасности предложенной схемы терапии. Данные, полученные в проведенном исследовании, указывают на необходимость дальнейшего изучения подходов к тотальной НАХТ при раке ободочной кишки, включая возможную индивидуализацию схем лечения в зависимости от биологических характеристик опухоли и клинического статуса пациента. Особое внимание следует уделить выработке критериев отбора больных, наиболее чувствительных к данному виду терапии, что позволит повысить эффективность НАХТ и минимизировать риск побочных эффектов. Таким образом, результаты работы подчеркивают перспективность применения тотальной НАХТ по схеме FolFox-6 в рамках комбинированного лечения рака ободочной кишки. Внедрение данной тактики в клиническую практику может стать важным этапом на пути к повышению эффективности терапии и улучшению прогноза для данной категории пациентов. Однако требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований для подтверждения полученных данных и уточнения оптимальных протоколов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. [cited 2024 November 6]. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)].
3. Одинова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 89–95. [Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95. EDN: ZFDGKP
4. Хазов А.В., Хрыков Г.Н., Эрдинов С.П., Савчук С.А. Неoadъювантное лечение местнораспространенного рака ободочной кишки (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2019; 65(1): 63–68. [Khazov A.V., Khrykov G.N., Erdniev S.P., Savchuk S.A. Neoadjuvant treatment of the locally advanced colon cancer (review). Problems in Oncology. 2019; 65(1): 63–68. (in Russian)]. EDN: ZDEXZJ
5. Suenaga M., Fujimoto Y., Matsusaka S., Shinozaki E., Akiyoshi T., Nagayama S., Fukunaga Y., Oya M., Ueno M., Mizunuma N., Yamaguchi T. Perioperative FOLFOX4 plus bevacizumab for initially unresectable advanced colorectal cancer (NAVIGATE-CRC-01) Onco Targets Ther. 2015; 8: 1111–8. doi: 10.2147/OTT.S83952.
6. Lerebours F., Rivera S., Mouret-Reynier M.A., Alran S., Venat-Bouvet L., Kerbrat P., Salmon R., Becette V., Bourcier C., Cherel P., Bousion V., Balleyguier C., Thibault F., Lavau-Denes S., Nabholz J.M., Sigal B., Trassard M., Mathieu M.C., Martin A.L., Lemonnier J., Mouret-Fourme E. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients: Results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial (UCBG 0609) Cancer. 2016; 122(19): 3032–40. doi: 10.1002/cncr.30143.
7. Samalin E., Ychou M. Neoadjuvant therapy for gastroesophageal adenocarcinoma. World J Clin Oncol. 2016; 7(3): 284–92. doi: 10.5306/wjco.v7.i3.284.
8. Yoshikawa T., Morita S., Tanabe K., Nishikawa K., Ito Y., Matsui T., Fujitani K., Kimura Y., Fujita J., Aoyama T., Hayashi T., Cho H., Tsuburaya A., Miyashita Y., Sakamoto J. Survival results of a randomised two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of S-1 plus cisplatin (SC) and paclitaxel plus cisplatin (PC) followed by D2 gastrectomy for resectable advanced gastric cancer. Eur J Cancer. 2016; 62: 103–11. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.012.
9. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F., Yoshino T., Paul J., Taieb J., Souglakos J., Shi Q., Kerr R., Labianca R. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2018 Mar 29; 378(13): 1177–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
10. Ludmir E.B., Palta M., Willett C.G., Czito B.G. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. Cancer. 2017 May 1; 123(9): 1497–1506. doi: 10.1002/cncr.30600.
11. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M., Sgroi G., Bruschi E., Rausa E., Ghidini M., Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. Ann Surg. 2020 Mar; 271(3): 440–448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
12. Barrak D., Villano A.M., Moslim M.A., Hopkins S.E., Lefton M.D., Ruth K., Reddy S.S. Total Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is Associated With Limited Lymph Node Yield but Improved Ratio. J Surg Res. 2022; 280: 543–550. doi: 10.1016/j.jss.2022.08.002.
13. Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромицкий Д.Н., Спирина Л.В., Черемисина О.В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 11–19. [Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu., Kostromitsky D.N., Spirina L.V., Cheremisina O.V. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 11–19. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19. EDN: AMBMXZ.
14. Liu S., Jiang T., Xiao L., Yang S., Liu Q., Gao Y., Chen G., Xiao W. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review

and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep; 26(9): e1555-e1566. doi: 10.1002/onco.13824.

15. Vogel J.D., Felder S.I., Bhama A.R., Hawkins A.T., Langenfeld S.J., Shaffer V.O., Thorsen A.J., Weiser M.R., Chang G.J., Lightner A.L., Feingold D.L., Paquette I.M. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022; 65(2): 148–177. doi: 10.1097/DCR.0000000000002323.

16. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., Laurent-Puig P., Quirke P., Yoshino T., Taieb J., Martinielli E., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct; 31(10): 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.

17. 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.

18. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A., Jensen L.H., Jørgensen J.C.R., Larsen O., Lindebjerg J., Ploen J., Rafaelsen S.R., Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol*. 2015; 54(10): 1747–53. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007.

19. Arredondo J., Baixauli J., Pastor C., Chopitea A., Sola J.J., González I., A-Cienfuegos J., Martínez P., Rodríguez J., Hernández-Lizoaín J.L. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(3): 379–385. doi: 10.1007/s12094-016-1539-4.

20. Hu Z., Ding J., Ma Z., Sun R., Seoane J.A., Shaffer J.S., Suarez C.J., Berghoff A.S., Cremolini C., Falcone A., Loupakis F.,

Birner P., Preusser M., Lenz H.J., Curtis C. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2019; 51(7): 1113–1122. doi: 10.1038/s41588-019-0423-x.

21. Smith H.G., Chiranth D., Mortensen C.E., Schlesinger N.H. The significance of subdivisions of microscopically positive (R1) margins in colorectal cancer: a retrospective study of a national cancer registry. *Colorectal Dis*. 2022 Feb; 24(2): 197–209. doi: 10.1111/codi.15971.

22. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Zaninelli M., Clingan P., Bridgewater J., Tabah-Fisch I., de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2343–51. doi: 10.1056/NEJMoa032709.

23. Smith H.G., Skovgaards D.M., Bui N.H., Chiranth D., Qvortrup C., Schlesinger N.H. Differences in adjuvant chemotherapy and oncological outcomes according to margin status in patients with stage III colon cancer. *Acta Oncol*. 2023; 62(6): 594–600. doi: 10.1080/0284186X.2023.2218555.

24. André T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Bonetti A., Clingan P., Bridgewater J., Rivera F., de Gramont A. 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 Jul 1; 27(19): 3109–16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.

25. Bayraktar U.D., Chen E., Bayraktar S., Sands L.R., Marchetti F., Montero A.J., Rocha-Lima C.M.S. 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.

Поступила/Received 06.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 30.11.2024

Принята к публикации/Accepted 11.01.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Азовский Даниил Игоревич, аспирант отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1540-2016. Researcher ID (WOS): HNS-4243-2023. ORCID: 0000-0001-7375-9585.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

ВКЛАД АВТОРОВ

Азовский Даниил Игоревич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, написание текста.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: редактирование.

Спирина Людмила Викторовна: редактирование.

Августинович Александра Владимировна: сбор и обработка материала.

Черемисина Ольга Владимировна: сбор и обработка материала.

Вторушин Сергей Владимирович: редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Автор Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 18 от 26.11.22.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Daniil I. Azovsky, MD, Postgraduate of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-код: 1540-2016. Researcher ID (WOS): HNS-4243-2023. ORCID: 0000-0001-7375-9585.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Сибирский государственный медицинский университет (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daniil I. Azovsky: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: editing of the manuscript.

Ludmila V. Spirina: editing of the manuscript.

Alexandra V. Avgustinovich: data collection and analysis.

Olga V. Cheremisina: data collection and analysis.

Sergey V. Vtorushin: editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Dr. Cheremisina O.V. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 18 dated November 26, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.