©Коллектив авторов, 2014
УДК 615.2.03-616.35-006.6

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 1

С.С. Гордеев, А.О. Расулов, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, В.М. Кулушев

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА — ВРЕМЯ ИЗУЧАТЬ НОВУЮ СТРАТЕГИЮ ЛЕЧЕНИЯ?

ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

В статье обсуждается возможность проведения неоадьювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки и у больных раком прямой кишки без дополнительного использования лучевой терапии. Анализируются возможные риски и преимущества такого подхода, приводятся данные доступных клинических исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак прямой кишки, неоадьювантная химиотерапия

Несмотря на успехи современной онкологии, хирургический метод остаётся основным в лечении злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Но даже при возможности выполнения резекций в объёме R0 прогрессирование рака после радикального лечения остаётся актуальной и нерешённой проблемой, а механизмы, ответственные за эти процессы — неясными. Ряд исследователей предполагает, что риск диссеминации заболевания значительно повышается интраоперационно за счёт активного синтеза различных факторов роста и цитокинов в ответ на хирургическую агрессию [19, 42,67], а также под воздействием механических факторов [65]. Не исключено также наличие микрометастатических очагов в тканях, не удаляемых при выполнении стандартных оперативных вмешательств [47].

Все эти факторы могут служить серьезным обоснованием необходимости проведения активной неоадьювантного терапии. Предоперационное лечение может способствовать девитализации опухоли за счёт гибели фракции активно делящихся клеток, а раннее начало химиотерапии способствует более эффективному воздействию на микрометастатические очаги [20,61].

Преимущество предоперационного проведения комбинированного лечения над послеоперационным было продемонстрировано в клинических исследованиях для целого ряда онкологических заболеваний, включая рак пищевода, рак желудка, рак прямой кишки [1,16,54,55].

В онкологической колопроктологии единственной областью, в которой неоадьювантное лечение уже установлено в качестве стандарта — это предоперационная лучевая терапия рака прямой кишки [44]. Тем не менее, несмотря на значительное улучшение локорегионарного контроля в первых исследованиях, такая стратегия не привела к значимому повышению общей выживаемости [10,23,50,52]. Соотношение рисков и плюсов при проведении неоадьювантной лучевой терапии в настоящее время пересматривается. При условии качественного контролируемого выполнения оперативных вмешательств в специализированных центрах можно добиться частоты локорегионарных рецидивов рака прямой кишки, не превышающей 7% [48], что сравнимо с результатами комбинированного лечения. Лучевая терапия, в свою очередь, при медиане наблюдения пациентов более 10 лет повышает риск смерти от метахронных злокачественных новообразований более чем на 5% [7,64]. При проведении лечения в рамках национальных проектов с различным качеством хирургии в клиниках повышение локального контроля будет более актуальным, но при рассмотрении проблемы в специализированных центрах с большим опытом, соотношение рисков проведения предоперационной лучевой терапии с ее эффективностью при лечении рака прямой кишки остается неоднозначным.

В связи с этим большой интерес вызывает возможность замены предоперационной лучевой терапии химиотерапевтическим лечением, тем более, что уже накоплены данные о её преимущественном влиянии на профилактику локорегионарных рецидивов [36]. К очевидным преимуществам концепции неоадьювантной химиотерапии можно отнести возможность раннего начала системного лечения с полноценными дозировками препаратов, потенциальное воздействие на микрометастатические очаги не только на локальном, но и на системном уровне, а также исходное выделение прогностических групп в зависимости от ответа на терапию. С другой стороны, нельзя не указать на резистентность опухоли к проводимому лечению, риски, связанные с отсрочкой операции, “перелечивание” части пациентов, а для рака прямой кишки — на отсутствие данных об эффективности локорегионарного контроля без лучевой терапии [25].

Факторы риска прогрессирования колоректального рака

Раннее начало системного лечения хорошо обосновано у больных с высоким риском развития метастатического заболевания. Существует ряд доказанных факторов риска ранней диссеминации колоректального рака: это лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли, высокий исходный уровень РЭА, депозиты опухоли в мезоректуме, формирование микроотсевов по линии роста новообразования. Последняя является морфологическим критерием эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток, и, по сути, определяет злокачественный потенциал клеток [68], в связи с чем была включена Международным Противораковым Союзом (UICC) в качестве дополнительного фактора прогноза колоректального рака [15]. Формирование микроотсевов по линии роста опухоли повышает риск прогрессирования заболевания до 48% у T3N0M0 пациентов [62] и может иметь даже несколько большее прогностическое значение, чем поражение регионарных лимфатических узлов [43]; кроме того, оно часто ассоциировано с другим негативным прогностическим фактором — лимфоваскулярной инвазией [5]. У больных раком прямой кишки формирование микроотсевов также является независимым фактором риска развития локорегионарных рецидивов [46,60]. В исследовании T. Okuyama с соавт. локальный рецидив развился у 12 (25%) пациентов с формированием микроотсевов по линии роста опухоли и ни у одного из пациентов без этого фактора; метастазы в другие органы выявились у 18 (37,5%) и 2 (4,2%) больных соответственно [46].

Наиболее изученный фактор прогноза — поражение регионарных лимфатических узлов — также одновременно повышает риск развития рецидивов и метастазов рака прямой кишки [33]. Депозиты опухолевых клеток в мезоректуме встречаются у 14,8%-44,2% больных [3,49], имеют схожее прогностическое влияние и, по данным ряда авторов, должны приравниваться к наличию поражённых лимфатических узлов [3,58].

Низкая дифференцировка опухоли также связана с риском как локального, так и системного прогрессирования заболевания [9,11,38]. По данным Z. Wu с соавт., локорегионарные рецидивы рака прямой кишки развиваются у 35,7% больных низкодифференцированным раком прямой кишки по сравнению с 4,8% у больных с умеренно- и высокодифференцированными опухолями [66].

Лимфоваскулярная инвазия — комплексное понятие, в которое входят лимфатическая и венозная инвазия. Лимфоваскулярная инвазия является независимым фактором риска развития как локорегионарных рецидивов рака прямой кишки [18], так и метастазов колоректального рака [17]. Относительная прогностическая роль лимфоваскулярной инвазии в развитии локорегионарных рецидивов рака прямой кишки может быть значительно выше, чем поражение циркулярного края резекции [18]. В то же время, у больных, прошедших предоперационную химиолучевую терапию, лимфоваскулярная инвазия остаётся фактором риска только диссеминации опухолевого процесса [37]. Таким образом, проведение комбинированного лечения позволяет нивелировать часть негативного влияния этого фактора. Лимфатическая, венозная инвазия и периневральная инвазия встречаются примерно у трети пациентов: в 33% [6], 23%[6] и 32% [27] случаев соответственно. Прогностическая роль лимфатической инвазии чётко не установлена и может быть невелика [6]. Венозная инвазия достоверно повышает риск как локорегионарных рецидивов рака прямой кишки (OR 4.54, P<0.001) [18], так и диссеминации колоректального рака [11]. K. Kawai с соавт. указывают на связь тромбоцитоза, выявляемого на дооперационном этапе, с наличием венозной инвазии и значительно повышенный риск локорегионарного рецидива у таких пациентов [31]. Существуют конфликтующие данные о прогностической роли периневральной инвазии в развитии рецидивов и метастазов рака прямой кишки: одни авторы утверждают, что этот фактор одинаково влияет на оба вида прогрессирования [13,33], другие — что он преимущественно связан с риском локального рецидива [27]. G. Ceyhan с соавт. отмечают, что периневральная инвазия не встречается у больных, прошедших неоадьювантную химиолучевую терапию, и говорят о возможности ликвидации этого фактора риска благодаря использованию комбинированного лечения [13].

Возрастание риска диссеминации заболевания, но не развития локальных рецидивов, отмечается у пациентов с исходным повышением уровня РЭА [32,39,57,59]. Риск местного рецидива присутствует только у пациентов, у которых уровень РЭА остаётся повышен и после операции [57].

Микросателлитная нестабильность, напротив, как полагают некоторые исследователи, является хорошим прогностическим фактором и связана с низким риском диссеминации заболевания [26]. Одним из положительных прогностических факторов, также связанных с микросателлитной нестабильностью, является выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли [30].

Таким образом, единственным фактором риска, специфичным для развития метастазов, но не рецидивов рака прямой кишки, является высокий исходный уровень РЭА. Все рассмотренные

прогностические факторы могут рассматриваться как показания для неоадьювантной химиотерапии рака ободочной кишки, для которого риск местного рецидива относительно низок. У больных раком прямой кишки при наличии негативных факторов прогноза, кроме исходного повышения РЭА, проведение неоадьювантной химиотерапии может рассматриваться только после получения убедительных данных о её влиянии на локорегионарный контроль заболевания. Большую проблему представляет невозможность определения большинства прогностических факторов на дооперационном этапе. Широко доступны только уровень РЭА, степень дифференцировки опухоли и венозная инвазия (по данным МРТ [28]). Остальные факторы в большинстве случаев выявляются при морфологическом исследовании операционного материала.

Неоадьювантная химиотерапия рака ободочной кишки

Неоадьювантная химиотерапия рака ободочной кишки представляет особый интерес, поскольку при данной локализации заболевания метод может рассматриваться как дополняющий уже имеющийся стандарт. Риски связаны с отсрочкой хирургического лечения и возможностью развития осложнений, в частности, кишечной непроходимости, в процессе химиотерапии. Потенциальные преимущества — раннее воздействие на микрометастатические очаги, девитализация опухоли до хирургического этапа лечения. Кроме того, адьювантная химиотерапия, особенно с добавлением оксалиплатина, уже показала эффективность в плане повышения общей выживаемости у больных раком ободочной кишки II-III стадии [2,35]. Теоретически дооперационное начало химиотерапии у этих же пациентов хорошо обосновано.

На практике такая стратегия изучалась только в единичных клинических исследованиях. В 2003 г. группой авторов из Японии были опубликованы результаты рандомизированного исследования 1355 пациентов по сравнению пери- и послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом и митомицином С у больных колоректальным раком. Осложнений, связанных с предоперационным проведением химиотерапии, отмечено не было. Результаты оказались одинаковы в обеих исследуемых группах, однако, следует учитывать, что митомицин С демонстрировал эффективность в лечении колоректального рака только на азиатском континенте, а предоперационное лечение состояло только из 5-дневной пролонгированной инфузии 5-фторурацила [14].

Единственным проспективным рандомизированным исследованием по изучению неоадьювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки является исследование FOxTROT [21]. На данный момент доступны результаты только пилотной фазы. Всего было включено 150 пациентов для проведения периоперационной (3 курса до и 9 курсов после операции) или послеоперационной химиотерапии (12 курсов после операции) оксалиплатином, 5-фторурацилом, лейковорином (соотношение 2:1); пациенты с “диким типом” K-RAS были дополнительно рандомизированы для проведения таргетной терапии панитумумабом. Авторы отметили отсутствие осложнений со стороны первичной опухоли, а также прогрессирования опухолевого процесса во время неоадьювантной химиотерапии. У 7% больных, прошедших неоадьювантное лечение, отмечалась токсичность 3-4 степени, у всех она была купирована консервативно. У 2 (2,4%) пациентов после 3 курсов ПХТ была отмечена полная регрессия первичной опухоли. Наиболее интересной находкой была достоверно более низкая частота поражения апикальной группы лимфатических узлов у больных, прошедших предоперационную химиотерапию (1% [из 98] против 20% [10 из 50], $p<0{\cdot}0001$). Этот фактор может иметь большое прогностическое влияние, исследование сейчас перешло в III фазу [21].

Неоадьювантная химиотерапия рака прямой кишки

Основным при оценке неоадьювантной химиотерапии рака прямой кишки является вопрос о локорегионарном контроле при отсутствии лучевого лечения. Ответ может содержаться в правильной селекции пациентов. С повышением качества предоперационного МРТ-стадирования хирург-онкопроктолог может более обоснованно строить план предстоящего оперативного вмешательства и заранее выделять группу больных с потенциально высоким риском вовлечения границ резекции и, соответственно, возникновения локорегионарного рецидива. Проведение неоадьювантной лучевой или химиолучевой терапии позволяет достоверно повысить число R0 операций, а также снизить частоту рецидивов после R1 резекций [64]. Вопрос о преимуществах лучевой терапии у больных раком прямой кишки, которым исходно с высокой вероятностью возможно выполнение R0 вмешательств даже при значительном местном распространении опухолевого процесса, остаётся открытым. Так, по данным M. Frasson с соавт., у больных cT2N+ и cT3N0-2 раком прямой кишки без риска поражения краёв резекции по результатам предоперационного обследования частота локорегионарных рецидивов после чисто хирургиче-

ского лечения с тотальной мезоректумэктомией составила всего 5,4% при медиане наблюдения 39 мес. [22]. Сведения о возможности исключения лучевого компонента лечения при отсутствии риска вовлечения циркулярных краёв резекции представили и другие авторы [40,63].

На сегодняшний день опубликованы только 3 небольших исследования, в которых неоадьювантная химиотерапия применялась у больных раком прямой кишки без лучевой терапии.

В работе Y. Ishii с соавт. была использована оригинальная схема лечения с еженедельным применением иринотекана, 5-фторурацила, лейковорина в течение 4 нед. до операции у 26 больных T3-4N0-2 раком прямой кишки. Частота рецидивов составила 11,5% (n=3). У 1 (7%) больного отмечена полная регрессия опухоли. Осложнений, связанных с проведением предоперационной химиотерапии, не отмечено [29]. В исследовании D. Schrag с соавт. был включён 31 больной РПК II-III стадии (кроме T4), всем было проведено 6 курсов ПХТ FOLFOX+бевацизумаб; у 8 (из 27, закончивших лечение, 27%) отмечена полная регрессия опухоли; осложнений, связанных с предоперационным проведением лечения, не отмечено [53]. Наконец, в исследовании A. Cercek с соавт. было включено 20 больных РПК с противопоказаниями к проведению лучевой терапии или наличием синхронных метастазов. Шести пациентам проводилась ПХТ FOLFOX, 14 — с добавлением бевацизумаба. У 7 (35%) отмечена полная регрессия первичной опухоли (у 2 из 6 больных РПК без отдалённых метастазов). Авторы отмечают значительно более выраженный эффект химиотерапии на первичную опухоль, чем на метастатические очаги, что служит дополнительным обоснованием её предоперационного проведения у пациентов с неметастатическими формами заболевания [12]. Таким образом, на основании небольшого имеющегося опыта можно заключить, что предоперационная ПХТ рака прямой кишки безопасна и может приводить к неменьшей (или большей) частоте полных ответов на лечение по сравнению со стандартной химиолучевой терапией.

Более того, концепция неоадьювантной химиотерапии рака прямой кишки приобретает всё большую популярность: в базе данных clinicaltrials.gov уже зарегистрированы три подобных исследования II фазы (BACCHUS, GRECCAR 4 и китайское NCT01211210).

Заключение

Учитывая, что объективный ответ на режимы химиотерапии с добавлением оксалиплатина и иринотекана наблюдается более чем у 50% больных колоректальным раком, а контроль заболевания на фоне лечения — более чем у 80% [41,56], при оптимальной селекции пациентов для проведения неоадьювантного лечения можно добиться минимизации риска, связанного с отсрочкой хирургического этапа. Важную роль при рассмотрении возможности проведения предоперационной химиотерапии принадлежит индивидуализации лечения и поиску потенциальных предикторов его эффективности. В частности, адьювантная химиотерапия показала низкую эффективность у пациентов с мутациями, связанными с нарушением репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR, MSI-H, около 10% пациентов [34,51]), хотя режимы с содержанием иринотекана у этой же группы больных могут улучшать результаты лечения [4].

Также очень важно правильно оценить соотношение рисков и плюсов при выборе продолжительности предоперационной химиотерапии. Более длительное лечение может принести не только больший эффект, но и больший риск осложнений, а также прогрессирования у подгруппы нечувствительных пациентов. По данным клинических исследований у больных диссеминированными формами заболевания, наибольшая регрессия опухоли отмечается в первые 2-3 месяца лечения, после чего наступает стадия стабилизации [8,24]. Стратегию неоадьювантной терапии рационально строить, основываясь на этих данных.

От предоперационной химиотерапии рационально ожидать повышения системного контроля заболевания. Накопленных клинических данных недостаточно для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу. Тем не менее, в уже проведённых исследованиях лекарственное лечение на дооперационном этапе повышало преимущественно локорегионарный контроль заболевания. По данным рандомизированного исследования S. Ngan с соавт., использование неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению только с лучевой терапией снижает частоту рецидивов рака прямой кишки, но не влияет на общую и безрецидивную выживаемость [45]. В данном случае отсутствие преимуществ в системном контроле можно объяснить использованием редуцированных доз химиотерапии. Выраженный локальный эффект предоперационной химиотерапии был показан и в небольшом пилотном исследовании D. Schrag с соавт., где у 27% пациентов удалось добиться полной регрессии первичной опухоли без использования лучевой терапии [53]. В то же время, предоперационное проведение полноценной химиотерапии и химиолучевой терапии, вероятно, не имеет аддитивного эффекта, и в исследовании III фазы NSABP R03 частота полных регрессий составила лишь 15%, хотя индукционная химиотерапии

состояла только из комбинации 5-фторурацила и лейковорина [50]. Вне зависимости от системного влияния предоперационной химиотерапии, учитывая высокую частоту регрессий первичной опухоли при использовании современных схем лечения, этот метод может изучаться и как определенная альтернатива лучевой терапии с потенциально меньшим риском тяжёлых отсроченных побочных реакций.

Возможность проведения неоадьювантной химиотерапии у больных II стадии высокого риска и III стадии колоректального рака, а также рака прямой кишки без угрозы вовлечения циркулярного края резекции теоретически обоснована, но отсутствие клинических данных требует проведения соответствующих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ando N., Kato H., Igaki H. et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) // Ann Surg Oncol. — 2012. — Vol. 19. — P. 68-74.
2. Andre 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. — Vol. 27. — P. 3109-3116.
3. Belt E.J., van Stijn M.F., Bril H. et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III // Ann Surg Oncol. — 2010. — Vol. 17. — P. 3203-3211.
4. Bertagnolli M.M., Niedzwiecki D., Compton C.C. et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803 // J Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 1814-1821.
5. Betge J., Kornprat P., Pollheimer M.J. et al. Tumor Budding is an Independent Predictor of Outcome in AJCC/UICC Stage II Colorectal Cancer // Ann Surg Oncol. — 2012. — Vol. 19. — P. 3706-3712.
6. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A. et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting // Cancer. — 2012. — Vol. 118. — P. 628-368.
7. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer // J Clin Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 6126-6131.
8. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 663-671.
9. Boras Z., Kondza G., Sisljagic V. et al. Prognostic factors of local recurrence and survival after curative rectal cancer surgery: a single institution experience // Coll Antropol. — 2012. — Vol. 36. — P. 1355-1361.
10. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // N Engl J Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 1114-1123.
11. Burton S., Norman A.R., Brown G. et al. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma // Surg Oncol. — 2006. — Vol. 15. — P. 71-78.
12. Cercek A., Weiser M., Goodman K., Reidy D. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. // J Clin Oncol (Meeting Abstracts). — 2010. — Vol. 28 (15S Suppl, May 20 Supplement): 297s (Abstr 3649).
13. Ceyhan G.O., Liebl F., Maak M. et al. The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy // Ann Surg. — 2010. — Vol. 252. — P. 797-804.
14. Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma // Jpn J Clin Oncol. — 2003. — Vol. 33. — P. 288-296.
15. Compton C. Prognostic factors in cancer. // 3rd Edition. Hoboken (NJ) Wiley-Liss. -2006.
16. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // N Engl J Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 11-20.
17. Das P., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A. et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer // Am J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 29. — P. 219-224.
18. Dresen R.C., Peters E.E., Rutten H.J. et al. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors // Eur J Surg Oncol. — 2009. — Vol. 35. — P. 1071-1077.
19. Fahmy R.G., Dass C.R., Sun L.Q. et al. Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth // Nat Med. — 2003.- Vol. 9. — P. 1026-1032.
20. Finlay I.G., Meek D., Brunton F., McArdle C.S. Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma // Br J Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 641-644.
21. Foxtrot Collaborative Group Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial // Lancet Oncol. — 2012. — Vol. 13. — P. 1152-1160.
22. Frasson M., Garcia-Granero E., Roda D. et al. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer // Cancer. — 2011. — Vol. 117. — P. 3118-3125.
23. Gerard 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. — Vol. 24. — P. 4620-4625.
24. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 136-147.
25. Glynne-Jones R., Anyamene N., Moran B., Harrison M. Neoadjuvant chemotherapy in MRI-staged high-risk rectal cancer in addition to or as an alternative to preoperative chemoradiation? // Ann Oncol. — 2012. — Vol. 23. -P. 2517-2526.
26. Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T. et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with

colorectal cancer // N Engl J Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 69-77.
27. Horn A., Dahl O., Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma // Dis Colon Rectum. — 1991. — Vol. 34. — P. 798-804.
28. Hunter C.J., Garant A., Vuong T. et al. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment // Ann Surg Oncol. — 2012. — Vol. 19. — P. 1199-1205.
29. Ishii Y., Hasegawa H., Endo T. et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer // Eur J Surg Oncol. — 2010. — Vol. 36. — P. 1061-1065.
30. Jass J.R., Do K.A., Simms L.A., Iino H. et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 673-679.
31. Kawai K., Kitayama J., Tsuno N.H., et al. Thrombocytosis before pre-operative chemoradiotherapy predicts poor response and shorter local recurrence-free survival in rectal cancer // Int J Colorectal Dis. — 2013. — Vol. 28. — P. 527-535.
32. Kim S.H., Bae K.B., Kim J.M. et al. Oncologic Outcomes and Risk Factors for Recurrence after Tumor-specific Mesorectal Excision of Rectal Cancer: 782 Cases // J Korean Soc Coloproctol. — 2012. — Vol. 28. — P. 100-107.
33. Koca D., Binicier C., Oztop I. et al. Prognostic factors affecting recurrence and survival in patients with locally advanced rectal cancer // J BUON. 2012. — Vol. 17. — P. 291-298.
34. Koopman M., Kortman G.A., Mekenkamp L. et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer // Br J Cancer. — 2009. — Vol. 100. — P. 266-273.
35. Kuebler J.P., Wieand H.S., O'Connell M.J. et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07 // J Clin Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 2198-2204.
36. Kusters M., Valentini V., Calvo F.A. et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases // Ann Oncol. — 2010. — Vol. 21. — P. 1279-1284.
37. Lee J.H., Jang H.S., Kim J.G. et al. Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision // Ann Surg Oncol. — 2012. -Vol. 19. — P. 1213-1221.
38. Li M., Li J.Y., Zhao A.L., Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas // Oncology. — 2007. — Vol. 73. — P. 52-57.
39. Lou Z., Meng R.G., Zhang W. et al. Preoperative carcinoembryonic antibody is predictive of distant metastasis in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery // World J Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. — P. 389-393.
40. Mathis K.L., Larson D.W., Dozois E.J. et al. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer // Br J Surg. — 2012. — Vol. 99. — P. 137-143.
41. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 2103-2114.
42. Miki C., Tanaka K., Inoue Y. et al. Perioperative host-tumor inflammatory interactions: a potential trigger for disease recurrence following a curative resection for colorectal cancer // Surg Today. — 2008. — Vol. 38. — P. 579-584.
43. Nakamura T., Mitomi H., Kikuchi S. et al. Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52. — P. 1432-1435.
44. National Cancer Comprehensive Network. Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer.v 1.2014.URL: http://www.nccn.org (дата обращения 01.10.2013).
45. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with t3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04 // J Clin Oncol. — 2012. — Vol. 30. — P. 3827-3833.
46. Okuyama T., Oya M., Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma // J Surg Oncol. — 2003. — Vol. 83. — P. 42-47.
47. Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease // J Natl Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 1113-1124.
48. Quirke P., Steele R., Monson J., Grieve R., Khanna S., Couture J., O'Callaghan C., Myint A.S., Bessell E., Thompson L.C., Parmar M. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 821-828.
49. Ratto C., Ricci R., Rossi C., Morelli U. et al. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer // Dis Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45. — P. 733-742; discussion 742-743.
50. Roh M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 // J Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 5124-5130.
51. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G. et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer // J Clin Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 3219-3226.
52. Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years // J Clin Oncol. — 2012. — Vol. 30. — P. 1926-1933.
53. Schrag D., Weiser M., Goodman K., Reidy D. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer // J Clin Oncol (Meeting Abstracts). — 2010. — Vol. 28 (15S Suppl, May 20 Supplement) — 263s (Abstr 3511).
54. Schuhmacher C., Gretschel S., Lordick F. et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954 // J Clin Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 5210-5218.

55. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 811-820.
56. Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 143-152.
57. Song S., Hong J.C., McDonnell S.E. et al. Combined Modality Therapy for Rectal Cancer: The Relative Value of Posttreatment Versus Pretreatment CEA as a Prognostic Marker for Disease Recurrence // Ann Surg Oncol. 2012. — Vol. 19. — P. 2471-2476.
58. Song Y.X., Gao P., Wang Z.N., Liang J.W. et al. Can the tumor deposits be counted as metastatic lymph nodes in the UICC TNM staging system for colorectal cancer? // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — P. e34087.
59. Sun L.C., Chu K.S., Cheng S.C. et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment // BMC Cancer. — 2009. — Vol. 9. — P. 288.
60. Syk E., Lenander C., Nilsson P.J. et al. Tumour budding correlates with local recurrence of rectal cancer // Colorectal Dis. — 2011. — Vol. 13. — P. 255-262.
61. 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. — Vol. 28. — P. 263-270.
62. Tanaka M., Hashiguchi Y., Ueno H. et al. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer // Dis Colon Rectum. — 2003. — Vol. 46. — P. 1054-1059.
63. Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J. et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study // Ann Surg. — 2011. — Vol. 253. — P. 711-719.
64. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // Lancet Oncol. — 2011. — Vol. 12. — P. 575-582.
65. Weitz J., Koch M., Kienle P. et al. Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer // Ann Surg. — 2000. — Vol. 232. — P. 66-72.
66. Wu Z.Y., Wan J., Zhao G. et al. Risk factors for local recurrence of middle and lower rectal carcinoma after curative resection // World J Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 4805-4809.
67. 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. — Vol. 40. — P. 1431-1440.
68. Zlobec I., Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget // Oncotarget. — 2010. — Vol. 1. — P. 651-661.

Поступила в редакцию 28.11.2013 г.

S.S. Gordeev, A.O. Rasulov, Z.Z. Mamedly, V.A. Aliev, V.M. Kulushev

Neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer – the time to learn a new treatment strategy?

N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow

The article discusses the possibility of neoadjuvant chemotherapy in colon cancer patients and rectal cancer patients without the additional use of radiation therapy. The possible risks and benefits of such approach are analyzed and the data of available clinical studies are provided.