

А.В. Хазов¹, Г.Н. Хрыков², С.П. Эрдниева¹, С.А. Савчук³

Неoadьювантное лечение местнораспространённого рака ободочной кишки (обзор литературы)

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,
²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»,
³ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»,
Санкт-Петербург

Рак ободочной кишки является одной из ведущих нозологий в структуре онкологической заболеваемости. В представленном научном обзоре проанализированы данные исследований, посвящённых изучению целесообразности проведения неoadьювантного лечения у пациентов с местнораспространённым резектабельным раком ободочной кишки. Затронуты вопросы перспективных методов и подходов в лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, неoadьювантное лечение

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения рак ободочной кишки (РОК) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологических заболеваний в мире [31, 34]. В России за 2016 год зарегистрировано 40224 новых случая заболевания раком ободочной кишки со среднегодовым темпом прироста заболеваемости 2,46% [1]. При этом относительное количество больных с III и IV стадиями составляет 36% и 22% соответственно [32]. Опухоли, распространяющиеся на висцеральную брюшину, а также на соседние ткани и органы классифицируют как местнораспространённые [19]. По мнению некоторых авторов к местнораспространённому раку ободочной кишки (MrPOK) также следует отнести опухоли, имеющие инвазию за пределы мышечного слоя стенки кишки, более чем на 5 мм [13, 29, 33].

Выживаемость больных раком ободочной кишки имеет прямую корреляцию со стадией заболевания и локализацией опухолевого процесса. По данным Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), 5-летняя общая выживаемость у пациентов, имеющих 0 стадию близка к 100%, для I стадии 85 — 90%, для II стадии 72 — 80%, для III стадии 44 — 60% и для IV стадии менее 10% [23]. При проксимальных опухолях (до селезёночного изгиба включительно) 5-летняя общая выживаемость составля-

ет 65%, при дистальных опухолях (нисходящий отдел и сигмовидная кишка) — 69% [32].

Основным радикальным методом лечения рака ободочной кишки продолжает оставаться хирургическое удаление опухоли. Несмотря на то, что объёмы оперативных вмешательств до конца не определены, изолированное применение только хирургических методов не может оказать существенного влияния на общую выживаемость пациентов данной группы [2, 5, 8, 21]. Радикальная резекция ободочной кишки часто сопряжена с необходимостью выполнения расширенных и комбинированных хирургических вмешательств в группе пациентов с MrPOK. Многие авторы считают, что R0-резекция ободочной кишки является одним из ключевых прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов. [9, 24]. Однако частота R0-резекций при комбинированных вмешательствах варьирует от 40 до 90%, а 5-летняя выживаемость от 28 до 73%. Выполнение мультिवисцеральных резекций связано с увеличением количества послеоперационных осложнений [6, 10]. Сложившаяся ситуация вынуждает искать альтернативные подходы к лечению пациентов с местнораспространённым раком ободочной кишки.

В онкологической практике известны и широко используются способы достижения опухолевого регресса на дооперационном этапе. Неoadьювантная химио- и лучевая терапия показали свою эффективность в лечении местнораспространённых форм рака молочной железы, пищевода, желудка, мочевого пузыря, прямой кишки и др. [12, 15, 18, 27]. Однако, перспективы использования предоперационной терапии в лечении пациентов с РОК пока не ясны [35]. Имеющиеся клинические рекомендации ведущих онкологических объединений не содержат однозначных показаний к неoadьювантному лечению резектабельного нематастатического рака ободочной кишки [4, 5, 23]. Уменьшение размеров первичной опухоли, эрадикация микрометастазов, повышение абластичности операции и возможность оценки лечебного патоморфоза с соответствующей коррекцией адьювантной те-

рапии являются основными предпосылками для использования такого лечебного подхода. Также некоторые авторы отмечают лучшую переносимость химиотерапии пациентами до операции по сравнению с послеоперационным лечением, что позволяет увеличить количество больных, прошедших полный курс лечения [16].

Предоперационная лекарственная терапия

В доступной литературе имеется информация только об одном отечественном исследовании, посвящённом предоперационной химиотерапии (ХТ) рака ободочной кишки [3]. Авторы ретроспективно проанализировали 18 больных с МрПОК, которым на дооперационном этапе проводилось 2 и более циклов химиотерапии. Проведена оценка выраженности лечебного патоморфоза в зависимости от схемы и количества курсов химиотерапии, наличия регионарных метастазов. Лечебный патоморфоз оценивался по шкале Dwojak [14]. Использовались различные схемы ХТ: фторпиримидины с оксалиплатином, Мейо, капецитабин, фторафур с лейковорином, FOLFOX + бевацизумаб и FOLFIRI. Количество предоперационных циклов варьировалось от 2 до 8. Выраженность патоморфологического регресса опухоли соответствующая 1 и 2 степени по Dwojak, была выявлена у 6 (33,3%) и 10 (55,5%) больных, соответственно. У 2 (11%) больных признаки опухолевого регресса отсутствовали. Патоморфологический регресс 3 и 4 степени не отмечен. Авторы сделали вывод о том, что неоадьювантная химиотерапия позволяет достичь эффекта в виде патоморфологического регресса различной степени у большинства пациентов, однако клиническое значение этого фактора необходимо изучить в проспективных рандомизированных исследованиях.

В 2008 г. группой ученых из Великобритании было инициировано многоцентровое проспективное рандомизированное исследование FOxTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin & Targeted Receptor pre-Operative Therapy for colon cancer) [17]. Перед началом рандомизированного исследования III фазы, была запущена пилотная фаза этого проекта с включением 150 пациентов, которых рандомизировали в соотношении 2:1 на тех, кто получал 3 цикла предоперационной химиотерапии (Оксалиплатин 400 мг/м², фолиевая кислота 175 мг, фторурацил 400 мг/м² болюсно, затем 2400 мг/м², затем 2400 мг/м² в течение 46 часов), каждые 2 недели, после чего выполняли операцию и еще 9 циклов ХТ. Пациенты с диким типом KRAS были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема Панитумумаба (6 мг/кг, каждые 2 недели с первых 6 недель химиотерапии) или без такового. Основными

задачами данного исследования являлись оценка выполнимости, безопасности и чувствительности к предоперационной ХТ, а также оценка результатов рентгенологической диагностики. Из 99 пациентов смогли закончить химиотерапевтическое лечение 85 (89%) человек. В 7% случаев отмечены 3 и 4 степени токсичности со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Различий в развитии послеоперационных осложнений не отмечено ($p=0,81$). Опухоли rT3 и более, подтверждённые гистологическим исследованием операционного материала, имели 98% (50 из 51) пациентов контрольной группы (операция + адьювантная химиотерапия (АХТ)) и 91% (90 из 99) пациентов, получивших предоперационную ХТ ($p=0,01$). Таким образом, предоперационная ХТ привела к значительному снижению стадии TNM, по сравнению с АХТ ($p=0,04$). Было достигнуто 2 полных патоморфологических ответа, метастатическое поражение апикальных лимфатических узлов составило 1% против 20% ($p < 0,0001$), а вовлечение краев резекции 4% против 20% ($p=0,0001$). Отдельно следует отметить, что только двум пациентам потребовалось выполнение неотложных хирургических вмешательств по поводу развившейся острой обтурационной кишечной непроходимости.

После успешной оценки результатов предоперационной ХТ, было принято решение о начале многоцентрового проспективного рандомизированного исследования III фазы. Основной целью стало определение влияния предоперационной химиотерапии и/или анти-EGFR терапии на результаты лечения пациентов с МрПОК. В исследование было включено 1053 пациента. Всем пациентам до начала лечения выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости. Сканирование выполнялось с целью оценки глубины распространения опухоли за пределами мышечного слоя стенки кишки. Пациенты высокого риска имели опухоли rT4 или rT3 с распространением за пределы мышечного слоя ≥ 5 мм. Также всем больным обязательно выполнялось молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала для определения статуса генов RAS. Пациенты с опухолями дикого типа в генах RAS были рандомизированы в две группы: получающие и не получающие Панитумумаб. Пациенты, у которых были выявлены мутации KRAS или NRAS Панитумумаб не получали. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1, на группу больных, получавших предоперационную ХТ и группу хирургического лечения с АХТ. Пациенты, которым назначена предоперационная ХТ с выявленным диким типом в генах RAS, рандомизированы в соотношении 1:1 для получения

Панитумумаба. Набор больных был окончен в декабре 2016 года. В настоящий момент результаты промежуточного анализа данных не опубликовано [NCT00647530].

Китайское проспективное исследование II фазы, оценивающее эффективность и безопасность химиотерапии по схеме CapOX в качестве неoadъювантной химиотерапии при МрПОК открыло набор пациентов в 2014 году [25]. В исследование было включено 47 больных, все из которых получили по меньшей мере 2 цикла неoadъювантной ХТ (Оксалиплатин — внутривенно, в первый день каждого цикла — 130 мг/м², Капецитабин — внутрь, 1000 мг/м² дважды в день, в течение 14 дней, каждые три недели). После окончания 2 цикла выполнялось контрольное обследование, с целью оценки клинического ответа опухоли. Первичная конечная точка — оценка патоморфологического регресса опухоли. Из 47 пациентов запланированное лечение смогли завершить 42 (89%). Клинический ответ опухоли отмечен у 68% (32 из 47) пациентов. В том числе полный и частичный опухолевый регресс наблюдался у 2% (1/47) и 66% (31/47) больных, соответственно. Стабилизация была диагностирована у 32% (15/47) пациентов. Прогрессирования заболевания отмечено не было. По результатам исследования послеоперационного материала полный патоморфологический регресс был достигнут у 1 пациента (2%), частичный патоморфологический регресс у 2 пациентов (4%). Стабилизация диагностирована у 29 пациентов (62%). Токсичность 3-й степени развилась в 4-х случаях (8,5%). Послеоперационное осложнение в виде нагноения лапаротомной раны диагностировано у 1 пациента (2%). Авторы пришли к выводу, что применение химиотерапии по схеме CapOX в неoadъювантном режиме является эффективным и безопасным компонентом лечения пациентов с МрПОК.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы, посвящённого оценке эффективности применения предоперационной ХТ у пациентов с МрПОК [20]. В исследование были включены 77 пациентов. Больные с мутацией генах RAS, BRAF, PIK3CA или неизвестным молекулярно-генетическим статусом получали 3 цикла Капецитабина (2000 мг/м² 1-14 дни) и Оксалиплатин (130 мг/м² в первый день каждого цикла). Пациенты имеющие дикий тип опухоли, получали ту же схему неoadъювантной ХТ в комбинации с Панитумумабом — 9 мг/кг. Послеоперационную химиотерапию получали только больные, соответствующие международным критериям адъювантной химиотерапии. Пациентам не соответствующим данным критериям было предложено только наблюдение. Первичная конечная точка — доля

пациентов не соответствующих критериям АХТ. Вторичными конечными точками были частота рецидивов, безрецидивная выживаемость и токсичность лечения. Кумулятивная доля рецидивов среди пациентов, не соответствующих критериям адъювантной химиотерапии, составила 6% против 32% у пациентов, соответствующих критериям адъювантной химиотерапии (p=0,005). Трёхлетняя безрецидивная выживаемость составила 94% против 63% (p=0.005), соответственно.

В исследовании Z. Haitao et al. демонстрируется целесообразность, безопасность и эффективность использования предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI. В исследование включены 23 пациента с МрПОК, каждый из которых получил 4 цикла неoadъювантной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI (Оксалиплатин 85 мг/м², Иринотекан 150 мг/м², Фолиевая кислота 200 мг, 5-фторцроцил 500 мг болюсно, и затем 2400 мг/м² в виде 44-часовой инфузии). Степень регресса опухоли оценивалась по шкале Mandard [26]. Операция выполнялась через 2 — 6 недель после завершения неoadъювантной ХТ. Все пациенты, включенные в исследование, смогли перенести запланированное лечение. Зафиксировано уменьшение объема опухоли у 21 (91,3%) больного. Только у 2 (8,6%) пациентов было отмечено прогрессирование. У 13 пациентов (56,5%) была диагностирована токсичность 3–4 степени. В ходе предоперационной химиотерапии была выполнена только одна экстренная операция, по причине развития острой кишечной непроходимости. Все 23 пациента перенесли хирургическое вмешательство включающее выполнение тотальной мезоколонэктомии (СМЕ) и формирование кишечного анастомоза. Осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства, отмечено не было. Двухлетняя общая выживаемость составила 95,7%, а безрецидивная выживаемость — 73,9%. По мнению авторов неoadъювантная химиотерапия по схеме FOLFOXIRI эффективна и безопасна для лечения пациентов с МрПОК [36].

Еще одно проспективное рандомизированное исследование (PRODIGE 22 — ESKINOXE) было инициировано европейскими исследователями в 2012 г. Многоцентровое рандомизированное исследование направлено на изучение эффективности и возможности выполнения предоперационной химиотерапии при лечении пациентов с МрПОК. В исследование включены 186 пациентов с МрПОК. Обязательным условием включения пациентов было выполнение МСКТ органов брюшной полости и молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала для определения статуса в генах RAS. Всех пациентов рандомизировали на группы:

- хирургическое лечение с последующей АХТ;
- предоперационная химиотерапия (4 цикла по схеме FOLFOX при наличии мутации RAS) с последующим хирургическим лечением и адъювантной химиотерапией;
- предоперационная химиотерапия (4 цикла по схеме FOLFOX + Cetuximab при диком типе в генах RAS) с последующим хирургическим лечением и АХТ;

Первичной конечной точкой данного исследования является оценка опухолевого регресса, которую интерпретировали по шкале Ryan [30]. Вторичными конечными точками являлись: безопасность лечения (токсичность и осложнения), 3-летняя безрецидивная выживаемость, качество жизни и корреляция между радиологической и морфологическими стадиями заболевания. Предполагаемая дата завершения исследования намечена на февраль 2018 г. В настоящее время результатов промежуточного анализа данных не опубликовано [22].

В 2013 г. был открыт набор в скандинавское исследование, сравнивающее неоадъювантную ХТ и стандартное лечение у пациентов с МрРОК. Целью данного исследования является сравнение 3 циклов неоадъювантной химиотерапии с последующей операцией и стандартного лечения, включающего операцию и 8 циклов адъювантной химиотерапии. Важная особенность данного исследования заключается в том, что пациентам, получающим неоадъювантную химиотерапию, АХТ назначается строго по показаниям, т.е. в необязательном порядке. Всего в исследование будет включено 250 пациентов. Исходя из дизайна исследования, пациенты рандомизированы следующим образом:

- Три цикла неоадъювантной химиотерапии (Капецитабин внутрь, 1-14 дни — 2000 мг/м² /день; Оксалиплатин в/в, в первый день каждого цикла — 130 мг/м²), затем операция с последующей адъювантной химиотерапией по показаниям;
- Операция с последующими 8 циклами АХТ по показаниям (та же схема).

Первичная конечная точка — двухлетняя безрецидивная выживаемость с момента окончания запланированного лечения. Вторичная конечная точка — количество пациентов соответствующих критериям АХТ. Включение последних пациентов запланировано на начало 2018 г. [NCT01918527].

Предоперационная лучевая терапия

В доступной литературе имеются данные о предоперационном применении лучевой терапии в лечении пациентов с МрРОК. В частно-

сти, M. Cukier et al. оценили целесообразность использования химиолучевой терапии (ХЛТ) в лечении пациентов с МрРОК. В исследовании выполнен ретроспективный анализ лечения 33 больных, которым проведена дистанционная лучевая терапия на опухоль в режиме среднего фракционирования до суммарной общей дозы (СОД) 45 — 50 Гр с одномоментной инфузией 5-фторурацила (225 мг/м²/сут). В исследование включены 33 пациента. Средний возраст составил 64 года (от 31 года до 83 лет). Медиана наблюдения 36 месяцев. Всем пациентам выполнена R0-резекция. Полный патоморфологический ответ был достигнут у 1 пациента (3%), а 66% больных имели урТ4b опухоли. Послеоперационные осложнения диагностированы у 36% пациентов. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемости составили 85,9% и 73,7% соответственно [11].

В 2011 г. P. Cantero-Munoz et al. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного применению интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ). Результаты мета-анализа свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ИОЛТ. Пятилетний уровень локального контроля составил более 80%, а 5-летняя общая выживаемость близка к 65%. Для пациентов, имевших рецидив заболевания, 5-летняя общая выживаемость достигала 30%. По мнению авторов, применение ИОЛТ снижает частоту местных рецидивов более чем на 10% [7].

R. Mirnezami et al. в 2013 г. опубликовали систематический обзор и мета-анализ, также посвященный изучению ИОЛТ [28]. Мета-анализ проведен по результатам 29-ти исследований, опубликованных в период с 1965 по 2011 годы: 14 проспективных и 15 ретроспективных. Включались не только пациенты с МрРОК, но и пациенты имевшие рецидив заболевания. Исследования оценивались по качеству, дизайну, способу выполнения ИОЛТ, онкологическим результатам и осложнениям. Суммарное количество пациентов составило 3003: 1792 случая с МрРОК и 1211 — имеющих рецидив заболевания. После выполнения сравнительного анализа было показано, что ИОЛТ улучшает местный контроль ($p=0,03$), безрецидивную ($p=0,009$) и общую ($p=0,001$) выживаемость. Общий уровень осложнений при использовании ИОЛТ варьировал от 15% до 59%. Наиболее частыми из них были: вялое заживление послеоперационных ран, желудочно-кишечные осложнения, обструкция мочеточников и невропатии. Вялое заживление послеоперационных ран было зарегистрировано в 13 исследованиях, с частотой от 3% до 46%. Желудочно-кишечные осложнения отражены в 7 исследованиях, с частотой от 1% до 8%. Постлучевая обструкция мочеточников была отмечена

в 10 исследованиях, с частотой от 2% до 12%. Невропатии, о которых сообщается в 13 исследованиях, признаны поздними осложнениями при использовании ИОЛТ. По мнению авторов ИОЛТ улучшает онкологические результаты у пациентов с МрРОК.

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что неoadъювантная терапия является перспективным методом лечения больных раком ободочной кишки. Данные неоконченных проспективных рандомизированных исследований ответят на вопрос об эффективности такого подхода и обозначат более чёткие показания к проведению предоперационной химиотерапии. Следует отметить, что риск развития хирургических осложнений (кровотечение из опухоли, перфорация опухоли и острая кишечная непроходимость) на фоне проведения неoadъювантной терапии можно оценить, как минимальный.

В то же время, ни в одном исследовании не используются самые последние классификации колоректального рака, выделяющие молекулярно-генетические подтипы опухолей. Также ни в одном из исследований не отмечена роль неoadъювантной терапии у пациентов с опухолевым поражением регионарных лимфатических узлов. Несмотря на то, что диагностические возможности оценки состояния лимфатического аппарата имеют ограничения, эта группа пациентов выглядит весьма перспективной для проведения предоперационного лечения. Дальнейшее внедрение в клиническую практику новых методов диагностики, таких как позитронно-эмиссионная томография, внесёт свои коррективы в клинические подходы.

Кроме того, обнадеживающими выглядят результаты изучения эффективности лучевой терапии у пациентов с раком ободочной кишки. Совершенствование подобных технологий, а также их более широкая доступность могут способствовать пересмотру лечебных подходов. Это в полной мере относится не только к интраоперационной, но и к 3D-конформной лучевой терапии, а также к таким видам терапии, как облучение протонами и тяжёлыми ионами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2018. — С. 250.
2. Карачун А.М., Панайотти Л.Л., Петров А.С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клиниче-

- ского исследования // Онкологическая колопроктология. — 2017. — № 7. — С. 11-19.
3. Расулов А.О., Кулушев В.М., Ананьев В.С. и др. Лечебный патоморфоз опухоли после проведения предоперационной химиотерапии при распространенном раке ободочной кишки // Онкологическая колопроктология. — 2015. — № 5. — С. 33-37.
4. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2017. — №3s2. — С. 261–294.
5. Benson A.B., Venook A.P., Grothey A. et al. NCCN, «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer». — 2017. — Version 2.2018.
6. Campos F. G., Calijuri-Hamra M. C., Imperiale A. et al. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors // Arq. Gastroenterol. — 2011. — № 4. — С. 48.
7. Cantero-Munoz P., Urien M.A., Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review // Cancer Lett. — 2011. — Vol. 306(2). — С. 121-33.
8. COLOR Study Group. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer // Dig Surg. — 2000. — Vol. 17(6). — С. 617-622.
9. Costa S.R., Henriques A.C., Horta S.H. et al. En-bloc pancreatoduodenectomy and right hemicolectomy for treating locally advanced right colon cancer (T4): a series of five patients // Arq. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 46 (2). — С. 151-153.
10. Croner R.S., Merkel S., Papadopoulos T. et al. Multivisceral resection for colon carcinoma // Dis. Colon rectum. — 2009. — № 8. — С. 1381–1386.
11. Cukier M., Smith A.J., Milot L. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience // Eur. J. Surg. Oncol. — 2012. — Vol. 38(8). — С. 677-682.
12. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 355. — С. 11-20.
13. Dighe S., Swift I., Magill L. et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience // Colorectal Dis. — 2014. — № 14. — С. 438–444.
14. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal. Dis. — 1997. — Vol. 12 (1). — С. 19-23.
15. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Oncol. — 2017. — №18. — С. 336–46.
16. Fernandez-Martos C., Pericay C., Aparicio J. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced

- rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — № 28. — С. 859-865.
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. — Vol. 13(11). — С. 1152-1160.
 18. Gotto G.T., Shea-Budgell M.A., Rose M.S. et al. Predictors of referral for neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer and changes in practice over time // *Can Urol. Assoc J.* — 2015. — №9. — С. 236-241.
 19. Hari D.M., Leung A.M., AJCC-7TH Edition Staging Criteria for Colon Cancer: Do the Complex Modifications Improve Prognostic Assessment // *J. Am. Coll. Surg.* — 2013. — Vol. 217(2). — С. 181-190.
 20. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial // *Acta. Oncol.* — 2015. — Vol. 54(10). — С. 1747-1753.
 21. Kanemitsu Y., Komori K., Kimura K., Kato T. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2013. — С. 56-57.
 22. Karoui M., Rullier A., Luciani A. et al. Neoadjuvant FOLF-FOX 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. — С. 511.
 23. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. et al. ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2010. — №21. — С. 70-77.
 24. Landmann R.G., Weiser M.R. Surgical management of locally advanced and locally recurrent colon cancer. // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* — 2005. — № 18 (3). — С. 182-9. (22)
 25. 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. — Vol. 28(6). — С. 589-597.
 26. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73(11). — С. 2680-2686.
 27. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party, BSurgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — №9819. — С. 1727-1733.
 28. Mirnezami R., Chang G.J., Das P. et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications // *Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 22(1). — С. 22-35.
 29. Qiu B., Ding P.R., Cai L. et al. Outcomes of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in patients with unresectable locally advanced sigmoid colon cancer // *Chin. J. Cancer.* — 2016. — №7. — С. 35-65.
 30. Ryan R., Gibbons D., Hyland J.M. et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer // *Histopathology.* — 2005. — Vol. 47(2). — С. 141-146.
 31. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // *CA Cancer J. Clin.* — 2016. — С. 7-30.
 32. Siegel R.L., Kimberly D. Colorectal cancer statistics, 2017 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* — 2017. — С. 171-253.
 33. 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. — Vol. 96(7). — С. 1030-1036.
 34. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* — 2015. — С. 65-87.
 35. Zhou H., Nimeiri H.S., Benson A.B. Preoperative chemotherapy for locally advanced resectable colon cancer — a new treatment paradigm in colon cancer? // *Ann. Transl. Med.* — 2013. — №2. — С. 11.
 36. 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. — Vol. 28(6). — С. 598-605.

Поступила в редакцию 21.03.2018 г.

*A.V. Khazov¹, G.N. Khrykov², S.P. Erdniev¹,
S.A. Savchuk³*

Neoadjuvant treatment of the locally advanced colon cancer (review)

¹Saint-Petersburg clinical oncological health center

²S.M. Kirov Military Medical Academy,

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
Saint-Petersburg

Colon cancer is one of the leading nosologies in the structure of cancer incidence. The presented scientific review analyzed data from studies of the feasibility of neoadjuvant treatment in patients with locally advanced resectable colon cancer. Also discussed issues of perspective methods and approaches in the treatment of this patient's category.

Key words: colon cancer, neoadjuvant treatment