

Лечебный патоморфоз опухоли после проведения предоперационной химиотерапии при распространенном раке ободочной кишки

А.О. Расулов, В.М. Кулушев, В.С. Ананьев, М.Ю. Федянин, Н.А. Козлов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Вадим Маратович Кулушев kulushev@rambler.ru

Введение. В данном исследовании на примере изучения патоморфоза опухоли в удаленных препаратах рассматривается эффективность предоперационной химиотерапии при раке толстой кишки.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены больные раком ободочной кишки, находившиеся на лечении в хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2007–2014 гг., которым на дооперационном этапе проводилось 2 курса химиотерапии или более. Основным оцениваемым параметром был лечебный патоморфоз: мы проводили его анализ в зависимости от схемы лечения, количества курсов химиотерапии, наличия регионарных метастазов.

Результаты. В исследование вошли 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин), из них с местно-распространенным раком стадии T4N0–2M0 9 (50 %) больных и с раком ободочной кишки стадии T3–4N0–2M1 с отдаленными метастазами 9 (50 %) пациентов. Макроскопически в 17 (94,4 %) случаях при исследовании операционного материала хорошо визуализировалась резидуальная опухолевая ткань. Выраженность лечебного патоморфоза опухоли, соответствующая I и II степени по O. Dworak, была выявлена у 6 (33,3 %) и 10 (55,5 %) больных соответственно. У 2 (11,1 %) пациентов признаки лечебного патоморфоза в опухоли отсутствовали. Наиболее часто, у 6 из 10 больных, получавших химиотерапию по схемам XELOX или FOLFOX, отмечался выраженный лечебный патоморфоз II степени.

Выводы. Проведение неoadъювантной химиотерапии позволяет добиться лечебного патоморфоза у большинства больных раком ободочной кишки. В нашей группе пациентов наиболее эффективно было использование схем с включением оксалиплатина.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия, рак толстой кишки, рак ободочной кишки, местно-распространенная опухоль, лечебный патоморфоз опухоли, схема XELOX, схема FOLFOX, отдаленные метастазы

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-33-37

Tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer

A.O. Rasulov, V.M. Kulushev, V.S. Ananiev, M. Yu. Fedyanin, N.A. Kozlov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Background. Our aim was to investigate efficacy of neoadjuvant chemotherapy in colon cancer based on tumor regression.

Materials and methods. This retrospective study included colon cancer patients, who underwent treatment at the department of oncoproctology of Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center during 2007–2014 and who received a minimum of 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Primary endpoint was tumor regression. Tumor regression was analyzed separately considering treatment scheme, number of treatment cycles and presence of lymph node metastases.

Results. 18 patients were included (9 male and 9 female). 9 patients had locally advanced T4N0–2M0 colon cancer and 9 patients had metastatic T3–4N0–2M1 colon cancer. 17 (94.4 %) patients had macroscopic signs of residual tumor. Grade 1 and 2 tumor regression (Dworak) was observed in 6 (33.3 %) and 10 (55.5 %) patients respectively. 2 (11.1 %) patients had no signs of tumor regression. Grade 2 tumor regression was most frequently (in 6/10 patients) observed after XELOX or FOLFOX chemotherapy.

Conclusions. Neoadjuvant chemotherapy leads to tumor regression in most colorectal cancer patients. In our group chemotherapy regimens including oxliplatin were more effective.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, large bowel cancer, colon cancer, locally advanced cancer, therapeutic pathomorphism of tumor, XELOX regimen, FOLFOX regimen, distant metastases

Введение

Местно-распространенный рак ободочной кишки является проблемной патологией и требует лечения в специализированных центрах. Часто опухоль врастает в смежные органы, в результате чего требуется их одновременное удаление. По данным различных авторов, резекции, выполненные в пределах здоровых тканей, уменьшают количество местных рецидивов и улучшают выживаемость пациентов [1–3]. Но даже при отри-

цательном крае резекции прогрессирование рака после радикального лечения является актуальной и нерешенной проблемой, а механизмы, ответственные за эти процессы, остаются неясными.

Эффективность предоперационной химиотерапии (ХТ) имеет ряд теоретических предпосылок, среди которых эрадикация микрометастазов и уменьшение диссеминации опухолевых клеток при хирургическом лечении. Отдельно рассматривают возможность

уменьшения первичной опухоли в размерах и снижения стадии заболевания. Более того, неoadъювантную ХТ пациенты переносят лучше, чем адъювантную. На основании ответа опухоли на выполненное предоперационное лечение можно определить, необходимо ли дальнейшее проведение или изменение схемы послеоперационной ХТ.

В ряде исследований авторы предположили, что риск диссеминации заболевания значительно повышается периоперационно за счет активного синтеза различных факторов роста и цитокинов в ответ на хирургическую агрессию [4, 5]. Существуют также мнения о наличии в тканях микрометастазов, не удаляемых при стандартных объемах оперативных вмешательств [6].

Неoadъювантная ХТ является привлекательной перспективой для лечения рака ободочной кишки и некоторых других видов рака. Адъювантную терапию обычно начинают не ранее, чем через 2–4 мес после постановки первоначального диагноза рака ободочной кишки. Время удвоения количества метастазов колоректального рака таково, что эта задержка может увеличить вероятность развития микрометастазов [7, 8].

Предоперационная ХТ, которая может быть начата в течение нескольких дней после постановки диагноза и оценки распространенности, потенциально может уничтожить микрометастазы, которые в противном случае могут стать причиной прогрессирования заболевания после, казалось бы, радикальной операции на ободочной кишке. Проведение адъювантной ХТ позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с III стадией и со II стадией болезни при наличии неблагоприятных факторов прогноза (операция на фоне кишечной непроходимости, инфильтрация опухолью лимфатических и кровеносных сосудов, низкая дифференцировка опухоли, показатель T4, удаление при операции менее 12 лимфатических узлов) [9–11].

Можно предположить, что у данной категории пациентов проведение ХТ в неoadъювантном режиме было бы более эффективным, а при опухоли T4 данный вид лечения может способствовать переводу опухоли из неоперабельного в операбельное состояние.

Материалы и методы

Материалом для данного ретроспективного анализа послужил архив РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В исследование были включены все больные раком ободочной кишки, проходившие лечение в хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) в период с 2007 по 2014 г., которые получали на дооперационном этапе ХТ.

В исследование вошли пациенты только с морфологически верифицированными случаями аденокарциномы ободочной кишки (исключались больные с опухолями с признаками нейроэндокринной или неэпителиальной дифференцировки). Гистологические препараты операционного материала и предоперационных биопсий

подвергались обязательному пересмотру с реклассификацией по степени дифференцировки в соответствии с требованиями Классификации опухолей пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения (2010) [12]. Исследования препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином и по методу Крейберга, осуществлялись одним морфологом. В связи с низкой репрезентативностью материала предоперационных биопсий все опухоли с признаками высокой (G_1) или умеренной (G_2) степени дифференцировки были объединены в общую группу низкой степени злокачественности (low grade). В свою очередь аденокарциномы с преобладанием перстневидноклеточного или неспецифичного солидного компонентов были объединены в группу высокой степени злокачественности (G_3 , high grade). Выраженность лечебного патоморфоза в опухоли оценивалась по 5-балльной системе, предложенной O. Dworak и соавт.: от 0 (отсутствие признаков лечебного патоморфоза в опухоли) до 4 (резидуальная опухолевая ткань отсутствует) баллов [13]. Для уточнения выраженности лечебного патоморфоза во всех случаях проводилось сравнение микроскопических изменений в зоне первичной опухоли с макроописанием резидуальной опухоли в препарате операционного материала.

Результаты

В исследование были включены 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин), находившихся на лечении в хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2007–2014 гг. Местно-распространенный рак стадии T4N0–2M0 установлен у 9 (50 %) больных, рак ободочной кишки стадии T3–4N0–2M1 с отдаленными метастазами (по классификации TNM 7-й редакции) – у 9 (50 %). Всем пациентам на предоперационном этапе проводился курс ХТ. Большая часть больных получила ХТ фторпиримидинами и оксалиплатином. Также по 1 пациенту получили лечение по схемам: XELOX либо FOLFOX; препаратами ксело-ды; клиники Мейо; фторафур + лейковорин; FOLFIRI; FOLFOX + авастин. Количество предоперационных курсов колебалось от 2 до 8.

Пересмотр препаратов предоперационных биопсий показал, что все 18 случаев были представлены аденокарциномами низкой степени злокачественности. У 13 из 18 пациентов опухоль локализовалась в сигмовидной кишке. Среди 18 первичных опухолей насчитывалось 16 (88,9 %) аденокарцином высокой или умеренной степени дифференцировки и 2 (11,1 %) муцинозные аденокарциномы. Макроскопически в 17 (94,4 %) случаях при исследовании операционного материала хорошо визуализировалась резидуальная опухолевая ткань. Выраженность лечебного патоморфоза опухоли, соответствующая I и II степени злокачественности по O. Dworak, была выявлена у 6 (33,3 %) и 10 (55,5 %) больных соответственно. У 2 (11 %) па-

циентов признаки лечебного патоморфоза в опухоли отсутствовали. У 6 больных, имевших регионарные метастазы на момент проведения операции, выраженность лечебного патоморфоза соответствовала 0, 1 и 2 баллам в 2 (33,3 %), 1 (16,7 %) и 3 (50,0 %) случаях соответственно (см. таблицу).

Как следует из таблицы, большинство пациентов получили предоперационную ХТ, включающую оксалиплатин и один из препаратов фторпиримидинового ряда. У 5 (27,7 %) больных патоморфоз II степени был выявлен при проведении только 2 курсов предоперационной ХТ. При использовании монотерапии фторпиримидинами у 2 из 3 пациентов был выявлен лечебный патоморфоз II степени. При анализе зависимости достижения более глубокого патоморфоза опухоли от количества курсов ХТ (< 3 или ≥ 3) статистически значимых результатов получено не было ($p = 0,55$).

Обсуждение

Удачное внедрение предоперационного лечения можно рассмотреть на примере терапии местно-распространенного рака прямой кишки. При II и III стадиях рака прямой кишки (сT3/сT4 или сN+) в большинстве случаев стандартным подходом является сочетание хирургического лечения и неoadьювантной ХТ. Это позволяет значимо снизить частоту рецидивов, а по данным некоторых исследований, приводит к улучшению выживаемости [14, 15]. По результатам лечебного патоморфоза определяется необходимость коррекции послеоперационной терапии [16].

На основании результатов исследований как адьювантной ХТ при операбельном раке ободочной кишки, так и периоперационной и адьювантной ХТ при

изолированном метастатическом поражении печени раком толстой кишки можно выделить 2 режима, на которые следует обратить внимание при выборе предоперационной стратегии. Это применение фторпиримидинов и их комбинация с оксалиплатином. Иринотекан, а также моноклональные антитела в режимах послеоперационной адьювантной ХТ не показали эффективности [17–23].

Длительность предоперационной ХТ при раке ободочной кишки также до конца не определена. По данным исследований, посвященных больным метастатическими опухолями толстой кишки, наиболее часто эффект неoadьювантной ХТ наблюдается в первые 2–3 мес, в дальнейшем же частота объективного ответа нарастает не значимо [24, 25]. Таким образом, достаточным может быть проведение 2–3 курсов предоперационной терапии с последующим проведением адьювантной с суммарной длительностью лечения не менее 6 мес.

Подобный подход к изучению неoadьювантного режима ХТ у больных раком ободочной кишки в сравнении только с адьювантной терапией используется в проспективном рандомизированном исследовании FOxTROT. В нем уже после 3 курсов ХТ по схеме FOLFOX6 был выявлен выраженный или значительный морфологический регресс опухоли у 30 % пациентов, а снижение стадии заболевания достигнуто у 20 % больных. Отдаленные результаты по выживаемости пациентов пока не представлены [26]. Интересно отметить, что аналогичные результаты по достижению лекарственного патоморфоза достигаются и при метастазах в печень при раке толстой кишки после проведенного предоперационного лечения [27]. Исследование FOxTROT демонстрирует обнадеживаю-

Распределение пациентов в зависимости от частоты лечебного патоморфоза в первичной опухоли и вида используемой программы предоперационной ХТ ($n = 18$)

Предоперационная полихимиотерапия	XELOX или FOLFOX					CAP	схема Мейо	TEG + LV	FOLFIRI	FOLFOX + бевацизумаб
	2	3	4	6	7					
Количество курсов	2	3	4	6	7	3	4	2	8	2
Лечебный патоморфоз 0 баллов, n (%)	2 (11)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Лечебный патоморфоз 1 балл, n (%)	1 (6)	1 (6)	0	2 (11)	1 (6)	0	1 (6)	0	0	0
Лечебный патоморфоз 2 балла, n (%)	3 (17)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	0	1 (6)	0	1 (6)	1 (6)	1 (6)
Лечебный патоморфоз 3 балла	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Лечебный патоморфоз 4 балла	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего, n	6	2	1	3	1	1	1	1	1	1

Примечание. CAP – кселода в монорежиме; TEG + LV – фторафур + лейкворин.

щие результаты, позволяющие рекомендовать дальнейшее изучение данной методики.

Следует учитывать ряд возможных недостатков проведенного нами исследования. Поскольку работа носит ретроспективный характер, не представляется возможным выявить показания к проведению неoadъювантной ХТ у исследуемой группы пациентов. Также затруднителен анализ такого фактора, как перевод опухоли из неоперабельного в операбельное состояние (так как мы не можем дать оценку параметру «операбельность опухоли»). В отличие от результатов исследования FOxTROT, в нашей работе большинство пациентов (за исключением 2) имели лечебный патоморфоз I–II степени. Возможно, это было связано с неадекватностью ХТ-режима: 16 % больных получали монотерапию фторпиримидинами (без оксалиплатина), которая не дает значимого эффекта в отношении опухолей с микросателлитной нестабильностью. Соответственно, проведение ХТ в неoadъювантном режиме при таких опухолях вряд ли принесет пользу.

Отобранным в наше исследование пациентам было выполнено разное количество курсов ХТ

по различным схемам, что затрудняет анализ. Но, несмотря на это, у большинства больных в послеоперационном препарате найдены изменения, соответствующие патоморфозу II степени, что внушает оптимизм.

Выводы

Подводя итог нашей работы, можно заключить, что проведение неoadъювантной ХТ у пациентов с раком ободочной кишки вполне оправдано. С учетом полученных данных мы пришли к выводу, что для достижения оптимального лечебного патоморфоза вполне достаточным является проведение 2–3 курсов предоперационной ХТ по схеме XELOX или FOLFOX. Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином более предпочтительна в сравнении с монотерапией фторпиримидинами.

Для подтверждения потенциальных преимуществ неoadъювантной ХТ необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования в группе больных раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landmann R.G., Weiser M.R. Surgical management of locally advanced and locally recurrent colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18(3):182–9.
2. 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;46(2):151–3.
3. Henriques A.C., Waisberg J., Possendorf Kde A. En-bloc pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy for locally advanced right colon cancer treatment. *Rev Col Bras Cir* 2010;37(3):247–9.
4. 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;9(8):1026–32.
5. 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;38(7):579–84.
6. Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1113–24.
7. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 2004;28(3):263–70.
8. Finlay I.G., Meek D., Brunton F., McArdle C.S. Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75(7):641–4.
9. van Cutsem E., Costa F. Progress in the adjuvant treatment of colon cancer. Has it influenced clinical practice? *JAMA* 2005;294(21):2758–60.
10. O'Connell M.J. Oxaliplatin or irinotecan as adjuvant therapy for colon cancer: the results are in. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3082–4.
11. 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;27(19):3109–16.
12. WHO Classification of tumors of the digestive system. By eds.: F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. Lyon: IARC, 2010. 417 p.
13. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(1):19–23.
14. 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;12(6):575–82.
15. Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 20014;32(5). Published online ahead of print at www.jco.org.
16. Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P. et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3502).
17. Saltz L., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3456–61.
18. Ycou M., Raoul J.L., Douillard J.Y. et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20(4):674–80.
19. van Cutsem E., Labianca R., Bodoky G. et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC – 3. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3117–25.
20. de Gramont A., van Cutsem E., Tabernero J. et al. AVANT: Results from

a randomized three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4; abstr 358).

21. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601–11.

22. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer

(EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12): 1208–15.

23. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1964–70.

24. de Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938–47.

25. 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;18(1):136–47.

26. 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.

27. Chan G., Hassanain M., Chaudhury P. et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2010;12(4): 277–84.