

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-049>

Результаты проспективного одноцентрового рандомизированного исследования роли неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5 баллов)

М.А. Данилова¹, Н.Н. Семёнов¹, М.А. Данилов¹, А.В. Леонтьев^{1,2}, Г.Г. Саакян¹, В.А. Алиев¹, П.С. Феоктистова¹, В.В. Цвиркун¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

² НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет „Синергия“»; Россия, 129090 Москва, Мещанская ул., 9/14, стр. 1

Контакты: Данилова Маргарита Алексеевна danilova.ma856@yandex.ru

Цель исследования: Оценить влияние неоадъювантной химиотерапии (НеоАХТ) на результаты лечения III стадии рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5).

Материалы и методы: В проспективное одноцентровое рандомизированное исследование в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ включено 108 пациентов, разделенных на две группы: группа НеоАХТ (n = 54) и группа первичной хирургии (n = 54). В группе НеоАХТ проводили лечение по схемам CapOX (4 курса) или FOLFOX6 (6 курсов) с последующим оперативным вмешательством. Оценивались непосредственные результаты хирургического вмешательства (длительность операции, интраоперационная кровопотеря, частота конверсии, частота послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo, количество койко-дней), результаты морфологического исследования, токсичность и завершенность проведенного химиотерапевтического этапа лечения.

Результаты: НеоАХТ не оказала негативного влияния на хирургические исходы: медиана длительности операции составила 180 минут, медиана послеоперационного койко/дня — 8,7, интраоперационная кровопотеря — 50–100 мл в обеих группах. В группе НеоАХТ выявлено значимое увеличение частоты конверсии из лапароскопии в лапаротомию ($p = 0,046$). Частота послеоперационных осложнений 3a-b по Clavien-Dindo — 4,2 и 3,8% соответственно ($p = 1$). При сравнении клинической и патоморфологической стадии опухоли после НеоАХТ отмечено значимое увеличение частоты выявления pN0 ($p < 0,001$), уменьшение частоты выявления лимфоваскулярной инвазии ($p < 0,001$), выраженное уменьшение частоты выявления pT4b ($p = 0,053$), pN2 ($p = 0,06$). Частота назначения адъювантной химиотерапии в группе НеоАХТ была значительно ниже: 44,7% пациентов получали АХТ 6 месяца против 66,7% пациентов в группе первичной хирургии, $p = 0,029$).

Заключение: НеоАХТ не увеличивает частоту хирургических осложнений, но способствует снижению стадии и, как следствие, сокращению объема адъювантной химиотерапии. Включение в исследование пациентов 4–5 баллов по Node-RADS позволяет снизить риск завышения стадии при отборе на неоадъювантную терапию с 25–33% до 8%.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, III стадия, неоадъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия, хирургическое лечение, Node-RADS

Для цитирования: Данилова М.А., Семёнов Н.Н., Данилов М.А. и соавт. Результаты проспективного одноцентрового рандомизированного исследования роли неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5 баллов). Злокачественные опухоли 2025;15(3):29–39. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-049>

Results of a prospective single-center randomized study on the role of neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of patients with stage III colon cancer (Node-Rads scores 3–5)

M. A. Danilova¹, N. N. Semenov¹, M. A. Danilov¹, A. V. Leontev^{1,2}, G. G. Saakyan¹, V. A. Aliev¹, P. S. Feoktistova¹, V. V. Tsvirkun¹

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

² Moscow Financial and Industrial University “Synergy”; Build. 1, 9/14 Meshchanskaya St., Moscow 129090, Russia

Contacts: Danilova Margarita Alekseevna danilova.ma856@yandex.ru

Background: The optimal treatment strategy for patients with stage III colon cancer remains a subject of active research. While adjuvant chemotherapy (ACT) following surgery is the current standard, the potential role of neoadjuvant chemotherapy (NeoACT) in improving treatment outcomes is increasingly being investigated.

Objective: To evaluate the impact of neoadjuvant chemotherapy (NeoACT) on surgical outcomes in patients with stage III colon cancer (Node-RADS scores 3–5).

Materials and methods: A prospective, single-center, randomized clinical trial included 108 patients divided into two groups: NeoACT (n = 54) and primary surgery (n = 54). Patients in the NeoACT group received chemotherapy using either the CapOX regimen (4 cycles) or FOLFOX6 (6 cycles), followed by surgery. Surgical outcomes (operation duration, intraoperative blood loss, conversion rate, postoperative complications according to Clavien-Dindo, and length of hospital stay) and pathological findings were analyzed.

Results: NeoACT did not adversely affect surgical outcomes. The median operation time was 180 minutes, and the median hospital stay was 8.7 days. Intraoperative blood loss was 50–100 ml in both groups. A statistically significant increase in conversion from laparoscopy to laparotomy was observed in the NeoACT group ($p = 0.046$). The rates of Clavien-Dindo grade 3a — b complications were 4.2% and 3.8%, respectively ($p = 1$). NeoACT resulted in a higher rate of pN0 ($p < 0.001$), reduced incidence of pT4b ($p = 0.053$) and pN2 ($p = 0.06$), and lower presence of lymphovascular invasion ($p < 0.001$). Only 59.3% of patients in the NeoACT group required 3 months of ACT, compared to 71.2% of patients in the primary surgery group who received 6 months ($p < 0.001$).

Conclusion: NeoACT does not increase the rate of postoperative complications and contributes to tumor downstaging, leading to reduced need for adjuvant chemotherapy. The inclusion of patients with Node-RADS scores 4–5 minimized the risk of overtreatment from 25% to 8%.

Keywords: colon cancer, stage III, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, surgical treatment, Node-RADS

For citation: Danilova M.A., Semenov N.N., Danilov M.A., et al. Results of a prospective single-center randomized study on the role of neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of patients with stage III colon cancer (Node-Rads scores 3–5). *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(3):29–39 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-049>

ВВЕДЕНИЕ

Золотым стандартом лечения больных раком ободочной кишки III стадии является хирургическое вмешательство с последующим проведением адъювантной химиотерапии (АХТ). Характер и длительность АХТ варьирует в зависимости от биологии опухоли, прогностически неблагоприятных факторов и стадии заболевания, продолжаясь от 3 до 6 месяцев [1]. Рандомизированные исследования, такие как FOXTROT, OPTICAL и др., посвященные неoadъювантной химиотерапии (НеоАХТ) рака ободочной кишки II и III стадии доказали безопасность НеоАХТ, а также достоверное снижение стадии первичной опухоли [2–5]. В мета-анализе, посвященном НеоАХТ локализованного рака ободочной кишки, Davey M. G. и соавт. (2023 г.) отметили улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Однако во всех приведенных исследованиях указывают на невысокую диагностическую точность компьютерной томографии (КТ) в предоперационном стадировании, что может приводить к значимому проценту перелечивания пациентов при назначении НеоАХТ. В исследовании PRODIGE 22 в контрольной группе выявлено завышение стадии в 33% случаев, FOXTROT — 25% [7,2]. При изучении специфичности КТ в определении N-статуса опухоли последняя достигала лишь 53–62% [8,9]. Ранее применение системы Node-RADS для оценки лимфатических узлов показало повышение специфичности КТ при раке мочевого пузыря, легких, предстательной

железы [10–13]. При колоректальном раке нами проведено исследование у 75 пациентов с диагнозом рак ободочной кишки, которое продемонстрировало повышение достоверности диагностики N-статуса до 90%, что позволяет с большей точностью отбирать пациентов для НеоАХТ [14].

Цель исследования: оценить влияние неоАХТ на результаты хирургического лечения больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное проспективное одноцентровое рандомизированное исследование одобрено локальным этическим комитетом Московского Клинического Научно-практического Центра им. А. С. Логинова Департамента Здравоохранения Москвы от 10.10.2022 г., протокол №11, согласно которому пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Критерии включения:

- возраст от 18 лет;
- морфологически верифицированная аденокарцинома ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки;
- отсутствие отдаленного метастазирования;
- оценка по шкале ECOG 0–2;
- оценка по шкале Node-RADS 3–5 баллов;

- нормальные показатели формулы крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 10 \text{ г/дл}$);
- нормальные биохимические показатели (общий билирубин $< 21 \text{ мкмоль/л}$, АСТ $< 40 \text{ Ед/л}$, АЛТ $< 41 \text{ Ед/л}$, ЩФ $< 150 \text{ Ед/л}$, клиренс креатинина $> 60 \text{ мл/мин}$);
- согласие на адекватные меры контрацепции у женщин детородного возраста;
- отсутствие признаков беременности при тест-анализе мочи.

Критерии исключения:

- отдаленное метастазирование;
- наличие сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению химиотерапии и выполнению операции;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты с признаками кишечной непроходимости допускались к участию в исследовании после формирования превентивной стомы или стентирования стенозированной опухоли кишки.

Всем пациентам выполняли КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ малого таза при локализации опухоли в области ректосигмоидного отдела толстой кишки для исключения распространения опухоли на прямую кишку, оценку соматического статуса пациента при помощи дополнительных инструментальных методов диагностики и оценку анестезиологического риска по шкале ASA. Определение молекулярных маркеров (MSI,

KRAS, NRAS, BRAF, HER2) не являлось обязательным для включения пациента в исследование.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентов, соответствующих критериям включения, рандомизировали на две группы в соотношении 1:1 методом простой рандомизации: группа неoadъювантной химиотерапии и группа первичной хирургии (рис. 1).

В группе неoadъювантной химиотерапии проведено лечение по схеме CapOX 4 курса или FOLFOX6–6 курсов. После проведения терапии выполняли КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием с последующим оперативным вмешательством при отсутствии признаков прогрессирования и отдаленного метастазирования. По результатам оперативного вмешательства определяли стадию заболевания в соответствии с результатами патоморфологического исследования, оценивали регресс опухоли по шкале Ryan. После оперативного вмешательства АХТ продолжали по прежней схеме на три месяца в случае выявления pN2 или pT4b.

В группе первичной хирургии первым этапом лечения выполнялось хирургическое вмешательство с последующим изучением операционного материала и определением дальнейшей тактики лечения. При II стадии и отсутствии признаков неблагоприятного прогноза пациенты направлялись на динамическое наблюдение. При II стадии высокого риска химиотерапия назначалась на 3 месяца в режиме

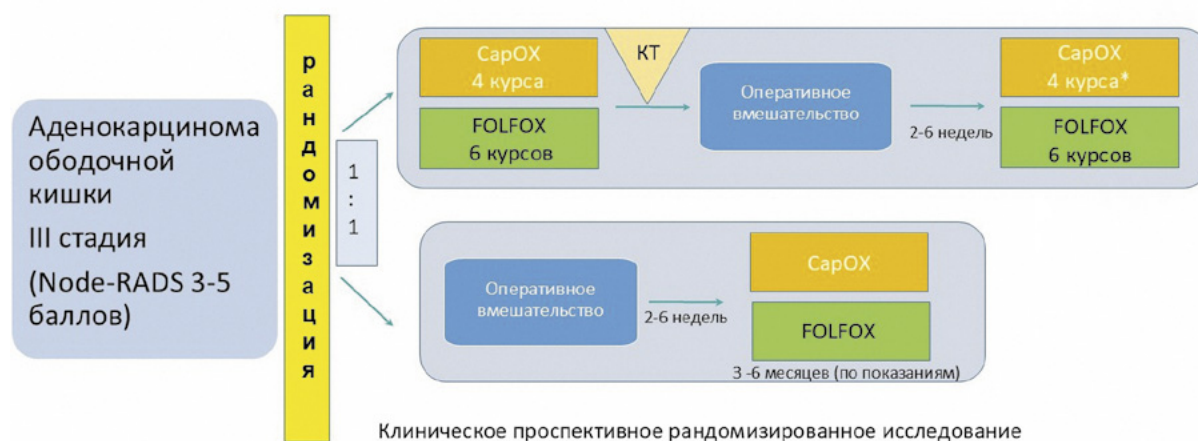


Рисунок 1. Дизайн исследования

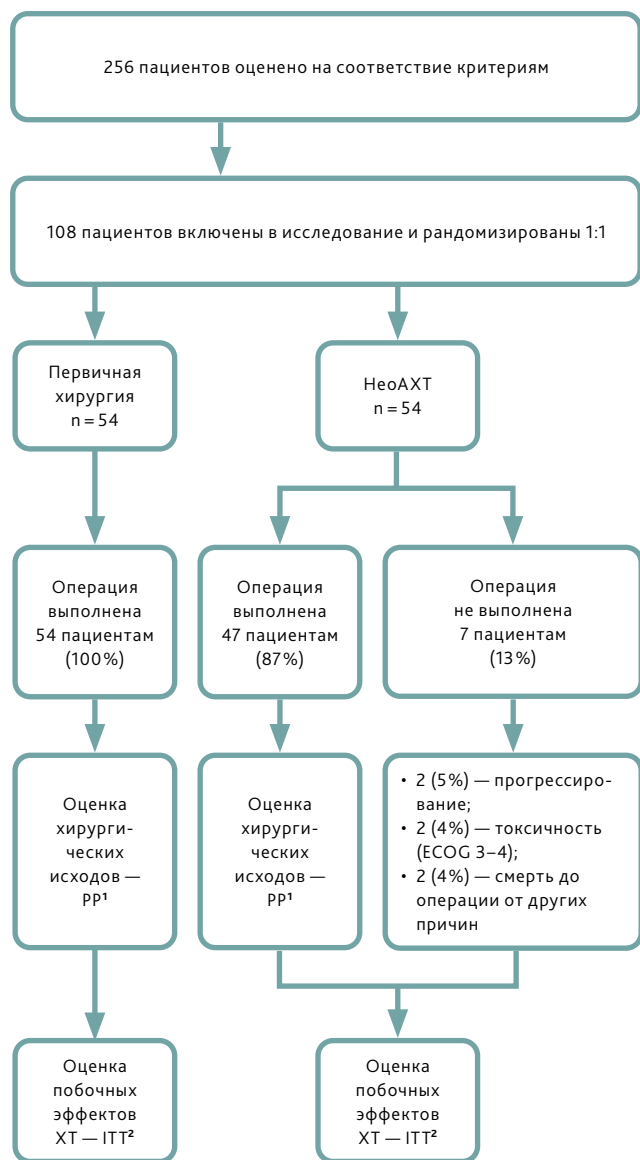
Figure 1. Study design

¹ CapOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 , день 1, капецитабин $2000 \text{ мг/м}^2/\text{день}$, внутрь, дни 1–14, начало очередного курса на 21-й день), 4 курса.

² FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м^2 в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 , в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила, 400 мг/м^2 в/в, струйно, 46-часовая инфузия фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки). Начало очередного курса на 15-й день), 6 курсов.

СарОХ либо на 6 месяцев в режиме FOLFOX. При III стадии благоприятного прогноза (pN1) адъювантная химиотерапия назначалась по схеме СарОХ в течение 3 месяцев или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев. При III стадии неблагоприятного прогноза химиотерапия назначалась на 6 месяцев по любой из схем.

В послеоперационном периоде оценивали интраоперационные показатели (длительность операции, объем кровопотери, необходимость выполнения комбинированной резекции, частота конверсии), а также показатели раннего послеоперационного периода: послеоперационные осложнения, длительность койко-дня.



1. PP — per-protocol

2. ITT — intention-to-treat

Рисунок 2. Диаграмма потока (flow-chart) пациентов в исследовании

Figure 2. Flow chart of patients in the study

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Мощность исследования была рассчитана на основании данных, полученных в предыдущем исследовании [14], в котором специфичность стандартной компьютерной томографии при стадировании рака ободочной кишки составила 48% в МКНЦ им. А. С. Логинава. После внедрения системы Node-RADS (порог 3–5 баллов) специфичность повысилась до 75%. Для выявления данной разницы при уровне значимости 0,05 и мощности 80% в каждую из сравниваемых групп было включено не менее 50 пациентов.

Основной анализ хирургических и послеоперационных показателей проводился по принципу per-protocol (PP), включающему только прооперированных пациентов (n = 101). Оценка побочных эффектов и общих исходов проводилась по принципу intention-to-treat (ITT), включая всех рандомизированных пациентов (n = 108).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью t-критерия Стьюдента и с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Набор пациентов осуществляли в период с ноября 2022 г. по май 2024 г. В исследование включено 108 пациентов. Диаграмма потока пациентов (flow-chart) в исследовании представлена на рисунке 2.

В таблице 1 представлена характеристика ряда параметров пациентов в исследуемых группах.

После проведения неoadъювантной химиотерапии 7 пациентов (13%) не были оперированы. У 3 отмечено прогрессирование заболевания, 2 умерли в связи с сопутствующими заболеваниями в процессе НеоАХТ, у 2 пациентов после проведенной НеоАХТ отмечены нежелательные явления 4 ст. (кардиотоксичность и нейротоксичность со снижением статуса до ECOG 4).

Хирургические результаты (группа per protocol)

Оперативное вмешательство выполнено 101 пациенту. Медиана длительности операции в каждой из групп составила 180 мин, интраоперационная кровопотеря составила от 50 до 100 мл, частота комбинированных резекций не отличалась в каждой из групп. Статистически значимые различия выявлены в частоте конверсии в группе НеоАХТ, $p = 0,046$ (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Показатели	Категории	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	НеоАХТ, n = 54, N (%)
Пол	Женский	24 (44)	26 (48)
	Мужской	30 (56)	28 (52)
ECOG	0	22 (41)	9 (17)
	1	28 (52)	39 (72)
	2	4 (7)	6 (11)
Локализация	Слепая	7 (13)	6 (11)
	Восходящая	10 (19)	8 (15)
	Правый изгиб	4 (7)	4 (7)
	Поперечная ободочная	4 (7)	5 (9)
	Левый изгиб	4 (7)	3 (6)
	Нисходящая	3 (6)	4 (7)
	Сигмовидная	15 (28)	17 (32)
	Ректосигмоидный отдел	7 (13)	7 (13)
cT	2	1 (2)	5 (9)
	3	44 (81)	32 (59)
	4a	2 (4)	8 (15)
	4b	7 (13)	9 (17)
cN	1	42 (78)	36 (67)
	2	12 (22)	18 (33)
Node-Rads	3	13 (24)	13 (24)
	4	25 (46)	31 (57)
	5	16 (30)	10 (19)
Непроходимость	Нет	40 (74)	42 (78)
	Стома/стент	14 (26)	12 (22)

Таблица 2. Интраоперационные показатели

Table 2. Intraoperative parameters

Показатели	Первичная хирургия (n = 54)	Неоадъювантная х/т (n = 47)	p
Длительность операции (мин), Me [IQR]	180,0 [155,0; 215,0]	180,0 [135,0; 233,0]	0,500
Интраоперационная кровопотеря (мл), Me [IQR]	100,0 [50,0; 100,0]	50,0 [50,0; 100,0]	0,562
Комбинированная резекция абс. (%)	13 (24,1%)	9 (19,1%)	0,550
Конверсия, абс. (%)	10 (18,5%)	17 (36,2%)	0,046

Таблица 3. Причины конверсии

хирургического доступа в группах

Table 3. Reasons for conversion of surgical access in groups

Причина конверсии	Первичная хирургия, n = 10	НеоАХТ, n = 17
Комбинированная резекция	5	6
Фиброз, затрудняющий визуализацию	1	8
Кровотечение	1	1
Интраоперационные анестезиологические риски	3	2

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей раннего послеоперационного периода

Table 4. Comparative characteristics of the early postoperative period indicators

Показатели	Категории	Первичная хирургия (n = 54), n (%)	НеоАХТ (n = 47), n (%)	p
Ранние послеоперационные осложнения, абс. (%)	Отсутствие	48 (88,9)	44 (93,6)	0,498
	Наличие	6 (11,1)	3 (6,4)	
Тип осложнения, абс. (%)	Гемотрансфузия	1 (1,9)	0 (0,0)	0,253
	Инфицирование раны	0 (0,0)	1 (2,1)	
	Кровотечение	0 (0,0)	2 (4,2)	
	Непроходимость	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Несостоятельность анастомоза	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Несостоятельность шва мочевого пузыря	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Панкреатит	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Клостридиальный колит	1 (1,9)	0 (0,0)	
Классификация Clavien-Dindo, абс. (%)	3a	1 (1,9)	1 (2,1)	1
	3b	1 (1,9)	1 (2,1)	
Длительность госпитализации (койко-дни), Me [IQR]		8,00 [7,25; 10,00]	8,00 [7,00; 9,50]	0,330

Причины конверсии доступа представлены в таблице 3.

Обращает на себя внимание частота конверсии доступа в группе НеоАХТ из-за фиброза, возникшего, вероятнее всего, на фоне проводимой химиотерапии. У 7 из 8 пациен-

тов данной группы при изучении операционного материала отмечен лечебный патоморфоз по Ryan TRG 2.

Показатели раннего послеоперационного периода не имели статистически значимых различий (табл. 4).

Результаты патоморфологического исследования

У 28 пациентов (60,9%) после проведенной НеоАХТ отмечен лечебный патоморфоз по Руан 2 степени. Проведен сравнительный анализ патоморфологической стадии Т (pT), стадии N (pN), наличия лимфоваскулярной инвазии (LV), периневральной инвазии (Pn) в зависимости от проведения НеоАХТ (табл. 5).

Таблица 5. Анализ pT, pN, LV, Pn в зависимости от неoadъювантной химиотерапии

Table 5. Analysis of pT, pN, LV, Pn depending on neoadjuvant chemotherapy

Показатель	Категории	Первичная хирургия, n = 54 (%)	НеоАХТ, n = 47 (%)	p
pT	2	1 (1,9)	8 (17,0)	0,01
	3	26 (48,1)	26 (55,3)	0,55
	4a	11 (20,4)	7 (14,9)	0,6
	4b	16 (29,6)	6 (12,8)	0,053
pN	0	8 (14,8)	28 (59,6)	< 0,001
	1	29 (53,7)	12 (25,5)	0,004
	2	17 (31,5)	7 (14,9)	0,06
LV	Отсутствие	7 (13,0)	20 (42,6)	< 0,001
	Наличие	47 (87,0)	27 (57,4)	
Pn	Отсутствие	21 (38,9)	25 (53,2)	0,21
	Наличие	33 (61,1)	22 (46,8)	

pT — патоморфологическая стадия Т; pN — патоморфологическая стадия N; LV — лимфоваскулярная инвазия, Pn — периневральная инвазия.

Значимые различия выявлены по частоте поражения регионарных лимфатических узлов: отсутствие метастазов в л/у (pN0) наблюдалось значительно чаще у пациентов после НеоАХТ (59,6% против 14,8%, $p < 0,001$), при снижении доли pN1 (25,5% против 53,7%, $p = 0,004$). Также отмечена выраженная тенденция к уменьшению частоты выявления pN2 ($p = 0,06$) и pT4b ($p = 0,053$), что позволяло избежать проведения адъювантной химиотерапии у пациентов, получивших НеоАХТ. У пациентов после НеоАХТ достоверно реже отмечалось выявление лимфоваскулярной инвазии (42,6% против 87,0%, $p < 0,001$).

В таблице 6 представлено распределение пациентов по патоморфологической стадии, категории прогностического риска, а также характеру и длительности проводимой адъювантной химиотерапии (АХТ) в группах первичной хирургии и НеоАХТ.

Таким образом, в группе первичной хирургии адъювантная химиотерапия в течение 6 месяцев проводилась 36 (66,7%) пациентам, а в группе НеоАХТ — 21 (44,7%), $p = 0,029$. С учетом того, что химиотерапия в режиме FOLFOX проводится 6 месяцев (12 курсов) независимо

Таблица 6. Длительность химиотерапии в группах при различных стадиях

Table 6. Duration of chemotherapy in groups at different stages

Патоморфологическая стадия	Категория риска	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	АХТ (0/3/6 мес.)	НеоАХТ, n = 47, n (%)	АХТ (0/3 мес.)
I стадия		0	0	6	6/0
II стадия	Без факторов риска	0	0	12	9/3
	С факторами риска ¹	8	0/4/4	9	4/5
III стадия	Благоприятный прогноз ²	29	1/11/17	9	6/3
	Неблагоприятный прогноз ³	17	1/1/15	11	1/10

¹ pT4N0M0/LV/Pn;

² pT1–3N1M0;

³ T4N1M0 или pT1–4N2M0.

Таблица 7. Сравнение длительности химиотерапии между группами в режиме CapOX

Table 7. Comparison of chemotherapy duration between groups in the CapOX regimen

CapOX	Первичная хирургия, n = 40	НеоАХТ, n = 39	p
6 месяцев	25 (62,5%)	11 (28,2%)	0,004

от стадии заболевания (II или III стадия), нами оценена отдельно группа пациентов, которым проводилась перидоперационная химиотерапия в режиме CapOX (табл. 7).

Это подтверждает, что применение неoadъювантной химиотерапии позволило сократить общую длительность лечения при сохранении онкологической настороженности в отношении пациентов высокого риска.

Для оценки точности компьютерной томографии при отборе пациентов в исследование нами была проанализирована контрольная группа пациентов, которым первым этапом выполнялось оперативное вмешательство. Как представлено в таблице 8, наименьшая частота метастатического поражения лимфатических узлов (pN+) была зарегистрирована среди пациентов с баллом Node-RADS 3: у 9 из 13 пациентов (69,2%) было подтверждено наличие метастазов, в то время как у 4 пациентов (30,8%) гистологически поражение не было выявлено.

Суммарно, среди всех включённых пациентов с баллами 3–5, лимфоузлы не были поражены у 8 человек (14,8%). Это означает, что потенциальный риск избыточного назначения неoadъювантной химиотерапии имел место только

Таблица 8. Сравнение оценки лимфатических узлов по Node-RADS с данными патоморфологического исследования

Table 8. Comparison of lymph node assessment according to Node-RADS with pathological examination data

Node-RADS, баллы	Всего пациентов, n (%)	pN0, n (%)	pN+, n (%)
3	13 (24,1)	4 (30,8)	9 (69,2)
4	25 (46,29)	2 (8)	23 (92)
5	16 (29,6)	2 (12,5)	14 (87,5)
	54 (100)	8 (14,8)	46 (85,2)

в 15% случаев, что отражает эффективность предложенного подхода. Более того, если бы были исключены пациенты с Node-RADS 3, частота отсутствия поражения лимфатических узлов уменьшилась до 4 случаев из 41 (9,8%), что подчёркивает возможность дополнительной оптимизации подхода путём повышения порога включения.

ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

При оценке токсичности химиотерапии использовался анализ с включением всех рандомизированных пациентов (n = 108). В таблице 9 представлены результаты проведенного анализа.

Проведенный анализ продемонстрировал, что нео-/адъювантная химиотерапия не сопровождалась увеличением общей токсичности по сравнению с адъювантной схемой лечения. Частота развития гематологических, кожных, желудочно-кишечных осложнений, болевого синдрома и астенического состояния была сопоставима между группами ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что проведение системного лечения на дооперационном этапе не ухудшает переносимость терапии.

В группе неоадъювантной химиотерапии редукция доз химиопрепаратов проводилась на 20% реже, чем в группе первичной хирургии (9,3% против 16,7%) (табл. 10).

Необходимость повторной редукции в каждой группе отмечалась достаточно редко. Тем не менее, статистически значимой разницы между группами достигнуто не было. Это не позволяет однозначно утверждать, что переносимость химиотерапии в неоадъювантном режиме лучше. Однако, полученные данные могут отражать результат меньшей длительности проводимой периоперационной химиотерапии, что также положительно сказывается на токсичности проводимого лечения.

После проведенной неоадъювантной химиотерапии в двух случаях зарегистрирован летальный исход, наступивший по причине, не связанной с онкологическим заболеванием. У пациентов не было отмечено побочных явлений на фоне проводимой терапии. Еще двое пациентов из группы НеоАХТ не были прооперированы из-за развития нежелательных явлений III ст. Эти данные также

Таблица 9. Сравнительная характеристика профиля токсичности в различных режимах химиотерапии

Table 9. Comparative characteristics of the toxicity profile in various chemotherapy regimens

Параметры	Степень	НеоАХТ, n = 54, n (%)	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	p
Анемия	II–III ст.	3 (5,6%)	2 (3,7%)	1
Нейтропения	III–IV ст.	4 (7,4%)	4 (7,4%)	1
Тромбоцитопения	II–III ст.	2 (3,7%)	3 (5,6%)	1
АЛТ/АСТ	II–III ст.	2 (3,7%)	3 (5,6%)	1
Креатинин	I–II ст.	0 (0%)	1 (1,9%)	1
Ладонно-подошвенный синдром	I–II ст.	4 (7,4%)	2 (3,7%)	0,679
Диарея	II–III ст.	4 (7,4)	6 (11,1)	0,614
Тошнота/рвота		4 (7,4)	5 (9,2)	
Периферическая полинейропатия	II–III ст.	2 (3,7%)	10 (18,5%)	0,029
Астения	I–II ст.	7 (13,0)	8 (14,8%)	1

Таблица 10. Редукция дозы химиопрепаратов

Table 10. Reduction of the dose of chemotherapy drugs

Степень редукции доз препаратов	НеоАХТ, n = 54, n (%)	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	p
Редукция на 20%	5 (9,3%)	9 (16,7%)	0,389
Редукция на 50%	1 (1,9%)	1 (1,9%)	

Таблица 11. Завершенность химиотерапевтического этапа лечения

Table 11. Completion of the chemotherapeutic stage of treatment

Курс	НеоАХТ, (n = 54), n	Первичная хирургия, (n = 54), n	p
Полный курс	42	50	0,058
Неполный курс	12	4	

учитывались и при оценке завершенности химиотерапевтического этапа лечения (табл. 11).

Полный курс терапии определялся как проведение 4 курсов терапии по схеме CapOX или 6 курсов по схеме FOLFOX в неоадъювантном режиме, а также, по показаниям, продолжение терапии в адъювантном режиме.

В группе неоадъювантной химиотерапии полный курс лечения удалось завершить у 77,8% пациентов, тогда как в группе первичной хирургии — у 92,6%. Несмотря на тенденцию к более высокой завершённости в группе первичной хирургии, различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,058$). Данные различия

также вызваны тем количеством пациентов, которые не были прооперированы по причине прогрессирования заболевания или токсичности. В нашем исследовании они составили 13% (7 пациентов). Эти данные также необходимо учитывать при отборе пациентов на неоадъювантное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании отмечено, что проведение НеоАХТ у пациентов с опухолью ободочной кишки III стадии не влияло на частоту послеоперационных осложнений хирургического вмешательства, однако следует учитывать тот факт, что у 13% больных оперативное вмешательство выполнено не было — по причине прогрессирования (5%), токсичности III ст. (4%) и смерти от других причин (4%).

Выводы об отсутствии хирургических осложнений между группами подтверждаются аналогичными данными других исследований — Lynch A. и соавт. (2023), FOxTROT [2,15]. Однако, в этих работах не отмечен факт увеличения частоты конверсии между группами, который был выявлен в нашем исследовании. По нашему мнению, частота конверсии повышалась из-за фиброза, возникшего на фоне проведения НеоАХТ, который видели врачи-патоморфологи и интерпретировали как лечебный патоморфоз. Однако следует также отметить и ограничение нашего исследования. Возможно, данная разница была достигнута небольшой выборкой пациентов, что могло быть нивелировано при большей когорте пациентов.

Nerad E. и соавт. (2016) объединили данные 20 исследований, в которых проводилась оценка достоверности КТ при раке ободочной кишки, в частности, была выполнена суммарная оценка чувствительности и специфичности в отношении поражения лимфатических узлов толстой кишки по данным КТ с внутривенным контрастированием. В зависимости от толщины среза (менее 5 мм или ≥ 5 мм) специфичность данного метода варьировала от 78% до 62% соответственно [9]. Данное исследование указывает на низкую точность в обнаружении пораженных лимфоузлов по данным компьютерной томографии.

При использовании в клинической практике системы Node-RADS с оценкой лимфатических узлов от 1–5 баллов, повышается специфичность КТ от 84–100%, на что указывают проведенные исследования [16,17]. Благодаря системе Node-RADS, использованной для оценки регионарных лимфоузлов брюшной полости, в нашу работу были включены пациенты с высокой достоверностью наличия N+. Данный факт был также ранее нами подтвержден анализом, проведенным в нашей клинике, где у пациентов с оценкой 1–2 балла лишь в 10–20% случаев выявлялось поражение лимфатических узлов [14]. Группа больных с оценкой 3 балла являлась пограничной, в ней лишь в 30% случаев выявлялись пораженные лимфоузлы. Однако при сочетании данной оценки с дополнительными факторами неблагоприятного прогноза, таких как признаки инвазии

в смежные органы или низкая степень дифференцировки опухоли, нами было принято решение отнести данную группу к III стадии заболевания с возможным поражением лимфоузлов.

По данным рандомизированного исследования FOxTROT, частота завышения стадии заболевания в контрольной группе по данным КТ встречалась в 25% случаев [2]. В нашем же исследовании завышение стадии по данным КТ в контрольной группе встречалось в 15% благодаря использованию системы Node-RADS от 3–5 баллов. При дополнительном анализе было отмечено, что при включении в исследование пациентов только с оценкой 4–5 баллов завышение стадии могло быть снижено до 8%. Данный факт стоит учитывать при планировании дальнейших исследований, посвященных неоадъювантной химиотерапии рака ободочной кишки.

При сравнении клинической и патоморфологической оценки стадии опухоли после НеоАХТ отмечено значимое увеличение частоты выявления pN0 ($p < 0,001$), снижение частоты выявления лимфоваскулярной инвазии ($p < 0,001$), выраженное уменьшение частоты выявления pT4b ($p = 0,053$), pN2 ($p = 0,06$), однако последние два показателя не достигли статистически значимой разницы. Как следствие, это привело к уменьшению частоты назначения АХТ в группе пациентов после НеоАХТ по сравнению с 6 месяцами лечения больных с первичным хирургическим лечением. Ограничением нашего исследования является небольшая выборка пациентов в каждой группе и отсутствие онкологических результатов, а именно оценка безрецидивной и общей выживаемости на фоне проводимой НеоАХТ. Для получения таких данных целесообразно продолжать рандомизированные исследования.

Несмотря на двухкратное увеличение конверсии хирургического доступа из лапароскопии в лапаротомию на фоне фиброза, а также невыполнение хирургического этапа лечения у 13% пациентов в связи с токсичностью и прогрессированием, отмечаются также и положительные аспекты данного метода лечения. В нашем исследовании отмечено снижение токсичности от оксалиплатина на фоне уменьшения длительности химиотерапевтического этапа лечения, а также возможность оценить регресс опухоли после проведенного лечения. В исследовании FOxTROT указывают на увеличение безрецидивной выживаемости именно у тех пациентов, у которых был зарегистрирован лечебный патоморфоз после НеоАХТ [2]. Также это позволяет в дальнейшем выбирать персонализированный подход для пациентов, кому эта схема лечения не подошла.

К сожалению, большинство исследований, посвященных неоадъювантной химиотерапии, были негативными, во многих из них не было зарегистрировано увеличения безрецидивной и общей выживаемости. Также всегда стоит помнить о пациентах, которым оперативное вмешательство выполнено не будет по причине токсичности или прогрессирования на фоне лечения. Однако нельзя игнорировать тот факт, что при проведении систематического обзора, мета-анализа, объединяющих все проведенные исследования, подтверждается увеличение безрецидивной

и общей выживаемости. Последнее исследование, опубликованное Richard Sassun и соавт. в 2025 г., объединившее только рандомизированные исследования, посвященные неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки, указывают на увеличение безрецидивной выживаемости с 73,7% до 79,2%, $p = 0,003$, а также увеличение общей выживаемости с 77,8% до 81,4% [18].

В настоящее время, ведущие мировые клинические рекомендации, такие как NCCN, ESMO, а также отечественные рекомендации 2021 года по лечению рака ободочной кишки, не рассматривают НеоАХТ как стандарт лечения для данной стадии заболевания [19–21]. Согласно этим рекомендациям, основным методом лечения остаётся хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией.

Тем не менее, растущий объём данных, включая результаты нашего исследования, свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения неoadъювантной

химиотерапии и её возможной интеграции в клинические протоколы лечения больных III стадией рака ободочной кишки.

ВЫВОДЫ

Проведение неoadъювантной химиотерапии не увеличивало частоту осложнений хирургического лечения. Отмечено влияние неoadъювантной химиотерапии на снижение частоты рТ4b, N2, уменьшение частоты выявления лимфоваскулярной инвазии, увеличение рN0. Это привело к уменьшению объема адъювантной химиотерапии у этой группы пациентов по сравнению с группой первичного хирургического лечения. При планировании исследований по применению неoadъювантной химиотерапии целесообразно включать в них пациентов с регионарными лимфоузлами 4–5 баллов по Node-RADS.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bregni G., Rebutuzzi S.E., Sobrero A. The optimal duration of adjuvant therapy for stage iii colon cancer: the European perspective. *Curr Treat Options in Oncol* 2019;20 (1). <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0600-2>
2. Morton D., Seymour M., Magill L., et al. preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541–1552. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00046>
3. Hu H., Huang M., Li, Yu., et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2022;40:16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3500
4. Yang L., Ma W., Wang M., et al. Efficacy of intestinal obstruction stent combined with laparoscopic surgery and neoadjuvant chemotherapy in patients with obstructive colorectal cancer. *Oncol Lett* 2019;18(2):1931–1937. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10525>
5. Wei S., Xi J., Cao S., et al. Laparoscopic radical resection combined with neoadjuvant chemotherapy in treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and postoperative complications. *Am J Transl Res* 2021;13(12):13974–13980
6. Davey M.G., Amir A.H., Ryan O.K., et al. Evaluating the oncological safety of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials and propensity-matched studies. *Int J Colorectal Dis* 2023;38(1):193. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04482-x>
7. Karoui M., Rullier A., Piessen G., et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase ii multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 2020;271(4):637–645. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003454>
8. García del Álamo Hernández Y., Cano-Valderrama Ó., Cerdán-Santacruz C., et al. Diagnostic accuracy of abdominal ct for locally advanced colon tumors: can we really entrust certain decisions to the reliability of CT? *J Clin Med* 2023;12(21):6764. <https://doi.org/10.3390/jcm12216764>
9. Nerad E., Lahaye M.J., Maas M., et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2016;207(5):984–995. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15785>
10. Meyer H.J., Schnarkowski B., Pappisch J., et al. CT texture analysis and node-RADS CT score of mediastinal lymph nodes — diagnostic performance in lung cancer patients. *Cancer Imaging* 2022;22(1):75. <https://doi.org/10.1186/s40644-022-00506-x>
11. Leonardo C., Flammia R.S., Lucciola S., et al. Performance of Node- RADS scoring system for a standardized assessment of regional lymph nodes in bladder cancer patients. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):580. <https://doi.org/10.3390/cancers15030580>
12. Lucciola S., Pisciotto M.L., Frisenda M., et al. Predictive role of Node- RADS score in patients with prostate cancer candidates for radical prostatectomy with extended lymph node dissection: comparative analysis with validated nomograms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(2):379–387. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00564-z>
13. Loch F.N., Beyer K., Kreis M.E., et al. Diagnostic performance of Node Reporting and Data System (Node-RADS) for regional lymph node staging of gastric cancer by CT. *Eur Radiol* 2024;34(5):3183–3193. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10352-5>

14. Горшкова М.А., Семёнов Н.Н., Данилов М.А. и соавт. Применение системы Node-RADS для оценки регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии при раке ободочной кишки. Злокачественные опухоли 2024;14(3):40–48. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-024>.
Gorshkova M.A., Semenov N.N., Danilov M.A., Vasnev O.S., Kulezneva Yu.V., Lesko K.A., Prosikov V.A. Application of the Node-RADS system for evaluation of regional lymph nodes based on computed tomography data in colon cancer patients. Malignant tumours. 2024;14(3):40–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-024>
15. Lynch A., Arean-Sanz R., Ore A., et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer on postoperative complications. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408(1):365. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-03094-x>
16. Maggialelli N., Greco C.N., Lucarelli N.M., et al. Applications of new radiological scores: the Node-RADS in colon cancer staging [published correction appears in *Radiol Med* 2024;129(3):524. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01755-x>. *Radiol Med* 2023;128(11):1287–1295. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01703-9>
17. Zhong J., Mao S., Chen H., et al. Node-RADS: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance, category-wise malignancy rates, and inter-observer reliability. *Eur Radiol* 2025;35(5):2723–2735. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11160-1>
18. Sassun R., Sileo A., Ng J.C., et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy versus upfront surgery in locally advanced colon cancer: a systematic review, meta-analysis, and sequential analysis. *Ann Surg Oncol* 2025. <https://doi.org/10.1245/s10434-025-17640-y>
19. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M., et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(10):1139–1167. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>
20. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291–1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
21. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки, 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>.
Clinical Guidelines. Malignant neoplasm of the colon, 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines> (In Russ.).

ВКЛАД АВТОРОВ

- М.А. Данилова:** разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, внесение информации о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты;
- Н.Н. Семенов, М.А. Данилов:** разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, редактирование текста статьи;
- А.В. Леонтьев, П.С. Феоктистова:** разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, редактирование текста статьи, внесение информации о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты;
- Г.Г. Саакян, В.А. Алиев:** набор клинических данных;
- В.В. Цвиркун:** разработка концепции исследования, проведение экспертной оценки рукописи, выявление ряда методологических и стилистических неточностей, утверждение финального варианта текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

- Данилова Маргарита Алексеевна**
<https://orcid.org/0009-0002-1492-2164>
- Семёнов Николай Николаевич**
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>
- Данилов Михаил Александрович**
<https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- M. A. Danilova:** development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the article text, entering information about their patients into individual registration cards;
- N. N. Semenov, M. A. Danilov:** development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, editing the article text;
- A. V. Leontyev, P. S. Feoktistova:** development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, editing the article text, entering information about their patients into individual registration cards;
- G. G. Saakyan, V. A. Aliyev:** collection of clinical data;
- V. V. Tsvirkun:** development of the study concept, expert evaluation of the manuscript, identification of a number of methodological and stylistic inaccuracies, approval of the final version of the article text.

ORCID OF AUTHORS

- Danilova Margarita Alekseevna**
<https://orcid.org/0009-0002-1492-2164>
- Semenov Nikolai Nikolaevich**
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>
- Danilov Mikhail Aleksandrovich**
<https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>

Леонтьев Александр Владимирович
<https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>
Саакян Георгий Германович
<https://orcid.org/0000-0001-5436-3630>
Алиев Вячеслав Афандиевич
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
Феоктистова Полина Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
Цвиркун Виктор Викторович
<https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» от 10.10.2022 г, выписка № 11. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на публикацию медицинской информации.

Статья поступила в редакцию журнала 08.04.2025, принята к публикации 24.07.2025

Leontev Aleksandr Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>
Saakyan Georgii Germanovich
<https://orcid.org/0000-0001-5436-3630>
Aliev Vyacheslav Afandievich
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
Feoktistova Polina Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
Tsvirkun Viktor Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Compliance with ethical principles. The study was approved at a meeting of the local ethics committee of the A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department on 10.10.2022, extract No. 11. Approval and the protocol procedure were obtained according to the principles of the Helsinki Convention.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

All patients signed informed voluntary consent for the publication of medical information.

Received 08 April 2025.

Accepted for publication 24 July 2025