

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-3s1-15-22

**Цитирование:** Федягин М.Ю. Адъювантная терапия больных раком толстой кишки II стадии — трудное решение для химиотерапевта. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:15–22

## АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ II СТАДИИ — ТРУДНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПЕВТА

М.Ю. Федягин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Для корреспонденции: fedianin@yandex.ru

**Резюме:** Несмотря на достижения хирургии и адъювантной химиотерапии показатели 5-летней общей выживаемости пациентов с резектабельными стадиями рака толстой кишки остаются на уровне 60%. И наиболее сложная в плане необходимости выбора адъювантной химиотерапии является II стадия заболевания. Поэтому изучение факторов, ассоциированных с прогнозом болезни, именно при II стадии рака толстой кишки, является актуальной задачей. За последние несколько лет выявлены новые прогностические факторы, получены данные о роли циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови при II стадии колоректального рака, представлены новые данные о возможности сокращения длительности адъювантной химиотерапии. Все это определило необходимость пересмотреть алгоритм выбора послеоперационного лечения при II стадии заболевания. Именно этому вопросу и посвящена настоящая статья.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, II стадия, адъювантная химиотерапия; рекомендации.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак толстой кишки занимает третье место по заболеваемости и второе по смертности среди онкологической патологии в мире [1]. Несмотря на достижения хирургии и адъювантной химиотерапии показатели 5-летней общей выживаемости остаются на уровне 60% [2]. И хотя патоморфологическое стадирование остаётся золотым стандартом по прогнозированию течения заболевания, пациенты в пределах одной стадии могут различаться значимо по прогнозу. Так анализ базы данных программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) США показал, что прогноз для пациентов со стадией T4N0M0 аналогичен пациентам со стадией T1-3N1M0, а со стадией T4bN0M0 — T3N2M0 [3]. Выделение факторов риска прогрессирования при II стадии заболевания позволило повысить эффективность адъювантной химиотерапии по результатам рандомизированных исследований. Но даже в этой группе, изучив данные популяционных исследований, четкого выигрыша от проведения профилактического лечения не наблюдается (ОР 1,03, 95% ДИ 0,94–1,13) [4]. Поэтому изучение факторов, ассоциированных с прогнозом болезни при ранних стадиях рака толстой кишки, и оптимизация назначения режимов химиотерапии в послеоперационном периоде по-прежнему является актуальной задачей. Именно этому вопросу и посвящен настоящий обзор литературы.

### КЛИНИЧЕСКИЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ II СТАДИИ БОЛЕЗНИ

#### Фторпиримидины

В 1999 году были опубликованы результаты совокупного анализа 5 рандомизированных исследований по применению адъювантной химиотерапии — лейковорина и фторурацила при раке толстой кишки — IMPACT B2 (International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials), который включил данные 841 пациента со II стадией. Отмечено статистически незначимое увеличение безсобытийной выживаемости в группе адъювантной химиотерапии — 76% против 73% в группе наблюдения; показатели пятилетней общей выживаемости также не различались — 82% и 80% соответственно ( $p=0,57$ ) [5].

В 2004 году данная группа обновила результаты, включив данные уже 7 исследований (число больных со II–III стадией составило 3302). В группе со II стадией болезни ( $n=1440$ ) было отмечено статистически значимое улучшение показателей выживаемости без признаков болезни, в группе адъювантной химиотерапии — 76% против 72% ( $p=0,049$ ). Однако показатели 5-летней общей выживаемости статистически не различались: 81% против 76% ( $p=0,113$ ) [6].

В этом же году группа исследователей из Канады представила результаты подгруппового анализа эффективности адъювантной химиотерапии с включением фторурацила при II стадии рака толстой кишки 37 исследований и 11 ме-

та-анализов ( $n=4187$ ) (Cancer Care Ontario Program). Авторы работы выявили улучшение 5-летней выживаемости без признаков болезни на 5% в пользу адъювантной химиотерапии (статистическая значимость не представлена), но снова без улучшения показателей общей выживаемости (OP 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01,  $p=0,07$ ) [7].

В 2007 году опубликовали результаты исследования QUASAR, целью которого было изучение эффективности адъювантного назначения лейковорина и фторурацила именно у пациентов со II стадией болезни. Было рандомизировано 3239 пациентов (71% — рак ободочной кишки и 29% — рак прямой кишки). Несмотря на определенный критерий включения в исследование было включено 8% больных с III стадией и 0,5% с I стадией болезни. Только 58% больных получили запланированное лечение. Отмечено значимое снижение относительного риска случаев прогрессирования (OP 0,78,  $p=0,001$ ) и относительного риска случаев смерти от рака толстой кишки (OP 0,81,  $p=0,01$ ). В группе пациентов именно со II стадией относительный риск прогрессирования составил OP 0,78,  $p=0,004$ . Однако абсолютный выигрыш в показателях 5-летней общей выживаемости находился на уровне всего 3,6% (95% ДИ 1,0–6,0). Авторы исследования не проводили под анализ по эффективности терапии среди пациентов с высоким риском прогрессирования. Однако посчитали, что показатели пятилетнего риска смерти в группе без адъювантной химиотерапии с и без факторов риска составили 30% и 20%, соответственно. Основываясь на этих данных, исследователи предположили, что абсолютный выигрыш в общей выживаемости составит 5,4% и 3,6% в группах с и без факторов риска прогрессирования, при проведении химиотерапии [8]. Возможно, такой выигрыш обусловлен неправильным стадированием заболевания в ранних исследованиях, и такая миграция стадии определила ложноположительный эффект адъювантной химиотерапии при II стадии болезни. Это доказывается увеличением изученных лимфоузлов со временем. [9].

В исследовании SACURA авторов из Японии 1982 больных раком толстой кишки II стадии (IIA — 84%, IIB — 13%, IIC — 3%) после хирургического лечения были рандомизированы на 2 группы: наблюдение или год приема UFT (500 мг или 600 мг в сутки в зависимости от площади поверхности тела 1–5 дней 1 неделя перерыв — до 1 года приема). Авторы исследования планировали снизить риск прогрессирования заболевания на 27,1%, при  $\alpha$  0,05,  $\beta$  0,1. При медиане наблюдения 69,5 месяцев, 5-летний показатель выживаемости без признаков болезни составил 78,4% в группе наблюдения и 80,2% в группе UFT (OP 0,91, 95% ДИ 0,75–1,1,  $p=0,31$ ). У 9% больных развились вторые опухоли, что составило 40,7% всех событий выживаемости без признаков болезни. Тем не менее, безрецидивная и общая выживаемость также не различались между группами: OP 0,82, 95% ДИ 0,65–1,04 и OP 0,93, 95% ДИ 0,66–1,31, соответственно. Интересно, что в группе с факторами риска проведение адъювантного лечения UFT также оказалось

неэффективным. Даже наоборот UFT был эффективнее в группе с T3 и без венозной инвазии [10].

В 2004 году рекомендации ASCO предложили, основываясь на различных поданализах, проспективных и ретроспективных исследованиях, а в первую очередь рекомендациях Американского общества патологов от 1999 года, рассматривать следующие факторы риска прогрессирования болезни при II стадии для назначения адъювантно химиотерапии: изучение менее 13 лимфоузлов, непроходимость или перфорация стенки кишки в месте локализации опухоли, низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия. Дополнительно в рекомендациях патологов отмечено прогностическое значение уровня РЭА перед операций более 5 нг/мл, T4, R1 резекция. [11]. При этом создатели рекомендаций подчеркнули, что эти факторы являются прогностическими, а их предикторное значение в отношении эффективности адъювантной химиотерапии проспективно не изучалось [12].

### Исследования с оксалиплатином

Было проведено ряд рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности добавления оксалиплатина ко фторпиримидинам в адъювантном режиме лечения рака толстой кишки [13–15]. Применялись режимы: FLOX, FOLFOX, CAPOX. В исследования MOSAIC и NSABP C-07 включали пациентов со II и III стадией. В исследование XELOXA — только с III стадией. В общей группе больных (II и III стадии суммарно) исследования MOSAIC, 6 месяцев адъювантной терапии по схеме FOLFOX, или FLOX в исследовании NSABP C-07 значимо улучшало и выживаемость без признаков болезни и общую выживаемость в сравнении с комбинацией фторурацила и лейковорина. Однако при под анализе в исследовании MOSAIC данный выигрыш был ограничен пациентами только с III стадией болезни, а при II стадии только в группе с факторами риска удалось увеличить выживаемость без признаков болезни (OP 0,72, 95% ДИ 0,51–1,01), время до рецидива (OP 0,62, 95% ДИ 0,41–0,92), но не общую выживаемость (OP 0,91, 95% ДИ 0,61–1,36) [16]. По обновленным данным 2015 года, показатели 10-летней общей выживаемости среди пациентов со II стадией составили 79,5% в группе LV5FU2 и 78,4% в группе FOLFOX (OP 1,0,  $p=0,98$ ); в группе высокого риска — 71,7% и 75,4%, соответственно (OP 0,895, 95% ДИ 0,606–1,323,  $p=0,578$ ). Возможно не хватило мощности исследования чтобы доказать абсолютный выигрыш в 3,7%. Авторы отметили улучшение показателей выживаемости без признаков болезни и общей выживаемости независимо от статуса микросателлитной нестабильности и мутационного статуса гена BRAF в опухоли, но во всей группе пациентов, без разделения в зависимости от стадии болезни [17]. В исследовании NSABP C-07 в группе со II стадией также не отмечено улучшения от добавления к струйному введению лейковорина и фторурацила оксалиплатина, ни в общей выживаемости (OP 1,04, 95%

ДИ 0,72–1,5,  $p=0,84$ ), ни в выживаемости без признаков болезни (ОР 0,94, 95% ДИ 0,7–1,26,  $p=0,67$ ) [14].

Рассматривая различия в токсичности, стоит отметить, что добавление оксалиплатина, в первую очередь, приводит к развитию нейропатии. По результатам исследования MOSAIC 3 степень нейротоксичности отмечена у 12%, в исследовании NSABP C-07–2–4 степень — у 30,4%. Также увеличивается частота тошноты, рвоты и диареи. Нужно понимать, что сочетание оксалиплатина и болюсного введения фторурацила и лейковорина в режиме FLOX (исследование NSABP C-07) определяет развитие относительно большего числа энтеропатий [18].

Таким образом, до настоящего времени адьювантная химиотерапия при II стадии болезни, была ограничена пациентами с факторами риска прогрессирования и включала монотерапию фторпиримидинами в течение 6 месяцев. При этом, предполагалось к применению или инфузионные формы фторурацила в модифицированном режиме De Gramont или пероральные формы фторпиримидинов, что было менее токсично, в сравнении с болюсным введением лейковорина и фторурацила [19–22].

### Длительность адьювантной химиотерапии

В 2019 году был представлен совокупный анализ по сравнению длительности адьювантной химиотерапии в течение 3 и 6 месяцев терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов при осложненной II стадии рака толстой кишки программы IDEA. В качестве примера остановимся подробнее на одной из работ, входящих в программу IDEA — исследование HORG. Из 1121 пациентов, включенных в исследование, 413 больных были со II осложненной стадией заболевания. В качестве факторов риска выступали

показатель T4, недифференцированные опухоли, операция на фоне непроходимости и/или перфорации, опухолевая инвазия экстрамуральных сосудов. При медиане наблюдения 67 месяцев, для II осложненной стадии при режиме FOLFOX4, 3-летняя выживаемость без признаков болезни составила 76,7% в группе 3 месяцев лечения и 79,3% в группе 6 месяцев (ОР 1,21; 95% ДИ 0,54–2,70,  $p = 0,641$ ). Для режима CAPOX — 85,4% в группе 3 месяцев против 83,8% в группе 6 месяцев (ОР 0,99; 95% ДИ 0,59–1,67,  $p = 0,968$ ). Авторы исследования подчеркнули, что не было запланировано в данной подгруппе сравнения режимов FOLFOX и CAPOX, так как подгруппы были не сопоставимы по прогностическим факторам. Частота токсических реакций 3–4 степени в группе 3-х месяцев терапии составила 20% против 32% в группе 6 месяцев. Пятилетние показатели выживаемости без признаков болезни также не различались между группами с различной длительностью адьювантного лечения [23]. В таблице 1 представлена характеристика всех 4 исследований, вошедших в программу IDEA.

Исследователи программы IDEA создали статистическую гипотезу по подтверждению не меньшей эффективности 3 месяцев терапии 6 месяцем терапии комбинацией фторпиримидинов и оксалиплатина при II стадии болезни с факторами риска. Принимая во внимание, что в исследовании MOSAIC инфузия лейковорина и фторурацила определила показатели 5-ти летней выживаемости без признаков болезни в группе II стадии с факторами риска на уровне 74,6%, а в группе FOLFOX — 82,3%, клинически значимым могла быть признана верхняя граница 95% доверительного интервала к отношению риска прогрессирования на уровне 1,2 для доказательства неменьшей эффективности 3 месяцев терапии 6 месяцем терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов. Это определяет, возможность сни-

**Таблица 1.** Характеристика исследований, вошедших в программу IDEA при II стадии рака толстой кишки.

Фактор	TOSCA	SCOT	HORG	ACHIEVE2
Страна	Италия	Великобритания, Австралия, Испания, Дания, Швеция	Греция	Япония
n	1268	1078	413	514
Возраст (медиана)	63	63	65	66
Режим	CAPOX/FOLFOX4	CAPOX/mFOLFOX6	CAPOX/FOLFOX4	CAPOX/mFOLFOX6
CAPOX	39%	73%	77%	84%
Мужской пол	55%	59%	55%	57%
T4NOM0	24%	50%	14%	26%
Низкая дифференцировка	39%	22%	57%	12%
Недостаточное количество лимфоузлов в препарате	26%	10%	30%	13%
Лимфоваскулярная/сосудистая/периневральная инвазия	-	57,5%	55,2%	87%
Непроходимость	-	17%	9,9%	19%
Перфорация	-	17%	7,3%	6%
Медиана наблюдения, мес.	61,5	60,9	69,2	36,1

**Обзоры и аналитика**

жения показателя 5-летней выживаемости без признаков болезни лишь на 3,1%, то есть в группе 6 месяцев ожидаемая выживаемость составит 82,3%, а в группе 3 месяцев — 79,2%. При показателях  $\alpha=0,1$  и  $\beta=0,2$ , необходимо было зарегистрировать как минимум 542 события прогрессирования или смерти. В качестве факторов неблагоприятного прогноза расценивались: T4, количество изученных лимфоузлов менее 10–12, операция на фоне непроходимости или перфорации, периневральная, венозная или лимфоваскулярная инвазия, низкая степень дифференцировки. Объединение данных 4 исследований (HORG, ACHIEVE2, SCOT, TOSCA) в рамках проекта IDEA позволило включить в анализ 3273 пациента со II стадией с факторами риска: 619 больным проведена терапия 3 месяцев FOLFOX; 1020–3 месяца CAPOX; 635–6 месяцев FOLFOX; 999–6 месяцев CAPOX. Зарегистрировано 553 события. В группе 3 месяцев терапии частота развития нежелательных явлений 3–5 степени составила 26%, а в группе 6 месяцев — 40%. На всей группе пациентов не показана неменьшая эффективность 3 месяцев

терапии 6 месяцам терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов: ОР 1,17, 95% ДИ 1,05–1,31 (должно быть не более 1,2),  $r$  (для неменьшей эффективности) = 0,3851 (5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 80,7% против 83,9%, соответственно.). При этом не удалось найти клинических факторов, ассоциированы с неменьшей эффективностью 3 месяцев терапии — независимо от показателя T (T4 против T3), ни для числа изученных лимфоузлов. Однако, при разделении пациентов на группы в зависимости от химиотерапевтического режима (FOLFOX или CAPOX), отмечено, что среди пациентов, которым проводилось лечение по схеме CAPOX, 3 месяца терапии были не менее эффективным подходом в сравнении с 6 месяцами лечения: 5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 81,7% против 82%, соответственно. В группе же пациентов, которым проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX, данный показатель составил 79,2% против 86,5%, соответственно [24]. Индивидуальные данные по показате-

**Таблица 2.** Показатели выживаемости в исследованиях, вошедших в программу IDEA при II стадии рака толстой кишки.

Фактор	TOSCA	SCOT	HORG	ACHIEVE2
<b>3-летняя ВБПБ*</b>				
3-месяца терапии	85,5%	84,3%	83,4%	88,2%
6-месяцев терапии	91,2%	86,1%	82,7%	87,9%
ОР (95% ДИ)*	1,41 (1,05–1,89)	0,949 (0,73–1,223)	1,05 (0,68–1,63)	1,12 (0,8–1,57)
Вся группа				
<b>3-летняя ВБПБ* (FOLFOX)</b>	—	84,1% 87,2% 1,059 (0,638–1,757)	76,7% 79,3% 1,21 (0,54–2,7)	88,6% 85,7% 0,85 (0,36–2,0)
<b>3-летняя ВБПБ* (CAPOX)</b>	—	84,3% 85,7% 0,923 (0,68–1,254)	85,4% 83,8% 0,99 (0,59–1,67)	88,2% 88,4% 1,13 (0,79–1,62)
<b>3-летняя ВБПБ* (T4N0M0)</b>	—	—	—	76,2% 79,7% 1,28 (0,84–1,95)
<b>3-летняя ВБПБ* (T3N0M0)</b>	—	—	—	95% 92,5% 0,83 (0,48–1,44)
<b>5-летняя выживаемость</b>	OB*	OB*	ВБПБ*	—
3-месяца терапии	89,4%	88,7%	80,5%	
6-месяцев терапии	92,8%	89,2%	81%	
ОР (95% ДИ)*	—	0,912 (0,656–1,266)	—	
Вся группа				
<b>5-летняя выживаемость (CAPOX)</b>	—	OB*	ВБПБ*	—
3-месяца терапии		89,2%	81,7%	
6-месяцев терапии		89%	82,4%	
ОР (95% ДИ)*		0,894 (0,61–1,31)	—	
<b>5-летняя выживаемость (FOLFOX)</b>	—	OB*	ВБПБ*	—
3-месяца терапии		87,7%	76,7%	
6-месяцев терапии		89,8%	77%	
ОР (95% ДИ)*		1,011 (0,534–1,911)	-	

\* ВБПБ — выживаемость без признаков болезни;  
ОР — отношение рисков прогрессирования;

ДИ — доверительный интервал;  
OB — общая выживаемость

лям выживаемости в исследованиях, вошедших в программу IDEA представлены в таблице 2.

Таким образом, хотя добавление оксалиплатина к фторпиримидинам не приводило к значимому улучшению показателей общей выживаемости при терапии в течение 6 месяцев. Тем не менее, возможно рекомендовать применение не только 6 месяцев монотерапии фторпиримидинами, но и 3х месяцев терапии режимом CAPOX при II стадии рака толстой кишки с факторами риска. Тем более, что токсичность 3–4 степени при 3х месяцах терапии режимом XELOX составила всего 26% [24], а при 6 месяцах терапии капецитабином — более 25%, при 6 месяцах терапии режимом Meyo — более 40% (по результатам исследования X-ACT) [19], при комбинации de Gramont — 11,1% [25]. Однако, выигрыш от адьювантной химиотерапии даже в этой группе пациентов очень умеренный, что диктует необходимость поиска предикторных маркеров эффективности послеоперационного лечения.

В ретроспективной работе, выполненной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина при анализе эффективности адьювантной химиотерапии среди 445 пациентов со II стадией рака толстой кишки выявлена зависимость между числом факторов риска и эффективностью послеоперационного режима лечения. При 2 и более факторах риска 5-ти летние показатели общей выживаемости составили: в группе с оксалиплатином и фторпиримидинами — 87%, в группе с наблюдением — 76%, в группе монотерапии фторпиримидинами только 65% [26].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ II СТАДИИ

### Микросателлитная нестабильность

Опухоли с микросателлитной нестабильностью из-за своих особенностей канцерогенеза, фенотипических свойств, необходимо выделять в отдельную группу. В первую очередь определение микросателлитной нестабильности показано при подозрении на синдром Линча, у пациентов со II стадией болезни, в качестве предиктора эффективности анти-PD-1 антител при метастатической болезни, а также при свойственных для микросателлитной нестабильности клинико-патологических характеристиках (проксимальная локализация первичной опухоли, муцинозный гистотип, низкодифференцированные опухоли, лимфоцитарная инфильтрация опухоли). Микросателлитная нестабильность является отражением нарушений в системе reparacji неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system — MMR), ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК [27]. Для определения уровня микросателлитной нестабильности наиболее часто применяются полимеразная цепная реакции, иммуногистохимический метод, секвенирование следующего поколения.

При II стадии рака толстой кишки микросателлитная нестабильность выявляется в 22% случаях, при III стадии — в 12%, при IV — в 2% случаях [28]. Эти данные доказывают, что опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности не склонны к метастазированию и имеют благоприятный прогноз. Так же в большинстве ретроспективных исследований высокий уровень микросателлитной нестабильности ассоциирован с более высокими показателями выживаемости при раке толстой кишки ранних стадий [29, 30]. Эти находки были подтверждены результатами мета-анализа 32 исследований, доказавших прогностическое значение уровня микросателлитной нестабильности у 7642 больных [31]. При этом в исследовании PETACC-3 данное прогностическое значение было выше у больных со II стадией, чем с III стадией заболевания [32]. А при многофакторном анализе признаков, влияющих на риск развития рецидива, в исследовании QUASAR, только отсутствие микросателлитной нестабильности и показатель T4 имели независимое негативное прогностическое значение [33].

Оказалось, что пациенты с микросателлитной нестабильностью не имеют преимуществ от терапии 5-фторурацилом, по сравнению с пациентами с микросателлитной стабильностью [34]. В метаанализе 2010 года, включившим данные по 3690 больным раком толстой кишки (810 — со II стадией, 2444 — с III стадией болезни), выделено 454 случая микросателлитной нестабильности [35]. Из всех больных 39% проводилась адьювантная химиотерапия 5-фторурацилом. У пациентов с микросателлитной нестабильностью в опухоли не отмечено выигрыша от назначения адьювантной химиотерапии. Тогда, как у пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями применение 5-FU в адьювантном режиме привело к статистически значимому увеличению выживаемости. В другом метаанализе, включившем данные 7 исследований (2863 больных), выявлено 396 случаев микросателлитно-нестабильных опухолей. Только пациенты с микросателлитной стабильностью имели более продолжительную общую выживаемость при назначении 5-FU ( $OP=0,52$ ; 95% ДИ 0,4–0,6,  $p<0,0001$ ) [36]. В тоже время по данным предклинических и клинических исследований, микросателлитная нестабильность не снижает эффективности оксалиплатина [37–39].

Основываясь на выше приведенных фактах, у пациентов со II стадией заболевания, при наличии факторов риска прогрессирования заболевания выбор адьювантной химиотерапии будет определяться наличием микросателлитной нестабильности в опухоли. При pT3N0M0 и микросателлитной нестабильности возможно наблюдение. В случае сочетания с крайне неблагоприятными факторами риска (например «рT4»), или в сочетании с 2 и более факторами риска, необходимо рассматривать назначение комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов (CAPOX) в течение 3х месяцев. Однако окончательные рекомендации должны прийти из планируемых поданализов исследования IDEA, о котором говорилось выше.

**Обзоры и аналитика**
**Таблица 3. Исследования по роли цДНК при II стадии рака толстой кишки**

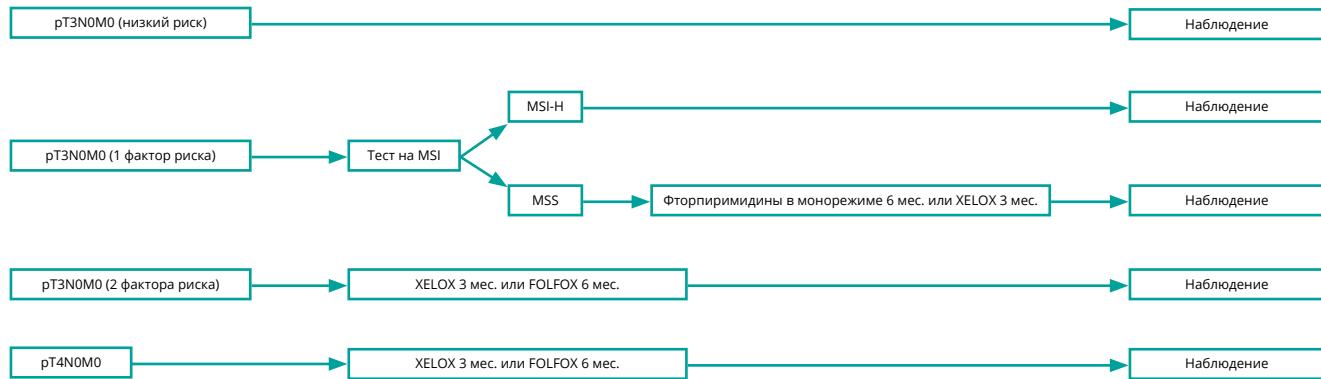
	DYNAMIC II	COBRA NGR-GI005	D IMPROVE-IT	IMPROVE	PEGASUS	REGRUSS
Страна	Австралия	США/Канада	Дания	Дания	Италия	Россия
Статус	Включение	Включение	Включение	Включение	Включение	Завершен набор
Методология	Safe-SeqS	Guardant LUNAR	–	–	Guardant LUNAR	–
Стадия	II	II	II	II	II	II
Интервенция	эскалация	эскалация	нет	нет	нет	нет
Размер выборки	450	1400	64	1800	140	120
Фаза исследования	II	III	II	Наблюдательное	II	II

**Циркулирующая в крови опухоловая ДНК**

Источником циркулирующей в крови опухоловой ДНК (цДНК) являются погибшие клетки опухоли вследствие некроза, фагоцитоза или апоптоза [40]. Основными методами исследования опухоловой цДНК в крови являются определение мутаций и метилирование участков ДНК, свойственных опухолевым клеткам рака толстой кишки в ДНК плазмы крови. Соответственно, было выдвинуто предположение, что если после радикальной операции при ранних стадиях болезни в крови будет выявляться цДНК, у таких пациентов опухоловая ткань еще представлена в организме и она может явиться источником прогрессирования. При проведении проспективных исследований данная теория наиболее ярко подтвердилась именно при II стадии заболевания. Так было проспективно оценено прогностическое значение мутационных изменений опухоловой цДНК, взятой через 4–10 недель после операции у 250 больных раком толстой кишки II стадии. При этом у 175 пациентов удалось взять образцы цДНК еще и через 3 месяца после хирургического лечения. Хотя бы одна мутация была обнаружена у всех больных. У 7 из 9 (77,8%) больных с позитивной цДНК после оперативного лечения развилось прогрессирование заболевания, тогда как в случае отсутствия цДНК в плазме крови после хирургического вмешательства прогрессирование заболевания развилось

лишь у 7 из 103 (6,8%) больных. Данная закономерность выявлялась независимо от степени инвазии опухолью стенки кишки (показатель «T»). При этом у половины из прогрессировавших пациентов опухоловая цДНК выявлялась в процессе наблюдения после операции. Так же наличие опухоловой цДНК было значимо ассоциировано с короткой безрецидивной выживаемостью (ОР 25,7,  $p<0,001$ ). При этом, в группе больных, которым проводилась адъювантная химиотерапия, выживаемость больных позитивных по цДНК в послеоперационном периоде увеличилась, тогда как в группе отрицательных по цДНК не менялась, в сравнении с пациентами, которым адъювантная химиотерапии не проводилась. Авторы работы сделали вывод о возможности оценки уровня опухоловой цДНК в крови пациента в процессе наблюдения за развитием рецидива болезни [41].

В 2019 году доложены предварительные результаты по оценке цДНК с помощью маркеров метилирования генов WIF1 и NPY в популяции больных с III стадией болезни, принимавших участие во французской части программы IDEA (сравнение 3 и 6 месяцев адъювантной химиотерапии). В работу включено 805 пациентов, у 696 (86,46%) цДНК после операции не выявлялась, у 109 (13,54%) тест был положительным. В последней группе превалировали пациенты с молодым возрастом, низкой степенью дифференцировки опухоли, и наличием перфорации. Двухгодичная выживаемость без признаков болезни в группе

**Рисунок 1. Алгоритм выбора адъювантной химиотерапии при II стадии рака толстой кишки.**

## Обзоры и аналитика

цДНК (+) составила 64,12% против 82,39% в группе цДНК (-) (ОР 1,85, 95% ДИ 1,31–2,61,  $p<0,001$ ). Интересно, что именно в группе благоприятного прогноза pT1-3N1M0, проведение 6 месяцев адьювантного лечения положительно сказывалось на выживаемости больных при наличии цДНК в послеоперационном периоде, в сравнении с 3 месяцами терапии комбинацией фторпиримидинов и оксалиплатина ( $p=0,07$ ). В случае цДНК (-), достаточным было проведение всего 3 месяцев адьювантного лечения. В группе неблагоприятного прогноза pT4N1M0 или T1-4N2M0, 6 месяцев терапии было эффективнее независимо от наличия цДНК в плазме крови [42]. Таким образом есть все предпосылки для того, чтобы в будущем произошло внедрение нового маркера на отбор пациентов с ранними стадиями на адьювантное лечение по данным наличия цДНК в плазме крови. В настоящее время проводится как минимум 6 исследований (таблица 3), посвященных оценке прогностической роли или изменению тактики терапии по наличию цДНК в послеоперационном периоде у больных со II стадией рака толстой кишки.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, основываясь на вышеперечисленном, можно представить следующий алгоритм выбора адьювантной химиотерапии при II стадии рака толстой кишки — см.рис. 1.

## ЛИТЕРАТУРА

- <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
- Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, et al. Deprivation and colorectal cancer surgery: longer-term survival inequalities are due to differential postoperative mortality between socioeconomic groups. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2132–9.
- O'Connell JB, Maggard MA and Ko CY: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 96: 1420–1425, 2004.
- O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte LK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Onc*. 2011;29:3381–3388.
- IMPACT B2 Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer: International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 17:1356–1363, 1999.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22:1797–1806, 2004.
- Figueiredo A, Charette ML, Maroun J, et al: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: A systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidencebased care»s gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 22:3395–3407, 2004.
- Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet* 370:2020–2029, 2007.
- Shi Q, Andre T, Grothey A, et al: Comparison of outcomes after fluorouracilbased adjuvant therapy for stages II and III colon cancer between 1978 to 1995 and 1996 to 2007: Evidence of stage migration from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 31:3656–3663, 2013.
- Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, et al. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:54–63.
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al: Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:979–994.
- Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22 (16):3408–19.
- 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):3109–3116.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29 (28):3768e3774.
- Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil /leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: survival follow-up of study NO16 968 (XELOXA). *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl. 4):388.
- Tournigand C, Andre T, Bonneterre F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2012;30 (27): 3353–3360.
- André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33 (35):4176–87.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25 (16): 2198e2204.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
- Lembresky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from NSABP protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059–64.
- Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil is as effective as 6 months of bolus 5 FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;16:1859–65.

**Обзоры и аналитика**

22. Carrato A, Kohne C, Bedenne L, et al. Folinic acid modulated bolus 5 FU or infusional 5 FU adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: preliminary analysis of the PETACC 2 study. *Proc ASCO 2006*;24:18s
23. Sougkakos I, Boukovinas I, Xynogalos S, et al. Three versus six months adjuvant FOLFOX or CAPOX for high risk stage II and stage III colon cancer patients: The efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy (IDEA) project. *J Clin Oncol 37*, 2019 (suppl; abstr 3500).
24. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol 37*, 2019 (suppl; abstr 3501).
25. de Gramont A, Bosset J-F, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: French intergroup study. *J Clin Oncol 15*:808–815, 1997.
26. Федягин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-генетическая платформа лечения больных раком толстой кишки. Диссертация доктора медицинских наук. Москва. 2018.
27. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon//*Science* 1993;260:816–819.
28. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer//*Br J Cancer* 2009;100: 266–73.
29. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, et al. Tumour microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer//*N Engl J Med* 2000;342:69–77.
30. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil based adjuvant chemotherapy for colon cancer//*N Engl J Med* 2003;349:247–57.
31. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol 2005*;23:609–18.
32. Roth AD, Tejpar S, Yan P, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3–EORTC 40 993 — SAKK 60–00 trial. *J Clin Oncol (meeting abstract)* 2009;27:4002.
33. Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: selection of the gene in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol 2009*;25 (15 Suppl): 169s.
34. Jover R, Zapater P, Castells A, et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. *Eur J Cancer 2009*;45:365–73.
35. des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolaset P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur. J. Cancer. 2009*, 45:1890–1896.
36. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur. J. Cancer. 2010*, 46: 2788–2798.
37. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for determination of microsatellite instability in colorectal cancer//*Cancer Res. 1998*;58 (22):5248–57.
38. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: meta-analysis of colorectal cancer survival data//*Eur J Cancer. 2010*;46 (15):2788–98.
39. Des Guets G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis//*Eur J Cancer. 2009*;45 (10):1890–6.
40. Crowley E, Di NF, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol 2013*;10:472–84.
41. Tie J, Wang Y, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in nonmetastatic colorectal cancer (CRC): Potential role as a screening tool. *J Clin Oncol. 2015*;33 (s3):abstr. 518.
42. Taieb J, Taly V, Vernerey D, et al. Analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase III trial: prognostic and predictive value for adjuvant treatment duration. *Annals of Oncology (2019)* 30 (suppl\_5): v851-v934.