

Роль неоадьювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака ободочной кишки у коморбидных пациентов

В.М. Кулушев¹, А.В. Шабунин^{1,3}, З.А. Багателья^{1,3}, Д.Н. Греков^{1,3}, С.С. Лебедев¹,
К.С. Титов^{1,2}, Н.Ю. Соколов¹, М.С. Лебедько¹, А.Ю. Лукин³, А.С. Шаренкова¹

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина
125284, г. Москва, 2-й Боткинский п-д, 5

²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Резюме

Рак ободочной кишки является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. У большинства пациентов выявляется местно-распространенный процесс, что требует тщательного подбора оптимальной тактики ведения. В этой связи в клиническую практику активно внедряется неоадьювантная химиотерапия (НАХТ). Цель исследования – оценить эффективность НАХТ у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки. **Материал и методы.** Исследование носило проспективный рандомизированный характер, в него включено 254 пациента с местно-распространенным раком ободочной кишки (сT4N0M0, сT1-4N1-2M0). У 96,5 % больных выявлялись различные сопутствующие заболевания. В финальный анализ вошло 53 пациента из группы НАХТ + АХТ и 98 пациентов, получающих только АХТ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RStudio (версия 2024.12.1+563) на языке программирования R. **Результаты.** Прогрессирование заболевания значительно чаще отмечалось у пациентов, получающих НАХТ + АХТ по сравнению с пациентами из группы АХТ: 35,3 и 19,6 % соответственно ($p = 0,036$). Помимо этого у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, прогрессирование наступало быстрее, чем у пациентов, получающих только АХТ: медиана времени без прогрессирования составила 10,0 и 12,0 месяцев соответственно ($p = 0,033$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость была меньше в группе НАХТ + АХТ, чем у пациентов, которым на первом этапе выполнялось оперативное лечение с последующей АХТ – 40 и 76 % соответственно ($p = 0,000$). Регрессионный анализ Кокса показал, что использование НАХТ на первом этапе лечения у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки увеличивает риск прогрессирования в 3,912 раза независимо от стадии заболевания (отношение рисков 3,912; 95%-й доверительный интервал 1,859–8,232; $p < 0,001$). **Заключение.** Коморбидным пациентам с местно-распространенным раком ободочной кишки на первом этапе лечения наиболее целесообразно выполнять оперативное вмешательство без предварительного проведения НАХТ, которая ассоциирована с большим риском прогрессирования заболевания независимо от стадии. Полученные результаты могут быть связаны с увеличением времени до операции на фоне выполнения НАХТ, что создает потенциальное временное «окно» для поддержания опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, коморбидность, неоадьювантная химиотерапия, местно-распространенный рак, коморбидные пациенты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Шаренкова А.С., e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Для цитирования. Кулушев В.М., Шабунин А.В., Багателья З.А., Греков Д.Н., Лебедев С.С., Титов К.С., Соколов Н.Ю., Лебедько М.С., Лукин А.Ю., Шаренкова А.С. Роль неоадьювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака ободочной кишки у коморбидных пациентов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):291–300. doi: 10.18699/SSMJ20250527

The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced colon cancer in comorbid patients

V.M. Kulushev¹, A.V. Shabunin^{1,3}, Z.A. Bagatelia^{1,3}, D.N. Grekov^{1,3}, S.S. Lebedev¹, K.S. Titov^{1,2}, N.Yu. Sokolov¹, M.S. Lebedko¹, A.Yu. Lukin³, A.S. Sharenkova¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department
125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 5

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumb
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia
125993, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1

Abstract

Colon cancer is one of the most common cancers in the world. In most patients, a locally advanced process is detected, which requires careful selection of optimal management tactics. In this connection, neoadjuvant chemotherapy (NACHT) is being actively introduced into clinical practice. Aim of the study was to evaluate the effectiveness of NACHT in comorbid patients with locally advanced colon cancer. **Material and methods.** The study was prospective and randomized, it included 254 patients with locally advanced colon cancer (cT4N0M0, cT1-4N1-2M0). Various comorbidities were detected in 96.5 % of patients. The final analysis included 53 patients from the NACHT + ACHT group and 98 patients receiving only ACHT. Statistical data processing was performed using RStudio software (version 2024.12.1+563) in the R programming language. **Results.** Disease progression was significantly more frequent in patients receiving NACHT + ACHT compared to patients in the ACHT group: 35.3 and 19.6 %, respectively ($p = 0.036$). In addition, patients receiving NACHT + ACHT progressed faster than patients receiving ACHT only: the median time without progression was 10.0 and 12.0 months, respectively ($p = 0.033$). The 3-year relapse-free survival rate was lower in the NACHT + ACHT group than in patients who underwent surgery followed by ACHT at the first stage – 40 and 76 %, respectively ($p = 0.000$). Cox regression analysis showed that the use of NACHT at the first stage of treatment in comorbid patients with locally advanced colon cancer increases the risk of progression by 3.912 times, regardless of the stage of the disease (hazard ratio = 3.912; 95 % confidence interval 1.859–8.232; $p < 0.001$). **Conclusions.** For comorbid patients with locally advanced colon cancer, it is most advisable to perform surgery at the first stage of treatment without prior NACHT, which is associated with a higher risk of disease progression regardless of the stage. The obtained results may be related to the increased time to surgery due to the administration of NACHT, which creates a potential temporal "window" for the maintenance of the tumor process.

Key words: colon cancer, comorbidity, neoadjuvant chemotherapy, locally advanced cancer, comorbid patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Sharenkova A.S., e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Citation. Kulushev V.M., Shabunin A.V., Bagatelia Z.A., Grekov D.N., Lebedev S.S., Titov K.S., Sokolov N.Yu., Lebedko M.S., Lukin A.Yu., Sharenkova A.S. The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced colon cancer in comorbid patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):291–300. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250527

Введение

Рак ободочной кишки представляет собой глобальную проблему для здравоохранения всего мира в связи с его высокой распространенностью, в том числе среди лиц молодого возраста. По данным Международного агентства по изучению рака, новообразования ободочной кишки занимают 4-е место в структуре распространенности онкологических заболеваний (5,7 % от всех онкологических заболеваний) и 5-е место в структуре смертности (5,5 % от всех онкологических забо-

леваний) [1]. В Российской Федерации на долю рака ободочной кишки приходится 7,1 % случаев (5-е место). Прирост заболеваемости с 2013 по 2023 г. составил 24,2 % [2]. При этом по данным на 2023 г. только у 16,9 % отмечается I стадия заболевания, в то время как у 56,8 % – II–III стадия, а у 25,4 % – IV стадия [3]. Таким образом, более половины пациентов при выявлении рака ободочной кишки могут иметь местно-распространенный процесс, что требует тщательного подбора наиболее оптимальной тактики ведения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, при резектабельном местно-распространенном раке ободочной кишки при отсутствии абсолютных противопоказаний на первом этапе пациентам рекомендуется проводить хирургическое лечение, а при наличии ряда показаний – адьювантную химиотерапию (АХТ) с целью снижения риска локального рецидивирования, прогрессирования и увеличения общей выживаемости пациентов [4]. В последние годы в клиническую практику активно внедряется неоадьювантная химиотерапия (НАХТ), показавшая эффективность при других новообразованиях желудочно-кишечного тракта – раке прямой кишки, пищевода, желудка [5–8].

Целесообразность использования НАХТ при местно-распространенном раке ободочной кишки все еще остается предметом активного обсуждения. С одной стороны, она может приводить к увеличению частоты достижения отрицательного хирургического края, снижению выявления лимфатических узлов с метастазами, контролю системного метастазирования [9–12]. Так, исследования FoxTROT и PRODIGE22 продемонстрировали, что НАХТ с использованием режимов FOLFOX или CAPOX способствуют уменьшению стадии заболевания, увеличению R0-резекций [13]. С другой стороны, НАХТ в случае плохого ответа может поддерживать дальнейший опухолевых рост с возникновением осложнений в виде обструкции и перфораций, требующих экстренного оперативного лечения. Помимо этого, не исключается отдаленное метастазирование первичной опухоли в процессе проведения НАХТ, которая сама по себе увеличивает время до выполнения операции [14].

Ряд исследований показывает преимущества НАХТ [13, 15, 16], однако эффективность в отношении выживаемости все еще остаются не до конца понятной в связи с гетерогенностью представленных данных. Отдельного внимания заслуживает изучение применения НАХТ у коморбидных пациентов. Наличие сопутствующих заболеваний может ограничивать использование АХТ в связи с высоким риском их декомпенсации [17, 18], которая приводит к невозможности выполнения или отсрочке оперативного вмешательства для коррекции соматического статуса, что создаст временное «окно» для прогрессирования опухолевого процесса [19].

В марте 2023 г. опубликован протокол международного исследования III фазы FoxTROT2 и FoxTROT3, сосредоточенный на оценке эффективности НАХТ у пожилых коморбидных пациентов для дальнейшего подбора персонализированного лечения с учетом соматического

статуса [20, 21]. Однако результаты данного исследования все еще не представлены. Таким образом, еще раз подчеркивается актуальность и необходимость подбора наиболее эффективных и безопасных методов лечения для коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности НАХТ у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Материал и методы

Исследование носило проспективный рандомизированный характер, в него включено 254 пациента с местно-распространенным раком ободочной кишки (cT4N0M0, cT1-4N1-2M0). У 66,1 % пациентов отмечалась II стадия заболевания, у 33,9 % – III стадия. У 96,5 % пациентов выявлялись различные сопутствующие заболевания: 2 и более – в 85 % случаев, 3 и более – в 70 %, 4 и более – в 49 %. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями оказались артериальная гипертония (68,9 %), ожирение (61,0 %), анемия (50,0 %), гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (32,3 %), ИБС (30,3 %).

На дооперационном этапе выполнялась рандомизация пациентов в соотношении 3 к 1 для выбора первого этапа лечения (оперативное лечение или назначение НАХТ в рамках первого этапа). Из 254 прооперированных 60 человек на первом этапе получали НАХТ, в то время как 194 пациента – оперативное лечение без НАХТ. После операции по показаниям назначалась АХТ. Из 60 больных, получавших НАХТ, 53 пациентам в послеоперационном периоде выполнялась АХТ (7 человек не имели показаний или отказались от проведения АХТ и были исключены из дальнейшего анализа). Из 194 пациентов, прооперированных на первом этапе, 98 получили АХТ (96 человек не имели показаний или отказались от проведения АХТ и были исключены из дальнейшего анализа). Схема исключения пациентов показана на рис. 1. В финальный анализ вошли 53 больных из группы НАХТ + АХТ и 98 пациентов из группы только АХТ (см. рис. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RStudio (версия 2024.12.1+563) на языке программирования R. При проверке нормальности распределения количественных переменных с использованием критерия Колмогорова – Смирнова распределение переменных оказалось отличным от нормального. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей (Me

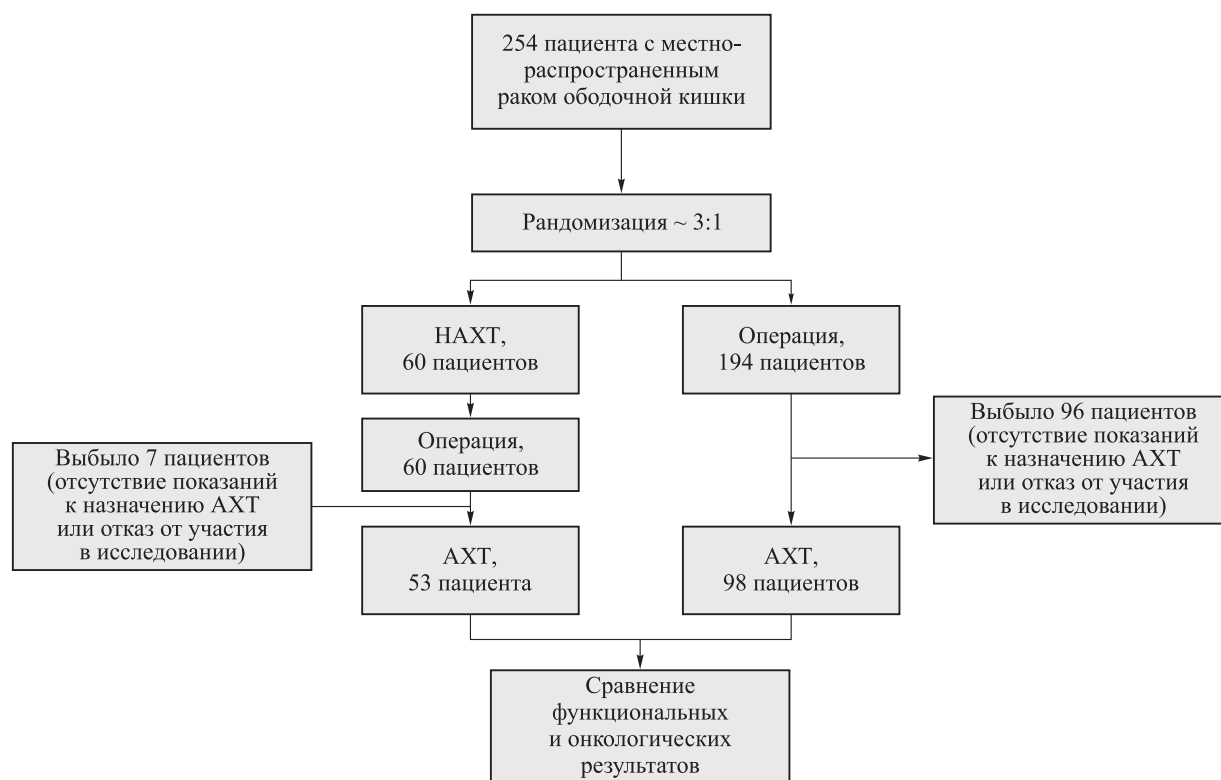


Рис. 1. Схема отбора пациентов для сравнительной оценки эффективности лечения пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки из группы комбинированной ХТ (НАХТ + АХТ) и только АХТ

Fig. 1. Patient selection scheme for comparative evaluation of the treatment efficacy of patients with locally advanced colon cancer in the combined neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group and adjuvant chemotherapy alone

[Q1; Q3]), их сравнение в двух независимых выборках выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) и частотных характеристик (%), их сравнение проводилось при помощи критериев χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. В ходе проведения сравнительных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки безрецидивной выживаемости в зависимости от ряда факторов проводился анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Майера и расчетом апостериорного критерия Манталя – Кокса. Для оценки влияния факторов на риск прогрессии рака ободочной кишки применялся регрессионный анализ Кокса с построением моделей пропорциональных рисков.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки, получающих разные режимы химиотерапии, показана в табл. 1. Оказалось, что, несмотря на проведение рандомизации, пациенты из группы комбинированной НАХТ + АХТ статистиче-

ски значимо чаще имеют III стадию заболевания, чем получающие только АХТ. Информация о прогрессировании была доступна для 97 пациентов из группы АХТ и для 51 пациента из группы НАХТ + АХТ, оно значительно чаще отмечалось у пациентов, получающих НАХТ + АХТ (см. табл. 1). Помимо этого, у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, быстрее наступало прогрессирование.

Поскольку в группу пациентов, получающих НАХТ + АХТ, попало больше больных с III стадией заболевания, чем в группу получающих только АХТ, что могло повлиять на онкологические результаты лечения, мы выполнили отдельный сравнительный анализ для каждой стадии по отдельности (табл. 2). Для пациентов со II стадией местно-распространенного рака ободочной кишки прогрессирование в двух группах оказалось сопоставимо, однако ВБП отличалось: как и в случае общей выборки пациентов, прогрессирование заболевания у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, наступало быстрее. Для пациентов с III стадией прогрессирование отмечалось чаще у получающих НАХТ + АХТ, и ВБП, как и в общей выборке пациентов, было меньше (см. табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки, получающих разные режимы химиотерапии**Table 1.** Comparative characteristics of patients with locally advanced colon cancer receiving different chemotherapy regimens

Параметр	АХТ, <i>n</i> = 98	НАХТ + АХТ, <i>n</i> = 53	<i>p</i>
Возраст, лет	67,5 [62,0; 71,0]	66,0 [60,0; 71,0]	0,339
Пол:			
мужской, % (<i>n</i>)	39,8 (39)	45,3 (24)	0,513*
женский, % (<i>n</i>)	60,2 (59)	54,7 (29)	
Стадия:			
II, % (<i>n</i>)	72,4 (71)	34,0 (18)	<0,001
III, % (<i>n</i>)	27,6 (27)	66,0 (35)	
Градация опухоли:			
G1-2, % (<i>n</i>)	87,4 (83)	79,2 (38)	0,299**
G3-4, % (<i>n</i>)	12,6 (12)	20,8 (10)	
Наличие лимфоваскулярной инвазии, % (<i>n</i>)	58,8 (50)	51,2 (22)	0,409*
Наличие перинеуральной инвазии, % (<i>n</i>)	45,7 (32)	39,5 (15)	0,532*
Прогрессирование, % (<i>n</i>)	19,6 (19)	35,3 (18)	0,036*
Время без прогрессирования (ВБП), мес.	12,0 [9,0; 19,0]	10,0 [5,0; 12,0]	0,033
Летальный исход, % (<i>n</i>)	6,2 (6)	9,4 (5)	0,520***

Примечание. * – χ^2 , ** – χ^2 с поправкой Йейтса, *** – точный критерий Фишера.

При оценке влияния режима химиотерапии на безрецидивную выживаемость оказалось, что у пациентов, получающих только АХТ, показатели были выше, чем у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, – трехлетняя безрецидивная вы-

живаемость составила 76 и 40 % соответственно. Аналогичные результаты получены для пациентов со II (75 и 60 % соответственно) и III стадией заболевания (79 и 36 % соответственно) (рис. 2). Средний срок возникновения прогрессирования

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки, получающих разные режимы химиотерапии, для II и III стадии по отдельности**Table 2.** Comparative characteristics of patients with locally advanced colon cancer receiving different chemotherapy regimens for stage II and III separately

Параметр	II стадия			III стадия		
	АХТ <i>n</i> = 71	НАХТ + АХТ <i>n</i> = 18	<i>p</i>	АХТ <i>n</i> = 27	НАХТ + АХТ <i>n</i> = 35	<i>p</i>
Возраст, лет	67,0 (62,0–71,0)	67,0 (60,0–70,0)	0,927	68,0 (62,0–73,0)	65,0 (60,0–72,0)	0,270
Пол:						
мужской, % (<i>n</i>)	43,7 (31)	50,0 (9)	0,792***	29,6 (8)	42,9 (15)	0,285*
женский, % (<i>n</i>)	56,3 (40)	50,0 (9)		70,4 (19)	57,1 (20)	
Градация опухоли:						
G1-2, % (<i>n</i>)	85,7 (60)	80,0 (12)	0,692***	92,0 (23)	78,8 (26)	0,275***
G3-4, % (<i>n</i>)	14,3 (10)	20,0 (3)		8,0 (2)	21,2 (7)	
Наличие LV, % (<i>n</i>)	59,0 (36)	69,2 (9)	0,549***	58,3 (14)	43,4 (13)	0,273*
Наличие Pn, % (<i>n</i>)	46,0 (23)	45,5 (5)	1,000***	45,0 (9)	37,0 (10)	0,803**
Прогрессирование, % (<i>n</i>)	21,4 (15)	27,8 (5)	0,544***	14,8 (4)	39,4 (13)	0,046***
ВБП, лет	11,0 (8,0–15,0)	5,2 (4,0–7,0)	0,021	15,5 (12,0–21,0)	10,0 (9,0–12,0)	0,056
Летальный исход, % (<i>n</i>)	7,1 (5)	5,6 (1)	1,000***	3,7 (1)	11,4 (4)	0,376***

Примечание. * – χ^2 , ** – χ^2 с поправкой Йейтса, *** – точный критерий Фишера.

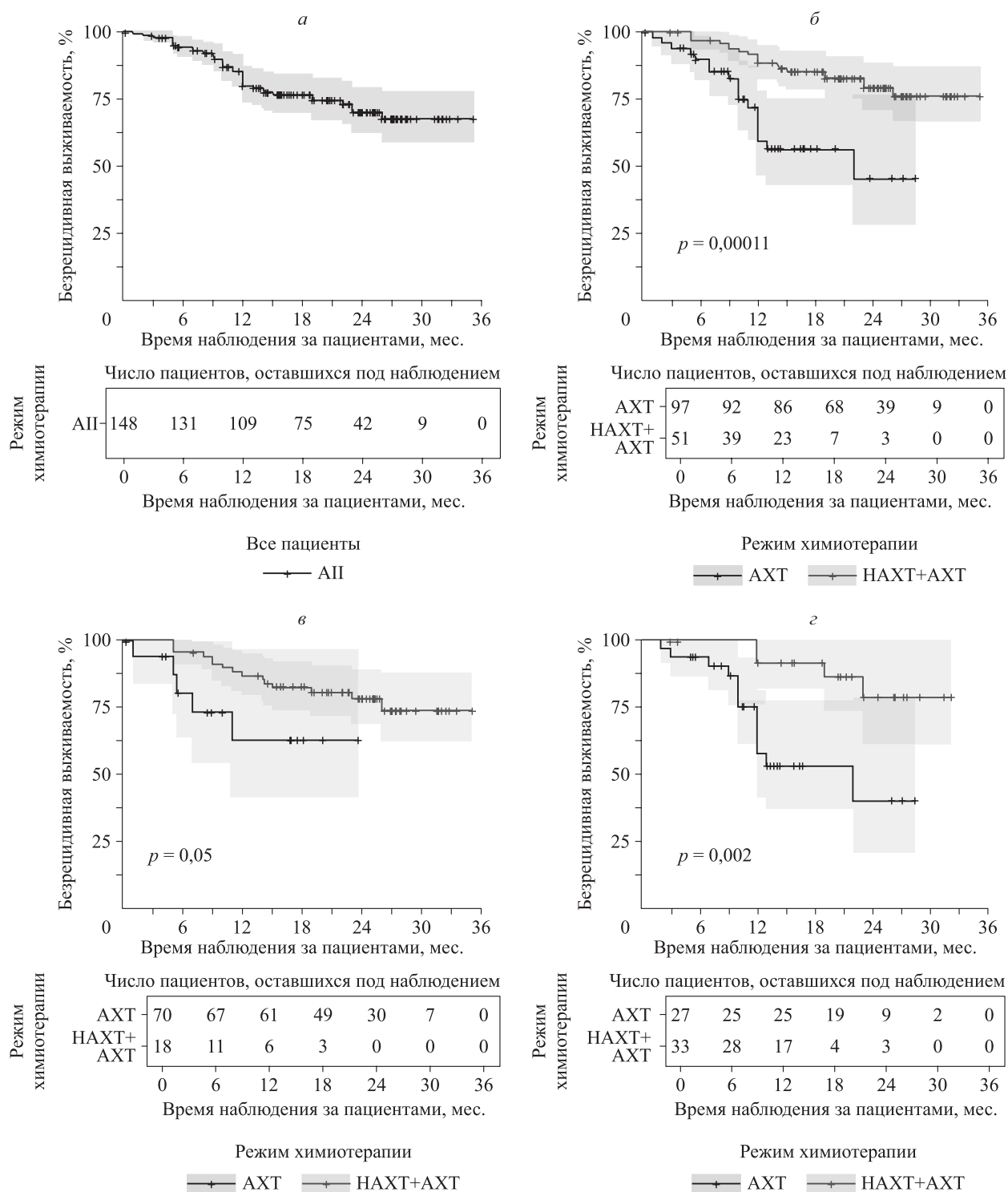


Рис. 2. Кривые Каплана – Майера для оценки безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки в общей выборке пациентов (а), в зависимости от режима химиотерапии в общей выборке пациентов (б), в зависимости от режима химиотерапии у пациентов со II (в) и III (г) стадиями заболевания

Fig. 2. Kaplan – Meier curves for estimating relapse-free survival of patients with locally advanced colon cancer in the overall sample of patients (а), depending on the chemotherapy regimen in the overall sample of patients (б), depending on the chemotherapy regimen in patients with stages II (в) and III (г) of the disease

не менее чем у 50 % пациентов в группе АХТ составил $30,2 \pm 1,0$ месяца, в то время как у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, – $18,8 \pm 1,6$ месяца. Зависимость риска прогрессирования от режима химиотерапии, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически значимой ($p < 0,001$), указывая тем самым на более неблагоприятные исходы у пациентов, получающих НАХТ + АХТ (см. рис. 2, б). Аналогичные результаты получены при раздельном анализе для II и III стадии (см. рис. 2, в и 2, г соответственно).

В ходе проведения регрессионного анализа Кокса (табл. 3) установлено, что использование НАХТ на первом этапе лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки увеличивает риск прогрессирования как независимо от стадии заболевания, так и при II и III стадии.

Обсуждение

В рамках настоящего проспективного исследования влияния ХТ на онкологические результаты коморбидных пациентов показано, что НАХТ как первый этап лечения не обладает преимуществами перед оперативным вмешательством с последующим выполнением АХТ. НАХТ оказалась ассоциирована с меньшими сроками до возникновения рецидива независимо от стадии заболевания, а также с большей вероятностью рецидива как при II, так и при III стадиях.

Похожие результаты получены в исследовании D.P. McGough et al., включающем почти 170 тысяч человек с резектабельным раком ободочной кишки I–III стадии, однако в данной работе не указывались особенности соматического статуса больных. Авторами показано, что НАХТ ассоциирована с меньшими показателями пятилетней общей выживаемости при I стадии заболевания (62,2 % при НАХТ и 74,7 % при АХТ, $p < 0,01$) и при II стадии заболевания (66,8 % при НАХТ и 73,2 % при АХТ, $p < 0,01$). При этом пятилетняя общая выживаемость при III стадии для пациентов, получающих НАХТ и АХТ, оказалась сопоставима (67,7 и 67,3 % соответственно, $p = 0,72$). В ходе построения моделей пропорциональных рисков исследователи установили, что при I стадии рака ободочной кишки назначение НАХТ увеличивает риск летального исхода в 1,6 раза независимо от пола и возраста пациентов (ОР = 1,59; 95 % ДИ 1,39–1,85; $p < 0,01$), при II стадии – в 1,4 раза (ОР = 1,37; 95 % ДИ 1,23–1,52; $p < 0,01$). Интересно, что при III стадии рака ободочной кишки отмечалась аналогичная тенденция, согласно которой НАХТ также увеличивала риск леталь-

Таблица 3. Модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) для оценки влияния режима химиотерапии на прогрессирование местно-распространенного рака ободочной кишки

Table 3. Proportional hazards models (Cox regression) to assess the impact of chemotherapy regimen on progression of locally advanced colon cancer

Параметр	Отношение рисков (ОР) (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ))	<i>p</i>
Общая выборка, многофакторная модель		
Режим химиотерапии: АХТ НАХТ + АХТ	Референс 3,912 (1,859–8,232)	– <0,001
Стадия: II III	Референс 0,826 (0,399–1,711)	– 0,607
Пациенты со II стадией		
Режим химиотерапии: АХТ НАХТ + АХТ	Референс 3,565 (1,128–11,268)	– 0,030
Пациенты с III стадией		
Режим химиотерапии: АХТ НАХТ + АХТ	Референс 5,045 (1,604–15,869)	– 0,006

ного исхода, однако при этом отмечался пограничный уровень значимости (ОР = 1,1; 95 % ДИ 0,99–1,22; $p = 0,05$) [15].

Тем не менее литературные данные, посвященные изучению влияния эффективности НАХТ у пациентов с раком ободочной кишки, противоречивы. Одной из последних работ в данном направлении стало исследование N. Horesch et al., опубликованное в мае 2025 г. и включающее почти 100 тысяч пациентов с раком ободочной кишки II–III стадии [22]. В отличие от описанной выше работы, исследователи показали, что НАХТ обладает преимуществами в отношении общей выживаемости пациентов III стадии, снижая вероятность летального исхода, в то же время не влияя на общую выживаемость больных со II стадией [22]. В исследовании Q. Wang et al. отмечалось, что НАХТ может улучшить безрецидивную выживаемость при немущинозной аденокарциноме ободочной кишки II–III стадии, однако не влияет на результаты лечения муцинозной аденокарциномы [23].

В рамках III фазы рандомизированного исследования OPTICAL показано, что НАХТ не

приводит к улучшению показателей трехлетней безрецидивной выживаемости пациентов по сравнению с выполнением операции на первом этапе лечения. Одновременно с этим НАХТ ассоциирована со снижением стадирования рака ободочной кишки, меньшей вероятностью поражения лимфатических узлов и потенциальным улучшением общей выживаемости [24]. Похожие данные отмечались и для местно-распространенного рака сигмовидной кишки в работе K. Kodia et al., обследовавших почти 25 тысяч пациентов. Так, после назначения НАХТ значительно чаще отмечалось снижение стадирования с N2 до N1, однако различий в достижении отрицательного хирургического края и выживаемости пациентов не выявлено [25].

Ряд работ указывает на выраженную эффективность НАХТ как протективного фактора, способствующего лучшей выживаемости пациентов. Так, по данным метаанализа M.M. Noronha et al., НАХТ при раке ободочной кишки II–III стадии ассоциирована со снижением риска смерти и рецидива на 38 и 21 % соответственно [16]. Похожие результаты получены в метаанализе D. Aliseda et al.: НАХТ ассоциирована со снижением риска рецидива местно-распространенного рака ободочной кишки, а также более высокими показателями пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [26].

Таким образом, многие исследования показывают преимущества НАХТ в отношении снижения стадии рака ободочной кишки, однако данные относительно общей и безрецидивной выживаемости пациентов противоречивы. Дополнительно ни в одной из работ не указывается на особенности соматического статуса больных как возможного лимитирующего фактора НАХТ, АХТ и оперативного вмешательства. Настоящая работа является первым завершенным исследованием по оценке эффективности НАХТ у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Неблагоприятное влияние НАХТ на исходы лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки может быть связано с более долгим периодом между постановкой диагноза и операцией на фоне выполнения НАХТ. Помимо этого, у коморбидных больных НАХТ может приводить к декомпенсации сопутствующих заболеваний, что, соответственно, требует коррекции на дооперационном этапе и также удлинит оперативное вмешательство. Необходимость минимизации времени между постановкой диагноза и операцией подтверждается рядом исследований. Так, S. Sakowitz et al. при изучении взаимосвязи между выживаемо-

стью почти 166 тысяч больных раком ободочной кишки I–III стадии и временем до оперативного вмешательства показали, что отсроченная резекция (25 дней и более после постановки диагноза) приводит к увеличению риска пяти- и десятилетнего рецидива в 1,24 и 1,22 раза соответственно по сравнению с пациентами, которым операция выполняется в сроки до 25 дней после постановки диагноза [19], что, тем самым, подтверждает необходимость более раннего выполнения оперативных вмешательств.

Заключение

Вопрос о целесообразности использования НАХТ при местно-распространенном раке ободочной кишки остается дискуссионным. Одни исследования доказывают преимущества НАХТ, в то время как другие указывают не только на отсутствие последних, но и наоборот – отмечают негативное влияние на прогноз рака ободочной кишки, что подтверждается также и результатами настоящего проспективного исследования. Нами показано, что назначение НАХТ на первом этапе лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки ассоциировано с более высоким риском рецидива по сравнению с первичным оперативным вмешательством и последующей АХТ независимо от стадии заболевания. Это может быть связано с увеличением времени до операции на фоне выполнения НАХТ, а также декомпенсацией сопутствующих заболеваний и невозможностью раннего выполнения операции, что, тем самым, создает потенциальное временное «окно» для поддержания опухолевого процесса. На основании полученных нами данных, оперативное вмешательство с последующей АХТ представляется наиболее оптимальной методикой лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Список литературы / References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.
- Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky,

A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2024. 276 p. [In Russian].

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 262 с.

The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI named after P.A. Herzen, 2024. 262 p. [In Russian].

4. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S., Cooper H.S., Deming D., Engstrom P.F., ... Freedman-Cass D.A. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018;16(4):359–369. doi: 10.6004/jnccn.2018.0021

5. Титов К.С., Кузьменко А.А., Багателья З.А., Греков Д.Н., Якомаскин В.Н., Петросян Т.В. Современные возможности комбинированного лечения пациентов раком желудка с перитонеальным канцероматозом. *Злокачеств. опухоли.* 2023;13(4):69–77. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-69-77

Titov K.S., Kuzmenko A.A., Bagatelia Z.A., Grekov D.N., Yakomaskin V.N., Petrosyan T.V. Current opportunities for combined treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors.* 2023;13(4):69–77. [In Russian]. doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-4-69-77

6. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., Fleitas T., Haustermans K., Piessen G., Vogel A., Smyth E.C., ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004

7. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(4):263. doi: 10.1093/annonc/mdy161

8. Obermannov R., Alsina M., Cervantes A., Leong T., Lordick F., Nilsson M., van Grieken N.C.T., Vogel A., Smyth E.C., ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022;33(10):992–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003

9. Шабунин А.В., Греков Д.Н., Багателья З.А., Кулушев В.М., Соколов Н.Ю., Миненкова А.Г., Лебедев С.С., Лебедько М.С. Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака ободочной кишки: обзор литературы. *Тазовая хирургия и онкол.* 2022;12(4):52–59. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

Shabunin A.V., Grekov D.N., Bagatelia Z.A., Kulushev V.M., Sokolov N.Yu., Minenkova A.G., Lebedev S.S., Lebedko M.S. Perioperative

chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology.* 2022;12(4):52–59. [In Russian]. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

10. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of pre-operative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology.* 2012;13(11):1152–1160. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0

11. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A., Jensen L.H., Jørgensen J.C., Larsen O., Lindebjerg J., Pløen J., Rafaelsen S.R., Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncologica.* 2015;54(10):1747–1753. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007

12. de Gooyer J.M., Verstegen M.G., Lam-Boer J., Radema S.A., Verhoeven R.H.A., Verhoef C., Schreinemakers J.M.J., de Wilt J.H.W. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: A Nationwide Propensity-Score Matched Cohort Analysis. *Dig. Surg.* 2020;37(4):292–301. doi: 10.1159/000503446

13. Chuang J.P., Chen Y.C., Wang J.Y. Narrative review of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced colon cancer. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2025;41(2):e12926. doi: 10.1002/kjm2.12926

14. Arredondo J., Almeida A., Castañón C., Sánchez C., Villafañe A., Tejedor P., Simó V., Baixauli J., Rodríguez J., Pastor C. The ELECLA trial: A multicentre randomised control trial on outcomes of neoadjuvant treatment on locally advanced colon cancer. *Colorectal Dis.* 2024;26(4):745–753. doi: 10.1111/codi.16908

15. McGough D.P., Price A.D., Whitrock J.N., Hariri H., Patel S.H., Ahmad S.A., Wilson G.C. National landscape of neoadjuvant therapy in potentially resectable colon cancer. *J. Surg. Res.* 2024;302:611–620. doi: 10.1016/j.jss.2024.07.109

16. Noronha M.M., Costa Almeida L.F., Cappelaro A.P., Silva L.F.L.D., Conceição L.D.D., Menezes J.S.A., Belotto M., Peixoto R.D'. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Cancer.* 2025;222:115476. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115476

17. Bergquist J.R., Thiels C.A., Spindler B.A., Shubert C.R., Hayman A.V., Kelley S.R., Larson D.W., Habermann E.B., Pemberton J.H., Mathis K.L. Benefit of postresection adjuvant chemotherapy for stage iii colon cancer in octogenarians: Analysis of the National Cancer Database. *Dis. Colon Rectum.* 2016;59(12):1142–1149. doi: 10.1097/DCR.0000000000000699

18. Sarasqueta C., Perales A., Escobar A., Baré M., Redondo M., Fernández de Larrea N., Briones E., Píera J.M., Zunzunegui M.V., Quintana J.M. Impact of age on the use of adjuvant treatments in patients undergoing surgery for colorectal cancer: patients with stage

III colon or stage II/III rectal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):735. doi: 10.1186/s12885-019-5910-z

19. Sakowitz S., Bakhtiyar S.S., Verma A., Ebrahimi S., Vadlakonda A., Mabeza R.M., Lee H., Benharash P. Association of time to resection with survival in patients with colon cancer. *Surg. Endosc.* 2024;38(2):614–623. doi: 10.1007/s00464-023-10548-2

20. Platt J.R., Williams C.J.M., Craig Z., Cairns D.A., Glasbey J.C., Morton D., Seligmann J. Personalizing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer: protocols for the international phase III FOxTROT2 and FOxTROT3 randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2023;25(3):357–366. doi: 10.1111/codi.16487

21. Platt J.R., Todd O.M., Hall P., Craig Z., Quyn A., Seymour M., Braun M., Roodhart J., Punt C., Christou N., ... Seligmann J.F. FOxTROT2: innovative trial design to evaluate the role of neoadjuvant chemotherapy for treating locally advanced colon cancer in older adults or those with frailty. *ESMO Open*. 2023;8(1):100642. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100642

22. Horesh N., Emile S.H., Freund M.R., Garoufalia Z., Gefen R., Zhou P., Nagarajan A., Wexner S.D. Neoadjuvant chemotherapy improves overall survival in stage III but not in stage II colon cancer: A propensity score-matched analysis of the National Cancer

Database. *Surgery*. 2025;183:109389. doi: 10.1016/j.surg.2025.109389

23. Wang Q., Jin S., Wang Z., Ju Y., Wang K. Long-term effects of neoadjuvant chemotherapy in variant histology locally advanced colon cancer: a propensity score-matched analysis. *Cancer Biol. Ther.* 2025;26(1):2441511. doi: 10.1080/15384047.2024.2441511

24. Hu H., Zhang J., Li Y., Wang X., Wang Z., Wang H., Kang L., Liu P., Lan P., Wu X., ... OPTICAL study group. Neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidine versus upfront surgery for locally advanced colon cancer: the randomized, phase III OPTICAL Trial. *J. Clin. Oncol.* 2024;42(25):2978–2988. doi: 10.1200/JCO.23.01889

25. Kodia K., Alnajjar A., Huerta C.T., Gupta G., Giri B., Dosch A., Paluvai N. Nationwide outcomes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced sigmoid colon cancer—a propensity score-matched analysis. *Am. Surg.* 2024;90(4):866–874. doi: 10.1177/00031348231216491

26. Aliseda D., Arredondo J., Sánchez-Justicia C., Alvarellos A., Rodríguez J., Matos I., Rotellar F., Baixauli J., Pastor C. Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: meta-analysis. *Br. J. Surg.* 2024;111(2):znae021. doi: 10.1093/bjs/znae021

Информация об авторах:

Кулусhev Вадим Маратович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0677-2338, e-mail: kulushev@gmail.com

Шабунин Алексей Васильевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0522-0681, glavbotk@yandex.ru

Багателья Зураб Антонович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliaz@mail.ru

Греков Дмитрий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru

Лебедев Сергей Сергеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru

Титов Константин Сергеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru

Соколов Николай Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0706-9575, e-mail: strivp@mail.ru

Лебедько Максим Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3987-9361, e-mail: lebedkomaksim@gmail.com

Лукин Андрей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3199-5253, e-mail: LukinAY@rmapo.ru

Шаренкова Анастасия Сергеевна, ORCID: 0009-0009-4360-3999, e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Information about the authors:

Vadim M. Kulushev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0677-2338, e-mail: kulushev@gmail.com

Alexey V. Shabunin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0522-0681, e-mail: glavbotk@yandex.ru

Zurab A. Bagatelya, doctor of medical sciences, Associate Professor, ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliaz@mail.ru

Dmitry N. Grekov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru

Sergey S. Lebedev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru

Konstantin S. Titov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru

Nikolay Yu. Sokolov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0706-9575, e-mail: strivp@mail.ru

Maksim S. Lebedko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3987-9361, e-mail: lebedkomaksim@gmail.com

Andrey Yu. Lukin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3199-5253, e-mail: LukinAY@rmapo.ru

Anastasiya S. Sharenkova, ORCID: 0009-0009-4360-3999, e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Поступила в редакцию 28.05.2025

Принята к публикации 20.09.2025

Received 28.05.2025

Accepted 20.09.2025