

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-48-56>



Влияние неоадьювантной химиотаргетной терапии на течение периоперационного периода у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень

Добродеев А.Ю.¹, Костромицкий Д.Н.¹, Афанасьев С.Г.¹, Тарасова А.С.¹, Ермоленко Р.В.¹, Бабышкина Н.Н.^{1,2}, Дронова Т.А.¹, Пономарева А.А.¹, Ларионова И.В.¹, Юнусова Н.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия)

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить влияние неоадьювантной химиотаргетной терапии на течение периоперационного периода у больных колоректальным раком с синхронным метастатическим поражением печени.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: с сентября 2020 г. проводится пилотное проспективное исследование, в которое было включено 30 больных колоректальным раком с синхронным метастатическим поражением печени (мКРР). Комбинированное лечение включало 3 курса неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме FOLFOXIRI с добавлением таргетных препаратов — цетуксимаб (24 больных с wtKRAS) и бевацизумаб (6 больных с mtKRAS), после чего проводилось радикальное хирургическое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ: клинико-рентгенологический эффект НАХТ по метастазам в печени был представлен полным — 4 (13,3%) и частичным регрессом — 26 (86,7%), по первичной опухоли в виде частичного регресса — 30 (100%). Нежелательные явления НАХТ зафиксированы у 12 (40%) больных, из них в 1 (3,3%) случае отмечена токсичность III степени. Через 3–4 недели после завершения НАХТ у 30 (100%) больных проведены радикальные оперативные вмешательства (R0), из них у 28 (93,3%) были симультанные операции по поводу первичной опухоли и метастазов в печени. Послеоперационные осложнения развились у 21 (70%) больного, включая осложнения I ст. по Clavien-Dindo — 22 (73,3%) и IIIa ст. — 2 (6,7%). При патоморфологическом исследовании в 1 (3,6%) случае был подтвержден полный ответ метастазов в печени (pCR), в первичной опухоли наиболее часто выявлялся лечебный патоморфоз 3 ст. (TRG3 по Mandard A.M.) — 23 (76,7%). У 2 (6,7%) больных с полным клинико-рентгенологическим ответом метастазов в печени, которым резекция печени не проводилась, через 12 месяцев признаков прогрессирования заболевания отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: при мКРР с синхронным поражением печени проведение НАХТ по схеме FOLFOXIRI в сочетании с таргетными агентами при умеренном профиле токсичности позволяет получить объективный ответ опухоли, не оказывая при этом негативного влияния на течение периоперационного периода. Для анализа 2-летней безрецидивной и общей выживаемости больных исследование продолжается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, метастатическое поражение печени, неоадьювантная химиотерапия, таргетная терапия, хирургическое лечение

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки»

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Ермоленко Р.В., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Юнусова Н.В. Влияние неоадьювантной химиотаргетной терапии на течение периоперационного периода у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 4, с. 48–56. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-48-56>

Impact of neoadjuvant chemotargeted therapy in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases in perioperative period

Aleksey Yu. Dobrodeev¹, Dmitry N. Kostromitsky¹, Sergey G. Afanasyev¹, Anna S. Tarasova¹, Roman V. Ermolenko¹, Natalia N. Babyshkina^{1,2}, Tatyana A. Dronova¹, Anastasia A. Ponomareva¹, Irina V. Larionova¹, Natalia V. Yunusova^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Kooperativny per., 5, Tomsk, 634009, Russia)

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia)

ABSTRACT AIM: assess the impact of neoadjuvant chemotargeted therapy in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases in perioperative period.

PATIENTS AND METHODS: a pilot prospective study included 30 patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases (mCRC). The combined treatment included 3 cycles of neoadjuvant FOLFOXIRI chemotherapy with the addition of targeted agents: cetuximab (24 patients with wtKRAS) and bevacizumab (6 patients with mtKRAS) followed by radical surgery.

RESULTS: the clinical and radiological response of colorectal cancer liver metastases to neoadjuvant chemotherapy (NACT) was complete in 4 (13.3%) patients and partial in 26 (86.7%) patients. Partial response to NACT in the primary tumor occurred in all patients. Adverse events of NACT were detected in 12 (40%) patients, 1 (3.3%) of them produced grade III toxicity. All patients underwent radical surgery (R0) 3–4 weeks after NACT, 28 (93.3%) of them underwent simultaneous colorectal and liver resection. Postoperative complications occurred in 21 (70%) patients, including grade I and grade IIIa complications (according to Clavien-Dindo classification) — 22 (73.3%) and 2 (6.7%), respectively. Histology revealed pathologic complete response (pCR) of liver metastases in 1 (3.6%) case and pathological grade 3 regression of the primary tumor (TRG3, Mandard A.M.) in 23 (76.7%) patients. Two (6.7%) patients with complete clinical and radiological response of liver metastases, who did not undergo liver resection, had no evidence of disease progression 12 months after the treatment.

CONCLUSION: in mCRC with synchronous liver metastases, NACT according to the FOLFOXIRI regimen in combination with targeted agents with a moderate toxicity profile provide significant carcinocidal effect without having a negative impact in the perioperative period. The study is ongoing to analyze 2-year disease-free and overall survival of patients.

KEYWORDS: colorectal cancer, liver metastases, neoadjuvant chemotherapy, targeted therapy, surgery

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00212 dated May 13, 2022 «Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer»

FOR CITATION: Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Ermolenko R.V., Babyshkina N.N., Dronova T.A., Ponomareva A.A., Larionova I.V., Yunusova N.V. Impact of neoadjuvant chemotargeted therapy in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases in perioperative period. *Koloproktologia*. 2024;23(4):48–56. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-48-56>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИШКИ: Добродеев Алексей Юрьевич, НИИ онкологии Томского НИМЦ, пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; тел.: +7 (3822) 41-80-60; e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alexey Yu. Dobrodeev, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kooperativny per., 5, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

Дата поступления — 27.06.2024

Received — 27.06.2024

После доработки — 05.09.2024

Revised — 05.09.2024

Принято к публикации — 01.11.2024

Accepted for publication — 01.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Международного агентства по исследованию рака (GLOBOCAN) в 2020 году в мире среди

всех новых случаев заболеваний онкопатологией на долю колоректального рака (КРР) приходится 10% [1], при этом достаточно часто диагностируются запущенные стадии опухолевого процесса.

Единственным методом лечения, позволяющим добиться 5-летней выживаемости практически у 50% больных, является хирургия. Однако частота рецидивов после резекции печени остается достаточно высокой [2], в связи с чем стала применяться неoadъювантная химиотерапия (НАХТ), которая увеличивает выживаемость больных за счет подавления микрометастазов опухоли и повышения резектабельности. Вместе с тем известно, что НАХТ имеет и свои недостатки, связанные с возможностью прогрессирования заболевания и токсическим влиянием на печень, включая синусоидальную обструкцию и стеатогепатит [3].

В настоящее время широко используются режимы химиотерапии в виде дуплетов (FOLFOX, XELOX и FOLFIRI) и триплетов (FOLFOXIRI), дополненные назначением моноклональных антител в зависимости от мутационного статуса генов *KRAS/NRAS* (бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб) [4,5]. Результаты рандомизированных исследований показывают, что частота объективных ответов опухоли, общая и безрецидивная выживаемость больных достоверно повышается за счет интенсификации противоопухолевого лекарственного лечения в виде применения триплетов и бевацизумаба [6–8]. Однако проведение химиотерапии с использованием трехкомпонентных схем, в т.ч. с добавлением бевацизумаба, сопровождалось значимым увеличением уровня нежелательных явлений III–IV степени относительно двухкомпонентных схем: нейтропения — 49–50% против 21%, диарея — 14–17% против 5%, соответственно [6,8]. Подобным образом сочетание FOLFOXIRI с антиEGFR-терапией (цетуксимаб/панитумумаб) привело к повышению частоты объективного ответа до 60–95,5% [9–11] и резектабельности печеночных метастазов до 52,2% с частотой R0-резекций, достигающей 35,8% [11]. При этом из нежелательных явлений III–IV степени преобладала нейтропения — 14–31,3%, диарея — 7,5–33% и кожная токсичность — 14,1–20% [9–11]. Кроме того, современные режимы химиотаргетной терапии, применяемые на предоперационном этапе, могут приводить к морфофункциональным изменениям в печеночной паренхиме, которые негативным образом отражаются на течении всего периоперационного периода. В связи с этим для профилактики послеоперационных осложнений со стороны печени была предложена трехуровневая стратегия [12], предполагающая: 1) проведение коротких курсов НАХТ с адекватным интервалом между химиотерапией и резекцией печени; 2) тщательную оценку функциональных резервов печени после завершения НАХТ; 3) выполнение паренхимосберегающих вмешательств на печени с отказом, по возможности, от анатомических и расширенных резекций.

Остаются нерешенными вопросы по определению оптимального режима и количества курсов неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии химиотерапии с учетом эффективности и переносимости.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние неoadъювантной химиотаргетной терапии на течение периоперационного периода у больных колоректальным раком с изолированным синхронным метастатическим поражением печени.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В пилотное проспективное исследование, которое выполняется с 2020 года, включено 30 больных мКРР с поражением печени. Всем больным было проведено 3 курса НАХТ по схеме FOLFOXIRI, при этом в случае дикого типа гена *KRAS* (*wtKRAS*) дополнительно использовался цетуксимаб (25 больных), а при наличии мутации в гене *KRAS* (*mtKRAS*) применялся бевацизумаб (5 больных). После неoadъювантной химиотаргетной терапии у больных выполнялось оперативное вмешательство на первичной опухоли и печени.

В таблице 1 представлены клинико-морфологические характеристики больных.

Диагноз устанавливался на основании видеоколоноскопии, биопсии с гистологическим исследованием, спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением, а также исследования мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *EGFR* и определения уровня опухолевых маркеров (РЭА, СА 19–9).

Анализ клинико-рентгенологического эффекта предоперационного лечения проводился с помощью шкалы RECIST 1.1. Нежелательные явления НАХТ и таргетной терапии оценивались по критериям NCI CTCAE (v.4.03). Описание послеоперационных осложнений проводилось с использованием классификации Clavien-Dindo (2004 г.). Лечебный патоморфоз опухоли после химиотаргетной терапии определялся согласно шкале Mandard A.M (1994 г.).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы STATISTICA v.10 (StatSoft Inc., USA). Количественные данные указаны в виде

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of patients

Параметры	Больные МКРР с поражением печени N = 30
Возраст больных, лет	50 (40–63)
Пол	
Мужской	13 (43,3)
Женский	17 (56,7)
Общее состояние больных	
ECOG 0	23 (76,7)
ECOG 1	5 (16,7)
ECOG 2	2 (6,7)
Локализация первичной опухоли	
Рак правых отделов толстой кишки	4 (13,3)
Рак левых отделов толстой кишки	18 (60)
Рак верхне- и среднеампулярного отдела прямой кишки	8 (26,7)
Распространенность первичной опухоли	
T2	4 (13,3)
T3	16 (53,3)
T4a	7 (23,3)
T4b	3 (10)
Степень поражения лимфатических узлов	
N0	5 (16,7)
N1	4 (13,3)
N2	21 (70)
Количество метастазов в печени	
1–3	17 (56,7)
4–6	5 (16,7)
7–9	4 (13,3)
10–11	4 (13,3)
Риск рецидива (шкала GAME)	
0–1 балла	14 (46,7)
1–2 балла	13 (43,3)
> 2-х баллов	3 (10)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	12 (40)
G2	14 (46,7)
G3	4 (13,3)

медианы и квартилей (Me (Q1–Q3)). Описание качественных данных проводилось с использованием абсолютных и относительных значений (n (%)). Для сравнения зависимых выборок применялся критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неoadъювантная химиотерапия по схеме FOLFOXIRI + цетуксимаб/бевацизумаб у всех 30 больных МКРР проведена в полном объеме, без редукции дозировок препаратов.

Нежелательные явления НАХТ зафиксированы у 12 (40%) больных (Табл. 2). Из токсических реакций преобладала тошнота/рвота — 9 (30%) случаев, лейко- и нейтропения — по 7 (23,3%) случаев и диарея — 4 (13,3%) случая. Развившиеся нежелательные

Таблица 2. Токсические реакции НАХТ, абс. ч (%)**Table 2.** Adverse events of NACT, abs. n (%)

Параметры	Больные МКРР с поражением печени N = 30
Всего больных с осложнениями	12 (40)
Лейкопения	7 (23,3)
Нейтропения	7 (23,3)
Анемия	3 (10)
Гепатотоксичность	3 (10)
Нефротоксичность	1 (3,3)
Тошнота/рвота	9 (30)
Диарея	4 (13,3)
Полинейропатия	2 (6,7)

Таблица 3. Клинико-рентгенологический эффект НАХТ, абс.ч (%)**Table 3.** Clinical and radiological response to NACT, abs.n (%)

Эффект лечения	Первичная опухоль N = 30	Метастазы в печени N = 30
Полный регресс	0	4 (13,3)
Частичный регресс	30 (100)	26 (86,7)
Объективный ответ	30 (100)	30 (100)

явления в основном соответствовали I–II степени (96,7%), не требовали снижения дозировок препаратов или отмены лечения, купировались назначением симптоматической терапии. После окончания 3-го курса НАХТ у 1 (3,3%) больного была отмечена нейтропения III степени — для коррекции нежелательного явления и профилактики гнойно-септических осложнений длительность госпитализации была увеличена на 6 дней.

При оценке непосредственного клинико-рентгенологического эффекта неoadъювантного лечения установлено (Табл. 3), что объективный ответ по первичной опухоли был представлен в виде частичного регресса — 100%, а по метастатическим очагам в печени в виде полного — 13,3% и частичного регресса — 86,7%.

Следует отметить, что после проведения 3 курсов НАХТ отмечена миграция стадии опухоли толстой и прямой кишки (Табл. 4) по индексу Т (43,3%) и по индексу N (48%), что проявлялось в уменьшении глубины инвазии первичной опухоли, а также в нормализации размеров исходно пораженных лимфоузлов. Выраженный клинико-рентгенологический эффект НАХТ сопровождался резким уменьшением уровня РЭА. Отмечено достоверное снижение исходно высокого уровня РЭА со 148,4 нг/мл (103,5–180,3) до нормальных значений — 3,6 нг/мл (1,8–5,4) ($p < 0,0001$). Результаты оперативных вмешательств представлены в таблице 5. Хирургический этап комбинированного лечения выполнялся по прошествии 3–4 недель от завершения НАХТ. Операции у всех 30 (100%)

Таблица 4. Клиническая стадия до и после проведения НАХТ
Table 4. Clinical stage before and after NACT

До лечения	После предоперационной терапии							
	усТ ₁	усТ ₂	усТ ₃	усТ _{4a}	усТ _{4b}	усN ₀	усN ₁	усN ₂
сТ ₂ (n = 4)	1	3						
сТ ₃ (n = 16)	1	7	8					
сТ _{4a} (n = 7)			3	4				
сТ _{4b} (n = 3)				1	2			
сN ₀ (n = 5)						5		
сN ₁ (n = 21)						9	12	
сN ₂ (n = 4)						1	2	1
Всего (n = 30)	2	10	11	5	2	15	14	1

больных проведены в радикальном объеме (R0), из них у 28 (93,3%) больных — симультанные операции. При этом резекция кишки осуществлялась лапароскопическим доступом, а вмешательство на печени выполнялось открыто. У 2 (9,7%) из 4 больных с полным клинико-рентгенологическим регрессом метастазов в печени проведено только удаление первичной опухоли без резекции печени. Это было обусловлено тем, что с учетом исходного поражения печени (билобарное с количеством метастазов от 3 до 5) данным больным требовалось выполнение расширенных правосторонних гепатэктомий с анатомической/атипичной резекцией левой доли, однако остаточный объем печени по результатам СКТ не превышал 20% и рассценивался функционально недостаточным. При этом двухэтапные резекции печени больным не были показаны в связи с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. У 2 (9,7%) больных с полным клинико-рентгенологическим регрессом одиночных печеночных метастазов были выполнены атипичные резекции исходно пораженных сегментов печени. Следует отметить, что полный клинико-рентгенологический регресс метастазов в печени, установленный на основании дооперационного обследования, был подтвержден интраоперационным УЗИ. Таким образом, частота «исчезнувших» метастазов составила 13,3%. При анализе течения раннего послеоперационного периода отмечено, что перистальтика кишечника восстанавливалась через 7 часов (6–13 часов), первый стул появлялся по прошествии 26 часов (24–52 часов). Послеоперационные осложнения зафиксированы у 21 (70%) больного. Следует отметить, что основную долю составили осложнения I степени (по Clavien-Dindo). Так, в 21 (70%) случае развилась фебрильная лихорадка до 38 °С, которая продолжалась в течение 3–4 суток без лейкоцитоза и повышения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина. С целью коррекции с успехом назначались антипиретики. Кроме того, в 1 (3,3%) случае произошло нагноение серомы в проекции шва лапаротомной раны после выполнения лапароскопической резекции сигмовидной

кишки и резекции VI + VII сегментов печени. В связи с этим было выполнено дренирование серомы, а полное излечение произошло на 5 сутки. Из осложнений IIIa степени у 2 (6,7%) больных через 3 месяца после операции при прохождении планового контрольного обследования были выявлены биломы, в результате чего потребовались повторные госпитализации в отделение на 3–4 дня и дренирование под УЗИ-контролем. В последующем в амбулаторных условиях по прошествии 22 и 46 дней данные осложнения разрешились. Осложнений со стороны кишечника не было. На основании исследования послеоперационного материала проводилась оценка лечебного патоморфоза опухоли (Табл. 6). Установлено, что в печени полный патоморфологический ответ метастазов составил 3,6%, а хороший ответ, включающий TRG 1 и TRG 2, достиг 25%. При этом со стороны первичной опухоли канцероцидный эффект был менее значимым, так как наиболее часто выявлялась TRG 3, которая составила 76,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время у больных мКРП с изолированным поражением печени достаточно широко используется противоопухолевая лекарственная терапия в сочетании с хирургическим лечением. Так, в исследовании ЕРОС (EORTC 40983) было показано улучшение безрецидивной выживаемости на 7% в результате проведения периоперационной химиотерапии. Кроме того, с позиций интенсификации лечения при распространенном КРП дополнительно к химиотерапии активно стали применяться таргетные агенты [6–11], что позволило повысить частоту объективных ответов опухоли, резектабельность печеночных метастазов и выживаемость больных. Эти данные послужили обоснованием для проведения химиотаргетной терапии у больных мКРП с резектабельными и условно резектабельными метастазами в печень. Вместе с тем, исследование New ЕРОС, несмотря на ожидания, не выявило пользы от дополнения цетуксимаба

Таблица 5. Результаты хирургического лечения больных мКРР**Table 5.** Surgery outcomes in patients with mCRC

Параметры	Больные мКРР с поражением печени N = 30
Продолжительность операции, мин.	210 (172–410)
Объем кровопотери, мл	345 (200–995)
Вариант оперативного вмешательства	
Симультанные операции	28 (93,3)
Операции по поводу первичной опухоли	2 (6,7)
Вид оперативного вмешательства на первичной опухоли	
Правосторонняя гемиколэктомия	2 (6,7)
Резекция поперечно-ободочной кишки	2 (6,7)
Левосторонняя гемиколэктомия	4 (13,3)
Резекция сигмовидной кишки	15 (50)
Передняя резекция прямой кишки	7 (23,3)
Вид оперативного вмешательства по поводу метастазов в печени	
Анатомическая резекция печени	12 (40)
Атипичная резекция печени	10 (33,3)
Левосторонняя гепатэктомия	3 (10)
Правосторонняя гепатэктомия	2 (6,7)
Правосторонняя трисекционэктомия	1 (3,3)
Осложнения по классификации Clavien-Dindo	21 (70)
Количество больных с осложнениями	24 (80)
Всего осложнений	
I степень	22 (73,3)
II степень	0
IIIa степень	2 (6,7)

Таблица 6. Лечебный патоморфоз опухоли, абс. ч. (%)**Table 6.** Pathologic tumor response, abs. n (%)

TRG	Первичная опухоль N = 30	Метастазы в печени N = 30
1 степень (TRG 1)	0	1 (3,6)
2 степень (TRG 2)	3 (10)	6 (21,4)
3 степень (TRG 3)	23 (76,7)	16 (57,1)
4 степень (TRG 4)	4 (13,3)	5 (17,9)
5 степень (TRG 5)	0	0

к химиотерапии. При этом следует отметить ряд ключевых параметров этого исследования, которые могли повлиять на полученные результаты: 1) лечение проводилось больным с синхронными и метастазами в печень; 2) допускалось предшествующее лечение оксалиплатином в качестве адъювантной терапии; 3) для химиотерапии использовались дуплеты (FOLFOX 6, XELOX и FOLFIRI) и длительность химиотаргетной терапии составляла 12 недель до операции и 12 недель после её завершения, а само хирургическое лечение включало как первичные, так и повторные резекции печени. Таким образом, литературные данные демонстрируют различную эффективность химиотаргетной терапии при мКРР с поражением печени, что свидетельствует об актуальности данной проблемы и необходимости дальнейших исследований.

Традиционно при проведении сложного мультимодального лечения особое внимание уделяется оценке его непосредственной эффективности и переносимости, так как это напрямую влияет на течение всего периоперационного периода.

В нашем исследовании после 3 курсов предоперационного противоопухолевого лекарственного лечения нежелательные явления развились у 40% больных и в основном соответствовали I–II степени токсичности: тошнота/рвота (30%), нейтропения (20%) и диарея (13,3%). Токсичность III степени была минимальной и включала нейтропению (3,3%). При этом завершенность предоперационного лечения составила 100%, редукции доз или отмены препаратов не потребовалось. По литературным данным [6,8–11], частота нежелательных явлений при использовании FOLFOXIRI в сочетании с таргетной терапией достигает 97–98%, в том числе отмечается токсичность III–IV степени в виде нейтропии (14–50%), диареи (7,5–33%) и кожной сыпи (14,1–20%). Следует отметить, что более высокая частота и степень выраженности нежелательных явлений в указанных исследованиях связывается с большим количеством курсов проводимой химиотаргетной терапии (в среднем, от 6 до 12). Клинико-рентгенологический эффект HAXT в нашем исследовании составил 100%, со стороны первичной опухоли у всех больных отмечался частичный регресс, а по метастазам в печени — регистрировался полный (13,3%) и частичный регресс (86,7%). В свою очередь, по данным Falcone A. [13], объективный ответ метастазов в печени на химиотерапию FOLFOXIRI был ниже и составил 66%, включая полный (8%) и частичный регресс (58%), что объясняется отсутствием дополнительной таргетной терапии.

По нашим данным, послеоперационные осложнения развились у 70% больных, при этом преобладали осложнения I степени, включая фебрильную гипертермию. Повышение температуры тела мы связываем с разделением паренхимы печени при помощи биполярной коагуляции, что подтверждается другими исследованиями [14,15].

Несмотря на технический прогресс и большой накопленный опыт резекций печени в специализированных центрах, известно, что оперативные вмешательства на печени, по-прежнему, сопровождаются высокими показателями послеоперационных осложнений (4,1–47,7%) и смертности (0,2–9,7%) [11,16,17].

Одним из основных видов послеоперационных осложнений при резекции печени является билиарный свищ и биллома, которые варьируют от 3,6% до 33% [11,18] и могут приводить к развитию внутрибрюшинных септических осложнений и печеночной недостаточности.

Следует отметить, что печеночная недостаточность относится к жизнеугрожающим осложнениям хирургии печени и тесно связана с проведением неоадьювантного лечения, активным гепатитом, циррозом печени, малым функциональным объемом остающейся ткани печени, массивным интраоперационным кровотечением, типом и продолжительностью окклюзии воротной вены. По разным данным частота развития печеночной недостаточности составляет 0,7–33,83% [19,20]. Не менее грозным осложнением в хирургии печени считаются кровотечения, уровень которых колеблется от 4,2% до 13,5% [11]. Главными причинами данного осложнения являются кровотечение с раневой поверхности, неполный интраоперационный гемостаз и ослабление сосудистых швов, что связывают с повышением давления в системе нижней полой вены и активизацией больного [21].

В нашем исследовании, несмотря на проведение интенсивной предоперационной противоопухолевой лекарственной терапии и выполнение симультанных оперативных вмешательств, осложнений IIIb–V ст. не было.

В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о влиянии увеличения количества курсов НАХТ на частоту развития полного патоморфологического ответа опухоли. Существует противоречивая информация, что если после 5 курсов полный ответ печеночных метастазов составляет 9% [22], то при использовании 9 курсов он не превышает 4% [23]. Вместе с тем было показано, что проведение 2–4 курсов химиотаргетной терапии является достаточно эффективным, а интенсификация предоперационного лечения в виде повышения числа курсов не усиливает повреждающее действие на опухоль, но ведет к нарастанию частоты периоперационных осложнений [14,24,25].

Нами были сопоставлены результаты клинко-рентгенологического и патоморфологического ответов метастатических очагов в печени. Из 28 больных, которые подверглись резекции печени, у 2 (7,1%) больных с установленным полным клинко-рентгенологическим ответом при гистологическом исследовании удаленных метастазов в 1 (3,6%) случае был подтвержден полный ответ (pCR) и в 1 (3,6%) случае были обнаружены единичные оставшиеся клетки опухоли. Следует отметить, что из всех 30 больных, включенных в исследование, у 2 (6,7%) больных с полным клинко-рентгенологическим ответом, которым резекция печени не проводилась, при динамическом наблюдении в течение 12 месяцев признаков прогрессирования заболевания в печени выявлено не было. В литературе также встречаются публикации, свидетельствующие о расхождении в частоте полных клинко-рентгенологических и патоморфологических

ответов метастазов КРР в печень [26,27]. По данным Adam R. [23], после резекции печени из 4% больных с полным патоморфологическим ответом ни у кого не было зафиксировано полного клинко-рентгенологического ответа после завершения предоперационной химиотерапии. При этом известно, что частота выявления полного клинко-рентгенологического ответа метастазов в печени напрямую зависит от применяемых методов визуализации (СКТ, МРТ, УЗИ, в т.ч. интраоперационного), комбинаций проводимой предоперационной химио- и таргетной терапии и в настоящее время данный показатель колеблется в интервале от 6 до 37% [28]. В связи с этим достаточно остро стоит вопрос по выбору тактики лечения больных с полным клинко-рентгенологическим ответом метастазов в печени. По данным ранее проведенных исследований была показана необходимость удаления всех исходно пораженных сегментов печени [29], вместе с тем существуют объективные сложности в детекции очагов поражения как на этапе пред-, так и интраоперационной диагностики [14], что отчасти лимитирует возможности хирургического лечения и в ряде случаев позволяет отказаться от резекционного этапа на печени при условии соблюдения активного мониторинга течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности современной онкологии позволяют улучшить результаты комбинированного лечения больных мКРР с синхронным поражением печени за счет применения неоадьювантной химиотаргетной терапии, дополненной радикальным оперативным вмешательством.

При проведении НАХТ с использованием трехкомпонентной схемы FOLFOXIRI в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом/бевацизумабом в зависимости от мутационного профиля опухоли отмечается высокая завершенность лечения с приемлемой частотой и выраженностью нежелательных явлений. Вместе с тем, при оценке клинко-рентгенологического и патоморфологического ответа было показано, что проводимая химиотаргетная терапия обладает выраженным противоопухолевым эффектом в отношении первичной опухоли и метастатических очагов в печени, не оказывая при этом негативного влияния на течение периоперационного периода.

Результаты представленного комбинированного лечения мКРР с синхронным поражением печени по показателям непосредственной переносимости и эффективности расцениваются как обнадеживающие, для анализа 2-летней безрецидивной и общей выживаемости больных исследование продолжается.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н.*

Сбор и обработка материалов: *Костромицкий Д.Н., Тарасова А.С., Ермоленко Р.В., Пономарева А.А.*

Написание текста: *Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н.*

Статистическая обработка: *Юнусова Н.В., Дронова Т.А.*

Редактирование: *Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н., Ларионова И.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Study conception and design: *Alexey Yu. Dobrodeev, Dmitry N. Kostromitsky*

Data collection and analysis: *Dmitry N. Kostromitsky, Anna S. Tarasova, Roman V. Ermolenko, Anastasia A. Ponomareva*

Writing of the manuscript: *Alexey Yu. Dobrodeev, Dmitry N. Kostromitsky*

Statistical analysis: *Natalia V. Yunusova, Tatyana A. Dronova*

Editing of the manuscript: *Sergey G. Afanasiev, Natalia N. Babyshkina, Irina V. Larionova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Добродеев Алексей Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0002-2748-0644

Костромицкий Дмитрий Николаевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0001-5691-2349

Афанасьев Сергей Геннадьевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0002-4701-0375

Тарасова Анна Сергеевна — к.м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0001-6247-3434

Ермоленко Роман Владимирович — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0002-9112-6041

Бабышкина Наталья Николаевна — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0562-3878

Дронова Татьяна Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0003-3009-2404

Пonomарева Анастасия Алексеевна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0003-2060-4840

Ларионова Ирина Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0001-5758-7330

Юнусова Наталья Валерьевна — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0003-4595-4177

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Aleksey Yu. Dobrodeev — 0000-0002-2748-0644

Dmitry N. Kostromitsky — 0000-0001-5691-2349

Sergey G. Afanasiev — 0000-0002-4701-0375

Anna S. Tarasova — 0000-0001-6247-3434

Roman V. Ermolenko — 0000-0002-9112-6041

Natalia N. Babyshkina — 0000-0002-0562-3878

Tatyana A. Dronova — 0000-0003-3009-2404

Anastasia A. Ponomareva — 0000-0003-2060-4840

Irina V. Larionova — 0000-0001-5758-7330

Natalia V. Yunusova — 0000-0003-4595-4177

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Oki E, Ando K, Nakanishi R, et al. Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018 Apr 17;2(3):167–175. doi: [10.1002/ags3.12071](https://doi.org/10.1002/ags3.12071)
3. Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T. Evaluation and management of hepatic injury induced by oxaliplatin-based chemotherapy in patients with hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Hepatol Res*. 2014 Jan;44(1):59–69. doi: [10.1111/hepr.12107](https://doi.org/10.1111/hepr.12107)
4. Khan K, Wale A, Brown G, et al. Colorectal cancer with liver metastases: neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 21;20(35):12391–406. doi: [10.3748/wjg.v20.i35.12391](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12391)
5. Ihnát P, Ostruszka P, Vávra P, et al. Treatment strategies for patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Rozhl Chir*. 2018 Summer;97(10):451–454.
6. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Sep;11(9):845–52. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70175-3)
7. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1306–15. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9)
8. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):497–507. doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30862-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30862-9)
9. Bendell JC, Zakari A, Peyton JD, et al. A Phase II Study of FOLFOXIRI Plus Panitumumab Followed by Evaluation for Resection in Patients With Metastatic KRAS Wild-Type Colorectal Cancer With Liver Metastases Only. *Oncologist*. 2016 Mar;21(3):279–80. doi: [10.1634/theoncologist.2015-0439](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0439)
10. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol*. 2019 Dec 10;37(35):3401–3411. doi: [10.1200/JCO.19.01340](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01340)
11. Hu H, Wang K, Huang M, et al. Modified FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as Conversion Therapy in Patients with RAS/BRAF Wild-Type Unresectable Liver Metastases Colorectal Cancer: The FOCULM Multicenter Phase II Trial. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e90–e98. doi: [10.1634/theoncologist.2020-0563](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0563)
12. Vigano L, Sollini M, Ieva F, et al. Chemotherapy-Associated Liver Injuries: Unmet Needs and New Insights for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol*. 2021 Aug;28(8):4074–4079. doi: [10.1245/s10434-021-10069-z](https://doi.org/10.1245/s10434-021-10069-z)
13. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670–6. doi: [10.1200/JCO.2006.09.0928](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0928)
14. Chow FC, Chok KS. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol*. 2019 Feb 27;11(2):150–172. doi: [10.4254/wjh.v11.i2.150](https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.150)
15. Chandra P, Sacks GD. Contemporary Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 26;16(5):941. doi: [10.3390/cancers16050941](https://doi.org/10.3390/cancers16050941)
16. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007–16. doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60455-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60455-9)
17. Dan RG, Crețu OM, Mazilu O, et al. Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2012 Nov-Dec;107(6):737–41.
18. Hoekstra LT, van Gulik TM, Gouma DJ, Busch OR. Posthepatectomy bile leakage: how to manage. *Dig Surg*. 2012;29(1):48–53. doi: [10.1159/000335734](https://doi.org/10.1159/000335734)
19. Filicori F, Keutgen XM, Zanella M, et al. Prognostic criteria for postoperative mortality in 170 patients undergoing major right hepatectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012 Oct;11(5):507–12. doi: [10.1016/s1499-3872\(12\)60215-x](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(12)60215-x)
20. Ribeiro HS, Costa WL Jr, Diniz AL, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):380–5. doi: [10.1016/j.ejso.2012.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.12.020)
21. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg*. 2009 Jun;249(6):995–1002. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181a63c74](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a63c74)
22. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5344–51. doi: [10.1200/JCO.2008.17.5299](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5299)
23. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1635–41. doi: [10.1200/JCO.2007.13.7471](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.7471)
24. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010 Nov;17(11):2870–6. doi: [10.1245/s10434-010-1166-1](https://doi.org/10.1245/s10434-010-1166-1)
25. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2062–7. doi: [10.1093/annonc/mdt165](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt165)
26. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010 Nov;14(11):1691–700. doi: [10.1007/s11605-010-1348-y](https://doi.org/10.1007/s11605-010-1348-y)
27. Kim SS, Song KD, Kim YK, et al. Disappearing or residual tiny (≤ 5 mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoteric acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging: Is local treatment required? *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):3088–3096. doi: [10.1007/s00330-016-4644-4](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4644-4)
28. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020;11(10):761–808. doi: [10.5306/wjco.v11.i10.761](https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i10.761)
29. Zende A, Lahat E, Dreznik Y, et al. “Vanishing liver metastases” — A real challenge for liver surgeons. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):295–302. doi: [10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.13](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.13)