

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-21-27

# НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.О. Расулов<sup>1</sup>, Ж.М. Мадьяров<sup>1</sup>, А.Э. Куликов<sup>1</sup>, З.Р. Расулов<sup>1</sup>, Л.А. Шестакова<sup>1</sup>, Д.А. Чекини<sup>1</sup>,  
Э.К. Ибрагимов<sup>1</sup>, Е.Н. Пучкова<sup>1</sup>, Ю.Э. Львова<sup>2</sup>, Р.А. Расулов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>2</sup>Больница Центросоюза Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 39, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Жасур Махирович Мадьяров [jasur2001@mail.ru](mailto:jasur2001@mail.ru)

Иммунотерапия изменила перспективы лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком. Данные литературы подтверждают противоопухолевый эффект иммунотерапии у пациентов с колоректальным раком при высоком уровне микросателлитной нестабильности (MSI-H). В представленном клиническом наблюдении показана эффективность проведенного предоперационного лечения блокатором PD-1/PD-L1/PD-L2 (ниволумаб) пациента 44 лет с местно-распространенным олигометастатическим раком ободочной кишки, которое позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство в объеме R0-резекции, достигнуть полного патоморфоза в первичной и метастатической опухоли, а также улучшить качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** местно-распространенный колоректальный рак, мутационный статус, иммунотерапия, R0-резекция, полный патоморфологический ответ

**Для цитирования:** Расулов А.О., Мадьяров Ж.М., Куликов А.Э. и др. Неоадьювантная иммунотерапия в лечении олигометастатического местно-распространенного рака ободочной кишки. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(3):21–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-21-27

## NEOADJUVANT IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF OLIGOMETASTATIC LOCALLY ADVANCED COLON CANCER. CLINICAL CASE

A.O. Rasulov<sup>1</sup>, J.M. Madyarov<sup>1</sup>, A.E. Kulikov<sup>1</sup>, Z.R. Rasulov<sup>1</sup>, L.A. Shestakova<sup>1</sup>, D.A. Chekini<sup>1</sup>, E.K. Ibragimov<sup>1</sup>,  
E.N. Puchkova<sup>1</sup>, Yu.E. Lvova<sup>2</sup>, R.A. Rasulov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>Centrosoyuz Hospital of the Russian Federation; Bld. 1, 39 Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Jasur Mahirovich Madyarov [jasur2001@mail.ru](mailto:jasur2001@mail.ru)

Immunotherapy has improved the results of treatment of patients with metastatic colorectal cancer. According to literature, the most cancericidal effect revealed in a microsatellite instability high (MSI-H) tumors. In our case, PD-1/PD-L1/PD-L2 inhibitors (nivolumab) treatment for locally advanced MSI-H colon carcinoma with liver metastasis in 44-year-old patient resulted in tumor regression, so that R0 surgical procedure became possible. Computed tomography scan and pathology report showed complete response, in primary and metastatic tumors. As a result, this allowed to improve the quality of patient's life.

**Keywords:** locally advanced colorectal cancer, mutation status, R0 resection, complete pathomorphological response

**For citation:** Rasulov A.O., Madyarov J.M., Kulikov A.E. et al. Neoadjuvant immunotherapy in treatment of oligometastatic locally advanced colon cancer. Clinical case. MD-Onco 2022;2(3):21–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-21-27

### ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) на сегодняшний день прочно занял лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в общей структуре онкологических заболеваний во всем мире. В 2020 г. рак ободочной и прямой

кишки занял 1-е место в общей структуре заболеваемости в Российской Федерации независимо от пола [1]. Хирургическое лечение является основным методом лечения КРР, при этом комбинированные методы лечения, такие

как химио- и лучевая терапия, позволяют улучшить отдаленные результаты [2]. Однако применение различных режимов химиотерапии при местно-распространенных и диссеминированных процессах имеет ограниченную эффективность в связи с развивающейся с течением времени резистентностью опухоли. Анализ публикаций за последние несколько лет показывает достижение выраженного противоопухолевого эффекта при использовании блокаторов PD-1/PDL-1 у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI) высокого уровня (MSI-H) при диссеминированном КРР. Применение иммунотерапии в неoadъювантном режиме при местно-распространенных опухолях толстой кишки приводит к увеличению частоты не только R0-резекции, но и полных патоморфологических ответов [3].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует положительный эффект иммунотерапии у молодого пациента безотягощенного семейного анамнеза с местно-распространенным раком восходящего отдела ободочной кишки с врастанием в гепатопанкреатодуоденальную зону и солитарным метастазом в печени.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент Р., 44 лет, в феврале 2020 г. на высоте кишечной непроходимости оперирован по месту жительства. Интраоперационно выявлен опухолевый инфильтрат, вовлекающий в процесс правые отделы толстой кишки, правую долю печени, желудок, в связи с чем взята биопсия и сформирована цекостома. При гистологическом исследовании выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома кишечного типа.**

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, по данным которой в области печеночного изгиба ободочной кишки с распространением на поперечно-ободочный отдел определяется конгломерат неоднородной структуры размерами до 120 × 113 мм



**Рис. 1.** Компьютерная томография до лечения. 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – опухоль

**Fig. 1.** Computed tomography prior to treatment. 1 – duodenum; 2 – tumor

с врастанием в печень, антральный отдел желудка, головку поджелудочной железы (рис. 1). В брыжейке немногочисленные лимфатические узлы от 7 до 15 мм, в S6-сегменте печени – солитарный метастаз размерами 11 × 10 мм, в воротах печени – метастатически измененные лимфатические узлы размерами до 25 × 12 мм (рис. 2).



**Рис. 2.** Компьютерная томография до лечения. Метастаз в печени

**Fig. 2.** Computed tomography prior to treatment. Liver metastasis

Пациент обсужден на онкологическом консилиуме по месту жительства. Учитывая местное распространение опухоли, а также наличие солитарного метастаза в печени, проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI. Однако после 2-го курса полихимиотерапии выявлены клиничко-инструментальные признаки кишечной непроходимости. На фоне консервативной терапии положительной динамики не наблюдалось, в связи с чем в апреле 2020 г. проведено повторное оперативное вмешательство. Интраоперационно: петли тонкой кишки дилатированы до 4–5 см, заполнены тонкокишечным содержимым. В проекции восходящего отдела ободочной кишки определяется массивная местно-распространенная опухоль, инфильтрирующая корень брыжейки тонкой кишки, ворота печени, двенадцатиперстную кишку, головку поджелудочной железы. На 20 см от илеоцекального угла выявлена петля подвздошной кишки, вовлеченная в опухолевый процесс. Учитывая выраженное местное распространение опухоли, сомнительность возможности выполнения операции в объеме R0, а также наличие тонкокишечной непроходимости, вызванной опухолевым конгломератом, сформирован обходной еюнотрансверзоанастомоз по типу «бок в бок». Для адекватной оценки мутационного статуса выполнена резекция опухолевоизмененного большого сальника. При патогистологическом исследовании операционного материала обнаружены клетки аденокарциномы кишечного типа; по данным молекулярно-генетического исследования – мутация в гене KRAS и отсутствие мутаций в генах NRAS, BRAF. При этом выявлена MSI-H.

Пациент самостоятельно обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» для определения дальнейшей тактики лечения. При осмотре в правой подвздошной области выявлена рубцовая стриктура цекостомы до 1,0 см с деформацией передней брюшной стенки за счет парастомальной грыжи. Учитывая клиничко-лабораторные данные, характер распространения опухоли, незначительную динамику на фоне полихимиотерапии, мутационный статус, пациент повторно обсужден на онкологическом консилиуме, по результатам которого ему было рекомендовано проведение иммунотерапии препаратом ниволумаб. С мая по сентябрь 2020 г. проведено 6 курсов иммунотерапии ниволумабом с разовой дозой 240 мг внутривенно. На фоне терапии осложнений не отмечено.

При контрольном обследовании в октябре 2020 г. по данным компьютерной томографии брюшной полости отмечены уменьшение плотности и размеров опухолевого конгломерата в ободочной кишке до 69 × 37 мм (ранее 120 × 113 мм) (рис. 3) и уменьшение размеров очага в S6-сегменте печени до 6 мм (ранее 10 мм).

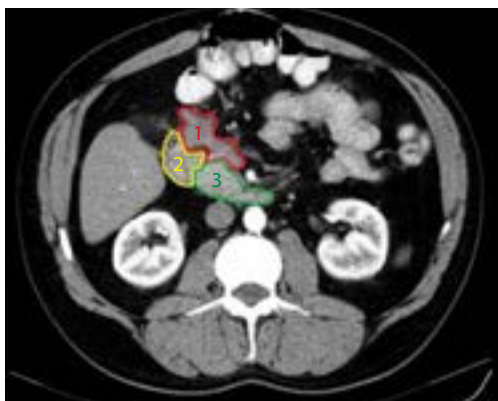


Рис. 3. Компьютерная томография после лечения. 1 – опухоль; 2 – двенадцатиперстная кишка; 3 – поджелудочная железа

Fig. 3. Computed tomography after treatment. 1 – tumor; 2 – duodenum; 3 – pancreas

Учитывая выраженный эффект от проведенного лечения, пациенту продолжена иммунотерапия с ноября 2020 г. по май 2021 г. Проведено еще 8 курсов терапии ниволумабом. Повторная компьютерная томография органов брюшной полости в июне 2021 г. показала следующую динамику: в поперечно-ободочной кишке с распространением в прилежащую клетчатку определяется остаточная ткань опухоли неправильной формы размерами около 65 × 25 мм (ранее 69 × 37 мм), интимно прилежащая к антральному отделу желудка, двенадцатиперстной кишке, головке поджелудочной железы, без убедительных признаков инвазии в соседние органы. В прилежащей клетчатке определяются регионарные лимфатические узлы размерами до 7 × 8 мм

(ранее до 7 × 17 мм); также визуализируются немногочисленные лимфатические узлы ворот печени, наиболее крупный – над воротной веной, размерами 25 × 11 мм (ранее до 28 × 13 мм). Брыжеечные лимфатические узлы по ходу верхних брыжеечных артерии и вены не увеличены (ранее были увеличены до 8 × 14 мм, количество также было увеличено). В правой подвздошной области определяется цекостома с парастомальной грыжей: размеры грыжевого мешка – 110 × 70 × 121 мм, содержимое грыжевого мешка – петли тонкой кишки и их брыжейка. В паренхиме печени очагов патологического контрастирования не выявлено (при предыдущем исследовании наблюдался гиповаскулярный очаг диаметром 6 мм в S6-сегменте печени) (рис. 4, 5).



Рис. 4. Компьютерная томография после лечения. Метастаз в печени с полным ответом

Fig. 4. Computed tomography after treatment. Liver metastasis with complete response

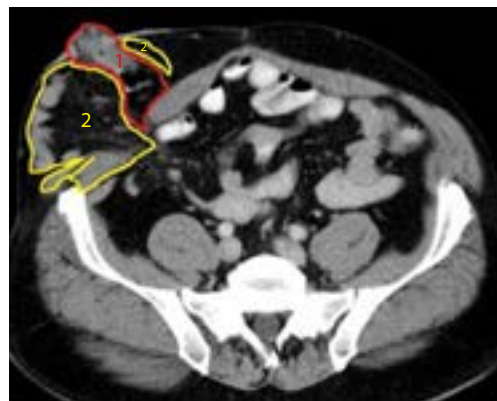


Рис. 5. Компьютерно-томографические признаки гигантской парастомальной грыжи. 1 – цекостома; 2 – петли тонкой кишки

Fig. 5. Computed tomography signs of giant parastomal hernia. 1 – cecostomy; 2 – loops of the small intestine

Пациент вновь обсужден на онкологическом консилиуме. Учитывая выраженную положительную динамику от проведенной иммунотерапии, возможность выполнения радикальной операции с удалением всех видимых



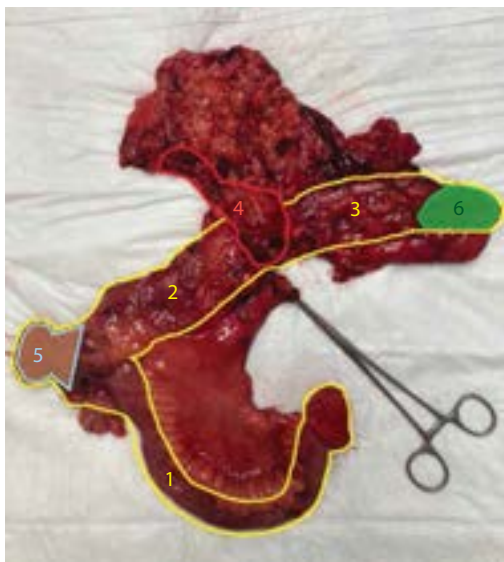
проявлений опухолевого процесса, рекомендовано хирургическое лечение.

**Особенности хирургического лечения.** После выполненной средне-срединной лапаротомии при ревизии брюшной полости в проекции поперечно-ободочной кишки по брыжеечному краю обнаружена муцинозная опухоль размерами до 6 см, тесно прилегающая к головке поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишке, средним ободочным сосудам, **без признаков инвазии**. В проекции цекостома выявлена гигантских размеров парастомальная грыжа размерами 15 × 18 см, включающая в себя 4 петли тонкой кишки. В проекции средней трети поперечно-ободочной кишки визуализирован ранее сформированный обходной еюнотрансверзоанастомоз. Под визуальным контролем цекостома иссечена, далее полностью выделена до соединения с брюшной полостью. Грыжевой мешок полностью иссечен в пределах неизмененных тканей. Далее начата латеромедиальная мобилизация правых отделов ободочной кишки, визуализирована двенадцатиперстная кишка, которая также была полностью отделена. Далее осуществлен медиолатеральный доступ к верхней брыжеечной вене. V. ilioocolica и одноименная артерия перевязаны и пересечены у основания. При дальнейшей мобилизации визуализированы средние ободочные сосуды. В данной проекции выявлено тесное прилегание муцинозной остаточной опухоли к панкреатодуоденальной зоне, без достоверной инвазии. Острым путем проведена мобилизация с последующей перевязкой и пересечением а. et v. colica media у основания. Мобилизованы слепая кишка, терминаль-

ный отдел подвздошной кишки, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб и поперечно-ободочная кишка до ее дистальной трети. Выполнена расширенная правосторонняя гемиколэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 и экстирпацией ранее сформированного обходного анастомоза единым блоком (рис. 6). Далее поочередно сформированы еюноеюно- и илеотрансверзоанастомоз по типу «бок в бок». Общее время операции составило 4 ч 43 мин, кровопотеря – 300 мл.

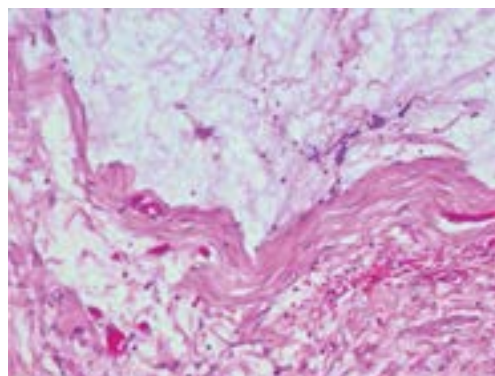
Послеоперационный период протекал без осложнений, на 2-е сутки удален дренаж из брюшной полости. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции с рекомендациями о продолжении иммунотерапии в адъювантном режиме. За период наблюдения 13 мес пациенту проведено суммарно 32 курса иммунотерапии. При очередном контрольном обследовании данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, получено не было.

**Гистологическое заключение после операции:** фрагмент фиброзно-жировой и гладкомышечной ткани с обширными озерами слизи и выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией, наличием кальцинатов. Жизнеспособные опухолевые клетки не выявлены. В области макроскопически описанной опухоли в стенке кишки с распространением в жировую клетчатку большого сальника с вовлечением серозной оболочки брюшины – обширные озера слизи с рассеянной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, с наличием кальцинатов и единичных гигантских многоядерных клеток (рис. 7).



**Рис. 6.** Удаленный макропрепарат. 1 – подвздошная кишка; 2 – правые отделы ободочной кишки; 3 – поперечно-ободочная кишка; 4 – остаточная опухоль; 5 – цекостома; 6 – обходной анастомоз

**Fig. 6.** Resected gross specimen. 1 – ileum; 2 – right parts of the colon; 3 – transverse colon; 4 – residual tumor; 5 – cecostomy; 6 – bypass



**Рис. 7.** Гистологическое исследование (окрашивание гематоксилином и еозином, ×100). Полный патоморфоз в стенке кишки

**Fig. 7.** Histological examination (staining with hematoxylin and eosin, ×100). Complete pathological response in the intestinal wall

С учетом клинических данных морфологическая картина может соответствовать аденокарциноме ободочной кишки с признаками полного регресса опухоли на фоне лечения (степень IV по Dworak). Края резекции тонкой и толстой кишки – без признаков опухолевого роста. В 1 из 21 лимфатического узла брыжейки обширные озера слизи со слабо выраженной лимфоплазмоцитарной

инфильтрацией и наличием кальцинатов – морфологическая картина может соответствовать метастазу опухоли с признаками полного регресса на фоне лечения (рис. 8).

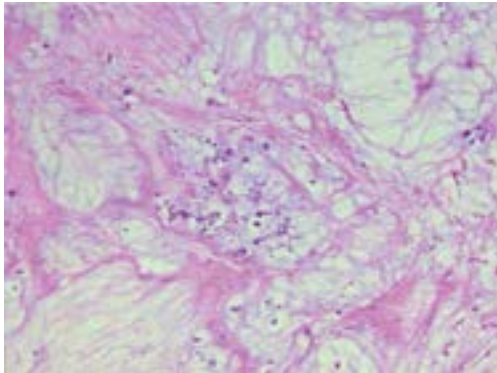


Рис. 8. Гистологическое исследование (окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ). Полный патоморфоз в лимфатическом узле

Fig. 8. Histological examination (staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ). Complete pathological response in the lymph node

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунотерапия занимает важное место в арсенале лечения пациентов с КРР не только при диссеминированном процессе, но и при локализованных и местно-распространенных формах. На сегодняшний день актуальность иммунопрепаратов при MSI-H не вызывает сомнений и активно обсуждается в современной литературе [4].

На сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано сразу несколько проспективных действующих исследований (II фазы) по изучению эффективности иммунотерапии у пациентов с неметастатическим, локализованным и местно-распространенным КРР при наличии MSI-H/dMMR. Основная задача этих исследований – улучшение показателей выживаемости за счет увеличения частоты R0-резекций, выраженных патоморфологических изменений в опухоли. Дополнительными задачами являются оценка переносимости лечения, без увеличения интервала между иммунотерапевтическим и хирургическим лечением [5].

Пионерами в этой области являются ученые из Нидерландов, которые в 2017 г. инициировали рандомизированное исследование NICHE (NCT03026140), включившее 40 пациентов с различной локализацией опухоли в ободочной кишке (правосторонней ( $n = 22$ ), левосторонней ( $n = 15$ ) и поперечно-ободочной ( $n = 3$ )) с I–III стадиями заболевания, которые были поделены в зависимости от статуса MSI: в основную группу вошли пациенты с MSI-H/dMMR ( $n = 21$ ), а в контрольную – с MSS/pMMR ( $n = 19$ ). В дизайне исследования было предусмотрено несколько режимов иммунотерапии: ниволумаб (в дозе 1 мг/кг) в монорежиме; комбинация

ниволумаба и ипилимумаба (в дозе 3 мг/кг). В итоге при медиане наблюдения 8,1 мес были получены следующие предварительные результаты: патоморфоз в опухолевой ткани наблюдался в 100 % случаев в основной группе и в 27 % случаев в контрольной группе, при этом выраженный патоморфоз в опухолевой ткани в группе с MSI-H/dMMR составил 95 % ( $n = 19$ ), из них в 60 % ( $n = 12$ ) зафиксирован полный патоморфологический ответ. В группе с MSS/pMMR лишь у 27 % пациентов ( $n = 4$ ) выявлены некробиотические изменения опухоли на фоне проведенной иммунотерапии и только у 3 из них зарегистрированы выраженные патоморфологические изменения. Токсичность на фоне лечения (III–IV степени) зарегистрирована у 13 % больных в обеих группах, что позволило провести хирургическое лечение в объеме R0-резекций в 100 % случаев [6].

В 2021 г. похожее по дизайну исследование NICOLE стартовало в Италии, где пациенты с MSI-H/dMMR и MSS/pMMR были разделены на 2 группы: в основной группе пациенты получали короткий курс иммунотерапии (2 сеанса ниволумаба с последующей операцией), в контрольной группе пациентам выполнялось только хирургическое лечение. В группе, где на предоперационном этапе проводилась иммунотерапия, гастроинтестинальная токсичность зарегистрирована в 4,5 % случаев, что позволило выполнить всем пациентам хирургическое лечение в срок, без осложнений в послеоперационном периоде. Частота R0-операций в основной группе составила 100 %, в 70 % наблюдений было выявлено понижение стадии заболевания (down staging) [7].

Эффективность неоадьювантной иммунотерапии у пациентов с наличием MSI-H/dMMR изучается не только при раке ободочной кишки, но и при раке прямой кишки. В ряде исследований были показаны положительные результаты при добавлении иммунопрепаратов к стандартизованному лечению (неоадьювантная химиолучевая терапия до суммарной очаговой дозы 50 Гр) у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки (преимущественно T3–4 опухоли) [8].

В японское исследование VOLTAGE-A вошли 42 пациента, которым проводилось предоперационное комбинированное лечение по схеме: пролонгированный курс химиолучевой терапии (с суммарной очаговой дозой 50 Гр). В группе с MSS/pMMR полный патоморфологический ответ выявлен у 30 %, а в группе с MSI-H/dMMR – у 60 % больных. В основной группе также зарегистрирован полный клинический ответ, в связи с чем пациент отказался от операции в пользу стратегии активного наблюдения (watch and wait). На фоне проведенного лечения у 3 пациентов зарегистрирована миастения III степени, у 2 пациентов – нейротоксичность II степени. Незначительные осложнения, связанные с предоперационной иммунотерапией, позволили

выполнить хирургическое лечение в объеме R0 всем пациентам без удлинения интервала лечения [9].

В 2022 г. на симпозиуме Американского общества клинической онкологии по лечению опухолей желудочно-кишечного тракта (ASCO GI 2022) были представлены предварительные результаты действующего исследования NCT04165772 из клиники Memorial Sloan Kettering по лечению 12 пациентов с MSI-H/dMMR при местно-распространенном раке прямой кишки (T2–3–4N+), которые на предоперационном этапе в течение 6 мес получали иммунотерапию препаратом достарлимаб. При контрольном обследовании по результатам колоноскопии и магнитно-резонансной томографии малого таза у всех 12 пациентов (100 %; 95 % доверительный интервал от 74 до 100) был зарегистрирован полный клинический эффект, что позволило избежать хирургического лечения [10].

В подтверждение актуальности нашего обсуждения приведем пример успешного лечения пациента 33 лет с MSI-H/dMMR-раком прямой кишки на 7 см от анального края mT3N2M0 (CRM-EMVI+), с отягощенным семейным анамнезом, который получал лечение в университетской клинике Франкфурта. Учитывая локализацию опухоли, ее местное распространение, в соответствии с международными стандартами пациенту было предложено проведение предоперационной химиолучевой терапии с последующей оценкой эффекта. Однако в связи с возрастом, возможными осложнениями

со стороны мочеполовой системы и желанием сохранить фертильную функцию пациент от предложенного лечения отказался в пользу короткого курса иммунотерапии (комбинация ниволумаб + ипилимумаб). На 21-й день после лечения по данным магнитно-резонансной томографии и колоноскопии был зарегистрирован полный клинический эффект. На 30-е сутки проведено хирургическое лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии. В послеоперационном периоде осложнения не отмечены. При гистологическом исследовании удаленного материала выявлен полный патоморфологический эффект [11].

### Выводы

Полученный в данном клиническом наблюдении результат, а также проведенный нами обзор литературы показывают эффективность иммунотерапии у пациентов с KPP при MSI-H/dMMR. Проведение неoadъювантной иммунотерапии у данной когорты пациентов представляется крайне целесообразным и перспективным как для улучшения показателей выживаемости, так и для увеличения частоты R0-резекций и выраженных клинических и патоморфологических ответов в опухолевой ткани.

Однако необходимы дальнейшие исследования и оценка результатов текущих проспективных исследований III фазы для определения роли и места неoadъювантной иммунотерапии в лечении KPP.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Al-Sukhni E., Attwood K., Mattson D.M. et al. Predictors of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1177–86. DOI: 10.1245/s10434-015-5017-y
3. Sidaway P. Neoadjuvant immunotherapy shows promise. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(7):391. DOI: 10.1038/s41571-020-0372-4
4. Kanani A., Veen T., Søreide K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 2021;108(12):1417–25. DOI: 10.1093/bjs/zna342
5. Avalone A., Delrio P., Nasti G. et al. Preoperative nivolumab in patients with locally advanced colon cancer (T3 or T4): a window-of-opportunity study (NICOLE). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii150–204. DOI: 10.1093/annonc/mdy281.155
6. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K. et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566–76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8
7. Zhang X., Wu T., Cai X. et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities. *Front Immunol* 2022;13:795972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972
8. Salvatore L., Bensi M., Corallo S. et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): the AVANA Study. *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):3511. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.3511
9. Yuki S., Bando H., Tsukada Y. et al. Short-term results of VOLTAGE-A: nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):4100. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4100
10. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J. et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386(25):2363–76. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445
11. Trojan J., Stintzing S., Haase O. et al. Complete pathological response after neoadjuvant short-course immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in locally advanced MSI-H/dMMR rectal cancer. *Oncologist* 2021;26(12):e2110–e4. DOI: 10.1002/onco.13955

**Вклад авторов**

А.О. Расулов: внесение изменений и окончательное утверждение текста статьи;  
Ж.М. Мадьяров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
А.Э. Куликов, З.Р. Расулов, Ю.Э. Львова, Р.А. Расулов: обзор публикаций по теме статьи;  
Л.А. Шестакова, Е.Н. Пучкова: подготовка иллюстрационного материала статьи;  
Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов: организация лечебного процесса.

**Authors' contributions**

A.O. Rasulov: amendments and final approval of the article text;  
Zh.M. Magyarov: review of publications on the topic of the article, article writing;  
A.E. Kulikov, Z.R. Rasulov, Yu.E. Lvova, R.A. Rasulov: review of publications on the topic of the article;  
L.A. Shestakova, E.N. Puchkova: preparation of the illustrative material of the article;  
D.A. Chekini, E.K. Ibragimov: organization of the treatment process.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>  
Ж.М. Мадьяров / J.M. Magyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>  
А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>  
З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-2306-407X>  
Л.А. Шестакова / L.A. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8124>  
Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>  
Е.Н. Пучкова / E.N. Puchkova: <https://orcid.org/0000-0002-7743-0549>  
Ю.Э. Львова / Yu.E. Lvova: <https://orcid.org/0000-0002-0210-3367>  
Р.А. Расулов / R.A. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-7804-5335>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 11.08.2022. **Принята к публикации:** 01.09.2022.

**Article submitted:** 11.08.2022. **Accepted for publication:** 01.09.2022.