

**Д.В. Кузьмичев<sup>1</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, А.А. Анискин<sup>2</sup>, А.В. Польшовский<sup>1</sup>, Ж.М. Мадьяров<sup>1</sup>,  
С.И. Ткачев<sup>1</sup>, А.В. Егорова<sup>2</sup>, А.С. Анискина<sup>1</sup>**

## **ЭВОЛЮЦИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОГО И АДЬЮВАНТНОГО КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава РФ, Москва;  
2. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва.  
E-mail: docaniskin@gmail.com

Д.В.Кузьмичев – с.н.с., к.м.н.; З.З. Мамедли – зав. отделением, к.м.н.; А.А. Анискин – ординатор;  
А.В. Польшовский – н.с., к.м.н.; Ж.М. Мадьяров – врач, к.м.н.; С.И. Ткачев – в.н.с., д.м.н., проф.;  
А.В. Егорова – к.м.н., проф.; А.С. Анискина – ординатор

### **Реферат**

Представлены результаты многочисленных одноцентровых и многоцентровых рандомизированных и нерандомизированных исследований, посвященных лечению пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки (МРРПК) за 70-летний период. Репрезентирована последовательность хирургического, лекарственного, лучевого и химиолучевого лечения. Описаны дозы и объем лучевого воздействия как в монорежиме, так и с применением различных комбинаций химиотерапевтических препаратов в неоадьювантном и адьювантном режимах. Произшедшая эволюция комплексного лечения сместила акценты к использованию химиолучевой терапии в неоадьювантный период, а внедрение новых химиотерапевтических препаратов и режимов позволили значительно увеличить показатели выживаемости среди больных МРРПК. Подходы к лечению больных МРРПК не являются статичными и постоянно совершенствуются. В данном литературном обзоре отображена хронологическая последовательность и основные современные тенденции неоадьювантного и адьювантного компонентов лечения больных с местнораспространенной формой рака прямой кишки.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак прямой кишки, комплексное лечение, консолидирующая химиотерапия, индукционная химиотерапия, лечебный патоморфоз

Поступила: 12.09.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

### **Введение**

Лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) в настоящее время считается одной из наиболее актуальных проблем современной онкопроктологии. Заболеваемость раком прямой кишки растет. В 2015 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 28 979 новых случаев рака прямой кишки, из них около 30 % пришлось на местнораспространенную форму [1]. Под этим термином понимают опухоли, для удаления которых в радикальном объеме требуется хирургическая резекция за пределами мезоректального слоя (ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия). Данное понятие было принято в обращение в 2013 г. группой Beyond TME Collaborative, в которую вошли хирурги, радиологи и гистологи из Ассоциации британских и ирландских онкопроктологов, Ассоциации онкопроктологов Европы и Ассоциации тазовых хирургов [2]. Таким образом, аббревиатурой МРРПК рационально обозначать форму опухолевого процесса, отвечающую следующим критериям: T<sub>≥3</sub>CRM<sup>+</sup>, N<sub>0-2</sub> (CRM – circumferential resection margin, латеральный край резекции). Длительное время единственным методом лечения больных МРРПК был хирургический, однако неудовлетворительные результаты лечения – низкая частота выполнения R<sub>0</sub> резекций (47 %), низкая 5-летняя выживаемость (57 %) и высокая частота локорегионарных рецидивов (до 75 %) [3, 4], стали серьезной проблемой у данной категории больных, даже в случаях, когда хирургическое вмешательство считалось радикальным. Низкий уровень локорегионарного и системного контроля приводит клиницистов к необходимости поиска возможностей улучшения результатов лечения пациентов с МРРПК. В данном обзоре освещены основные этапы эволюции лечения данной категории больных.

### **Адьювантное лечение**

История адьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки насчитывает более 70 лет. Изначально в качестве адьювантного компонента лечения рассматривались только лучевая терапия (ЛТ) в монорежиме [5–7]. В последующем изучались различные препараты и схемы химиотерапии (ХТ) в качестве адьювантного компонента [8–10] или комбинация этих двух методов. Для определения наиболее эффективного варианта были проведены многочисленные исследования, в которых сравнивали хирургическое лечение с комбинированным или комплексным методом лечения (оперативное вмешательство + ЛТ/ХТ/ХЛТ) [5–10].

Наиболее известны три исследования по использованию ЛТ в адьювантном режиме. В 1986 г., в датском исследовании сравнивали чисто хирургическое лечение и хирургию с адьювантной ЛТ 494 больных [6]. Было показано, что адьювантная ЛТ значительно снижает вероятность локального рецидива у пациентов со стадией опухолевого процесса Duke'sC, при этом, не давая подобного выигрыша пациентам со стадией Duke'sB. Существенного различия в показателях общей 5-летней выживаемости и частоте отдаленного метастазирования в обеих группах выявлено не было. В исследовании MRC 3, проведенном в 1992 г., было продемонстрировано увеличение интервала безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки II и III стадий ( $p = 0,05$ ) в группе с адьювантной ЛТ по сравнению с чисто хирургической [7]. И, наконец, в 1996 г., в аналогичном исследовании, проведенном в Нидерландах, было изучено 172 пациента и отмечено улучшение показателей безрецидивной выживаемости в группе ЛТ в адьювантном режиме по сравне-

нию с хирургической группой (66 % vs 58 %,  $p = 0,05$ ) с медианой наблюдения 5 лет [5]. Таким образом, было продемонстрировано, что послеоперационная ЛТ достоверно уменьшает вероятность развития локорегионарного рецидива.

Параллельно шли исследования, направленные на изучение эффективности адъювантной ХТ. В качестве адъювантной ХТ применялись различные схемы на основе 5-фторурацила (5-ФУ) и фторафура. В мета-анализе, включавшем 7 исследований (5527 больных) с 1988 по 2011 гг., сравнивались две группы пациентов с МРРПК, получивших адъювантную ХТ в различных режимах с группой только хирургического лечения. Применение адъювантной ХТ позволило увеличить показатели безрецидивной и общей 5-летней выживаемости среди пациентов как со II стадией болезни ( $p < 0,00001$ ;  $p < 0,0001$  соответственно), так и среди пациентов с III стадией заболевания ( $p < 0,00001$ ;  $p = 0,09$  соответственно) [11].

В последующем с целью выбора оптимальной схемы адъювантной ХТ были проведены исследования, где сравнивались различные схемы лекарственного лечения. Согласно выводам исследования MOSAIC, применение комбинации оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин (FOLFOX) по сравнению с 5-ФУ + лейковорин повысило безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость у больных раком толстой кишки III стадии [8]. В исследовании X-ACT было показано, что с точки зрения длительности безрецидивной и общей 5-летней выживаемости эффективность капецитабина в адъювантной терапии больных раком толстой кишки III стадии сопоставима с эффективностью комбинации 5-ФУ + лейковорин [9].

В последующем схема FOLFOX или капецитабина в адъювантном режиме стала применяться и для лечения больных раком прямой кишки [10].

Учитывая положительные результаты использования ЛТ и ХТ в качестве адъювантного компонента лечения больных МРРПК, многие исследовательские группы высказывали предположения о возможности сочетания этих двух методов для достижения большего эффекта. В 1985 г. исследовательской группой желудочно-кишечного тракта в журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты рандомизированного исследования GITSG-7175 [12]. Дизайном исследования стал пилотный проект, проведенный Mayo Clinic в 1967 г., где была показана возможность применения комбинации адъювантной ХТ и ЛТ для улучшения контроля местного рецидива и отдаленного метастазирования в комплексном лечении больных МРРПК [13]. В рандомизированном исследовании GITSG-7175 227 пациентов были распределены в одну из четырех групп: контрольную группу составили больные, которым проводилось только хирургическое лечение; вторая и третья группы получали послеоперационную ЛТ в СОД 40–42 Гр или 5-ФУ и семустин соответственно. Четвертую (основную) группу составили пациенты, получившие комбинацию ЛТ с ХТ в адъювантном режиме. Спустя пять лет после вступле-

ния последнего пациента в исследование и наблюдения за всеми оставшимися в живых в течение 80 мес было выявлено, что частота рецидивов была самой высокой среди контрольной группы пациентов (55 %) и самой низкой среди пациентов, получивших комбинацию ЛТ и ХТ в адъювантном режиме (33 %). Время до выявления рецидива опухоли значительно различалось для всех четырех групп лечения ( $p < 0,04$ ), причем оно было значительно пролонгировано при комбинации ЛТ с ХТ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,009$ ). Преимущество режима комбинированной терапии, объяснялось аддитивным эффектом в контроле локального рецидива и отдаленного метастазирования.

Проведенное в 1980–1986 гг. исследование NCCTG 79-47-51 включало участие 204 пациентов. Начиная с 4–10 нед после хирургического лечения, больные раком прямой кишки II/III стадии были рандомизированы на получение в адъювантном режиме ХТ, ЛТ или комбинации этих двух методов лечения. В обеих группах лучевого лечения суммарная очаговая доза составляла 45 Гр в течение 4,5 нед. При комбинированном лечении пациенты получали начальный девятидневный цикл 5-ФУ и семустина (Me-CCNU – цитостатический противоопухолевый препарат из группы производных нитрозомочевины), далее следовало облучение с одновременным введением 5-ФУ, затем еще один девятидневный цикл 5-ФУ и семустина. Отдаленные результаты этого исследования показали явное преимущество комбинации лучевой и лекарственной терапии по всем параметрам, включая снижение частоты рецидива заболевания ( $p = 0,0016$ ), в том числе локальных рецидивов ( $p = 0,036$ ) и отдаленных метастазов ( $p = 0,011$ ), а также улучшение общей 5-летней выживаемости ( $p = 0,026$ ) [14]. Это исследование впервые продемонстрировало более высокие показатели эффективности применения комбинированной ХЛТ по сравнению с ЛТ, которую многие клиницисты считали стандартом адъювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

Факт наличия вариабельности химиотерапевтических схем, использованных различными клиниками в лечении больных МРРПК, потребовал унификации в решении этого вопроса. С целью поиска оптимальной схемы было проведено несколько крупных исследований. В исследовании GITSG 7180 были сравнены эффекты от применения ЛТ + 5-ФУ или ЛТ + комбинация 5-ФУ с семустином. В предварительном анализе было выявлено, что семустин не является значимым компонентом адъювантной терапии, т.к. различий в частоте рецидивов в группах не отмечено. Рецидив заболевания был зарегистрирован у 54 % (51 из 95) пациентов, получавших комбинацию 5-ФУ + семустин по сравнению с 43 % (45 из 104) пациентов, получавших только 5-ФУ [15].

В последующем результаты проведенных исследований GITSG, NSABP, NCCTG были подробно рассмотрены и составили основу для консенсусного заявления Национального института здравоохранения в 1990 г., в котором рекомендуется применять комплекс-

ную терапию (хирургическое лечение + ЛТ + ХТ), у больных раком прямой кишки II и III стадии [16].

В 1997 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, включавшего 3759 больных раком ободочной кишки II–III стадии. Сравнивались результаты четырех лечебных режимов: 1) 5-ФУ с низкими дозами лейковорина, 2) 5-ФУ с высокими дозами лейковорина, 3) 5-ФУ с левамизолом, 4) 5-ФУ с лейковорином и левамизолом. В результате этого исследования было установлено, что комбинация 5-ФУ с лейковорином, применяемая в течение 6 мес, не уступает по эффективности комбинации 5-ФУ с левамизолом в течение 12 мес, а комбинация 5-ФУ с лейковорином и левамизолом не имеет преимуществ перед другими режимами [17].

В 2004 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования III фазы по сравнению режима FOLFOX и инфузионного режима введения 5-ФУ и лейковорина (схема deGramont) у больных II–III стадией рака толстой кишки в адъювантном режиме (исследование MOSAIC). В исследовании было включено 2246 больных. Были достигнуты достоверные различия в показателях 3-летней выживаемости без признаков болезни (HR = 0,77;  $p = 0,002$ ). Добавление оксалиплатина снизило риск рецидива на 23 % [18]. В 2009 г. авторы обновили результаты исследования, показав, что 6-летняя общая выживаемость была достоверно выше в группе с FOLFOX отношение рисков (OR) = 0,8;  $p = 0,03$  [19]. Подгрупповой анализ выявил статистически значимое улучшение выживаемости без признаков болезни и общей выживаемости только у пациентов с III стадией болезни.

Таким образом, с 2004 г. стандартом адъювантной ХТ больных колоректальным раком III стадии стали режимы на основе фторпиримидинов в сочетании с оксалиплатином, проводимые в течение 6 мес.

Несмотря на существующий временной стандарт, вопрос о продолжительности лечения всегда оставался спорным, что было обусловлено кумулятивной нейротоксичностью, вызываемой оксалиплатином.

В 2017 г. были опубликованы результаты проспективного анализа 6 рандомизированных клинических исследований 3 фазы (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (GERCOR/PRODIGE, ACHIEVE, HORG). Целью этих исследований было определить, является ли адъювантная ХТ по схемам FOLFOX/XELOX, проводимая в течение 3 мес, не менее эффективной, чем стандартное 6-мес лечение по этим режимам. Основным критерием эффективности был показатель 3-летней безрецидивной выживаемости. В общей сложности были проанализированы данные 12 834 пациентов из 12 стран мира, принимавших участие в исследованиях с июня 2007 г. по декабрь 2015 г. Распределение по стадиям было следующее: 13 % T<sub>1-2</sub>, 66 % T<sub>3</sub>, 21 % T<sub>4</sub>; 28 % N<sub>1-2</sub>. ХТ по схеме XELOX была проведена 40 % пациентам. В сравнении с 3-месячным лечением нейротоксичность  $\geq 3$  степени была выше в тех группах больных, где ХТ проводилась в течение 6 мес (16 % vs 3 % FOLFOX, 9 % vs 3 % XELOX,

$p < 0,0001$ ). При медиане наблюдения 39 мес рецидив заболевания был зарегистрирован у 3263 пациентов. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости был незначительно ниже в группах больных, кому ХТ проводилась в течение 3 мес (74,6 % vs 75,5 % соответственно). Режим ХТ оказывал влияние на различие в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости и составил 75,9 % vs 74,8 % (3 vs 6 мес по схеме XELOX) и 73,6 % vs 76,0 % (3 vs 6 мес. по схеме FOLFOX). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости у больных с низким риском рецидива заболевания (поражение 1–3 лимфатических узлов) был одинаковым у больных с ХТ, проводимой как в течение 3 мес (83,1 %), так и в течение 6 мес (83,3 %) [20]. Следовательно, 3 мес лекарственного лечения обеспечивают все преимущества 6 мес лечения с меньшим риском развития побочных явлений ХТ у пациентов с низким риском развития рецидива.

Не менее важной задачей является определить роль адъювантной ХТ после проведенного химиолучевого лечения у больных МРППК.

Мета-анализ 21 рандомизированного исследования у больных раком прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что адъювантная ХТ (АХТ) значимо (на 17 %) снижает риск прогрессирования у тех больных, которым не проводилось предоперационное лечение [21].

К недостаткам адъювантного режима относится тот факт, что по данным различных исследований, от 17 до 28 % пациентов, которым он был показан, либо вообще не используют, либо получают его со значительной задержкой или не в полном объеме. Данное обстоятельство вызвано послеоперационными осложнениями, наличием водно-электролитных нарушений и временно сформированной илеостомой, высокой токсичностью или плохой толерантностью [22].

### Неоадъювантное лечение

Успехи, достигнутые внедрением в широкую практику адъювантного лечения, тем не менее, не устраняют ряд его недостатков, что сподвигло клиницистов на дальнейший поиск улучшения результатов лечения МРППК.

В 1993 г. было проведено рандомизированное исследование, в котором впервые сравнивалась эффективность предоперационной и послеоперационной ЛТ, целью которого было улучшение показателей местного контроля и общей 5-летней выживаемости. В результате было доказано преимущество предоперационной ЛТ в обеспечении местного контроля в течение пятилетнего периода наблюдения. Частота локального рецидива была статистически достоверно ниже после неоадъювантной, чем после адъювантной ЛТ (13 % vs 22 %,  $p = 0,02$ ), разницы в показателях общей 5-летней выживаемости отмечено не было ( $p = 0,5$ ) [23].

R. Sauer et al в рандомизированном многоцентровом исследовании (protocol CAO/ARO/AIO-94), включавшем 823 больных раком прямой кишки II и III

стадии, сравнили предоперационную (группа 1) и послеоперационную (группа 2) комбинированную терапию (5-ФУ в 1-ю и 5-ю нед с конкурентной ЛТ с СОД 50,4 Гр). У больных первой группы чаще удавалось выполнить сфинктеросохраняющие операции (39 % vs 19 %) при достоверно более низком уровне местных рецидивов (6 % vs 13 %) и более благоприятном профиле острой и отсроченной токсичности. Таким образом, были сформулированы задачи неoadъювантной терапии МРРПК, включающие уменьшение размеров первичной опухоли, увеличение резектабельности, выполнение сфинктеросохраняющих операций и повышение уровня локального контроля [24].

В 1997 г. в Swedish Trial были получены аналогичные результаты предпочтительности предоперационной ЛТ. 1168 пациентов с диагнозом рака прямой кишки, среди которых большую часть составляли пациенты с МРРПК, были рандомизированы на две группы. Одна группа проходила курс предоперационной ЛТ (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр) с последующим хирургическим лечением в течение 1 нед после окончания ЛТ, а пациентам второй группы сразу проводилось хирургическое лечение. В группе пациентов, которые получили предоперационный курс ЛТ, в сравнении с группой, которым было проведено лишь оперативное лечение, отмечалось уменьшение частоты местного рецидива (27 % vs 11 %,  $p < 0,001$ ) и увеличение показателей общей 5-летней выживаемости (48 % vs 58 %,  $p = 0,004$ ) [25]. На медиане наблюдения 156 мес частота рецидивов и общая выживаемость были значимо лучше у пациентов, получавших предоперационный курс ЛТ – 9 % vs 26 % ( $p < 0,001$ ) и 38 % vs 30 % ( $p = 0,008$ ) соответственно [26]. Однако, как показало долгосрочное наблюдение за пациентами, включенными в Swedish Trial, и данные, полученные из Единого регистра шведских госпиталей, в группе предоперационной ЛТ частота осложнений была выше, что потребовало повторной госпитализации в течение 6-месячного периода после операции. Наиболее частым осложнением была постлучевая обструкция толстой кишки [27].

В крупном многоцентровом исследовании MRC CR07 и NCIC-КТГ C016 сравнивались результаты применения неoadъювантной ЛТ и адъювантной ХЛТ. В исследовании было рандомизировано 1350 человек с положительным латеральным краем резекции. Результаты продемонстрировали значительное снижение показателей частоты локальных рецидивов у пациентов, получавших предоперационный курс ЛТ ( $p < 0,0001$ ) и увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости на 6 % ( $p = 0,03$ ). Было доказано преимущество неoadъювантной ЛТ, в частности, значительное уменьшение размеров опухоли, что является весьма значимым фактором в лечении пациентов МРРПК, т.к. именно это позволяет обеспечить достижение резекции R<sub>0</sub>, и может облегчить возможность выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях низко-расположенных опухолей [28].

В 1993 г. в исследовании EORTC 22921 оценили эффективность добавления ХТ к ЛТ в неoadъювант-

ном режиме при стадии опухолевого процесса T<sub>3-4</sub>. Было продемонстрировано, что добавление ХТ привело к значительному улучшению местного контроля, а также к увеличению частоты ответа опухоли, оценка которого производилась по результатам патоморфологического исследования с учетом достигнутого патоморфоза [29].

В качестве радиомодификатора ЛТ чаще использовался 5-ФУ в виде его продленной инфузии. Однако технические сложности и частота гастроинтестинальной токсичности ограничивали его использование. Появление в клинической практике пероральных фторпиримидинов, в том числе капецитабина, обеспечило удобство их приема для пациентов [30].

Материалы ежегодного собрания ASCO продемонстрировали 5-летнюю общую выживаемость при использовании капецитабина 76 %, в отличие 67 % при использовании 5-ФУ ( $p = 0,053$ ) в группе пациентов с МРРПК [31].

В исследовании III фазы показано, что капецитабин не только не уступал 5-ФУ по показателям 5-летней общей выживаемости, но даже превосходил фторурацил по показателям 3-летней безрецидивной выживаемости [32].

Следующим шагом в попытке улучшения результатов лечения больных МРРПК стало добавление к стандартной ХЛТ оксалиплатина. В рамках исследования R04 пациенты клинической стадии II–III, которым проводилась предоперационная ЛТ, были рандомизированы в группе с 5-ФУ с/без оксалиплатина или капецитабин с/без оксалиплатина. Среди 1608 пациентов диарея 3 или 4 степени была наиболее частым побочным явлением при использовании оксалиплатина. Частоты полного патологического ответа (pCR) и выполнения сфинктеросохраняющих операций были одинаковыми во всех четырех группах [33].

В итальянском исследовании III фазы STAR-01 оценивалась эффективность добавления оксалиплатина к длительной инфузии 5-ФУ одновременно с ЛТ при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки в стадии T<sub>3-4</sub> и / или с N<sub>1-2</sub> [34]. Было обнаружено, что у пациентов группы 5-ФУ + оксалиплатин появление отдаленных метастазов после неoadъювантной ХЛТ отмечалось с меньшей частотой, чем у пациентов группы без оксалиплатина (0,5 % vs 2,9 %,  $p = 0,014$ ). Это наблюдение показало, что оксалиплатин потенциально эффективен для системного контроля.

Долгое время вопрос о выборе режима ЛТ оставался открытым, многие учреждения отдавали предпочтение короткому курсу ЛТ (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр), другие же центры двигались в направлении использования пролонгированного курса ЛТ (РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр) на фоне приема фторпиримидина в качестве радиомодификатора. В польском исследовании Vujko K. et al сравнивали пролонгированный и короткий курсы неoadъювантной ЛТ для пациентов с клинической стадией T<sub>3-4</sub> на высоте не ниже 9 см от анального края. В результате были продемонстрированы более высокие показатели полного патоморфологического ответа

в группе пациентов, получивших пролонгированный курс ХЛТ, по сравнению с пациентами, получавшими короткий курс (16 % vs 1 %), и также было значительно чаще отмечено снижение патоморфологической стадии опухолевого процесса (pTNM). Показатели 4-летней безрецидивной выживаемости составили 58,4 % vs 55,6 % ( $p = 0,820$ ). Несмотря на то, что частота локального рецидива была в 1,5 раза ниже в группе пролонгированного курса, достоверности достигнуто не было (9,0 % vs 14,2 %,  $p = 0,177$ ). Клинически значимая токсичность 3–4 степени составила 10,1 % и 7,1 % соответственно ( $p = 0,360$ ). Следовательно, пролонгированный курс ХЛТ достоверно не продемонстрировал увеличения выживаемости, токсичности и снижения вероятности частоты рецидивов. Однако по результатам патоморфологического исследования операционного материала при выполнении сфинктеросохраняющих операций, положительный край резекции встречался достоверно чаще (13 %) в группе с коротким курсом ХЛТ, а у пациентов, получавших ХЛТ с пролонгированным курсом, данный показатель составил только 4 % ( $p = 0,017$ ) [35].

Предоперационная ХЛТ позволила достичь весьма хороших показателей местного контроля в лечении пациентов с МРРПК. Однако проблема отдаленного метастазирования заставила клиницистов искать новые пути к решению этой задачи. Одним из таких решений было использование лекарственной терапии в период ожидания после курса ХЛТ, либо перед ее началом.

Совершенно новый подход в лечении больных МРРПК был продемонстрирован в Великобритании в 2010 г. Исследование III фазы с использованием индукционного курса CAPOX с последующей неоадьювантной ХЛТ рассматривался как потенциально успешный вариант системного контроля. Результаты показали осуществимость данного метода с показателями 5-летней общей и безрецидивной выживаемости 75 и 68 % соответственно [36].

В том же году Fernández-Martos C. et al сравнили эту новую стратегию с традиционным подходом, включавшем в себя использование неоадьювантной ХЛТ с последующими хирургическим лечением и адьювантной ХТ. Пациенты в количестве 108 чел. были рандомизированы на две группы. Первая получала 4 курса CAPOX в режиме индукции, затем пролонгированный курс ХЛТ и в последующем – хирургическое лечение. Больным второй группы проводили неоадьювантный пролонгированный курс ХЛТ, хирургическое лечение и 4 курса CAPOX в адьювантном режиме. В этом исследовании достоверных различий в группах по частоте достижения полного патоморфологического ответа ( $ypT_0N_0M_0$ ) (14 % и 13 %) и резекции  $R_0$  (86 % и 87 %) получено не было [37].

В исследованиях EXPERT и GCR-3 изучалось использование схемы CAPOX (капецитабин + оксалиплатин) в режиме индукции в течение 12 нед с последующей ХЛТ и 12-недельного курса адьювантного применения капецитабина в монорежиме [32, 33]. Резектабельность была достигнута у 97 % пациентов, у

20 % зарегистрирован полный лечебный патоморфоз. Выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет составила 74 % [32].

В исследовании CONTRE применялся более длительный курс лечения. Введение восьми курсов FOLFOX (лейковорин + 5-ФУ + оксалиплатин) в режиме индукции в предварительном отчете продемонстрировало впечатляющие результаты. Частота полных патоморфологических ответов составила 33 %, а резекцию  $R_0$  удалось выполнить 100 % пациентов [18].

В Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) изучались безопасность и эффективность применения индукционной ХТ по схеме FOLFOX, предшествовавшей пролонгированному курсу ХЛТ для лечения больных МРРПК. Продемонстрирована хорошая переносимость лечения, не получено никаких свидетельств о серьезных побочных эффектах, требующих задержки лечения. У всех пациентов, которым впоследствии была выполнена тотальная мезоректумэктомия, была проведена резекция  $R_0$ . Патоморфологами производилось обязательное описание послеоперационного препарата в соответствии с утвержденным протоколом патоморфологического исследования [38], а также оценка опухолевого ответа по шкале Mandart. Почти в половине случаев патоморфоз составил более 90 %, в том числе у 30 % больных, у которых был выявлен полный патоморфологический либо полный клинический ответ [39].

В дальнейшем были предприняты попытки повысить эффективность стандартной неоадьювантной ХЛТ за счет использования таргетных препаратов.

В качестве примера использования таргетных препаратов можно привести многоцентровое рандомизированное исследование фазы II (EXPERT-C), где сравнивали 4 курса индукционного CAPOX с последующей ХЛТ и дальнейшим хирургическим лечением с или без добавления еженедельно цетуксимаба. Адьювантная терапия была начата через 6–8 нед после операции. Пациенты получали четыре цикла ХТ, идентичные неоадьювантной фазе. Авторы отметили, что неоадьювантная ХТ хорошо переносилась пациентами, позволяла обеспечить высокую скорость достижения системного контроля и приводила к лучшим, долгосрочным результатам, что указывало на возможное преимущество системного лечения перед локальной терапией у пациентов с МРРПК. Однако несмотря на улучшение показателей достижения клинического ответа (71 % vs 51 %) и 5-летней общей выживаемости у больных с диким типом KRAS / BRAF, улучшение показателей достижения полного патоморфологического ответа не было достигнуто (9 % vs 11 %) [40].

Вариант использования схемы CAPOX и бевацизумаба в качестве индукционной ХТ перед проведением ХЛТ рассматривался в исследовании AVACROSS. У 98 % пациентов была выполнена резекция в объеме  $R_0$ , показатель pCR составил 36 %, однако частота послеоперационных осложнений была высока. Повторное хирургическое вмешательство потребовалось 24 % пациентов [41].

Использование консолидирующей ХТ при лечении МРРПК в настоящее время широко обсуждается в научных кругах. Использование этой методики минимизирует риск осложнений, вызванных индукционной ПХТ. Более того, по мере роста интереса к органосохраняющему лечению рака прямой кишки, было высказано предположение о том, что использование ХТ в режиме консолидации в интервале между ХЛТ и хирургическим лечением может способствовать увеличению частоты достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Nabr-Gama et al в 2009 г. первыми сообщили о попытке применения стратегии консолидирующей ХТ после пролонгированного курса ХЛТ в лечении больных раком прямой кишки. В исследование были включены пациенты с нематастатическим раком прямой кишки, которым была проведена ЛТ с СОД 54 Гр, на фоне ХТ с 5-ФУ, с последующими тремя дополнительными циклами 5-ФУ в течение 9 нед. При медиане наблюдения 23 мес, у 19 (65 %) из 29 пациентов достигнут полный патоморфологический ответ: у 14 (48 %) – полный клинический ответ и у 5 пациентов (17 %) – полный патоморфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли. В связи с небольшим количеством пациентов и коротким периодом наблюдения используемая стратегия не позволила сделать однозначный вывод [42].

Возможность увеличения частоты полного патоморфологического ответа изучалась во II фазе нерандомизированного исследования, проведенного J. Garcia-Aguilar et al (исследование TIMING). Исследовались четыре группы пациентов с МРРПК. Все больные в неоадьювантном режиме получали курс ХЛТ. Пациентам в первой группе через 6–8 нед после ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. Пациенты в группах 2–4 получали два, четыре или шесть циклов mFOLFOX6 соответственно в режиме консолидации. В четвертой группе 25 (38 %) из 65 пациентов, которым было назначено 6 циклов mFOLFOX6 после ХЛТ, достигли полного патоморфологического ответа. В третьей группе (4 цикла mFOLFOX6) этот показатель составил 30 % (у 20 из 67 больных). Во второй группе (2 цикла mFOLFOX6) – 25 % (17 из 67 пациентов). В первой группе (без консолидирующей ПХТ) полный патоморфологический ответ отмечен лишь у 18 % (11 из 60 пациентов) ( $p = 0,0036$ ). Таким образом, было показано, что удлинение интервала между ХЛТ и хирургическим лечением путем добавления консолидирующей ПХТ (mFOLFOX6) после ХЛТ увеличивает частоту достижения полного патоморфологического ответа. Не менее важен тот факт, что такой подход представляется безопасным как с онкологической, так и хирургической точки зрения; он не увеличивал риски прогрессирования опухоли, возникновения технических трудностей или хирургических осложнений [43, 44].

Совершенно новое направление в лечении больных МРРПК было представлено Gao Y. et al в 2014 г. [45]. Направление, объединившее индукционную и консолидирующую ХТ в комбинации с пролонгиро-

ванным курсом ХЛТ, получило название «сэндвич»-лечение. В этом же году Gao Y. et al представили результаты проведенного исследования, в которое был включен 51 пациент с МРРПК. Пациенты на первом этапе получали один курс индукционной ХТ в режиме SAPOX, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 нед с модифицированным режимом SAPOX, затем один курс консолидирующей ХТ в режиме SAPOX. Хирургическое вмешательство выполнялось через 6–8 нед после завершения ХЛТ. Все, кроме одного пациента, завершили запланированный этап неоадьювантного «сэндвич»-лечения. 45 пациентов подверглись радикальной хирургической операции (ТМЕ). Четыре пациента (7,8 %) отказались от хирургического вмешательства по причине достижения полного клинического ответа. Периоперационной смертности в исследовании отмечено не было, послеоперационные осложнения наблюдались у 11,1 % больных. Среди 45 пациентов, перенесших ТМЕ, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2 %), значительная регрессия опухоли – у 37 (82,2 %) пациентов. В предварительном отчете авторы показали, что неоадьювантная «сэндвич»-терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза и регрессии опухоли. Согласно данным, опубликованным в апреле 2018 г. при медиане наблюдения, составившей 51 мес, были получены следующие результаты. У 12 (26,7 %) пациентов были зарегистрированы локальные рецидивы и/или отдаленные метастазы, в том числе у 10 (22,2 %) пациентов – отдаленные метастазы, у 1 (2,2 %) пациента – местный рецидив и у 1 (2,2 %) пациента было отмечено сочетание местного рецидива с наличием отдаленных метастазов. 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 75,5 % и 88,6 % соответственно [45].

Однако делать окончательные выводы до достижения 5-летней медианы наблюдения еще рано. Также необходимо учитывать проспективный дизайн этого исследования и относительно небольшую когорту пациентов, что диктует необходимость дождаться результатов более масштабных исследований. В то же время, стратегия сочетанного использования в неоадьювантном режиме ХТ и ХЛТ у пациентов с МРРПК представляется, по меньшей мере, перспективной и требует дополнительного изучения. Эти исследования доказывают, что применение системной ХТ в режиме индукции и/или консолидации хорошо переносится, а дальнейшая оценка в сочетании с альтернативными химиотерапевтическими схемами может дать более многообещающие результаты.

Текущая неоадьювантная ХЛТ имеет ограниченное влияние на частоту возникновения отдаленных метастазов и показатели общей выживаемости при лечении больных МРРПК. Так, в 2015 г. Jian Xiao et al опубликовали результаты II фазы исследования, где предложили совершенно новый вариант «сэндвич»-схемы лечения [46]. Пациенты МРРПК получали неоадьювантную терапию с добавлением таргетного препарата

(бевацизумаб). Схема представляла собой: индукционная ПХТ (FOLFOX) + бевацизумаб® ХЛТ + бевацизумаб® консолидирующая ПХТ (FOLFOX). В исследовании участвовало 25 пациентов. Хирургический этап лечения проводился через 4–6 нед после окончания неoadъювантного этапа (только 2 пациента отказались от операции). Согласно критериям RECIST, у 18 пациентов (72 %) достигнут частичный клинический ответ, у остальных 7 пациентов (28 %) отмечена стабилизация опухолевого процесса. По данным патоморфологического исследования операционного материала, лишь у 9 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Медиана наблюдения составила 25,3 мес. За весь период наблюдения было зарегистрировано 2 летальных исхода, у 4 пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Данное исследование обладает теми же недостатками, что и работа Gao Y. et al – проспективный дизайн и относительно небольшая когорта пациентов, что диктует необходимость оценки отдаленных результатов и проведения более масштабных исследований [46].

### Обсуждение

На сегодняшний день современным стандартом лечения больных МРППК является предоперационная ХЛТ с последующей операцией и адъювантной ХТ. Данная тактика лечения определена согласно клиническим рекомендациям стран Запада, а также на территории России (ESMO, NCCN, RUSSCO). Необходимость предоперационного этапа в лечении больных МРППК объясняется потенциальной возможностью достижения максимальной регрессии опухоли в совокупности с обеспечением локального контроля и возможностью выполнения операции в объеме резекции R<sub>0</sub>.

В рандомизированном исследовании III фазы M. Brændengen et al показали необходимость использования ХЛТ в случаях, когда прогнозируемый статус CRM и/или возможность достижения резекции R<sub>0</sub> подвергаются сомнению [47]. Выбор оптимального временного промежутка от окончания ЛТ до выполнения хирургического этапа лечения больных МРППК непрост. Требуется соблюдение баланса между обеспечением достаточного времени для достижения максимального фиброза опухолевой ткани и возможностью выполнения операции в объеме R<sub>0</sub>. Текущие рекомендации требуют, чтобы неoadъювантная терапия включала пролонгированный курс ЛТ с 5-ФУ или капецитабином в СОД 45–50,4 Гр или короткий курс ЛТ с СОД 25 Гр. Рекомендованное время ожидания между окончанием неoadъювантной терапии и операцией составляет 6–8 нед для пролонгированного курса ЛТ и 1 нед для короткого курса ЛТ [48, 49].

При увеличении интервала времени от операции до начала адъювантной ХТ положительный эффект уменьшается. Объединенный мета-анализ данных 9 исследований, включавший в совокупности 14357 пациентов, показал, что задержка начала адъювантной ХТ на каждые 4 нед повышает риск смерти на 12–14 %.

При условии начала ХТ позднее 16 нед после хирургического этапа лечения преимущества от назначения адъювантной ХТ наблюдаться не будет [50]. Решение о назначении адъювантной ХТ (фторпиримидины в моно-режиме или в сочетании с оксалиплатином) должно быть сбалансировано с учетом как риска, обусловленного прогнозируемой токсичностью для конкретного пациента, так и риска возникновения рецидива.

Большинство данных свидетельствуют о том, что кумулятивные дозы химиотерапевтических агентов, используемых в лечении больных раком прямой кишки, существенно ниже, чем для адъювантного лечения больных раком толстой кишки. Однако наиболее частым лимитирующим фактором в использовании ХТ в лечении больных раком прямой кишки остается токсичность данного метода, что может явиться причиной отказа пациента от продолжения лечения. Согласно исследованию, проведенному Carlos Fernández-Martos et al, использование индукционной ХТ существенно не влияет на регрессию опухоли и на возможность достижения полного патоморфологического ответа, однако позволяет снизить частоту развития химиотерапевтической токсичности 3–4 степени и, соответственно, повысить комплаентность пациентов ( $p < 0,0001$ ) [37]. Опция использования индукционной ХТ включена в рекомендации NCCN с 2015 г. [48].

Подводя итог, следует отметить, что лечение больных МРППК претерпело значительные изменения. Произошло смещение акцента на использование неoadъювантной ХЛТ, а внедрение новых химиотерапевтических препаратов и режимов позволили значительно увеличить выживаемость среди больных МРППК. Опция послеоперационной ХЛТ может быть выборочно использована у пациентов с выявлением неблагоприятных прогностических факторов после первичной операции, таких как положительный край резекции, перфорация опухоли, неадекватный объем операции, экстранодальные и/или узловые депозиты, сосудистая, лимфатическая или периневральная инвазия, либо других причин высокого риска локального рецидива, либо если предоперационная ЛТ не проводилась. Подходы к лечению больных МРППК на данный момент не являются статичными и постоянно совершенствуются. Наиболее привлекательным направлением является использование индукционной и/или консолидирующей ХТ, что на данный момент в большей степени применяется лишь в рамках не крупных одноцентровых клинических исследований. Дополнительный набор клинического материала позволит адекватно оценить эффективность данного подхода и определить показания к его применению.

Подводя итоги эволюции принципов построения неoadъювантного и адъювантного этапов в комплексном лечении больных МРППК за 70-летний период, представленных результатами многочисленных одноцентровых и многоцентровых рандомизированных исследований, необходимо отметить, что за этот период произошло существенное увеличение показателей 5- и 10-летней общей и безрецидивной выживаемости.

Возросла частота выполнения резекции R<sub>0</sub> и сфинктеросберегающих операций, что несомненно улучшило и качество жизни прошедших комплексное лечение пациентов. За этот период оценены эффективность и побочные эффекты новых химиотерапевтических препаратов в различных дозах, схемах и их комбинациях. Изучены различные технологии, дозы, объем лучевого воздействия в монорежиме и при различных комбинациях с химиотерапевтическими препаратами в неоадьювантном и адьювантном режимах, различные последовательности лучевого, лекарственного, химиолучевого и хирургического лечения. Остались в истории многочисленные варианты применения в пред- или послеоперационном периоде лучевого или химиотерапевтического лечения в монорежиме. Результаты исследований показали, что получение наиболее высоких онкологических результатов в этой сложной и тяжелой группе больных МРРПК требует на сегодняшнем этапе неукоснительного соблюдения строгих онкологических правил объема, последовательности и временных интервалов использования трех методов воздействия – лучевого, химиотерапевтического и хирургического.

### Выводы

1. На сегодняшний день современным стандартом является комплексное лечение больных МРРПК, начинающееся с пролонгированного курса неоадьювантной ХЛТ, последующей операции и этапа адьювантной ХТ.
2. Использование 3D-планирования и современных технологий ЛТ – конформной, интенсивно-модулированной и объемно-модулированной – позволяет значительно уменьшить объем облучения нормальных тканей. Это, в свою очередь, создает возможность избирательно увеличить СОД на опухоль и пораженные регионарные лимфоузлы со стандартной дозы мелкофракционного курса 50 Гр до 56–58 Гр, что приводит к увеличению на 10 % числа больных с полным морфологическим ответом.

3. Базовыми химиотерапевтическими препаратами остаются фторпиридины, а основной дополнительный препарат – оксалиплатин. Они используются в индукционном периоде и особенно в течение 3-месячного адьювантного периода по схемам CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI. Менее токсично, но не менее эффективно использование в неоадьювантном периоде в пролонгированном курсе химиолучевого лечения перорального фторпиридина – капецитабина в дни проведения лучевой терапии в дозе, составляющей 80 % от его самостоятельного полного курса. Задержка начала адьювантной ХТ на каждые 4 нед повышает риск гибели пациента на 12–14 %.
4. Выполнение первым этапом у больных МРРПК хирургического лечения нецелесообразно, что, как правило, происходит при лечении в неонкологическом учреждении. Неадекватно проведенное или неполное обследование на дооперационном этапе, неадекватный объем оперативного вмешательства и другие причины, приводящие к высокому риску прогрессирования, требуют проведения пролонгированного курса адьювантной ХЛТ с последующей адьювантной ХТ.

Стандарты лечения больных МРРПК постоянно совершенствуются, и наиболее привлекательным, по результатам последних исследований, является использование индукционной ХТ перед проведением ХЛТ и консолидирующий курс ХТ в период 6–8 нед между ХЛТ и операцией, но их изучение еще не закончено. Также продолжаются исследования, оценивающие включение таргетных препаратов, в частности бевацизумаба, в комплексное лечение больных МРРПК.

**Для цитирования:** Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Анискин А.А., Полинровский А.В., Мадьяров Ж.М., Ткачев С.И., Егорова А.В., Анискина А.С. Эволюция неоадьювантного и адьювантного компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 64–73.

DOI: 10.12737/article\_5cf3e4354d3276.60963732

## The Evolution of Neoadjuvant and Adjuvant Component of Treatment of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

**D.V. Kuzmichev<sup>1</sup>, Z.Z. Mamedli<sup>1</sup>, A.A. Aniskin<sup>2</sup>, A.V. Polinovskiy<sup>1</sup>, J.M. Madyarov<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>1</sup>, A.V. Egorova<sup>2</sup>, A.S. Aniskina<sup>1</sup>**

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow, Russia;

2. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: docaniskin@gmail.com

D.V. Kuzmichev – Senior Researcher, PhD Med.; Z.Z. Mamedli – Head of Dep., PhD Med.;

A.A. Aniskin – Resident; A.V. Polinovskiy – Researcher, PhD Med.; J.M. Madyarov – Doctor, PhD Med.;

S.I. Tkachev – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Egorova – PhD Med., Prof.; A.S. Aniskina – Resident

### Abstract

The results of numerous single-center and multicenter randomized and non-randomized studies on the treatment of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) over a 70-year period are presented. The sequence of surgical, medicinal, radiation and chemoradiation treatment is represented. The doses and amount of radiation exposure are described, both in mono mode and with the use of various combinations of chemotherapeutic drugs in neoadjuvant and adjuvant regimens. The evolution of complex treatment

that has shifted has shifted the emphasis to the use of chemoradiation therapy in the neoadjuvant period, and the introduction of new chemotherapeutic drugs and regimens have significantly increased the survival rates among patients with LARC. The approaches to the treatment of patients with LARC are not static and are constantly being improved. This literature review shows the chronological sequence and major current trends in the neoadjuvant and adjuvant components of the treatment of patients with locally advanced rectal cancer.

**Key words:** *locally advanced rectal cancer, complex treatment, consolidation chemotherapy, induction chemotherapy, medical pathomorphosis*

Article received: 12.09.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant tumors in Russia in 2015. Moscow, 2017;11-2 (Russian).
2. The Beyond TME Collaborative. Brit J Surg. 2013;2(100(8)):1009-14.
3. Aleksic M, Hennes N, Ulrich B. Surgical treatment of locally advanced rectal cancer. Options and strategies. Dig Surg. 1998(15):342-6.
4. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Nat Cancer Institute. 1988;80(1):21-9.
5. Treurniet-Donker AD, van Putten WL, Wereldsma JC, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands. Cancer. 1991;67(8):2042-8.
6. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. Cancer. 1986;58(1):22-8.
7. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet. 1996;348(9042):1610-4.
8. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2343-51.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005;352(26):2696-704.
10. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012. 3:CD004078.
11. Hajibandeh S, Hajibandeh S. Systematic Review: Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer with respect to Stage of Disease. Int Scholarly Res Notices. 2015;2015. 710569.
12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med. 1985;312:1465-72.
13. Moertel CG, Childs DS, Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet. 1969;25(2):865-7.
14. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991;324:709-15.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol. 1992;10(4):549-57.
16. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990;264(11):1444-50.
17. Haller DG, Catalano PG, MacDonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: for-year results of INT-DO89. Proc. ASCO. 1997;16:265a, abs. 940.
18. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin / 5-fluorouracil / leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350:2343-51.
19. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27:3109-16.
20. Shi Q, Sobrero A, Shields A, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. J Clin Oncol. 2017;35:18.
21. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3. CD004078.
22. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol. 2010;28:859-65.
23. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum. 1993;36:564-72.
24. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012(13):679-87.
25. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. N Engl J Med. 1997;336:980-87.
26. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. J Clin Oncol. 2005;23(24):5644-50.
27. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse Effects of Preoperative Radiation Therapy for Rectal Cancer: Long-Term Follow-Up of the Swedish Rectal Cancer Trial. J Clin Oncol. 2005;23(34):8697-705.
28. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 2009;7(373(9666)):811-20.
29. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006;14(11(355)):1114-23.
30. Fernández-Martos C, Nogué M, Cejas P, et al. The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment: an update. Drugs. 2012;28(8(72)):1057-73.
31. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. 2011 ASCO Annual Meeting. 2011. Abstract 3504.
32. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:579-88.
33. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal

- cancer: surgical end points from national surgical adjuvant breast and bowel project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1927-34.
34. Aschele C, Cionini L, Lonardi S. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2773-80.
35. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Brit J Surg.* 2006;93(10):1215-23.
36. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):241-8.
37. Fernández-Martos C, Pericay C. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):859-65.
38. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1539-51.
39. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(4):513-9.
40. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy with or without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1620-27.
41. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist.* 2011;16:614-20.
42. Habr-Gama A, Perez R.O, Sabbaga J, et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1927-34.
43. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011;254:97-102.
44. Garcia-Aguilar J, Marcet J, Coutsoftides T, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME. *Ann Surg.* 2011;29(15): Suppl. 3514.
45. Gao YH, Lin J.Z, An X, et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment With Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. *Int J Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1153-60.
46. Xiao J, Chen Z, Li W, et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(1):21-7.
47. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3687-94.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2018. Rectal Cancer. 2018.
49. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Rectal Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):81-5.
50. Biagi JJ, Raphael M, King WD, et al. The impact of time to adjuvant chemotherapy (AC) on survival in colorectal cancer (CRC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):abstr 364.

**For citation:** Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Aniskin AA, Polinovskiy AV, Madyarov JM, Tkachev SI, Egorova AV, Aniskina AS. The Evolution of Neoadjuvant and Adjuvant Component of Treatment of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):64-73. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5cf3e4354d3276.60963732