

# РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**Гаджиев Гаджи**

Аспирант, Ханты-Мансийская государственная  
медицинская академия  
gadgy\_gadgyev@mail.ru

**Яйцев Сергей Васильевич**

профессор, д.м.н., Южно-Уральский государственный  
медицинский университет  
jaitsev@yandex.ru

## ROLE OF NEOADJUVANT THERAPY IN THE TREATMENT OF RECTAL CANCER

**G. Gadzhiev  
S. Yaitsev**

*Summary.* This scientific article examines the role of neoadjuvant therapy in the treatment of rectal cancer, with a particular focus on the efficacy of diverse treatment modalities, including chemotherapy and radiotherapy. The objective of neoadjuvant therapy is to diminish tumor size, reduce the likelihood of recurrence, and enhance overall survival. The analysis includes recent studies comparing regimens such as FOLFOXIRI and XELOX, which clarify the intensification issues and potential benefits of targeted therapies. Furthermore, the article presents an overview of novel approaches, including organ-sparing strategies for early-stage tumors and the impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes. The findings suggest that treatment plans based on tumor characteristics and patient profiles may be useful to optimize therapeutic outcomes. Ultimately, the study emphasizes the importance of ongoing and confirmatory research to improve neoadjuvant strategies and patient care in the treatment of rectal cancer.

*Keywords:* neoadjuvant therapy, rectal cancer, chemoradiation therapy, chemotherapy, surgical outcomes, tumor staging, recurrence rates, organ preservation, treatment modalities, targeted therapies.

*Аннотация.* Цель данной научной статьи — внести вклад в продолжающуюся дискуссию о роли неоадъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. В статье рассматривается эффективность различных методов лечения, включая химио- и лучевую терапию, в уменьшении размеров опухоли, снижении частоты рецидивов и улучшении общей выживаемости. В анализ включены последние исследования, сравнивающие такие схемы, как FOLFOXIRI и XELOX, которые проясняют вопросы интенсификации и потенциальные преимущества таргетной терапии. Кроме того, в статье представлен обзор новых подходов, включая органосохраняющие стратегии для опухолей ранних стадий и влияние неоадъювантной химиотерапии на результаты хирургического лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что для оптимизации терапевтических результатов может быть полезно составлять планы лечения на основе характеристик опухоли и профилей пациентов. В конечном итоге исследование подчеркивает важность постоянных и подтверждающих исследований для улучшения неоадъювантных стратегий и ухода за пациентами при лечении рака прямой кишки.

*Ключевые слова:* неоадъювантная терапия, рак прямой кишки, химиолучевая терапия, химиотерапия, хирургические результаты, стадирование опухоли, частота рецидивов, сохранение органов, методы лечения, таргетная терапия.

Было бы неправильно не признать, что рак прямой кишки остается значимой причиной заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. В 2017 году в России было зарегистрировано 29 918 новых случаев рака прямой кишки и 8 350 смертей от этого заболевания. Несмотря на обнадеживающее снижение смертности за последнее десятилетие, необходимо признать, что все еще есть возможности для улучшения ситуации в отношении распространенности поздних стадий (III, IV) при постановке диагноза, которая составляет 46,8 % [1]. Данная когорта пациентов с местнораспространенным колоректальным раком (МРКР) определяется наличием опухоли, ограниченной в движении или неподвижной, с вовлечением или разрушением внутренней фасции без отдаленных метастазов (T3-T4N0M0; T1-T4N1-N2M0). Следует отметить, что в лечении колоректального рака достигнут значительный прогресс, особенно в хирургических методах, таких как тотальная мезоректумэктомия (ТМЕ) и интеграция лучевой и химиотерапии. Эти разработки привели к зна-

чительному улучшению результатов лечения пациентов. Однако, несмотря на эти достижения, все еще есть возможности для улучшения пятилетней частоты отдаленных рецидивов, которая остается на уровне 35 %.

Начиная с 2004 года среди медиков растет консенсус в отношении того, что предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующей операцией и адъювантной химиотерапией представляет собой перспективный подход к лечению местно-распространенного рака прямой кишки (МРКР). Этот мультимодальный подход разработан с целью уменьшения размера опухоли, снижения риска местного рецидива и улучшения общей выживаемости (OS). основополагающее исследование CAO/ARO/AIO 94 внесло ценный вклад в современную терапевтическую парадигму. Сравнение послеоперационной ХЛТ с неоадъювантной ХЛТ выявило заметное снижение частоты рецидивов в тазовой области как в пятилетнем (6 % против 13 %;  $p=0,006$ ), так и в десятилетнем (7 % против 10 %;  $p=0,004$ ) периодах наблюдения. Результа-

ты показали заметное снижение распространенности острых (класс  $\geq 3$ ) реакций (27 % против 40 %;  $p=0,001$ ) и поздних лучевых реакций (14 % против 24 %;  $p=0,01$ ) [4]. Эти данные позволяют предположить, что неоадьювантная ХЛТ может быть эффективным подходом для улучшения местного контроля и безрецидивной выживаемости.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что неоадьювантная ХЛТ может быть полезной: примерно у 14 % пациентов наблюдается полный патоморфологический ответ, а у 4 % — полный клинический ответ. Различные схемы фракционирования, включая короткокурсовую лучевую терапию (5 × 5 Гр), были признаны эффективной и безопасной альтернативой длительной ХЛТ с точки зрения общей выживаемости (OS), выживаемости без болезни (DFS) и частоты местных рецидивов. Дополнительным преимуществом короткокурсовой лучевой терапии является снижение финансового бремени и возможность проведения полного курса неоадьювантной химиотерапии в период лучевой терапии. Оценка патологических изменений представляет собой наиболее важный параметр для оценки эффективности того или иного лечения. Однако эта оценка часто субъективна и зависит от интерпретации морфолога. Полный патоморфоз (pCR) ассоциируется с улучшением исходов, хотя не все исследования показывают связь между pCR и увеличением OS. В связи с низкой частотой pCR (14 %) и его бинарным характером были разработаны суррогатные критерии для более объективной оценки регрессии опухоли. Одним из таких критериев является неоадьювантный ректальный индекс (NRI). Результаты ретроспективной валидации NRI на основе данных исследования NSABP R-04 показали, что пациенты могут быть эффективно распределены по прогностическим группам на основе полученного балла. Оказалось, что существует значимая корреляция между показателем NRI и OS (отношение рисков 1,04; 95 % доверительный интервал 1,03–1,05;  $p < 0,0001$ ), что может стать перспективным направлением для дальнейшего изучения.

Использование неоадьювантной химиотерапии, в частности таких схем, как FOLFOX и XELOX, продемонстрировало эффективность в лечении местнораспространенного рака прямой кишки (MPPП), особенно в плане снижения осложнений, связанных с предоперационной лучевой терапией. В исследовании FOWARC сравнивалась эффективность предоперационной химиотерапии с расширенной и обычной лучевой терапией, и не было выявлено существенных различий в показателях TBI, OS и частоте местных рецидивов между группами. Сопоставимое исследование CONVERT показало, что предоперационная химиотерапия может быть реальной альтернативой стандартной лучевой терапии, при этом заметно снижается частота отдаленных метастазов (0,7 % против 3,1 %;  $p = 0,034$ ). [6].

В контексте Европы в исследовании GRECCAR 4 изучался потенциал персонализированного подхода к неоадьювантной терапии. Впоследствии пациентам, не ответившим адекватно на индукционную химиотерапию FOLFOXIRI, была проведена ХЛТ. В результате были получены обнадеживающие результаты: высокие показатели резекции R0 и сопоставимые показатели OS и DFS между группами лечения. Это исследование показало, что у некоторой части пациентов можно обойтись без лучевой терапии. Также продолжается изучение потенциальной роли таргетных препаратов в неоадьювантной терапии. В некоторых нерандомизированных исследованиях сообщалось о многообещающих показателях патоморфологического ответа при использовании бевацизумаба или анти-EGFR антител, таких как панитумумаб. Однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Рак прямой кишки на ранних стадиях представляет собой еще одну потенциальную возможность для неоадьювантной терапии, позволяющей снизить необходимость хирургического вмешательства. В исследованиях NEO и WW2 оценивалась эффективность химиотерапии и расширенной лучевой терапии при лечении опухолей на ранних стадиях, были продемонстрированы сохранность органов и высокие показатели клинического ответа. По мере развития исследований все большее распространение получает практика проведения полного курса неоадьювантной химиотерапии, как отдельно, так и в сочетании с лучевой терапией. Эти подходы должны быть адаптированы к конкретным клиническим условиям с учетом таких факторов, как локализация опухоли, стадия и особенности пациента. Обнадеживающие результаты китайских исследований по отказу от лучевой терапии при низкоккачественных опухолях заслуживают дальнейшего изучения в европейских популяциях перед их широким внедрением.

Традиционный подход к предоперационной ХЛТ с последующей операцией через 6–8 недель после облучения продемонстрировал снижение стадии заболевания, уменьшение риска местного рецидива и, в некоторых исследованиях, улучшение общей выживаемости (OS). Была продемонстрирована эффективность и безопасность различных вариантов фракционирования, таких как короткокурсовая лучевая терапия (5 × 5 Гр), с сопоставимыми результатами в отношении OS, выживаемости без заболевания (DFS) и частоты местных рецидивов по сравнению с теми, которые наблюдались при длительной ХЛТ. Кроме того, короткокурсовая лучевая терапия является более экономичным вариантом и позволяет включить полный курс неоадьювантной химиотерапии в период лучевого воздействия. С тех пор как появилась тотальная мезоректумэктомия, все чаще признается важность стандартизации патоморфологической оценки хирургических образцов [7]. Это особен-

но актуально для оценки поражения краев резекции и патоморфологического стадирования. Однако важно признать, что процесс патоморфологической оценки остается субъективным, и интерпретация морфолога может потенциально повлиять на результат. Хотя степень уменьшения стадии заболевания и достижение полного патоморфологического ответа (pCR) являются важными результатами, не всегда они коррелируют с увеличением OS. Учитывая низкую частоту pCR (14 %) и его бинарный характер, были разработаны суррогатные критерии, такие как неоадьювантный ректальный индекс (NRI), чтобы обеспечить более тонкую оценку регрессии опухоли и результатов выживания.

NRI, проверенный на базе данных исследования NSABP R-04, включает такие параметры, как pN, pT и cT, для оценки уменьшения стадии заболевания, в результате чего получается псевдопараметрический параметр со значениями от 0 до 100. Более высокие значения NRI свидетельствуют о худшем исходе. Этот индекс был достоверно связан с общей выживаемостью (OB): 5-летняя выживаемость составила 92 %, 89 % и 68 % для групп с низким, средним и высоким значением NRI соответственно ( $p < 0,0001$ ) [5]. Однако прогностическая сила NRI в разных исследованиях оказалась неодинаковой, что потребовало дальнейшего подтверждения. Исследование EORTC 22921, одно из крупнейших рандомизированных исследований III фазы, в котором сравнивались длительная лучевая терапия (ЛТ) и ХЛТ при ЛАРК, показало, что включение 5-фторурацила в схему ЛТ дает преимущества. Это добавление привело к заметному увеличению частоты полных патоморфологических эффектов с 5 до 14 % ( $p < 0,001$ ) и привело к улучшению локорегионального контроля. Однако это не повлияло на показатели OS и отдаленных метастазов при 10-летнем наблюдении. Мета-анализ шести рандомизированных исследований подтвердил эти выводы, показав, что включение химиотерапии во время ЛТ заметно улучшает локорегиональный контроль и острую токсичность, не влияя при этом на поздние осложнения.

Изучение схем неоадьювантной химиотерапии, особенно тех, которые исключают предоперационную лучевую терапию, дало обнадеживающие результаты. Исследования FOWARC и CONVERT продемонстрировали, что предоперационная химиотерапия может быть столь же эффективной, как и ХЛТ, в достижении низкого стадирования и уменьшении отдаленных метастазов, при меньшем количестве осложнений. В таких клинических исследованиях, как NEO и WW2, изучалась возможность сохранения органов у пациентов с ранней стадией рака прямой кишки. Этот подход включает неоадьювантную химиотерапию и длительную лучевую терапию, которые способны достичь высоких показателей клинического ответа и избавить пациентов от радикальной операции. В настоящее время изучается роль таргетных препара-

тов в неоадьювантной терапии, таких как бевацизумаб и анти-EGFR антитела. Предварительные результаты свидетельствуют о возможности усиления патоморфологического ответа, что является обнадеживающим результатом.

В настоящее время в онкологической практике наблюдается тенденция к использованию полного курса неоадьювантной химиотерапии, отдельно или в сочетании с лучевой терапией, которая подбирается с учетом конкретных клинических сценариев. При опухолях низкой степени тяжести может быть полезно рассмотреть возможность проведения длительного курса ХЛТ с последующей консолидирующей химиотерапией. При отсутствии значимых факторов риска опухоли высокой или средней степени тяжести могут не требовать неоадьювантного лечения. Обнадеживающие результаты китайских исследований по отказу от лучевой терапии при низкоккачественных опухолях требуют подтверждения в европейских популяциях перед их широким внедрением. По мере развития исследований роль неоадьювантной терапии при раке прямой кишки будет продолжать развиваться, что может привести к дальнейшему улучшению исходов и качества жизни пациентов за счет внедрения персонализированных и основанных на доказательствах стратегий лечения.

Недавние исследования эффективности неоадьювантной химиотерапии, в частности схемы FOLFOXIRI, заставили задуматься о необходимости интенсификации протоколов лечения. Ретроспективный анализ сравнения неоадьювантного применения FOLFOXIRI и XELOX (SOX) в течение 12 недель у пациентов с местнораспространенными опухолями (T3-4 или N1-2) показал, что существенных различий в показателях патоморфологического полного ответа (pCR) и одногодичной выживаемости не было. Это говорит о том, что добавление более интенсивных схем может не привести к улучшению клинических результатов. Напротив, включение целевых препаратов, таких как бевацизумаб, в схему XELOX показало многообещающие результаты, достигнув частоты патоморфологического полного ответа (pCR) 12,5–25 % в небольших нерандомизированных исследованиях, что указывает на потенциальный путь повышения эффективности неоадьювантной терапии. Кроме того, изучался потенциал анти-EGFR антител. В исследовании с участием пациентов с «диким типом» генов RAS, BRAF и PIK3CA было отмечено 33 % случаев полного патоморфологического эффекта после неоадьювантной химиотерапии с панитумумабом, хотя нежелательные явления III–IV степени встречались в 53 % случаев [2]. Эти данные подчеркивают сложность подбора неоадьювантной терапии с учетом генетических профилей и реакции на лечение.

Кроме того, все большее распространение получают исследования, изучающие возможность применения

неoadъювантной химиотерапии при раннем раке прямой кишки в качестве средства снижения необходимости хирургического вмешательства. Исследование NEO, в котором пациенты с раком прямой кишки cT1-T3a/bN0 получали 12-недельную химиотерапию, показало, что органосохраняющий подход может быть возможным для 79 % пациентов, изначально отказавшихся от операции, даже при патоморфологических стадиях > ypT1. [3]. Эти данные свидетельствуют о том, что неoadъювантная химиотерапия может иметь потенциал для достижения благоприятных исходов при снижении хирургической заболеваемости. В другом исследовании WW2, посвященном дистально расположенным опухолям, было показано, что длительная лучевая терапия с капецитабином привела к 83,3 % полному клиническому эффекту, что еще раз указывает на потенциальную эффективность нехирургических подходов в конкретных случаях.

В последнее время наиболее распространенным подходом представляется использование комплексной

неoadъювантной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией или в качестве самостоятельной стратегии. Однако важно отметить, что эти подходы не являются универсально взаимозаменяемыми; скорее, каждый из них подходит для разных клинических сценариев. Например, при низкоккачественных опухолях, когда основной целью является достижение полного клинического эффекта, может быть показана длительная лучевая терапия с последующей химиотерапией. Напротив, при опухолях высокой степени злокачественности без значимых факторов риска неoadъювантная терапия может считаться излишней. В конечном итоге индивидуальные стратегии лечения, учитывающие индивидуальные особенности пациента и биологию опухоли, вероятно, приведут к улучшению результатов лечения рака прямой кишки. Однако необходимы дальнейшие подтверждающие исследования в различных популяциях пациентов, прежде чем эти эволюционирующие парадигмы лечения будут широко применяться.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018: 4–12.
2. Fernandez-Martos C., Pericay C., Maurel J. et al. Phase II trial of neoadjuvant mFOLFOX 6 with panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial. J Clin Oncol 2021;39:3512.
3. Kennecke H., Brown C., Loree J. et al. CCTG CO.28 primary endpoint analysis: Neoadjuvant chemotherapy, excision and observation for early rectal cancer, the NEO trial. J Clin Oncol 2021;39:3508
4. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann. Surg. 2007; 246:693
5. Radu C., Berglund A., Pahlman L., Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. Radiother. Oncol. 2008; 87:343–349.
6. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., 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; 373:811–20.
7. Van der Pas M.H., Meijer S., Hoekstra O.S. et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12(6):540–50.

© Гаджиев Гаджи (gadgy\_gadgyev@mail.ru); Яйцев Сергей Васильевич (jaitsev@yandex.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»