



# Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза

А.А. Невольских<sup>1,2</sup>, В.А. Авдеенко<sup>✉1,2</sup>, А.С. Белохвостова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Михалева<sup>1</sup>, Т.П. Почуев<sup>1</sup>, Р.Ф. Зибиров<sup>1,2</sup>, С.А. Иванов<sup>1,2,4</sup>, А.Д. Каприн<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>2</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Рак прямой кишки (РПК) является одной из ведущих локализаций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и мире. Стандартным подходом к лечению больных с местно-распространенными формами РПК является проведение химиолучевой терапии (ХЛТ) с отсроченным хирургическим вмешательством. Применение такого подхода в последние десятилетия позволило снизить частоту местных рецидивов до 10% и менее. Вместе с тем примерно 1/3 пациентов умирают от отдаленных метастазов. В этой связи одной из основных задач в лечении больных местно-распространенным РПК с неблагоприятными факторами прогноза является профилактика отдаленного метастазирования. Раннее начало системного лекарственного лечения, до выполнения хирургического вмешательства, направлено на решение этой задачи. Проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) вместо ХЛТ при РПК позволяет избежать лучевых реакций и повреждений, возникающих у части больных. Двухкомпонентные оксалиплатинсодержащие режимы являются наиболее изученным вариантом НАХТ при лечении больных неметастатическим РПК. При этом, несмотря на различия в применяемых схемах лечения и количестве циклов, отмечаются хорошая переносимость метода, отсутствие влияния на частоту послеоперационных осложнений и в целом регистрируются удовлетворительные результаты, сравнимые с эффектами ХЛТ. НАХТ в сочетании с таргетными препаратами, а также трехкомпонентные режимы химиотерапии являются перспективными и многообещающими схемами лечения больных РПК с неблагоприятными факторами прогноза.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неoadъювантная химиотерапия, патоморфоз

**Для цитирования:** Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Зибиров Р.Ф., Иванов С.А., Каприн А.Д. Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза. Современная Онкология. 2022;24(3):389–398. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201806

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Авдеенко Виолетта Андреевна** – студентка медицинского факультета ИАТЭ НИЯУ МИФИ, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2678-016X

**Невольских Алексей Алексеевич** – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. хирургических болезней ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0001-5961-2958; SPIN-код: 3787-6139

**Белохвостова Анна Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-4709-1726

**Михалева Юлия Юрьевна** – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9449-2135

**Почуев Тарас Петрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9243-6519; SPIN-код: 1858-0968

**Зибиров Руслан Фяритович** – врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ст. преподаватель ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0001-5252-0436; SPIN-код: 6704-9766

**Иванов Сергей Анатольевич** – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ИАТЭ НИЯУ МИФИ, ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN-код: 4264-5167

**✉ Violetta A. Avdeenko** – Student, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2678-016X

**Aleksey A. Nevolskikh** – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. ORCID: 0000-0001-5961-2958; SPIN code: 3787-6139

**Anna S. Belokhvostova** – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-4709-1726

**Yuliya Yu. Mikhaleva** – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9449-2135

**Taras P. Pochuev** – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9243-6519; SPIN code: 1858-0968

**Ruslan F. Zibirov** – Pathologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. ORCID: 0000-0001-5252-0436; SPIN code: 6704-9766

**Sergei A. Ivanov** – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN code: 4264-5167

# Neoadjuvant chemotherapy for treatment patients with rectal cancer with adverse prognostic factors: A review

Aleksey A. Nevolskikh<sup>1,2</sup>, Violetta A. Avdeenko<sup>1,2</sup>, Anna S. Belokhvostova<sup>1</sup>, Yuliya Yu. Mikhaleva<sup>1</sup>, Taras P. Pochuev<sup>1</sup>, Ruslan F. Zibirov<sup>1,2</sup>, Sergei A. Ivanov<sup>1,2,4</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>4</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

Rectal cancer (RC) is one of the leading tumor location in the structure of the incidence of malignant neoplasms in the Russian Federation and the world. And the standard approach to the treatment of patients with locally advanced forms of RC is preoperative chemo-radiotherapy (CRT) with delayed surgery. The use of such sort of approach in the recent decades has led to the reduction of the frequency of local recurrence up to 10% and even less. However, approximately a third of patients die of distant metastases. In this regard, one of the main tasks in the treatment of patients with locally advanced forms of RC with adverse prognostic factors is the prevention of distant metastasis formation. Early initiation of the systemic therapy before surgery is aimed at solving this issue. Conducting neoadjuvant chemotherapy (NCT) instead of CRT in RC treatment allows to avoid radiation reactions and injuries, occurring in some patients. Two-component oxaliplatin-containing regimens are the most well studied types of NCT in the treatment of patients with non-metastatic RC. In this connection, despite the differences in the treatment regimens and the number of cycles, a good tolerability of the method as well as no effect on the frequency of postoperative complications and in general a satisfactory results comparable to the effects of CRT were observed. The use of NCT in combination with targeted treatment modalities as well as three-component chemotherapy regimens are promising and encouraging treatment options for patients with RC with adverse prognostic factors.

**Keywords:** rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathomorphosis

**For citation:** Nevolskikh AA, Avdeenko VA, Belokhvostova AS, Mikhaleva YuYu, Pochuev TP, Zibirov RF, Ivanov SA, Kaprin AD. Neoadjuvant chemotherapy for treatment patients with rectal cancer with adverse prognostic factors: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):389–398. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201806

## Введение

Как прямой кишки (РПК) является одной из ведущих локализаций в Российской Федерации, составляя 5,6% в структуре заболеваемости у мужчин и 4,4% у женщин. При этом в последнее десятилетие отмечается устойчивый рост заболеваемости, и в 2019 г. зарегистрировано на 706 впервые выявленных случаев больше в сравнении с предыдущим годом. Удельный вес злокачественных новообразований прямой кишки, выявляемых в I–II стадии, составляет 51,4%, и еще 1/4 (24,9%) приходится на опухолевые новообразования, выявляемые в III стадии [1].

Проведение неoadъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ) с дальнейшим хирургическим вмешательством является стандартом лечения больных местно-распространенным РПК [2–4]. В результате применения такого подхода частота местных рецидивов в последние десятилетия снизилась в 2–3 раза, составляя в целом не более 10% [5]. Однако этого нельзя сказать об отдаленных метастазах, от которых умирает, как и 30 лет назад, практически каждый 3-й пациент [3, 5]. Вместе с тем проведение ЛТ (ХЛТ) сопровождается значительным количеством лучевых реакций и повреждений, чаще всего проявляющихся увеличением частоты мочеполовой дисфункции, функциональных нарушений после сфинктеросохраняющих операций, а также увеличением числа хирургических осложнений в послеоперационном периоде [5, 6]. Следует также отметить, что при таком подходе увеличивается интервал между ЛТ и началом системной лекарственной терапии. Особенно это касается пролонгированных режимов облучения, при которых интервал от момента установления диагноза до начала системного лечения может достигать 15–16 нед [7]. Все это время пациенты с высоким риском отдаленного метастази-

рования, к которым можно отнести большинство случаев местно-распространенного РПК, не получают полноценного системного лекарственного лечения.

Профилактика отдаленных метастазов у больных местно-распространенным РПК с наличием факторов неблагоприятного прогноза – глубина инвазии  $\geq T3c$ , наличие пораженных лимфатических узлов, вовлечение циркулярной границы резекции по данным магнитно-резонансной терапии (мртЦГР+), наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (ЭСИ+) – в настоящее время является одной из ключевых проблем онкоколопроктологии. В этой связи в последние годы все большее распространение получают подходы, основанные на включении системной лекарственной терапии в схему неoadъювантного лечения в виде индукционной [8, 9], консолидирующей [6, 10], тотальной неoadъювантной терапии [11, 12], а также проведении только химиотерапии без использования ЛТ как таковой [9, 11, 13–16]. Проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) вместо ЛТ дает возможность избежать лучевых реакций и повреждений, а также раньше начать системное лечение, направленное не только на первичную опухоль, но и на ее возможные микрометастазы. Вместе с тем НАХТ отличают лучшие показатели завершенности по сравнению с адъювантными режимами [17–20].

Локализация опухоли и степень ее регионального распространения являются ключевыми вопросами при выборе вариантов лечения больных РПК. В обзоре M. Lutz и соавт. [5] обобщили основные рекомендации по лечению РПК, обсуждавшиеся в рамках второй конференции Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). В зависимости от опухолевой распространенности, наличия или отсутствия пораженных лимфатических узлов и факторов неблагоприятного прогноза рекомендации по лечению РПК

## Информация об авторах / Information about the authors

**Каприн Андрей Дмитриевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО РUDN, акад. РАО, чл. Президиума РАН, чл. Президиума РАО, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-8784-8415

**Andrey D. Kaprin** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8784-8415

варьировали от проведения местного иссечения при ранних формах опухоли до неoadъювантной ХЛТ в сочетании с расширенным хирургическим вмешательством при местно-распространенном РПК. При этом, по мнению 66% экспертов, применение ЛТ/ХЛТ в сочетании с хирургическим вмешательством необходимо всем пациентам с нижеампулярными опухолями с категорией cT3N0 и более. При аналогичном распространении у больных со среднеампулярными опухолями большинство (71%) экспертов сочли нецелесообразным применение ЛТ/ХЛТ [5]. В рамках конференции сформулированы предложения по разделению больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки на группы риска в зависимости от вероятности возникновения местного рецидива и метастазирования. По мнению многих экспертов, НАХТ можно применять как альтернативу ЛТ/ХЛТ у пациентов с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки при умеренном или высоком риске местного рецидива с высоким риском отдаленного метастазирования ( $\geq$ cT3b, N+, ЭСИ+ при отсутствии признаков вовлечения ЦГР). Лечение опухолей верхнеампулярной локализации в рамках этой работы не обсуждалось, при этом авторы предлагают в отношении этих больных применять подходы, аналогичные применяемым при опухолях ободочной кишки [5].

Согласно многочисленным исследованиям, а также клиническим рекомендациям [2, 21] показания к применению ЛТ/ХЛТ при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки необходимо ограничить, так как потенциальные риски негативных последствий ЛТ могут превысить ее ожидаемые позитивные эффекты. В пользу отказа от ЛТ при раке верхнеампулярной локализации говорят работы, в которых оценивали вероятность вовлечения ЦГР при различных локализациях опухоли в прямой кишке, показавшие, что наибольшие риски получения позитивной ЦГР при патоморфологическом исследовании имеются у больных с ниже- и среднеампулярной локализацией опухолей [22, 23]. При этом крайне важно, за счет чего происходит вовлечение ЦГР. В нескольких исследованиях показано, что при вовлечении ЦГР за счет лимфатических узлов прогноз лучше, чем при вовлечении краев резекции за счет первичной опухоли [24, 25].

Таким образом, разработка подходов, основанных на применении НАХТ без рутинного применения ЛТ/ХЛТ, представляется наиболее актуальной для опухолей, локализованных в верхне- и среднеампулярном отделе прямой кишки. Следует сказать, что использование данных подходов не рекомендуется ни российскими [2], ни большинством зарубежных [3, 21, 26] клинических рекомендаций. Некоторое исключение сделано в рамках рекомендаций NCCN для узкой когорты пациентов с категорией cT3N0M0 и локализацией в верхнеампулярном или ректосигмоидном отделах. В остальных случаях имеются указания на возможность дальнейшего изучения применения НАХТ в качестве альтернативы ЛТ/ХЛТ только в рамках клинических исследований.

**Цель работы** – анализ литературных данных по применению различных режимов НАХТ без ЛТ/ХЛТ у пациентов с местно-распространенным РПК и наличием факторов неблагоприятного прогноза.

### НАХТ с двухкомпонентными режимами химиотерапии

Двухкомпонентные оксалиплатинсодержащие режимы являются наиболее изученным вариантом НАХТ при лечении больных неметастатическим РПК (табл. 1). Несмотря на различия в применяемых схемах лечения, количестве циклов, первичных конечных точках исследований, небольшим числе пациентов и их нерандомизированный характер, большинство авторов отмечают хорошую переносимость двухкомпонентных режимов НАХТ, отсутствие влияния на частоту послеоперационных осложнений и в целом удовлетворительные результаты, сравнимые с эффектами ХЛТ. В большинстве случаев в исследование включали больных с резектабельными формами РПК II–III стадии, а в ряде из них существенную пропорцию составляли пациенты с Т4 категорией заболевания [13, 14, 27–30].

По понятным причинам химиотерапия, предшествующая лучевому и хирургическому лечению, переносится пациентами лучше по сравнению с адъювантной химиотерапией. Подтверждением этому является работа С. Fernandez-Martos и соавт. [30], по данным которой 108 пациентов с Т3–4N+ клинической категорией опухоли рандомизированы в 2 группы: в 1-й – пациенты с предоперационной ХЛТ с последующей операцией и 4 циклами адъювантной химиотерапии в режиме CAPOX (n=52); во 2-й – больные с НАХТ в режиме CAPOX, также в объеме 4 циклов, с последующей ХЛТ и оперативным вмешательством (n=56). При сравнении адъювантной и неoadъювантной химиотерапии по количеству токсических реакций и осложнений у пациентов в исследовании отмечена лучшая переносимость последней (p=0,0001). Об этом также свидетельствуют результаты завершенности лечения, составившие 71 и 96% в группах соответственно.

Хорошую завершенность НАХТ в своих исследованиях показывают и другие авторы. По данным К. Miwa и соавт. [31], которые включили в свое исследование 110 пациентов со II и III клинической стадией для проведения 6 курсов в режиме FOLFOX6 либо SOX, завершенность химиотерапии составила 96%. При этом токсические реакции и осложнения отмечены в 34,2% случаев, но, как правило, представлены осложнениями I и II степени, не требующими изменений режима и объема НАХТ. Завершенность НАХТ оказалась высокой и в исследовании М. Koizumi и соавт. [24]. Так, из 30 пациентов полностью химиотерапию в режиме FOLFOX6 в объеме 4–6 циклов завершили 93% больных.

Вместе с тем, по мнению N. Ichikawa и соавт. [16], проведение НАХТ в количестве более 4 циклов у пациентов, не отвечающих на лечение, может привести к прогрессированию опухолевого процесса. У таких пациентов НАХТ является бесполезной опцией, увеличивающей интервал между первичным стадированием и хирургическим вмешательством, что говорит о необходимости проведения через каждые 4 цикла контрольного обследования для исключения больных с отсутствием опухолевого ответа.

Частота местных рецидивов после НАХТ с использованием оксалиплатинсодержащих режимов колеблется в широких пределах и в значительной степени зависит от критериев включения и исключения больных в исследование. Многие авторы включали в исследование пациентов с Т4-категорией опухоли и наличием пораженных лимфатических узлов, при этом частота местных рецидивов колебалась в пределах 7–10%. Помимо этого в своей работе Т. Shiraishi и соавт. [32] проводили НАХТ пациентам с угрожаемой и потенциально вовлеченной ЦГР и наличием ЭСИ, что сказалось на частоте местных рецидивов, увеличившейся до 19,6%. В то же время тщательный отбор пациентов в исследовании J. Cienfuegos и соавт. [25] (исключались больные с угрожаемой и вовлеченной ЦГР) позволил снизить частоту местных рецидивов до 3,7%.

Основная задача НАХТ – воздействие на микрометастазы с целью предотвращения отдаленного метастазирования. В этой связи одними из наиболее важных параметров эффективности лечения являются частота отдаленного метастазирования и безрецидивная выживаемость больных. Следует отметить, что, несмотря на системное воздействие двухкомпонентных режимов НАХТ, число пациентов с отдаленными метастазами, как правило, выше, чем с местными рецидивами, и в среднем составляет от 11 до 20%. В большинстве исследований больным проведено 6 циклов оксалиплатинсодержащей НАХТ. В работе J. Nishimura и соавт. [33], которые применяли 4 цикла химиотерапии в режиме CAPOX в качестве неoadъювантного лечения, 2-летняя частота отдаленных метастазов составила 31,7%. В то же время в исследовании, проведенном Т. Okuyama и соавт. [7], которые применяли 2–9 циклов химиотерапии в режимах SOX/FOLFOX6/XELOX, 3-летняя частота отдаленного метастазирования составила всего 7,4%.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость варьирует в широких пределах от 67,9 до 85,2% (см. табл. 1). Вместе с тем если ориентироваться на данные исследований с наиболь-

**Таблица 1. Проспективные клинические исследования по неoadъювантной двухкомпонентной химиотерапии на основе оксалиплатина у больных РПК**  
**Table 1. Prospective clinical trials of neoadjuvant two-component oxaliplatin-based chemotherapy in patients with rectal cancer (RC)**

Автор, год	n <sup>1</sup>	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов	Резектабельность, %	R0-резекции, %	pCR, %	MP, %	OM, %	АПХТ, %	Выживаемость
Y. Ishii и соавт. (2010 г.) [38]	26	II – 23,1% III – 76,9%	н.д.	Irinotecan 5-FU LV	2	100	н.д.	3,8	11,5	7,7	н.д.	5-летняя ОБ 84,0% 5-летняя БВ 74,0%
S. ALGizawy и соавт. (2015 г.) [27]	45	II – 33% III – 67% (кроме T4b)	н.д.	FOLFOX6	6	100	100	17,8	8,8	17,7	н.д.	3-летняя ОБ 80,8% 3-летняя БВ 67,9%
T. Ueki и соавт. (2016 г.) [13]	29	II – 38% III – 62%	R0-резекции	XELOX	3	100	96,5	10,3	н.д.	н.д.	82,8	н.д.
J. Koike и соавт. (2017 г.) [14]	52	II – 20,8% III – 79,2%	pCR, pPR	FOLFOX6	4–6	98	91	11,9	н.д.	н.д.	59,6	н.д.
M. Koizumi и соавт. (2018 г.) [24]	30	II – 20% III – 80%	R0-резекции	FOLFOX6	6	100	100	6,7	6,7	16,6	н.д.	3-летняя ОБ 95,7% 3-летняя БВ 77,5%
J. Nishimura и соавт. (2018 г.) [33]	42 (45)	II – 57,1% III – 42,9%	2-летняя БВ	CAPOX	4	91	100	7,3	9,7	31,7	85,4	2-летняя ОБ 92,7% 2-летняя БВ 71,6%
T. Okuyama и соавт. (2018 г.) [7]	27 (55)	II-III стадия	3-летняя БВ	SOX FOLFOX6 XELOX	2–9	100	н.д.	3,7	7,4	7,4	33%	4-летняя ОБ 96,3% 3-летняя БВ 85,2%
F. Quezada-Diaz и соавт. (2019 г.) [17]	12 (176)	II-III стадия	н.д.	FOLFOX6 CAPOX FLOX	8 5 н.д.	100	н.д.	25	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
J. Cienfuegos и соавт. (2019 г.) [25]	27	II – 29,6% III – 70,4%	R0-резекции, pCR, pPR, ОБ, БВ	FOLFOX6	6–8	100	100	14,8	3,7	11	н.д.	5-летняя ОБ 85,0% 5-летняя БВ 84,7%
N. Ichikawa и соавт. (2019 г.) [16]	38 (41)	II – 21,1% III – 78,9%	Частота послеоперационных осложнений	FOLFOX6	4	100	100	0	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
T. Shiraishi и соавт. (2019 г.) [32]	102	II – 51% III – 49%	н.д.	FOLFOX – 93% CAPOX – 7%	н.д.	100	н.д.	н.д.	19,6	20,6	н.д.	5-летняя ОБ 87,0% 5-летняя БВ 63,4%
Y. Deng и соавт. (2019 г.) [34]	163 (495)	II – 27,9% III – 72,1%	3-летняя БВ	FOLFOX6	4–6	93,3	н.д.	6,5	8,3	н.д.	н.д.	3-летняя ОБ 90,7% 3-летняя БВ 73,5%
J. Song и соавт. (2021 г.) [42]	45	II – 20% III – 80%	н.д.	CAPOX	н.д.	100	н.д.	11,1	н.д.	н.д.	100	БВ – 25,9 мес. ОБ – 27,7 мес.
H. Koadama и соавт. (2021 г.) [41]	37	II – 29,8% III – 70,2%	н.д.	XELOX – 94,5% SOX – 5,4%	4	100	100	13,5	2,7	16,2	54	1-летняя БВ 76,5%
K. Miwa и соавт. (2021 г.) [31]	110	FOLFOX6: II – 32% III – 68% SOX: II – 37,7% III – 62,3%	3-летняя БВ	FOLFOX6 – 49% SOX – 51%	6	93,6	96 100	10,4 11,3	н.д.	н.д.	79,2 83,0	3-летняя ОБ 91,8% 3-летняя БВ 73,4% 3-летняя ОБ 92,3% 3-летняя БВ 69,4%
M. Ding и соавт. (2021 г.) [42]	242	II – 16,9% III – 83,1%	н.д.	FOLFOX6	4 (2–8)	100	98,8	7,4	9,6	н.д.	92,1	3-летняя ОБ 91,8% 3-летняя БВ 66,7%
Собственные данные (2021 г.) [39]	52	II – 4% III – 96%	3-летняя БВ	FOLFOX6 XELOX	4	100	86,5	2	9,6	7,7	53,8	3-летняя ОБ 88,2% 3-летняя БВ 76,4%

**Примечание.** pCR – полный патоморфологический ответ, pPR – частичный патоморфологический ответ; здесь и в табл. 2, 3: MP – местные рецидивы, OM – отдаленные метастазы, АПХТ – адъювантная послеоперационная химиотерапия, ОБ – общая выживаемость, БВ – безрецидивная выживаемость; <sup>1</sup>число больных, получавших НАХТ, цифры в скобках – общее число больных в исследовании, н.д. – нет данных.

шим числом пациентов с НАХТ, то в работе K. Miwa и соавт. [31] в результате лечения 110 больных с НАХТ в объеме 6 циклов FOLFOX6 (n=49%) и в объеме 6 циклов SOX (n=51%) 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 73,4 и 69,4%. В то же время в работе Y. Deng и соавт. [34] лечение больных в режиме FOLFOX6 в объеме 4–6 циклов дало сравнимые по показателю 3-летней безрецидивной выживаемости результаты, составив 73,5%.

Частота полных ответов, суррогатный показатель эффективности лечения при проведении НАХТ с использовани-

ем оксалиплатина в сочетании с препаратами фторпиримидинового ряда, колеблется в широких пределах [13–16, 20, 27, 33, 35–37] – от 0% в исследовании N. Ichikawa и соавт. [16] при использовании 4 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 до 17,8% в исследовании S. ALGizawy и соавт. [27], в котором применяли 6 циклов НАХТ в том же режиме и исключали пациентов с T4b-категорией опухоли. Если опираться на данные исследований с общим числом больных 110 [31] и 163 [34], то в работе K. Miwa и соавт. [31] при проведении НАХТ в режиме FOLFOX6 в объеме 6 циклов в группе,



включавшей 68% больных с III клинической стадией, полные патоморфологические ответы получены в 10,4% случаев. Вместе с тем Y. Deng и соавт. [34] зарегистрировали полный патоморфологический ответ лишь у 6,5% больных, получавших 4–6 курсов НАХТ в том же режиме.

В настоящее время имеются результаты только одного рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, в котором результаты НАХТ в режиме FOLFOX6 сравнивали со стандартными методами [34]. В исследование вошли 495 пациентов со II–III клинической стадией заболевания, которых рандомизировали на 3 группы: ЛТ в сочетании с химиотерапией в режиме de Gramond (n=158), ЛТ в сочетании с химиотерапией в режиме FOLFOX6 (n=162) и только НАХТ в режиме FOLFOX6 в количестве 6 циклов (n=163). Полный патоморфологический ответ достигнут у 14, 27,5 и 6,5% больных соответственно. При медиане наблюдения 45 мес 3-летняя общая выживаемость составила 91,3, 89,1 и 90,7% ( $p=0,971$ ), а 3-летняя безрецидивная выживаемость – 72,9, 77,2, 73,5% ( $p=0,709$ ) в группах соответственно [34]. Достоверных различий по частоте местных рецидивов у пациентов с R0/R1-резекциями опухоли также не достигнуто – 8,0, 7,0, 8,3% ( $p=0,873$ ). Помимо оценки эффективности лечения в рамках данного исследования проводили оценку функциональных нарушений с использованием шкалы Векснера (0 баллов – отсутствие каких-либо нарушений, 20 баллов – полное недержание кала). В итоге число пациентов со средним баллом 8 и более в группе пациентов с НАХТ составило 18%, в группе больных после ЛТ в сочетании с химиотерапией в режиме FOLFOX6 – 35,7% и в группе больных после ЛТ с химиотерапией в режиме de Gramond – 41% ( $p=0,005$ ).

В подавляющем большинстве исследований по НАХТ схемы комбинированного лечения, используемые отдельными авторами, основываются на оксалиплатинсодержащих режимах. Вместе с тем имеются единичные работы, в которых использовали режимы, основанные на препарате иринотекан. Так в своей работе Y. Ishii и соавт. [38] в качестве НАХТ применяли режим FOLFIRI в количестве 2 циклов. В исследование вошли 26 пациентов, среди которых III клиническая стадия зарегистрирована в 76,9% случаев. По результатам патоморфологического исследования частота полных опухолевых ответов составила 3,8%. При медиане наблюдения 75 мес местные рецидивы и отдаленные метастазы отмечены в 11,5 и 7,7% соответственно.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведено исследование эффективности НАХТ в режиме FOLFOX6 у больных раком среднеампулярного и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза. В исследование включены 52 пациента со II и III клинической стадией, которым проводили 4 цикла НАХТ. При этом у 32,7% больных по данным МРТ отмечали вовлечение мезоректальной фасции и у 63,5% – наличие ЭСИ. Завершенность НАХТ составила 82,7%, токсические реакции 3–4-й степени зарегистрированы у 11,1% пациентов. Уменьшение категории распространенности опухолевого процесса при патоморфологическом исследовании по сравнению с данными МРТ до НАХТ отмечено у 73,1% больных. При этом полный патоморфологический ответ получен лишь в 1,9% случаев. Общая 3-летняя выживаемость составила  $88,2\pm 5,8\%$ , безрецидивная 3-летняя выживаемость –  $76,4\pm 7,4\%$ , а кумулятивная 3-летняя частота местных рецидивов составила  $11,3\pm 4,8\%$  [39].

Таким образом, накопленный в настоящее время опыт применения двухкомпонентных режимов НАХТ показывает хорошую переносимость лечения пациентами. По данным большинства исследований, отдаленные результаты НАХТ сопоставимы с ЛТ/ХЛТ у больных местно-распространенным РПК. При этом лишь у небольшого числа пациентов удастся получить полный патоморфологический ответ от проведенного лечения, что говорит о целесообразности применения более эффективных комбинаций лекарственной терапии.

## НАХТ с трехкомпонентными режимами химиотерапии

Говоря о дальнейших перспективах применения НАХТ в лечении больных прогностически неблагоприятным РПК, следует также рассматривать применение трехкомпонентных режимов химиотерапии. На сегодняшний день лишь несколько авторов в своих работах представляют результаты НАХТ в режиме FOLFOXIRI (табл. 2). Так, в проспективном исследовании II фазы J. Zhang и соавт. [40] продемонстрировали хорошие результаты данного режима в лечении пациентов. В работу включены больные (n=101) с местно-распространенным РПК, среди которых III стадия зарегистрирована у 85% пациентов, при этом в 21% случаев имелась cT4b категория опухоли, а вовлечение мртЦГР отмечалось у 31%. Всем пациентам проводили от 4 до 6 циклов НАХТ в режиме mFOLFOXIRI. В результате полный патоморфологический ответ достигнут в 20,4% случаев, а опухольная регрессия до 0–I стадии наблюдалась у 47% больных.

Лишь в одном ретроспективном исследовании, Н. Koadama и соавт. [41], получены менее позитивные результаты применения трехкомпонентного режима НАХТ, чем двухкомпонентной химиотерапии. В работу включены 86 пациентов, среди которых 49 больных получали НАХТ в режиме mFOLFOXIRI, а 37 – в двухкомпонентном режиме (35 – XELOX, 2 – SOX). При этом достоверных различий среди значимых показателей результатов лечения (завершенность НАХТ, резектабельность, R0-резекции, снижение категории опухоли) не получено. Частота полных патоморфологических ответов составила 4,8 и 13,5% в группах соответственно ( $p=0,8236$ ). При этом гематологическая токсичность 3–4-й степени отмечалась чаще при проведении трехкомпонентной химиотерапии (нейтропения – 44,9 и 8,1%, тромбоцитопения – 8,2 и 2,7%, лейкопения 28,6 и 0% соответственно), в результате чего авторы рекомендовали двухкомпонентные режимы в качестве НАХТ.

Схожие данные в своем исследовании приводят М. Ding и соавт. [42], в работу которых включены 520 больных, из которых в дальнейшем 416 пациентов подверглись псевдорандомизации: из них 174 получали в среднем 4 цикла (2–8) НАХТ в режиме mFOLFOXIRI, а 242 проводили двухкомпонентную химиотерапию в режиме mFOLFOX6. После этого по 156 пациентов из каждой группы с идентичными характеристиками включены в статистический анализ. Непосредственные и отдаленные результаты НАХТ в режиме mFOLFOXIRI показали преимущество этого режима над химиотерапией в режиме mFOLFOX6. Результаты патоморфологического исследования показывали достоверно чаще полный опухолевый ответ у больных с НАХТ в трехкомпонентном режиме – у 19% и лишь в 7,4% случаев в режиме mFOLFOX6 ( $p<0,001$ ). При этом при медиане наблюдения 31,1 мес частота местных рецидивов в группах оказалась одинаковой, составив 9,7 и 9,6% соответственно. Также авторами проводилась оценка отдаленных результатов лечения, по данным которой установлено достоверное снижение частоты отдаленных метастазов – 16,4 и 26,6% соответственно ( $p=0,013$ ), а 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 75 и 66,7% соответственно ( $p=0,047$ ). По мнению авторов, полученные результаты показали преимущество трехкомпонентного режима mFOLFOXIRI в качестве НАХТ у пациентов с прогностически неблагоприятным РПК. А также данный режим особенно рекомендован пациентам женского пола старше 51 года с наличием клинической T4 категории опухоли и локализацией нижнего полюса опухоли на расстоянии >5 сантиметров от анального края и требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований. На сегодняшний день это одна из многих работ, оценивающих отдаленные результаты НАХТ, и при этом она показывает достоверное влияние трехкомпонентных режимов на отдаленное метастазирование.

До настоящего времени опубликованы данные только одного рандомизированного исследования II фазы [43], в рамках которого на I этапе лечения у больных местно-распространенным РПК применяли режим FOLFIRINOX в качестве

Таблица 2. Проспективные клинические исследования по неoadъювантной трехкомпонентной химиотерапии у больных РПК  
Table 2. Prospective clinical trials on neoadjuvant triple-component chemotherapy in patients with RC

Автор, год	n <sup>1</sup>	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов	Резектабельность, %	R0-резекции, %	pCR, %	MP, %	OM, %	АПХТ, %	Выживаемость
J. Zhang и соавт. (2019 г.) [40]	106	II – 15,1% III – 84,9%	н.д.	mFolfoxiri	4–6	97,2	98,8	20,4	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
H. Koadama и соавт. (2021 г.) [41]	49	II – 26,5% III – 73,5%	н.д.	mFolfoxiri	4–6	100	100	4,8	2	24,5	73,6	1-летняя БВ 85,7% 3-летняя БВ 69,4%
M. Ding и соавт. (2021 г.) [42]	174	II – 17,2% III – 82,8%	н.д.	Folfoxiri	4 (2–8)	100	99,4	19	9,7	н.д.	89,1	3-летняя ОВ 93% 3-летняя БВ 75%
K. Tokuhara и соавт. (2022 г.) [49]	18 (30)	III	R0-резекции	Folfoxiri/ Soxiri	4–6	100	88,9	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

индукционной химиотерапии. В исследование вошли 206 пациентов с Т3–4 клинической глубиной инвазии, угрожаемой ЦГР ( $\leq 1$  мм) и нижеампулярными опухолями ( $\geq 1$  см от анального края), которым проводили 4 курса НАХТ в режиме FOLFIRINOX. В дальнейшем пациенты разделены на 2 экспериментальные группы – «химиочувствительными» (уменьшение объема новообразования  $>75\%$ ) и «химиорезистентными» опухолями, с последующей рандомизацией в каждой из групп. Таким образом, авторами выделены 4 группы пациентов: больные с хорошим ответом на НАХТ: в группе А – с хирургическим вмешательством (n=11), в группе В – с ХЛТ и последующей операцией (n=19); и также больные с плохим и недостаточным ответом на НАХТ: в группе С – со стандартной ХЛТ и хирургическим лечением (n=113), в группе D – с химиотерапией в интенсивном режиме и оперативным вмешательством (n=51). Согласно результатам гистологического исследования частота R0-резекций, являющаяся первичной конечной точкой исследования, в группах А и В достигла 100% и оказалась несколько ниже у пациентов в группах С и D – 82,7 и 87,8% соответственно. При этом полный патоморфоз достигнут у 10, 58, 13,5 и 20% в группах соответственно. Но, несмотря на многообещающие результаты у пациентов с хорошим опухолевым ответом на НАХТ, данные сложно интерпретировать в связи с небольшим числом больных. При этом уже сейчас понятно, что применение стандартной схемы предоперационной ХЛТ может привести как к избыточному лечению у пациентов, чувствительных к химиотерапии, так и к недостаточному лечению в случаях резистентности.

Полученные данные показали необходимость дальнейшей оценки эффективности НАХТ в режиме FOLFIRINOX. По результатам исследования GRECCAR4 принято решение о проведении мультицентрового рандомизированного исследования III фазы NORADOI-GRECCAR16 [44], в которое будут включаться пациенты со средне- и низкоампулярным РПК, клинической категорией Т3N0 или Т1–3N+ и угрожаемой мртЦГР. В работе планируется рандомизировать пациентов в 2 группы: в 1-ю – с НАХТ в режиме mFOLFIRINOX, во 2-ю – с ХЛТ (50 Гр + капецитабин). В качестве первичной конечной точки выбрана 3-летняя безрецидивная выживаемость. По мнению авторов, отказ от ЛТ у больных с высоким риском отдаленного метастазирования может иметь ряд преимуществ, обеспечивая результаты, соответствующие стандартному лечению, при этом снижая риск интраоперационных осложнений и лучевых повреждений. Будем следить за результатами данного исследования.

В настоящее время применение трехкомпонентных режимов НАХТ крайне невелико. Вместе с тем имеются данные крупных исследований II фазы, проведенных в Китае, которые показали, что, несмотря на высокие показатели токсичности, частота полных ответов опухолей, являющаяся сурrogатным показателем эффективности лечения, являлась достаточно высокой, достигая 20,4%. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования трехкомпонентных режимов НАХТ, в том числе на европейской популяции пациентов.

### НАХТ в сочетании с таргетными препаратами

Применение НАХТ в сочетании с таргетной терапией является многообещающим методом лечения больных РПК. Как правило, таргетные препараты применяли у больных с большей распространенностью опухолевого процесса по сравнению с пациентами, которым проводили обычную двухкомпонентную химиотерапию. Большинство авторов в свои работы включали больных с III клинической стадией (42–84% пациентов от включенных в исследование), с наличием вовлеченной ЦГР опухоли по данным МРТ и предполагаемой ЭСИ, в 2 исследования также включены пациенты с наличием отдаленных метастазов [45, 46] (табл. 3), поэтому напрямую сравнивать исследования НАХТ в сочетании с таргетной терапией и без нее невозможно. Но в то же время, если отталкиваться от результатов работ, в которых авторы сравнивали результаты НАХТ с включением таргетного препарата и без него, то ряд показателей, в том числе и частота полных ответов опухоли, имели лучшие результаты при сочетании двухкомпонентной химиотерапии с бевацизумабом или цетуксимабом.

Применение НАХТ совместно с таргетной терапией является более токсичным вариантом лечения РПК. Это подтверждается высокой частотой токсических реакций и осложнений, а также снижением показателей завершенности химиотерапии с таргетными препаратами до 72–74% в сравнении только с НАХТ, при которой завершенность лечения достигает 90% и более. Так, высокую частоту токсических реакций и осложнений отмечают C. Fernandez-Martos и соавт. [30] в своем мультицентровом исследовании II фазы GEMCAD 0801, проведенном в Испании и Великобритании. В работу включены 46 пациентов с Т3 категорией РПК, которым проведено 4 цикла НАХТ в режиме CAPOX в сочетании с таргетной терапией бевацизумабом. В результате всем больным выполнены хирургические вмешательства в объеме R0-резекций, частота полных опухолевых ответов составила 20%, а снижение категории Т и N зарегистрировано у 48 и 56% больных соответственно. При этом, несмотря на хороший опухолевый ответ и низкую частоту местных рецидивов (2%), исследование остановлено в связи с тяжелыми осложнениями в процессе НАХТ. На этапе предоперационной химиотерапии произошло 2 летальных исхода, которые авторы связали с применяемой схемой НАХТ, один – в результате тромбоэмболии легочной артерии, второй – в результате диареи. Еще 1 пациент умер в результате осложнений в послеоперационном периоде, а именно от перитонита, возникшего вследствие несостоятельности анастомоза.

В исследовании J. Song и соавт. [47] пациенты со II–III клинической стадией и поражением тазовых лимфатических узлов в 1-й группе получали НАХТ в режиме CAPOX, во 2-й – НАХТ в том же режиме в сочетании с бевацизумабом. В результате сравнения групп по частоте токсических реакций достоверного влияния таргетного препарата на этот параметр не установлено. При этом частота хирургических осложнений при добавлении бевацизумаба оказалась ниже (в 24 из 45 и в 10 из 55 случаев соответственно,  $p=0,001$ ). Ав-

Таблица 3. Проспективные клинические исследования по неоадьювантной двухкомпонентной химиотерапии на основе оксалиплатина в сочетании с таргетными препаратами у больных РПК  
Table 3. Prospective clinical trials of neoadjuvant dual-component chemotherapy based on oxaliplatin in combination with targeted drugs in patients with RC

Автор, год	n <sup>1</sup>	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов <sup>2</sup>	Число циклов с таргетным препаратом	Резектабельность, %	R0-резекции, %	pCR, %	MP, %	OM, %	АПХТ, %	Выживаемость
J. Suarez и соавт. (2011 г.) [45]	12 (25)	IV	н.д.	5FU-oxaliplatin based ChT Bv/Ct	4-12	н.д.	100	н.д.	8,3	8,3	–	83,3	ОВ – 48,8 мес
M. Gollub и соавт. (2012 г.) [52]	23	III	н.д.	FOLFOX6 Bv	6 (4)	4	100	н.д.	26,1	4,3	0	н.д.	н.д.
D. Schrag и соавт. (2014 г.) [50]	32	II – 28,1% III – 71,9%	R0-резекции	FOLFOX Bv	6 (4)	4	100	100	25	0	12,5	н.д.	4-летняя ОВ 91,6% 4-летняя БВ 84%
C. Fernandez-Martos и соавт. (2015 г.) [30]	46	II–III	Общий ответ – ORR	CAPOX Bv	4	3	95,7	100	20	2	н.д.	н.д.	2-летняя БВ 75%
J. Hasegawa и соавт. (2014 г.) [56]	25	II – 16% III – 84%	Оценка безопасности	XELOX Bv	4 (3)	3	92	100	4,3	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
C. Borg и соавт. (2014 г.) [57]	46 (91)	II – 21,7% III – 78,3%	ypCR	FOLFOX4 Bv	12 нед.		93,5	86,0	23,8	6,5	17,4	39	5-летняя ОВ 90,5% 5-летняя БВ 70,0%
M. Suenaga и соавт. (2015 г.) [46]	12	III – 66,7% IV – 33,3%	Завершенность НАХТ, резектабельность	FOLFOX4 Bv	6 (5)	5	91,6	100	0	16,7	33,3	91,6	БВ – 14,7 мес 5-летняя ОВ >50%
S. Hasegawa и соавт. (2017 г.) [48]	60	II – 58% III – 42%	R0-резекции	FOLFOX6 Bv/Ct	6 (н.д.)	н.д.	100	98,3	16,7	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
U. Patel и соавт. (2017 г.) [58]	46	II – 39,1% III – 58,7% II/III – 2,2%	н.д.	FOLFOX6 Bv	6 (4)	4	н.д.	н.д.	19,6	6,5	19,6	73,9	41-месячная БР 61%
A. Tomida и соавт. (2019 г.) [59]	32	II – 18,7% III – 81,3%	Завершенность НАХТ	CAPOX Bv	4 (3)	3	93,8	90	13,3	13,9	н.д.	н.д.	5-летняя ОВ 81,3% 5-летняя БВ 72,4%
J. Nishimura и соавт. (2020 г.) [51]	25	T4N+	5-летняя ОВ 5-летняя БВ	CAPOX Bv	4 (н.д.)	н.д.	92	н.д.	4,3	17,4	8,7	52,2	5-летняя ОВ 84,0% 5-летняя БВ 70,0%
J. Song и соавт. (2021 г.) [47]	55	II – 16,4% III – 83,6%	н.д.	CAPOX Bv	н.д.	н.д.	100	н.д.	18,2	н.д.	н.д.	100	БВ – 27,6 мес ОВ – 28,9 мес
K. Tokuhara и соавт. (2022 г.) [49]	12 (30)	III	R0-резекции	FOLFOX6/SOX Bv	4–6	н.д.	100	91,7	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
*C. Bisschop и соавт. (2017 г.) [60]	50	II–IV	R0-резекции	CAPOX Bv	6 (н.д.)	н.д.	100	72,0	22,0	4	56	н.д.	2-летняя ОВ 74,0% 5-летняя ОВ 38,0%

<sup>1</sup>Цифры в скобках – количество циклов с таргетными препаратами; \*исследование с предоперационной химиолучевой терапией.

торы отмечают, что сочетание химиотерапии с бевацизумабом позволяет получить лучшие как отдаленные, так и непосредственные результаты, а также достоверно снижает глубину инвазии опухоли ( $p=0,014$ ). По нашему мнению, к интерпретации данных этого исследования следует относиться с осторожностью в связи с небольшим числом пациентов и отсутствием анализа влияния других факторов на отдаленные результаты лечения.

Использование сочетания НАХТ с таргетной терапией в зависимости от генетического профиля опухоли является во всех отношениях перспективным направлением лекарственной терапии при РПК. Однако подобных исследова-

ний к настоящему времени проведено немного. В 2 исследованиях у пациентов проводили определение мутаций в гене *KRAS*, по результатам которого у пациентов с диким типом *KRAS* применяли препарат цетуксимаб. Результаты такого варианта терапии оказались сопоставимы с данными исследований, в которых применяли бевацизумаб. Так, в работе S. Hasegawa и соавт. [48] у 20 из 60 пациентов со II–III клинической стадией имелась мутация в гене *KRAS*. Всем пациентам проводили 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 в сочетании с бевацизумабом или цетуксимабом в зависимости от результатов генетического исследования. В результате общая частота полных патомор-

фологических ответов составила 16,7%: у пациентов с наличием мутаций в гене *KRAS* – в 18% случаев и у пациентов с диким типом гена *KRAS* – в 15% случаев ( $p=0,336$ ).

Интересное исследование проведено К. Tokuhara и соавт. [49], которые в зависимости от RAS-статуса пациентов проводили НАХТ в режимах mFOLFOX6/SOX в сочетании с цетуксимабом ( $n=12$ ) или FOLFOXIRI/SOXIRI ( $n=18$ ). Общая завершенность химиотерапии и резектабельность составили 90 и 100% соответственно. При этом частота токсических реакций оказалась высокой, показатели нейтропении  $\geq 2$  степени составили 16,7 и 72,2% у больных с НАХТ в режимах mFOLFOX6/SOX в сочетании с цетуксимабом и FOLFOXIRI/SOXIRI, тромбоцитопения отмечалась реже – у 16,7 и 5,6% в группах соответственно. Все пациенты прооперированы, в 90% случаев выполнены резекции в объеме R0.

Частота местных рецидивов у пациентов, получавших НАХТ в сочетании с бевацизумабом, колебалась от 0 до 17,4%, в среднем составляя 6,5–14%. Хорошие результаты в своем исследовании получили D. Schrag и соавт. [50], которые проводили всем пациентам 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX, первые 4 цикла из которых сочетали с таргетной терапией бевацизумабом. По их данным, при медиане наблюдения 54 мес местных рецидивов не отмечено ни в одном случае. Наибольшее число местных рецидивов – 16,7 и 17,4% – отмечено в работах М. Suenaga и соавт. [46] и J. Nishimura и соавт. [51] соответственно. При этом в первом исследовании у 1/3 пациентов зарегистрирована IV клиническая стадия, в то время как во второй работе больным с T4 категорией опухоли и наличием пораженных лимфатических узлов проведено не более 4 циклов НАХТ в сочетании с бевацизумабом.

Количество отдаленных метастазов, по данным ряда исследований, варьировало в широких пределах, от 0 до 33,3%, в среднем составляя 12,5–17,4%, при этом ключевое влияние на данный параметр оказывали критерии включения пациентов в исследование (см. табл. 3).

В исследовании II фазы у 23 больных с III клинической стадией М. Gollub и соавт. [52] проводили лечение в объеме 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 в сочетании с таргетной терапией препаратом бевацизумаб в 1–4-й циклы. В результате авторами получено 26,1% полных патоморфологических ответов, отдаленных метастазов не наблюдали, а местные рецидивы выявлены лишь в 4,3% случаев.

В то же время у 12 пациентов (у 4 – IV стадия РПК) в работе М. Suenaga и соавт. [46] получены менее позитивные результаты. Согласно схеме лечения всем пациентам проведено 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX4, первые 5 из которых выполнялись в сочетании с бевацизумабом, с последующим хирургическим вмешательством. По результатам патоморфологического исследования полного опухолевого ответа не наблюдалось ни в одном случае. При медиане наблюдения 56 мес частота местных и отдаленных рецидивов являлась достаточно высокой – 16,7 и 33,3% соответственно.

На сегодняшний день из препаратов группы ингибиторов фактора роста эндотелия (VEGF) в лечении РПК накоплен достаточно большой опыт применения препарата бевацизумаб. По использованию других препаратов этой группы имеются единичные исследования. В частности, С. Fernandez-Martos и соавт. [53] применяли в составе индукционной химиотерапии препарат афлиберцепт. В исследование вошли 180 больных с T3c-d/T4/N2 клинической категорией опухоли и наличием у большинства вовлеченной ЦГР и ЭСИ. Пациенты рандомизированы в 2 группы: в 1-й больные получали 6 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 в сочетании с таргетной терапией афлиберцептом и дальнейшей ЛТ – СОД 50,4 Гр; во 2-й пациентам проводили только двухкомпонентную химиотерапию в том же режиме с последующей ЛТ. Первичной конечной точкой исследования являлась частота полных патоморфологических ответов, которая, по результатам работы, составила 22,6 и 13,8% соответственно, но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,15$ ).

Несмотря на небольшой опыт применения таргетных препаратов в рамках НАХТ у больных РПК без отдаленных метастазов, очевидно, что данное лечение возможно, безопасно и может применяться у определенной категории пациентов с высоким риском отдаленного метастазирования в рамках персонализированного подхода к лечению. При лечении таких пациентов целесообразно исследование *KRAS*-статуса опухоли с дальнейшим подбором схемы лечения в зависимости от полученных результатов. Однако, учитывая небольшое число исследований, необходимо дальнейшее изучение данного подхода в рамках рандомизированных клинических исследований.

## Особенности ответа опухоли на НАХТ

Следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день патоморфологические методы оценки степени опухолевого ответа разработаны для пациентов, получающих ЛТ/ХЛТ, и не совсем подходят для объективной оценки непосредственных эффектов НАХТ. Особенностью ответной реакции на НАХТ является различное влияние на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы. По-видимому, влияние химиотерапии на метастазы опухоли более выражено, чем на первичный процесс, что отражается в большем снижении категории N, чем категории T по сравнению с исходной. Так, при оценке соответствия клинической и патоморфологической категории опухоли в группах с НАХТ и ХЛТ Nishizawa Y. и соавт. [54] отметили, что снижение категории T установлено в 25 и 47,7% случаев соответственно, а категории N – в 59,1 и 20,5% соответственно ( $p<0,05$ ).

Еще одной особенностью ответа на НАХТ является отсутствие выраженных фиброзных изменений тканей, обычно наблюдаемых у пациентов после ЛТ [44, 54]. В своей работе Y. Nishizawa и соавт. [54] провели сравнение степени выраженности фиброзных изменений в группах больных с предоперационной ХЛТ, НАХТ в режиме FOLFOX и контрольной группе без какого-либо неоадьювантного лечения. При оценке степени фиброза ткани первичной опухоли использовали 4-балльную шкалу, согласно которой 0 степени соответствуют незначительные фиброзные изменения ( $<10\%$ ), 2-й степени – замещение паренхимы новообразования на 30–50%. Преобладание соединительной ткани в препарате ( $>50\%$ ) относится к 3-й степени тканевого фиброза. По данным результатов исследования, опухолевый фиброз 2–3-й степени зарегистрирован у 73% больных с ХЛТ и существенно ниже среди пациентов в группах НАХТ и контрольной – 14 и 13% соответственно ( $p=0,001$ ). Аналогичные результаты получены N. Sakuyama и соавт. [55], в работе которых при оценке гистологических различий между группами пациентов с ХЛТ и НАХТ фиброзные изменения 3-й степени наблюдались в 59,1 и 6,8% случаев соответственно ( $p<0,05$ ).

Таким образом, традиционные шкалы оценки ответной реакции опухоли (Mandard, Dworak, CAP, Rayn, Лавникова и др.), основанные на определении процентного соотношения паренхимы опухолевой ткани и фиброзных изменений в препарате, малоэффективны в случаях применения НАХТ, что говорит о необходимости дальнейшей разработки новых систем оценки опухолевого ответа для таких пациентов.

## Заключение

Снижение частоты отдаленного метастазирования является приоритетным направлением лечения больных РПК с наличием факторов неблагоприятного прогноза. Ранее начало системного химиотерапевтического лечения является ключевым вопросом в реализации данного подхода. Использование двухкомпонентных режимов НАХТ показало хорошие отдаленные результаты, сопоставимые с применением ЛТ/ХЛТ. Кроме того, исключение лучевого компонента лечения в тех случаях, когда это возможно, позволяет уменьшить частоту токсических реакций, возникающих в процессе лечения и избежать негативных эффектов, связанных с ЛТ/ХЛТ. Применение НАХТ целесообразно у пациентов с локализацией в средне- и верхнеампулярном отделах



прямой кишки с высоким риском отдаленного метастазирования. Сочетание двухкомпонентных режимов с таргетной терапией, а также применение трехкомпонентной химиотерапии являются перспективными направлениями неоадъювантного лечения, позволяющими рассчитывать на снижение отдаленного метастазирования и увеличение безрецидивной выживаемости больных, и требуют дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.А. Невольских – концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста; В.А. Авдеенко – написание исходного текста, доработка текста; А.С. Белохвостова – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Ю.Ю. Михалева – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Т.П. Почуев – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального

содержания; Р.Ф. Зибиров – анализ научной работы; С.А. Иванов – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, рецензирование; А.Д. Каприн – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, рецензирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. AA Nevolskikh – research concept, writing the draft, final conclusions, follow on a revision of the text; VA Avdeenko – writing the draft, follow on a revision of the text; AS Belokhvostova – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; YuYu Mikhaleva – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; TP Pochuev – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; RF Zibirov – analysis of scientific work; SA Ivanov – critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific management; AD Kaprin – critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific management.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; с. 9-10 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020; p. 9-10 (in Russian)].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2). Ссылка активна на 01.07.2021 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Rectal cancer. Rubricator of clinical recommendations. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2). Accessed: 01.07.2021 (in Russian)].
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer (version 1.2021). Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed: 02.02.2021.
- Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А., и др. Междисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;4:21-8 [Berdov BA, Erygin DV, Nevolskikh AA, et al. Interdisciplinary approach in the treatment of cancer of the rectum. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2015;4:21-8 (in Russian)].
- Lutz M, Zalcborg J, Glynne-Jones R, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;63:11-24. DOI:10.1016/j.ejca.2016.04.010
- Bahadoer R, Djikstra A, Ettent B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29-42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
- Okuyama T, Sameshima S, Takeshita E, et al. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2018;16:105. DOI:10.1186/s12957-018-1403-9
- Rouanet F, Rullier E, Lelong L, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(7):653-63. DOI:10.1097/DCR.0000000000000849
- Feng S, Yan P, Zhang Q, et al. Induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:1355-69. DOI:10.1007/s00384-020-03621-y
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27:834-42. DOI:10.1093/annonc/mdw062
- Ludmir E, Palta M, Willett Ch, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option. *Cancer*. 2017;123:1497-506. DOI:10.1002/cncr.30600
- Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030097. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.30097
- Ueki T, Manabe T, Inoue S, et al. A Feasibility study of neoadjuvant XELOX without radiotherapy for locally advanced lower rectal cancer. *Anticancer Res*. 2016;36:741-8.
- Koike J, Funahashil K, Yoshimatsu K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leovorin for T3 or T4 stage W1 rectal cancer: the FACT trial. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2017;79:519-25. DOI:10.1007/s00280-017-3243-7
- Oshiro T, Uehara K, Aiba T, et al. Impact of RAS/BRAF mutation status in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:681-8. DOI:10.1007/s10147-018-1253-z
- Ichikawa N, Homma S, Funakoshi T, et al. Preoperative FOLFOX in resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study 2019 – R-NAC-01 trial. *Surgery Today*. 2019;49(8):712-20. DOI:10.1007/s00595-019-01788-8
- Quezada-Diaz F, Jimenez-Rodriguez R, Pappou E, et al. Effect of neoadjuvant system chemotherapy with or without chemoradiation on bowel function in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *J Gastr Surg*. 2019;23:800-7. DOI:10.1007/s11605-018-4003-7
- Manatakis DK, Gouvas N, Souglakos J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone for the locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:1570-80. DOI:10.1007/s10147-020-01738-2
- Bhudia J, Glynne-Jones R, Smith T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy without Radiation in Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(5):287-97. DOI:10.1055/s-0040-1713746
- Кочкина С.О., Гордеев С.С., Федянин М.Ю. Результаты комбинированного лечения с применением неоадъювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2021;9(1):29-36 [Kochkina SO, Gordeev SS, Fedyanin Myu, et al. Results of combined treatment with neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy and a short course of radiation therapy in patients with intermediate-risk rectal cancer. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya*. 2021;9(1):29-36 (in Russian)].
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;4:22-40. DOI:10.1093/annonc/mdt240

22. Taylor F, Quirke Ph, Moran B, et al. Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone. *Ann Surg.* 2011;253:711-9. DOI:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52
23. Nagtegaal I, Quirke P. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:303-12. DOI:10.1200/JCO.2007.12.7027
24. Koizumi M, Yamada T, Shinji S, et al. Feasibility of neoadjuvant FOLFOX therapy without radiotherapy for baseline resectable rectal cancer. *In vivo.* 2018;32:937-43. DOI:10.21873/in vivo.11332
25. Cienfuegos JA, Rodriguez J, Baigauli J, et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(1):16-22. DOI:10.17235/reed.2019.6454/2019
26. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019;25(1):1-42. DOI:10.1007/s10147-019-01485-z
27. ALGizawy SM, Essa HH, Ahmed BM. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery. *Oncologist.* 2015;20:752-7. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0038
28. Гордеев С.С., Расулов А.О., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия колоректального рака – время изучать новую стратегию лечения? *Вопросы онкологии.* 2014;60(1):18-24 [Gordeev SS, Rasulov AO, Mamedly ZZ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer – the time to learn a new treatment strategy? *Voprosy onkologii.* 2014;60(1):18-24 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2014-60-1-18-24
29. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Rockville: National Cancer Institute; 2017. Available at: <https://ctep.cancer.gov/> Accessed: 15.05.2022.
30. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2015;26:1722-8. DOI:10.1093/annonc/mdv223
31. Miwa K, Oki E, Enomoto M, et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301). *BMC Cancer.* 2021;21(1):23. DOI:10.1186/s12885-020-07766-5
32. Shiraishi T, Sasaki T, Ikeda K, et al. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:1222. DOI:10.1186/s12885-019-6424-4
33. Nishimura J, Hasegawa J, Kato T, et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as preoperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2018;82:707-16. DOI:10.1007/s00280-018-3663-z
34. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:3223-33. DOI:10.1200/JCO.18.02309
35. Cercek A, Campbell S, Paul S, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncology.* 2018;4(6):e180071. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0071
36. Yamamoto T, Kawada K, Hida K, et al. Optimal treatment strategy for rectal cancer based on the risk factor for recurrence patterns. *Int J Clin Oncol.* 2019;24:677-85. DOI:10.1007/s10147-019-01400-6
37. Lin H, Wang L, Zhong X, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2021;19:141. DOI:10.1186/s12957-021-02251-0
38. Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *EJSO.* 2010;36:1061-5. DOI:10.1016/j.ejso.2010.05.017
39. Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., и др. Неoadъювантная химиотерапия как альтернатива лучевой терапии в лечении больных прогностически неблагоприятным раком прямой кишки. *Колоректология.* 2022;21(2):91-104 [Nevolskikh AA, Avdeenko VA, Belohvostova AS, et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy for rectal cancer with negative prognosis. *Koloproktologia.* 2022;21(2):91-104 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104
40. Zhang J, Huang M, Yue Cai Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With mFOLFOXIRI Without Routine Use of Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(4):238-44. DOI:10.1016/j.clcc.2019.07.001
41. Koadama H, Terazawa T, Ishizuka Y, et al. Retrospective Comparison of mFOLFOXIRI With XELOX/SOX as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *In vivo.* 2021;35:977-85. DOI:10.21873/in vivo.12340
42. Ding M, Zhang J, Hu H, et al. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2022;1:12-20. DOI:10.1016/j.clcc.2021.11.009
43. Rouanet Ph, Rullier E, Lelong B, et al. Tailored Treatment Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Based on the Tumor Response to Induction Chemotherapy: Preliminary Results of the French Phase II Multicenter GRECCAR4 Trial. *Dis Colon Rectum.* 2017;7:653-63. DOI:10.1097/DCR.0000000000000849
44. Brouquet A, Bachet J, Huguet F, et al. NORAD01-GRECCAR16 multicenter phase III non-inferiority randomized trial comparing preoperative modified FOLFIRINOX without irradiation to radiochemotherapy for resectable locally advanced rectal cancer (intergroup FRENCH-GRECCAR- PRODIGE trial). *BMC Cancer.* 2020;1:485-9. DOI:10.1186/s12885-020-06968-1
45. Suarez J, Amat I, Vera R, et al. Pathologic Response of Primary Rectal Cancer to Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24:119-24. DOI:10.1055/s-0031-1278409
46. Suenaga M, Fujimoto Y, Matsusaka S, et al. Perioperative FOLFOX4 plus bevacizumab for initially unresectable advanced colorectal cancer (NAVIGATE-CRC-01). *Onco Targets Ther.* 2015;8:1111-8. DOI:10.2147/OTT.S83952
47. Song J, Wang Y, Yu H, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Bevacizumab Combined with Total Mesorectal Excision in Treating Locally Advanced Rectal Cancer Patients with BRAF Mutation: Clinical Benefit and Safety. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:4227650. DOI:10.1155/2021/4227650
48. Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A Multicenter Phase 2 Study on the Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Without Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3587-95. DOI:10.1245/s10434-017-5967-3
49. Tokuhara K, Matsui Y, Ueyama Y, et al. Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy without Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *J Anus Rectum Colon.* 2022;6:24-31.
50. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Without Routine Use of Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Pilot Trial. *J Clin Oncol.* 2014;6:513-8. DOI:10.1200/JCO.2013.51.7904
51. Nishimura J, Hasegawa J, Noura S, et al. Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant Chemotherapy and Long-term Outcomes of CAPOX Plus Bevacizumab Followed by TME for High-risk Localized Rectal Cancer. *J Anus Rectum Colon.* 2020;4:108-13. DOI:10.23922/jarc.2019-042
52. Gollub M, Gultekin D, Akin O, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol.* 2012;22:821-31. DOI:10.1007/s00330-011-2321-1
53. Fernandez-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. Effect of Afibercept Plus Modified FOLFOX6 Induction Chemotherapy Before Standard Chemoradiotherapy and Surgery in Patients With High-Risk Rectal Adenocarcinoma. The GEMCAD 1402 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(11):1566-73.
54. Nishizawa Y, Saito N, Fujiib S, et al. Association between Anal Function and Therapeutic Effect after Preoperative Chemoradiotherapy followed by Intersphincteric Resection. *Dig Surg.* 2012;29:439-45. DOI:10.1159/000345586
55. Sakuyama N, Kojima M, Kawano S, et al. Histological differences between preoperative chemoradiotherapy and chemotherapy for rectal cancer: a clinicopathological study. *Pathol Int.* 2016;66:273-80. DOI:10.1111/pin.12409
56. Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73:1079-87. DOI:10.1007/s00280-014-2417-9
57. Borg C, Andre T, Mantion G, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study. *Ann Oncol.* 2014;25:2205-10. DOI:10.1093/annonc/mdu377
58. Patel UB, Brown G, Machado I, et al. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Ann Oncol.* 2017;28:344-53. DOI:10.1093/annonc/mdw616
59. Tomida A, Uehara K, Hiramatsu K, et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. *Int J Clin Oncol.* 2019;24:403-10. DOI:10.1007/s10147-018-1372-6
60. Bisschop C, Dijk TH, Beukema JC, et al. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2632-8. DOI:10.1245/s10434-017-5897-0



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 14.07.2022  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 04.10.2022