

Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки

А.А. Качмазов, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Ю.Б. Карагодина, И.В. Дрошнева, А.А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Андрей Александрович Качмазов andrewkachmazov@gmail.com

Проведение неоадъювантной химиолучевой терапии с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии и адъювантной химиотерапией в течение 6 мес является стандартным алгоритмом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (T3 или T4, и/или N1–2; M0) и в течение более 15 лет входит в практические рекомендации всех ведущих онкологических сообществ. Результаты опубликованных клинических исследований, посвященных изучению данной тематики, свидетельствуют о возможности использования более персонализированных терапевтических подходов, потенциально приводящих к улучшению отдаленных результатов противоопухолевого лечения и качества жизни пациентов. В этой работе мы представляем обзор имеющихся результатов клинических исследований, посвященных индивидуализации стандартного предоперационного лекарственного лечения и принципиально новым концепциям терапии местно-распространенного рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, местно-распространенный рак, органосохраняющее лечение, неоадъювантная терапия, консолидирующая химиотерапия

Для цитирования: Качмазов А.А., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. и др. Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):73–83.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-73-83



Novel approaches to treatment of locally advanced rectal cancer

A.A. Kachmazov, L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, Yu.B. Karagodina, I.V. Droshneva, A.A. Fedenko

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Combination of neoadjuvant chemoradiotherapy with subsequent total mesorectum excision and 6-months of adjuvant chemotherapy remains a standard approach to treatment of locally advanced rectal cancer (T3 or T4 and/or N1–3; M0) for more than 15 years, which is reflected in practical guidelines of most leading oncological societies. However, recent data suggests possibilities of more individualized treatment conceptions with a potential of further improvement of long-term therapy outcomes and patient's quality of life. In this paper we present review of results of clinical trials which investigated new approaches to treatment of locally advanced rectal cancer.

Key words: rectal cancer, locally advanced cancer, watch-and-wait, neoadjuvant therapy, consolidation chemotherapy

For citation: Kachmazov A.A., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L. et al. Novel approaches to treatment of locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):73–83. (In Russ.).

Неоадъювантное применение химиолучевой терапии (ХЛТ) с включением фторпиримидинов с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) является общепризнанным стандартом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) (термин используется при распространении первичной опухоли T3 либо T4 и/или вовлечении регионарных лимфатических узлов N1–2). Данный алгоритм лечения входит в практические рекомендации, опубликованные Европейским обществом медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США (National Compre-

hensive Cancer Network, NCCN), а также Российским обществом клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) и Ассоциацией онкологов России [1–4].

Согласно данным литературы после выполнения ТМЭ отмечается низкая частота рецидивов рака прямой кишки, однако возможность выполнения радикального хирургического лечения зависит от вовлечения в процесс мезоректальной фасции, а также степени распространения заболевания в регионарных лимфатических узлах. В случае наличия одного из вышеперечисленных факторов для уменьшения объема опухоли и достижения радикальности хирургического

лечения показано проведение предоперационной терапии [5, 6].

В 2004 г. R. Sauer и соавт. опубликовали результаты ключевого исследования III фазы CAO/ARO/AIO-94, в котором были показаны преимущества проведения ХЛТ с включением 5-фторурацила (5-ФУ) в неоадьювантном режиме. В группе пациентов с МРРПК, которым ХЛТ была проведена предоперационно, отмечены лучший локальный контроль заболевания и меньший профиль токсичности по сравнению с группой пациентов, которые получили ХЛТ в адьювантном режиме. Кроме того, проведение предоперационной ХЛТ привело к выполнению большего количества сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств и, как следствие, к значительному улучшению качества жизни пациентов. Применение предоперационной ХЛТ позволило достичь полного патоморфологического ответа опухоли (pathological complete response, pCR) у 8 % пациентов. В то же время статистически достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) между группами отмечено не было [7].

Внедрение предоперационной ХЛТ в стандарты лечения МРРПК позволило значительно улучшить локальный контроль заболевания: возникновение местного рецидива в разных исследованиях отмечалось у 6,0–10,7 % пациентов [7–9]. Преобладающей проблемой, требующей решения, в данный момент является отдаленное метастазирование. Согласно анализу, проведенному V. Valentini и соавт., среди 2795 пациентов с МРРПК риск возникновения отдаленных метастазов за 5-летний период наблюдения составил 30,8 % [10].

Становится очевидным, что применение однообразного и негибкого подхода к лечению всех пациентов с МРРПК нуждается в пересмотре. Контингент пациентов с МРРПК весьма разнообразен, и, учитывая морфологическую гетерогенность опухоли, соматический статус многих пациентов, которым необходимо проведение подобной высокотоксичной терапии, и, что наиболее важно, обширные критерии включения больных в данную схему терапии, возникают сомнения в том, что подобный подход к лечению является оптимальным для всех больных. Во многом обоснованы опасения, что некоторые пациенты с плохим прогнозом и обширным локальным распространением заболевания получают предоперационное лечение в недостаточном объеме, в то же время пациенты с хорошим прогнозом и небольшим объемом опухоли зачастую получают избыточную терапию.

Один из аспектов дискуссии по оптимизации подходов к неоадьювантной ХЛТ касается выбора оптимального режима лучевой терапии (ЛТ). Стандартным режимом в данном случае является использование пролонгированной ХЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4 Гр за 28 фракций в сочетании с инфузиями фторпиримидинов. В то же время возможно использование более короткого курса ЛТ с СОД 25 Гр за

5 фракций без сопутствующего введения химиопрепаратов. Стоит отметить, что в результатах некоторых исследований III фазы, в которых проводилось сравнение неоадьювантных режимов краткосрочной ЛТ и стандартной ХЛТ, не было выявлено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ между группами пациентов [11–13]. Кроме того, результаты ряда ретроспективных исследований и метаанализов показывают, что ответ опухоли на неоадьювантную ХЛТ зависит от времени проведения ХЛТ, и предполагают, что увеличение интервала между завершением неоадьювантной ХЛТ и хирургическим вмешательством является важным фактором в достижении pCR [14, 15].

Вышеперечисленные темы вынесены за рамки проведенного коллективом авторов анализа имеющихся в литературе сведений. В представленном обзоре мы сосредоточились на возможных вариантах максимального усовершенствования лекарственного компонента лечения, а также на возможностях оптимизации режимов и последовательности стандартной неоадьювантной ХЛТ и хирургического лечения.

Включение дополнительных цитостатических и таргетных агентов в стандартный режим химиолучевой терапии

Оксалиплатин. Попытки внедрения оксалиплатина в стандартный режим ХЛТ с включением фторпиримидинов предпринимаются в течение длительного периода времени. Оксалиплатин наряду с другими цитостатиками — производными платины является одним из наиболее используемых препаратов-радиомодификаторов в онкологии; ЛТ в сочетании с платиносодержащими цитостатическими агентами успешно применяется при лечении онкологических заболеваний различных локализаций. В отличие от других платиносодержащих цитостатиков, оксалиплатин показал свою эффективность как при применении совместно с 5-ФУ, так и в терапии 5-ФУ-резистентных опухолей прямой кишки [16]. Кроме того, сразу в нескольких масштабных исследованиях III фазы было показано, что применение оксалиплатина в сочетании с фторпиримидинами увеличивает частоту ответа на терапию и ОВ у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР); данная комбинация препаратов используется как наиболее предпочтительный режим полихимиотерапии (ПХТ) мКРР [17–20]. Таким образом, именно введение оксалиплатина в схему ХЛТ являлось наиболее логичным шагом для оптимальной интенсификации стандартного лечения. В ряде исследований I–II фазы были получены лучшие показатели pCR у пациентов, получавших оксалиплатин в схеме лечения [21, 22].

Следующим шагом стал старт нескольких масштабных клинических исследований III фазы, однако полученные результаты оказались неоднозначными.

Несмотря на лучшие показатели pCR у пациентов, получавших оксалиплатин в сочетании с 5-ФУ, основной массив полученных данных указывает на статистически недостоверное увеличение показателей ВБП и ОВ при существенном увеличении токсичности проводимой ХЛТ при включении в режим терапии данного препарата [23–27]. Результаты одного из исследований, опубликованные С. Rödel и соавт., указывают на небольшое статистически достоверное увеличение 3-летней ВБП (75,9 % против 71,2 %), pCR (17 % против 13 %)

и незначительное увеличение токсичности (12 % против 8 %). Однако и в данном исследовании результаты 5-летней ОВ оказались аналогичны в обеих группах (88 % как в присутствии, так и в отсутствие оксалиплатина в схеме лечения) [28, 29]. Более подробно полученные результаты отображены в табл. 1.

Таким образом, представляется затруднительным прийти к однозначному заключению о целесообразности включения оксалиплатина в схему лечения пациентов с МРРПК. Согласно результатам метаанализа,

Таблица 1. Результаты исследований III фазы, в которых была проведена оценка эффективности включения оксалиплатина в режим стандартной неоадьювантной химиолучевой терапии

Table 1. Results of phase III trials evaluating the efficacy of oxaliplatin inclusion in the standard neoadjuvant chemoradiotherapy regimen

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Неоадьювантная терапия (группы лечения) Neoadjuvant therapy (treatment groups)	Адьювантная терапия Adjuvant therapy	Результаты Results
STAR-01 C. Aschele et al., 2011 [23]	705	ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ; ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ + оксалиплатин RT 50.4 Gy + 5-FU; RT 50.4 Gy + 5-FU + oxaliplatin	5-ФУ 5-FU	pCR 16 % в обеих группах; токсичность III–IV степени: 4 % в группе 5-ФУ, 16 % в группе 5-ФУ + оксалиплатин pCR 16 % in both groups; grade III–IV toxicity: 4 % in the 5-FU group and 16 % in the 5-FU + oxaliplatin group
ACCORD 12 J.P. Gerard et al., 2010 [24, 25]	584	ЛТ 45 Гр + капецитабин; ЛТ 50,4 Гр + капецитабин + оксалиплатин RT 45 Gy + capecitabine; RT 50.4 Gy + capecitabine + oxaliplatin	—	ypT ₀ : 13,9 % в группе капецитабина, 19,2 % в группе капецитабин + оксалиплатин; токсич- ность III–IV степени: 3,2 % в группе капецита- бина, 12,6 % в группе капецитабин + оксалипла- тин; 5-летняя ВБП 67,9 % в группе капецитабина, 72,7 % в группе капецитабин + оксалиплатин ypT ₀ : 13.9 % in the capecitabine group and 19.2 % in the capecitabine + oxaliplatin group; grade III–IV toxicity: 3.2 % in the capecitabine group and 12.6 % in the capecitabine + oxaliplatin group; 5-year PFS: 67.9 % in the capecitabine group and 72.7 % in the capecitabine + oxaliplatin group
NSABP R-04 C.J. Allegra et al., 2015 [26]	1608	ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ; ЛТ 50,4 Гр + капецитабин; ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ + оксалиплатин; ЛТ 50,4 Гр + капецитабин + окса- липлатин RT 50.4 Gy + 5-FU; RT 50.4 Gy + capecitabine; RT 50.4 Gy + 5-FU + oxaliplatin; RT 50.4 Gy + capecitabine + oxaliplatin	—	Возникновение локорегионарного рецидива в течение 3 лет, 5-летняя ВБП и токсичность III–IV степени в группах без оксалиплатина и с оксалиплатином: 11,2 и 12,1 %; 69,2 и 64,2 %; 6,6 и 15,4 % соответственно Locoregional recurrence within 3 years, 5-year PFS, and grade III–IV toxicity in the groups without oxaliplatin and with oxaliplatin: 11.2 % and 12.1 %; 69.2 % and 64.2 %; 6.6 % and 15.4 % respectively
PETACC-6 H.J. Schmoll et al., 2014 [27]	1236	ЛТ 45 Гр + капецитабин; ЛТ 45 Гр + капецитабин + окса- липлатин RT 45 Gy + capecitabine; RT 45 Gy + capecitabine + oxaliplatin	Капецитабин; капецитабин + оксалиплатин Capecitabine; capecitabine + oxaliplatin	Трехлетняя ВБП, токсичность III–IV степени в группе с оксалиплатином и без оксалиплатина: 74,5 и 73,9 %; 15,1 и 36,7 % соответственно Three-year PFS and grade III–IV toxicity in the group with oxaliplatin and without oxaliplatin: 74.5 % and 73.9 %; 15.1 % and 36.7 % respectively
CAO/ARO/ AIO-04 C. Rödel et al., 2011 [28, 29]	1236	ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ; ЛТ 50,4 Гр + 5-ФУ + оксалиплатин RT 50.4 Gy + 5-FU; RT 50.4 Gy + 5-FU + oxaliplatin	5-ФУ; 5-ФУ + оксали- платин 5-FU; 5-FU + oxa- liplatin	pCR, 3-летняя ВБП, 5-летняя общая выживае- мость, токсичность III–IV степени в группе без оксалиплатина и с оксалиплатином: 13 и 17 %; 71,2 и 75,9 %; 88 и 88 %; 8 и 12 % соответственно pCR, 3-year PFS, 5-year overall survival, grade III–IV toxicity in the group without oxaliplatin and with oxaliplatin: 13 % and 17 %; 71.2 % and 75.9 %; 88 % and 88 %; 8 % and 12 % respectively

Примечание. ЛТ — лучевая терапия; 5-ФУ — 5-фторурацил; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

Note. RT — radiotherapy; 5-FU — 5-fluorouracil; PFS — progression-free survival.

проведенного J. Zheng и соавт. на основании результатов 8 клинических исследований ($n = 5597$), интродукция оксалиплатина в стандартную схему ХЛТ привела к значительному увеличению частоты достижения pCR и снижению риска возникновения местного рецидива. Кроме того, у пациентов, получавших оксалиплатин, была отмечена лучшая медиана ВБП (отношение рисков 0,867; 95 % доверительный интервал 0,741–0,992). В то же время исследователи не отметили различий между группами в количестве R0-резекций, сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, послеоперационных осложнений, показателях смертности и ОВ [30]. По данным метаанализа, проведенного F. de Felice и соавт., вследствие включения оксалиплатина в схему ХЛТ при МРРПК было отмечено статистически значимое снижение риска отдаленного метастазирования, однако не было выявлено снижения частоты местных рецидивов и увеличения ОВ и ВБП при более выраженном профиле токсичности [31].

Учитывая неоднородность имеющихся в литературе результатов, кажется необходимой разработка более четкой стратификации пациентов с МРРПК по группам риска. Использование оксалиплатина для интенсификации стандартной схемы ХЛТ представляется рациональной опцией у ограниченной группы больных с высоким риском отдаленного метастазирования и сохранным соматическим статусом (ECOG 0–1).

Иринотекан. Иринотекан является одним из химиотерапевтических агентов, используемых в лечении мКРР, с момента публикации данных ключевого исследования III фазы, проведенного С. Tournigand и соавт., в результате которого была отмечена сопоставимая с оксалиплатином эффективность препарата [32]. Неудивительно, что иринотекан был также неоднократно исследован в качестве потенциального препарата, способного привести к оптимальной интенсификации стандартной неoadъювантной ХЛТ с включением фторпиримидинов у пациентов с МРРПК.

В исследовании I/II фазы, проведенном G. Klautke и соавт., из 28 пациентов с МРРПК, включенных в протокол лечения с использованием капецитабина в дозах 500, 650, 750 и 825 мг/м² ежедневно и иринотекана в дозе 40 мг/м² еженедельно в сочетании с ЛТ (разовая очаговая доза 1,8 Гр; СОД 55,8 Гр), 25 пациентов были прооперированы, частота R0-резекций составила 96 %. В то же время токсические явления III степени тяжести (диарея) были отмечены у 9 пациентов, а 2 больных, участвовавших в исследовании, погибли вследствие токсичности лечения [33].

В более масштабных работах по данной теме, опубликованных позднее, были получены менее обнадеживающие результаты. Так, по данным рандомизированного исследования М. Jung и соавт. ($n = 142$), при сравнении эффективности режимов стандартной ХЛТ с включением 5-ФУ и лейковорина и экспериментальной ХЛТ с включением иринотекана в сочетании

с химиотерапевтическим агентом S-1 (тегафур/гимерацил/отерацил) в экспериментальной группе была отмечена более высокая токсичность лечения при отсутствии увеличения 3-летней ВБП (79,7 % в группе 5-ФУ + лейковорин; 76,6 % в группе иринотекан + S-1). С другой стороны, в группе пациентов, получавших комбинацию иринотекан + S-1, была отмечена более высокая частота достижения pCR (25,8 % против 16,7 % в группе 5-ФУ + лейковорин), однако полученные различия не были статистически достоверны ($p = 0,246$) [34]. Стоит также отметить, что использование фторпиримидинового химиотерапевтического агента S-1 ограничено у людей европеоидной расы по причине значительно меньшей максимально переносимой дозы препарата по сравнению с пациентами, принадлежащими к монголоидной расе, что связывают с различиями в генотипе цитохрома CYP2A6 [35].

В исследовании RTOG 0247, результаты которого были опубликованы S.J. Wong и соавт., 146 больных МРРПК (T3 или T4, <12 см от ануса) были рандомизированы в 2 группы: капецитабин (1200 мг/м² 5 дней в неделю) + иринотекан 50 мг/м²/нед + ЛТ (разовая очаговая доза 1,8 Гр; СОД 50,4 Гр) и капецитабин (1650 мг/м² 5 дней в неделю) + оксалиплатин 50 мг/м²/нед + ЛТ в аналогичных дозах. После проведения хирургического лечения в группе пациентов, получавших оксалиплатин, была отмечена значительно более высокая частота достижения pCR (21 % против 10 %) [36]. Однако при более длительных сроках наблюдения авторы получили интересные результаты. Так, 4-летняя ВБП, ОВ, риск локального рецидива и риск отдаленного метастазирования составили 68, 85, 16 и 24 % соответственно в группе капецитабин + иринотекан против 62, 75, 18 и 30 % в группе капецитабин + оксалиплатин [37].

В данный момент проводится многоцентровое рандомизированное исследование III фазы ARISTOTLE 3, посвященное изучению эффективности и безопасности включения иринотекана в схему предоперационного лечения МРРПК, однако результаты данной работы планируются к публикации в 2022 г. [38].

Анти-EGFR агенты. Цетуксимаб. Эффективность и безопасность внедрения цетуксимаба в режим неoadъювантной ХЛТ у пациентов с МРРПК вне зависимости от мутационного статуса *RAS* и *BRAF* была изучена в нескольких клинических исследованиях I/II фазы. В ряде из них был отмечен относительно приемлемый профиль токсичности проводимой терапии. В то же время наблюдалось увеличение частоты некоторых нежелательных явлений (НЯ), характерных для данного препарата (диарея и кожная сыпь) [39–41]. Что наиболее важно, при применении цетуксимаба были зафиксированы более низкие по сравнению со стандартной ХЛТ показатели pCR [42]. По данным М. Kipr и соавт., добавление цетуксимаба к режиму неoadъювантной ХЛТ с включением капецитабина

Таблица 2. Результаты исследований I/II фазы, в которых была проведена оценка эффективности и безопасности включения цетуксимаба в режим стандартной неoadъювантной химиолучевой терапии [44]

Table 2. Results of phase I/II trials evaluating the efficacy and safety of cetuximab inclusion in the standard neoadjuvant chemoradiotherapy regimen [44]

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Препараты, вошедшие в комбинацию со стандартной химиолучевой терапией Drugs used in combination with standard chemoradiotherapy	Диарея ≥III степени тяжести, % Grade ≥III diarrhea, %	Кожная сыпь ≥III степени тяжести, % Grade ≥III skin rash, %	pCR, %
W. Eisterer et al., 2014* [40]	31	Цетуксимаб Cetuximab	16,1	6,5	0
K. Horisberger et al., 2009* [39]	50	Цетуксимаб + иринотекан Cetuximab + irinotecan	30,0	6,0	8
C. Rödel et al., 2008** [41]	60	Цетуксимаб + оксалиплатин Cetuximab + oxaliplatin	19,0	4,0	9
E.C. Cabebe et al., 2008** [45]	23	Цетуксимаб + оксалиплатин Cetuximab + oxaliplatin	Нет данных No data	8,7	17

Примечание. Стандартная доза цетуксимаба в проведенных исследованиях составила 400 мг/м² в качестве нагрузочной дозы, затем 250 мг/м²/нед в течение проводимой химиолучевой терапии. *Нагрузочная доза цетуксимаба вводилась в 1-й день проведения химиолучевой терапии. **Нагрузочная доза цетуксимаба вводилась за неделю до начала проведения химиолучевой терапии.

Note. Standard dose of cetuximab in the studies was 400 mg/m² (loading dose) followed by 250 mg/m²/week during chemoradiotherapy. *Loading dose of cetuximab was administered on day 1 of chemoradiotherapy. **Loading dose of cetuximab was administered one week prior to chemoradiotherapy initiation.

и иринотекана у пациентов с МРРПК не оказывает влияния на 5-летнюю ОВ и ВБП даже у пациентов с «диким» типом гена *KRAS* [43]. Более подробные данные приведены в табл. 2.

Панитумумаб. Эффективность включения панитумумаба в стандартную схему ХЛТ у пациентов с МРРПК оценивалась в нескольких клинических исследованиях II фазы. Исследовалась эффективность препарата в дозе 6 мг/кг, вводимого каждые 2 нед в течение 8 нед. В протокол StarPan/STAR-02 было включено 60 пациентов с МРРПК (сT3N⁺ или сT4N^{-/+}; >12 см от ануса). Помимо стандартной ХЛТ и панитумумаба, пациенты также получали оксалиплатин 60 мг/кг еженедельно в течение 6 нед. По результатам гистологического исследования после выполнения ТМЭ частота достижения pCR составила 21,1 %. В то же время было отмечено значительное увеличение частоты развития НЯ ≥III степени тяжести (диарея — 38,9 % случаев, кожная сыпь — 18,6 %). Один пациент скончался вследствие диареи, вызванной проводимым лечением. Авторы пришли к выводу о том, что данный режим терапии является неподходящим для использования в лечении больных по причине высокой токсичности [46]. По данным, опубликованным F.I. Mardjuadi и соавт., pCR не был выявлен ни у одного из 26 пациентов с МРРПК и «диким» типом гена *KRAS*, получавших 6 мг/кг панитумумаба (4 введения) в сочетании со стандартной ХЛТ [47]. В исследовании SAKK 41/07 pCR был отмечен в 10 % случаев у пациентов, получавших панитумумаб в сочетании со стандартной ХЛТ (*n* = 40), против 18 % у пациентов, получавших только ХЛТ [48].

Следует заключить, что попытки включения пани-тумумаба в практикуемый режим неoadъювантной терапии привели к однозначно неутешительным результатам в виде значительного увеличения токсичности проводимого лечения в сочетании со снижением частоты достижения pCR.

Бевацизумаб. На первый взгляд использование ангиостатических агентов в сочетании с ЛТ кажется необоснованным, так как эффект ЛТ во многом зависит от достаточного насыщения облучаемых тканей кислородом [49]. Однако в литературе описаны патофизиологические предпосылки потенциальной синергетической эффективности использования анти-VEGF препаратов в сочетании с ЛТ [50]. Так, в нескольких доклинических исследованиях был показан потенциал усиления эффекта ЛТ на фоне применения бевацизумаба за счет увеличения оксигенации опухолевых клеток [51–54]. На данный момент точный механизм этого воздействия неизвестен. Одним из предположений является то, что селективная гибель эндотелиальных клеток уменьшает количество поглощенного ими кислорода и увеличивает проницаемость сосудов, что приводит к повышенной доступности и диффузии кислорода в опухолевой ткани [55, 56]. Кроме того, существуют данные о ремоделировании дисфункциональной опухолевой сосудистой сети под воздействием анти-VEGF агентов, что обуславливает формирование более стабильных сосудов, снижение давления интерстициальной жидкости и лучшую перфузию [51, 53, 57–59]. Другим фактором возможного повышения эффективности сочетания ЛТ с ангиостатиками при лечении МРРПК является возможность стимуляции

неоангиогенеза в облучаемой опухоли при использовании низких доз фракционирования, в том числе и при применении короткого курса ЛТ (5×5 Гр) в лечении МРРПК [60–62].

Эффективность применения стандартной ХЛТ в сочетании с бевацизумабом была изучена в нескольких клинических исследованиях II фазы. Полученные в них данные оказались неоднозначными. По результатам исследований, проведенных С. Borg и соавт., R. Salazar и соавт., а также К. Dellas и соавт., добавление бевацизумаба в стандартную схему лечения больных с МРРПК привело к некоторому увеличению частоты достижения рСР после выполнения ТМЭ на фоне адекватного профиля токсичности терапии, однако различия не достигли статистической значимости [63–65].

В исследовании J. C. Landry и соавт. были изучены эффективность и безопасность включения в стандартную неоадьювантную ХЛТ оксалиплатина (50 мг/м^2 еженедельно) и бевацизумаба (5 мг/кг в 1, 15 и 29-й дни лечения). В адьювантном режиме пациенты получали химиотерапию (ХТ) по схеме FOLFOX в сочетании с бевацизумабом в дозе 5 мг/кг каждые 2 нед (12 циклов; введение оксалиплатина завершалось на 9-м цикле). Всего в данное исследование было включено 57 пациентов с МРРПК с резектабельными опухолями Т3–Т4. В итоге рСР после выполнения ТМЭ был отмечен у 17 % больных, 5-летняя ОВ составила 80 %, и только у 2 больных за период наблюдения (медиана продолжительности наблюдения — 41 мес) был выявлен рецидив заболевания (у одного — метастатическое поражение печени, у другого — локорегионарный рецидив — поражение тазовых лимфатических узлов). В то же время в исследовании было отмечено 29 НЯ III степени тяжести, 8 НЯ IV степени тяжести, а также 2 смерти пациентов, одна из которых была напрямую связана с токсичностью проводимого лечения. Только 54 % больных смогли начать адьювантное лечение. Таким образом, несмотря на хорошие показатели выживаемости, авторы данной работы отказались от проведения исследования III фазы с аналогичным дизайном ввиду высокой токсичности лечения [66]. В аналогичном по использованной схеме неоадьювантного лечения исследовании Н. Kennecke и соавт., проведенном с включением 42 пациентов с МРРПК дистальных локализаций, частота достижения рСР составила 18,4 % [67]. В исследовании D. R. Spiegel и соавт. в группе пациентов с МРРПК II–III стадии, получавших бевацизумаб в сочетании со стандартной ХЛТ ($n = 35$), частота достижения рСР после выполнения ТМЭ составила 29 % [68]. В исследовании II фазы G. Resch и соавт. набор участников в группу лечения с включением бевацизумаба был прекращен вследствие выявления НЯ $\geq$ III степени тяжести у 50 % пациентов [69].

Таким образом, несмотря на то, что в большинстве проведенных исследований было продемонстрирова-

но обнадеживающее увеличение частоты достижения рСР, а также на наличие некоторых данных о значительном снижении частоты отдаленного метастазирования у пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании со стандартной ХЛТ, возможности проведения полноценного исследования III фазы были лимитированы высокой токсичностью данной схемы лечения.

Другие исследуемые опции лекарственного лечения.

Помимо многочисленных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов, активно применяемых для лечения мКРР в условиях МРРПК, изучаются и другие режимы терапии.

В исследовании I фазы, проведенном В. G. Czito и соавт., использование комбинации капецитабина, ЛТ и анти-EGFR таргетного препарата гефитиниба привело к выраженному увеличению токсичности лечения на фоне отсутствия статистически достоверного увеличения частоты достижения рСР [70].

Несмотря на то, что иммунотерапия ингибиторами PD-L1 не продемонстрировала значимого эффекта в лечении мКРР при отсутствии микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани, в настоящий момент проводится ряд клинических исследований комбинации ХТ, терапии PD-L1 ингибиторами и ЛТ в предоперационном этапе лечения МРРПК [71]. Согласно экспериментальным работам, проведение ХЛТ при МРРПК увеличивает экспрессию PD-L1 в опухолевой ткани, а также экспрессию новых антигенов, что потенциально увеличивает эффективность иммунотерапии [72].

Новые концепции неоадьювантной терапии местно-распространенного рака прямой кишки

В отсутствие однозначных и достоверных результатов об увеличении при интенсификации неоадьювантной ХЛТ как частоты достижения рСР опухолевой ткани, так и отдаленной выживаемости пациентов с МРРПК при несомненном увеличении токсичности новых режимов лечения на первый план выходит вопрос изменения последовательности и сочетания методов проводимой терапии. В данный момент активно изучаются разнообразные подходы к усовершенствованию традиционной схемы лечения больных с МРРПК «неоадьювантная ХЛТ → ТМЭ → адьювантная ХТ» с целью поиска лечебных подходов, которые бы улучшали качество жизни больных, а также попытки решения основного проблемного вопроса в лечении данной когорты пациентов — отдаленного метастазирования.

«Тотальная» неоадьювантная ХТ. Одной из активно исследуемых возможностей улучшения отдаленных результатов лечения является проведение всего объема ХТ перед (индукционная ХТ) или после (консолидирующая ХТ) проведения ХЛТ с последующим отказом от проведения послеоперационной ПХТ. Данный подход подразумевает определенные преимущества:

обуславливает первоочередное воздействие на микрометастазы опухоли и позволяет своевременно выявить пациентов, неадекватно отвечающих на ХТ. Отсутствие адъювантного лечения также позволяет облегчить восстановление пациента после хирургического вмешательства. Негативным моментом подобного подхода может являться худшая переносимость химиолучевого этапа лечения после интенсивного объема предшествующей лекарственной терапии [73].

В испанском исследовании II фазы, проведенном группой GCR-3, в которое были включены 108 больных МРРПК высокого риска, не было получено различий в частоте достижения pCR, 5-летней ВБП и ОВ между группами пациентов, получавших 4 курса ПХТ по схеме XELOX в индукционном или адъювантном режиме. В то же время у пациентов, получавших ПХТ адъювантно, значительно чаще отмечались НЯ $\geq$ III степени тяжести (54 % против 19 %). Только 51 % участников исследования, рандомизированных в группу адъювантного лечения, смогли окончить все 4 курса запланированной ПХТ против 92 % в группе индукционной терапии [74]. В другом исследовании, проведенном на основании анализа данных лечения пациентов, получавших терапию на базе Memorial Sloan Kettering Cancer Center, среди 61 пациента с МРРПК высокого риска, получавшего ПХТ по схеме FOLFOX (в среднем 7 курсов) перед проведением ХЛТ, у всех был отмечен R0-объем резекции при выполнении ТМЭ, а частота достижения pCR составила 30 %. При этом авторы не отметили серьезных токсических эффектов терапии [75]. В исследовании II фазы CAO/ARO/AIO-12, в которое было рандомизировано 311 больных МРРПК, в группе пациентов, получавших 3 курса ХТ по схеме FOLFOX на консолидирующем этапе, были отмечены лучшие результаты по частоте достижения pCR и меньшее количество НЯ III–IV степени тяжести по сравнению с группой только индукционной ХТ. Кроме того, полный объем предоперационной терапии удалось реализовать у 93 % пациентов в группе консолидирующей ХТ против 76 % в группе индукционной ХТ [76].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные указывают на как минимум сопоставимый результат как патоморфологического ответа опухоли, так и отдаленных результатов лечения при сравнении неадъювантного и адъювантного режимов ПХТ у пациентов с МРРПК. В то же время при использовании индукции отмечаются лучшая переносимость терапии и меньшее количество серьезных токсических эффектов, что может послужить основой для более быстрой реабилитации пациентов после хирургического лечения, а также создавать условия для более удачной инкорпорации дополнительных химиотерапевтических агентов в стандартную схему лечения с учетом снижения ее токсичности. Увеличение временного интервала до выполнения ТМЭ потенциально может увеличивать вероятность прогрессирования заболевания при нали-

чии остаточной опухоли после проведения химиолучевого этапа лечения. Кроме того, не до конца ясна эффективность более короткого применения режима FOLFOX в сравнении со стандартными 3–6 мес лечения [77]. Ответы на данные вопросы могут быть получены в полноценном клиническом исследовании III фазы, в котором, помимо возможности достижения pCR, будут оценены также показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ при проведении неадъювантной ПХТ.

Тактика “watch-and-wait”. Еще одной не менее важной темой, набирающей особую популярность, является дискуссия об обоснованности отказа от выполнения ТМЭ в пользу тщательного динамического наблюдения в случае получения у пациентов с МРРПК полного клинического ответа (сCR) по данным эндоскопического исследования и МРТ после неадъювантного этапа лечения (тактика “watch-and-wait”). Методика проведения органосохраняющего лечения сопряжена со значительным улучшением качества жизни пациентов и постепенно находит свое отражение в стандартах лечения онкологических заболеваний различных локализаций. К факторам, обосновывающим целесообразность попытки реализации органосохраняющего подхода к лечению МРРПК, относятся высокая токсичность стандартных подходов, включающих ХЛТ, хирургическое лечение и длительное проведение адъювантной ХТ, 1–2 % частоту послеоперационной летальности при выполнении ТМЭ, а также высокую успешность выполнения отсроченных операций у пациентов, находящихся под тщательным наблюдением, в случае возникновения местного рецидива.

Первые результаты данного подхода были опубликованы А. Habr-Gama и соавт. в 2004 г. Согласно полученным при ретроспективном анализе результатам, у 71 пациента с достигнутым сCR после проведения ХЛТ 5-летние показатели БРВ и ОВ при отказе от операции в пользу тщательного динамического наблюдения составили 92 и 100 % соответственно [78]. По данным М.Н. Martens и соавт., среди 100 больных МРРПК в течение 3 лет рецидив заболевания был выявлен у 15 пациентов, оставленных под динамическое наблюдение при достижении сCR после ХЛТ. Двенадцати больным с локальным рецидивом было успешно выполнено хирургическое вмешательство. У 3 пациентов было зафиксировано появление отдаленных метастазов. Пятилетняя ОВ составила 96 % [79].

Согласно опубликованным предварительным результатам исследования OPRA, проведение консолидирующей ХТ является более эффективным вариантом лекарственного лечения в отношении достижения сCR по сравнению с индукционной ХТ при реализации тактики “watch-and-wait”. Всего в исследование было включено 324 пациента, которые были рандомизированы в группу индукции с проведением в течение 4 мес

ПХТ по схеме FOLFOX или XELOX до реализации ХЛТ или в группу консолидации с проведением аналогичного объема ХТ после проведения ХЛТ. При достижении сCR пациентам предлагалось включение в протокол “watch-and-wait”. При оценке 3-летних результатов органосохраняющее лечение было реализовано у 58 % больных в группе консолидации против 43 % в группе индукции. Показатели БРВ между группами статистически не различались: 78 и 77 % соответственно [80].

Несмотря на имеющиеся в литературе положительные результаты ряда исследований, посвященных органосохраняющему лечению МРРПК, в настоящее время именно выполнение ТМЭ остается в практических стандартах, публикуемых большинством профессиональных онкологических сообществ. Как и в слу-

чае с «тотальной» неоадьювантной ХТ, полноценному внедрению стратегии “watch-and-wait” препятствует отсутствие статистически достоверных данных об эффективности и безопасности данного подхода в полномасштабных рандомизированных клинических исследованиях III фазы. Тем не менее данная тактика, безусловно, представляет значительный интерес для клиницистов и соответствует современным тенденциям к максимально возможному улучшению качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями без ущерба для эффективности терапии. При достижении статистически достоверных положительных результатов в продолжающихся исследованиях по данной тематике можно спрогнозировать скорое внедрение стратегии “watch-and-wait” в рутинную онкологическую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. В.М. Моисеенко. Российское общество клинической онкологии, 2019. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-22.pdf>. [Practical guideline for pharmacotherapy of malignant tumors. Ed. by V.M. Moiseenko. Russian Society of Clinical Oncology, 2019. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-22.pdf>. (In Russ.).]
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer. Version 4.2020. National Comprehensive Cancer Network.
3. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiet E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224. Available at: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)42152-2/abstract](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)42152-2/abstract).
4. Клинические рекомендации по лечению онкологических заболеваний. Под ред. А.Д. Каприна. Ассоциация онкологов России, 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_prjamoj_kishki.pdf. [Clinical guideline for cancer treatment. Ed. by A.D. Kaprin. Russian Association of Oncologists, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_prjamoj_kishki.pdf. (In Russ.).]
5. MacFarlane J.K., Ryall R.D.H., Heald R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet* 1993;341(8843):457–60. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067369390207W>.
6. Lambregts D.M.J., Beets-Tan R.G.H. Optimal imaging staging of rectal cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2013;11(2):38–44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041181/>.
7. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040694>.
8. Roh M.S., Colangelo L., O’Connell M.J. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(31):5124–30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773471/>.
9. Gérard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5. Available at: http://estro.dokeos.com/courses/ESTRORECTAL/document/recommended_articles/24-06_JCO_Gerard_FFCD.pdf.
10. Valentini V., Bonnetain F., Gambacorta M. et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29(23):3163–72. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Marek_Bebenek/publication/51483716_Nomograms_for_Predicting_Local_Recurrence_Distant_Metastases_and_Overall_Survival_for_Patients_With_Locally_Advanced_Rectal_Cancer_on_the_Basis_of_European_Randomized_Clinical_Trials/links/0a85e53224d63d60e0000000/Nomograms-for-Predicting-Local-Recurrence-Distant-Metastases-and-Overall-Survival-for-Patients-With-Locally-Advanced-Rectal-Cancer-on-the-Basis-of-European-Randomized-Clinical-Trials.pdf.
11. Bujko K., Nowacki M., 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. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/jws/bjs/2006/00000093/00000010/art00007>.
12. Latkauskas T., Pauzas H., Gineikiene I. et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G.B. Irel* 2012;14(3):294–8. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x>.
13. Ngan S.Y., Bryan B., Goldstein D. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Stephen_Ackland/publication/231176339_Randomized_Trial_of_Short-Course_Radiotherapy_Versus_Long-Course

- Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 0104/links/57fcd008aed4ab46fe6730/Randomized-Trial-of-Short-Course-Radiotherapy-Versus-Long-Course-Chemoradiation-Comparing-Rates-of-Local-Recurrence-in-Patients-With-T3-Rectal-Cancer-Trans-Tasman-Radiation-Oncology-Group-Trial-0104.pdf.
14. Francois Y., Nemoz C., Baillieux J. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1999;17(8):2396. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1010.4888&rep=rep1&type=pdf>.
15. Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(31):3773–80. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.67.6049>.
16. Raymond E., Chaney S., Taamma A., Cvitkovic E. et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1998;9(10):1053–71. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419482045>.
17. Grothey A., Sargent D., Goldberg R. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209–14. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2004.11.037>.
18. Goldberg R.M., Gill S. Recent phase III trials of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin as chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54(Suppl 1):S57–64. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-004-0888-9>.
19. Goldberg R.M., Sargent D., Morton R. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30. Available at: <http://www.hayaobio.net/admin/images/file/20141110144845.pdf>.
20. De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938–47. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2000.18.16.2938>.
21. Zhao L., Bai C., Chao Y. et al. A phase II study of neoadjuvant chemoradiotherapy with oxaliplatin and capecitabine for rectal cancer. *Cancer Lett* 2011;310(2):134–9. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383511003715>.
22. Wang J.-P., Bing W.X., Deng Y.H. et al. Preoperative chemoradiotherapy with FOLFOX in low rectal cancer: a multicenter study. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg* 2008;11(2):116–9. Available at: <https://europepmc.org/article/med/18344075>.
23. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911. Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.34.4911>.
24. Gérard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(10):1638–44. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.25.8376>.
25. Gérard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(36):4558–65. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.42.8771>.
26. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M. et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11). Available at: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/11/djv248/2457689>.
27. Schmoll H.-J., Haustermans K., Price T. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):3501. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3501.
28. Roedel C., Becker H., Fietkau R. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(18 Suppl):LBA3505. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba3505.
29. Rödel C., Graeven U., Fietkau R. et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):979–89. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451500159X>.
30. Zheng J., Feng X., Huet W. et al. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(13):e6487. DOI: 10.1097/MD.00000000000006487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380275/>.
31. De Felice F., Benevento I., Magnante A. et al. Clinical benefit of adding oxaliplatin to standard neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis: Oxaliplatin in neoadjuvant treatment for rectal cancer. *BMC Cancer* 2017;17(1):325. Available at: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3323-4>.
32. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. Available at: <http://mauriciolema.webhost4life.com/rolmm/files/GERCOR.pdf>.
33. Klautke G., Küchenmeister U., Foitziket T. al. Concurrent chemoradiation with capecitabine and weekly irinotecan as preoperative treatment for rectal cancer: results from a phase I/II study. *Br J Cancer* 2006;94(7):976–81. Available at: <https://www.nature.com/articles/6603053>.
34. Jung M., Shin S., Koom W. et al. A randomized phase 2 study of neoadjuvant chemoradiation therapy with 5-fluorouracil/leucovorin or irinotecan/S-1 in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):1015–22. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301615031946>.
35. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edn. Philadelphia: LWW, 2014. 2280 p.
36. Wong S.J., Winter K., Meropol N. et al. RT0247: A randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1367–75. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4021.
37. Wong S.J., Moughan J., Meropol N. et al. Efficacy endpoints of radiation therapy group protocol 0247: a randomized, phase 2 study of neoadjuvant radiation therapy

- plus concurrent capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(1):116–23. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301614041807>.
38. Zhu J., Sun X., Liu A. et al. A randomized phase III trial of capecitabine with or without irinotecan driven by UGT1A1 in neoadjuvant chemoradiation of locally advanced rectal cancer (CinClare). *J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):TPS3632. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3510.
39. Horisberger K., Treschl A., Mai S. et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1487–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.014. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608035906>.
40. Eisterer W., de Vries A., Ofner D. et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – a phase II clinical trial. *Anticancer Res* 2014;34(11):6767–73. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/34/11/6767.short>.
41. Rödel C., Arnold D., Hippert M. al. Phase I–II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as pre-operative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1081–6. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301607037790>.
42. De Felice F., Izzo L., Musio D. et al. Clinical predictive factors of pathologic complete response in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(22):33374–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078102/>.
43. Kripp M., Horisberger K., Mai S. et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:273489. DOI: 10.1155/2015/273489. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/273489/>.
44. Benevento L., De Felice F., Musio D., Tombolini V. The addition of target therapy to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a review. *Chemotherapy* 2017;62(5):314–22. Available at: <https://www.karger.com/Article/Abstract/476056>.
45. Cabebe E.C., Kuo T., Koong A., et al. Phase I trial of preoperative cetuximab in combination with oxaliplatin, capecitabine, and radiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):15019. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.15019.
46. Pinto C., Fabio F., Maiello E. et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2011;22(11):2424–30. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419377117>.
47. Mardjuali F.I., Carrasco J., Coche J. et al. Panitumumab as a radiosensitizing agent in *KRAS* wild-type locally advanced rectal cancer. *Target Oncol* 2015;10(3):375–83. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-014-0342-9>.
48. Helbling D., Bodoky G., Gautschi O. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type *KRAS*, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24(3):718–25. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419371455>.
49. Overgaard J., Horsman M. Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 1996;6(1):10–21. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053429696800324>.
50. Hamming L.C., Slotman B., Verheul H. et al. The clinical application of angiostatic therapy in combination with radiotherapy: past, present, future. *Angiogenesis* 2017;20(2):217–32. Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10456-017-9546-9.pdf>.
51. Dings R.P.M., Loren M., Heun H. et al. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anigex and avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2007;13(11):3395–402. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2441. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/11/3395.short>.
52. Lee C.G., Heijn M., di Tomaso E. et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res* 2000;60(19):5565–70. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/19/5565.short>.
53. Willett C.G., Boucher E., di Tomaso E. et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10(2):145–7. Available at: <https://www.nature.com/articles/nm988>.
54. Kleibeuker E.A., Fokas E., Allen P. et al. Low dose angiostatic treatment counteracts radiotherapy-induced tumor perfusion and enhances the anti-tumor effect. *Oncotarget* 2016;7(47):76613–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363534/>.
55. Teicher B.A., Dupuis N., Kusomoto T. et al. Antiangiogenic agents can increase tumor oxygenation and response to radiation therapy. *Radiat Oncol Investig* 1994;2(6):269–76. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/roi.2970020604>.
56. Teicher B.A., Holdenn S., Ara G. et al. Influence of an anti-angiogenic treatment on 9L gliosarcoma: Oxygenation and response to cytotoxic therapy. *Int J Cancer* 1995;61(5):732–7. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910610523>.
57. Winkler F., Kozin S., Tong R. et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 2004;6(6):553–63. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610804003058>.
58. Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003;9(6):685–93. Available at: <https://www.nature.com/articles/nm0603-685>.
59. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307(5706):58–62. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/307/5706/58.abstract>.
60. Mayr N.A., Yuh W., Magnotta V. et al. Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer: a new noninvasive predictive assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(3):623–33. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301697850900>.
61. Shibuya K., Tushima Y., Horisoko E. et al. Blood flow change quantification in cervical cancer before and during radiation therapy using perfusion CT. *J Radiat Res (Tokyo)* 2011;52(6):804–11. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jrr/52/6/52_11079/article/-char/ja/.
62. Janssen M.H.M., Aerts H., Kerkelset R. et al. Tumor perfusion increases during hypofractionated short-course radiotherapy in rectal cancer: sequential perfusion-CT findings. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2010;94(2):156–60. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814009006719>.
63. Borg C., Andre T., Manton 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(11):2205–10. Available at:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419367717>.
64. Salazar R., Capdevila J., Laquente B. et al. A randomized phase II study of capecitabine-based chemoradiation with or without bevacizumab in resectable locally advanced rectal cancer: clinical and biological features. *BMC Cancer* 2015;(15):60. Available at: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1053-z>.
 65. Deras K., Höhler T., Reese T. et al. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol Lond Engl* 2013;(8):90. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/1748-717X-8-90>.
 66. Landry J.C., Feng Y., Prabhu R. et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *The Oncologist* 2015;20(6):615–6. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571787/>.
 67. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2012;48(1):37–45. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804911003492>.
 68. Spigel D.R., Bendell J., McCleod M. et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(1):45–52. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1533002811000338>.
 69. Resch G., de Vries A., Ofner D. et al. Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – a two stage phase II clinical trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2012;102(1):10–3. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814011003197>.
 70. Czito B.G., Yu D., Mantyh Ch. et al. Increased toxicity with gefitinib, capecitabine, and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer: phase I trial results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24(4):656–62. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Christopher_Mantyh/publication/7328246_Increased_Toxicity_With_Gefitinib_Capecitabine_and_Radiation_Therapy_in_Pancreatic_and_Rectal_Cancer_Phase_I_Trial_Results/links/00463533d73eed512c000000/Increased-Toxicity-With-Gefitinib-Capecitabine-and-Radiation-Therapy-in-Pancreatic-and-Rectal-Cancer-Phase-I-Trial-Results.pdf.
 71. Michael M., Wong R., Singh Gill S. et al. Phase II trial PD-L1/PD-1 blockade avelumab with chemoradiotherapy for locally advanced resectable T3B-4/N1-2 rectal cancer: The Ave-Rec trial. *J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):TPS3622. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS3622. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS3622.
 72. Chiang S.-F., Chuang C., Ke T.-W. et al. Upregulation of tumor PD-L1 by neo-adjuvant chemoradiotherapy (neoCRT) confers improved survival in patients with lymph node metastasis of locally advanced rectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(2):283–96. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-018-2275-0>.
 73. Rödel C., Hofheinz R., Fokas E. Rectal cancer: Neoadjuvant chemoradiotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(4):629–39. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691816300440>.
 74. Fernandez-Martos C. 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(8):1722–8. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419318514>.
 75. Cercek A., Goodman K. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2014;12(4):513–9. Available at: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/12/4/article-p513.xml>.
 76. Fokas E., Allgauer M., Polat B. et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol* 2019;37(34):3212–22. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.00308>.
 77. Glynne-Jones R., Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Suppl* 2013;11(2):45–59. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634913000335>.
 78. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin V. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7; discussion 717–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356472/>.
 79. Martens M.H., Maas M., Heijnen L.A. et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst Oxford Academic* 2016;108(12):171. DOI: 10.1093/jnci/djw171. Available at: <https://academic.oup.com/jnci/article/108/12/djw171/2706932>.
 80. Garcia-Aguilar J., Patil S., Kim J.K. et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):4008. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Качмазов / A.A. Kachmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>
 Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
 А.Л. Корниенко / A.L. Kornienko: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>
 Ю.Б. Карагодина / Yu.B. Karagodina: <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.09.2020. **Принята к публикации:** 09.10.2020.
Article submitted: 08.09.2020. **Accepted for publication:** 09.10.2020.