

## "ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ"

**Юсупов А.А.<sup>1,2</sup>, Солиев Ф.А.<sup>2</sup>, Юсупов Ч.О<sup>2,3</sup>, Одилов Ж.Б.<sup>3</sup>**

1. Кафедра Онкологии, онкогематологии и радиационной онкологии, Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан.
2. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан.
3. Самостоятельный соискатель. Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан.
4. Магистрант кафедры онкологии и радиологии, Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан.

Email: [adham\\_yusupov96@mail.ru](mailto:adham_yusupov96@mail.ru) ORCID: 0009-0004-7088-3344

**Абстракт.** Рак прямой кишки является одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований как в мировой онкологической практике, так и в Узбекистане. Ежегодно в мире диагностируют около 600 000 новых случаев данного заболевания. На протяжении последних нескольких десятилетий отмечается стойкое увеличение заболеваемости раком прямой кишки. Данные относительной встречаемости данной нозологии сопоставимы у российских и зарубежных авторов по данным Siegel R., Miller K., рак прямой кишки, включая рак анального канала, составляет около 50% всех опухолей толстой кишки. За последние годы во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки, так его доля в структуре онкологической заболеваемости у мужчин составляет 5,3% а у женщин 4,4%. Местно-распространенный рак прямой кишки—это ограниченная в подвижности или неподвижная опухоль с вовлечением или разрушением собственной фасции, без явных признаков отдаленного метастазирования у больных, которым в связи с распространением ее за пределы органа возможно выполнить радикальную операцию без высокого риска развития местного рецидива в ближайшие сроки после операции. Одной из актуальных задач современной онкопротологии

является улучшение отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК).

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, неоадъювантная химиотерапия, консолидирующая химиотерапия, индукционная химиотерапия, «SANDWICH»-терапия, патоморфоз. капецитабин; оксалиплатин.

**Актуальность.** В последние годы, на фоне роста общей заболеваемости РПК как в мире, так и в России, доля пациентов с местно-распространенным характером опухолевого процесса при первичном обращении составляет более 30 %[35]. Применение предоперационной пролонгированной химиолучевой терапии (ХЛТ) в комбинации с препаратами фторпиrimидинового ряда, с последующим проведением тотальной мезоректумэктомии и адъювантной химиотерапии (ХТ) является стандартом лечения данной группы пациентов и входит в национальные рекомендации США (NCCN), стран Западной Европы (ESMO) и России (AOP).[35] Несмотря на достигнутые за последнее время успехи в показателях снижения частоты местных рецидивов, проблема отдаленного метастазирования у данной категории пациентов остается нерешенной. Добавление фторпиrimидинов к лучевой терапии (ЛТ) не снижает частоты отдаленного метастазирования [37]; с учетом этого в литературе появляется все больше работ, посвященных проведению полихимиотерапии (ПХТ) перед началом или в период ожидания после ЛТ, а также сочетанном у применению ПХТ до и после ЛТ. [36]Основанием к выбору такой тактики является ранняя системная профилактика отдаленного метастазирования в группе пациентов с МРРПК, т. е. с изначальным наличием неблагоприятных факторов отдаленного прогноза (местная распространенность опухолевого процесса, поражение мезоректальных лимфатических узлов/наличие опухолевых депозитов, положительный латеральный край, экстрамуральная сосудистая инвазия и др.)[37]. Современные диагностические возможности, в частности использование магнитно-резонансной томографии органов малого таза, позволяют четко визуализировать и определять отношение опухоли к

мезоректальной фасции, лимфоваскулярную инвазию и другие параметры, являющиеся важными критериями отбора данной группы больных[35].

Колоректальный рак составляет 15 % в структуре общей онкологической заболеваемости, и 30% из этого числа составляет рак прямой кишки (РПК). Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн случаев колоректального рака. В большинстве стран мира смертность от РПК занимает 5–6-е места [5]. Проблема РПК в течение десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов, так как стратегической целью лечения рака является полное выздоровление больных с сохранением основной функции толстой кишки – управляемой дефекации[33]. К сожалению, при лечении РПК эта цель не всегда достижима, так как нередко радикализм операции достигается засчет обширных резекций с потерей запирательного аппарата прямой кишки [7]. В тоже время расширение объема оперативного вмешательства не предотвращает риск развития рецидива заболевания, что требует проведения комбинированного лечения в различных режимах. Такие частые осложнения РПК, как непроходимость, перфорация опухоли, кровотечение, перифокальный воспалительный процесс, являются показаниями для экстренного хирургического вмешательства и не позволяют осуществить адекватную неоадъювантную терапию [35]. Отмечается тенденция к росту колостомированных больных, что приводит к снижению работоспособности, росту инвалидизации населения в трудоспособном возрасте. В настоящее время нет обще признанных рекомендаций по тактике хирургического и комбинированного лечения больных РПК[38].

**Эпидемиология.** Самая высокая заболеваемость раком прямой кишки зарегистрирована в Японии (Хиросима: мужчины – 23,3, женщины – 10,0), Чехии (мужчины – 18, женщины – 7). Высокая заболеваемость регистрируется в Новой Зеландии, Северной Америке, Северной и Западной Европе. Низкая заболеваемость отмечается в странах Африки, Южной и Центральной Америке. В России заболеваемость раком прямой кишки достаточно высока (Санкт-Петербург: мужчины -13, женщины -8)[38]. Доля рака прямой кишки в структуре заболеваемости 13 злокачественными новообразованиями мужского населения составляет 5,2 %, женского – 4,7 %. Среди

стран СНГ она была минимальной в Армении, Узбекистане и Кыргызстане (2–3 %), и максимальной в Молдове (8 % у мужчин и 5,2-у женщин). Рак прямой кишки в России, Беларуси, Узбекистане находится на пятом месте. В среднем, у мужчин рак прямой кишки в данных странах составляет от 4 до 5 %. Прирост стандартизованных показателей заболевае-ности составил 12–50 % у лиц обоего пола в Азербайджане и Армении, а также у мужчин в Казахстане и Беларуси. Их минимальный прирост наблюдался в Узбекистане (3,3 % – у мужчин и 4,2 – у женщин). Снижение стандартизованных показателей заболеваемости раком прямой кишки отмечено в Кыргызстане (15,9 и -25 %). Эти данные были приведены из официальных источников, передаваемых оргметод отделом НЦО в РОНЦ им. Акад. Н.Н. Блохина (г. Москва) [34].

**Этиология.** Большинство злокачественных новообразований прямой кишки развивается на фоне adenomatозных полипов или adenомы. Полипы гистологически классифицируются как тубулярные (малигнизация в 5%), ворсинчатые(малигнизация в 40%) или смешанные (малигнизация в 20 %)[39]. Степень дисплазии кишечного эпителия также играет важную роль в этиологии рака прямой кишки и колеблется от 5 % малигнизации (при низкой степени) до 35 % (при высокой степени). Риск малигнизации доброкачественных новообразований коррелирует и с размером adenом: 90% имеют размеры менее 1см (1% риска), 10 % – более 1 см (10 % риска). К важным факторам развития рака прямой кишки также относят: возраст пациентов (старше 50 лет); факторы питания (высококалорийная пища с избытком животных жиров и белков, недостаток окрастительной клетчатки, пищевые канцерогены); ожирение; малоподвижный образ жизни; курение[39].

Несмотря на успехи в области лучевой и лекарственной терапии, а также достижения последних лет в области молекулярной биологии рака, ведущим в лечении данной патологии по-прежнему остается хирургический метод[1]. Однако несмотря на обилие современных методик операций, множество принципиально новых конструкций сшивающих аппаратов и современного высокотехнологичного оснащения операционных, совершенствование хирургического метода с онкологических позиций в известной мере достигло своего предела, о чём

свидетельствует отсутствие существенных улучшений отдаленных результатов хирургического лечения в последние десятилетия [1].

В то же время стали получать свое развитие методики комбинированного лечения РПК, включающие как предоперационную крупнофракционную лучевую терапию СОД 25 Гр[12], так и послеоперационную лучевую терапию по радикальной программе (СОД 60 Гр)[32], а также сочетание предоперационной и послеоперационной лучевой терапии, особенно при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов[28]. Осложненное течение рака часто не позволяет провести предоперационную ЛТ, выдвигая на первый план необходимость срочного выполнения хирургического вмешательства. В этом случае при обнаружении метастазов в регионарных л/у приходится ограничиваться только послеоперационной лучевой терапией. Для усиления эффективности предоперационной ЛТ в качестве радиомодификатора стали применять локальную СВЧ-гипертермию[15]. Однако, несмотря на снижение частоты рецидивов, это не способствовало улучшению показателей выживаемости. Данное обстоятельство послужило поводом к дальнейшему поиску путей усиления эффективности предоперационной ЛТ, что особенно актуально для рака нижнеампулярной локализации, и привело к созданию методик с использованием сочетания нескольких модификаторов лучевой терапии с различными механизмами действия и точками приложения[26]. Однако для разработки индивидуализированного подхода необходима выработка рациональной стратегии, способствующей оптимальному выбору метода комбинированного лечения и объема оперативного вмешательства для достижения наилучших онкологических результатов. Онкологическая и функциональная адекватность лечения вытекает из предпочтительности того или иного объема оперативного вмешательства по сравнению с другими операциями в зависимости от применяемой методики комбинированного лечения и заключается в достижении при минимальном функциональном ущербе уменьшения не только частоты локорегионарных рецидивов рака, но и, по возможности, отдаленных метастазов.[5] Современные методы диагностики (трансректальное УЗИ, МРТ органов малого таза) позволяют получить информацию о степени местного

распространения опухоли и состоянии регионарных л/у еще до начала лечения, что позволяет заранее планировать последнее[17].

В последние годы был выполнен ряд работ, посвященных оптимизации выбора методики комбинированного лечения в зависимости от локализации рака [4], расширению показаний к сфинктеросохраняющей хирургии в условиях комбинированного лечения с использованием полирадиомодификации [29]. Однако нам не удалось найти работ, определяющих стратегию лечения резектабельного рака прямой кишки с учетом вида лечения (методики лучевой терапии), объема оперативного вмешательства, стадии и локализации опухолевого процесса, а также особенностей течения заболевания для достижения наилучших отдаленных результатов с точки зрения минимизации не только локорегионарных рецидивов, но и отдаленных метастазов, особенно в условиях полирадиомодификации[22].

Несмотря на существенное улучшение качества хирургического лечения больных раком прямой кишки в последние 20–30 лет, частота местных рецидивов и отдаленных метастазов остается высокой, особенно в тех случаях, когда имеется распространение опухоли за пределы стенки прямой кишки и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов[30]. Данные клинических исследований, проведенных в последние 2–3 десятилетия, в России и странах Западной Европы, показали, что использование предоперационной лучевой и химиолучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50 Гр снижает частоту местных рецидивов и улучшает выживаемость больных[9]. Однако, рак прямой кишки (гистологически это, как правило, аденокарцинома) является относительно радиорезистентной опухолью, это обстоятельство диктует целесообразность проведения поиска эффективных радиомодификаторов, для повышения суммарной эффективности лечебных мероприятий, проводимых на неoadъювантном этапе комплексного лечения. [14].

В ряде работ с целью повышения радиочувствительности опухоли используют локальную гипертермию. Этот метод получил научное обоснование в отечественных и зарубежных работах как при изучении фундаментальных радиобиологических аспектов гипертермического воздействия на нормальные и опухолевые ткани, так и

при анализе результатов о включения термокомпонента в схему лечебных мероприятий при опухолях различных локализаций [21]. Применение неоадъювантной термохимиолучевой терапии направлено на достижение максимальной регрессии первичной опухоли, а при высокой исходной вероятности нерадикального хирургического вмешательства в прогностически неблагоприятных зонах – увеличивает шанс выполнения R-0 резекций и сфинктеросохранных операций при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки[31]. В тех случаях, когда после неоадъювантного лечения достигается полная регрессия опухоли, возможно применение тактики динамического наблюдения, без хирургического этапа терапии. Данная тактика очень важна у пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе, которым требуется по онкологическим принципам экстирпация прямой кишки.[18] Максимальная сфинктеросохранная направленность лечения при условии достижения адекватных онкологических результатов является конечной целью проводимого комплекса лечебных мероприятий [12]. Основой комбинированного лечения является ионизирующее излучение совместно с хирургическим лечением. Начальный этап использования комбинированного лечения доказал его преимущество по сравнению с только хирургическим лечением, сократив частоту локальных рецидивов [23].

Последующие шаги в улучшении результатов лечения были направлены на разработку вариантов усиления действия лучевой терапии. Исследованы различные способы модификации эффективности ионизирующего излучения, заключающиеся в изменении режимов фракционирования дозы, а также совместного использования химических средств модуляции эффекта лучевой терапии [29]. Адъювантная химиотерапия является одним из важнейших компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Прежде всего, это обусловлено частотой развития отдаленных метастазов, которая у данной категории пациентов остается высокой [15]. Для больных нерезекtableным местно-распространенным РПК предоперационная ХЛТ по пролонгированному курсу является стандартом лечения и большинству из этих пациентов позволяет провести операции в объеме R0 [31]. Неоадъювантную лучевую терапию (ЛТ) в

комбинации с химиотерапией, базирующейся на использовании фторпиrimидинов в качестве радиосенсибилизатора, последующей операцией и адьювантной химиотерапией можно назвать современным стандартом лечения больных местно-распространенным РПК [24]. По данным литературы, основным вариантом гипофракционного режима ЛТ больных РПК является короткий курс предоперационной ЛТ с общей дозой 25 Гр из расчета 5 Гр за фракцию в течение 1 нед с последующим немедленным хирургическим вмешательством (<10 дней от 1-й радиационной фракции). Короткий курс ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством является альтернативой традиционному короткому курсу ЛТ с немедленным хирургическим вмешательством, обеспечивающей схожие онкологические результаты [9]. На практике существует широкий разброс сроков выполнения операции (4–12 нед). Были проведены проспективные исследования, в одном из которых больные после пролонгированных курсов ХЛТ были рандомизированы между 6 и 12 нед после ЛТ, а в другом – между 7 и 11 нед. Результаты показали, что более длительный интервал увеличивает частоту полного морфологического ответа (pCR) и не увеличивает частоту хирургических осложнений [10-14].

Метод комплексного лечения больных РПК, предложенный в 2009 г. Ю.А. Барсуковым и соавт., предполагает включение в схемы неоадьювантной ЛТ наряду с программой полирадиомодификации противоопухолевых препаратов фторпиrimидинового ряда [32]. В ряде работ с целью повышения радиочувствительности опухоли используют локальную гипертермию. Этот метод получил научное обоснование в отечественных и зарубежных работах как при изучении фундаментальных радиобиологических аспектов гипертермического воздействия на нормальные и опухолевые ткани, так и при анализе результатов о включения термокомпонента в схему лечебных мероприятий при опухолях различных локализаций [13]. Применение неоадьювантной термохимиолучевой терапии направлено на достижение максимальной регрессии первичной опухоли, а при высокой исходной вероятности нерадикального хирургического вмешательства в прогностически неблагоприятных зонах – увеличивает шанс выполнения R-0

резекций и сфинктеросохранных операций при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки[13]. В тех случаях, когда после неоадьювантного лечения достигается полная регрессия опухоли, возможно применение тактики динамического наблюдения, без хирургического этапа терапии. Данная тактика очень важна у пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе, которым требуется по онкологическим принципам экстирпация прямой кишки. Максимальная сфинктеросохранная направленность лечения при условии достижения адекватных онкологических результатов является конечной целью проводимого комплекса лечебных мероприятий [6].

Лекарственная терапия опухолей ободочной и прямой кишки рассматривается обычно в одном разделе, общая стратегия терапевтических подходов в отношении этих опухолей различается [32]. Лучевая терапия в течение многих десятилетий является важной частью лечения рака прямой кишки (РПК), а изучение оптимального сочетания и последовательности хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения опухолей данной локализации продолжается и по настоящее время[15]. На первом этапе было установлено, что адьювантная химиотерапия на основе 5-фторурацила в сочетании с лучевой терапией достоверно улучшает как безрецидивную (БРВ), так и общую (ОВ) выживаемость больных раком прямой кишки. В отличие от рака ободочной кишки, при РПК добавление лейковорина к 5-фторурацилу не повышает эффективность лечения [18,27]. Кроме того, было показано, что лучевая терапия в сочетании с длительной инфузией 5-ФУ эффективнее лучевой терапии в сочетании со струйным введением фторурацила [22,23]. В последние годы внимание исследователей привлекает неоадьювантная химиолучевая терапия.

Было продемонстрировано достоверное преимущество неоадьювантной химиолучевой терапии в сравнении с адьювантной в отношении локорегионального контроля и токсичности[7]. В базовом исследовании German CAO/ARO/AIO-94, включавшем 823 больных раком прямой кишки Т3/Т4 и/или N+, сравнили предоперационную (группа 1) и послеоперационную (группа 2) комбинированную

терапию (5-FU в 1-ю и 5-ю недели с конкурентной радиотерапией в дозе 50,4 Гр). У больных первой группы чаще удавалось выполнить сфинк- теросохраняющие операции (39 % против 19 %) при достоверно более низком уровне местных рецидивов (6 % против 13 %) и более благоприятном профиле острой и отсроченной токсичности [17]. Таким образом, были сформулированы задачи неоадъювантной терапии РПК, включающие уменьшение первичной опухоли, увеличение резектабельности, выполнение сфинк- теросохраняющих операций и повышение уровня локального контроля. По итогам исследования предоперационная химиолучевая терапия при II–III стадии заболевания была признана предпочтительной, хотя различия в общей выживаемости отсутствовали[3]. Одним из важных показателей эффективности неоадъювантной химиолучевой терапии РПК является частота полных патоморфологически подтвержденных регрессий опухоли, частота которых, по данным разных авторов, колеблется в пределах 10–25 % [15,19, 20, 21,30].

Отсутствие различий в общей выживаемости в исследовании German CAO/ARO/AIO-94, которое было подтверждено доложенными на ASCO 2011 обновленными отдаленными результатами с медианой наблюдения 11 лет [26], объясняется тем, что в неоадъювантных режимах химиолучевой терапии применяются дозы цитостатиков, адекватные только для реализации эффекта радиосенсибилизации и недостаточные для достижения системного контроля и эрадикации микрометастазов[2]. Именно поэтому наиболее оптимальной стратегией лечения рака прямой кишки II–III стадии было признано проведение неоадъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией, затем операцией и адъювантной химиотерапией [2,5,7].

Лечение местнораспространенного рака прямой кишки представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов-онкологов различного профиля [29]. В результате проведенных ранее многочисленных исследований тримодальный подход, состоящий из предоперационной химиолучевой терапии с 5-фторурацилом (5-FU), последующей

операции и адьювантной химио-терапии (также с 5-FU), стал стандартом лечения мест-нораспространенного РПК [29]. При полноценной реадекомпенсации такого подхода уровень локальных рецидивов не превышает 10 %, общая 5-летняя выживаемость больных с местно-распространенной формой заболевания составляет 76 % [17], а подавляющее большинство неудач связано с появлением отдаленных метастазов. Дальнейшим направлением клинических исследований стал поиск более эффективных режимов предоперационной и адьювантной химиотерапии на основе введения в схемы лечения новых препаратов[20].

Основой для этих программ послужили результаты клинических исследований капецитабина и оксалиплатина при раке толстой кишки. Так, в исследовании X- ACT были доказаны преимущества адьювантной химиотерапии капецитабином в сравнении с комбинацией 5-фторурацил /лейково-рин у больных раком толстой кишки III стадии [4], и сделан вывод о том, что капецитабин является обоснованной альтернативой [28]. Данные по эффективной замене 5-фторурацила капецитабином, полученные и в ряде других исследований, привели к интеграции капецитабина в программы химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки[28].

Кроме того, в исследовании MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) оценили эффективность оксалиплатина в адьювантной терапии рака ободочной кишки II–III стадии ( $n = 2246$ ), сравнив режимы FOLFOX-4 и 5-ФУ/ЛВ (схема De Gramon)[8]. Показано, что добавление оксалиплатина обеспечивает снижение риска рецидива на 24 % ( $p = 0,0002$ ) и снижение риска смерти на 20 % [1], а окончательные итоги исследования MOSAIC с медианой наблюдения 6 лет подтвердили, что включение элоксатина в режим адьювантной химиотерапии достоверно улучшает общую и безрецидивную выживаемость [8]. Результаты этих и многих других исследований послужили основой для изучения новых препаратов в нео- и/или адьювантной терапии рака прямой кишки[1]. Еще в 2006 г. было представлено пилотное исследование I фазы, в котором после 4 курсов неоадьювантной химиотерапии по

схеме XELOX больные раком прямой кишки II и III стадии получали лучевую терапию на фоне капецитабина как радиосенсибилизатора, а затем, после выполнения оперативного вмешательства, капецитабин использовался еще в течение 12 недель в адьювантном режиме [11]. По результатам исследования изучение капецитабина рекомендовано продолжить. Роль добавления иринотекана к стандартной комбинации 5-фторурацила с лейковорином в адьювантной химиолучевой терапии больных II–III стадией рака прямой кишки оценили в рандомизированном исследовании III фазы [12]. К сожалению, применение иринотекана сопровождалось увеличением токсичности.

В июне 2011 г. конгрессе ASCO подробно рассмотрены вопросы дальнейшей оптимизации лечения больных раком прямой кишки. В большом рандомизированном исследовании NSABP R-04 сравнили непосредственную эффективность четырех различных режимов химиотерапии, которые использовались конкурентно с предоперационной лучевой терапией [16]. Включено 1608 больных II или III клинической стадией РПК с потенциальной возможностью выполнения сфинктеросохраняющей операции, которым проводилась предоперационная ЛТ (СОД 45 Гр за 25 фракций в течение 5 недель + буст 54-108 Гр фракционно за 3–6 дней) и следующее лекарственное лечение:

- длительную инфузию 5FU ( $225 \text{ мг}/\text{м}^2$  5 дней в неделю);
- длительную инфузию 5FU ( $225 \text{ мг}/\text{м}^2$  5 дней в неделю) + оксалиплатин ( $50 \text{ мг}/\text{м}^2$  1 раз в неделю в течение 5 недель);
- капецитабин (по  $825 \text{ мг}/\text{м}^2$  два раза в день 5 дней в неделю);
- капецитабин (по  $825 \text{ мг}/\text{м}^2$  два раза в день 5 дней в неделю) + оксалиплатин ( $50 \text{ мг}/\text{м}^2$  еженедельно в течение 5 недель).

Целями исследования была частота полных патоморфологически подтвержденных регрессий (pCR), выполнение сфинктеросохраняющих операций и уменьшение стадии по результатам изучения операционного материала (данные по уровню локального контроля ожидаются в 2013 г.)[16]. Проведено сравнение групп с 5-фторурацилом против капецитабина и групп с оксалиплатином против режимов без

оксалиплатина. Показано, что эффективность капецитабина была не ниже (а даже несколько выше), чем 5-FU: частота pCR составила 22,2 и 18,8 % соответственно ( $p = 0,12$ ), сфинктеросохраняющие операции выполнены 62,7 и 61,2 % больных ( $p = 0,59$ ), стадия уменьшилась в 23,0 и 20,7 % случаев ( $p = 0,62$ ) при сравнимой токсичности: диарея 3/4 степени регистрировалась в 10,8 и 11,2 % наблюдений[16]. В отличие от капецитабина результаты включения оксалиплатина были не столь позитивными: добавление препарата не сказалось на непосредственной эффективности лечения, но при этом привело к достоверному значительному увеличению частоты диареи 3–4 степени с 6,6 до 15,4 % ( $p < 0,0001$ )[16]. Несмотря на то, что пока доложены только непосредственные результаты исследования, авторы делают вывод о том, что капецитабин по крайней мере не менее эффективен, чем 5-фторурацил и может стать новым стандартом химиолечевой терапии РПК. Включение оксалиплатина по результатам данной программы не рекомендовано[16].

В другом представленном на ASCO 2011 г. рандомизированном исследовании III фазы CAO/ARO/AIO- 04 оценили целесообразность интеграции более эффективного системного лечения в режим комбинированной терапии РПК [25]. В эту немецкую программу включались больные с опухолями, располагающимися на расстоянии до 12 см от ануса, и клинически определяемой инфильтрацией парапректальной клетчатки или метастазами в лимфоузлы[25].

Таким образом, эволюция лечения МРРПК претерпела значительные изменения. Смещение акцента на использование неоадъювантной терапии, внедрение новых противоопухолевых препаратов и режимов позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов. Подходы к лечению не являются статичными и постоянно совершенствуются. Наиболее привлекательной и перспективной представляется стратегия сочетанного использования на неоадъювантном этапе ХЛТ и ХТ в режимах индукции и/или консолидации. Именно суммация и взаимное усиление эффектов всех составляющих лечебной схемы могут, по нашему мнению, способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения больных МРРПК.

Проведенные крупные рандомизированные исследования по сравнению капецитабина и 5-фторурацила в periоперационной химиолучевой терапии рака прямой кишки убедительно доказали, что применение капецитабина ассоциируется с улучшением клинических исходов. Представленные данные широко обсуждались на 13-м Всемирном Конгрессе по Гастро- интестинальным опухолям (13-th World Congress on Gastrointestinal Cancer), прошедшем в июне 2020 г. По результатам обсуждения сделаны выводы о том, что капецитабин может эффективно и безопасно заменить 5-фторурацил в программах химиолучевой терапии, добавление применения оксалиплатина в настоящее время не рекомендовано. В целом неоадъювантную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией, базирующейся на использовании капецитабина в качестве радиосенсибилизатора, с последующей операцией и адьювантной химиотерапией, можно назвать новым стандартом лечения местно-распространенного рака прямой кишки.

### ЛИТЕРАТУРА

- Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf [et al.] Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorinas adjuvant treatment for colon cancer // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 2343-2351.
- Arnold D. & Schmoll H.-J. (Neo-) adjuvant treatment in colorectal cancer // Ann. Oncol. 2005. V. 15 (suppl. 2). P. 133-140.
- Bosset J.F., Magnin V., Maingon P. [et al.] Preoperative radiochemo- therapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. № 46 (2). P. 323-327.
- Cassidy J., Twelves C., Nowacki M. [et al.] Improved safety of capecitabine versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT phase III study) // Gastrointestinal Cancer Symposium. 2004. abstr. 219.
- Cervantes A., Chirivella I., Rodriguez-Braun E. [et al.] A multimodality approach to localized rectal cancer // Annals of oncology. 2006. V. 18 (suppl. 10). P 129-134.
- Chouaib S. et al., 2012; Chen T. et al., 2009; Dayanc B.E., et al., 2008. . DOI: 10.1111/S1470-2045(17)30786-4.
- Crane C.H., Skibber J.M., Birnbaum E.H. [et al.] The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. № 57 (1). P. 84-89.
- De Gramont A., Boni C., Navarro M. [et al.] Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results on the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years // ASCO. 2007. V. 25 (suppl. 18). abstr. 4007.

- Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
- . Evans J., Bhiday J., Sizer B. et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):vi149 (abstr. 4520). DOI: 10.1093/annonc/mdw370.01.
- . Glynne-Jones R., Sebag-Montefiore D., Maugahn T.S. [et al.] A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer // *Ann. Oncol.* 2006. V. 17. P. 50-56.
- . Kalofonos H.P., Pentheroudakis G., Rigatos S. [et al.] A randomised phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy comparing irinotecan (CPT-11), 5FU and leucovorin to 5FU and leucovorin in patients with rectal cancer // *Annals Oncol.* 2006. V. 17. (suppl. 9): Ab. 3320 (P. 116).
- . Kim S.W. et al., 2018; Фрадкин С.З. с соавт., 1982; Janssen H.L. et al., 2005; Lee-Kong S.A. et al., 2012.
- . 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* 2016;34(31):3773–80. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
- . M.A. Skibber., Rich T.A., Ajani J.A. [et al.] Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. № 32 (4). P. 1025-1029.
- . M.C Roh.. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 // *J. Clin. Oncol.* 2011. V. 29. (I 18S, Part I). P. 221S (abstr. 3503).
- . M.D. Becker., Sauer R., Hohenberger W. [et al.] Preoperative chemotherapy as compared with post-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 351. P. 1731-1740.
- . M.D. Smalley S.R., Benedetti J.K., Williamson S.K. [et al.] Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in post-operative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144 // *J. Clin. Oncol.* 2006. № 24 (22). P. 3542-3547.
- . M.E. Anscher Tyler S.D., Chari R.S. [et al.] Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum // *Ann. Surg.* 1995. № 221 (6). P. 778-787.
- . Minsky B.D., Grann S.G., Cohen A.M. [et al.] Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* 1997. № 40 (5). P. 515-522.
- . O’Ajanjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J. [et al.] Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999.

- . O'Dwyer P.J., Eckhardt S.G., Haller D.G. [et al.] Recommendation of Gastrointestinal Scientific Leadership Council of the Coalition of Cancer Cooperative Groups. // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 2313-2321.
- . O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. [et al.] Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery // N. Engl. J. Med. 1994. № 331 (8). P. 502-507.
- . Ognerubov N.A., Artamonova E.V. New approaches to the treatment of locally advanced rectal cancer. Vestnik TGU = Bulletin of Tomsk State University 2012;17(2):638–41.(In Russ.).
- . Roedel C. 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 // Proc ASCO 2011 (J. Clin. Oncol. 2011. V. 29. (I 18S, Part II). P. 780S (abstr. LBA3505).
- . Sauer R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after median follow-up of 11 years // J. Clin. Oncol. 2011. V. 29 (I 18S, Part I). P. 225S (abstr 3516).
- . Tepper J.E., O'Connell M.J., Petroni G.R. [et al.] Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of Intergroup 0114 // J. Clin. Oncol. 1997. № 5. P. 2030-2039.
- . Twelves C., Scheithauer W., McKendrick J. [et al.] 5-year overall survival update from X-ACT trial of capecitabine vs 5-FU/LV as adjuvant therapy for stage III colon cancer // Eur. J. Cancer. 2007 (suppl.). V. 5. № 5. P. 384 (Po6587).
- . Wiggers T. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer // Eur. J. Cancer. 2007. V. 5. № 5 (suppl.). P. 375-376.
- . Weber S.M., Hiotis S.P., Cohen A.M. [et al.] Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients // J. Am. Coll. Surg. 2002. № 194 (2). P. 131-136
- . Yi Li, Ji Wang, Xiaowei Ma et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Biol Sci 2016;12(8):1022–31. DOI:10.7150/ijbs.15438.
- . Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Современная онкология. 2006. Т. 8. № 2. С. 7-16.
- . Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Комплексное лечение больных с раком прямой кишки с использованием неоадьювантной термохимиолучевой терапии. Онкологическая колопроктология 2014;(3):23–8.
- . Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 21, №2 (80) (прил. 1), 2010.
- . Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в

России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3 прил. 1). [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences 2011; 22(3 annex. 1). (In Russ.)].

. Руководство по клинической практике национальной комплексной онкологической сети в онкологии. Рак прямой кишки (v. 3, 2017). Available at:[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf). 3. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv22–40. PMID: 28881920. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.

. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки» от 2017 г. Доступно по:[http://oncology-association.ru/files/clinicalguidelines\\_adults/rak\\_pryamoy\\_kishki.pdf](http://oncology-association.ru/files/clinicalguidelines_adults/rak_pryamoy_kishki.pdf). [Clinical guidelines “Rectal cancer”. (2017). Available at:[http://oncologyassociation.ru/files/clinicalguidelines\\_adults/rak\\_pryamoy\\_kishki.pdf](http://oncologyassociation.ru/files/clinicalguidelines_adults/rak_pryamoy_kishki.pdf). (In Russ.)].

. На веб сайт <http://www.oncology.ru/specialist/epidemiology/malignant/C18>

. О.Г. Григорьев, А.В. Шелехов Рак прямой кишки. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D et al. (1995) Факторы прогноза рака прямой кишки e experience of the German Multicentre Study. Tumori, 81, 60.