

## Article

# ВАРИАНТЫ ОПТИМИЗАЦИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Карачун А.М.<sup>1,2</sup>, Самсонов Д.В.<sup>1,3</sup>, Моисеенко А.Б.<sup>1</sup>

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

2. ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

3. ФГБОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

**Аннотация.** В настоящее время предоперационная лучевая терапия стала стандартным компонентом комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Однако не прекращается поиск более эффективных вариантов неоадъювантного воздействия на опухоль, в надежде усилить выраженность ее регресса и тем самым повысить вероятность радикального лечения. Обзору предлагаемых в современной литературе методик рационализации неоадъювантной терапии рака прямой кишки посвящена данная статья..

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неоадъювантная терапия, полный ответ опухоли, химиолучевая терапия, химиотерапия.

**Введение.** Стремление к оптимизации результатов лечения местнораспространенного рака прямой кишки привело к созданию различных режимов комбинированной терапии. Выполненные в 80-е годы прошлого столетия североамериканские исследования GITSG 7175 [1] и NCCTG 794751 [2] продемонстрировали эффективность профилактики локального рецидива при комбинации послеоперационного облучения с введением семустина и 5-фторурацила. Положительные итоги обоих исследований способствовали тому, что в 1990 году на согласительной конференции Национальный институт онкологии (National Cancer Institute), США, выступил с заявлением о том, что комбинированный метод лечения является новым стандартом терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки [3]. Дальнейшие работы [4, 5], использовавшие более совершенные методы предоперационной визуализации опухоли, способствовали появлению данных о предпочтительности предоперационного облучения как более безопасного и эффективного.

Однако результаты лечения указанной категории пациентов нельзя признать удовлетворительными, общая 5-летняя выживаемость сохраняется в пределах 52-65% [6]. Продолжаются поиски более эффективных вариантов лечения, при этом особые надежды возлагаются на оптимизацию неоадъювантной терапии. В современных исследованиях все чаще в качестве суррогатной конечной точки при оценке эффективности предоперационного воздействия выступает частота полного ответа опухоли [7].

**Дискуссия.** Каковы же возможности у современного специалиста по наращиванию эффективности неоадъювантного лечения? Один из предлагаемых инструментов – эскалация дозы лучевой терапии. Коллектив А. Nabr-Gama сообщил о увеличении частоты полного ответа у больных категории cT2N0 до 87,5% при дозе 54 Гр (в сравнении с 56,6% при 50,4 Гр) [8]. Датские исследователи, увеличив дозу до 60 Гр, диагностировали полный клинический ответ у 40 из 51 облученного пациента cT2-3N0-1 [9]. А вот группа специалистов из Пенсильвании, ретроспективно изучив национальную онкологическую базу данных, не отметила никаких преимуществ увеличения дозы более 54 Гр [10]. Надо, однако, заметить, что исследование включало большую долю пожилых пациентов, имевших противопоказания к хирургическому лечению.

Брахитерапия – тоже метод увеличения дозы облучения опухоли. В последнее

время опубликованы результаты исследований, в которых, помимо дистанционной химиолучевой терапии, применены различные варианты брахитерапии, что позволило достигнуть полного клинического ответа в 53-86% случаев [11, 12, 13, 14]. Надо отметить, что в указанных работах преобладали больные более ранними стадиями рака. Кроме того, технические аспекты выполнения брахитерапии пока не стандартизированы.

Другим вариантом модификации лучевой терапии является краткосрочное крупнофракционное облучение (5 фракций по 5 Гр). Рандомизированное исследование Stockholm III [15] не было нацелено на изучение частоты полных клинических ответов и предполагало хирургическое лечение в обязательном порядке. Оно продемонстрировало частоту полного патоморфологического регресса после крупнофракционной терапии в 10,4%, а после облучения в стандартном режиме – в 2,2%. Логично предположить, что частота полных клинических ответов на облучение 5x5 Гр тоже должна быть выше. Правда, облучаемые получали длительные курсы лучевой терапии без радиосенсибилизатора. В отдельных работах [16] частота полного клинического ответа после крупных фракций достигает 31%, но количество включенных пациентов невелико. К сожалению, пока недостаточно данных, чтобы понять, имеет ли крупнофракционная лучевая терапия преимущества над стандартной химиолучевой.

Открытым остается вопрос и об интеграции новых радиосенсибилизаторов. Опубликованные в 2010 г. итоги проспективного рандомизированного исследования ACCORD [17] показали, что совместное использование оксалиплатина с 5-фторурацилом в ходе химиолучевой терапии, вопреки ожиданиям, не увеличило частоту полного регресса опухоли. Исследовалась возможность использования иринотекана, цетуксимаба, бевацизумаба [18, 19, 20]. Но пока стандартом остаются фторпиримидины (инфузионный 5-фторурацил либо таблетированный капецитабин).

Большие надежды возлагаются на использование консолидирующей либо индукционной химиотерапии в сочетании с облучением. Подобная тактика уже присутствует в различных клинических рекомендациях (в том числе и российских). Она преследует цель не только улучшить местный контроль, но и предотвратить отдаленное распространение опухоли в предоперационном периоде. Однако оптимальные режимы химиотерапии и кратность циклов – не определены. Американскими авторами [21] были опубликованы итоги нерандомизированного проспективного исследования 2 фазы, где пациенты подвергались хирургическому лечению после стандартного курса химиолучевой терапии через 6 недель, либо получали дополнительно 2, 4 или 6 циклов консолидирующей химиотерапии FOLFOX6. Частота полного патоморфологического регресса составила 18%, 25%, 30% и 38%, соответственно. Однако неясно, в какой степени эти различия связаны с прямым эффектом химиотерапии, а в какой – с увеличением интервала ожидания, который составил, соответственно 6, 12, 16 и 20 недель. В рандомизированном исследовании испанских авторов [22] была продемонстрирована большая приверженность пациентов индукционной химиотерапии, чем адъювантной, со значительно меньшей долей тяжёлых (3-4 степени) побочных эффектов. Однако достоверных различий в уровне полного ответа опухоли не зарегистрировано. В исследовании EXPERT-C [23] добавление таргетной терапии (цетуксимаб) к индукционной химиотерапии также не повысило частоту полных ответов, хотя отмечен более высокий уровень R0 резекции. Но исследования продолжаются. Так, Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке начато рандомизированное исследование (NCT02008656), посвященное сравнительному анализу результатов индукционной и консолидирующей химиотерапии. Изучается этот вопрос и у нас в России. Специалистами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина инициировано многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (NCT04135313) эффективности комбинации индукционной и консолидирующей химиотерапии CapOx.

В современной литературе представлены результаты нерандомизированных исследований [24], демонстрирующих возможность достигнуть полного регресса рака прямой кишки после неoadъювантной химиотерапии без облучения. Отдельные авторы [25, 26] сообщают о полном ответе с частотой 25-33%. Однако отсутствие групп сравнения и малое количество наблюдений в данных работах не позволяют пока делать выводы о преимуществах данного метода относительно стандартной тактики лечения.

Технически простым, но не менее важным методом повышения степени регресса опухоли является увеличение временного интервала между завершением неoadъювантной терапии и моментом оценки достигнутого результата. Анализ опубликованных на текущий момент исследований, ориентированных на оценку стратегии «Watch & Wait», показал, что диагностика полного клинического ответа производилась в широком временном интервале от 4 до 20 недель [27]. Следовательно, оптимальный интервал для оценки полного регресса к настоящему времени, к сожалению, всё ещё не определён.

В 1999 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования Lyon R90-01 [28], авторы которого отметили нарастание явлений постлучевого регресса к 6-8 неделе после облучения в сравнении с 2-недельным периодом ожидания. Анализ данных, полученных в рамках Голландского хирургического колоректального аудита (Dutch Surgical Colorectal Audit, DSCA) [29], показал оптимальный временной интервал после завершения химиолучевой терапии до хирургического лечения в 10-11 недель. В 2016 г. были сообщены промежуточные результаты британского проспективного рандомизированного исследования NCT01037049 [30], продемонстрировавшие значимое нарастание выраженности постлучевого регресса к 12 неделе наблюдения в сравнении с 6-недельным сроком после завершения химиолучевой терапии. В том же году представлены итоги III фазы французского мультицентрового рандомизированного исследования GRECCAR-6 [31], авторы которого не отметили преимуществ 11-недельного интервала ожидания перед 7-недельным по выраженности постлучевого регресса. В 2021 г. опубликован объединённый анализ результатов лечения 3085 больных раком прямой кишки из 7 рандомизированных исследований [32]. Отмечено, что 95% всех случаев полного патоморфологического ответа диагностированы в течение первых 10 недель после завершения облучения. Дальнейшее ожидание не влияло на частоту местных рецидивов, отдаленных метастазов и общую выживаемость. Авторы сделали вывод, что оптимальный срок ожидания для достижения полного ответа – 10 недель. Современные клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки регламентируют хирургическое лечение после завершения лучевой терапии в сроки от 4 до 16 недель. Таким образом, к сожалению, на данном этапе у специалистов нет единого мнения о том, какой период ожидания после облучения допустим, а какой – уже неприемлем и опасен возобновлением роста опухоли.

**Заключение.** Предоперационная химиолучевая терапия зарекомендовала себя как эффективный компонент комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки, а ее применение к настоящему времени приобрело рутинный характер. Однако она не гарантирует полный регресс опухоли у большинства облученных пациентов и не всегда является достаточной для обеспечения радикализма последующего оперативного вмешательства. Активно изучаются варианты интенсификации неoadъювантного воздействия. Основными направлениями поиска в данный момент являются оптимизация режима облучения рака прямой кишки, а также комплексное применение химиотерапии. Дальнейшие исследования призваны сформулировать унифицированную и более эффективную стратегию, направленную на повышение радикализма вмешательств, улучшения отдаленных результатов лечения. А увеличение доли больных, достигших полного клинического ответа опухоли и избежавших операции, безусловно благотворно скажется на качестве жизни этой

категории пациентов.

### Список использованной литературы:

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312(23):1465-1472. doi: 10.1056/NEJM198506063122301.
2. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-715. doi: 10.1056/NEJM199103143241101.
3. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264(11):1444-1450.
4. Sauer R., Fietkau R., Wittekind C. et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.* 2003;5(5):406-415. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x.
5. Roh M.S., Colangelo L.H., 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.* 2009;27(31): 5124-5130. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
6. Kokelaar R.F., Evans M.D., Davies M. et al. Locally advanced rectal cancer: management challenges. *Onco Targets Ther.* 2016;9: 6265-6272. doi: 10.2147/OTT.S100806.
7. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Самсонов Д.В., Алиев И.И. Полный патоморфологический ответ на неоадьювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки. *Онкологическая колопроктология.* 2013; 3:25-29.
8. Habr-Gama A., São Julião G.P., Vailati B.B. et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. *Ann Surg.* 2019;269(1):102-107. doi: 10.1097/SLA.0000000000002447.
9. Appelt A.L., Ploen J., Harling H. et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919-927. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
10. Wegner R.E., Hasan S., Renz P.B. et al. Definitive chemoradiation for rectal cancer: is there a role for dose escalation? A National Cancer Database Study. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(11):1336–1343. doi: 10.1097/DCR.0000000000001468.
11. Sun Myint A., Smith F.M., Gollins S. et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):565-573. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.022.
12. Gérard J.P., Barbet N., Gal J. et al. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019;108:1-16. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.022.
13. Garant A., Magnan S., Devic S. et al. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):1005-1011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.042.
14. Smith F.M., Al-Amin A., Wright A. et al. Contact radiotherapy boost in association with 'watch and wait' for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre. *Colorectal Dis.* 2016;18(9):861-870. doi: 10.1111/codi.13296.
15. Erlandsson J., Lörin E., Ahlberg M. et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol.* 2019;135:178-186. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.016.
16. Rupinski M., Szczepkowski M., Malinowska M. et al. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear



clinically benign. *EJSO*. 2016;42(2):288–296. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.022.

17. Gerard 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*. 2010;28(10):1638-1644. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8376.

18. Zhu J., Liu A., Sun X. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4231-4239. doi: 10.1200/JCO.20.01932.

19. Bazarbashi S., Omar A., Aljubran A. et al. Pre-operative chemoradiotherapy using capecitabine and cetuximab followed by definitive surgery in patients with operable rectal cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016;9(4):147-153. doi:10.1016/j.hemonc.2016.08.004.

20. Salazar R., Capdevila J., Manzano, J.L. et al. Phase II randomized trial of capecitabine with bevacizumab and external beam radiation therapy as preoperative treatment for patients with resectable locally advanced rectal adenocarcinoma: long term results. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1164. doi:10.1186/s12885-020-07661-z.

21. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957-966. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.

22. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C. et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1722-1728. doi: 10.1093/annonc/mdv223.

23. Dewdney A., Cunningham D., Tabernero J. et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1620-1627. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6036.

24. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A. et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(10):964-971. doi: 10.1093/jjco/ht115.

25. Fernandez-Martos C., Brown G., Estevan R. et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 phase II multicenter trial. *Oncologist*. 2014;19(10):1042-1043. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0233/

26. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):513-518. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904.

27. Lopez-Campos F., Martín-Martín M., Fornell-Perez R. et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(29):4218-4239. doi: 10.3748/wjg.v26.i29.4218.

28. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux 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*. 1999;17(8): 2396-2402. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.

29. Sloothak D.A., Geijssen D.E., van Leersum N.J. et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(7):933-939. doi: 10.1002/bjs.9112.

30. Evans J., Bhoday 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). doi: 10.1093/annonc/mdw370.01.

31. 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):3773-3780. doi: 10.1200/JCo.2016.67.6049.

32. Gambacorta M.A., Masciocchi C., Chiloiro et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials. *Radiother Oncol.* 2021;154:154-160. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.026.