

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-76-83>



Непосредственные результаты предоперационной химиотаргетной терапии у больных раком прямой кишки

Добродеев А.Ю.¹, Тарасова А.С.¹, Афанасьев С.Г.¹, Костромицкий Д.Н.¹, Пономарева А.А.¹, Бабышкина Н.Н.^{1,2}, Дронова Т.А.¹, Ларионова И.В.¹, Юнусова Н.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия)

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить непосредственную эффективность и переносимость комбинированного лечения больных раком прямой кишки (РПК) с использованием предоперационной химиотаргетной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: с 2021 г. проводится пилотное проспективное исследование с участием 22 больных РПК с диким типом гена KRAS и поражением верхнеампулярного отдела, из них женщин было 13 (59,1%), мужчин — 9 (40,9%). Клинические стадии: II — у 2 (9,1%) больных, III — у 20 (90,9%) больных. Комбинированное лечение включало 6 курсов химиотаргетной терапии mFOLFOX 6 + цетуксимаб и хирургическое лечение. После завершения хирургического лечения у больных с T4 и/или N+ проводилась адъювантная химиотерапия на протяжении 6 месяцев (с учетом времени предоперационного лечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ: завершенность предоперационного лечения составила 90,9%, снижение дозировок препаратов при проведении химиотаргетной терапии на 15% потребовалось у 9,1% больных. Нежелательные явления зафиксированы у 45,4% больных, из них токсичность III степени отмечена у 13,6% больных в виде нейтропении (9,1%) и кожной сыпи (4,5%). Клинико-рентгенологический эффект предоперационной химиотаргетной терапии составил 77,3%, включая полный (9,1%) и частичный (68,2%) регресс опухоли. Хирургическое лечение в радикальном объеме проведено у всех больных (100%). Частота послеоперационных осложнений не превышала 13,6%, при этом осложнения I ст. (по Clavien-Dindo) составили 9,1%, осложнения IIIa ст. — 4,5%. Полный патоморфологический ответ опухоли (pCR, TRG 1 по Mandard) зафиксирован у 13,6% больных, а хороший ответ (TRG 1-2) достиг 31,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: предоперационная химиотаргетная терапия у больных РПК II-III стадии с диким типом гена KRAS оказывает выраженное повреждающее действие на опухоль, при этом отмечается высокая завершенность лечения и приемлемый профиль токсичности, который не влияет на течение интра- и послеоперационного периода. Непосредственные результаты расцениваются как обнадеживающие, для анализа выживаемости больных исследование продолжается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки, предоперационная химиотаргетная терапия, объективный ответ, токсичность, хирургическое лечение

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки»

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Костромицкий Д.Н., Пономарева А.А., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Ларионова И.В., Юнусова Н.В.. Непосредственные результаты предоперационной химиотаргетной терапии у больных раком прямой кишки. *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 2, с. 76–83. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-76-83>

Early outcomes of preoperative chemotherapy combined with targeted therapy for rectal cancer

Aleksey Yu. Dobrodeev¹, Anna S. Tarasova¹, Sergey G. Afanasyev¹, Dmitry N. Kostromitsky¹, Anastasia A. Ponomareva¹, Natalia N. Babyshkina^{1,2}, Tatyana A. Dronova¹, Irina V. Larionova¹, Natalia V. Yunusova^{1,2}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Kooperativny per., 5, Tomsk, 634009, Russia)

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia)

ABSTRACT *AIM: to assess early efficacy and tolerability of preoperative chemotherapy combined with targeted therapy in patients with rectal cancer (RC). PATIENTS AND METHODS: a pilot prospective study including 22 RC patients with KRAS wild-type gene is ongoing from 2021. There are 13 (59.1%) females and 9 (40.9%) males. Stage II RC was diagnosed in 2 (9.1%) patients and stage III RC in 20 (90.9%) patients. All patients received 6 cycles of mFOLFOX 6 chemotherapy combined with cetuximab targeted therapy followed by surgery. After completion of surgical treatment, patients with T4 and/or N + received adjuvant chemotherapy for 6 months (taking into account the time of preoperative treatment). RESULTS: the completion rate of preoperative treatment was 90.9%, and a 15% reduction in drug dosages was required in 9.1% of patients. Adverse events were observed in 45.4% of patients. Grade III toxicity was noted in 13.6% of patients (neutropenia in 9.1% and skin rash in 4.5%). The clinical and radiological response to preoperative chemo-targeted therapy was 77.3%, including complete (9.1%) and partial (68.2%) tumor regression. All patients underwent radical surgery. The rate of postoperative complications was 13.6%. Grade I and grade IIIa complications (according to Clavien-Dindo classification) were observed in 9.1% and 4.5% of cases. Pathological complete response (pCR, according to Mandard TRG 1) was achieved in 13.6% of patients, and good pathological response (TRG 1-2) was observed in 31.8% of patients. CONCLUSION: preoperative chemotherapy combined with targeted therapy in RC patients with the wild type of the KRAS gene has a pronounced damaging effect on the tumor, and an acceptable toxicity profile does not affect intra- and postoperative period. The short-term outcomes have been found to be encouraging. The study is ongoing to analyze the survival of patients.*

KEYWORDS: rectal cancer, preoperative chemotherapy combined with targeted therapy, objective response, toxicity, surgery

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00212 dated May 13, 2022 «Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer»

FOR CITATION: Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Afanasyev S.G., Kostromitsky D.N., Ponomareva A.A., Babyshkina N.N., Dronova T.A., Larionova I.V., Yunusova N.V. Early outcomes of preoperative chemotherapy combined with targeted therapy for rectal cancer. *Koloproktologia*. 2025;24(2):76–83. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-76-83>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Добродеев Алексей Юрьевич, НИИ онкологии Томского НИМЦ, пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; тел. 8 (3822) 41-80-60; e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Alexey Yu. Dobrodeev, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kooperativny per., 5, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

Дата поступления — 09.12.2024
Received — 09.12.2024

После доработки — 03.03.2025
Revised — 03.03.2025

Принято к публикации — 29.04.2025
Accepted for publication — 29.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки (РПК) в России и мире занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [1,2]. При этом за последнее десятилетие в нашей стране отмечается неуклонный ежегодный прирост показателей заболеваемости РПК.

В настоящее время при местнораспространенном РПК стандартным подходом является проведение предоперационной лучевой или химиолучевой терапии (ХЛТ) [3,4], что позволяет снизить частоту loco-регионарных рецидивов на 4,7–11% и повысить безрецидивную выживаемость больных. Однако после завершения лечения в 20–30% прогрессирование заболевания происходит за счет развития гематогенных метастазов. Кроме того, лучевая терапия, применяемая на предоперационном этапе, сопровождается риском развития лучевых реакций и осложнений, которые оказывают негативное влияние на анальную, мочеполовую функции и значительно снижают качество жизни больных [5–8]. В связи с этим в последние

годы активно стали разрабатываться новые методы комбинированного лечения РПК, включающие проведение предоперационной системной противоопухолевой лекарственной терапии без использования облучения [3,4,9,10]. По данным литературы, предоперационная химиотерапия как альтернатива ХЛТ, в основном, применяется у больных с локализацией опухоли в верхне- и среднеампулярном отделах прямой кишки. На основании ряда исследований было показано [7,11], что в результате отказа от предоперационной лучевой терапии удалось сократить токсические эффекты лечения и снизить частоту послеоперационных осложнений. При этом рандомизированные исследования FOWARC [7] и PROSPECT [12], посвященные оценке эффективности предоперационной химиотерапии FOLFOX, продемонстрировали отдаленные онкологические результаты, которые были сопоставимы со стандартной ХЛТ. Вместе с этим с позиций интенсификации предоперационного противоопухолевого лекарственного лечения РПК в зависимости от генетического профиля опухоли дополнительно к химиотерапии

на предоперационном этапе стала применяться таргетная терапия. Было показано, что при совместном использовании химиотерапии и антиVEGF-терапии (бевацизумаб) отмечалось повышение частоты полного патоморфологического ответа опухоли до 20–25% [13,14], однако данное лечение характеризовалось большей токсичностью в виде увеличения уровня нежелательных явлений III–IV степени до 61%. У больных с диким типом генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* вместе с предоперационной химиотерапией применяется антиEGFR-терапия (цетуксимаб, панитумумаб). По данным японских исследователей [15], в результате проведения химиотаргетной терапии с использованием FOLFFOX и цетуксимаба у больных РПК (стадии cT3–4a или N+) 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составила 67,5% и 79,9%, соответственно. Следует отметить, что завершенность предоперационной химиотаргетной терапии, её непосредственная эффективность и токсичность, а также частота осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, значительно отличаются и в целом существенно влияют на выживаемость больных [16–18]. Таким образом, несмотря на ряд проведенных исследований, до сих пор сохраняются вопросы по выбору оптимального режима предоперационного лечения с учетом критериев безопасности и оказания максимального повреждающего действия на опухоль в рамках комбинированной терапии больных РПК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить непосредственную эффективность и переносимость предоперационной химиотаргетной терапии у больных РПК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2021 года в НИИ онкологии Томского НИМЦ проводится пилотное проспективное исследование, в которое включено 22 больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки с диким типом гена *KRAS* (*wtKRAS*).

Клинико-морфологическая характеристика больных РПК представлена в таблице 1. Больные были в возрасте от 42 до 76 лет, медиана — 60 (52–68) лет. Женщин в исследовании было несколько больше (59,1%), чем мужчин (40,9%). Общее состояние больных по шкале ECOG — 0–1 балла. Распространенность опухолевого процесса соответствовала II (9,1%) и III (90,9%) клиническим стадиям. Морфологически у всех больных была подтверждена аденокарцинома

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Параметры	Больные РПК N = 22
Возраст больных, лет	60 (52–68)
Пол	
Мужской	9 (40,9)
Женский	13 (59,1)
Общее состояние больных	
ECOG 0	15 (68,2)
ECOG 1	7 (31,8)
Стадия, TNM	
mT3dN0M0	1 (4,5)
mT4aN0M0	1 (4,5)
mT2N1M0	1 (4,5)
mT3-4aN1M0	17 (77,3)
mT4bN1M0	2 (9,1)
Степень дифференцировки опухоли	
Low grade	17 (77,3)
High grade	5 (22,7)

с преобладанием низкой степени злокачественности (Low grade) — 77,3%.

Диагноз РПК устанавливался на основании видеокколоноскопии с биопсией и патоморфологического исследования, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением, спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением, и определения мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*.

Комбинированное лечение включало 6 курсов предоперационной химиотаргетной терапии по схеме mFOLFFOX 6 + цетуксимаб и радикальную операцию.

Клинико-рентгенологический эффект предоперационной химиотаргетной терапии оценивался с помощью шкалы RECIST 1.1. Нежелательные явления предоперационного лечения изучались по критериям NCI CTCAE (v.4.03). Лечебный патоморфоз опухоли в результате химиотаргетной терапии представлен по шкале Mandard A.M. (1994 г.). Анализ послеоперационных осложнений выполнен при помощи классификации Clavien-Dindo (2004 г.).

В послеоперационном периоде у больных с T4 и/или N+ проводилась адъювантная химиотерапия по схеме mFOLFFOX 6 (до 6 месяцев, включая время предоперационного лечения).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы STATISTICA v.10 (StatSoft Inc., USA). Описание качественных данных выполнено с использованием абсолютных и относительных значений (*n* (%)). Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q1–Q3)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационное лечение по схеме mFOLFOX 6 + цетуксимаб в запланированном объеме завершено у 20 (90,9%) больных. Редукция доз химио- и таргетных препаратов на 15% была проведена у 2 (9,1%) больных.

Нежелательные явления предоперационного лечения отмечены у 12 (45,4%) больных (Табл. 2). В основном встречались токсические реакции I–II степени, которые развились у 9 (40,9%) больных, включая кожную сыпь — 7 (31,8%), нейтропению — 5 (22,7%) и периферическую полинейропатию — 2 (9,1%). Нежелательные явления III степени зафиксированы у 3 (13,6%) больных: в 2 (9,1%) случаях была нейтропения и в 1 (4,5%) случае — кожная сыпь. С целью коррекции токсических реакций проводилась симптоматическая терапия, и удлинялись сроки госпитализации больных.

Непосредственный клинико-рентгенологический эффект предоперационной химиотаргетной терапии составил 77,3%, включая полный и частичный регресс опухоли — 2 (9,1%) и 15 (68,2%), соответственно. Стабилизация отмечена в 5 (22,7%) случаях, прогрессирования опухолевого процесса не было.

После предоперационной химиотаргетной терапии отмечено снижение клинической стадии T и N у 14 (63,6%) и 9 (40,9%) больных, соответственно (Табл. 3). Повышение клинической стадии T произошло у 1 (4,5%) больного.

У всех больных через 3–4 недели после завершения предоперационной химиотаргетной терапии было проведено хирургическое лечение (Табл. 4). Следует отметить, что у 7 (31,8%) больных до начала комбинированного лечения в связи с явлениями стеноза были сформированы разгрузочные колостомы. Основным этапом хирургического лечения включал переднюю резекцию прямой кишки, у всех 22 (100%) больных операция была проведена в радикальном объеме, из них у 3 (13,6%) больных оперативные вмешательства выполнены лапаротомным и у 19 (86,4%) больных — лапароскопическим доступом. У 1 (4,5%) больной в связи с инвазией опухоли в матку потребовалась комбинированная операция, включающая экстирпацию матки. С целью защиты колоректального анастомоза у 15 (68,2%) больных была выведена превентивная колостома. Медиана продолжительности оперативного вмешательства и объема интраоперационной кровопотери составила 80 минут и 165 мл, соответственно.

Осложнения в послеоперационном периоде отмечены у 3 (13,6%) больных. В основном они соответствовали

Таблица 2. Токсические реакции предоперационной химиотаргетной терапии, абс. ч (%)

Table 2. Adverse events of preoperative chemotargeted therapy, abs. n (%)

Параметры	Больные РПК N = 22
Всего больных с осложнениями	12 (45,5)
Нейтропения	7 (31,8)
Анемия	1 (4,5)
Тромбоцитопения	1 (4,5)
Тошнота/рвота	1 (4,5)
Периферическая полинейропатия	2 (9,1)
Диарея	1 (4,5)
Кожная сыпь	8 (36,4)

I степени (Clavien-Dindo) и были представлены атонией мочевого пузыря и раневой инфекцией — по 1 (4,5%) случаю. Осложнение IIIa степени в виде несостоятельности колоректального анастомоза зафиксировано в 1 (4,5%) случае, было купировано консервативными мероприятиями. Медиана продолжительности послеоперационного койко-дня составила 6 дней.

Оценка лечебного патоморфоза опухоли после предоперационной химиотаргетной терапии проведена у всех 22 (100%) больных (Табл. 5). Полный патоморфологический ответ (pCR) развился у 3 (13,6%) больных, а хороший ответ, объединяющий TRG 1 (Рис. 1) и TRG 2 (Рис. 2), был подтвержден у 7 (31,8%) больных.

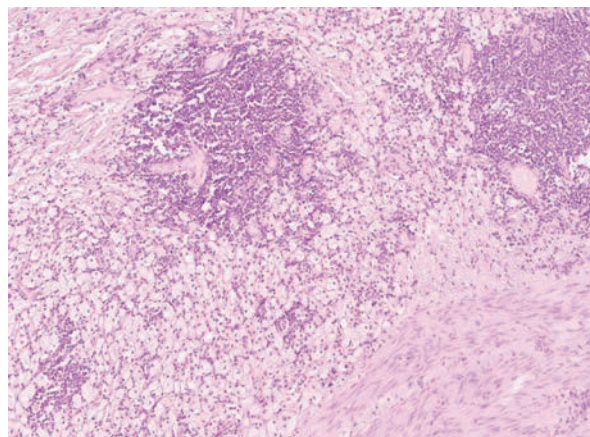


Рисунок 1. Микрофото. Лечебный патоморфоз опухоли TRG1 по Mandard А.М. Поля соединительной ткани различной степени зрелости с очаговыми скоплениями ксантоматозных клеток. Клеток опухоли не определяется. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×100.

Figure 1. Microphoto. Therapeutic pathomorphosis of tumor TRG 1 according to Mandard. Fields of connective tissue of varying degrees of maturity with focal clusters of xanthomatous cells. Tumor cells are not detected. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×100.

Таблица 3. Клиническая стадия до и после проведения предоперационной химиотаргетной терапии
Table 3. Clinical stage before and after preoperative chemotargeted therapy

До лечения	После предоперационной терапии					
	усТ0	усТ2	усТ3	усТ4a	усТ4b	усN ₀
сТ2 (n = 1)			1			
сТ3 (n = 6)	1	1	4			
сТ4a (n = 13)	1	2	8	2		
сТ4b (n = 2)				1	1	
сN0 (n = 2)						2
сN1 (n = 20)						9
Всего (n = 22)	2	3	13	3	1	11

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении комбинированного лечения местнораспространенного РПК традиционно пристальное внимание обращается на его безопасность и непосредственную эффективность, которые существенно влияют на течение интра- и послеоперационного периода, а также выживаемость больных. В настоящее время в мировой литературе имеется несколько публикаций, посвященных предоперационной химиотаргетной терапии у больных РПК с диким типом гена *KRAS* [15–18]. Химиотерапия проводится с использованием 5-фторурацила в сочетании с оксалиплатином (mFOLFOX 6), из таргетных препаратов применяются цетуксимаб или панитумумаб (среднее количество курсов предоперационной химиотаргетной терапии — 6). Следует отметить, что завершенность химиотаргетной терапии колеблется от 87,5–88% [16,18] до 96% [17], что, в целом, ниже, чем при использовании только химиотерапии. При этом

химиотаргетная терапия зачастую сопровождается увеличением уровня нежелательных явлений. Так, в исследовании Hasegawa S. [16] при проведении 6 курсов mFOLFOX 6 + цетуксимаб было зафиксировано повышение токсичности ≥ III степени, включая нейтропению (55%), лейкопению (20%), потерю аппетита (12,5%) и кожную сыпь (7,5%). По данным Fernandez-Martos C. [18], в исследовании GEMCAD 1601 в результате применения 6 курсов mFOLFOX

Таблица 4. Результаты хирургического лечения
Table 4. Surgery outcomes

Параметры	Больные РПК N = 22
Продолжительность оперативного вмешательства, мин.	80 (54–122)
Объем кровопотери, мл	165 (50–305)
Послеоперационный койко-день, дни	6 (4–9)
Вид оперативного вмешательства разгрузочная колостома передняя резекция прямой кишки превентивная колостома	7 (31,8) 22 (100) 15 (68,2)
Оперативный доступ лапаротомный лапароскопический	3 (13,6) 19 (86,4)
Объем оперативного вмешательства стандартный комбинированный	21 (95,5) 1 (4,5)
Радикальность оперативного вмешательства R0 R1 R2	22 (100) 0 0
Осложнения по классификации Clavien-Dindo Количество больных с осложнениями I степень IIIa степень	3 (13,6) 2 (9,1) 1 (4,5)

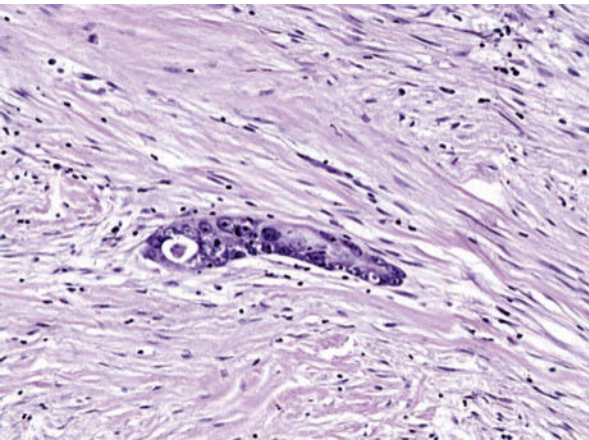


Рисунок 2. Микрофото. Лечебный патоморфоз опухоли TRG2 по Mandard A.M. Единичные опухолевые железы в массивной фиброзной строме. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×200.

Figure 2. Microphoto. Therapeutic pathomorphosis of tumor TRG 2 according to Mandard. Solitary tumors glands in massive fibrous stroma. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×200.

Таблица 5. Лечебный патоморфоз опухоли, абс. ч. (%)
Table 5. Pathologic tumor response, abs. n (%)

TRG	Больные РПК N = 22
1 степень (TRG 1)	3 (13,6)
2 степень (TRG 2)	4 (18,2)
3 степень (TRG 3)	5 (22,7)
4 степень (TRG 4)	10 (45,5)
5 степень (TRG 5)	0

6 + панитумумаб токсичность III-IV степени достигла 54%.

В нашем исследовании завершенность предоперационной химиотаргетной терапии составила 90,9%, у 9,1% больных потребовалось снижение доз химио- и таргетных препаратов на 15%. Нежелательные явления химиотаргетной терапии были подтверждены у 45,4% больных, при этом токсичность III степени не превышала 13,6%, включая нейтропению и кожную сыпь — 9,1% и 4,5%, соответственно. Полученные нами результаты свидетельствуют о приемлемом профиле токсичности, удовлетворительной переносимости и безопасности комбинации mFOLFOX 6 + цетуксимаб, применяемой у больных РПК II-III стадии на предоперационном этапе. В большинстве случаев нежелательные явления соответствовали I-II степени (31,9%), носили кратковременный и нестойкий характер, разрешались путем проведения медикаментозной симптоматической терапии.

По данным литературы [15–18], клинко-рентгенологический эффект предоперационной химиотаргетной терапии варьирует от 50% до 88%, при этом полный регресс опухоли составляет 0–2%, а частичный регресс достигает 82,5%–86%. В нашем исследовании объективный ответ опухоли находился на уровне 77,3%, в том числе полный регресс был зафиксирован у 9,1% больных и частичный регресс — у 68,2% больных, что в целом согласуется с общемировыми показателями.

В результате выраженного клинко-рентгенологического ответа опухоли на предоперационную химиотаргетную терапию частота выполнения радикальных оперативных вмешательств у больных местнораспространенным РПК повышается до 100%, что подтверждается нашими и литературными данными [15–18]. Вместе с тем при анализе течения послеоперационного периода были выявлены некоторые отличия. Так, в исследовании Hasegawa S. [16] послеоперационные осложнения в основном соответствовали $\geq$ II и $\geq$ IIIa степени — 20% и 10%, соответственно, при этом несостоятельность анастомоза отмечена у 10% больных (в ряде случаев потребовалось повторное оперативное вмешательство — IIIb степень). По данным Toritani K. [17], послеоперационные осложнения были представлены следующим образом: I степень — 14%, II и IIIa степени — по 22% и IIIb степень — 2%, несостоятельность анастомоза установлена у 6% больных (во всех случаях была разрешена консервативно — IIIa степень). В исследовании GEMCAD 1601 [18] послеоперационные осложнения III-IV степени составили 19%, из них IIIb степень — 2,9%. По данным нашего исследования, послеоперационные осложнения развились у 13,6% больных, включая I и IIIa степени — 9,1%

и 4,5%, соответственно; при этом несостоятельность анастомоза не превышала 4,5%. Полученные нами различия по уровню и степени тяжести развившихся послеоперационных осложнений относительно представленных исследований [16,17] отчасти могут быть обусловлены большим объемом и травматичностью выполненных в них оперативных вмешательств, таких как брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (10–20%), комбинированные резекции (10–14%) и экзентерация органов малого таза (2%). Частота полных патоморфологических ответов опухоли является суррогатным показателем эффективности предоперационного лечения. По данным разных авторов [15–18], у больных местнораспространенным РПК при проведении химиотерапии по схеме mFOLFOX 6 в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом или панитумумабом полный патоморфологический ответ колебался в широком диапазоне — от 8% до 32,3%, а хороший ответ (Mandard, TRG 1-2) достиг 52,9%. В нашем исследовании при оценке лечебного патоморфоза были получены схожие результаты: полный патоморфологический ответ опухоли зафиксирован у 13,6% больных, а хороший ответ (Mandard, TRG 1-2) отмечен у 31,8% больных.

Таким образом, в настоящее время стратегия комбинированной терапии РПК развивается по пути интенсификации противоопухолевого лекарственного лечения на предоперационном этапе с отказом от лучевой терапии и применяется в основном при поражении верхне- и среднеампулярного отдела прямой кишки и неблагоприятных факторах прогноза, таких как распространенность опухолевого процесса cT3–4 или N+, вовлечение циркулярной границы резекции (CRM+) и наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI+). Наиболее часто это реализуется в виде повышения числа курсов предоперационной химиотерапии с использованием двух- или трехкомпонентных схем, а так же сочетания химио- и таргетной терапии в зависимости от генетического профиля опухоли. На основании обобщенных данных [15–18] и собственного опыта было показано, что применение предоперационной химиотаргетной терапии mFOLFOX 6 + цетуксимаб является эффективным и безопасным, и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты по показателям 3- и 5-летней выживаемости больных [15,17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание предоперационной химио- и таргетной терапии является перспективным направлением в лечении местнораспространенного РПК. Проведение химиотаргетной терапии mFOLFOX 6 + цетуксимаб

в рамках комбинированного лечения у больных с диким типом гена *KRAS* оказывает значительное повреждающее действие на опухоль, что подтверждается клинико-рентгенологическими и патоморфологическими методами исследования. Вместе с тем, предоперационная химиотаргетная терапия по данной схеме характеризуется высокой завершенностью лечения. Частота и степень выраженности развившихся нежелательных явлений в результате химиотаргетной терапии расцениваются как удовлетворительные и не влияющие на течение интра- и послеоперационного периода. Непосредственные результаты применения предоперационной химиотаргетной терапии при РПК II–III стадии по критериям эффективности и переносимости признаются многообещающими. Для анализа 2-летней безрецидивной и общей выживаемости больных исследование продолжается.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Добродеев А.Ю., Тарасова А.С.*

Сбор и обработка материалов: *Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Пономарева А.А.*

Написание текста: *Добродеев А.Ю.*

Статистическая обработка: *Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А.*

Редактирование: *Афанасьев С.Г., Юнусова Н.В., Ларионова И.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Study conception and design: *Alexey Yu. Dobrodeev, Anna S. Tarasova*

Data collection and analysis: *Anna S. Tarasova, Dmitry N. Kostromitsky, Anastasia A. Ponomareva*

Writing of the manuscript: *Alexey Yu. Dobrodeev*

Statistical analysis: *Natalia N. Babyskhina, Tatyana A. Dronova*

Editing of the manuscript: *Sergey G. Afanasiev, Natalia V. Yunusova, Irina V. Larionova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Добродеев Алексей Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0002-2748-0644.

Тарасова Анна Сергеевна — к.м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0001-6247-3434

Афанасьев Сергей Геннадьевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0002-4701-0375

Костромицкий Дмитрий Николаевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0001-5691-2349

Пономарева Анастасия Алексеевна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0003-2060-4840

Бабышкина Наталия Николаевна — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0562-3878

Дронова Татьяна Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0003-3009-2404

Ларионова Ирина Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID 0000-0001-5758-7330

Юнусова Наталья Валерьевна — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0003-4595-4177

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Aleksey Yu. Dobrodeev — 0000-0002-2748-0644

Anna S. Tarasova — 0000-0001-6247-3434

Sergey G. Afanasyev — 0000-0002-4701-0375
 Dmitry N. Kostromitsky — 0000-0001-5691-2349
 Anastasia A. Ponomareva — 0000-0003-2060-4840
 Natalia N. Babushkina — 0000-0002-0562-3878

Tatyana A. Dronova — 0000-0003-3009-2404
 Irina V. Larionova — 0000-0001-5758-7330
 Natalia V. Yunusova — 0000-0003-4595-4177

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., и соавт. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276 с. / Kaprin A.D., et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution. 2024; 276 p. (In Russ.).
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](#)
- Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., и соавт. Неоадьювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза. *Современная Онкология*. 2022;24(3):389–398. doi: [10.26442/18151434.2022.3.201806](#) / Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Belokhvostova A.S., et al. Neoadjuvant chemotherapy for treatment patients with rectal cancer with adverse prognostic factors: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):389–398. (In Russ.). doi: [10.26442/18151434.2022.3.201806](#)
- Федянин М.Ю., Трякин А.А. Неоадьювантная терапия при местнораспространенном раке прямой кишки. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(1):36–45. doi: [10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45](#) / Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(2):36–45. (In Russ.). doi: [10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45](#)
- Wolff HA, Conradi LC, Beissbarth T, et al. German Rectal Cancer Study Group. Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial. *Radiother Oncol*. 2013 Jul;108(1):48–54. doi: [10.1016/j.radonc.2013.05.009](#)
- Downing A, Glaser AW, Finan PJ, et al. Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life After Curative Treatment for Rectal Cancer: A Population-Level Study in England. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Apr 1;103(5):1132–1142. doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.12.005](#)
- Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3223–3233. doi: [10.1200/JCO.18.02309](#)
- Liang Z, Zhang Z, Wu D, et al. Effects of Preoperative Radiotherapy on Long-Term Bowel Function in Patients With Rectal Cancer Treated With Anterior Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2022 Jan-Dec;21:15330338221105156. doi: [10.1177/15330338221105156](#)
- Weng S, Zhong C, Sun W, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer: less is more. *Med Comm*. 2023 Dec 7;4(6):e443. doi: [10.1002/mco2.443](#)
- Altomare NJ, Mulcahy MF. Evolution of therapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2024 Jan;129(1):78–84. doi: [10.1002/jso.27531](#)
- Bahadoer R, Dijkstra A, Ettent B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29–42. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](#)
- Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):322–334. doi: [10.1056/NEJMoa2303269](#)
- 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 Oct;19(10):1042–3. doi: [10.1634/theoncologist.2014-0233](#)
- Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):513–8. doi: [10.1200/JCO.2013.51.7904](#)
- Aoyama R, Hida K, Hasegawa S, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy with molecularly targeted agents for locally advanced rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2023 Mar;28(3):392–399. doi: [10.1007/s10147-023-02291-4](#)
- Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A Multicenter Phase 2 Study on the Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Without Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Nov;24(12):3587–3595. doi: [10.1245/s10434-017-5967-3](#)
- Toritani K, Watanabe J, Suwa Y, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOX6 plus panitumumab without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Dec;35(12):2197–2204. doi: [10.1007/s00384-020-03693-w](#)
- Fernandez-Martos C, Pericay C, Maurel J, et al. Phase II trial of neoadjuvant mFOLFOX 6 with panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:15_suppl.3512. doi: [10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3512](#)