

Д.В. Кузьмичев¹, З.З. Мамедли¹, М.В. Черных², А.А. Трякин³,
А.В. Польшовский¹, В.А. Алиев¹, Н.А. Козлов⁴, А.А. Анискин¹

КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ CapOx ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹Отделение колопроктологии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ, Москва

²Отделение радиационной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ, Москва

³Отделение химиотерапевтическое №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ, Москва.

⁴Отделение патологической анатомии опухолей человека НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Дмитрий Владимирович Кузьмичев, e-mail: doc.kuzmichev@gmail.com

РЕФЕРАТ:

Цель: Рассмотрение отдаленных трехлетних результатов комбинированного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки с использованием предоперационной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии.

Материал и методы: В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса T_{3(CRM+)-4}N₀₋₂M₀, локализацией опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки. В исследуемой группе проводилась предоперационная традиционная пролонгированная химиолучевая терапия на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки и четыре курса консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx, в контрольной группе проводилась аналогичная химиолучевая терапия без консолидирующей химиотерапии. Исследуемая группа составила 105 пациентов, и контрольная группа составила 99 пациентов. Медиана наблюдения составила 42,4 месяца.

Результаты: Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 201 (98,5 %) пациентам. Прогрессирование заболевания после неoadъювантного этапа не выявлено ни у одного пациента. Полный патоморфологический ответ в опухоли зарегистрирован у 29 (15,1 %) пациентов, а полный клинический ответ – у 12 (6 %) пациентов. В исследуемой и контрольной группах данные показатели составили (20 % против 10,3 %, p=0,04) и (9,5 % против 2 %, p=0,01) соответственно. Местные рецидивы в исследовании зарегистрированы у 18 (8,8 %) пациентов, а отдаленные метастазы у 53 (26 %) пациентов. В исследуемой и контрольной группах местный рецидив и отдаленные метастазы развились у 4,8 % против 13,1 % (p=0,03) и 20 % против 32,3 % (p=0,04) соответственно. Общая трехлетняя выживаемость у больных в исследуемой группе составила 92,9 %, в контрольной группе – 79,7 % (ОР 0,2, 95 % ДИ 0,03–0,24, p=0,01). Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в исследуемой группе составила 75,5 %, а в контрольной группе – 59,6 % (ОР 0,2, 95 % ДИ 0,05–0,32, p=0,01).

Заключение: На сегодняшний день стратегия комбинированного неoadъювантного лечения кажется наиболее многообещающей. С высокой долей вероятности данный подход в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки может стать новым стандартом терапии с подобным алгоритмом лечения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, консолидирующая химиотерапия, неoadъювантная химиолучевая терапия, патоморфоз

Для цитирования: Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Черных М.В., Трякин А.А., Польшовский А.В., Алиев В.А., Козлов Н.А., Анискин А.А. Консолидирующая химиотерапия в режиме CapOx после химиолучевой терапии улучшает выживаемость пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 59–63. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-59-63

D.V. Kuzmichev¹, Z.Z. Mamedli¹, M.V. Chernih², A.A. Tryakin³,
A.V. Polinovskiy¹, V.A. Aliev¹, N.A. Kozlov⁴, A.A. Aniskin¹

Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Consolidation Chemotherapy Improves the Survival of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

¹Department of Coloproctology of RCRC N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Department of Radiation Oncology of RCRC N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³Department of Chemotherapy of RCRC N.N. Blokhin, Moscow, Russia

⁴Department of Pathological anatomy of human tumors of RCRC N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Contact person: Dmitriy Vladimirovich Kuzmichev, e-mail: veritas_dk@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Consideration of the long-term three-year results of combined treatment of patients with locally advanced rectal cancer using preoperative chemoradiotherapy and consolidating chemotherapy.

Material and methods: Patients aged >18 with histologically verified MRI-staged low and medium T_{3(CRM+)-4}N₀₋₂M₀ rectal cancer were included. In the study group patients received neoadjuvant chemoradiotherapy 52–56 Gy in 2 Gy fractions with capecitabine 850 mg/m² per os two times a day and followed by 4 cycles in CapOx regimen. In the control group, similar chemoradiotherapy was performed without consolidating chemotherapy. The study group consisted of 105 patients, and the control group consisted of 99 patients. The median follow-up was 42.4 months.

Results: The full planned course of preoperative treatment was carried out in 201 (98.5 %) patients. Progression of the disease after the neoadjuvant therapy was not detected in any patient. A complete pathological response in the tumor was registered in 29 (15.1 %) patients, and a complete clinical response in 12 (6 %) patients. In the study and control groups, these indicators were (20 % vs. 10.3 %, $p=0.04$) and (9.5 % vs. 2 %, $p=0.01$), respectively. Local relapses in the study were registered in 18 (8.8 %) patients, and distant metastases in 53 (26 %) patients. In the study and control groups, local relapse and distant metastases developed in 4.8 % vs. 13.1 % ($p=0.03$) and 20 % vs. 32.3 % ($p=0.04$), respectively. The overall three-year survival rate in patients in the study group was 92.9 %, in the control group 79.7 % (HR 0.2, 95 % CI 0.03–0.24, $p=0.01$). Three-year relapse-free survival in patients in the study group was 75.5 %, and in the control group 59.6 % (HR 0.2, 95 % CI 0.05–0.32, $p=0.01$).

Conclusion: Up to date, the strategy of combined neoadjuvant treatment seems to be the most promising. With a high degree of probability, this approach in the treatment of patients with locally advanced rectal cancer may become a new standard of therapy with a similar treatment algorithm.

Keywords: *locally advanced rectal cancer; consolidating chemotherapy; neoadjuvant chemoradiotherapy; pathomorphosis*

For citation: Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Chernih MV, Tryakin AA, Polinovskiy AV, Aliev VA, Kozlov NA, Aniskin AA. Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Consolidation Chemotherapy Improves the Survival of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(5):59–63. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-59-63

Введение

Проблема лечения местнораспространенного рака прямой кишки остается одной из самых актуальных и сложных в современной клинической онкологии. Основной причиной этого является неуклонный рост заболеваемости [1].

Текущее лечение пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки состоит из неoadъювантной химиолучевой терапии на основе фторпиримидинов (ХЛТ) с последующим полным мезоректальным иссечением (ТМЕ) и адъювантной химиотерапией [2]. Хотя эта тримодальная терапия обеспечивает превосходный локальный контроль опухоли, выживаемость остается на низком уровне [3, 4].

Значимыми причинами низкой выживаемости являются: высокая частота отдаленных метастазов (30,8 %), которая намного превышает частоту местных рецидивов и низкий показатель соблюдения больными сроков и режима адъювантной химиотерапии (43–70 %) [5–7].

Необходимость оптимизации лечения местнораспространенного рака прямой кишки привела к проведению системной химиотерапии в неoadъювантный период. В результате родилась концепция комбинированной неoadъювантной терапии, характеризующаяся последовательным использованием в неoadъювантном периоде химиолучевой терапии и системной химиотерапии.

В литературе появляется все больше работ, посвященных данному подходу лечения, который демонстрирует оптимистичные непосредственные и отдаленные результаты. Следует отметить, что исследования, представляющие отдаленные результаты лечения, весьма немногочисленны [8].

В данной работе представлены отдаленные результаты собственного опыта лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с использованием неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии и четырех курсов консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективно собранных данных. В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T_{3(CRM+)-4}N_{0-2}M_0$, локализацией опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе. Для определения стадии опухолевого процесса использовали МРТ и КТ. Пациенты с ранее проведенной лучевой терапией на область малого таза, синдромом полипоза, воспалительным заболеванием кишечника, рецидивирующим раком прямой кишки,

метастатическим заболеванием, другими первичными опухолями в течение предыдущих 5 лет, серьезными сердечными и неврологическими заболеваниями, дисфункцией почек, печени или костного мозга не включались в исследование.

Лечение в исследуемой группе осуществлялось следующим образом: сочетали неoadъювантную дистанционную химиолучевую терапию в дозе 52–56 изоГр на фоне приема капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки ежедневно и четыре дополнительных неoadъювантных последовательных курса химиотерапии в режиме CapOx (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² внутривенно капельно в первый день и капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 ч, в течение 14 дней) в периоде ожидания хирургического лечения.

В контрольной группе в периоде между окончанием химиолучевой терапии и операционным вмешательством химиотерапия не проводилась.

Комплексную оценку ответа опухоли проводили через 12 нед после завершения облучения, в том числе проводилось и полное физикальное обследование: тестирование уровня маркеров РЭА и СА 199, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, МРТ органов малого таза. Регрессию опухоли после хирургического лечения оценивали по классификации Dworak [9].

Статистические методы

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Cox's F-Test, Chi-square, а также Peto & Peto Wilcoxon Test при малых выборках. Во всех случаях применялся 95 % доверительный интервал и двусторонний p . Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$ (по Log-Rank Test statistic). Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по Log-Rank Test.

Материал и методы

В анализ включено 204 пациента с местнораспространенным раком прямой кишки, пролеченных в отделении колопроктологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ за период с 2015 по 2020 гг. Пациенты были распределены на две группы. Первая группа – исследуемая, составила 105 пациентов, которым проведена предоперационная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией; вторая группа – контрольная, составила 99 пациентов, которым проведена ХЛТ без консолидирующей химиотерапии. Медиана наблюдения составила 42,4 мес.

Подробная информация о поле, возрасте, локализации опухоли, клинической стадии заболевания и лечению представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов
Patient and treatment characteristics**

| Общая характеристика пациентов (n=204) | Исследуемая группа (n) | Контрольная группа (n) |
|---|------------------------|------------------------|
| Медиана возраста | 58 (40–79) | 61 (40–79) |
| Жен/муж (%) | 36/69 (34,3/65,7) | 44/55 (44,4/55,6) |
| Медиана нижнего полюса опухоли (см) | 5 (1–10) | 5 (1–10) |
| Клиническая стадия опухолевого процесса mTNM | | |
| T ₃ N ₀ M ₀ (%) | 25 (23,8) | 18 (18,1) |
| T ₃ N ₁ M ₀ (%)* | 12 (11,4) | 9 (9,1) |
| T ₃ N ₂ M ₀ (%)* | 9 (8,6) | 8 (8,1) |
| T ₄ N ₀ M ₀ (%) | 26 (24,8) | 29 (29,3) |
| T ₄ N ₁ M ₀ (%) | 19 (18,1) | 18 (18,1) |
| T ₄ N ₂ M ₀ (%) | 14 (13,3) | 17 (17,2) |
| нАХТ в полном объеме (%) | 102 (97,1) | – |
| Пациенты получившие АХТ (%) | 50 (47,6) | 54 (54,5) |
| ЛТ в полном объеме (%) | 105 (100) | 99 (100) |
| Хирургическое лечение (%) | 95 (90,5) | 97 (98) |

Примечание: * У всех пациентов с T₃ глубиной инвазии был CRM+

Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 201 (98,5 %) пациенту. Неoadьювантная химиотерапия в полном объеме выполнена у 102 (97,1 %) пациентов. Предоперационная лучевая терапия в полном объеме проведена 204 (100 %) больным. Прогрессирование заболевания после неoadьювантного этапа не выявлено ни у одного пациента. Адьювантная химиотерапия проведена в исследуемой и контрольной группе у 50 (47,6 %) и 54 (54,5 %) соответственно. Хирургическое лечение выполнено 192 пациентам (94,1 %): в исследуемой группе – 95 (90,5 %) пациентам, в контрольной группе – 97 (98 %) пациентам.

Результаты лечения

Полный патоморфологический ответ в опухоли зарегистрирован у 29 (15,1 %) пациентов, а полный клинический ответ у 12 (6 %) пациентов. В исследуемой и контрольной группах данные показатели составили (20 % против 10,3 %, p=0,04) и (9,5 % против 2 %, p=0,01) соответственно.

Подробная информация о результатах лечения представлена в табл. 2.

Местные рецидивы в исследовании зарегистрированы у 18 (8,8 %) пациентов, а отдаленные метастазы у 53 (26 %) пациентов. В исследуемой и контрольной группах местный рецидив и отдаленные метастазы развились у 4,8 % против 13,1 % (p=0,03) и 20 % против 32,3 % (p=0,04) соответственно.

Выживаемость

Анализ выживаемости в изучаемых группах больных является основным компонентом оценки достоинств и отрицательных сторон избранного метода лечения. Общая трехлетняя выживаемость в исследуемой и контрольной группах больных представлена на рис. 1.

Таблица 2

**Результаты лечения
Treatment results**

| Результаты лечения (n=204) | Исследуемая группа (n) | Контрольная группа (n) |
|--|------------------------|------------------------|
| Лечебный патоморфоз (кл. Dworak) | | |
| IV стадия | 19/95 (20) | 10/97 (10,3) |
| III стадия | 35/95 (36,8) | 23/97 (23,7) |
| II стадия | 28/95 (29,5) | 39/97 (40,2) |
| I стадия | 12/95 (12,6) | 18/97 (18,5) |
| 0 стадия | 1/95 (1,1) | 7/97 (7,2) |
| Полный клинический ответ | 10/105 (9,5) | 2/99 (2) |
| Полный ответ опухоли | 29/105 (27,6) | 12/99 (12,1) |
| Стадия опухолевого процесса | | |
| T ₀ N ₀ M ₀ | 19/95 (20) | 10/97 (10,3) |
| T ₁ N ₀ M ₀ | 2/95 (2,1) | 1/97 (1) |
| T ₂ N ₀ M ₀ | 14/95 (14,7) | 19/97 (19,6) |
| T ₃ N ₀ M ₀ | 11/95 (11,6) | 14/97 (14,4) |
| T ₄ N ₀ M ₀ | 3/95 (3,2) | 13/97 (13,4) |
| T ₀ N ₁ M ₀ | 1/95 (1) | – |
| T ₂ N ₁ M ₀ | 9/95 (9,5) | 4/97 (4,1) |
| T ₃ N ₁ M ₀ | 16/95 (16,8) | 14/97 (14,4) |
| T ₄ N ₁ M ₀ | 4/95 (4,2) | 5/97 (5,1) |
| T ₂ N ₂ M ₀ | 4/95 (4,2) | – |
| T ₃ N ₂ M ₀ | 7/95 (7,4) | 6/97 (6,2) |
| T ₄ N ₂ M ₀ | 5/95 (5,3) | 11/97 (11,3) |
| Местные рецидивы | 5/105 (4,8) | 13/99 (13,1) |
| Отдаленные метастазы | 21/105 (20) | 32/99 (32,3) |

Примечание: IV стадия – полный лечебный патоморфоз, III стадия – выраженный лечебный патоморфоз, I–II стадия – умеренный и слабый патоморфоз

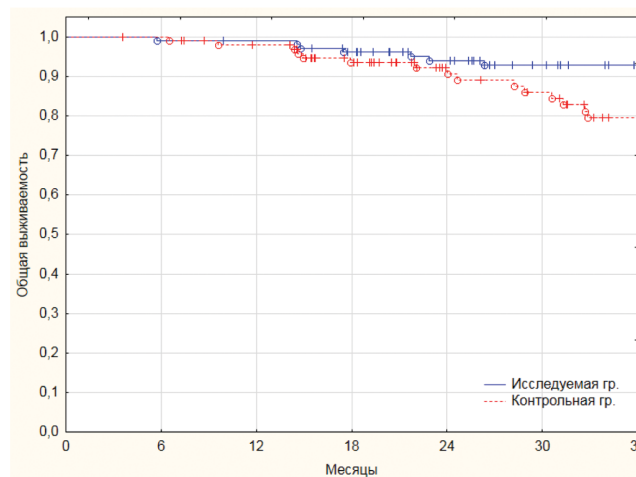


Рис. 1. Общая трехлетняя выживаемость в исследуемой и контрольной группах
Fig.1. 3-year overall survival in treatment groups

Общая трехлетняя выживаемость у больных в исследуемой группе составила 92,9 %, тогда как у пациентов в контрольной группе данный показатель составил 79,7 %. Преимущество по показателю общей трехлетней выживаемости между пациентами исследуемой и контрольной группами лечения превышает 13 % и носит достоверный характер различий (OR 0,2, 95 % ДИ 0,03–0,24, p=0,01).

Трехлетняя безрецидивная выживаемость (БВ) в исследуемой и контрольной группах больных представлена на рис. 2.

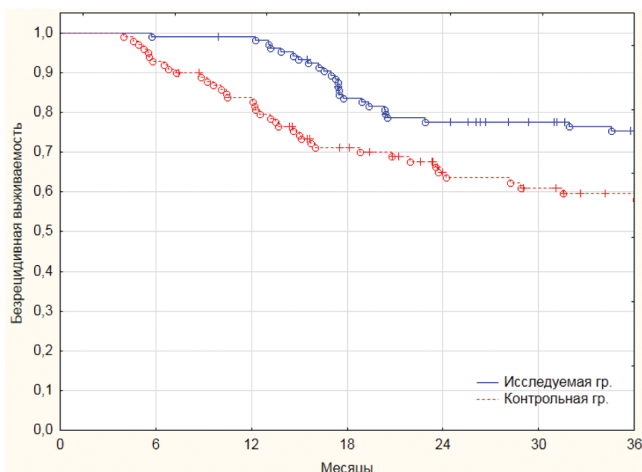


Рис. 2. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой и контрольной группах

Fig.2. 3-year disease-free survival in treatment groups

Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в исследуемой группе составила 75,5 %, а в контрольной группе – 59,6 %. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество в показателях безрецидивной трехлетней выживаемости более 15 % (ОР 0,2, 95 % ДИ 0,05–0,32, $p=0,01$).

Скорректированная безрецидивная трехлетняя выживаемость в исследуемой и контрольной группах больных представлена на рис. 3.

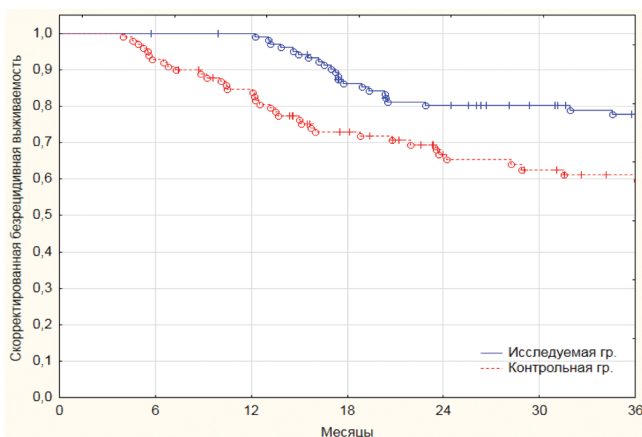


Рис. 3. Скорректированная трехлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой и контрольной группах

Fig.3. 3-year specific disease-free survival in treatment groups

Скорректированная безрецидивная трехлетняя выживаемость у пациентов в исследуемой группе составила 77,9 %, а в контрольной группе 61,3 % (ОР 0,2, 95 % ДИ 0,04–0,18, $p=0,004$).

Обсуждение

Всего в двух исследованиях сообщалось о долгосрочных результатах лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, получивших консолидирующую химиотерапию после традиционной ХЛТ. В одном ретроспективном исследовании сравнили данные для пациентов с клинической стадией рака прямой

кишки T₃, получавших стандартную неоадьювантную схему ХЛТ (50,4 Гр и два цикла инфузии фторурацила / лейковорина) и комбинированную неоадьювантную схему (54 Гр лучевой терапии и три цикла инфузии фторурацила / лейковорина, с данными для группы последующими тремя дополнительными циклами фторурацил / лейковорин) [10]. Исследование не обнаружило разницы в выживаемости без отдаленных метастазов между группой стандартного режима и группой расширенного режима. Следует отметить, что в исследовании не использовался оксалиплатин после ХЛТ, тогда как оксалиплатин в настоящее время обычно комбинируется с фторпиримидинами в неоадьювантных или адьювантных схемах химиотерапии местнораспространенного рака прямой кишки [11].

В другом многоцентровом нерандомизированном исследовании авторы оценили влияние консолидирующих курсов неоадьювантной химиотерапии на частоту достижения полного лечебного патоморфоза и безрецидивную выживаемость. Были изучены группы пациентов, которым проводили 0, 2, 4 и 6 курса консолидирующей химиотерапии после пролонгированного курса ХЛТ. Уровень полного лечебного патоморфоза с увеличением количества курсов консолидирующей химиотерапии прогрессивно увеличивался, составив при отсутствии консолидирующей ХТ 18 %, а при использовании 2 курсов – 25 %, 4 курсов – 30 % и 6 курсов – 38 %. Безрецидивная выживаемость в течение пяти лет наблюдения в группе пациентов, где отсутствовала консолидирующая химиотерапия, составила 50 %, что существенно ниже, чем при использовании 2 курсов консолидирующей химиотерапии, где выживаемость составила 81 %, 4 курсов – 86 % и 6 курсов – 76 %. Дополнительно в этом исследовании был проведен поданализ групп, в котором авторы пришли к выводу, что четыре курса консолидирующей химиотерапии по выживаемости достоверно не уступают более чем четырем курсам лечения [12].

В трех исследованиях сообщалось об исходах выживаемости у пациентов, получавших короткий курс лучевой терапии и консолидирующую химиотерапию при местнораспространенном раке прямой кишки. Myerson et al. обнаружили, что режим 5×5 Гр до 25 Гр с последующими четырьмя циклами FOLFOX привел к частоте pCR 25 % и безрецидивной выживаемости 87 % при медиане наблюдения 30 мес [13].

В другом исследовании, проведенном в том же учреждении, сравнивались результаты лечения пациентов, получавших комбинированную неоадьювантную терапию (5×5 Гр с последующими четырьмя циклами FOLFOX) с группой пациентов, получавших традиционную ХЛТ (45 Гр облучения с 5-фторурацилом или капецитабином) и адьювантную химиотерапию в режиме FOLFOX. Пациенты, которые прошли комбинированную неоадьювантную терапию и получили больше курсов химиотерапии, достигли более высоких показателей pCR (28 % против 16 %) и имели более высокий показатель 3-летней БВ (85 % против 68 %), чем в контрольной группе, где пациенты лечились с помощью ХЛТ. Хотя доза и фракционирование облучения были разными, эти исследования подтверждают идею о том, что проведение химиотерапии после облучения улучшает лечебный ответ опухоли и БВ [14].

В недавно завершенном исследовании польской группы пациенты с глубиной инвазии рака прямой кишки T₃ или T₄ были рандомизированы для предоперационного облучения 5×5 Гр с последующими тремя циклами FOLFOX – 4 или 50,4 Гр за 28 фракций по 1,8 Гр с одновременным введением оксалиплатина и

болюсным введением 5-фторурацила и фолиевой кислоты. Эти схемы были выбраны для обеспечения эквивалентного времени лечения и интервалов от начала лучевой терапии до операции. Доля пациентов с pCR была больше среди пациентов, получавших короткий курс лучевой терапии и консолидирующую химиотерапию, чем среди пациентов, получавших пролонгированную ХЛТ, но различия не достигли статистической значимости. Общая выживаемость была выше у пациентов, получавших короткий курс облучения и консолидирующую химиотерапию, тогда как совокупные показатели местных рецидивов, отдаленных метастазов и смерти от причин, не связанных с раком, через 3 года были одинаковыми у обеих групп. Следует отметить, что кумулятивная частота смерти пациентов с рецидивом опухоли была ниже в группе, получавшей короткий курс облучения и консолидирующую химиотерапию по сравнению с пролонгированным курсом ХЛТ (23 % против 31 %; $p = 0,049$). Причины этих различий были неясны, и авторы указали, что необходимо более длительное наблюдение, чтобы прояснить проблему [15].

Эффективность консолидирующей химиотерапии в отношении увеличения частоты полного лечебного патоморфоза представлена в одном рандомизированном немецком исследовании 2 фазы CAO/ARO/AIO-12 trial, где частота pCR составила (25 % против 17 %) и в одном не рандомизированном исследовании (25 % против 18 %) [16, 17].

В последнем опубликованном исследовании фазы III (RAPIDO), где было рандомизировано 920 пациентов на две группы: 5×5 Гр с последующей консолидирующей химиотерапией (6 циклов CAPOX или, альтернативно, 9 циклов FOLFOX4) или длительным курсом лучевой терапии (25–28×2–1,8 Гр) на фоне капецитабина и необязательной послеоперационной химиотерапией (8 циклов CAPOX или 12 циклов FOLFOX4), информация представлена только в виде реферата. Следует от-

метить, что все пациенты экспериментальной группы получили лучевую терапию 5×5 Гр, а 84 % всех пациентов получили предписанную химиотерапию. Комплаентность для химиотерапии в исследуемых группах составила 93 % и 58 %. Частота патологического полного ответа составила 27,7 % против 13,8 % ($p < 0,001$) в экспериментальной и стандартной группах соответственно. Отдаленные метастазы и местные рецидивы через три года в экспериментальной и референсной группах составили 19,8 % против 26,6 % ($p = 0,004$) и 8,7 % против 6,0 % ($p = 0,10$) соответственно [18].

Проведенное нами исследование также подтверждает предыдущие наблюдения о том, что pCR является важным предиктором выживаемости, а добавление неоадьювантной консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx после ХЛТ не только увеличивает частоту полного лечебного ответа в опухоли, снижает частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов, но также улучшает безрецидивную выживаемость. Следует отметить, что доля пациентов, получавших системную химиотерапию, была выше в исследуемой группе (97,1 %), чем в контрольной группе (54,5 %).

Преимущества нашего исследования состоят в том, что они включают проспективный набор пациентов с заранее определенными критериями включения и исключения, единообразную ХЛТ в двух группах лечения. Среди недостатков можно отметить отсутствие рандомизации, что не позволяет полностью исключить возможность смещения выбора между группами.

Заключение

На сегодняшний день стратегия комбинированного неоадьювантного лечения кажется наиболее многообещающей. С высокой долей вероятности данный подход в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки может стать новым стандартом терапии с подробным алгоритмом лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2019. 249 с. [Kaprin A.D. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2018 Godu (Zabolevayemost i Smertnost)* = Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2019 249 p.] (In Russ.).
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1731–1740.
- 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;27:5124–5130.
- Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial after a Median Follow-up of 11 Years. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:1926–1933.
- Breugnot A.J., van den Broek C.B.M., van Gijn W., et al. The Value of Adjuvant Chemotherapy in Rectal Cancer Patients after Preoperative Radiotherapy or Chemotherapy Followed by Tme-Surgery: The Proctor/Script Study. *Eur. J. Cancer.* 2013;49:S1.
- Cionini L., Sainato A., De Paoli A., et al. Final Results of Randomized Trial on Adjuvant Chemotherapy after Preoperative Chemoradiation in Rectal Cancer. *Radiat. Oncol.* 2010;96:S113-S114.
- Glynne-Jones R., Chau I. Neoadjuvant Therapy before Surgical Treatment. *EJC Suppl.* 2013;11:2:45–59.
- Roeder F., Meldolesi E., Gerum S., Valentini V., Rödel C. Recent Advances in Chemo- Radiation Therapy for Rectal Cancer: a Comprehensive Review. *Radiat. Oncol.* 2020;15:1:262.
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological Features of Rectal Cancer after Preoperative Radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis.* 1997;12:1:19-23.
- São Julião G.P., Habr-Gama A., Vailati B.B., et al. Is Neoadjuvant Chemoradiation with Dose-Escalation and Consolidation Chemotherapy Sufficient to Increase Surgery-Free and Distant Metastases-Free Survival in Baseline cT3 Rectal Cancer? *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018;44:93–99.
- Ludmir E.B., Palta M., Willett C.G., Czito B.G. Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: an Emerging Option. *Cancer.* 2017;123:1497–1506.
- Marco M.R., Zhou L., Patil S., Marcet J.E., Varma M.G., Oommen S., et al. Consolidation mFOLFOX6 Chemotherapy after Chemoradiotherapy Improves Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *Dis. Colon Rectum.* 2018;61:10:1146–1155.
- Myerson R.J., Tan B., Hunt S., et al. Five Fractions of Radiation Therapy Followed by 4 Cycles of FOLFOX Chemotherapy as Preoperative Treatment for Rectal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88:829–836.
- Markovina S., Youssef F., Roy A., et al. Improved Metastasis- and Disease-Free Survival with Preoperative Sequential Short-Course Radiation Therapy and FOLFOX Chemotherapy for Rectal Cancer Compared with Neoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy: Results of a Matched Pair Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99:417–426.
- Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A., et al. Polish Colorectal Study Group. Long-Course Oxaliplatin-Based Preoperative Chemoradiation Versus 5 × 5 Gy and Consolidation Chemotherapy for cT4 or Fixed cT3 Rectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *Ann. Oncol.* 2016;27:834–842.
- Fokas E. 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.* 2019;37:34:3212–3222.
- Garcia-Aguilar J., Smith D.D., Avila K., et al. Optimal Timing of Surgery after Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer: Preliminary Results of a Multicenter, Nonrandomized Phase II Prospective Trial. *Ann. Surg.* 2011;254:97-102.
- Hospers G., Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., et al. Short Course Radiotherapy Followed by Chemotherapy before TME in Locally Advanced Rectal Cancer: the Randomized RAPIDO Trial (Abstract). *J. Clin. Oncol.* 2020;38:4006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.06.2022. Принята к публикации: 25.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.06.2022. Accepted for publication: 25.08.2022.