

## Адьювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин [fedianinmi@mail.ru](mailto:fedianinmi@mail.ru)

Сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения является основой лечебной тактики у больных раком прямой кишки начиная со стадии cT3 или cN+. Внедрение в клинику данного подхода значительно снизило частоту рецидивов болезни и привело к улучшению общей выживаемости только при условии выполнения радикального хирургического лечения. Прогрессирование заболевания у большинства больных раком прямой кишки реализуется через отдаленное метастазирование, что диктует необходимость совершенствования системной терапии. Однако к настоящему времени не было доказательной базы эффективности назначения адьювантной химиотерапии (АХТ) после предоперационного химиолучевого лечения больных раком прямой кишки. Настоящий обзор литературы посвящен анализу результатов проспективных и ретроспективных исследований, пытавшихся ответить на вопрос об эффективности АХТ у больных раком прямой кишки после проведенного предоперационного лечения.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, химиолучевая терапия, адьювантная химиотерапия

### Adjuvant chemotherapy after rectal cancer chemoradiotherapy

M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tyulandin

Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Combination of surgical treatment and neoadjuvant chemoradiotherapy is the main treatment tactics for cT3 or cN+ rectal cancer patients. Integration of chemoradiotherapy in clinical practice reduced recurrence rate but had impact on overall survival only in patients with R0 resection. Disease progression in most rectal cancer patients occurs mainly by distant metastases development, which dictates the necessity of systemic treatment improvement. Yet till today there was no clinical evidence to support adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer patients. This review article focuses on prospective and retrospective data on adjuvant chemotherapy efficacy in rectal cancer patients, who received previous chemoradiation.

**Key words:** rectal cancer, chemoradiotherapy, adjuvant chemotherapy

### Введение

Сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения является основой лечебной тактики у больных раком прямой кишки начиная со стадии cT3 или cN+. В настоящее время комбинация предоперационной химиолучевой терапии с фторпиримидинами и хирургического лечения позволяет добиться полного лечебного патоморфоза у 8–25 % больных, а также значительно уменьшить частоту рецидивов, однако влияние на общую выживаемость (ОВ) отмечается только в группе пациентов, которым выполняются R0-резекции [1–3]. Все это привело к тому, что прогрессирование заболевания у большинства пациентов реализуется через отдаленное метастазирование, а это диктует необходимость совершенствования системной терапии. Внедрение новых химиопрепаратов в схемы предоперационной химиолучевой терапии и изменение режима лучевого воздействия не привели к значимому улучшению получаемых результатов или находятся на этапе исследований [1]. Альтернативным подходом повышения продолжительности жизни боль-

ных с местно-распространенным раком прямой кишки следует рассматривать введение адьювантной (послеоперационной) химиотерапии (АХТ). Теоретически последняя рассматривается как метод эрадикации микрометастазов и значительно повышает продолжительность жизни больных с III стадией рака ободочной кишки. Определению роли АХТ после проведенного химиолучевого лечения у больных раком прямой кишки и посвящен настоящий обзор.

### История вопроса

Первые наиболее значимые доказательства эффективности 5-фторурацила в АХТ у пациентов со II и III стадиями рака толстой кишки получены в 1988 г. в исследовании NSABP C-01 [4]. С целью усиления противоопухолевого действия 5-фторурацила было предложено его совместное применение с лейковорином (фолиевая кислота). И комбинация 5-фторурацила с лейковорином в начале 1990-х годов стала стандартом адьювантной терапии рака толстой кишки [5]. В 2004 г. были опубликованы результаты первого ран-

доминированного исследования III фазы по сравнению режима FOLFOX4 и инфузионного режима введения 5-фторурацила и лейковорина (схема de Gramont) у больных II–III стадией рака толстой кишки в адьювантном режиме (исследование MOSAIC). В исследовании было включено 2246 больных. Были достигнуты достоверные различия в показателях 3-летней выживаемости без признаков болезни (HR = 0,77;  $p = 0,002$ ). Добавление оксалиплатина снизило риск рецидива на 23 % [6]. В 2009 г. авторы обновили результаты исследования, показав, что 6-летняя ОВ была достоверно выше в группе с FOLFOX (ОР (отношение рисков) = 0,8;  $p = 0,03$ ) [7]. Подгрупповой анализ выявил статистически значимое улучшение выживаемости без признаков болезни и ОВ только у пациентов с III стадией болезни. В клинической практике назначение АХТ при раке ободочной кишки было экстраполировано на лечение больных раком прямой кишки.

#### Рандомизированные исследования III фазы

Метаанализ 21 рандомизированного исследования АХТ при раке прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что АХТ значимо (на 17 %) снижает риск прогрессирования у больных раком прямой кишки, которым не проводилось предоперационное лечение. Однако в последнее десятилетие все шире стала применяться предоперационная (химио)лучевая терапия. Роль АХТ после проведенного предоперационного лечения оставалась неопределенной: лишь в одном исследовании были группы для подобного сравнения [8]. Два рандомизированных исследования, основной целью которых было определение эффективности добавления АХТ при раке прямой кишки, были досрочно закрыты вследствие медленного набора больных (исследования National Cancer Gastrointestinal Intergroup E3201 и E5204).

Одним из наиболее цитируемых исследований по оценке роли предоперационной химиолучевой терапии и АХТ является исследование EORTC 22921. В исследовании было рандомизировано 1011 больных раком прямой кишки T3–4NлюбоеM0: в 1-й группе проводилась предоперационная лучевая терапия, во 2-й – предоперационная химиолучевая терапия, в 3-й – предоперационная лучевая терапия и АХТ и в 4-й – предоперационная химиолучевая терапия и АХТ. АХТ включала в себя 4 курса лечения препаратами лейковорин и 5-фторурацил. Было показано, что применение химиолучевой терапии значимо увеличивает число случаев лечебного патоморфоза и уменьшает частоту местных рецидивов, но не приводит к статистически значимому увеличению времени без прогрессирования и ОВ. Применение АХТ позволило незначимо увеличить 5-летнюю ОВ с 63,2 до 67,2 % ( $p = 0,12$ ; ОР = 0,85) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) с 52,2 до 58,2 % ( $p = 0,13$ ; ОР = 0,87) [9, 10]. В дальнейшем авторы провели дополнительный анализ роли АХТ

на данных 785 больных, у которых не развилось прогрессирование в процессе предоперационного лечения и кому была выполнена радикальная (R0) операция. Был выявлен некоторый дисбаланс в прогностических характеристиках – в группе с АХТ преобладали пациенты с метастазами в лимфатических узлах (урN+) и реже встречались пациенты со снижением показателя Т (урT0–2). Тем не менее статистически значимо проведение АХТ приводило к увеличению ВБП и ОВ в группах:

- со снижением стадии болезни после предоперационного лечения (урT0–2;  $p = 0,008$ ; ОР = 0,64; 5-летняя ВБП 65,6 % против 76,7 %);
- у пациентов, которым выполнялась передняя резекция прямой кишки, в сравнении с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки;
- у больных с опухолями, расположенными в средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки (> 5 см против < 5 см).

В группе больных, не ответивших на предоперационное лечение (урT3–4), АХТ была неэффективна.

Так как при низко расположенных опухолях чаще выполняется брюшно-промежностная экстирпация, авторы в дальнейшем анализе учитывали только признак расположения опухоли. Наибольший выигрыш от назначения АХТ отмечен у пациентов с опухолями, расположенными > 5 см от ануса, и с ответом на предоперационное лечение (урT0–2) (ОР = 0,45) [11]. И хотя в исследование были включены пациенты как с лучевой, так и с химиолучевой предоперационной терапией, авторы предполагали, что если опухоль чувствительна к лечению, то назначение АХТ приведет к улучшению выживаемости больных. При нечувствительных опухолях (с отсутствием лечебного патоморфоза и положительными краями резекции или наличием метастазов в лимфатических узлах по данным гистологического исследования) применение АХТ 5-фторурацилом и лейковорином неэффективно. Отметим, что в более ранней публикации авторы данного исследования показали, что проведение адьювантной терапии более эффективно в группе с предоперационной лучевой терапией, чем в группе с предоперационной химиолучевой терапией [12].

В 2014 г. в журнале Lancet были опубликованы обновленные данные исследования EORTC 22921 с медианой наблюдения 10 лет. Не подтвердились ранее доложенные находки об эффективности АХТ при снижении показателя Т (ОР = 0,89). Это, как считают авторы, связано с увеличением числа смертей, не связанных с раком прямой кишки [13]. Кроме этого, применялся субоптимальный режим АХТ – 4 курса по схеме 5-фторурацил + лейковорин, и только 43 % больных сумело закончить послеоперационное лечение. Более четверти больных не начало АХТ в связи с послеоперационными осложнениями, прогрессированием заболевания, невозможностью удаления первичной опухоли или в связи с отказом пациента [9].

К настоящему времени проведено еще 3 рандомизированных исследования по оценке роли 5-фторурацилсодержащей АХТ после предшествующей предоперационной лучевой или химиолучевой терапии. В исследовании итальянских авторов было рандомизировано 665 больных с местно-распространенным раком прямой кишки в группы с или без АХТ после проведенного предоперационного химиолучевого лечения. АХТ включала в себя 6 курсов лечения с применением препаратов лейковорина и 5-фторурацила. Только 55 % больных получили более половины запланированного послеоперационного лечения, а четверть больных так и не начала адьювантную терапию. Медиана наблюдения за больными составила 10 лет. Авторы показали отсутствие различий в 10-летней ОВ между группами сравнения (63,4 и 63 % с и без АХТ соответственно) [14].

В многоцентровое рандомизированное исследование PROCTOR/SCRIPT было включено 470 больных раком прямой кишки II или III стадии, 238 из которых проведена АХТ с включением 5-фторурацила и лейковорина или капецитабина, оставшиеся пациенты были оставлены под динамическим наблюдением. Предоперационное лечение включало химиолучевую терапию или короткий курс только лучевой терапии. И хотя показатели 5-летней ОВ не различались (75,9 и 74,4 % без и с АХТ соответственно), показатели 10-летней ОВ были практически на 10 % выше в группе с АХТ (55,8 и 65,1 %). Наилучшие показатели выживаемости от добавления АХТ были в группе с локализацией опухоли выше 10 см (ОР = 0,568;  $p = 0,045$ ) [15]. Отметим высокое, в сравнении с аналогичными исследованиями, число больных, завершивших адьювантное лечение, — 77,1 %. Однако исследование было досрочно завершено в связи с низкими темпами набора пациентов. Планировалось включить в исследование 840 больных. Таким образом, возможно, полученные тенденции к увеличению выживаемости при назначении АХТ при большем количестве больных реализовались бы в статистически значимые различия.

В целом, анализируя данные рандомизированных исследований, можно прийти к выводу, что одной из основных проблем, связанных с проведением АХТ, является низкий показатель соблюдения больными необходимой схемы послеоперационного лечения. Только 43–77 % завершают необходимое лечение. Также отмечено, что уменьшение длительности предоперационной лучевой терапии не приводит к улучшению соблюдения режима АХТ [16, 17]. Другой подход в виде интенсификации предоперационного лечения также ассоциирован со снижением соблюдения пациентами режима АХТ. Так, в исследовании CAO/ARO/A10-04 добавление оксалиплатина к химиолучевой терапии привело к тому, что относительная интенсивность дозового режима АХТ составила 44 %, тогда как в группе с 5-фторурацилом — 65 % [18]. Обсуждается подход

переноса системного (адьювантного) лечения на период до операции. В настоящее время одновременно идет несколько исследований, когда наряду с химиолучевым воздействием проводится несколько курсов химиотерапии (ХТ) с последующим оперативным лечением (например, исследования Rapido, Prospect, Prodigе 23, Copernicus, Bacchus, исследование Polish Colorectal Cancer Study Group).

Также необходимо отметить возможные различия между высоко и низко расположенными опухолями в прямой кишке, что, по-видимому, объясняет неодинаковый ответ на АХТ в ряде исследований [19].

#### *Роль оксалиплатина в адьювантной химиотерапии*

Оценка роли оксалиплатинсодержащей АХТ была проведена в рандомизированном исследовании CRONICLE. В исследование было включено 113 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, которым на первом этапе проводилась химиолучевая терапия с последующей рандомизацией в зависимости от послеоперационного лечения. Половина пациентов дальнейшего лечения не получала, тогда как остальным проводилось 6 курсов режимом XELOX (капецитабин и оксалиплатин). В исследование планировалось включить 800 больных, однако в связи с медленным набором исследование было досрочно завершено. Только 48 % больных удалось завершить послеоперационное лечение. Трехлетние показатели ВВП были достоверно выше в группе с АХТ: 78 и 71 %, ОР = 0,8. Трехлетние показатели ОВ практически не различались: 89 и 88 %, ОР = 1,1 [20]. Небольшое количество больных в исследовании и недостаточное время наблюдения не позволяют делать однозначные выводы об эффективности АХТ.

В южно-корейском исследовании II фазы 320 больных раком прямой кишки со II (ypT3–4/ypN0) стадией или III (любая ypT/ypN1–2) после предоперационного химиолучевого лечения были рандомизированы на 2 группы: 8 курсов АХТ по схеме FOLFOX или 8 курсов АХТ с режимом: лейковорин и 5-фторурацил. Двухлетняя ВВП в группе FOLFOX составила 89,7 против 78,1 % в группе лейковорин/фторурацил (ОР = 0,46;  $p = 0,002$ ). При этом эффект назначения режима FOLFOX сохранялся вне зависимости от стадии болезни [21].

В небольшом проспективном исследовании II фазы 41 больному раком прямой кишки T1–4N+M0 после предоперационной химиолучевой терапии и хирургического лечения проводилось 8 курсов адьювантного лечения по схеме FOLFOX. Только 44 % больных завершили все 8 курсов лечения. Но тем не менее только у 9 % больных развилось прогрессирование болезни [22].

Данные рассмотренных выше небольших исследований показывают возможную значимость назначения оксалиплатинсодержащих режимов ХТ в адьювантной терапии больных раком прямой кишки. Хотя требует-

ся проведение рандомизированных проверочных исследований.

Таким образом, низкое число больных, соблюдающих курс послеоперационного лечения, в исследовании EORTC, исследовании итальянских авторов и исследовании CRONICLE, не позволяет адекватно оценить роль послеоперационной ХТ. Другим возможным объяснением недостаточных различий в выживаемости являются сроки начала АХТ. В отличие от лечения рака ободочной кишки, где сразу после хирургического лечения начинается АХТ, при раке прямой кишки после 5–6 нед предоперационной химиолучевой терапии пройдет еще 6–8 нед до выполнения оперативного вмешательства и еще в среднем 1 мес до начала АХТ. Ряд авторов считают, что за это время опухолевые клетки приспособляются к химиотерапевтическому воздействию и повторное назначение только фторпиримидинов не дает положительного результата. Косвенно подтверждают это результаты ретроспективного исследования канадских авторов, в котором проанализированы данные 327 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, которым проводилось химиолучевое лечение с последующей АХТ. Было показано, что начало АХТ в сроки до 6 нед с момента операции ассоциировано с лучшими показателями выживаемости по сравнению с ее отсрочкой до 6–8 нед с момента операции [23].

#### **Клиническая практика**

Спорные результаты рандомизированных исследований нашли свое отражение и на страницах национальных рекомендаций. Так, руководство по противоопухолевому лечению США (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) рекомендует назначать АХТ после химиолучевой терапии, ориентируясь на данные распространения болезни до начала любого лечения [17]. В то же время в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) предлагается назначать адъювантное лечение при поражении метастазами лимфатических узлов по данным гистологического исследования (ypN+) [21].

В 2013 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования базы NCCN, включающей результаты лечения больных раком прямой кишки II–III стадий 8 крупных медицинских противораковых центров США. В анализ вошли данные 1193 больных, получавших предоперационное химиолучевое лечение. При этом 203 (17 %) из них не проводилась АХТ. Причиной отказа от ее проведения были возраст старше 75 лет, соматический статус ECOG  $\geq$  1. Также реже АХТ назначалась пациентам с полным лечебным патоморфозом и больным, которым требовалась повторная операция в связи с послеоперационными осложнениями. Сами химиотерапевты на 1-е место среди причин неназначения ХТ ставили значимую сопутствующую патологию [24].

#### **Дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии**

Применение дифференцированного подхода в назначении АХТ в зависимости от ответа опухоли на химиолучевую терапию в настоящее время рассматривается как приоритетное направление исследований. В качестве прогностических факторов выступают такие признаки, как: наличие метастазов в лимфатических узлах после проведенной химиолучевой терапии (ypN+), или степень лечебного патоморфоза, или уменьшение показателя Т (ypT).

#### **Адъювантная химиотерапия и показатель N**

В ретроспективном исследовании R. Fietkau et al. 95 больным с местно-распространенным раком прямой кишки проводилась химиолучевая терапия, в дальнейшем после операции 65 больным проводилась АХТ: 5-фторурацил  $\pm$  лейковорин. Единственным благоприятным фактором прогноза явилось отсутствие метастазов в лимфатических узлах по данным гистологического исследования (ypN0). Проведение АХТ как в этой группе, так и в группе ypN+ не приводило к улучшению результатов лечения [25]. Однако отметим небольшое число больных в исследовании и ретроспективный характер работы.

R. P. Kiran et al. провели ретроспективный анализ данных 128 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, которым проводилась химиолучевая терапия и в гистологическом заключении послеоперационного материала не были выявлены метастазы в лимфатических узлах (ypN0). Из них 58 больным была проведена АХТ. Исследователи отметили схожие показатели ВВП и ОВ в группах с и без АХТ [26]. Дальнейший подгрупповой анализ больных с ypN0, выполненный J. W. Huh et al., показал, что АХТ не приводит к увеличению выживаемости у пациентов и в группе ypT0–2N0. Эффективность адъювантной терапии при T3–4N0 авторами не приведена [27]. Несмотря на ретроспективный одноцентровый дизайн исследования, авторы делают вывод о возможности отказа от проведения АХТ у пациентов с полным лечебным патоморфозом и отсутствием метастазов в лимфатических узлах после химиолучевого лечения. Аналогичные выводы были получены при анализе результатов лечения 324 пациентов с ypN0 после химиолучевой терапии и хирургического лечения в исследовании A. Govindarajan et al. Применение АХТ не привело к увеличению 5-летней ВВП [28].

Тем не менее в ряде ретроспективных анализов показано преимущество АХТ в группе с ypN+. Так, в исследовании S. Y. Wu et al. из 110 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, получивших предоперационную химиолучевую терапию, 71 пациенту проводилась АХТ. Несмотря на более молодой возраст больных и превалирование показателя ypN+ в группе с адъювантным лечением, проведение после-

операционной ХТ было ассоциировано с более высокими показателями медианы продолжительности жизни: 72,6 против 36,4 мес в группе без адъювантного лечения [29].

В ретроспективной работе K.Y. You et al. проведен анализ результатов лечения 160 больных с местно-распространенным раком прямой кишки с урN0 после химиолучевой терапии и хирургического лечения. Для всех пациентов применение АХТ привело к увеличению 5-летней ОВ: 85,5 против 67,4 % ( $p = 0,052$ ). Отмечено, что в группе урT0–2N0 5-летние показатели ВБП и ОВ не различались между пациентами с и без АХТ (5-летняя ОВ 93,7 против 83,7 %;  $p = 0,4$ ). В группе с плохим ответом на предоперационное лечение (урT3–4N0) добавление АХТ было ассоциировано с более высокими показателями выживаемости в сравнении с наблюдением (5-летняя ОВ 81,1 против 49,3 %;  $p = 0,026$ ) [30].

При ретроспективном анализе опыта лечения 177 больных местно-распространенным раком прямой кишки (T3N0 или N1) с предоперационной химиолучевой терапией в клинике M.D. Anderson (США) были выделены 63 больных, которым проводилась АХТ (5-фторурацил и лейковорин, 4–6 курсов). Среди пациентов со снижением стадии опухоли после проведенного предоперационного лечения 3-летняя ВБП при применении АХТ составила 87 против 74 % в группе без АХТ ( $p < 0,03$ ) [31].

Результаты довольно крупного ретроспективного исследования были доложены на ASCO в 2011 г. Проведен анализ данных 1363 больных местно-распространенным раком прямой кишки, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия. Из них 565 (41,5 %) больным проводилась АХТ. Медиана наблюдения составила 53 мес. При проведении АХТ во всей группе больных отмечалась тенденция к более высоким показателям ОВ ( $p = 0,1$ ). При подгрупповом анализе была выявлено улучшение выживаемости от назначения АХТ в группах с урN+ (5-летняя ОВ 46 против 27 %;  $p < 0,001$ ), нежели в группе с урN0 (5-летняя ОВ 71 против 63 %;  $p = 0,058$ ). Отсутствовал эффект от назначения адъювантного лечения при стадии урT1–2N0: 5-летняя ОВ 72 против 75 % в группе с адъювантным лечением и без него соответственно,  $p = 0,63$ . В группе больных со II и III стадиями болезни по AJCC (рестадирование после химиолучевой терапии) наблюдался наибольший выигрыш от проведения АХТ: 5-летняя ОВ 64 против 55 % при II стадии и 52 против 35 % при III стадии в группе с адъювантным лечением и без него соответственно,  $p = 0,016$  и  $0,0002$  [32].

Таким образом, дифференцированный подход к назначению АХТ по результатам предоперационного лечения в отношении наличия метастазов в лимфатические узлы показывает обнадеживающие данные, но все же требует проспективной валидации. Кроме этого, следует отметить, что в большинстве приведенных

исследований в качестве АХТ назначались фторпиримидины и не оценивалась роль оксалиплатина. Однако последний, возможно, будет эффективен у пациентов с метастазами в лимфатические узлы после проведенного предоперационного химиолучевого лечения с фторпиримидинами. Подтверждая этот тезис, можно привести результаты исследования из США. Исследователи из клиники M.D. Anderson провели анализ данных 725 пациентов, которым проводилась химиолучевая терапия по поводу местно-распространенного рака прямой кишки. Большинству пациентов (611 больных) проводилась АХТ: 447 – фторпиримидинами и 139 – комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов. Медиана наблюдения составила 69 мес. Авторы сделали вывод, что назначение АХТ эффективно только в группе с промежуточным ответом на предоперационное лечение (урT1–2N0) – ОР = 0,28;  $p = 0,04$ . В группе с полным патоморфологическим ответом АХТ не улучшила результаты 5-летней ВБП (ОР = 0,91). В группе с отсутствием эффекта (урT3–4 или N+) на предоперационную химиолучевую терапию назначение адъювантного лечения также было безрезультативным. Однако авторы отметили повышение выживаемости в группе урT3–4 или N+ при назначении оксалиплатинсодержащих режимов в адъюванте (ОР = 0,53) [33]. Подтверждением последней находки служат результаты небольшого проспективного исследования, когда после химиолучевой терапии и оперативного лечения 25 больным раком прямой кишки с урN+ проводилась АХТ комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов, а 37 больным также с урN+ проводилась адъювантная монотерапия фторпиримидинами. Трехлетняя ВБП была выше в группе с оксалиплатином: 76 против 51 %; ОР = 0,4;  $p = 0,05$  [34].

В июне 2014 г. были представлены данные рандомизированного исследования ADORE по проведению АХТ с включением оксалиплатина у больных со стадией ур2–3 после предоперационной химиолучевой терапии. Предоперационно все пациенты получали стандартную химиолучевую терапию с фторпиримидинами, при недостаточном патоморфологическом эффекте (стадия ур2–3), пациенты рандомизировались на 2 группы: одна получала АХТ препаратами 5-фторурацил и лейковорин (4 курса), другая – 8 курсов FOLFOX. Всего был рандомизирован 321 пациент. Авторы получили значимые различия в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости в пользу группы FOLFOX: 71,6 против 62,9 %, ОР = 0,657 (95 % ДИ 0,434–0,994,  $p = 0,047$ ) [35]. Так как медиана наблюдения к настоящему времени составляет 38,2 мес, показатели ОВ будут доложены позднее.

#### *Адъювантная химиотерапия в зависимости от урT*

Остается открытым вопрос о необходимости проведения АХТ при полном лечебном патоморфозе опухоли вследствие проведенного предоперационного хи-

миолучевого лечения. Ряд исследователей сообщают о выраженном благоприятном прогнозе таких пациентов [25, 36]. К примеру, в исследовании V.S.A. Pereira et al. среди 167 больных местно-распространенным раком прямой кишки у 16 % удалось достичь полного исчезновения опухоли после проведенной предоперационной химиолучевой терапии. В дальнейшем этим пациентам не проводилась АХТ. Пятилетняя ОВ этих больных составила 100 %, а ВБП 96 % [36]. В аналогичном исследовании A. Govindarajan et al. частота прогрессирования болезни среди 73 больных урТ0N0 составила всего 2,7 %, тогда как при урТ1–2N0 – уже 12,3 %, при урТ3–4N0 – 24,2 % [28].

Один из наиболее крупных ретроспективных анализов результатов лечения больных с урТ0N0 был проведен итальянскими авторами. Работа включила данные по 566 больным раком прямой кишки с полным ответом на предоперационную лучевую или химиолучевую терапию. Только 22 % больных проводилась в дальнейшем АХТ. Последняя не приводила к улучшению показателей выживаемости, более того, была отмечена тенденция к ухудшению выживаемости в этой группе больных [37]. Также и в исследовании I.J. Park et al. было показано отсутствие эффекта от проведения АХТ в группе с полным лечебным ответом (урТ0N0) (ОР = 0,91) [3]. Похожие результаты были получены в исследовании G.L. Beets et al. На данных 2724 больных раком прямой кишки исследователи показали, что применение АХТ не улучшало отдаленные результаты в группе урТ0N0 (ОР = 0,94) [38].

По совокупности данных отметим отсутствие выигрыша от назначения АХТ при полном лечебном патоморфозе вследствие предоперационной химиолучевой терапии.

Другим пограничным значением эффекта предоперационного лечения является отсутствие лечебного патоморфоза. В канадское ретроспективное исследование результатов АХТ после предоперационного химиолучевого лечения было включено 156 больных с опухолями прямой кишки сТ3–4. Отмечено, что среди 71 пациента, которым проводилась АХТ, показатели 5-летней ВБП были выше: 74 против 48 % ( $p = 0,0008$ ),

а ОВ составила 84 против 52 % в группе без АХТ. Выявлена тенденция к более высоким показателям выживаемости в группе больных с АХТ и недостаточным ответом на предоперационное химиолучевое лечение [39].

Ретроспективный анализ большого клинического материала был выполнен исследователями из Великобритании. На данных 2724 больных раком прямой кишки, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия, дальнейшее назначение АХТ (41 % больных) было эффективно в группах с послеоперационной стадией болезни урТ1–2 (ОР = 0,61). В то же время при отсутствии эффекта от химиолучевой терапии (урТ3–4) эффект от АХТ не отмечался (ОР = 0,97). Поражение лимфатических узлов в операционном материале также являлось предиктором эффективности АХТ: ОР в группе урТ1–2N0 составило 0,45, тогда как в группе урТ1–2N+ – 0,79. В группе с урТ3–4 наличие метастазов в лимфатических узлах на эффективность адьювантного лечения влияния не оказывало [38].

Принимая во внимание противоречивость получаемых в исследованиях данных, было сделано предположение, что АХТ наименее эффективна как при полном ответе опухоли, так и при отсутствии лечебного патоморфоза после химиолучевого лечения. При этом наибольший выигрыш от назначения АХТ отмечен в группе с промежуточным ответом опухоли – урТ1–2N0 (см. таблицу).

### Заключение

Учитывая отсутствие полноценных данных, доказывающих или опровергающих необходимость проведения АХТ после завершения химиолучевого лечения местно-распространенного рака прямой кишки, необходимо определять тактику лечения индивидуально для каждого больного на мультидисциплинарных заседаниях с участием хирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов, представителей диагностических служб и сотрудников отделения морфологии. Основываясь на данных нескольких ретроспективных анализов, можно предложить дифференцированный подход к назначению АХТ в данной категории больных,

Результаты эффективности АХТ в зависимости от ответа первичной опухоли на предоперационное химиолучевое лечение

Исследование	Общее число больных	Число больных, получивших АХТ	Выигрыш в продолжительности жизни в зависимости от стадии после предоперационной химиолучевой терапии		
			урТ0N0	урТ1–2N0	урТ3–4 или N+
C. Capirci et al. [37]	566	125	Нет эффекта	–	–
I.J. Park et al. [3]	725	611	ОР = 0,91	ОР = 0,29	ОР = 1,22
G.L. Beets et al. [38]	2724	1117	ОР = 0,94	ОР = 0,61	ОР = 0,97
M.M. Vickers et al. [40]	1172	844	Нет эффекта	Нет эффекта	ОР = 0,48 (для стадии рIII)

основываясь на результатах эффективности предоперационной химиолучевой терапии. При полном патоморфологическом ответе опухоли существует больше данных за отсутствие эффективности от назначения АХТ. В группе с промежуточным ответом (снижение стадии, но при сохраняющейся жизнеспособной опухоли – урТ1–2N0) возможно назначение АХТ фторпиримидинами. При отсутствии эффекта от предоперационного

лечения (урТ3–4 или наличие метастазов в лимфатических узлах) возможно рассмотреть назначение ХТ комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов. Если по каким-либо причинам пациенту с местно-распространенной опухолью прямой кишки не проводилось предоперационное лечение, необходимо назначать АХТ, основываясь на критериях, используемых при раке ободочной кишки.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011 Jun;12(6):575–82.
2. Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014 May 20;32(15):1554–62.
3. Park I.J., Eng C., You Y.N. et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 4; abstr 557).
4. Wölmark N., Fisher B., Rockette H. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:30–6.
5. Wölmark N., Rockette H., Fisher B. et al. The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879–87.
6. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343–51.
7. Andre T., Boni C., Navarro M. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
8. Petersen S.H., Harling H., Kirkeby L.T. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078.
9. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–23.
10. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620–7.
11. Collette L., Bosset J.F., den Dulk M. et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379–86.
12. Collette L., Calais G., Mineur L. et al. Patients with R0 resection of T3–4 rectal cancer after preoperative radio- or radiochemotherapy: does anybody benefit of post-operative LV/5-FU chemotherapy? Further results of EORTC trial 22921. *Eur J Cancer* 2005;3:170(suppl; abstr 607).
13. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184–90.
14. Cionini L., Sainato A., De Paoli A. et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96(suppl 1):S113.
15. Breugom 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(suppl 3):S1.
16. Hofheinz R.D., Wenz F., Post S. et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579–88.
17. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827–33.
18. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679–87.
19. Bujko K., Glynne-Jones R., Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010;21:1743–50.
20. Glynne-Jones R., Counsell N., Quirke P. et al. Chronicle: Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (Xelox) versus control. *Ann Oncol* 2014 Apr 8.
21. Hong Y.S., Nam B.H., Jung K.H. et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3570).
22. Reinel H., Schäßburger K., Meyer D. et al. 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) as postoperative adjuvant chemotherapy (CT) for node-positive rectal cancer after radiochemotherapy (R-CT) and surgery. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr e14125).
23. Gresham G., Speers C., Woods R. et al. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 34; abstr 461).
24. Khrizman P., Niland J.C., ter Veer A. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a National Comprehensive Cancer Network analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:30–8.
25. Fietkau R., Barten M., Klautke G. et al. Adjuvant chemotherapy may not be necessary

- for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1284–92.
26. Kiran R.P., Kirat H.T., Burgess A.N. et al. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol* 2012;19:1206–12.
27. Huh J.W., Kim H.R. Postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and surgery for rectal cancer: is it essential for patients with ypT0-2N0? *J Surg Oncol* 2009;100:387–91.
28. Govindarajan A., Reidy D., Weiser M.R. et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3666–72.
29. Wu S.Y.C., Wei L., Glass K. et al. Survival differences in patients (pts) with resected rectal cancer who received neoadjuvant therapy with or without postoperative chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 34; abstr 518).
30. You K.Y., Huang R., Ding P.R. et al. Selective use of adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients with ypN0. *Int J Colorectal Dis* 2014 Apr;29(4):529–38.
31. Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12.
32. Kiran R.P., Nisar P.J., Pelley R.J. et al. Role of routine adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy and resection in low-risk patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr e14032).
33. Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012 May 20;30(15):1770–6.
34. Zahrani A.A., Brierley J.D., Kennedy E.D. et al. Outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in pathologically lymph node positive (ypN+) rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr e14664).
35. Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P. et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3502).
36. Pereira V.S.A., Reig O. et al. Do we need adjuvant therapy in rectal cancer with complete pathologic response (ypT0N0) after induction chemoradiation and laparoscopic mesorectal excision? *J Clin Oncol* 2012;(suppl; abstr 3536).
37. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):99–107.
38. Beets G.L., Maas M., Nelemans P.J. et al. Evaluation of response after chemoradiation for rectal cancer as a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy: A pooled analysis of 2,724 individual patients. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 4; abstr 361).
39. Chan A.K., Wong A.O., Langevin J. et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):843–56.
40. Vickers M.M., Mercer J., Kumar A., et al. Association of adjuvant chemotherapy with clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3628).