

Возможности интенсификации неоадьювантного лечения у больных местно-распространенным раком прямой кишки

З.З. Мамедли¹, А.В. Польшовский¹, Д.В. Кузьмичев¹, С.И. Ткачев², А.А. Анискин¹

¹Отделение проктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²отделение радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Андрей Владимирович Польшовский polynovskiy@gmail.com

Цель исследования – повышение частоты достижения полного морфологического ответа в опухоли и увеличение безрецидивной выживаемости в исследуемой группе больных местно-распространенным раком прямой кишки Т3(MRF+)–4N0–2M0 путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

Материалы и методы. В исследование вошло 414 пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки. В контрольную группу I было включено 89 пациентов, которым проведена неоадьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр на фоне приема капецитабина. Контрольная группа II – 160 пациентов, проведена неоадьювантная ХЛТ до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр с капецитабином и оксалиплатином 1 раз в неделю, в течение курса лучевой терапии. Исследуемая группа III – 165 пациентов. Данная группа сочетала неоадьювантную ХЛТ в дозе 52–56 Гр на фоне приема капецитабина и дополнительные последовательные курсы химиотерапии (ХТ) в режиме СарОх. Данная группа в зависимости от варианта проведения ХТ была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IIIa включала 106 пациентов с консолидирующей ХТ (после ХЛТ), подгруппа IIIb – 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич»-лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной ХТ (до ХЛТ) в режиме СарОх и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме СарОх с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводили пролонгированную ХЛТ. По результатам контрольного обследования определяли дальнейшую тактику лечения. Конечными точками были выбраны достижение полного морфологического ответа в опухоли, значение безрецидивной выживаемости.

Результаты. Полный морфологический ответ в опухоли достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе III (17,48 %; $p = 0,021$) по сравнению с контрольными группами: в I группе – 7,95 %, во II группе – 8,28 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в изучаемых группах составила: в III группе – 71,5 %, во II группе – 65,6 %, в I группе – 56,9 %.

Выводы. Смещение акцента на усиление неоадьювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, местно-распространенный рак прямой кишки, безрецидивная выживаемость, химиолучевая терапия

Для цитирования: Мамедли З.З., Польшовский А.В., Кузьмичев Д.В. и др. Хирургические методы коррекции свищей при раке шейки матки после проведения лучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):19–28. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-19-28.

Intensification of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer

Z.Z. Mamedli¹, A.V. Polynovskiy¹, D.V. Kuzmichev¹, S.I. Tkachev², A.A. Aniskin¹

¹Department of Proctology, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

²Department of Radiotherapy, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Andrey Vladimirovich Polynovskiy polynovskiy@gmail.com

The aim of the study: to increase the frequency of achieving pathologic complete response and increase disease-free survival in the investigational group of patients with locally advanced rectal cancer T3(MRF+)–4N0–2M0 by developing a new strategy for neoadjuvant therapy.

Materials and methods. In total, 414 patients were assigned to treatment. Control group I included 89 patients who underwent radiotherapy (RT) 52–56 Gy/26–28 fractions with concurrent capecitabine twice daily 5 days per week. Control group II included 160 patients who underwent RT 52–56 Gy/26–28 fractions with concurrent capecitabine twice daily 5 days per week and oxaliplatin once a week, during the course of RT. Study group III consisted of 165 patients. This group combined RT 52–56 Gy/26–28 fractions with concurrent capecitabine twice daily 5 days per week and additional consecutive CapOx cycles. This group was divided into 2 subgroups: subgroup IIIa included 106 patients with consolidating chemotherapy (after CRT); subgroup IIIb included 59 patients who underwent “sandwich” treatment. Therapy consisted of conducting from 1 to 2 cycles of induction CapOx (up to CRT) and from 1 to 2 cycles of consolidating CapOx with an interval of 7 days. In the interval between the courses of drug therapy, RT 52–56 Gy/26–28 fractions was performed. According to the results of the control examination, further treatment tactics were determined. The primary end points were 5-year disease-free survival and the achievement of a pathologic complete response.

Results. Pathologic complete response was significantly more often recorded in patients in the investigational group III (17.48 %; $p = 0.021$) compared with control groups (7.95 % in the I group and 8.28 % in the II group). 5-year disease-free survival in patients in the study groups was: 71.5 % in the III group, 65.6 % in the II group and 56.9 % in the I group.

Conclusion. The shift in emphasis on strengthening the neoadjuvant effect on the tumor and improving approaches to drug therapy regimens have significantly improved disease-free survival of patients with locally advanced rectal cancer.

Key words: rectal cancer, locally advanced rectal cancer, disease-free survival, chemoradiation therapy

For citation: Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V., Kuzmichev D.V. et al. Intensification of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-19-28.

Введение

В последние десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости раком прямой кишки. Значительная часть впервые выявленных случаев носят диссеминированный или местно-распространенный характер, что зачастую связано с бессимптомным течением либо поздней диагностикой. Применение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) в сочетании с фторпиримидинами позволило увеличить частоту полного морфологического ответа в опухоли, а также снизить частоту местных рецидивов. Однако отсутствие улучшения отдаленных результатов лечения, обусловленное прежде всего генерализацией опухолевого процесса, требует разработки новых комбинированных программ лечения, направленных на усиление как системного, так и локального контроля болезни.

В представленной работе проведена оценка возможности применения в неoadъювантном периоде полноценных курсов химиотерапии (ХТ) в сочетании с пролонгированным курсом химиолучевой терапии (ХЛТ). Исследованы возможности влияния ХТ на улучшение локального и системного контроля.

Цель исследования — повышение частоты достижения полного морфологического ответа в опухоли и увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) в исследуемой группе больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК) путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

Материалы и методы

Пациенты. Данное исследование представляет собой ретроспективный сравнительный анализ данных

пациентов с МРРПК со стадией опухолевого процесса T3(MRF+)–4N0–2M0, проходивших обследование и лечение в отделении колопроктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2003 по 2018 г.

Параметры включения в исследование: гистологически верифицированная аденокарцинома (G_{1-3}) прямой кишки, стадия $T \geq 3(CRM+)$ N0–2M0, возраст от 18 до 79 лет.

Параметры исключения из исследования: статус ECOG >3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, возраст старше 79 лет.

Режимы неoadъювантного лечения. В зависимости от вариантов лечения пациенты были разделены на 2 контрольные и 1 исследуемую группы. В контрольной группе I пациентам проводилась неoadъювантная ХЛТ до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр на фоне приема капецитабина. В контрольной группе II проводилась неoadъювантная ХЛТ до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр на фоне применения капецитабина и оксалиплатина (в редуцированной дозе 50 мг/м²) 1 раз в неделю, всего 3 введения, в течение курса ЛТ.

Операция в группах I и II выполнялась через 7–8 нед. Объем операции зависел от степени распространенности остаточной опухоли в прямой кишке.

В исследуемой группе III сочеталась неoadъювантная ХЛТ в дозе 52–56 Гр на фоне приема капецитабина в течение всего курса лечения и дополнительные последовательные курсы химиотерапии (ХТ) в режиме CapOx. Данная группа в зависимости от варианта проведения ХТ была разделена на 2 подгруппы: в подгруппе IIIa всем больным в период ожидания, через 7 дней

после окончания ХЛТ, была проведена консолидирующая ХТ от 2 до 4 курсов лечения в режиме СарОх; в подгруппе IIb проводилось от 1 до 2 курсов индукционной ХТ в режиме СарОх и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме СарОх с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная ХЛТ.

Дальнейшая тактика лечения. После окончания неoadъювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое обязательно включало выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (10–12 нед после окончания ХЛТ). По завершении обследования в контрольных группах планировалось хирургическое лечение. В исследуемой группе в зависимости от полученных результатов проведенного обследования дальнейшая тактика лечения отличалась:

- 1) при возможности выполнения R0-резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялись с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки;
- 2) при сомнительной вероятности выполнения R0-резекции проводились дополнительные курсы ХТ от 6 до 8 циклов лечения в режиме СарОх с учетом показателей токсичности. Конечной целью курсов ХТ являлось повышение регрессии опухоли и выполнение R0-резекции. По завершении неoadъювантных курсов ХТ пациентам повторно выполнялась МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии, и проводилось хирургическое лечение;
- 3) при полном клиническом ответе пациентам с высокой мотивацией к органосохраняющему лечению была продолжена ХТ от 6 до 8 курсов лечения в режиме СарОх с учетом показателей токсичности. Целью дополнительных циклов ХТ являлась консолидация полного клинического ответа в опухоли. В последующем этим больным выполнялись трансанальная микрохирургическая операция или динамическое наблюдение.

Адъювантная ХТ (АХТ) в исследуемой и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

Осложнения хирургического лечения. Послеоперационные осложнения оценивались с использованием классификации Clavien–Dindo.

Осложнения неoadъювантного лечения. В представленной работе для категоризации и оценки выраженности побочных эффектов неoadъювантного лечения использовалась шкала токсичности CTCAE 4.03. Нежелательные явления, зафиксированные в отношении слизистых оболочек органов таза, подвергающихся воздействию дистанционной ЛТ, аттестовались по шкале RTOG/EORTC.

Статистические расчеты. Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS

Statistic 26. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 ($p = 0,05$). Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера. Для сравнения уровней выживаемости использовался *log-rank*-тест. Всегда использовали двусторонний p .

Прогрессированием болезни является зафиксированный случай появления локального рецидива или отдаленных метастазов после проведенного радикального лечения. Информация о состоянии пациентов была получена по данным обследования в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также при личном общении по телефону с больными и/или их родственниками.

Конечными точками были выбраны достижение полного морфологического ответа в опухоли, значение БРВ.

Результаты

Характеристика исследуемой и контрольных групп.

Общее число больных, вошедших в исследование, составило 414. В контрольную группу I включено 89 пациентов, в контрольную группу II – 160 пациентов. В контрольные группы I и II комплексного лечения были включены пациенты за период 2003–2012 гг. В исследуемую группу III включено 165 пациентов за период с 2013 по 2018 г.

Характеристика распределения пациентов представлена в табл. 1, а дизайн исследования – на рис. 1.

Хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом МРРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 394 (95,17 %) пациентам из 414. В связи с достигнутым полным клиническим ответом 16 (2,45 %) больных воздержались от хирургического лечения, и 4 пациента (0,61 %) после окончания предоперационной терапии выбыли из дальнейшего анализа: это было сопряжено с развитием токсичности и обострением интеркуррентных заболеваний. В табл. 2 представлено распределение 394 пациентов исследуемой и контрольных групп в зависимости от объема выполненной операции.

Полный клинический ответ (сCR) и полный морфологический ответ (pCR) на лечение. Анализ изучаемых групп неoadъювантного лечения в отношении регрессии опухоли свидетельствует о большей частоте в исследуемой группе пациентов как с частичной (64,63 %; $p = 0,001$), так и с полной (12,8 %; $p < 0,001$) регрессией опухоли по сравнению с контрольными группами неoadъювантного лечения, где показатели данных значений составили в группе I – 52,27 и 0 %, а в группе II – 56,33 и 0,63 % соответственно.

При изучении исследуемой группы в отношении сCR установлено, что между подгруппами с консолидирующей ХТ (IIa) и «сэндвич»-лечением (IIb) достоверных различий не определено (14,29 % против

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Контрольная группа I Control group I	Контрольная группа II Control group II	Исследуемая группа III Experimental group III	
	Химиолучевая терапия с капецитабином Chemoradiotherapy with capecitabine	Химиолучевая терапия с капецитабином + оксалиплатин Chemoradiotherapy with capecitabine + oxaliplatin	Подгруппа IIIa (консолидирующая химиотерапия) Subgroup IIIa (consolidation chemotherapy)	Подгруппа IIIb («сэндвич»- лечение) Subgroup IIIb («sandwich» therapy)
Число пациентов Number of patients	89	160	106	59
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):				
20–44	11 (12,36)	22 (13,75)	27 (16,36)	
45–59	23 (25,84)	72 (45,00)	69 (41,82)	
60–74	48 (53,93)	61 (38,13)	65 (39,39)	
75–89	7 (7,87)	5 (3,13)	4 (2,42)	
Пол, n (%): Gender, n (%):				
муж male	50 (56,18)	86 (53,75)	110 (66,67)	
жен female	39 (43,82)	74 (46,25)	55 (33,33)	
Нижний полюс, см, n (%): Lower pole, cm, n (%):				
<5	49 (55,06)	89 (55,63)	66 (62,26)	32 (54,24)
5–10	37 (41,57)	59 (36,88)	35 (33,02)	24 (40,68)
>10	3 (3,37)	12 (7,50)	5 (4,72)	3 (5,08)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):				
низкодифференцированная poorly differentiated	18 (20,22)	35 (21,88)	29 (17,58)	
умереннодифференцированная moderately differentiated	63 (70,79)	109 (68,13)	119 (72,12)	
высокодифференцированная well differentiated	8 (8,99)	16 (10,00)	17 (10,30)	
Стадия cT, n (%): cT stage, n (%):				
T3(MRF+)	30 (33,71)	63 (39,38)	46 (43,40)	17 (28,81)
T4	59 (66,29)	97 (60,62)	60 (56,60)	42 (71,19)
Стадия cN, n (%): cN stage, n (%):				
N0	45 (50,56)	83 (51,88)	51 (48,11)	26 (44,07)
N+	44 (49,44)	77 (48,13)	55 (51,89)	33 (55,93)
Стадия cEMVI ^a , n (%): cEMVI ^a stage, n (%):				
EMVI+	39 (55,71)	35 (51,47)	30 (50,85)	60 (56,60)
EMVI –	31 (44,29)	33 (48,53)	29 (49,15)	46 (43,40)
Уровень раково-эмбрионального антигена до лечения ^b , нг/мл, n (%): Pretreatment carcinoembryonic antigen level ^b , ng/mL, n (%):				
≤5	20 (27,03)	31 (26,72)	35 (23,18)	
5,1–15	41 (55,41)	54 (46,55)	92 (60,93)	
≥15,1	13 (17,57)	31 (26,72)	24 (15,89)	
Продолжительность наблюдения, медиана, мес Median duration of follow-up, months	61,7	71,5	58,7	

^aEMVI определено не у всех пациентов, представленных в исследовании; ^bуровень маркера определялся не у всех пациентов в исследовании.

^aEMVI stage was not determined in all patients included in the study; ^bcarcinoembryonic antigen was not measured in all patients included in the study.

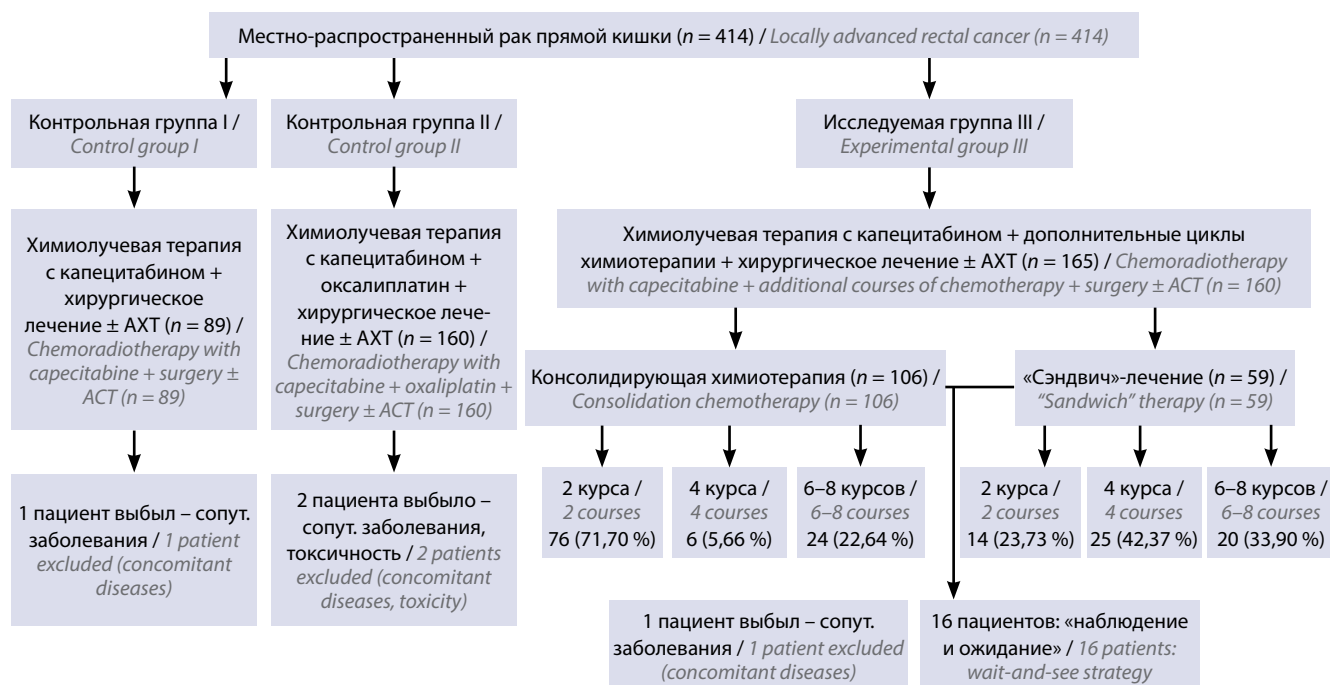


Рис. 1. Распределение пациентов на контрольную и исследуемую группы. АХТ – адъювантная химиотерапия

Fig. 1. Distribution of patients between the control and experimental groups. ACT – adjuvant chemotherapy

Таблица 2. Распределение пациентов исследуемой и контрольных групп в зависимости от объема выполненной операции

Table 2. Distribution of patients in the experimental and control groups by the volume of surgery

Объем операции Volume of surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Резекция прямой кишки Rectal resection	79 (20,05)
Операция Гартмана Hartmann's procedure	13 (3,30)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal resection of the rectum	92 (23,35)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal excision of the rectum	91 (23,10)
Комбинированные операции Combination surgeries	113 (28,68)
Трансанальная эндоскопическая операция Transanal endoscopic surgery	6 (1,52)
Всего Total	394 (100)

10,17 %; $p = 0,387$). Значительно чаще сCR регистрировался после ХЛТ, интегрированной 4 курсами ХТ, по сравнению с 2 циклами лечения (21,21 % против 7,14 %; $p = 0,008$). Достоверно чаще сCR регистрировался у больных при исходной глубине инвазии T3(MRF+) по сравнению с T4 опухолями (26,98 % против 3,96 %;

$p < 0,001$), и существенно чаще сCR в опухоли регистрировался при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы (13,56 и 17,65 % соответственно), чем при низкой степени дифференцировки (6,90 %).

В изучаемых группах неоадъювантного лечения pCR достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе (17,48 %; $p = 0,021$) по сравнению с контрольными группами неоадъювантного лечения: I группа – 7,95 % и II группа – 8,28 %.

Достоверно чаще pCR у больных с индексом T4 регистрировался в группе III (15,46 %) по сравнению с группой I (1,72 %; $p = 0,001$) и II (4,21 %; $p = 0,004$). Достоверных различий между пациентами исследуемой и контрольных групп неоадъювантного лечения с индексом T3(MRF+) по частоте pCR в первичной опухоли не определено: в группе III – 21,74 %, в группе II – 14,52 %, $p = 0,169$; в группе I – 20,00 %, $p = 0,427$.

При анализе влияния варианта неоадъювантной ХТ (консолидирующая, «сэндвич»-лечение) на частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли не определено достоверных различий между лечебными подгруппами (16,98 % против 17,78 %; $p = 0,903$).

Значительно чаще pCR регистрировался после применения 4 курсов неоадъювантной ХТ по сравнению с 2 циклами лечения (38,71 % против 13,48 %; $p = 0,003$). Таким образом, исследуемая группа лечения, объединившая в неоадъювантном периоде ХЛТ и дополнительные курсы ХТ, демонстрирует статистически значимое преимущество по частоте сCR и pCR и соответственно высокие показатели регрессии стадии.

Хирургическое лечение (выполнение R0-резекций, осложнения). Хирургическое лечение выполнено 394 больным. Успешность радикальной операции в значительной степени зависит от местной распространенности опухоли. Достоверно чаще R0-резекции выполнялись в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (98,66 % против 94,32 и 92,36 %; $p = 0,030$). В контрольных группах R1-резекция была ассоциирована с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, частота ее составила 8,16 %. Сохранение естественного запирающего аппарата прямой кишки является приоритетным направлением клинической онкопроктологии, что непосредственно отражается на социально-психической и семейной адаптации, а также трудовой реабилитации пациентов. Проведенный сравнительный анализ определил, что достоверно чаще в исследуемой группе выполнялась резекция прямой кишки (29,53 % против 10,83 и 20,45 %; $p = 0,005$) и трансанальная эндоскопическая операция (4,03 % против 0 %; $p = 0,002$), характеризующиеся наиболее выгодными функциональными результатами.

В исследовании послеоперационные осложнения зарегистрированы у 91 (23,10 %) пациента. Достоверных различий между исследуемой группой и контрольными

группами в возникновении клинически значимых осложнений (IIIa и выше) не определено (20,13 % против 26,14 и 24,20 % соответственно; $p = 0,521$). Следовательно, дополнительные циклы неоадьювантной ХТ не увеличивают частоту послеоперационных осложнений.

Пациенты после cCR и pCR. Особого внимания в отношении органосохраняющего лечения заслуживают 2 лечебных протокола: ХЛТ + СapOx (группы IIIa и IIIb), где частота сохранения прямой кишки составила 14,43 % и была достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с таковой при протоколе ХЛТ с капецитабином + оксалиплатин (группа II) (1,15 %) и ХЛТ с капецитабином (группа I), где подвергшихся органосохраняющему лечению пациентов не было.

Отдаленные результаты лечения. Локальные рецидивы. Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 34 (8,29 %) пациентов из 410. Частота рецидивов рака прямой кишки у пациентов исследуемой и контрольных групп лечения представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в течение 5 лет наблюдения достоверно реже рецидивы развивались у пациентов исследуемой группы III по сравнению с контрольными группами лечения I и II (4,27 % против 11,36 и 10,76 % соответственно; $p = 0,05$). Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах (I и II) лечения не определил достоверных различий (11,36 % против 10,76 % соответственно; $p = 0,884$). При анализе лечебных подгрупп (IIIa и IIIb) исследуемой группы также не определено достоверных различий (4,76 % против 3,39 %; $p = 0,676$), что свидетельствует о высокой эффективности обоих протоколов.

Отдаленные метастазы. В настоящем исследовании отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 100 (24,39 %) пациентов из 410. У 12 (12,00 %) пациентов метастазы развились в сочетании с локорегионарным рецидивом.

Из 100 пациентов основную долю метастазов составили метастазы в печень (43 (43,00 %) случая) и легкие (28 (28,00 %) случаев), а также синхронное поражение печени и легких, которое встречалось у 6 (6,00 %) больных. Метастазирование в другие органы (головной мозг, кости, надпочечники, брюшину, парааортальные, паховые лимфатические узлы и т.д.) встречалось в меньшем числе наблюдений.

Частота метастазов в исследуемой и контрольных группах больных представлена в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе III (18,29 %) по сравнению с группой I (31,82 %; $p = 0,015$) и II (26,58 %; $p = 0,037$). Достоверных различий между пациентами в группах I и II не определено ($p = 0,382$). Анализ лечебных подгрупп исследуемой группы (IIIa и IIIb) не определил достоверных различий (19,05 % против 16,95 %; $p = 0,456$), что также свидетельствует о высокой эффективности данных программ лечения.

Таблица 3. Частота рецидивов рака прямой кишки у пациентов исследуемой и контрольных групп лечения

Table 3. Recurrence rates in rectal cancer patients from the experimental and control groups

Группа лечения Treatment group	Число пациентов Number of patients	Рецидивы, n (%) Recurrence, n (%)
Контрольная группа I (химиолучевая терапия с капецитабином) Control group I (chemoradiotherapy with capecitabine)	88	10 (11,36)
Контрольная группа II (химиолучевая терапия с капецитабином + оксалиплатин) Control group II (chemoradiotherapy with capecitabine + oxaliplatin)	158	17 (10,76)
Исследуемая подгруппа IIIa (консолидирующая химиотерапия) Experimental subgroup IIIa (consolidation chemotherapy)	105	5 (4,76)
Исследуемая подгруппа IIIb («сэндвич»-лечение) Experimental subgroup IIIb («sandwich» therapy)	59	2 (3,39)
Всего Total	410	34 (100)

Таблица 4. Частота метастазов рака прямой кишки у пациентов исследуемой и контрольных групп лечения

Table 4. Incidence of rectal cancer metastases in patients from the experimental and control groups

Группа лечения Treatment group	Число пациентов Number of patients	Метастазы, n (%) Metastases, n (%)
Контрольная группа I (химиолучевая терапия с капецитабином) Control group I (chemoradiotherapy with capecitabine)	88	28 (31,82)
Контрольная группа II (химиолучевая терапия с капецитабином + окса- липлатин) Control group II (chemoradiotherapy with capecitabine + oxaliplatin)	158	42 (26,58)
Исследуемая подгруппа IIIa (консолидирующая химиотерапия) Experimental subgroup IIIa (consolidation chemotherapy)	105	20 (19,05)
Исследуемая подгруппа IIIb («сэндвич»-лечение) Experimental subgroup IIIb («sandwich» therapy)	59	10 (16,95)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>410</i>	<i>100 (100)</i>

Локальные рецидивы и отдаленные метастазы у пациентов с сCR. Из 16 пациентов с сCR у 1 (6,25 %) больного после 9 мес наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли, в связи с чем была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При сроке наблюдения 48 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса у этого больного не зарегистрировано. У 1 (6,25 %) пациента при сроке наблюдения 15 мес был диагностирован солитарный метастаз в легкое, при этом локального роста первичной опухоли установлено не было. Этому больному была выполнена торакоскопическая резекция легкого. При сроке наблюдения за этим пациентом в течение 35 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается. Другие пациенты находятся под наблюдением с регулярными контрольными осмотрами в нашем центре. При медиане наблюдения 36,5 мес прогрессирования опухолевого процесса не определено.

Выживаемость. Медиана наблюдения составила 60 мес. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов в исследуемой и контрольных группах представлена на рис. 2.

Анализ приведенных данных свидетельствует о существенных различиях показателей ОВ между исследуемой и контрольными группами. Пятилетняя ОВ

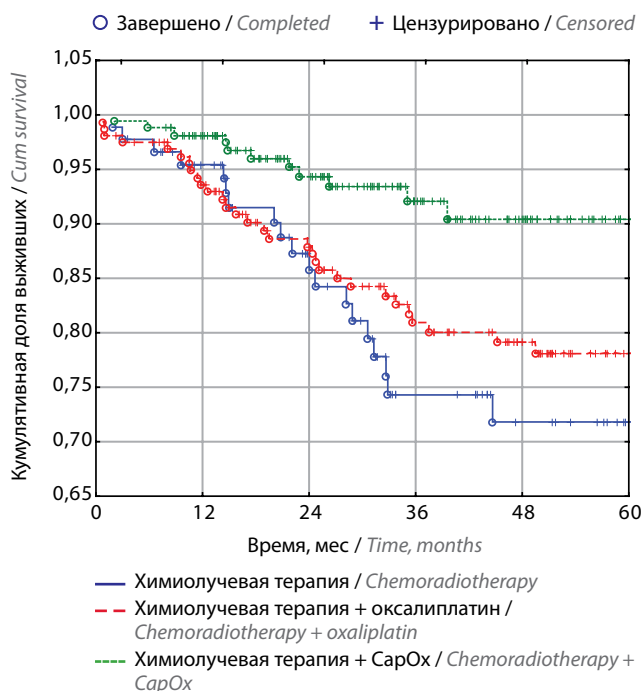


Рис. 2. Пятилетняя общая выживаемость пациентов в исследуемой и контрольных группах

Fig. 2. Five-year overall survival of patients in the experimental and control groups

у больных в группе III составила 90,5 %, тогда как у пациентов контрольных групп она была ниже: в группе I – 71,8 %, в группе II – 78,3 %. Преимущество по показателю ОВ между пациентами исследуемой и контрольных групп лечения превышает 12 %, различие достоверно ($p = 0,008$). При сравнительном анализе 5-летней ОВ у пациентов в группах I и II достоверных различий не определено ($p = 0,388$).

Пятилетняя БРВ пациентов исследуемой и контрольных групп представлена на рис. 3.

Пятилетняя БРВ пациентов в изучаемых группах составила: в группе III – 71,5 %, в группе I – 56,9 % и в группе II – 65,6 %. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество в показателях БРВ у пациентов III группы по сравнению с группой I ($p = 0,012$). Достоверных различий с группой II не выявлено ($p = 0,457$). При анализе 5-летней БРВ в группах I и II достоверных различий не определено ($p = 0,081$).

Анализ представленных данных продемонстрировал, что у пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ + CapOx (4 курса) 5-летняя БРВ составила 83,3 %, у пациентов с ХЛТ + CapOx (2 курса) – 59,9 %, у пациентов с ХЛТ – 53,5 %, у пациентов с ХЛТ + оксалиплатин – 62,9 %. При сравнительном анализе выявлено наличие достоверных различий между пациентами с лечебной тактикой ХЛТ + CapOx (4 курса) по сравнению с ХЛТ + CapOx (2 курса) ($p = 0,05$), с I группой ($p = 0,028$), со II группой ($p = 0,05$).

У пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ + CapOx (4 курса) + АХТ 5-летняя БРВ составила 82,4 %, у пациентов с ХЛТ + CapOx (2 курса) – 71,5 %, у пациентов с ХЛТ – 62,9 %.

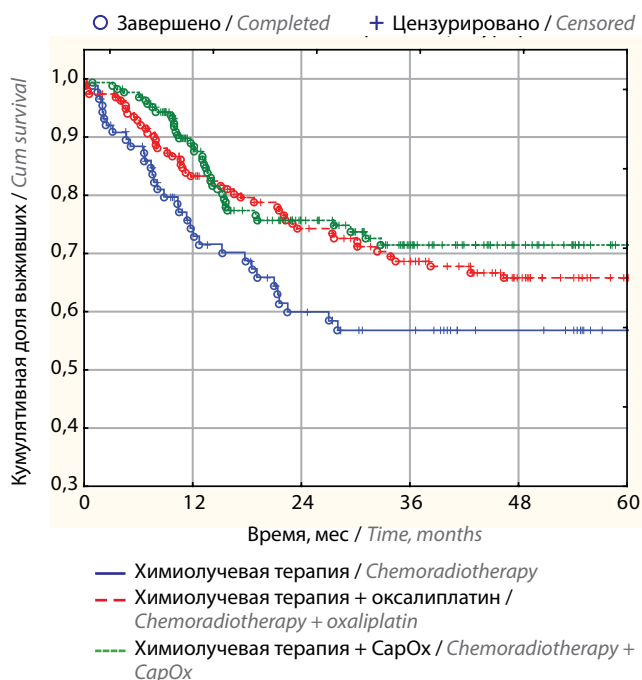


Рис. 3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов в исследуемой и контрольных группах

Fig. 3. Five-year relapse-free survival of patients in the experimental and control groups

при ХЛТ (I группа) + АХТ – 60,7 %, при ХЛТ + оксалиплатин (II группа) + АХТ – 71,7 % и при ХЛТ + CapOx (III группа) (2 курса) + АХТ – 71,8 %. Межгрупповой анализ не определил наличие достоверных различий между лечебными тактиками ХЛТ + CapOx (III группа) (4 курса) + АХТ по сравнению с ХЛТ (I группа) + АХТ ($p = 0,091$), с ХЛТ + оксалиплатин (II группа) + АХТ ($p = 0,301$) и с ХЛТ + CapOx (III группа) (2 курса) + АХТ ($p = 0,097$). Однако, несмотря на отсутствие статистических различий, отмечается увеличение БРВ на 10,5 %. У пациентов с ХЛТ + CapOx (III группа) (6–8 курсов лечения) 5-летняя БРВ составила 76,8 %. Достоверных различий с пациентами, получившими ХЛТ + CapOx (III группа) (4 курса) ± АХТ, не определено ($p = 0,367$).

Обсуждение

Все используемые ранее стратегии лечения МРРПК были направлены на усиление либо радиационной части ХЛТ, либо лекарственного компонента и допускали только умеренную эскалацию из-за опасений токсичности. В свою очередь, в схемах лечения, где использовалась только неоадьювантная ХТ, показаны обнадеживающие результаты со значительным снижением стадии заболевания и увеличением показателей лечебного патоморфоза [1]. Следовательно, кажется разумным комбинировать ХЛТ с последовательной интенсивной комбинированной ХТ в условиях неоадьювантной терапии для улучшения показателей сCR и лечебного патоморфоза.

Таким образом, для нашего исследования мы выбрали группу ХЛТ с добавлением оксалиплатина или без такового с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии и исследуемую группу, которая была поделена на подгруппы с консолидирующей и «сэндвич»-терапией. АХТ в изучаемых группах выполнялась согласно рекомендациям на период проведения лечения. Комплексное лечение, объединившее в неоадьювантном периоде ХЛТ и дополнительные последовательные курсы ХТ, продемонстрировало достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов, за счет чего достигнуто увеличение 5-летней ОВ до 90,5 % по сравнению с контрольными группами.

Немаловажным фактором эффективности предоперационного лечения является достижение сCR, что в ряде случаев может позволить воздержаться от хирургического лечения. Органосохраняющее лечение – современное направление в лечении больных, достигших сCR, обусловленное развитием современных лечебных технологий. Данная тактика позволяет сохранить высокий уровень качества жизни и избежать синдрома низкой передней резекции, для попытки купирования которого требуется комплекс реабилитационных процедур [2]. Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с сCR подразумевает активный мониторинг с осуществлением инструментального и клинического контроля в условиях референсных центров при наличии опытной мультидисциплинарной команды врачей, имеющих клинический опыт оценки эффекта лечения. Ранняя диагностика прогрессирования заболевания, как местного, так и дистального, – залог использования тактики “watch and wait”, так как при позднем выявлении рецидивов или отдаленных признаков заболевания могут снижаться показатели ОВ пациентов. Инструментальные исследования должны включать МРТ органов малого таза, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, также высокой эффективностью в обнаружении метастатических очагов в печени обладает ультразвуковое исследование с внутривенным контрастированием [3–5]. Полученные нами результаты схожи с данными литературы. В нашем исследовании у 16 пациентов исследуемой группы по достижении полного ответа была избрана тактика “watch and wait” [6], и по настоящее время они находятся под динамическим наблюдением. Из них у 1 (6,25 %) больного после 9 мес наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли, что потребовало выполнения хирургического вмешательства. Шести пациентам исследуемой группы удалось выполнить органосохраняющее лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии (трансанальная микрохирургия), данные пациенты также находятся под динамическим наблюдением без признаков рецидива заболевания.

В свою очередь, лечебный патоморфоз в опухоли рассматривается как один из важных предикторов ранней оценки эффективности неoadъювантного лечения. Полный лечебный патоморфоз в опухоли коррелирует с низким уровнем местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и улучшением выживаемости [7]. Эффективность консолидирующей и «сэндвич»-терапии в нашем исследовании подтверждена показателями cCR (12,8 % против 0 и 0,63 %; $p < 0,001$) и pCR (17,48 % против 7,95 и 8,28 %; $p = 0,021$). Значительно чаще cCR (21,21 % против 7,14 %; $p = 0,008$) и pCR (38,71 % против 13,48 %; $p = 0,003$) регистрировались после ХЛТ в сочетании с 4 курсами неoadъювантной ХТ по сравнению с 2 циклами лечения. Взаимосвязь количества курсов ХТ и частоты достижения полного лечебного патоморфоза была показана в исследовании J. Garcia-Aguilar и соавт. [8] II фазы, в которое было включено 259 пациентов с раком прямой кишки Т3/4 и/или N+. Все больные получили предварительный длительный курс ХЛТ (50 Гр с 5-фторурацилом), после чего были разделены на тех, кому не проводилась консолидирующая ХТ, и тех, кому проведено 2, 4 или 6 курсов консолидирующей ХТ mFOLFOX6. ХТ была завершена после операции, чтобы обеспечить одинаковое общее количество циклов ХТ всех 4 групп. Частота полного лечебного патоморфоза значительно повышалась с увеличением количества циклов консолидирующей ХТ — с 18 % (при отсутствии ХТ) до 38 % (6 циклов).

Частота полного ответа в опухоли может быть связана как с дополнительными курсами ХТ, так и с удлинением интервала между окончанием ЛТ и выполнением операции. Метаанализ, проведенный в 2016 г., включивший 13 исследований (3584 пациента), продемонстрировал, что более длительный интервал ожидания после ХЛТ (>6–8 нед) увеличивает частоту

полного лечебного патоморфоза на 6 % — с 13,7 до 19,5 % ($p < 0,0001$) с аналогичными исходами и частотой осложнений [9]. Средний интервал времени между операцией и окончанием ЛТ в нашем исследовании в контрольных группах составил 7,1–7,7 нед, в исследуемой группе — 14,6 нед.

Преимуществом нашего исследования явилось интегрирование неoadъювантной ПХТ в классическую программу комбинированного лечения больных МРРПК с хорошими результатами переносимости и безопасности, а также достижением оптимальных показателей значимого лечебного патоморфоза и cCR, что, в свою очередь, привело к повышению частоты выполнения сфинктеро- и органосохраняющих вмешательств, а в ряде случаев позволило воздержаться от хирургического лечения, что, несомненно, отразилось на качестве жизни пациентов. Также к неоспоримым преимуществам исследования можно отнести тот факт, что данный подход ранее не применялся в клинической практике на территории Российской Федерации. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшое число пациентов исследуемой группы, что требует дальнейшего набора и анализа материала.

Закключение

Лечение МРРПК эволюционирует и претерпевает значительные изменения. Смещение акцента на усиление неoadъювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить ОВ и БРВ у данной категории пациентов. Дальнейшее изучение оптимального сочетания ХТ и ХЛТ, факторов, позволяющих усиливать эффекты каждой из этих составляющих, позволит не только улучшить отдаленные результаты лечения данной категории пациентов, но и, несомненно, повысить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jalil O., Claydon L.A. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219–36.
2. Нафедзов И.О., Чернышов С.В., Пономаренко А.А. и др. Реабилитация пациентов с синдромом низкой передней резекции. *Колопроктология* 2021;2(76):57–64. [Nafedzov I.O., Chernyshov S.V., Ponomarenko A.A. et al. Rehabilitation of patients with low anterior resection syndrome. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2021;2(76):57–64. (In Russ.)].
3. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Применение ультразвукового контрастного усиления в диагностике и оценке эффективности химиотерапевтического лечения больных с печеночными метастазами колоректального рака. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2020;101(6):324–32. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Radiology* 2020;101(6):324–32. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-324-332.
4. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Оценка возможностей ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике метастазов колоректального рака в печени. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2019;2(1):43–50. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases from colorectal cancer. *Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2019;2(1):43–50. (In Russ.)].
5. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Возможности УЗИ с применением контрастного усиления в диагностике метастазов в печени у больных колоректальным раком. *Колопроктология* 2018;1(63):36–42.

- [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases from colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2018;1(63):36–42. (In Russ.)].
6. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–7; discussion 717–8.
 7. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44.
 8. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:957–66.
 9. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E. et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263(3):458–64.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Полюновский / A.V. Polynovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>

С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 12.09.2021. **Принята к публикации:** 12.10.2021.

Article submitted: 12.09.2021. **Accepted for publication:** 12.10.2021.