

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-69-75

Цитирование: Польшовский А. В., Мамедли З. З., Кузьмичев Д. В., Анискин А. А., Алексанцев Д. В. Предварительные результаты многоцентрового российского рандомизированного исследования RUCORT3: лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК). Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 69–75.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РОССИЙСКОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RUCORT3: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (МРРПК)

А. В. Польшовский, З. З. Мамедли, Д. В. Кузьмичев, А. А. Анискин, Д. В. Алексанцев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: polynovskiy@gmail.com

Реферат:

Цель: оценка эффективности неoadъювантной последовательной индукционной химиотерапии (ХТ), химиолучевой терапии (ХЛТ) и консолидирующей (ХТ) по схеме CapOx у больных МРРПК по показателям 3-летней безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой. В качестве дополнительных целей выделены оценка: частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций, токсических эффектов лечения, частоты полных морфологических эффектов, частоты рецидивов и метастазов.

Методы: С 2019 года по настоящее время в исследование включены пациенты МРРПК со стадией Т3 (CRM +)/4N0–2M0.

Результаты: В исследование включено 136 пациентов, полный курс лечения прошли 107 (78,7%), еще 21 пациент находится в процессе лечения или ожидания операции, остальные исключены по тем или иным причинам (смерть, прогрессирование и др.) Частота токсических осложнений III–IV степени не превышала 4,7% в группе ХЛТ и 6,8% в группе ХЛТ + ХТ и была сопоставима. Сфинктеросохраняющие операции в группе ХЛТ + ХТ выполнены у 38 пациентов (67,5%), по сравнению с 25 (56,7%) в группе ХЛТ ($p = 0,05$). Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo оказалась сопоставима в двух группах. Полный морфологический ответ достигнут у 7 (15,9%) пациентов в группе ХЛТ и у 7 (13,5%) в группе ХТ + ХЛТ ($p = 0,2$). Отмечено увеличение частоты возникновения близкого к полному морфологическому ответу (TRG2) в группе ХЛТ + ХТ — 17 (32,7%) пациентов, против 8 (18,2%) ($p = 0,048$). В группе ХЛТ полный курс адъювантной химиотерапии завершили 28,3% пациентов, в группе ХЛТ + ХТ — 64,9% ($p = 0,05$). Медиана наблюдения за пациентами 17 мес. В обеих группах выявлено по 1 рецидиву (1,8% для группы ХЛТ и 1,7% для группы ХЛТ + ХТ). Частота отдаленных метастазов в группе ХЛТ составила 14,5% (8 пациентов), в группе ХЛТ + ХТ 8,7% (5 пациентов). Достоверности данная разница не имеет, однако различия между группами составили 5,8%. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости составили 81% в группе ХЛТ и 86% в группе ХЛТ + ХТ соответственно.

Заключение: Тотальная неoadъювантная терапия является перспективным направлением в лечении больных МРРПК, позволившая в представленном исследовании продемонстрировать увеличение безрецидивной выживаемости (без статистической достоверности), увеличить частоту достижения близкого к полному морфологического ответа (TRGII) по сравнению с группой ХЛТ и тем самым значимо увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. Число проведенных курсов химиотерапии статистически значимо выше в группе ХЛТ + ХТ. Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение за пациентами из контрольной и исследуемой групп.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, тотальная неoadъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, индукционная/консолидирующая химиотерапия

Введение

Актуальность проблемы лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) остается на высоком

уровне, в связи с неуклонным ростом данного заболевания [1]. Подходы к лечению рака прямой кишки претерпевали изменения, от чисто хирургического подхода, до внедрения лучевой и химиолучевой терапии, что позволило

добиться значительных успехов в снижении местных рецидивов и увеличении частоты полных морфологических ответов. 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 (АХТ) (43–70%) [2,3,4,5]. Добавление курсов неоадъювантной химиотерапии, вплоть до тотальной неоадъювантной химиотерапии (TNT — total neoadjuvant chemotherapy), позволяет в ранние сроки оказать воздействие на потенциальные микрометастазы, по сравнению со стандартной АХТ, начало которой после операции может быть значительно отсрочено по ряду причин [6,7]. Настоящий подход по данным литературы показал свою эффективность. Тем не менее, оптимальная последовательность проведения предоперационного лечения и количество курсов химиотерапии до сих пор не установлены. По этой причине мы инициировали «Многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению безопасности и эффективности применения индукционной и консолидирующей химиотерапии CapOx в сочетании с неоадъювантной химиолучевой терапией у больных местно-распространенным раком прямой кишки» и оно зарегистрировано реестре клинических испытаний ClinicalTrials. В данной статье приведены предварительные результаты данного исследования.

Цель

Оценка эффективности неоадъювантной последовательной индукционной химиотерапии, химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx у больных МРРПК по показателям 3-летней безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой. В качестве дополнительных целей выделены: частота выполнения сфинктеросохраняющих операций, оценка побочных эффектов лечения (по шкале NCI-CTC v. 5.0), оценка частоты полных морфологических эффектов (шкала Mandard), оценка частоты рецидивов и метастазов.

Дизайн исследования

Данное исследование является открытым проспективным рандомизированным исследованием III фазы по изучению безопасности, переносимости и эффективности индукционной (2 курса CapOx) и консолидирующей (2 курса CapOx) химиотерапии в сочетании с неоадъювантной химиолучевой терапией у больных местно-распространенным раком прямой кишки.

Материалы и методы

В период с 2019 по настоящее время в исследование включены пациенты МРРПК со стадией опухолевого про-

цесса T3 (CRM+)/4N0–2M0. Критериями исключения являлись: возраст старше 75 лет, предшествующая химио- или лучевая терапия, наличие отдаленных метастазов, первично-множественный синхронный или метакронный рак, беременность и лактация, индивидуальная непереносимость компонентов лечения, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, потенциально требующих изменения плана лечения, ECOG > 2. Всем пациентам перед началом лечения проводилось комплексное обследование, включающее обязательное выполнение компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием, а также магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала исследования.

Контрольный осмотр после лечения с оценкой эффекта проводился через 10–12 недель после завершения лечения и включал в себя тот же спектр исследований, что и до лечения.

Хирургический доступ (открытый или лапароскопический) и объем операции определялся оперирующим хирургом исходя из локализации и степени местной распространенности опухоли.

При регистрации полного клинического ответа (cCR — clinical complete response) пациенты включаются в The International Watch & Wait database (IWWD) с дальнейшим динамическим контролем каждые 3 месяца.

Режимы неоадъювантного лечения

В исследуемой группе лечение начиналось с 2 курсов индукционной химиотерапии по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день курса в/в капельно, капецитабин 2000 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней, 7 дней перерыв). Далее проводился стандартный пролонгированный курс химиолучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки per os в дни проведения лучевой терапии. Через 1–2 недели после окончания химиолучевой терапии проводилось еще 2 курса консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx. Через 10–12 недель от момента окончания ХЛТ выполнялось контрольное обследование.

В контрольной группе проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки per os в дни проведения лучевой терапии. Для того, чтобы исключить влияние интервала до операции на результаты лечения, использован тот же интервал, что и в исследуемой группе — 10–12 недель со дня завершения химиолучевой терапии. Такая продолжительность интервала не противоречит клиническим рекомендациям Ассоциации Онкологов России.

Конечные точки и статистические расчёты

В качестве основных критериев эффективности рассматривается 3-х летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), рассчитывавшаяся с момента начала лечения до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Мейера. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS v. 23 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2019 по настоящее время в исследование включено 136 пациентов — 90 мужчин (66%) и 46 женщин (34%), средний возраст составил 57,6 лет (30–75 лет). В исследуемую группу вошли 73 пациента (54%), в контрольную 63 (46%). Полный курс лечения (от начала химиолучевой терапии или 1го курса индукционной химиотерапии до выполненного оперативного вмешательства или регистрации полного клинического ответа) прошли 107 пациентов (78,7%). 2 пациента умерло после завершения предоперационного лечения в периоде ожидания перед контрольным осмотром вследствие: в одном случае инсульта, во втором — расслоении аневризмы аорты (1,4%). 1 пациентка умерла по причине развития кардиотоксичности во время 1го курса индукционной химиотерапии (0,7%). У 5 пациентов зафиксировано прогрессирование после завершения предоперационного этапа лечения — в четырех случаях системное прогрессирование болезни, в 1-рост первичной опухоли, данные пациенты переведены на 2 линию химиотерапии. Еще 21 пациент находятся в процессе лечения, либо ожидают хирургического лечения. Таким образом, дальнейшему анализу будут подвергнуты

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой и контрольной групп.

Характеристика		ХЛТ	ХЛТ + ХТ
Пол	М	31 (60%)	35 (66%)
	Ж	22 (40%)	19 (34%)
Локализация	н/а	37 (69,8%)	35 (64,8%)
	с/а	16 (29,2%)	19 (35,2%)
Стадия Т	T3 (CRM+)	36 (66,7%)	31 (57,4%)
	T4	17 (33,3%)	23 (42,6%)
Стадия N	N0	13 (24,5%)	11 (20,4%)
	N1	26 (49%)	31 (57,4%)
	N2	14 (26,5%)	12 (22,2%)

107 пациентов (96 пациентов из группы хирургического лечения + 11 из группы полного клинического ответа). Подробнее характеристика количества и распределения пациентов по группам представлена на рис. 1

Распределение пациентов по полу, локализациям и стадиям представлены в табл. 1.

Распределение между группами по полу, возрасту, локализации и стадиям не имело статистически значимых различий.

Токсичность

Важным параметром в анализе переносимости предоперационной химиотерапии и химиолучевой терапии является оценка токсичности. Для этих целей мы использовали классификации NCI-CTC v. 5.0 и RTOG. Токсичность при проведении предоперационной терапии в группе ХЛТ наблюдалась у 27 (42,8%) пациентов, в группе ХЛТ + ХТ в 36 (49,1%) случаев (табл. 2). При этом токсичность III–IV степени в контрольной группе составила 4,7%, а в исследуемой 6,8%. Полный цикл лечения завершили 99,3% пациентов.

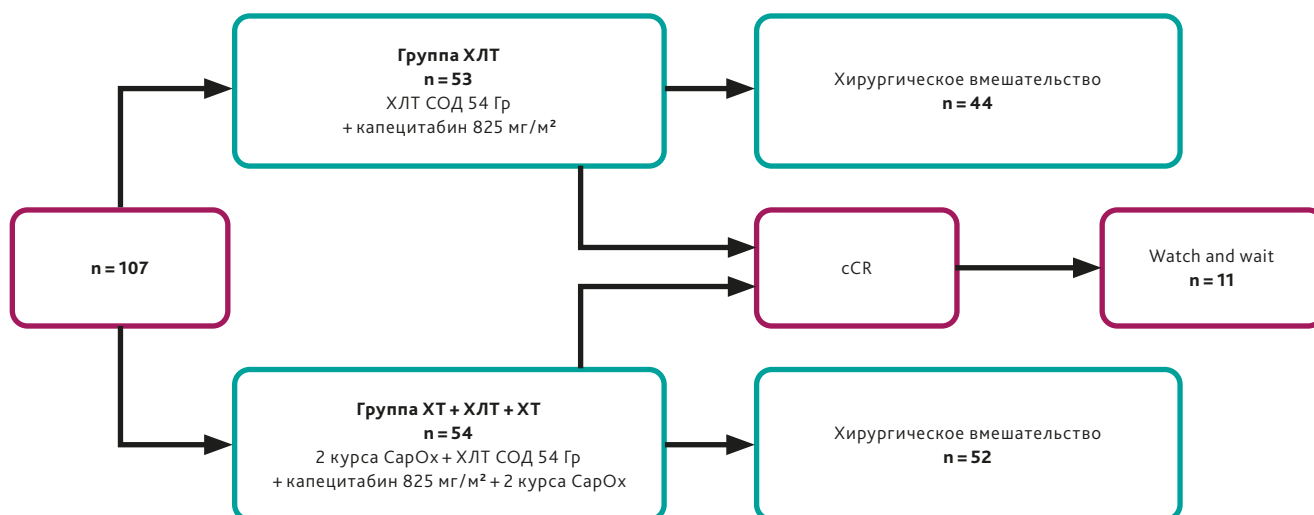


Рисунок 1. Характеристика количества и распределения пациентов по группам.

Таблица 2. Осложнения химиотерапии и химиолучевой терапии.

Токсичность		СТЕПЕНЬ		
		I–II	III–IV	Всего
Максимальная зарегистрированная токсичность	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	24 (38,1%) 30 (41%)	3 (4,7%) 5 (6,8%)	27 (42,8%) 35 (47,8%)
Тошнота	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	1 (1,6%) 11 (15%)	0 (0%) 1 (1,4%)	1 (1,6%) 12 (16,4%)
Диарея	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	1 (1,6%) 6 (8,2%)	1 (1,6%) 2 (2,7%)	2 (3,2%) 8 (10,9%)
Рвота	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	0 (0%) 5 (6,8%)	1 (1,6%) 2 (2,7%)	1 (1,6%) 7 (9,5%)
Гематологическая токсичность	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	1 (1,6%) 9 (12,3%)	0 (0%) 1 (1,4%)	1 (1,6%) 10 (13,7%)
Проктит/Лучевой эпителиит	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	23 (36%) 30 (41%)	0 (0%) 0 (0%)	23 (36%) 30 (41%)

Как видно из таблицы в обеих группах частота осложнений III–IV степени не превышала 4,7% в группе ХЛТ и 6,8% в группе ХЛТ + ХТ соответственно и была сопоставима. Тошнота, диарея, рвота и гематологическая токсичность I–II степени больше преобладали в группе ХТ + ХЛТ и в основном были связаны с проведением ХТ.

Хирургическое лечение и частота послеоперационных осложнений

Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом МРРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 96 из 136 пациентов. В связи с достигнутым полным клиническим ответом 11 (8,1%) больных воздержались от хирургического лечения. В табл. 3 представлено распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции.

Как видно из табл. 3, сфинктеросохраняющие операции в группе ХЛТ + ХТ выполнены у 38 пациентов (67,5%), по сравнению с 25 (56,7%) в группе ХЛТ, что явилось статистически значимым ($p = 0,05$). Резекция R0 выполнена во всех случаях (100%).

Послеоперационные осложнения III степени в группе ХЛТ возникли у 5 пациентов (11,6%), в том числе IIIa у 3 (6,8%) больных, IIIb у 2 (4,8%) больных, из них несостоятельность анастомоза у 3 пациентов (6,8%), у 1 ишурия (2,2%), потребовавшая эпицистостомии, у 1 пациента (2,2%) некроз выведенной сигмостомы,

что потребовало ее реконструкции. В группе ХЛТ + ХТ осложнения III степени возникли у 4 пациентов (7,7%), в том числе IIIa у 2 (3,8%) больных, IIIb у 2 (3,8%) больных, из них 3 несостоятельности анастомоза (5,7%), у 1 пациента ишурия (1,9%), потребовавшая эпицистостомии. 1 пациент (1,9%) умер в раннем послеоперационном периоде от развившего острого инфаркта миокарда. Другими распространенными послеоперационными осложнениями были атония мочевого пузыря, раневые инфекции (табл. 4).

При анализе хирургических осложнений мы не получили достоверного увеличения частоты осложнений в группе ХЛТ + ХТ.

Полный клинический ответ (сCR)

После проведенного лечения у 11 пациентов отмечен полный клинический ответ. 7 пациентов (13%) в группе ХЛТ и 4 пациентов (7,5%) из группы в группе ХТ + ХЛТ. Медиана наблюдения за пациентами с сCR составляет — 504 дня, каждые 3 месяца больные проходят обязательный осмотр.

Лечебный патоморфоз

Данные достижения полного морфологического ответа (табл. 5), согласно классификации Mandard в сравниваемых лечебных группах показали идентичные результаты (табл. 5). Полный морфологический ответ достигнут у 7 (15,9%) пациентов в группе ХЛТ и у 7 (13,5%) боль-

Таблица 3. Виды оперативных вмешательств в исследуемой и контрольных группах.

Вид оперативного вмешательства	ХЛТ	ХЛТ + ХТ
Сфинктеросохраняющие операции	25 (56,7%)	38 (67,5%)
БПЭ	19 (43,3%)	17 (32,5%)
Всего	44	52

Таблица 4. Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo.

Осложнение	ХЛТ	ХЛТ + ХТ
Grade I	2 (4,65%)	2 (3,85%)
Grade II	2 (4,65%)	7 (13,46%)
Grade IIIa	3 (6,98%)	2 (3,85%)
Grade IIIb	2 (4,65%)	2 (3,85%)
Grade V	0	1 (1,9%)

ных в группе ХТ + ХЛТ ($p = 0,2$), данные различия не носят достоверного характера. При этом получены достоверная разница в увеличении частоты возникновения близкого к полному морфологическому ответу (TRG2) в группе ХЛТ + ХТ — 17 (32,7%) пациентов, против 8 (18,2%) ($p = 0,048$).

Адъювантная химиотерапия

Одними из главных преимуществ проведения тотальной неоадъювантной химиотерапии являются возможность раннего начала системной терапии, что в свою очередь является профилактикой микрометастазов, не вызывая значительного увеличения токсичности, повышает комплаентность проведения химиотерапии у пациентов и позволяет перенести большую часть запланированных курсов адъювантной химиотерапии в предоперационный этап. В группе ХЛТ полный курс адъювантной химиотерапии (6 циклов) завершили 28,3% пациентов,

Таблица 5. Частота достижения лечебного патоморфоза.

Mandard TRG	ХЛТ	ХЛТ + ХТ
TRG I	7 (15,9%)	7 (13,5%)
TRG II	8 (18,2%)	17 (32,7%)
TRG III	14 (31,8%)	16 (30,7%)
TRG IV	15 (34,1%)	10 (19,3%)
TRG V	0	2 (3,8%)

а в группе ХЛТ + ХТ — 64,9%, что явилось статистически значимым ($p = 0,05$).

Отдаленные результаты

Медиана наблюдения всех пациентов составила 17 мес. При анализе частоты возникновения местных рецидивов, в обеих группах выявлено по 1 рецидиву (1,8% для группы ХЛТ и 1,7% для группы ХЛТ + ХТ). В обоих случаях пациенты

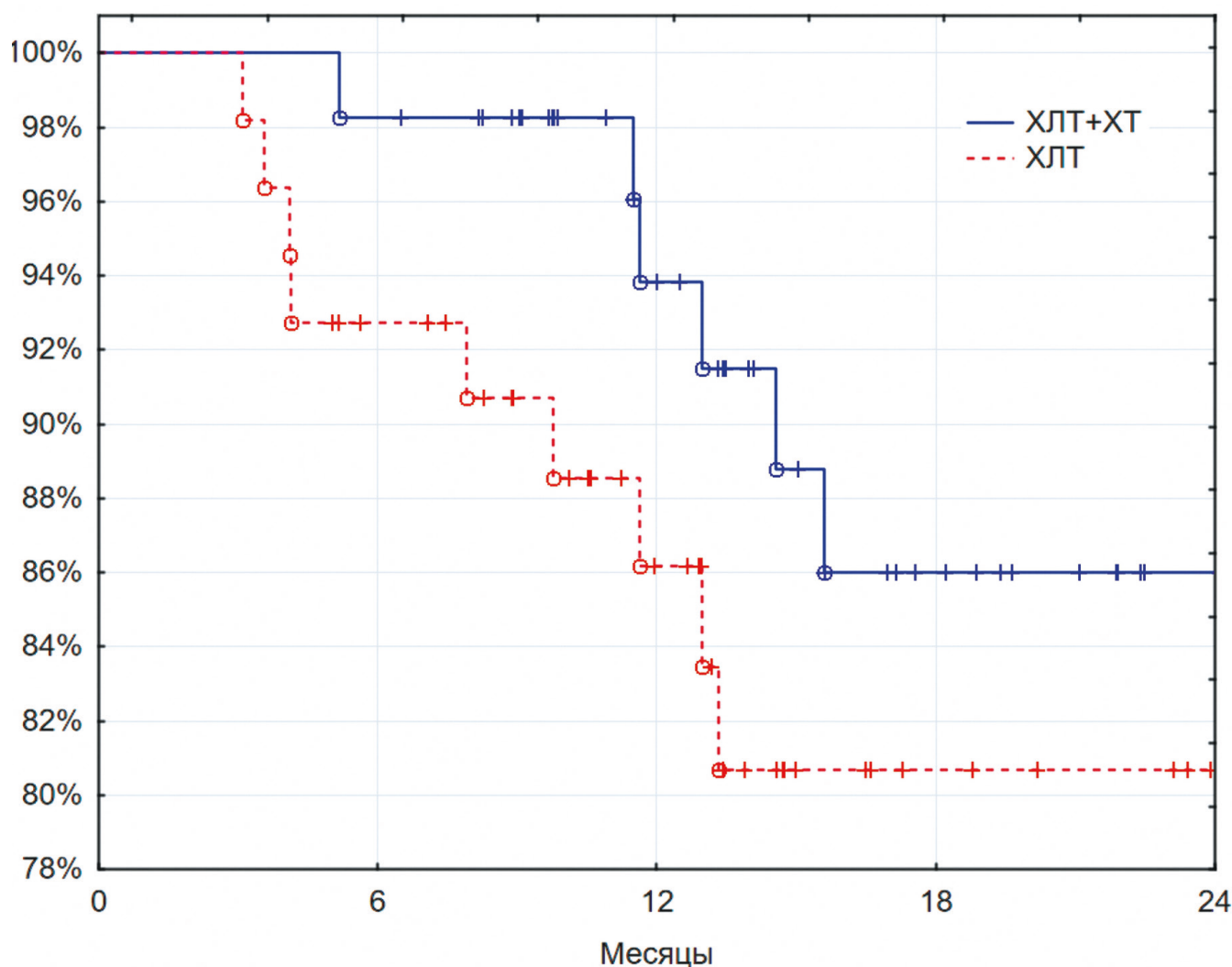


Рисунок 2. Безрецидивная 2-летняя выживаемость.

повторно оперированы в объеме брюшно-промежностной экстирпации. При анализе частоты возникновения отдаленных метастазов в группе ХЛТ частота составила 14,5% (8 пациентов), в группе ХЛТ + ХТ 8,7% (5 пациентов). Достоверности данная разница не имеет, однако различия между группами составили 5,8%. Данное преимущество может быть связано с проведенными циклами периоперационной химиотерапии и раннем воздействии на микрометастазы. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости составили 81% в группе ХЛТ и 86% в группе ХЛТ + ХТ соответственно (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью нашей работы было увеличение показателя безрецидивной выживаемости. Полученные нами данные — 86% в группе ХЛТ + ХТ против 81% в группе ХЛТ, демонстрируют потенциальный выигрыш в увеличении данного показателя при добавлении 4 курсов неоадъювантной химиотерапии к стандартной химиолучевой терапии. При изучении литературных данных, авторы M. Gabbani et al. [8] в крупном мета-анализе 2022 года, проанализировали 14 рандомизированных исследований, посвященных тотальной неоадъювантной терапии, также приводят результаты, подтверждающие увеличение безрецидивной выживаемости у больных с TNT — до 70,6% для 3-летней выживаемости и до 65,4% для 5-летней выживаемости. В нашем исследовании мы пока не достигли медианы наблюдения 3 лет.

При анализе достижения частоты полных морфологических ответов, мы получили схожие данные в двух группах — 15,9% в группе ХЛТ и 13,5% в группе ХЛТ + ХТ соответственно, без достоверной разницы ($p = 0,2$). При анализе полученных данных мы обратились к литературе. С. Fernández-Martos и соавт. в рандомизированном исследовании сравнивали стратегии неоадъювантного лечения: ХЛТ и ХЛТ с добавлением индукционной ХТ. В этом исследовании не продемонстрировано значимого преимущества от использования ХТ в неоадъювантном режиме, частота достижения полного морфологического ответа составила 14% [9]. В рандомизированном немецком исследовании 2 фазы CAO/ARO/AIO-12 trial сравнивалась эффективность индукционной и консолидирующей ХТ. Пациенты были разделены на 2 группы — в первой группе в качестве индукционной ХТ проводилось 3 курса ХТ в режиме FOLFOX, далее пролонгированный курс ХЛТ, во второй группе 3 курса ХТ проводились после ХЛТ. Частота достижения полного лечебного патоморфоза (25% против 17%) в группе с консолидирующей терапией была выше [10]. Y. Gao и соавт. представили работу, посвященную лечению МРРПК, объединившее индукционную и консолидирующую ХТ. Среди 45 пациентов, пролеченных данным образом и перенесших затем тотальную мезоректумэктомию, полный морфологический ответ зарегистрирован у 19 (42,2%) пациентов. В предварительном отчете авторы показали, что неоадъювантная sandwich-терапия хорошо переносится

пациентами и эффективна с точки зрения достижения полного морфологического ответа [11]. К сожалению, в нашем исследовании столь высокие результаты воспроизведены не были. Возможно, ответ кроется в количестве назначаемых курсов консолидирующей ХТ, так как было показано выше, назначение индукционной химиотерапии не увеличивает частоту полных морфологических ответов.

В многоцентровом нерандомизированном исследовании M.R. Marco и соавторы [12] оценили влияние количества консолидирующих курсов неоадъювантной химиотерапии на частоту достижения полного морфологического ответа и безрецидивную выживаемость. Были изучены группы пациентов, которым проводили 0, 2, 4 и 6 курсов консолидирующей химиотерапии, после пролонгированного курса ХЛТ. Уровень полного морфологического ответа 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 четырём курсам лечения. В нашем исследовании мы проводили только 2 курса консолидирующей химиотерапии.

Почему же столь важное значение придается достижению лечебного патоморфоза в опухоли. Одним из наиболее значимых критериев эффективности неоадъювантного лечения, который в ряде исследований показало достоверное влияние на отдаленные результаты лечения, является частота достижения полного морфологического ответа (pCR). В крупном метаанализе, проведенном M. Maas и соавт. [13], оценивали влияние pCR на показатель безрецидивной выживаемости. У 484 из 3105 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Медиана наблюдения составила 48 мес. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости соответствовал 83,3% для пациентов, у которых был зарегистрирован pCR, и 65,6% у пациентов без pCR ($p < 0,0001$). Авторы пришли к выводу, что пациенты с pCR после ХЛТ имеют более высокие онкологические результаты, чем пациенты без pCR. Показатель pCR может указывать на прогностически благоприятный биологический профиль опухоли с меньшей склонностью к локальному и/или отдаленному прогрессированию, вследствие чего показатели общей и безрецидивной выживаемости увеличиваются.

При анализе количества запланированных и проведенных курсов адъювантной химиотерапии, мы получили статистически значимое различие в группах ХЛТ (28,3%) и ХЛТ + ХТ (64,9%), что подтверждается данными литературы [12]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тотальная неoadъювантная терапия является перспективным направлением в лечении больных МРРПК, позволившая в представленном исследовании продемонстрировать увеличение безрецидивной выживаемости (без статистической достоверности), увеличить частоту достижения близкого к полному морфологического ответа (TRGII) по сравнению с группой ХЛТ и тем самым значимо увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. Число проведенных курсов химиотерапии

статистически значимо выше в группе ХЛТ + ХТ. Следует отметить, что достоверных различий по частоте pCR между группами в нашем исследовании получено не было, как и достоверных различий в частоте значимого уровня токсичности. В перспективе можно ожидать оптимистичные результаты, касающиеся частоты развития отдаленных метастазов и местных рецидивов, что, вероятно, позитивно отразится на показателях общей и безрецидивной выживаемости. Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение за пациентами из контрольной и исследуемой групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaprin A. D. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) // P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2019–249 p.
2. Breugom AJ, van den Broek CBM, 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.
3. 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, S113–S114.
4. Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. // EJC Suppl. 2013 EJC Suppl. 2013. 11 (2), 45–59.
5. 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: 679–687.
6. Ludmir EB, Palta M, Willett CG, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. Cancer. 2017; 123: 1497–1506. doi:10.1002/cncr.30600.
7. Franke AJ, Parekh H, Starr JS, et al. Total neoadjuvant therapy: a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management. Clin Colorectal Cancer. 2018; 17: 1–12.
8. Gabbani M., Giorgi C., Napoli G. et al. Outcomes of Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated with Total Neoadjuvant Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clinical Colorectal Cancer, Vol. 000, No. xxx, 1–12 ©2022.
9. Fernández-Martos C., Pericay C., Aparicio J., et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol. 2010; 28 (5): 859–65.
10. Fokas E., Phil D., Allgauer M. et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. Journal of Clinical Oncology 2019; 37. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308>.
11. Gao Y.H., Lin J.Z., An X. et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently with, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: a Prospective Phase 2 Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. V. 90, No. 5. P. 1153–1160.
12. Marco MR, Zhou L, Patil 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 61: 1146–1155, 2018.
13. Maas M, Nelemans PJ, 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 11: 835–844, 2010.