

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-004>

Тотальная неоадьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки: обзор литературы

А. В. Полюновский, З. З. Мамедли, Д. В. Кузьмичев, А. А. Трякин, О. А. Кузнецова, С. О. Кочкина, А. А. Анискин, А. С. Горбунова, Д. В. Алексанцев, Х. Р. Темирсултанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Владимирович Полюновский polynovskiy@gmail.com

Проблема лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) за последние десятилетия не теряет своей важности и актуальности в связи с неуклонным ростом заболеваемости. Длительное время стандартом лечения МРРПК является проведение пролонгированного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) на фоне приема фторпиримидинов с последующим хирургическим лечением в объеме тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и проведением адьювантной химиотерапии. Несмотря на достигнутые успехи лечения, частота рецидивов составляет 5–10%. При этом не менее важной остается проблема отдаленного метастазирования, частота которого достигает 30% и более и является основной причиной гибели данной категории пациентов. Следует также отметить, что полный курс адьювантной химиотерапии завершают около 50% пациентов. Причинами этого могут быть послеоперационные осложнения, длительное восстановление после обширных хирургических вмешательств и др. Перспективным направлением в интенсификации предоперационного лечения и, в свою очередь, профилактикой отдаленного метастазирования явилось появление концепции тотальной неоадьювантной терапии (TNT — total neoadjuvant therapy). В данном обзоре будут рассмотрены основные этапы в эволюции лечения МРРПК и становление этапов тотальной неоадьювантной терапии.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, тотальная неоадьювантная терапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Полюновский А.В., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. и соавт. Тотальная неоадьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки: обзор литературы. Злокачественные опухоли 2024;14(2):65–74. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-004>

Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: a literature review

A. V. Polynovskiy, Z. Z. Mamedli, D. V. Kuzmichev, A. A. Tryakin, O. A. Kuznetsova, S. O. Kochkina, A. A. Aniskin, A. S. Gorbunova, D. V. Aleksancev, H. R. Temirsultanova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Andrey Vladimirovich Polynovskiy polynovskiy@gmail.com

The problem of locally advanced rectal cancer (LARC) treatment has not lost its importance and relevance over the past decades, due to the steady increase in the incidence. For a long time, neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) before total mesorectal excision (TME) and followed systemic chemotherapy was widely accepted as the standard therapy for locally advanced rectal cancer. Although local control is more than satisfactory using this approach, the same cannot be said of distant metastases, which rate reaches 30% or more and is mainly the cause of death of this category of patients. One of the reasons for this lack of improvement may be the rate of patients who complete the planned adjuvant chemotherapy, which is approximately 50%. The reasons for that may be postoperative complications, long-term recovery after extensive surgical procedures, etc. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) is an emerging approach for the treatment of LARC aimed at improving distant metastasis. This review will outline the main steps in the evolution of LARC treatment and the formation of the stages of total neoadjuvant therapy.

Key words: locally advanced rectal cancer, total neoadjuvant therapy, chemoradiotherapy

For citation: Polynovskiy A.V., Mamedli Z.Z., Kuzmichev D.V., et al. Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: a literature review. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):65–74 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-004>

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

Table 1. Characteristics of studies included in the analysis

Исследования, год	Дизайн исследования	Режим лечения	Рукава исследования	Пациенты	сТЗ	сТ4	CRM (+)	pCR	БРВ	ОВ
CAO/ARO/AIO-94, 2004	Рандомизированное	Предопер. ХЛТ	1) Предопер. ХЛТ + TME	404	–	–	–	9%	68,1% ⁵	59,6% ⁵
		Послеопер. ХЛТ	2) TME + Послеопер. ХЛТ	395	–	–	–	–	67,8% ⁵	59,9% ⁵
Gao Y-H et al., 2014	Проспективное	SANDWICH	CapOx×1 + ХЛТ с 2 CapOx							
		(индукц. ХТ + консолид. ХТ)	CapOx×1 + TME	51	33 (67,3%)	15 (30,6%)	–	42,2%	80%	91,1%
GCR-3, 2015	Рандомизированное	Индукц. ХТ	С) CapOx×4 + ХЛТ + TME	52	12 (23%)	3 (6%)	5 (10%)	7 (13%)	64% ²	78% ²
			Ех) ХЛТ + TME + CapOx×4	56	18 (32%)	7 (13%)	–	8 (14%)	62% ²	75% ²
Polish II, 2016	Рандомизированное	Консолид. ХТ	С) ХЛТ + TME	254	83 (33%)	163 (64%)	–	37 (17%)	43% ⁴	49% ⁴
			Ех) ЛТ 25Гр + FOLFOX×3 + TME	261	88 (34%)	165 (63%)	–	24 (12%)	41% ⁴	49% ⁴
CAO/ARO/AIO-12, 2019	Рандомизированное	Консолид. ХТ,	1) ХЛТ + FOLFOX×3 + TME	150	118 (78%)	27 (18%)	33 (22%)	38 (27%)	73%	92%
		Индукц. ХТ	2) FOLFOX×3 + ХЛТ + TME	156	132 (84%)	18 (12%)	48 (31%)	27 (19%)	73%	92%
RAPIDO, 2020	Рандомизированное	Консолид. ХТ	С) ХЛТ + TME + CapOx×8/ FOLFOX×12	450	299 (60%)	137 (30%)	271 (60%)	57 (14%)	–	80,2% ²
			Ех) ЛТ 25 Гр + CapOx×6/ FOLOX×9 + TME	462	301 (65%)	147 (32%)	285 (62%)	120 (28%)	–	81,7% ²
PRODIGE23, 2022	Рандомизированное	Индукц. ХТ	С) ХЛТ + TME + FOLFOX×12	230	188 (84%)	35 (16%)	–	26 (11,7%)	62,5% ³	76,1% ³
			Ех) FOLFIRINOX×6 + ХЛТ + TME + FOLFIRINOX×6	231	182 (81%)	40 (18%)	–	59 (27,5%)	67,6% ³	81,9% ³
STELLAR, 2022	Рандомизированное	Консолид. ХТ	С) ХЛТ + TME	297	250 (84,2%)	38 (12,8%)	167 (56,2%)	12,3%	62,3% ¹	75,1% ¹
			Ех) ЛТ 25 Гр + CapOx×4 + TME	302	247 (81,8%)	48 (15,9%)	170 (56,3%)	21,8%	64,5% ¹	86,5% ¹
OPRA, 2022	Рандомизированное	Консолид. ХТ	1) ХЛТ + CapOx×4 мес + TME	155	–	–	–	–	69% ²	–
		Индукц. ХТ	2) CapOx×4 мес + ХЛТ + TME	152	–	–	–	–	71% ²	–
SONCAR, 2022	Рандомизированное	SANDWICH	С) ХЛТ	278	–	–	–	52 (19,4%)	–	–
			Ех) 1 CapOx + ХЛТ (с 2 CapOx) + 2 CapOx	278	–	–	–	75 (27,8%)	–	–
Y. Tand et al., 2022	Рандомизированное	Индукц. ХТ,	С) ХЛТ + TME	69	–	–	–	22,9%	–	–
		Консолид. ХТ	Ех) CapOx + ХЛТ + TME	75	–	–	–	28,6%	–	–
			Ех) ХЛТ + CapOx + TME	78	–	–	–	42,1%	–	–

¹ 3-летние результаты;³ 7-летние результаты;⁵ 10-летние результаты² 5-летние результаты;⁴ 8-летние результаты;

ВВЕДЕНИЕ

В связи с неуклонным ростом заболеваемости проблема лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) за последние десятилетия не теряет своей важности и актуальности [1]. В литературе встречается немало определений термина «местнораспространенный рак прямой кишки», при этом единого международного консенсуса все еще не достигнуто. К примеру, в 2013 году к понятию МРРПК решили относить «...опухоли, для удаления которых в объеме R0 резекции, по результатам предоперационной МРТ, необходимо расширение объема резекции за пределы мезоректального слоя», т. е. это опухоли, врастающие в мезоректальную клетчатку (стадия T3) и расположенные в 1 мм и менее от мезоректальной фасции (CRM/MRF +) или инвазирующие мезоректальную фасцию и соседние органы или структуры (стадия T4) [2]. Другие авторы считают, что поражение мезоректальных лимфатических узлов (стадия N+) и наличие экстрамуральной сосудистой инвазии, так же следует относить к понятию МРРПК [3,4]. Но общее среди всех этих определений — это сохраняющийся высокий риск местного и системного прогрессирования, что обуславливает низкие онкологические результаты.

Длительное время стандартом лечения МРРПК является проведение пролонгированного курса химиолучевой терапии на фоне приема фторпиримидинов, с последующим хирургическим лечением в объеме ТМЕ и проведением адъювантной химиотерапии. Несмотря на достигнутые успехи лечения, частота рецидивов составляет 5–10% [5]. При этом, не менее важной остается проблема отдаленного метастазирования, частота которого достигает 30% и более и которое в основном является причиной гибели данной категории пациентов [6].

Следует отметить, что приверженность к проведению адъювантной химиотерапии не всегда адекватна (полный курс лечения завершают около 50% пациентов, а 20–30% и вовсе его не начинают) [7]. Причинами этого могут быть послеоперационные осложнения, длительное восстановление после обширных хирургических вмешательств и др. Кроме того, польза от проведения АХТ после ЛТ по поводу МРРПК неоднозначна, согласно результатам ряда работ [8,9].

Перспективным направлением в интенсификации предоперационного лечения и, в свою очередь, профилактикой отдаленного метастазирования явилось появление концепции тотальной неоадъювантной терапии (TNT — total neoadjuvant therapy). В данном обзоре будут рассмотрены основные этапы в эволюции лечения местнораспространенного рака прямой кишки и становление этапов тотальной неоадъювантной терапии (TNT) (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ TNT

Данный термин подразумевает последовательное использование на дооперационном этапе лучевой терапии и химиотерапии посредством переноса последней

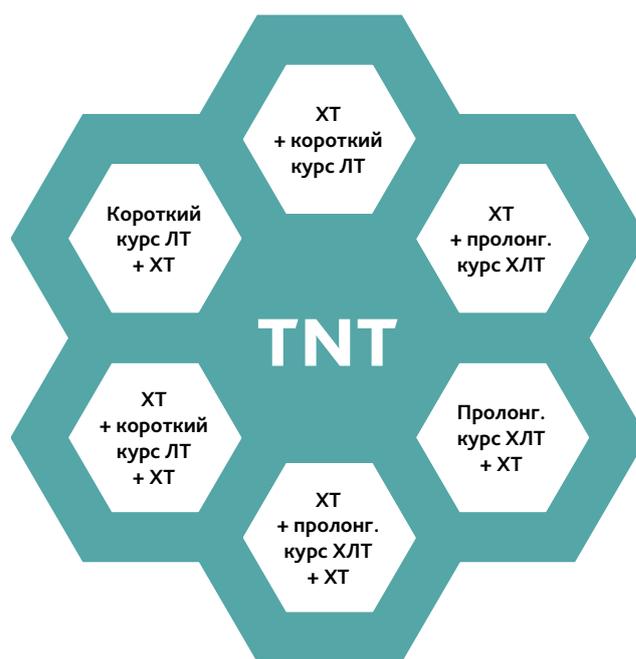


Рисунок 1. Схематическое изображение концепции TNT

Figure 1. Schematic illustration of the TNT concept

из послеоперационного периода. TNT включает в себя достаточно широкий спектр возможных вариантов: химиотерапия в режиме индукции и консолидации, sandwich терапия (сочетание индукции и консолидации) (рис. 1). В настоящий момент в литературе нет четких критериев необходимой схемы химиотерапии (CapOx, FOLFOX и др.), количества и последовательности курсов ХТ, при этом все эти исследования трактуются как тотальная неоадъювантная химиотерапия [10–12]. При этом в мета-анализе ряда работ указывается необходимость проведения химиотерапии длительностью не менее 4 циклов (или 3 месяцев) в режиме XELOX [13].

ЭВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ МРРПК

Говоря об эволюции лечения МРРПК, хотелось бы начать с рандомизированного немецкого исследования III фазы CAO/ARO/AIO-94, в котором пациенты с II–III стадиями рака прямой кишки рандомизировались на проведение предоперационной химиолучевой терапии с последующей хирургией и адъювантной химиотерапией и пациентов с послеоперационной химиолучевой терапией [14]. В исследование было включено 799 больных. Была получена достоверная разница в уменьшении частоты местных рецидивов в группе предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с послеоперационной (7,1% против 10,1%, $p = 0,048$), что заложило фундамент лечения пациентов с МРРПК. При этом разницы в частоте отдаленных метастазов получено не было (29,8% против 29,6%, $p = 0,9$), как и показателях 10-летней общей выживаемости (преХЛТ 59,6% против постХЛТ 59,9%, $p = 0,85$).

Отсутствие различий по представленным параметрам, послужило поводом к поиску новых подходов к лечению данной категории пациентов.

Следующим шагом в развитии TNT стало представленное в 2014 году однорукавное исследование II фазы, включившее 51 пациента. Представленная программа лечения заключалась в проведении одного курса индукционной химиотерапии в режиме САРОХ, затем пролонгированного курса ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 недель с двумя модифицированными курсами САРОХ, далее еще один курс консолидирующей химиотерапии в режиме САРОХ («sandwich» курс). Четыре пациента (7,8%) отказались от хирургического вмешательства по причине достижения полного клинического ответа. Полный морфологический ответ зарегистрирован у 19 пациентов (42,2%). В предварительном отчете авторы заключили, что неоадъювантная «sandwich» терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного морфологического ответа и регрессии опухоли [15]. Несмотря на то, что подобных впечатляющих результатов по достижению полного морфологического ответа другим исследователям позже подтвердить не удалось, данная работа вдохновила интерес к интеграции концепции TNT в комбинированное лечение МРРПК.

Одним из первых крупных рандомизированных исследований II фазы, в котором авторы применили подход неоадъювантной химиотерапии в режиме индукции, было испанское исследование GCR-3 [16]. В исследование вошло 108 пациентов раком нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадии сТ3/4 и/или N+. Пациенты рандомизировались на две группы: первая (группа А) получала пролонгированный курс ХЛТ с последующей хирургией и 4 курсами адъювантной химиотерапии СарОх, вторая группа (В) начинала лечение с 4 курсов индукционной химиотерапии СарОх, последующей ХЛТ и операцией. Частота местных рецидивов, отдаленных метастазов и общей выживаемости в обеих группах не различалась. Это можно объяснить несбалансированностью пациентов в группах: в группу В было включено в два раза больше пациентов с сТ4 инвазией опухоли, чем в группу А (13% против 6%). Сами же авторы пришли к выводу, что перенос курсов химиотерапии в предоперационный этап характеризуется благоприятным профилем токсичности и не ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Другое рандомизированное исследование II фазы — Polish II — сравнивало пролонгированный курс химиолучевой терапии (группа А) и короткий курс 25 Гр с последующей консолидирующей химиотерапией (3 курса FOLFOX) — группа В [17]. В исследование было включено 515 пациентов с аденокарциномой прямой кишки, стадиями сТ4 или немобильными Т3 опухолями, критерий CRM не учитывался. Токсичность была ниже в группе с консолидирующей химиотерапией (83% против 75% $p = 0,006$), при этом по частоте развития осложнений III–IV степени группы значимо не различались (23% против 21%). Выполнение R0 резекции и достижение полного

морфологического ответа в группах А и В были сопоставимы и составили 77% против 71% ($p = 0,07$) и 16% против 12% ($p = 0,17$) соответственно. При оценке трехлетней общей выживаемости было получено достоверное преимущество группы короткого курса (73% против 65%, $p = 0,046$). Однако при достижении 8-летнего периода наблюдения эти показатели сравнялись в обеих группах и составили 49%. Различий в частоте местных рецидивов, а также в безрецидивной выживаемости, как при анализе через 3 года, так и через 8 лет, получено не было. Авторы закономерно сделали вывод, что предложенная схема в виде короткого курса с 6 неделями консолидирующей химиотерапии не уступает стандартному лечению и обладает лучшим профилем токсичности.

До определенного времени оставалась неопределенность в отношении идеальной последовательности химиотерапии/лучевой терапии, чему было посвящено многоцентровое рандомизированное исследование II фазы CAO/ARO/AIO-122019 года. Целью представленного исследования являлось изучение эффективности индукционной и консолидирующей химиотерапии в режиме FOLFOX, согласно заданной статистической гипотезой — увеличение полного морфологического ответа на 10% по сравнению с традиционными для ХЛТ 15% [18]. В исследование включено 311 больных (подвергнуто анализу 306) раком прямой кишки стадии сТ3, опухолями, расположенными ниже 6 см от анального края, либо опухолями стадии сТ3, находящимися на расстоянии от 6 до 12 см от анального края с признаками экстрамуральной сосудистой инвазии и вращением на глубину более 5 мм (сТ3b), сТ4 опухолями или сN+. Пациенты разделены на 2 группы: группа А — 3 курса индукционной химиотерапии FOLFOX, далее пролонгированный курс химиолучевой терапии СОД 50,4 Гр на фоне 5-фторурацила и введений оксалиплатина, группа В — аналогичный курс ХЛТ и далее 3 курса консолидирующей химиотерапии FOLFOX. Вторичными конечными точками были токсичность, приверженность к лечению и хирургические осложнения. Было продемонстрировано, что только консолидирующая химиотерапия выполнила заданную статистическую гипотезу, достигнув необходимых 25% против 17% при индукционной химиотерапии. Таким образом, авторы показали эффективность консолидирующей химиотерапии в попытке увеличить частоту полных морфологических ответов. При анализе токсичности III–IV степени и приверженности к лечению, показатели статистически достоверно не различались в группе индукционной и консолидирующей химиотерапии, также различий не было получено по показателям послеоперационных осложнений, несмотря на увеличение интервала между окончанием ХЛТ и операцией. Различий в 3-летней БРВ (73% для обеих групп (HR, 0,95; 95% CI, 0,63–1,45; $P = 0,82$)) и 3-летней ОВ (92% для обеих групп (HR, 1,10; 95% CI, 0,53–2,27; $P = 0,81$)) получено не было.

Одним из наиболее интересных и перспективных для рассмотрения результатов анализа, является рандомизированное исследование III фазы RAPIDO, в котором

авторы попытались ответить на вопрос, как можно уменьшить частоту появления отдаленных метастазов без увеличения локальных рецидивов у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с высоким риском (T4a/b, N2) [10]. В исследование включено 912 пациентов. Пациентам в стандартной группе проводили на первом этапе химиолучевую терапию 5,5 недель, через 8 недель выполнялось хирургическое лечение, в дальнейшем проводилась адъювантная терапия FOLFOX/CAPOX в течение 24 недель. В экспериментальной группе вначале также проводили лучевое лечение, но более коротким режимом — 5 фракций по 5 Гр, далее проводили FOLFOX/CAPOX в течение 18 недель, затем выполняли хирургическое лечение. Было получено снижение частоты отдаленных метастазов (экспериментальная группа 7,1% против стандартной группы 10,1% ($p = 0,048$)), увеличение частоты полных патоморфологических ответов с 14% до 28%, $p < 0,0001$. Однако этот режим лечения не оказал влияния на 3-летнюю общую выживаемость: в обеих группах она составила 89% ($p = 0,85$). Однако при оценке 5-летних результатов лечения, было показано, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в общей выживаемости (81,7% по сравнению с 80,2% (HR: 0,91 (95% CI, 0,70–1,19); $P = 0,50$), отмечается достоверное увеличение частоты местных рецидивов в группе короткого курса ЛТ — 10% против 6%; $P = 0,027$, что требует дальнейшего анализа в плане отбора пациентов для проведения короткого курса ЛТ при МРРПК [19].

Мета-анализ 2022 года C-K. Liao et al., в котором рассматривался короткий курс лучевой терапии с курсами консолидирующей химиотерапии как альтернатива стандартному пролонгированному курсу ХЛТ при МРРПК, продемонстрировал обнадеживающие результаты. Было показано достоверное увеличение частоты полных морфологических ответов, снижение стадии по символу N (ypN0) в исследуемой группе; не было различий в достижении R0 резекции и положительных латеральных краев резекции (CRM). Общая и безрецидивная выживаемость также без достоверных различий [13].

В другой работе 2022 года PRODIGE-23 целью было сравнение эффективности добавления неоадъювантной терапии mFOLFIRINOX к предоперационному курсу ХЛТ у больных местнораспространенным раком прямой кишки [11]. Первая группа получала пролонгированный курс ХЛТ, далее операция и 12 циклов mFOLFOX6. Вторая группа пациентов начинала лечение с 6 циклов индукционной mFOLFIRINOX (без болюсного введения ФУ) → ХЛТ → TME → 6 циклов консолидирующей mFOLFIRINOX. В исследование включен 461 пациент. Частота полных патоморфологических ответов (ypT0N0) была выше в группе с использованием mFOLFIRINOX — 27,8%, в сравнении с ХЛТ — 12,1% ($p = 0,001$). Семилетняя БРВ в исследуемой группе составила 67,6% против 62,5% в контрольной группе ($p = 0,048$), 7-летняя общая выживаемость также оказалась выше в исследуемой группе — 81,9% против 76,1% в контрольной ($p = 0,033$). Авторами предложено рассматривать неоадъювантную

терапию mFOLFIRINOX в качестве новой опции в лечении пациентов с T3-T4 ректальным раком. Однако остается вопрос о роли интенсификации режима химиотерапии иринотеканом: необходимо ли это, если в исследованиях с режимами FOLFOX/XELOX и mFOLFIRINOX результаты pCR были сопоставимы.

Интересное нерандомизированное исследование, посвященное сравнению короткого курса ЛТ и пролонгированного курса ХЛТ с индукционной или консолидирующей ХТ, показали Romesser и соавт. В этой работе большинство пациентов получали индукционную ХТ (78% (LCRT) против 70% (SCRT)). При этом следует указать, что по частоте достижения cCR группы не различались. При 2-летней медиане наблюдения продемонстрирована более высокая частота повторного роста опухоли после cCR (20% против 36%) в группе короткого курса ЛТ, а также меньшая частота органосохраняющего лечения (40% против 29%) в группе короткого курса ЛТ [20].

Еще одно исследование 2022 года — STELLAR, в котором авторы сравнивают короткий курс лучевой терапии СОД = 25 Гр с 4 курсами консолидирующей химиотерапии в режиме CAPOX и пролонгированный курс химиолучевой терапии [12]. После операции в группе короткого курса пациентам назначали 2 курса адъювантной химиотерапии в режиме CAPOX, в группе пролонгированной химиолучевой терапии — 6 курсов CAPOX. В исследование включено 599 пациентов. При медиане наблюдения 35 месяцев были получены статистически значимые различия в общей выживаемости — 86,5% против 75,1% ($p = 0,033$), при этом безрецидивная выживаемость, частота метастазов и рецидивов были сопоставимы.

Исследование, заслуживающие внимания — OPRA 2022 года, в котором даны предварительные результаты применения органосохраняющего подхода у ранее нелеченых пациентов II/III ст. рака прямой кишки [21]. В исследовании сравнивались результаты индукционной ХТ и консолидирующей ХТ в сочетании с ХЛТ. При медиане наблюдения почти в 2,3 года не было получено различий в безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов в группах сравнения. Однако отмечено увеличение количества больных без последующего хирургического лечения в группе, где проводилась консолидирующая химиотерапия ($p = 0,007$), что обусловлено большей частотой достижения cCR.

В ряде мета-анализов, посвященных ТНТ при местнораспространенном раке прямой кишки, были продемонстрированы перспективные результаты относительно частоты достижения полных патоморфологических ответов. Так, в мета-анализе F. Petrelli 2020 года, в который вошло 3579 больных раком прямой кишки из 28 исследований (3 ретроспективных и 25 проспективных), совокупная частота полного морфологического ответа составила 22,4% (95% CI 19,4%–25,7%) [22]. Также в 10 исследованиях с доступными данными было обнаружено, что ТНТ увеличивает относительный шанс достижения полного морфологического ответа на 39% (HR 1,40, 95% CI 1,08–1,81, $p = 0,01$).

В мета-анализе S. Liu 2021 года, включавшем 8 рандомизированных исследований II–III фазы и 2196 пациентов с МРРПК, было продемонстрировано значительное повышение частоты полного морфологического ответа, по сравнению с группой стандартной химиолучевой терапии (OR, 1,77; 95% CI, 1,28–2,45; $p = 0,0005$) [23]. Использование ТНТ также показало свое преимущество в улучшении безрецидивной выживаемости, оказывая пограничное влияние на общую выживаемость (hazard ratio [HR] 0,83; 95% CI, 0,72–0,96; $p = 0,03$ и HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,05; $p = 0,15$). Дополнительно в этом мета-анализе было продемонстрировано значительное снижение частоты отдаленных метастазов в группе ТНТ (HR, 0,81; 95% CI, 0,68–0,95; $p = 0,012$).

Еще один мета-анализ 2021 года, в котором J. C. Kong с соавт., анализируют 15 исследований (4721 больной раком прямой кишки), посвященных сравнению тотальной неоадьювантной терапии и стандартной химиолучевой терапии [24]. Совокупная частота полного морфологического ответа составила 22,3% в группе ТНТ и 14,2% в группе ХЛТ (аналогичные данные приведены в анализе F. Petrelli), что оказалось достоверно выше ($p < 0,001$). Несмотря на то, что не было различий в частоте местных рецидивов, частота отдаленных метастазов была значительно ниже ($p = 0,02$). Также был выигрыш в трехлетней безрецидивной (70,6% против 65,3%, $p < 0,001$) и 3-летней общей выживаемости (84,9% против 82,3% соответственно, $p = 0,006$) в пользу группы тотальной неоадьювантной терапии.

И в заключение — мета-анализ Q. Wu et al., в котором сравниваются стандартный курс ХЛТ с ТНТ при использовании длинного и короткого курсов ЛТ. В этом исследовании говорится о важности числа курсов неоадьювантной химиотерапии (не менее трех) для достижения полного клинического ответа [25].

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционным лечением пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки является пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей операцией и адьювантной химиотерапией, который показал свою эффективность в обеспечении приемлемого локального контроля болезни, однако без желаемого системного контроля. Проведение тотальной неоадьювантной химиотерапии, позволяет в ранние сроки оказать воздействие на потенциальные микрометастазы, тем самым осуществить профилактику генерализации процесса, по сравнению со стандартной тактикой лечения и преодолеть низкую приверженность к проведению системной химиотерапии, которая наблюдается в адьювантном режиме.

Гипотеза о более высокой эффективности ТНТ по сравнению с традиционной химиолучевой терапией в предотвращении отдаленных метастазов была подтверждена двумя крупными рандомизированными исследованиями:

RAPIDO (Bahadoer et al.) и PRODIGE-23 (Conroy et al.). В этих исследованиях была достигнута первичная конечная точка улучшения безрецидивной выживаемости при применении ТНТ по сравнению с неоадьювантной химиолучевой терапией. При этом в исследовании PRODIGE-23 было показано еще и улучшение общей выживаемости. Однако, следует отметить тот факт, что пациентов с негативными факторами прогноза (сT4, cN2, CRM +) в исследовании RAPIDO было больше (табл. 1).

Помимо системной профилактики ТНТ интенсифицирует воздействие на первичную опухоль, тем самым позволяет достичь максимального регресса, что особенно важно для низкорасположенных новообразований, с целью выполнения сфинктеросохраняющих операций или органосохраняющего лечения, при достижении полного клинического ответа — реализация стратегии «watch and wait». Nabr Nama и соавт. сообщают, что после 10 лет наблюдения у пациентов, которые отказались от операции на фоне полного клинического ответа, частота общей выживаемости составила 97,7%, а частота безрецидивной выживаемости — 84% [26]. В современной онкопроктологии сфинктеросохраняющее/органосохраняющее лечение — это приоритетная задача, направленная на улучшение качества жизни и социально-трудовую реабилитацию пациентов [20].

Несмотря на все плюсы тотальной неоадьювантной терапии, описанные выше, стоит обратить внимание на вынесенные в ряде исследований потенциальные минусы данной концепции. В первую очередь, это профиль токсичности, качество жизни и неонкологическая летальность, связанная с интенсификацией неоадьювантного режима курсами химиотерапии.

В ряде исследований было показано, что токсичность 3–4 степени преобладала в группах ТНТ, в основном была представлена нейтропенией и лимфопенией [27,28]. Однако это не привело к более частому прекращению лечения или снижению дозы в группах лечения, получавших ТНТ, напротив, ТНТ ассоциируется с лучшими показателями комплаентности, чем адьювантная химиотерапия [29–31]. В исследовании PRODIGE23 90% пациентов группы ТНТ получили 6 запланированных курсов химиотерапии и в дальнейшем были прооперированы, без достоверного ухудшения непосредственных результатов лечения. При анализе ряда исследований можно увидеть тенденцию к повышению нейротоксичности в группах ТНТ. Так, при оценке нейротоксичности в исследовании RAPIDO через три года после операции анализ опросников EORTC QLQ-CIPN20 смог выявить статистически значимые различия с худшими показателями по сенсорной шкале ($p < 0,0001$) в группе ТНТ по сравнению с группой химиолучевой терапии — нейротоксичность любой степени развилась на 11% больше у пациентов из группы ТНТ, чем из группы химиолучевой терапии [32]. Однако важным обстоятельством является то, что в исследовании не сравнивались пациенты между ТНТ с пациентами, которым проведена АХТ. Также следует обратить внимание, что из пяти других крупных рандомизированных исследова-

дований, посвященных изучению ТНТ (GCR-3, POLISH II, RAPIDO, PRODIGE 23, STELLAR) достоверных различий по вышеописанному критерию получено не было.

Помимо оценки профиля токсичности в исследовании RAPIDO был проведен анализ, посвященный оценке качества жизни и аноректальной функции, в котором не было получено достоверных различий с группой традиционной химиолучевой терапии. Несмотря на то, что частота токсичности в исследовании RAPIDO была выше в группе ТНТ по сравнению с группой химиолучевой терапии (48% против 25% соответственно), достоверных различий по показателю неонкологического летального исхода достигнуто не было: 2,4% (11 из 462) в группе ТНТ против 1,8% (8 из 450) в группе химиолучевой терапии. Аналогичный результат по частоте неонкологической смертности представлен в исследовании PRODIGE23–1,7% (4 из 231) против 2,6% (6 из 230) в группе ТНТ и стандартной группе, соответственно [11].

На основании анализа литературы можно констатировать, что отсутствие статистически достоверных различий по таким показателям как токсичность и неонкологическая летальность между группами ТНТ и традиционной ХЛТ, ТНТ безопасна в использовании и онкологически эффективна. ТНТ существенно увеличивает преемственность к лечению, частоту регрессии опухоли, частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций/органосохраняющего лечения.

Для ответа на вопрос, что такое ТНТ и какие она имеет показания к применению, а также для правильной интер-

претации результатов мета-анализов, посвященных данной теме, следует принимать во внимание ряд аспектов. Во-первых, необходимо понимать, каких пациентов по локализации и распространенности опухолевого процесса включали в исследование. Во-вторых, учесть количество проведенных курсов неоадьювантной химиотерапии и ее режимы. В-третьих, какой режим лучевой терапии был выбран. В-четвертых, ответить на следующий вопрос — что мы хотим получить от интенсификации лечения? Увеличить частоту полных морфологических ответов, добиться максимального регресса опухоли при нижеампулярной локализации или добиться увеличения частоты полных клинических ответов? Или, может, увеличить приверженность к проведению химиотерапии и уменьшить риски отдаленного метастазирования?

ВЫВОДЫ

В заключении хотелось бы отметить, что лечение МРРПК эволюционирует и претерпевает значительные изменения. Стратегия ТНТ позволила значительно улучшить онкологические результаты лечения пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки. Однако мировой опыт использования ТНТ весьма многообразен, не определена оптимальная доза ЛТ, режим и количество курсов неоадьювантной химиотерапии, последовательность их проведения, что требует дальнейшего изучения этого, на наш взгляд, весьма перспективного направления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.250 с.
Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019.250 p. (In Russ.)
2. The Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013;100(8):1009–1014. <https://doi.org/10.1002/bjs.9192>
3. Zwart W.H., Hotca A., Hospers G.A.P., et al. The multimodal management of locally advanced rectal cancer: making sense of the new data. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022;42:1–14. https://doi.org/10.1200/EDBK_351411
4. Mendis S., Hang To Y., Tie J. Biomarkers in locally advanced rectal cancer: a review. *Clin Colorectal Cancer* 2022;21(1):36–44. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.002>
5. Van Gijn W., Marijnen C.A.M., 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;12(6):575–582. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70097-3)
6. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D., et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4)
7. 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.
8. Breugom A.J., Swets M., Bosset J.F., et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(2):200–207. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71199-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71199-4)

9. Morris M.C., Winer L.K., Lee T.C., et al. Omission of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients with pathologic complete response: a national analysis. *J Gastrointest Surg* 2021;25(7):1857–1865. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04749-6>
10. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., Van Etten B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;22(1):29–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)
11. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)
12. Jin J., Tang Y., Hu C., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40(15):1681–1692. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>
13. Liao C.-K., Kuo Y.-T., Lin Y.-C. et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy before surgery for treating locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2022;29(5):3708–3727. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050297>
14. Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–1933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>
15. 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;90(5):1153–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.021>
16. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C., et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015;26(8):1722–1728. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223>
17. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A., et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27(5):834–842. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062>
18. Fokas E., Allgäuer M., Polat B., 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. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3212–3222. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308>
19. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery. A 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023;278(4):e766–e772. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>
20. Romesser P.B., Park B.K., Nemirovsky D., et al. Organ preservation and total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Investigating long course chemoradiation versus short course radiation therapy. Meeting Abstract 2023 ASCO Annual Meeting I GASTROINTESTINAL CANCER—COLORECTAL AND ANAL. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.10
21. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J., et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2022;40(23):2546–2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>
22. Petrelli F., Trevisan E., Cabiddu M., et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* 2020;271(3):440–448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>
23. Liu S., Jiang T., Xiao L., et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1555–e1566. <https://doi.org/10.1002/onco.13824>
24. Kong J.C., Soucisse M., Michael M., et al. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021;28(12):7476–7486. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09837-8>
25. Wu Q., Zhou J., Huang J., et al. Total neoadjuvant therapy versus chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Bayesian network meta-analysis. *Br J Surg* 2023;110(7):784–796. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad120>
26. 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(4):711–717. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>
27. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D., et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–966. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-2)

28. Markovina S., Youssef F., Roy A., et al. Improved metastasis- and disease-free survival with preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy for rectal cancer compared with neoadjuvant long-course chemoradiotherapy: results of a matched pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):417–426. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.048>
29. 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;25(7):1356–62. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu147>
30. Breugom A.J., van Gijn W., Muller E.W., et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):696–701. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu560>
31. Hong Y.S., Kim S.Y., Lee J.S., et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): long-term results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3111–3123. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00016>
32. Dijkstra E.A., Hospers G.A., Kranenbarg E.M.-K., et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer—The RAPIDO trial. *Radiother Oncol* 2022;171:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.013>

ВКЛАД АВТОРОВ

- А.В. Полюновский:** написание текста статьи, сбор и обработка статистических данных;
З.З. Мамедли: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
Д.В. Кузьмичев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
А.А. Трякин: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
О.А. Кузнецова: редактирование статьи;
С.О. Кочкина: редактирование статьи;
А.А. Анискин: редактирование статьи;
А.С. Горбунова: сбор статистических данных;
Д.В. Алексанцев: сбор статистических данных;
Х.Р. Темирсултанова: сбор статистических данных.

ORCID АВТОРОВ

- Полюновский Андрей Владимирович**
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Мамедли Заман Заурович
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
Кузьмичев Дмитрий Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Кузнецова Олеся Алексеевна
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Кочкина Софья Олеговна
<https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>
Анискин Александр Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>
Горбунова Арина Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0008-4143-2615>
Алексанцев Денис Викторович
<https://orcid.org/0000-0002-6478-0005>
Темирсултанова Хава Рамазановна
<https://orcid.org/0000-0003-0566-1302>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- A. V. Polynovskiy:** article writing, collection and processing of statistical data;
Z. Z. Mamedli: developing the research concept and design, article editing;
D. V. Kuzmichev: developing the research concept and design, article editing;
A. A. Tryakin: developing the research concept and design, article editing;
O. A. Kuznetsova: article editing;
S. O. Kochkina: article editing;
A. A. Aniskin: article editing;
A. S. Gorbunova: collection of statistical data;
D. V. Aleksancev: collection of statistical data;
H. R. Temirsultanova: collection of statistical data.

ORCID OF AUTHORS

- Polynovskiy Andrei Vladimirovich**
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Mamedli Zaman Zaurovich
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
Kuzmichev Dmitrii Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
Tryakin Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Kuznetsova Olesya Alekseevna
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Kochkina Sofya Olegovna
<https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>
Aniskin Aleksandr Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>
Aleksantsev Denis Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-6478-0005>
Gorbunova Arina Sergeevna
<https://orcid.org/0009-0008-4143-2615>
Temirsultanova Hava Ramazanovna
<https://orcid.org/0000-0003-0566-1302>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 27.10.2023,
прошла рецензирование 12.04.2024,
принята в печать 02.05.2024

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.