

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84>



Безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования

Сычев С.И.¹, Чернышов С.В.¹, Арзамасцева А.И.¹, Панина М.В.¹, Черных М.В.^{2,3}, Петухов Е.А.^{2,4}, Рыбаков Е.Г.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (улица Салыма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115478, Россия)

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия)

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко» МО России (Госпитальная пл., д. 3, г. Москва, 105094, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: предварительный анализ переносимости и безопасности тотальной неоадьювантной терапии с тремя консолидирующими курсами химиотерапии по схеме XELOX у больных раком прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: Пациентов с гистологически подтвержденной аденокарциномой прямой кишки рандомизировали в две группы: в группе ТНТ после неоадьювантной ХЛТ СОД 50–54 Гр с капецитабином проводили 3 курса консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX, в группе ХЛТ проводили неоадьювантную ХЛТ СОД 50–54 Гр с капецитабином. Для оценки лучевых реакций применяли шкалу RTOG, для оценки токсических реакций использовали шкалу NCI-CTC v5.0. Отобранным больным с полным клиническим ответом предлагали тактику «наблюдения и выжидания». Характер и тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo. Первичная точка исследования: частота полных ответов опухоли (клинических и патоморфологических). Вторичные точки исследования: частота и структура интра- и послеоперационных осложнений, частота осложнений 3–4 степени лучевой терапии и химиотерапии, частота R0-резекций. Исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov (NCT04747951).

РЕЗУЛЬТАТЫ: За период с октября 2020 по март 2022 гг. в рандомизированное исследование включено 145 пациентов: 72 пациента в группе ТНТ и 73 пациента в группе ХЛТ. Полный курс неоадьювантной терапии в группе ТНТ завершили 90% пациентов против 96% в группе ХЛТ ($p = 0,65$). Общая частота осложнений лучевой терапии составила 59% в группе ТНТ против 67% в группе ХЛТ ($p = 0,48$), при этом лучевые реакции 3–4 степени по шкале RTOG были отмечены только в двух случаях в группе ХЛТ. Общая частота осложнений химиотерапии составила 54% в группе ТНТ против 19% в группе ХЛТ ($p < 0,001$). Частота тяжелых токсических реакций в группе ТНТ составила 3% против 2% в группе ХЛТ. По частоте интра- и послеоперационных осложнений группы не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: предварительные результаты рандомизированного исследования продемонстрировали, что ТНТ является безопасной альтернативой стандартной неоадьювантной ХЛТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки, неоадьювантная терапия, тотальная неоадьювантная терапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сычев С.И., Чернышов С.В., Арзамасцева А.И., Панина М.В., Черных М.В., Петухов Е.А., Рыбаков Е.Г. Безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. Колопроктология. 2022; т. 21, № 3, с. 76–84. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84>

Safety of the total neo-adjuvant therapy in rectal cancer treatment. Preliminary results of the randomized trial

Sergey I. Sychev¹, Stanislav V. Chernyshov¹, Anna I. Arzamastseva¹, Maria V. Panina¹, Marina V. Chernykh^{2,3}, Evgeny A. Petukhov^{2,4}, Evgeny G. Rybakov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin (Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115478, Russia)

³Sechenov First Moscow State Medical University (Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia)

⁴The Burdenko Main Military Clinical Hospital (Hospitalnaya pl., 3, Moscow, 105094, Russia)

ABSTRACT AIM: assess tolerability and safety of total neoadjuvant therapy (TNT) with three consolidation courses of XELOX for patients with rectal carcinoma.

PATIENTS AND METHODS: patients with histologically proven rectal carcinoma were randomly assigned in two groups: in the TNT group after the neoadjuvant CRT 50–54 Gy with capecitabine 3 consolidation courses of XELOX were done, in the CRT group — conventional neoadjuvant CRT 50–54 Gy with capecitabine. The RTOG scale was used to assess radial reactions, and the NCI-CTC v5.0 scale was used to evaluate toxicity. For selected patients with a complete clinical response «watch and wait» approach was used. Postoperative complications were graded according with the Clavien-Dindo scale. The primary endpoint of study was the complete response rate (clinical and pathomorphological). Secondary endpoints of study: frequency and structure of intraoperative and postoperative complications, the rate of grade 3–4 toxicity of radiotherapy and chemotherapy, RO-resection rates. The study was registered on the ClinicalTrials.gov (NCT04747951).

RESULTS: between October 2020 and March 2022, 145 patients were enrolled in the randomized study: 72 patients in the TNT group and 73 patients in the CRT group. The full course of neoadjuvant treatment was completed in 90% patients in the TNT group, comparing with 96% in the CRT group ($p = 0.65$). The total rate of severe adverse effects of radiation therapy was 59% in the TNT group, comparing with 67% in the CRT group ($p = 0.48$), with 3–4 grade by RTOG scale were observed only in two cases in the CRT group. During chemotherapy severe adverse effects were observed in 54% in the TNT group comparing with 19% in the CRT group ($p < 0.001$). Grade 3–4 toxicity was 3% in the TNT group comparing with 2% in the CRT group. The rate of intra- and postoperative complications did not differ between two groups.

CONCLUSION: TNT is a safe alternative to conventional CRT.

KEYWORDS: rectal carcinoma, neoadjuvant therapy, total neoadjuvant therapy

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Sychev S.I., Chernyshov S.V., Arzamastseva A.I., Panina M.V., Chernykh M.V., Petukhov E.A., Rybakov E.G. Safety of the total neo-adjuvant therapy in rectal cancer treatment. Preliminary results of the randomized trial. *Koloproktologia*. 2022;21(3):76–84. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Сычев Сергей Игоревич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: info@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Sergey I. Sychev, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 08.06.2022
Received — 08.06.2022

После доработки — 23.06.2022
Revised — 23.06.2022

Принято к публикации — 09.08.2022
Accepted for publication — 09.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Неоадьювантная химиолучевая терапия СОД 50–54 Гр на фоне синхронизирующих доз фторпиримидинов с последующим хирургическим вмешательством является рекомендованным методом лечения для большинства больных раком средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки III стадии или с комприметированными, по данным МРТ, границами резекции. Данный подход позволяет минимизировать частоту местных рецидивов в пределах 3–5%, однако не снижает частоту развития отдаленных метастазов [1,2]. Назначение системной химиотерапии в адьювантном режиме у этой когорты больных не демонстрирует значимого увеличения продолжительности жизни, однако сопряжено с более высокой токсичностью, обусловленной предлеченностью больных, в связи с чем лишь 70% пациентов получают полный

курс послеоперационной ХТ [3,4]. Перспективным подходом является тотальная неоадьювантная терапия (ТНТ), при которой системная химиотерапия назначается в неоадьювантном режиме в дополнение к предоперационной ХЛТ. По данным литературы, такой подход не только сопровождается лучшей переносимостью, но и повышает шанс на получение полного патоморфологического ответа, который связан с лучшей выживаемостью больных [5,6].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В октябре 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России начато проспективное, рандомизированное исследование с анализом «per protocol». Гипотеза исследования: комбинация химиолучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии в неоадьювантном

режиме (ТНТ) повышает частоту полных ответов опухоли прямой кишки, в сравнении со стандартной ХЛТ. Критерии включения: подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, гистологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки нижеампулярного отдела cT2-4N0-2M0 и среднеампулярного отдела cT2-T4N1-2M0, оценка общего состояния больного по шкале ECOG не более 2 баллов.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 75 лет, рецидив рака прямой кишки, первично-множественные опухоли других локализаций, предшествующая лучевая терапия на органы малого таза, беременность, кормление грудью, наличие отдаленных метастазов, наличие сопутствующих заболеваний сердечнососудистой, дыхательной, нервной системы, почек и печени в стадии декомпенсации.

Первичная точка исследования: частота полных ответов опухоли (клинических и патоморфологических). Вторичные точки исследования: частота и структура интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, частота осложнений 3–4 степени лучевой терапии по шкале RTOG и химиотерапии по шкале токсичности NCI-CTC ТНТ и ХЛТ, частота R0-резекций.

После получения добровольного информированного согласия пациентов рандомизировали в две группы: 1) группа ХЛТ — стандартный пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии СОД 50–54 Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии; 2) группа ТНТ — пролонгированный курс лучевой терапии СОД 50–54 Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии и 3 консолидирующих курса химиотерапии по схеме XELOX в выжидательный период после окончания лучевой терапии. По окончании неоадьювантного лечения выполняли контрольное обследование (МРТ малого таза, КТ органов грудной клетки, брюшной полости с контрастированием) с последующим радикальным оперативным вмешательством. Оперированным больным с III стадией по данным патоморфологического исследования и больным I–II стадией с факторами риска: лимфоваскулярная инвазия, R1 резекция, муцинозная аденокарцинома — назначали адьювантную химиотерапию: в основной группе — 5 курсов CAPOX, в контрольной группе — 8 курсов CAPOX. Лучевую терапию (ЛТ) проводили в режиме стандартного фракционирования, с применением технологии интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT). Разовая Доза (РД) 2 Гр, Суммарная Доза (СД) 50–54 Гр, на фоне приема капецитабина в качестве радиомодификатора, в дозе 825 мг/м² два раза в сутки в дни ЛТ. Для оценки лучевых реакций применяли шкалу RTOG [7]. Консолидирующую химиотерапию

в основной группе проводили по схеме XELOX, адьювантную химиотерапию по стандартным протоколам с применением дуплета фторпиримидинов и оксалиплатина. Для оценки токсических реакций использовали шкалу NCI-CTC v5.0 [8]. Эффект от неоадьювантной терапии оценивали по данным МРТ по шкале mrTRG [9]. При подозрении на полный ответ опухоли обследование дополняли данными эндоректального ультразвукового исследования, ректороманоскопии и/или видеоколоноскопии. У пациентов без подтвержденного полного клинического ответа выполняли хирургическое вмешательство в объеме тотальной мезоректумэктомии или экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [10].

Качество TME оценивали в соответствии с градацией P. Quirke [11]. Стадирование — согласно классификации TNM 8-го пересмотра [12]. Степень лечебного патоморфоза определяли по шкале Rayn [13].

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo [14]. При выявлении несостоятельности колоректального анастомоза последнюю классифицировали в соответствии с рекомендациями Международной исследовательской группы по изучению рака прямой кишки (A, B или C степени) [15]. Всем оперированным пациентам после лечения рекомендовали динамическое наблюдение [16]. Пациентов с полным клиническим ответом опухоли информировали о возможности альтернативного подхода в рамках стратегии «наблюдения и выжидания», которое включает в себя обязательное выполнение МРТ малого таза каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет динамического наблюдения. Окончательное решение о выборе тактики лечения принимали на онкологическом консилиуме.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные больных были внесены в электронную таблицу Microsoft ACCESS 2019 for Windows. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения R-studio (version 3.6.1; R studio, Boston, Massachusetts). Непрерывные переменные описывали с помощью медиан и квартилей (25%:75%). Для анализа качественных переменных применялись точный критерий Фишера или критерий χ^2 , тест Уилкоксона применялся для анализа непрерывных переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с октября 2020 по март 2022 гг. в исследование включено 145 пациентов: 72 пациента

в группе ТНТ и 73 пациента в группе ХЛТ. Из группы ТНТ исключено 12 пациентов: 10 — в связи с нарушением протокола (отказ от проведения консолидирующей химиотерапии, проведение короткого курса ЛТ СОД 25 Гр вместо пролонгированного курса ХЛТ СОД 50–54 Гр), 1 пациент исключен в связи со смертью от коронавирусной инфекции на догоспитальном этапе, у 1 пациента была выявлена синхронная аденокарцинома сигмовидной кишки; в группе ХЛТ исключено 11 пациентов: 9 — в связи с нарушением протокола, у одного пациента была выявлена синхронная нейроэндокринная опухоль прямой кишки и у одного пациента был выявлен рак на фоне язвенного колита. В настоящий момент в группе ТНТ лечение завершили 39 пациентов из 60, 13 пациентов находятся под динамическим наблюдением в связи с полным клиническим ответом опухоли, 23 пациентам выполнено оперативное вмешательство. На момент написания статьи

в группе ХЛТ лечение завершили 52 пациента из 62, 6 больных находятся под динамическим наблюдением, в связи с полным ответом опухоли, 42 пациентам выполнено оперативное вмешательство. Оставшимся 6 пациентам из группы ТНТ и 4 пациентам из группы ХЛТ запланировано хирургическое лечение (Рис. 1).

Сравнение групп по основным характеристикам пациентов

Группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам и характеристикам опухоли (Табл. 1).

Комплаентность и токсичность неоадьювантной терапии

Полный курс неоадьювантной терапии в группе ТНТ завершили 90% (35/39) пациентов против 96% (50/52) в группе ХЛТ, различия при этом статистически не значимы ($p = 0,65$).

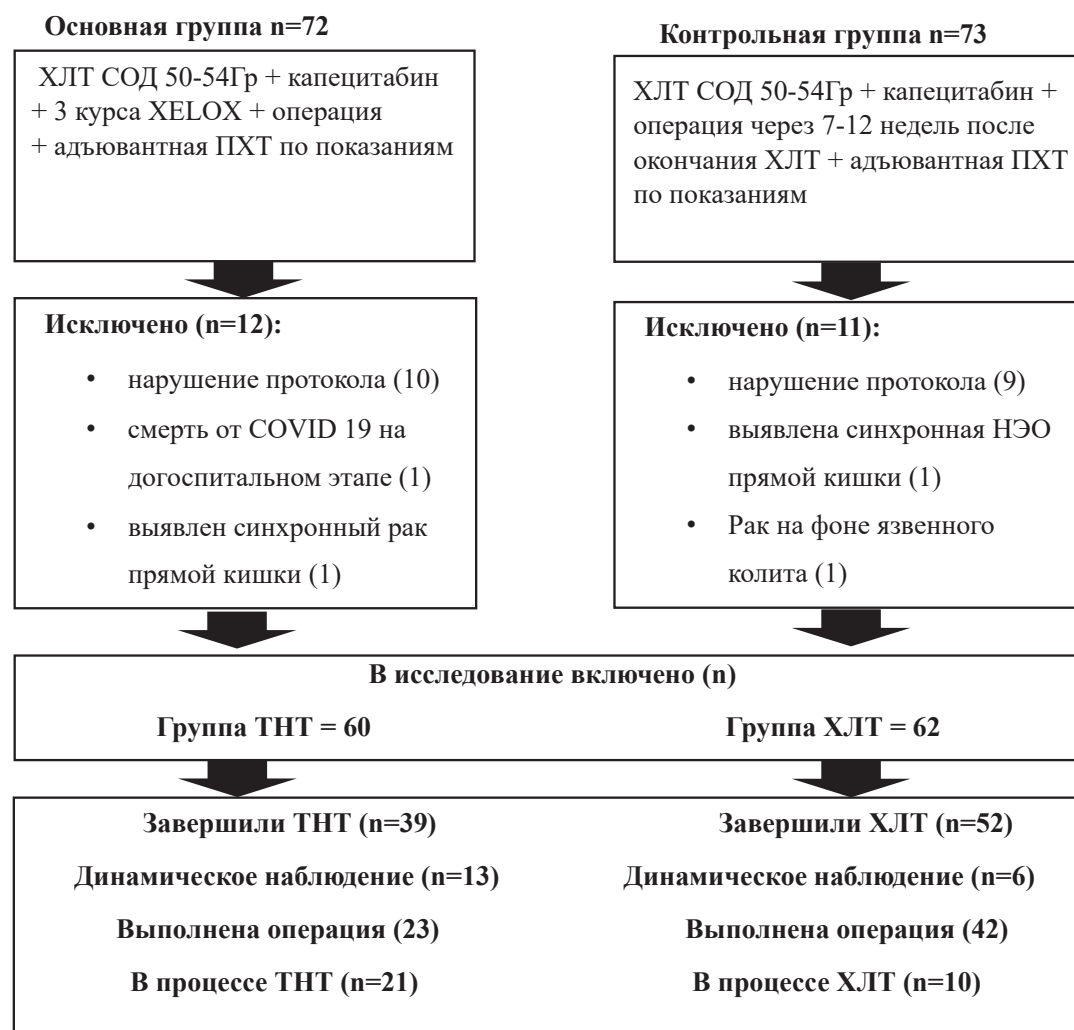


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Research diagram

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Параметр	ТНТ	ХЛТ	P
Число больных	60	62	
Возраст, Ме (квартили)	62 (52:67)	62 (55:69)	0,34
Пол, n (%)			
женский	23 (38%)	24 (39%)	0,97
мужской	37 (62%)	38 (61%)	
ИМТ (кг/м ²), Ме(квартили)	26 (22:28)	26 (22:29)	0,59
ASA, n (%)			0,8
ASAI	6 (21%)	7 (18%)	
ASAI	18 (64%)	25 (62%)	
ASAI	4 (14%)	8 (20%)	
неизвестно	32	22	
Операции на органах брюшной полости в анамнезе, n (%)	5 (8%)	7 (11%)	0,6
Сахарный диабет, n (%)	6 (10%)	3 (5%)	0,13
Уровень онкомаркеров, Ме (квартили)			> 0,99
РЭА, нг/мл	3.1 (1.7: 4.6)	2.6 (1.9:4.4)	
неизвестно	33	38	
cT, n (%)			0,56
cT2	14 (23%)	12 (19%)	
cT3	29 (48%)	36 (58%)	
cT4	17 (28%)	14 (23%)	
cN, n (%)			0,37
cN0	22 (37%)	20 (32%)	
cN1	20 (33%)	16 (26%)	
cN2	18 (30%)	26 (42%)	
cTNM, n (%)			0,84
I	10 (17%)	7 (13%)	
II	11 (18%)	10 (19%)	
III	39 (65%)	35 (67%)	
CRM + по данным МРТ, n (%)			0,4
полимфоузлу	25 (43%)	31 (51%)	
по опухоли	9	16	
по опухоли	16	15	
Ме (квартили) высоты опухоли от края ануса (мм)	54 (30:64)	54 (37:68)	0,49
Ме (квартили) протяженность опухоли (мм)	44 (35:56)	48 (40:56)	0,43

Серьезных проблем во время проведения лучевой терапии в группе ТНТ отмечено не было. Подавляющее большинство (90,0%) пациентов завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии, 2 (5,0%) пациента завершили 2 курса химиотерапии и 2 (5,0%) пациента завершили только один курс. Только в одном случае химиотерапии была прекращена по причине развития токсических реакций. В остальных случаях причиной было несоблюдение протокола исследования. В группе ХЛТ двум пациентам (4,0%) потребовалась редукция лучевой терапии в СОД менее 45 Гр по причине развития тяжелого лучевого проктита. У одного пациента (2,0%) неoadъювантная ХЛТ была прервана в связи с острым респираторным заболеванием. Общая частота осложнений лучевой терапии в группах статистически значимо не различалась и составила 23 (59,0%) в группе ТНТ против 35 (67,0%) в группе ХЛТ ($p = 0,48$), при этом лучевые реакции 3–4 степени по шкале RTOG были отмечены только в двух случаях в группе ХЛТ.

Общая частота осложнений химиотерапии составила 54% (21/39) в группе ТНТ против 19% (10/52)

в группе ХЛТ, различия при этом оказались статистически значимы ($p < 0,001$). Стоит отметить, что различия обусловлены токсическими реакциями легкой степени по шкале NCI-CTCv5.0, в то время как частота тяжелых токсических реакций в группе ТНТ составила 3% против 2% в группе ХЛТ и была обусловлена гематологической токсичностью. По частоте развития диареи и периферической полинейропатии статистически значимых различий получено не было (Табл. 2).

Непосредственные результаты хирургического лечения

На момент написания статьи в группе ТНТ из 39 пациентов, завершивших неoadъювантное лечение, операция выполнена у 23 (59,0%), в группе ХЛТ — у 42 (81,0%) из 52. Группы были сопоставимы по медиане продолжительности оперативного вмешательства, интраоперационной кровопотере и виду хирургического доступа. Интраоперационно только у одного пациента отмечено осложнение: в группе ХЛТ у пациента с местно-распространенной опухолью

Таблица 2. Комплаентность и токсичность неоадъювантной терапии**Table 2.** Compliance and toxicity of neoadjuvant therapy

	ТНТ	ХЛТ	P
Количество пациентов, завершивших полный курс лечения, n (%)	35/39 (90%)	50/52 (96%)	0,65
Редукция дозы лучевой терапии, n (%)	0 (0%)	2 (4%)	> 0,99
Прерывание лучевой терапии, n (%)	0 (0%)	1 (2%)	> 0,99
Общая частота лучевой токсичности по шкале RTOG, n (%)	23 (59%)	33 (63%)	0,48
Grade 1–2 Grade 3–4	0 (0%)	2 (4%)	
Общая частота токсических реакций по шкале NCI-CTC, n (%)	20 (51%)	9 (17%)	< 0,001
Grade 1–2 Grade 3–4	1 (3%)	1 (2%)	
Гематологическая токсичность, n (%)	6 (15%)	1 (2%)	0,039
Grade 1–2 Grade 3–4	1 (3%)	1 (2%)	
Диарея, n (%)	11 (28%)	7 (13%)	0,081
Grade 1–2			
Периферическая полинейропатия, n (%)	4 (10%)	2 (4%)	0,4
Grade 1–2			

Таблица 3. Сопоставление данных непосредственных результатов выполнения оперативных вмешательств**Table 3.** Comparison of data on the immediate results of surgical interventions

	ТНТ	ХЛТ	P
Число больных	23	42	
Me (квартили) время операции, мин.	180 (161:188)	180 (151:188)	0,63
Me (квартили) кровопотеря, мл	80 (30:100)	50 (20:100)	0,35
Доступ, n (%)			
лапароскопический	12 (52%)	24 (57%)	0,76
открытый	11 (48%)	18 (43%)	
Интраоперационное ранение уретры	0 (0%)	1 (2%)	0,76
Сфинктеросохраняющие операции, n (%)	11 (48%)	23 (55%)	0,59
Превентивная стома, n (%)	9 (39%)	20 (47%)	0,51

Таблица 4. Частота и структура послеоперационных осложнений***Table 4.** Frequency and structure of postoperative complications*

	Степень тяжести	ТНТ	ХЛТ
Раневая инфекция, n (%)	I	1 (4,0%)	1 (2,0%)
Атония мочевого пузыря, n (%)	I	2 (9,0%)	4 (10,0%)
Парез ЖКТ, n (%)	II	3 (13,0%)	6 (14,0%)
Несостоятельность анастомоза, n (%)	II	0/9 (0%)	1/20 (5%)
Перфорация тонкой кишки, n (%)	IIIB	1 (4,0%)	0
ТЭЛА, n (%)	V	1 (4,0%)	0
Всего, n (%)		8 (34,0%)	12 (28,0%)

*все различия статистически недостоверны; *all differences are not statistically significant

произошло непреднамеренное повреждение уретры ($p = 0,76$) (Табл. 3).

Послеоперационные осложнения выявлены в 34% в группе ТНТ и в 28% в группе ХЛТ ($p = 0,42$). Так, у одного пациента из основной группы отмечена перфорация стенки тонкой кишки, что послужило поводом для экстренного оперативного вмешательства. Несостоятельность анастомоза выявлена у одного пациента (5,0%) в группе ХЛТ, которая соответствовала В степени, что потребовало дренирования и назначения антибактериальных препаратов. По частоте развития послеоперационной задержки мочеиспускания и парезу ЖКТ группы статистически значимо не различались. У одного пациента в группе ТНТ послеоперационный период осложнился развитием тромбоза легочной артерии, приведшей

к смерти больного, таким образом, летальность составила 4% в группе ТНТ. Медиана (квартили) послеоперационного дня в группе ТНТ составила 10 (8–12) койко-дней против 9 (7–12) в группе ХЛТ, различия при этом не достигли статистической значимости ($p = 0,5$) (Табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартные протоколы лечения больных раком прямой кишки третьей стадии рекомендуют назначать системную химиотерапию в послеоперационном режиме. Данные рекомендации во многом основаны на результатах клинических исследований адъювантной химиотерапии при раке ободочной кишки

[17,18]. Роль системной химиотерапии в лечении рака прямой кишки до конца не установлена, а её эффективность в послеоперационном режиме не была доказана в большинстве рандомизированных исследований [19–21]. Системная химиотерапия в режиме тотальной неоадьювантной терапии может потенциально улучшить результаты лечения за счет увеличения частоты полных ответов, а также уменьшить риск прогрессирования за счет элиминации микрометастазов.

Следует подчеркнуть, что эффективность лечения напрямую зависит от выбранного режима тотальной неоадьювантной терапии, а частота полных патоморфологических ответов варьирует в широких пределах от 12% до 28% [22–28]. При этом переносимость и комплаентность лечения, в конечном итоге, определяют его практическую целесообразность.

В представленном рандомизированном исследовании химиотерапия назначалась консолидирующим курсом в выжидательный период после окончания лучевой терапии, при этом полный курс лечения в основной группе завершили 90% (35/39) пациентов, что сопоставимо с контрольной группой, где полный курс неоадьювантной терапии завершили 96% (50/52) пациентов ($p = 0,65$). В группе ТНТ все 3 курса консолидирующей химиотерапии завершили 90% (35/39) пациентов. В рандомизированном исследовании, проведенном в 2018 году Kim S.Y. и соавт. на выборке из 108 пациентов, комплаентность в группе ТНТ с двумя консолидирующими курсами по схеме XELOX составила 87% (48/55). Короткий интервал (в среднем, 7 дней) между окончанием лучевой терапии и началом консолидирующей химиотерапии, регламентированный протоколом исследования, указывается авторами как наиболее вероятная причина отказа от продолжения лечения у пятерых больных [25]. В нашем исследовании интервал между окончанием лучевой терапии и началом консолидирующей химиотерапии строго не регламентировался, и только один пациент отказался от продолжения лечения в связи с токсическими реакциями.

Эскалация предоперационного лечения ожидаемо привела к повышению общей частоты токсических реакций, которая составила 51% (20/39) против 17% (9/52) в группе контроля, различия при этом были статистически значимы ($p < 0,001$). В тоже время, добавление химиотерапии не привело к критическому повышению частоты тяжелых токсических реакций, а различия были обусловлены токсическими реакциями 1–2 степени (Табл. 4). Полученные результаты коррелируют с данными рандомизированного исследования (RAPIDO), опубликованном в 2020 г. Bahadoer R. и соавт. На выборке из 912 пациентов была продемонстрирована сопоставимая переносимость ТНТ и стандартного подхода

с предоперационной пролонгированной ХЛТ и адьювантной химиотерапией. В группе ТНТ, где пациентам после короткого курса ЛТ СОД 25 Гр проводилась консолидирующая химиотерапия (6 курсов XELOX/или 9 курсов FOLFOX), частота токсических реакций 3–4 степени составила 38% (177/460) в сравнении с контрольной группой, в которой частота тяжелых токсических реакций во время неоадьювантной ХЛТ составила 34% (87/254) и 34% (64/187) во время проведения адьювантной химиотерапии [24]. В рандомизированном исследовании (PRODIGE 23), опубликованном в 2021 г. Conroy T. и соавт. и объединившего результаты лечения 461 пациента, частота тяжелых токсических реакций во время проведения ТНТ с 6 курсами индукционной ХТ по схеме FOLFIRINOX и стандартной ХЛТ составила 27% (63/231) в сравнении с 22% (50/230) в контрольной группе (стандартный курс предоперационной ХЛТ), различия при этом не достигли статистической значимости. Авторы сообщают о меньшей частоте тяжелых токсических реакций при проведении адьювантной химиотерапии в группе ТНТ, где пациенты получали терапию по схеме mFOLFOX6 на протяжении 3 месяцев, в сравнении с контрольной группой, где пациентам аналогичное лечение проводили на протяжении 6 месяцев (11% vs 23%, $p = 0,0049$) [26].

Вопрос о том, какой режим ТНТ лучше переносится больными, был частично решен в рандомизированном исследовании, опубликованном в 2019 г. Fokas E. и соавт. на выборке из 306 пациентов. Авторы сравнили между собой два разных режима ТНТ с индукционной (группа А) и консолидирующей (группа Б) химиотерапией 3 курсами по схеме FOLFOX в комбинации с пролонгированным курсом ХЛТ. При этом авторы сообщают, что частота токсических реакций 3–4 степени во время проведения химиотерапии не различалась и составила 22% в каждой группе [29].

Таким образом, перенос химиотерапии из адьювантного режима в неоадьювантный в дополнение к ХЛТ не сказывается негативным образом на переносимости лечения и его комплаентности. Так же не увеличивается частота интра- и послеоперационных осложнений. Предварительные результаты представленного рандомизированного исследования продемонстрировали, что ТНТ является безопасной альтернативой стандартной неоадьювантной ХЛТ. Дальнейший набор и анализ непосредственных и отдаленных результатов позволит установить эффективность этого подхода.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Сычев С.И., Чернышов С.В., Арзамасцева А.И., Панина М.В., Рыбаков Е.Г.

Сбор и обработка материалов: Сычев С.И., Петухов Е.А.

Статистическая обработка: Сычев С.И.

Написание текста: Сычев С.И., Чернышов С.В., Черных М.В.

Редактирование: Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergey I. Sychev, Stanislav V. Chernyshov, Anna I. Arzamastseva, Maria V. Panina, Evgeny G. Rybakov*

Collection and processing of the material: *Sergey I. Sychev, Evgeny A. Petukhov*

Statistical processing: *Sergey I. Sychev*

Writing of the text: *Sergey I. Sychev, Stanislav V. Chernyshov, Marina V. Chernykh*

Editing: *Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Сычев С.И. — 0000-0002-2534-792X

Чернышов С.В. — 0000-0002-6212-9454

Арзамасцева А.И. — 0000-0002-1730-3070

Панина М.В. — 0000-0003-4384-3668

Черных М.В. — 0000-0003-4944-4035

Петухов Е.А. — 0000-0001-8444-0158

Рыбаков Е.А. — 0000-0002-3919-9067

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Sychev — 0000-0002-2534-792X

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Anna I. Arzamastseva — 0000-0002-1730-3070

Maria V. Panina — 0000-0003-4384-3668

Marina V. Chernykh — 0000-0003-4944-4035

Evgeny A. Petukhov — 0000-0001-8444-0158

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

ЛИТЕРАТУРА

- Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Oncol*. 2016;28(2):146–151.
- Bosset J-F, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–1123.
- Hattori N, et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOX) as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (CORONA II). *Int J Clin Oncol*. Springer Singapore. 2020;25(1):118–125.
- Sandra-Petrescu F, et al. Influence of complete administration of adjuvant chemotherapy cycles on overall and disease-free survival in locally advanced rectal cancer: Post hoc analysis of a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1) 4–11.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–928.
- Zorcolo L, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2822–2832.
- Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–1346.
- Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017; p.155.
- Yoen H, et al. Prognostic value of tumor regression grade on MR in rectal cancer: A large-scale, single-center experience. *Korean J Radiol*. 2020;21(9):1065–1076.
- Heald RJ, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg United States*. 1998;133(8):894–899.
- Campa-Thompson M, et al. Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(1):43–52.
- Amin MB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians United States*. 2017;67(2):93–99.
- Ryan JE, et al. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel England*. 2015;17(10):849–861.

- Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–213.
- Rahbari NN, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery United States*. 2010;147(3):339–351.
- Рак прямой кишки. Клинические рекомендации. Российское Общество Клинической Онкологии, Ассоциация Онкологов России, Российское Общество Специалистов По Колоректальному Раку, Общероссийская Общественная Организация “Ассоциация Колопроктологов России.” 2020; С. 78.
- Kuebler JP, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2198–2204.
- André T, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109–3116.
- Bosset JF, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd. 2014;15(2):184–190.
- Sainato A, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol Elsevier Ireland Ltd*. 2014;113(2):223–229.
- Collette L, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Rad. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4379–4386.
- Chakrabarti D, et al. Short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy versus conventionally fractionated long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2021;108(5):511–520.
- Maréchal R, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: A randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1525–1530.
- Bahadoer RR, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preopera-

tive chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29–42.

25. Kim SY, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Consolidation Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Therapy Versus Chemoradiation Therapy Alone for Locally Advanced Rectal Cancer: KCSG CO 14-03. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys Elsevier Inc.* 2018;101(4):889–899.

26. Conroy T, 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.

27. Moore J, Price T, Carruthers S, et al. Prospective Randomised Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy During The “Wait Period” Following Pre-Operative Chemoradiotherapy For Rectal Cancer; Results of the WAIT trial. *Int J Lab Hematol.* 2017;38(1):42–49.

28. Garcia-Aguilar J, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol Elsevier Ltd.* 2015;16(8):957–966.

29. Fokas E, 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.

REFERENCES

1. Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Oncol.* 2016;28(2):146–151.

2. Bosset J-F, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114–1123.

3. Hattori N, et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOX) as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (CORONA II). *Int J Clin Oncol.* Springer Singapore. 2020;25(1):118–125.

4. Sandra-Petrescu F, et al. Influence of complete administration of adjuvant chemotherapy cycles on overall and disease-free survival in locally advanced rectal cancer: Post hoc analysis of a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1) 4–11.

5. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-Analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(7):918–928.

6. Zorcolo L, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2822–2832.

7. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341–1346.

8. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr.* 2017; p.155.

9. Yoen H, et al. Prognostic value of tumor regression grade on MR in rectal cancer: A large-scale, single-center experience. *Korean J Radiol.* 2020;21(9):1065–1076.

10. Heald RJ, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg United States.* 1998;133(8):894–899.

11. Campa-Thompson M, et al. Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(1):43–52.

12. Amin MB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians United States.* 2017;67(2):93–99.

13. Ryan JE, et al. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel England.* 2015;17(10):849–861.

14. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213.

15. Rahbari NN, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery United States.* 2010;147(3):339–351.

16. Rectal cancer. Clinical guidelines. Russian Society of Clinical Oncology, Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Specialists in Colorectal Cancer, All-Russian Public Organization “Association of Coloproctologists of Russia.” 2020; p. 78. (in Russ.).

17. Kuebler JP, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198–2204.

18. André T, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109–3116.

19. Bosset JF, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd. 2014;15(2):184–190.

20. Sainato A, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol Elsevier Ireland Ltd.* 2014;113(2):223–229.

21. Collette L, et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Rad. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4379–4386.

22. Chakrabarti D, et al. Short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy versus conventionally fractionated long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2021;108(5):511–520.

23. Maréchal R, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: A randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1525–1530.

24. Bahadoer RR, 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.* 2021;22(1):29–42.

25. Kim SY, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Consolidation Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Therapy Versus Chemoradiation Therapy Alone for Locally Advanced Rectal Cancer: KCSG CO 14-03. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys Elsevier Inc.* 2018;101(4):889–899.

26. Conroy T, 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.

27. Moore J, Price T, Carruthers S, et al. Prospective Randomised Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy During The “Wait Period” Following Pre-Operative Chemoradiotherapy For Rectal Cancer; Results of the WAIT trial. *Int J Lab Hematol.* 2017;38(1):42–49.

28. Garcia-Aguilar J, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol Elsevier Ltd.* 2015;16(8):957–966.

29. Fokas E, 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.