

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-10-20>



Эффективность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Результаты рандомизированного исследования

Сычев С.И.¹, Рыбаков Е.Г.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Чернышов С.В.¹, Пономаренко А.А.¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: предварительный анализ эффективности тотальной неоадьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: после подписания добровольного информированного согласия пациенты с гистологически подтвержденной аденокарциномой прямой кишки рандомизировались в две группы: в группе ТНТ после неоадьювантной ХЛТ СОД 50–54 Гр с капецитабином проводили 3 курса консолидирующей химиотерапии по схеме хелох, в группе ХЛТ проводили неоадьювантную ХЛТ СОД 50–54 Гр с капецитабином. По окончании лечения проводили контрольное обследование с оценкой регресса опухоли по данным МРТ с применением шкалы mrTRG. Больным с полным клиническим ответом, которые отказались от хирургического лечения, было предложено динамическое наблюдение в рамках стратегии «наблюдения и выжидания». У оперированных больных эффект от неоадьювантной терапии оценивали по результатам патоморфологического исследования с применением шкалы Ryan. 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 октябрь 2023 гг. в рандомизированное исследование было включено 183 пациента: 91 — в группе ТНТ и 92 — в группе ХЛТ. В анализ включено 60 пациентов в группе ТНТ и 71 пациент — в группе ХЛТ. При медиане (Q1, Q3) времени наблюдения 24 (14; 28) месяцев полный клинический ответ сохраняется у 23% (14/60) пациентов в группе ТНТ и у 7% (5/71) пациентов — в группе ХЛТ ($p = 0,008$). У оперированных больных частота полного патоморфологического ответа составила 20% (9/45) — в группе ТНТ и 8% (5/66) — в группе ХЛТ ($p = 0,05$). По частоте развития токсических реакций 3–4 степени, частоте и структуре интра- и послеоперационных осложнений, а также частоте R0-резекций группы статистически значимо не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: предварительные результаты рандомизированного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сычев С.И., Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Пономаренко А.А. Эффективность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Результаты рандомизированного исследования. Колопроктология. 2024; т. 23, № 1, с. 10–20. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-10-20>

Effectiveness of the total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment. Results of the randomized trial

Sergey I. Sychev¹, Evgeny G. Rybakov¹, Mikhail V. Alekseev^{1,2}, Stanislav V. Chernyshov¹, Aleksey A. Ponomarenko¹

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to assess effectiveness of total neoadjuvant therapy (TNT) 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 CTR group — conventional neoadjuvant CRT 50–54 Gy with capecitabine. At the end of the treatment, effect was assessed by MRI using the mrTRG scale. For patients with a full clinical response, who have refused surgery, «watch&wait» approach was used. For others effect of neoadjuvant therapy was evaluated by pathomorphology using the Ryan 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, R0-resection rates. The study was registered on the ClinicalTrials.gov (NCT04747951).

RESULTS: between October 2020 and October 2023, 183 patients were included in the randomized study: 91 patients in the TNT group and 92 patients in the CRT group. At median (Q1, Q3) follow-up period 24 (14; 28) months, complete clinical response occurred in 23% (14/60) of TNT patients and in 7% (5/71) of CRT patients ($p = 0.008$). The pCR rate was 20% (9/45) in the TNT group and 8% (5/66) in the CRT group ($p = 0.05$). The frequency of development of toxic reactions of degree 3–4, the rate and structure of intra- and postoperative complications, as well as the rate of R0 resection of the group did not differ significantly. The total rate of Grade 3–4 toxicity, rate of intra- and postoperative complications, R0-resections rate did not differ between two groups.

CONCLUSION: preliminary results of a randomized study demonstrated the effectiveness and safety of total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment.

KEYWORDS: rectal carcinoma, neoadjuvant therapy, total neoadjuvant therapy

CONFLICT OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest

FOR CITATION: Sychev S.I., Rybakov E.G., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Ponomarenko A.A. Effectiveness of the total neoadjuvant therapy in rectal cancer treatment. Results of the randomized trial. *Koloproktologia*. 2024;23(1):10–20. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-10-20>

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: Sychev S.I., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 01.12.2023

Received — 01.12.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированное лечение является стандартом в лечении большинства больных раком средне- и нижне-ампулярного отдела прямой кишки III стадии или II стадии с компрометированной латеральной границей резекции [1]. Применение данного подхода снизило частоту местных рецидивов до 3–5%, однако, не привело к увеличению общей продолжительности жизни. Ведущая причина смерти у данной категории больных является не локорегиональный рецидив, а отдаленные метастазы [2,3]. Назначение системной химиотерапии в адьювантном режиме у этой когорты больных увеличивает продолжительность жизни, однако, её эффективность меньше, чем у больных раком ободочной кишки. Необходимость проведения химиолучевой терапии в неoadьювантном режиме у больных раком прямой кишки сказывается на переносимости и комплаентности адьювантной химиотерапии, в связи с чем запланированный курс системного лечения получает не более 70% пациентов [4,5]. Перспективным является назначение консолидирующей или индукционной химиотерапии в дополнение к стандартной ХЛТ в режиме тотальной неoadьювантной терапии (ТНТ). По данным литературы, такой

подход не только сопровождается лучшей переносимостью, но и повышает шанс на получение полного патоморфологического ответа, который является благоприятным прогностическим признаком в отношении общей выживаемости пациентов [6,7]. Другим преимуществом ТНТ является увеличение пропорции больных с полным клиническим регрессом опухоли, которым возможно предложить органосохраняющее лечение в рамках стратегии «наблюдения и выжидания».

Данная статья посвящена результатам рандомизированного исследования, целью которого является анализ эффективности тотальной неoadьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с октября 2020 г. по июнь 2023 г. на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование. Гипотеза исследования: комбинация пролонгированной химиолучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии в режиме тотальной

неoadъювантной терапии повышает частоту полных ответов опухоли прямой кишки, в сравнении со стандартной пролонгированной ХЛТ.

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- гистологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки нижнеампулярного отдела cT2-4N0-2M0 и среднеампулярного отдела cT2-T4N1-2M0;
- общее состояние больного по шкале ECOG0-2 балла.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 75 лет;
- рецидив рака прямой кишки;
- наличие синхронной первично-множественной опухоли другой локализации;
- предшествующая лучевая терапия на органы малого таза;
- беременность;
- лактация;
- наличие отдаленных метастазов;
- наличие сопутствующих заболеваний 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 лучевой терапии по шкале RTOG и химиотерапии по шкале токсичности NCI-CTC, частота R0-резекций. Расчётный размер выборки при мощности исследования 80% и 0,5% ДИ составил по 146 пациентов в каждую группу.

На амбулаторном этапе проводили сбор жалоб и анамнеза. Диагноз устанавливали на основании данных физикального, лабораторного и инструментального обследования, которое включало в себя ректоскопию и колоноскопию с биопсией. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) применяли для стадирования рака прямой кишки, а также для изучения эффекта от неoadъювантной терапии, применяя шкалу mrTRG [8]. Для диагностики отдаленных метастазов применяли мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

После получения добровольного информированного согласия каждому пациенту, подходящему под критерии включения, был присвоен индивидуальный номер рандомизации при помощи генератора последовательности случайных чисел интернет ресурса “www.случайное-число.рф”. В соответствии с присвоенным индивидуальным номером пациенты были разделены на две группы: 1) группа ХЛТ — стандартный

пролонгированный курс неoadъювантной химиолучевой терапии СОД 50–54 Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки *per os* 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 *per os* в дни лучевой терапии и 3 консолидирующих курса химиотерапии по схеме XELOX в выжидательный период после окончания лучевой терапии.

Лучевую терапию (ЛТ) проводили в режиме стандартного фракционирования, с применением технологии интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT), разовая доза (РД) 2Гр, суммарная доза (СД) 50–54 Гр. Для оценки лучевых реакций применяли шкалу RTOG [9]. Для оценки токсических реакций использовали шкалу NCI-CTC v5.0 [10].

По окончании неoadъювантного лечения через 7–12 недель после завершения лучевой терапии выполняли контрольное обследование (МРТ малого таза, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием). При наличии признаков полного ответа (полный регресс — mrTRG1 по данным МРТ малого таза) обследование дополняли данными эндоректального ультразвукового исследования, ректороманоскопии и/или видеоколоноскопии. Пациентов с полным клиническим ответом опухоли информировали о возможности альтернативного подхода в рамках стратегии «наблюдения и выжидания», которое включает в себя обязательное выполнение обследования каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет динамического наблюдения. У пациентов без подтвержденного полного клинического ответа выполняли хирургическое вмешательство в объеме парциальной или тотальной мезоректумэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [11]. Качество ТМЭ оценивали в соответствии с градацией Quirke P. [12]. Стадирование рака осуществляли согласно классификации TNM 8-го пересмотра [13]. Лечебный патоморфоз оценивали по шкале Ryan [14].

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo [15]. При выявлении несостоятельности колоректального анастомоза последнюю оценивали в соответствии с классификаций Международной исследовательской группы по изучению рака прямой кишки (А, В или С степени) [16]. Всем оперированным пациентам после лечения рекомендовали динамическое наблюдение [1].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные больных были внесены в электронную таблицу Microsoft ACCESS 2019 for Windows. Непрерывные

переменные при ненормальном распределении вариационных рядов описывали с помощью медиан и квартилей (Q1, Q3). Для анализа дихотомических переменных применяли критерий Фишера или дисперсионный анализ на основе критерия χ^2 . Непрерывные данные при сравнении двух групп оценивали с помощью теста Уилкоксона. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения R studio (version 3.6.1; R studio, Boston, Massachusetts).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с октября 2020 по октябрь 2022 гг. в исследование было включено 183 пациента: 91 в группе ТНТ и 92 — в группе ХЛТ. Из группы ТНТ исключен 31 пациент: 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, еще 19 пациентов не явились на контрольный осмотр после проведения неоадьювантной терапии. В группе ХЛТ исключен 21 пациент: 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, 10 пациентов не явились на контрольный осмотр после проведения неоадьювантного лечения. В общей сложности из исследования исключено 52 (28%) пациента. Такое большое число выбывших из исследования больных во многом обусловлено пандемией COVID-19 в 2020–2022 гг. Значительное число пациентов перенесли коронавирусную пневмонию, что повлияло на отказ от проведения консолидирующей химиотерапии. Была существенно затруднена логистика. Другим обстоятельством являлось проведение короткого курса ЛТ, не требующего длительной госпитализации, вместо пролонгированного курса ХЛТ.

Таким образом, в анализ включено 60 пациентов, прошедших ТНТ и 71 пациент, получивших стандартный курс пролонгированной ХЛТ (Рис. 1).

Сравнение групп по основным характеристикам пациентов

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

Комплаентность и переносимость неоадьювантной терапии

Полный курс неоадьювантной терапии в группе ТНТ завершили 51/60 (85%) пациентов против 70/71 (99%) в группе ХЛТ, различия при этом статистически значимы ($p = 0,006$). У одного пациента в контрольной группе ХЛТ была прервана в связи с развитием тяжелой лучевой реакции (RTOG 4), обусловленной

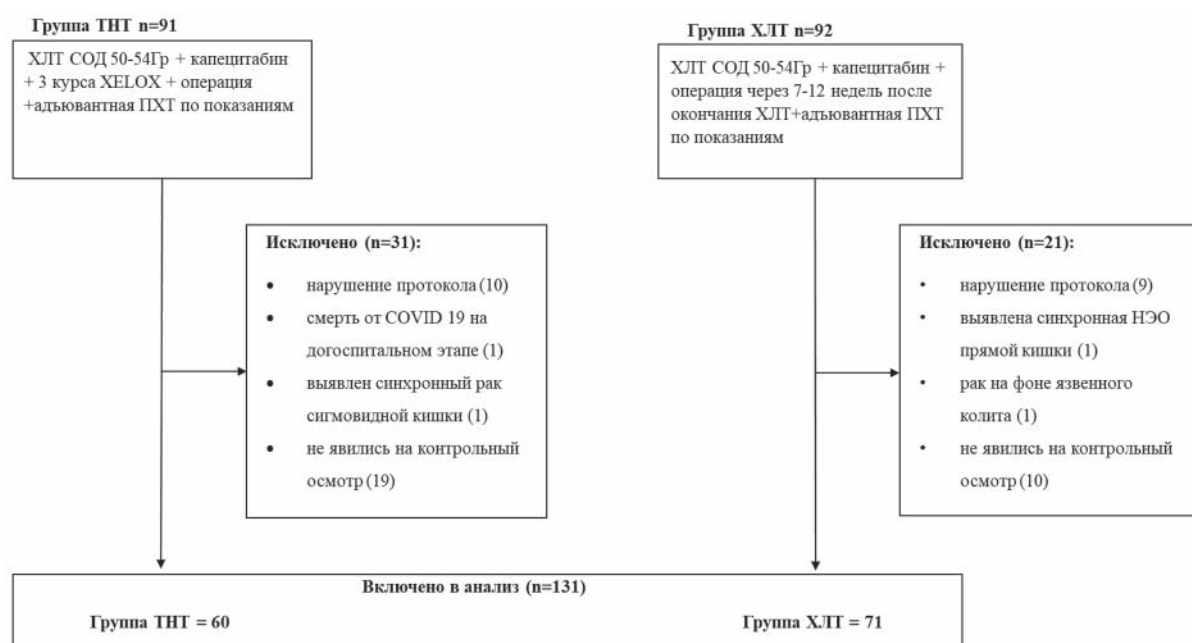


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Block diagram of the study

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N = 60 (46%)	Группа ХЛТ N = 71 (54%)	P
Возраст, Ме (Q1, Q3)	64 (52, 68)	64 (57, 71)	0,3
Пол, n (%)			0,5
женский	25 (42%)	25 (35%)	
мужской	35 (58%)	46 (65%)	
ИМТ, Ме (Q1, Q3)	26 (23, 27)	26 (23, 28)	0,8
ASA, n (%)			0,6
ASA I	7 (16%)	6 (10%)	
ASA II	32 (73%)	39 (66%)	
ASA III	5 (11%)	13 (22%)	
ASA IV	0 (0%)	1 (2%)	
неизвестно	16	12	
Операции на органах брюшной полости в анамнезе, n (%)	4 (7%)	10 (14%)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	6 (10%)	6 (9%)	0,76
Уровень онкомаркеров, Ме (Q1, Q3)			0,9
РЭА, нг/мл	4,4 (2,4, 4,9)	3,2 (2,5, 5,4)	0,8
неизвестно	33	44	
СЭА 19-9, Ед/мл	4 (0, 16)	6 (1, 7)	
неизвестно	33	44	
сТ стадия, n (%)			0,3
сТ2	18 (30%)	15 (21%)	
сТ3	27 (45%)	35 (49%)	
сТ4	15 (25%)	21 (30%)	
сN стадия, n (%)			0,2
сN0	24 (40%)	19 (27%)	
сN1	17 (28%)	25 (35%)	
сN2	19 (32%)	27 (38%)	
сTNM, n (%)			0,3
I	12 (20%)	9 (12%)	
II	12 (20%)	10 (15%)	
III	32 (60%)	52 (73%)	
Дифференцировка опухоли, n (%)			0,8
G1	14 (23%)	16 (22%)	
G2	39 (65%)	48 (68%)	
G3	5 (8%)	5 (7%)	
G4	2 (4%)	2 (3%)	
CRM + по данным МРТ, n (%)	25 (42%)	38 (54%)	0,2
Высота опухоли от края ануса (мм), Ме (Q1, Q3)	51 (28, 62)	54 (37, 65)	0,3
Протяженность опухоли (мм), Ме (Q1, Q3)	46 (39, 61)	48 (40, 56)	0,9

развитием лучевого энтероколита. Общая частота осложнений лучевой терапии в группах статистически значимо не различалась и была отмечена у 35/60 (58%) в группе ТНТ против 50/71 (70%) в группе ХЛТ ($p = 0,2$). Подавляющее большинство 51/60 (85%) пациентов в группе ТНТ завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии, 7 (12%) пациентов завершили 2 курса химиотерапии и 2 (3%) пациента завершили только один курс. Только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсических реакций. В остальных случаях причиной было несоблюдение протокола исследования. Общая частота осложнений химиотерапии составила 26/60 (43%) в группе ТНТ против 12/71 (17%) в группе ХЛТ, различия при этом оказались статистически значимы ($p = 0,003$) и были обусловлены токсическими реакциями легкой степени по шкале NCI-CTC v5.0.

Тяжелые токсические реакции 3–4 степени отмечены только в группе ТНТ у двух пациентов (3%) и были обусловлены гематологической токсичностью. По частоте развития диареи, тошноты и периферической полинейропатии статистически значимых различий получено не было (Табл. 2).

Эффективность неоадьювантной терапии

Всего отмечено пять случаев прогрессирования во время проведения неоадьювантного лечения. В группе ТНТ у 1/60 (2%) пациента с опухолью нижеампулярного отдела по окончании ТНТ отмечен полный регресс первичной опухоли, однако, по данным КТ, выявлено множественное билобарное метастатическое поражение легких. В группе ХЛТ в 4/71 (6%) наблюдениях выявлено прогрессирование. У одного пациента с местнораспространенным

Таблица 2. *Комплаентность и переносимость неоадьювантной терапии*
Table 2. *Compliance and tolerability of neoadjuvant therapy*

Особенности неоадьювантного лечения	Группа ТНТ N = 60	Группа ХЛТ N = 71	P
Полный курс неоадьювантного лечения	51/60 (85%)	70/71 (99%)	0,006
Прерывание лучевой терапии	–	1/71 (1%)	1
Общая частота лучевой токсичности по шкале RTOG, n (%)			
Grade 1–2	35/60 (58%)	49/ 71 (69%)	0,2
Grade 3–4	–	1/71 (1%)	
Общая частота токсических реакций по шкале NCI-CTC, n (%)			
Grade 1–2	24/60 (40%)	12/71 (17%)	0,002
Grade 3–4	2/60 (3%)	–	
Гематологическая токсичность, n (%)			
Grade 1–2	6/60 (10%)	1/71 (1%)	0,01
Grade 3–4	2/60 (3%)	–	
Диарея, n (%)			
Grade 1–2	14/60 (23%)	10/71 (14%)	0,2
Периферическая полинейропатия, n (%)			
Grade 1–2	5/60 (8%)	10/71 (14%)	0,4
Тошнота, n (%)			
Grade 1–2	5/60 (8%)	1/71 (1%)	0,1

раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после ХЛТ по данным МРТ выявлен метастаз в S7 печени до 1,5 см в диаметре. У одного пациента по завершении ХЛТ при контрольном КТ органов грудной клетки выявлен метастаз в S6 левого легкого до 0,6 см в диаметре, в связи с чем пациенту было выполнено этапное лечение. У двух пациентов, которым выполняли оперативное вмешательство интраоперационно в печени выявлены солитарные метастазы. В обоих случаях выполнено симультанное оперативное вмешательство с атипичной резекцией сегментов печени. Таким образом, прогрессирование в группе ТНТ

отмечено в 1/60 (1%) случаев в сравнении с 4/71 (6%) в группе ХЛТ ($p = 0,4$). После окончания неоадьювантного лечения и прохождения контрольного обследования у 18 из 60 (30%) пациентов из группы ТНТ и у 8 (11%) из 71 из группы ХЛТ выявлен полный клинический регресс опухоли, в связи с чем эти пациенты отказались от хирургического лечения в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait» ($p = 0,006$). Остальным 41 (68%) из 60 больных — из группы ТНТ и 63 (89%) из 71 — из группы ХЛТ было выполнено оперативное вмешательство (Рис. 2,3).

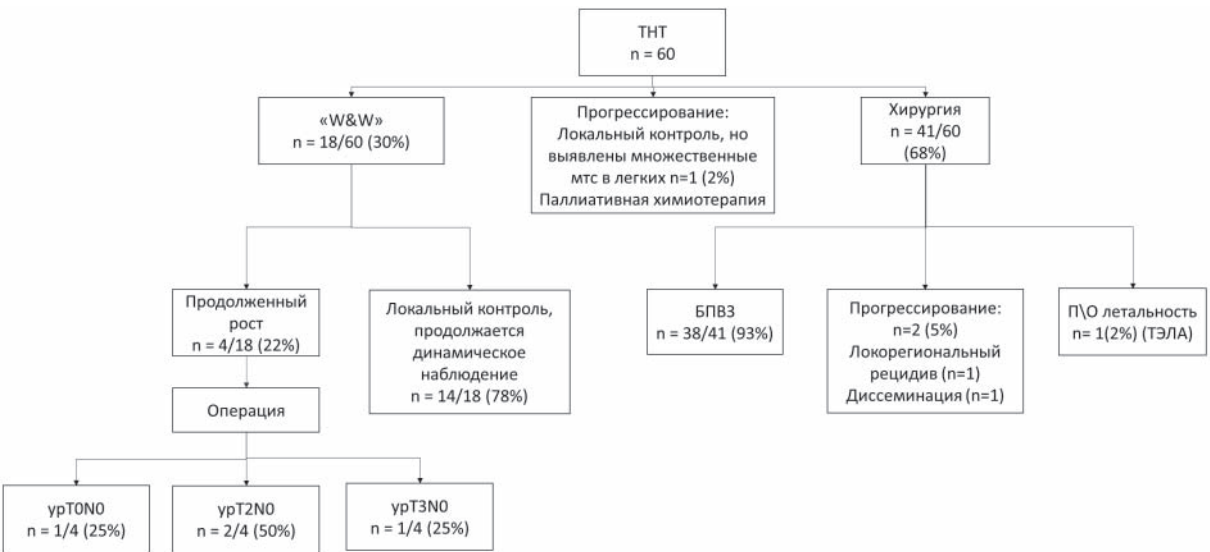


Рисунок 2. *Блок-схема результатов неоадьювантного лечения пациентов в группе ТНТ: БПВЗ — без признаков возврата заболевания*

Figure 2. *Flowchart of the results of neo-adjuvant treatment of patients in the TNT group: BPVZ — without signs of a return of the disease*

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

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N = 45	Группа ХЛТ N = 66	P
Продолжительность операции (мин), Ме (Q1, Q3)	180 (148, 195)	180 (156, 208)	0,56
Кровопотеря (мл), Ме (Q1, Q3)	65 (30, 100)	60 (30, 100)	0,8
Доступ, n (%) лапароскопический открытый	33 (73%) 12 (27%)	39 (59%) 27 (41%)	0,3
Виды оперативных вмешательств, n (%) БПЭ* БАР** НПРПК ПРПК Эвисцерация	11 (24%) 10 (22%) 20 (45%) 4 (9%) 0 (0%)	22 (35%) 12 (19%) 31 (44%) 0 (0%) 1 (2%)	0,3
Число сфинктеросохраняющих резекций, n (%)	34 (75%)	43 (65%)	0,4

Примечание: БПЭ — брюшно-промежностная экстирпация, БАР — брюшно-анальная резекция

Результаты лечения больных в рамках стратегии «watch&wait»

Полный регресс опухоли, по данным контрольного обследования, выявлен у 18/60 (30%) пациентов, получивших ТНТ и у 8/71 (11%), получивших стандартную ХЛТ. После подписания информированного согласия эти больные отказались от хирургического лечения в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait». Медиана (Q1, Q3) времени наблюдения составила 24 (14; 28) месяца. Продолженный рост заподозрен у 4/18 (22%) пациентов в группе ТНТ в сроки через 6 (n = 1), 12 (n = 2) и 18 (n = 1) месяцев и у 3/8 (37%) пациентов из группы ХЛТ — через 6 (n = 1) и 12 (n = 2) месяцев после окончания неоадьювантного лечения, в связи с чем было

выполнено хирургическое лечение. При патоморфологическом исследовании операционных препаратов у трех больных после ТНТ и у трех после ХЛТ были выявлены признаки резидуальной опухоли: урТ2N0сМ0 (n = 2) и урТ3N0сМ0 (после ТНТ), урТ2N0сМ0 (n = 2) и урТ3N0сМ0 (после ХЛТ). В одном наблюдении после ТНТ, по данным патоморфологического исследования, выявлен полный ответ опухоли — урТ0N0сМ0. Все оставшиеся больные с полным клиническим ответом остаются под динамическим наблюдением. Медиана (Q1,Q3) времени наблюдения составляет 24 (14; 28) месяца.

Результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение выполнено у 41 пациента в группе ТНТ и у 63 пациентов из группы ХЛТ.

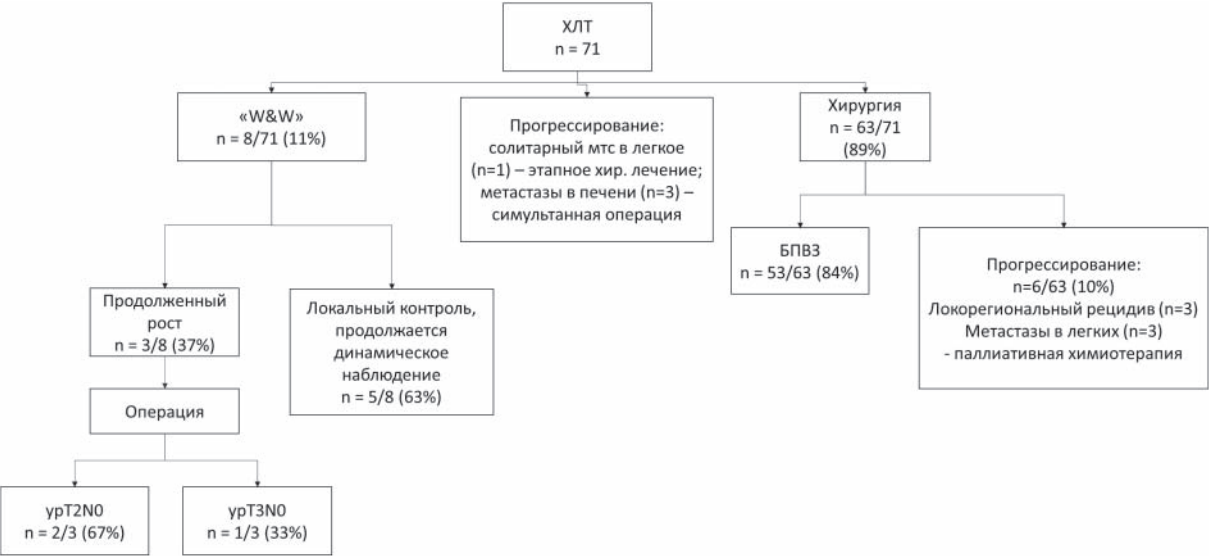


Рисунок 3. Блок-схема результатов неоадьювантного лечения пациентов в группе ХЛТ: БПВЗ — без признаков возврата заболевания

Figure 3. Flowchart of the results of neo-adjuvant treatment of patients in the CLT group: BPVZ — without signs of a return of the disease

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

ПАРАМЕТР	Степень тяжести (Clavien-Dindo)	Группа ТНТ N = 45	Группа ХЛТ N = 66	P
Раневая инфекция, n (%)	I	1 (2%)	1 (2%)	0,9
Атония мочевого пузыря, n (%)	I	3 (7%)	6 (9%)	0,5
Парез ЖКТ, n (%)	II	5 (11%)	9 (14%)	0,8
Несостоятельность анастомоза, n (%)	II	2/23 (9%)	1/30 (3%)	0,7
В степень				
Перфорация тонкой кишки, n (%)	IIIB	2 (4%)	0	> 0,99
Кровотечение, n (%)	IIIB	1 (2%)	0	> 0,99
ТЭЛА, n (%)	V	1 (2%)	0	> 0,99
Всего, n (%)		15 (33%)	17 (26%)	0,6

Таблица 5. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов
Table 5. The results of a pathomorphological study of removed specimens

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N = 45	Группа ХЛТ N = 66	P
урТ стадия, n (%)			0,2
урТ0	11 (24%)	5 (8%)	
урТ1	3 (7%)	3 (5%)	
урТ2	8 (18%)	18 (27%)	
урТ3	22 (49%)	37 (55%)	
урТ4	1 (2%)	3 (5%)	
урN стадия, n (%)			0,5
урN0	33 (73%)	42 (64%)	
урN1	7 (16%)	14 (21%)	
урN2	5 (11%)	10 (15%)	
Перинеуральная инвазия (PN), n (%)	6 (14%)	16 (24%)	0,2
Лимфоваскулярная инвазия (LV), n (%)	18 (40%)	39 (59%)	0,02
TRG по Rayn, n (%)			0,04
TRG0	9 (20%)	5 (7%)	
TRG1	9 (20%)	12 (18%)	
TRG2	18 (40%)	40 (61%)	
TRG3	9 (20%)	8 (12%)	
TRG4	0 (0%)	1 (2%)	
Полный патоморфологический ответ (pCR), n (%)	9 (20%)	5 (8%)	0,05
Частота R0-резекций, n (%)			0,9
R0	41 (91%)	59 (89%)	
R1	4 (9%)	7 (11%)	

Таблица 6. Общая частота полных ответов
Table 6. Complete responses rate

Признак	ТНТ (n = 60)	ХЛТ (n = 71)	P
Частота полного клинического ответа, n (%)	14 (23%)	5 (7%)	0,008
Частота полного патоморфологического ответа, n (%)	9/45 (20%)	5/66 (8%)	0,05
Общая частота полных ответов, n (%)	23 (38%)	10 (14%)	0,001

В процессе динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait» оперативное вмешательство было выполнено еще у 4 пациентов из группы ТНТ и у 3 пациентов из группы ХЛТ. Таким образом, в группе ТНТ оперативное вмешательство выполнено у 45 (75%) из 60 пациентов и у 66 (93%) из 71 — в группе ХЛТ. Группы были сопоставимы по медиане продолжительности оперативного вмешательства, интраоперационной кровопотере и виду хирургического доступа (Табл. 3).

У одного пациента в группе ТНТ послеоперационный период осложнился развитием

тромбоэмболии легочной артерии, что привело к смерти больного. Летальность составила 2% в группе ТНТ. Послеоперационные осложнения отмечены у 33% пациентов — в группе ТНТ и у 27% — в группе ХЛТ ($p = 0,6$). Третью степень по шкале Clavien-Dindo наблюдали у трех пациентов из группы ТНТ, в двух случаях причиной повторного вмешательства была перфорация стенки тонкой кишки, в другом — кровотечение. Несостоятельность анастомоза в степени выявлена у двух пациентов (9%) в группе ТНТ и у одного (3%) пациента в группе ХЛТ. Медиана (Q1, Q3) послеоперационного дня в группе ТНТ составила 9 (6,

11) койко-дней и 9 (7, 12) — в группе ХЛТ ($p = 0,6$) (Табл. 4).

Результаты патоморфологического исследования

По данным патоморфологического исследования удаленных макропрепаратов частота полного патоморфологического ответа по шкале Ryan в группе ТНТ составила 20% (9/45) в сравнении с 8% (5/62) — в группе ХЛТ ($p = 0,06$). Частота R0 резекций в группе ТНТ составила 91% (41/45) против 89% (57/62) — в группе ХЛТ ($p = 0,9$). Группы не различались по таким параметрам, как урТ и урN стадия, периневральная и лимфоваскулярная инвазия (Табл. 5).

Таким образом, частота полного клинического ответа в группе составила 17/53 (32%) против 6/68 (9%) в группе ХЛТ, различия оказались статистически значимы ($p = 0,001$). Частота полного патоморфологического ответа у оперированных больных составила 8/36 (22%) — в группе ТНТ, в сравнении с 4/62 (7%) — в группе ХЛТ ($p = 0,02$). Таким образом, общая частота полных ответов (патоморфологического и клинического) составила 25/53 (47%) — в группе ТНТ, против 10/68 (15%) — в группе ХЛТ ($p = 0,001$) (Табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В опубликованных ранее предварительных результатах была продемонстрирована безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки [17]. По завершении исследования было подтверждено, что применение ТНТ не приводит к статистически значимому увеличению частоты возникновения токсических реакций III-IV степени, которая была отмечена только в 2/60 (3%) наблюдениях в группе ТНТ, в сравнении с 0/71 (0%) — в группе ХЛТ ($p = 0,9$). Равным образом, применение тотальной неоадьювантной терапии не сопровождается статистически значимым увеличением частоты интра- и послеоперационных осложнений. В данном исследовании достигнут приемлемый уровень комплаентности ТНТ: 51 (85%) из 60 пациентов прошли все 3 запланированных курса консолидирующей химиотерапии, 7 (12%) пациентов завершили 2 курса химиотерапии и 2 (3%) пациента завершили только один курс. Однако только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсических реакций.

Оценку эффективности проведенного неоадьювантного лечения проводили путем анализа частоты полных клинических и патоморфологических ответов. Полный патоморфологический ответ после неоадьювантной терапии является благоприятным

прогностическим признаком. Так, по данным метаанализа Martin S.T. и соавт., опубликованного в 2012 году и объединившего результаты лечения более 3000 пациентов, общая выживаемость у больных с полным патоморфологическим ответом больше в три раза (ОШ = 3,3; 95% ДИ 1,6–6,5; $p = 0,001$), а вероятность отдаленных метастазов меньше на 20% (ОШ = 0,2; 95% ДИ 0,1–0,5; $p = 0,001$) [6].

Применение стандартной неоадьювантной ХЛТ позволяет рассчитывать на полный ответ, в среднем, всего лишь у каждого десятого больного [18], в то время, как применение тотальной неоадьювантной терапии позволяет повысить частоту полных ответов, что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Отмечена тенденция к большей частоте полных патоморфологических ответов, которая составила 20% (9/45) в группе ТНТ, в сравнении с 8% (5/66) ($p = 0,05$).

Применение ТНТ может увеличить число пациентов с полным клиническим ответом рака прямой кишки для динамического наблюдения в рамках стратегии «watch&wait». Фундаментальным исследованием в этом направлении является публикация Habr-Gama A. и соавт., которые объединили результаты лечения 265 больных раком прямой кишки. В данном исследовании убедительным образом была показана возможность динамического наблюдения в рамках стратегии «наблюдения и выжидания» у пациентов с полным клиническим ответом опухоли. По достижении 10 лет наблюдения полный клинический ответ подтвержден у 27% пациентов при 97% общей и 84% безрецидивной выживаемости [19]. При анализе частоты полных клинических ответов мы столкнулись с проблемой отсутствия единых критериев и методов оценки. Общепринятым правилом является минимальный двухлетний порог наблюдения, по достижении которого можно говорить о стойком клиническом ответе. Данный вывод сделан, основываясь на результатах международной базы данных — «International Watch&Wait Database», по данным которой рецидивы рака прямой кишки возникают чаще в первые два года [20]. В нашем исследовании, в настоящий момент, подавляющее большинство больных еще не достигли двухлетнего порога наблюдения. Однако полученные предварительные результаты выглядят оптимистично. У 17 (32%) из 53 пациентов в группе ТНТ и у 6 (9%) из 68 — в группе ХЛТ при медиане наблюдения 15,3 (11,1; 17,4) месяцев сохраняются признаки полного клинического ответа, что является статистически значимым ($p = 0,001$). Медиана (Q1, Q3) времени наблюдения 15,3 (11,1; 17,4) месяцев ограничивает достоверность полученных результатов.

Недостатком данного исследования является большое количество выбывших из-под наблюдения

больных, что было связано с пандемией COVID-19. С другой стороны, проведение консолидирующей химиотерапии у ряда больных по месту жительства было связано с нарушением протокола исследования, что было неизбежным в условиях чрезмерной нагрузки на здравоохранение в неблагоприятной эпидемиологической обстановке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что применение тотальной неoadъювантной терапии является безопасной и эффективной альтернативной стандартной предоперационной ХЛТ за счет большей частоты полных клинических и патоморфологических ответов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

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

Сбор и обработка материалов: Сычев С.И.

Статистическая обработка: Сычев С.И., Пономаренко А.А.

Написание текста: Сычев С.И., Алексеев М.В.

Редактирование: Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergey I. Sychev, Stanislav V. Chernyshov, Aleksey A. Ponomarenko, Evgeny G. Rybakov*

Collection and processing of the material: *Sergey I. Sychev*

Statistical processing: *Sergey I. Sychev, Aleksey A. Ponomarenko*

Writing of the text: *Sergey I. Sychev, Mikhail V. Alekseev*

Editing: *Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Сычев С.И. — 0000-0002-2534-792X

Чернышов С.В. — 0000-0002-6212-9454

Пономаренко А.А. — 0000-0001-7293-1859

Алексеев М.В. — 0000-0001-5655-6567

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

Aleksey A. Ponomarenko — 0000-0001-7293-1859

Mikhail V. Alekseev — 0000-0001-5655-6567

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. Российское Общество Клинической Онкологии, Ассоциация Онкологов России, Российское Общество Специалистов По Колоректальному Раку, Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация Колопроктологов России». 2022;78.
2. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829
3. Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Oncol*. 2016;28(2):146–51. doi: 10.1016/j.clon.2015.11.003
4. Xiao TX, Hou WY, Mei SW, et al. Survival analysis of early-onset locally advanced rectal cancer: a retrospective study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. 2023 Jan;26(1):75–83. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20220704-00291
5. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce
6. 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):918–28. doi: 10.1002/bjs.8702 Epub 2012 Feb 23.
7. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, 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):2822–32. doi: 10.1245/s10434-011-2209-y
8. Yoen H, Park HE, Kim SH, 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):1065–76. doi: 10.3348/kjr.2019.0797

9. 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):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C

10. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

11. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894–9. doi: 10.1001/archsurg.133.8.894

12. Campa-Thompson M, Weir R, Calcetera N, et al. Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Mar;28(1):43–52. doi: 10.1055/s-0035-1545069

13. Amin MB, Greene FL, Edge SB, 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;67:93–9. doi: 10.3322/caac.21388

14. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, 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*. 2015 Oct;17(10):849–61. doi: 10.1111/codi.13081

15. 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 Aug;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

16. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grad-

ing of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339–51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012

17. Сычев С.И., Чернышов С.В., Арзамасцева А.И., и соавт. Безопасность тотальной неoadъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. *Колопроктология*. 2022;21(3):76–84. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84

18. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96. doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329

REFERENCES

- 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." 2022; p. 78. (in Russ.)
- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829
- Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Oncol*. 2016;28(2):146–51. doi: 10.1016/j.clon.2015.11.003
- Xiao TX, Hou WY, Mei SW, et al. Survival analysis of early-onset locally advanced rectal cancer: a retrospective study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. 2023 Jan;26(1):75–83. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20220704-00291
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce
- 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):918–28. doi: 10.1002/bjs.8702 Epub 2012 Feb 23.
- Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, 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):2822–32. doi: 10.1245/s10434-011-2209-y
- Yoen H, Park HE, Kim SH, 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):1065–76. doi: 10.3348/kjr.2019.0797
- 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):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894–9. doi: 10.1001/archsurg.133.8.894
- Campa-Thompson M, Weir R, Calcetera N, et al. Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Mar;28(1):43–52. doi: 10.1055/s-0035-1545069
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, 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;67:93–9. doi: 10.3322/caac.21388
- Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, 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*. 2015 Oct;17(10):849–61. doi: 10.1111/codi.13081
- 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 Aug;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, 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*. 2010 Mar;147(3):339–51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012
- Sychev S.I., Chernyshov S.V., Arzamastseva A.I., et al. 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.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96. doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711–8. doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
- Temmink SJD, Peeters KCMJ, Bahadoer RR, et al. Watch and wait after neoadjuvant treatment in rectal cancer: Comparison of outcomes in patients with and without a complete response at first reassessment in the International Watch & Wait Database (IWWD). *Br J Surg* [Internet]. 2023;110(6):676–84. doi: 10.1093/bjs/znad051