

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-151-160>



Короткий курс лучевой терапии с консолидирующей химиотерапией в лечении рака прямой кишки: метаанализ рандомизированных исследований

Файзулин Р.И.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹

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

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

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: изучить влияние тотальной неоадъювантной терапии с консолидирующей химиотерапией на результаты лечения больных раком прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: метаанализ выполнен в соответствии с практикой и рекомендациями PRISMA.

РЕЗУЛЬТАТЫ: короткий курс лучевой терапии с консолидирующей химиотерапией в сравнении с пролонгированной химиолучевой терапией (ХЛТ) улучшает частоту полных патоморфологических ответов (ОШ = 1,88; ДИ 1,47–2,42; $p < 0,00001$); не влияет на частоту местных рецидивов (ОШ = 0,95; ДИ 0,72–1,24; $p = 0,69$), трехлетнюю безрецидивную (ОШ = 1,19; ДИ 0,99–1,44; $p = 0,06$) и общую выживаемость (ОШ = 1,09; ДИ 0,88–1,35; $p = 0,45$). ТНТ увеличивает частоту токсических реакций ≥ 3 степени (ОШ = 1,87; ДИ 1,10–3,18; $p = 0,02$) и не влияет на приверженность к лечению (ОШ = 0,57; ДИ 0,17–1,95; $p = 0,37$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: применение ТНТ позволяет улучшить онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки за счет увеличения частоты полных патоморфологических ответов опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тотальная неоадъювантная терапия, рак прямой кишки, ТНТ, местнораспространенный рак прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Файзулин Р.И., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г. Короткий курс лучевой терапии с консолидирующей химиотерапией в лечении рака прямой кишки: метаанализ рандомизированных исследований. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 2, с. 151–160. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-151-160>

Short course radiotherapy with consolidation chemotherapy for rectal cancer: a meta-analysis of randomized trials

Rashid I. Fayzulin¹, Mikhail V. Alekseev^{1,2}, Evgeny G. Rybakov¹

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 study the effect of total neoadjuvant therapy with consolidation chemotherapy for rectal cancer.

MATERIALS AND METHODS: the meta-analysis performed in accordance with PRISMA practices and guidelines.

RESULTS: short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy compared to chemoradiotherapy (CRT) improves the rate of complete pathological responses (OR = 1.88; CI 1.47–2.42; $p < 0.00001$); does not affect the rate of local relapses (OR = 0.95; CI 0.72–1.24; $p = 0.69$), three-year disease-free survival (OR = 1.19; CI 0.99–1.44; $p = 0.06$) and overall survival (OR = 1.09; CI 0.88–1.35; $p = 0.45$). TNT increases the incidence of grade ≥ 3 toxicity (OR = 1.87; CI 1.10–3.18; $p = 0.02$), and does not affect treatment compliance (OR = 0.57; CI 0.17–1.95; $p = 0.37$).

CONCLUSION: the use of TNT can improve the oncological results of treatment of patients with rectal cancer by increasing the frequency of complete pathological responses.

KEYWORDS: total neoadjuvant therapy, rectal cancer, TNT, locally advanced rectal cancer

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interests

FOR CITATION: Fayzulin R.I., Alekseev M.V., Rybakov E.G. Short course radiotherapy with consolidation chemotherapy for rectal cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Koloproktologia*. 2024;23(2):151–160. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-151-160>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Файзулин Рашид Ильдарович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: fayzulin.rashid@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Fayzulín R.I., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: fayzulín.rashid@gmail.com

Дата поступления — 20.02.2024
Received — 20.02.2024

После доработки — 18.03.2024
Revised — 18.03.2024

Принято к публикации — 24.04.2024
Accepted for publication — 24.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основным подходом в лечении местнораспространенных форм рака прямой кишки является проведение неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим оперативным вмешательством в объеме мезоректумэктомии [1].

Последнее время набирает популярность «тотальная неоадъювантная терапия» (ТНТ), которая подразумевает раннее системное лечение рака прямой кишки, то есть включает проведение лучевой и химиотерапии до операции, что позволяет увеличить частоту полных клинических и патоморфологических ответов [2]. В исследовании CAO/ARO/AIO-12 сравнивали два основных вида ТНТ: с применением индукционной и консолидирующей химиотерапии. В обеих группах пациентам проводилась ХЛТ суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4 Гр. Частота полных патоморфологических ответов оказалась выше в группе консолидирующей ХТ в сравнении с индукционной ХТ (25% против 17%, соответственно, $p < 0,001$); ХЛТ-ассоциированная токсичность ниже в группе консолидирующей ХТ, чем с индукционной ХТ (27% против 37%, соответственно) [3]. При оценке отдаленных результатов не выявлено различий в 3-летней безрецидивной выживаемости — она составила 73% в обеих группах ($p = 0,82$), а также в частоте местных рецидивов (5% и 6%, соответственно). По результатам исследования, более предпочтительной оказалась ТНТ с консолидирующей химиотерапией.

На сегодняшний день, актуальным остается вопрос о выборе режима лучевой терапии: короткий курс крупнофракционной ЛТ или пролонгированной ХЛТ.

ЦЕЛЬ

Провести метаанализ и изучить влияние тотальной неоадъювантной терапии с консолидирующим курсом химиотерапии на результаты лечения больных раком прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями The preferred reporting items for systematic

reviews and meta-analyses (PRISMA) [4]. Поиск научных работ проводился в электронной базе медицинской литературы PubMed. Ключевые слова поиска: «total neoadjuvant therapy», «rectal cancer», «TNT», «LARC». При поиске литературы в электронной базе elibrary рандомизированных исследований по данной теме не найдено. Также проводили дополнительный поиск по библиографическим данным среди включенных в метаанализ исследований с целью выявления пропущенных при первоначальном поиске статей. В метаанализ включены полнотекстовые статьи на английском языке, в которых отражены результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки с применением различных режимов тотальной неоадъювантной терапии.

При поиске литературы в PubMed найдено 25394 публикации. После скрининга для данного метаанализа отобрано 22 полнотекстовые статьи. В дальнейшем исключены обзоры литературы и промежуточные результаты рандомизированных клинических исследований. В результате отбора литературы в метаанализ включено 4 рандомизированных исследования, посвященных сравнению эффективности короткой ЛТ с консолидирующей химиотерапией и пролонгированной ХЛТ в лечении рака прямой кишки (Рис. 1). Конечными точками метаанализа являлись: частота полных патоморфологических ответов, частота местных рецидивов, общая и безрецидивная выживаемость пациентов, токсичность и приверженность к лечению (комплаентность).

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа применяли программу Review Manager 5.4.1. Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ), равным 95%. ОШ рассчитывалось по методу Peto, если одно из значений двупольной таблицы равнялось 0. Непрерывные данные описаны не стандартизированным взвешенным средним с ДИ 95%. Статистическая гетерогенность среди включенных исследований оценивалась с помощью χ^2 -теста. Гетерогенность оценивалась при помощи I^2 . Так, при $I^2 < 50\%$, гетерогенность была незначительной или умеренной, в связи с чем строились модели с фиксированным эффектом, напротив, при $I^2 > 50\%$ отмечалась высокая разнородность исследований, поэтому применялись модели со случайным эффектом. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика включенных исследований
Table 1. Characteristics of the included studies

Автор	Год	Группы (человек)	Неоадъювантное лечение	Частота полных патоморфологических ответов, %	Частота местных рецидивов через 3 года, %	Безрецидивная 3-летняя выживаемость, месяцев	Общая 3-летняя выживаемость, месяцев
Bahadoer et al. RAPIDO [5]	2021	ТНТ (462)	ЛТ (25 Гр) + 6 Сарох или 9 Folfox	28	8,3	—	89,1
		Стандарт (450)	ХЛТ (50,4 Гр)	14*	6	—	88,8
Bujko et al. POLISH II [6]	2016	ТНТ (261)	ЛТ (25 Гр) + 3 Folfox	16	22	53	73
		Стандарт (254)	ХЛТ (50,4 Гр)	12	21	52	65
Chakrabarti D. et al. [7]	2021	ТНТ (69)	ЛТ (25 Гр) + 2 Xelox	12	—	—	—
		Стандарт (71)	ХЛТ (50,4 Гр)	10	—	—	—
Jin et al. STELLAR [8]	2022	ТНТ (302)	ЛТ (25 Гр) + 4 Сарох	21,8	8,4	64,5	86,5
		Стандарт (293)	ХЛТ (50,4 Гр)	12,3	11	62,3	75,1

Примечание: * $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

В метаанализ были включены 2162 больных раком прямой кишки, из которых 1094 пациента прошли курс неоадъювантной ХЛТ в стандартном режиме (СОД 50,4 Гр), а 1068 пациентов — в режиме тотальной неоадъювантной терапии (Табл. 1).

По результатам проведенного метаанализа, частота полных патоморфологических ответов на проведенное неоадъювантное лечение была статистически значимо выше в группе ТНТ (20,5%) в сравнении

со стандартной ХЛТ (12%) (ОШ = 1,88; ДИ 1,47–2,42; $p < 0,00001$) (Рис. 2).

При оценке частоты местных рецидивов в течение трёх лет после операции статистически значимых различий не получено (ОШ = 0,95; ДИ 0,72–1,24; $p = 0,69$) (Рис. 3). Частота местных рецидивов в группе ТНТ составила 12%, тогда как в группе стандартной неоадъювантной терапии — 12,7%.

Также не выявлено статистически значимых различий и в трехлетней безрецидивной выживаемости среди пациентов обеих групп (ОШ = 1,19; ДИ 0,99–1,44; $p = 0,06$) (Рис. 4). Безрецидивная трехлетняя выживаемость достигла 66,7% пациентов — в группе ТНТ и 62,9% — в группе стандартной неоадъювантной ХЛТ.

По данным трех исследований, включенных в метаанализ, общая трехлетняя выживаемость не имела статистически значимых различий при коротком курсе ЛТ с курсом консолидирующей ХТ и традиционной ХЛТ (ОШ = 1,09; ДИ 0,88–1,35; $p = 0,45$) (Рис. 5). Так, при проведении ТНТ общая трехлетняя выживаемость составила 63,1%, тогда как при проведении стандартной неоадъювантной терапии — 61,7%.

Частота послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo не отличалась в обеих группах как при анализе всех осложнений (ОШ = 1,17; ДИ 0,95–1,45; $p = 0,14$) (Рис. 6), так и осложнений 3 степени и более (ОШ = 1,00; ДИ 0,76–1,32; $p = 0,99$) (Рис. 7). Токсичность 3 и более степени оказалась статистически значимо ниже в группе стандартной ХЛТ в сравнении с ТНТ (ОШ = 1,87; ДИ 1,10–3,18; $p = 0,02$) (Рис. 8). Комплаентность рассчитывалась по результатам трёх исследований, и оказалось, что она не имела различий в обеих группах (ОШ = 0,57; ДИ 0,17–1,95; $p = 0,37$) (Рис. 9).



Рисунок 1. Блок-схема поиска литературы
Figure 1. Block diagram of literature search

Важно подчеркнуть, что при оценке токсичности и комплаентности отмечена высокая гетерогенность исследований (I^2 — 79% и 94%, соответственно).

Среди включенных в метаанализ рандомизированных исследований проведена проверка риска смещения, диаграмма составлена с использованием программы Review Manager 5.4.1 (Рис. 10).

При проверке риска смещения 3 из 4 исследований соответствовали всем критериям рандомизированных исследований, в исследовании Chakrabarti D. — неполные данные о результатах исследования. Гетерогенность при анализе полных патоморфологических ответов, общей и безрецидивной выживаемости была не более 16%, что указывает на отсутствие разнородности исследований.

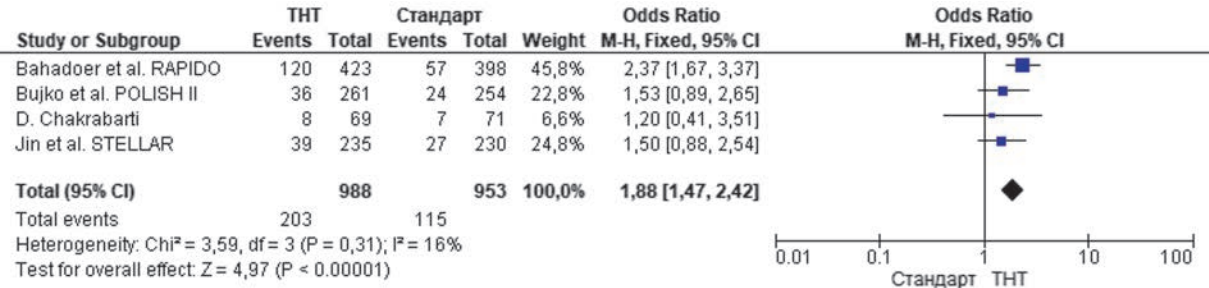


Рисунок 2. Частота полных патоморфологических ответов
Figure 2. Frequency of complete pathomorphological responses

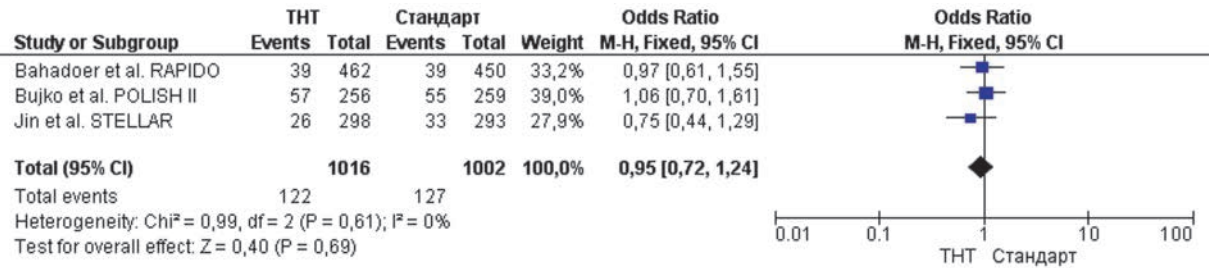


Рисунок 3. Частота местных рецидивов
Figure 3. Frequency of local relapses

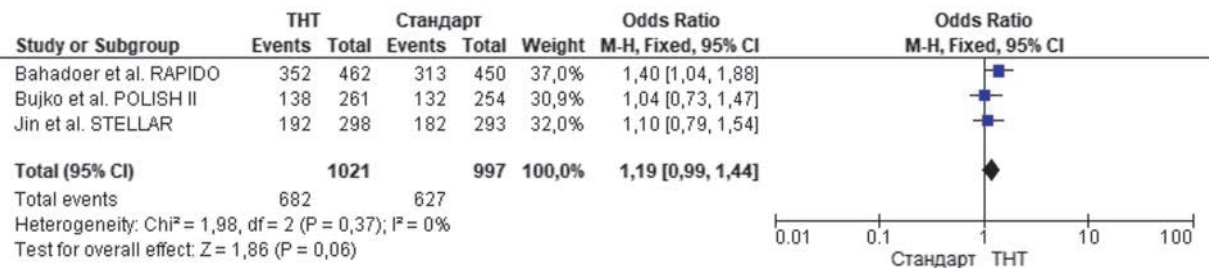


Рисунок 4. Безрецидивная трехлетняя выживаемость
Figure 4. Relapse-free three-year survival rate

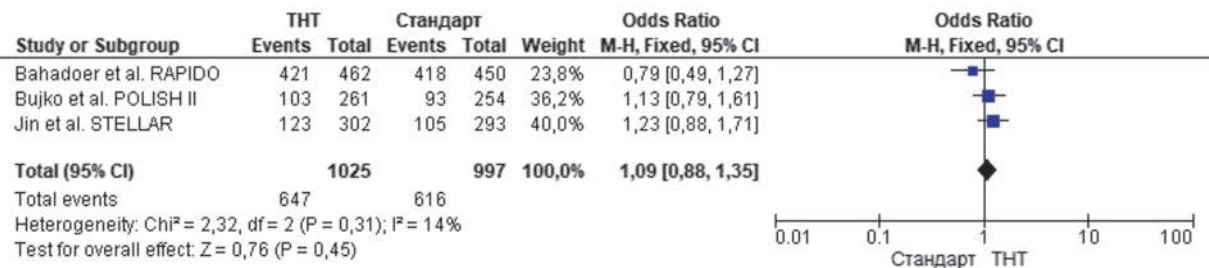


Рисунок 5. Общая трехлетняя выживаемость
Figure 5. Total three-year survival rate

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки впервые продемонстрированы в 1985 г. в исследовании Gastrointestinal Tumor Study Group, в рамках которого оценивали частоту местных рецидивов в течение 80 месяцев: в группе пациентов, перенесших только хирургическое лечение,

возврат заболевания отмечен в 55% наблюдений; с проведением послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) — в 48%; с проведением послеоперационной химиотерапии (ХТ) — в 46%; с комбинацией лучевой и химиотерапии — в 33%, $p < 0,04$. Однако в данном исследовании не удалось выявить статистически значимых различий в показателях общей выживаемости [9].

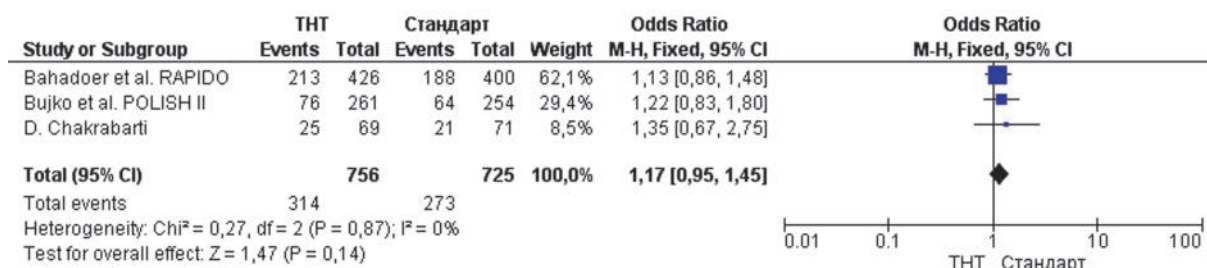


Рисунок 6. Послеоперационные осложнения
Figure 6. Postoperative complications

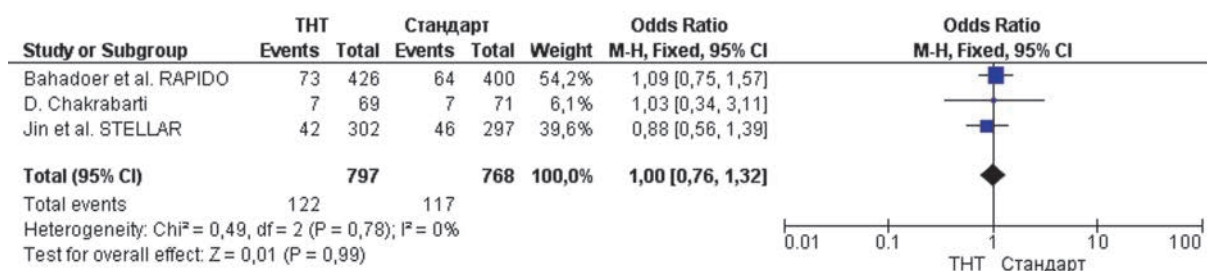


Рисунок 7. Послеоперационные осложнения 3 и более степени по CD
Figure 7. Postoperative complications of 3 or more degrees according to CD

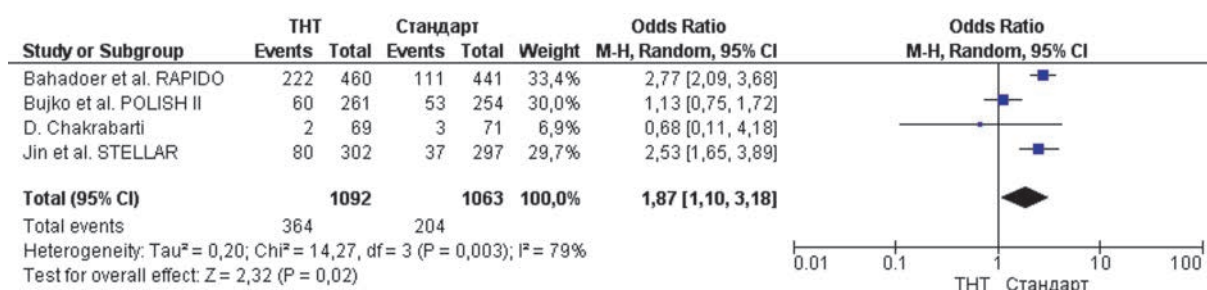


Рисунок 8. Токсичность ≥ 3 степени
Figure 8. Toxicity ≥ 3 degrees

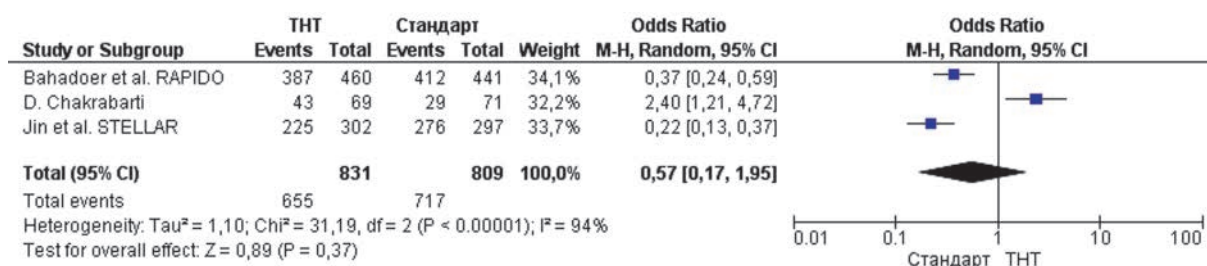


Рисунок 9. Комплаентность ХЛТ
Figure 9. Compliance with chemoradiotherapy

Отправной точкой в проведении короткого курса крупно-фракционной ЛТ стало исследование Uppsalatrial, проведенное с 1980 по 1985 гг., в котором было продемонстрировано преимущество короткого курса ЛТ в сравнении с пролонгированным курсом послеоперационной ЛТ СОД 60 Гр: частота местных рецидивов при минимальном периоде наблюдения 5 лет оказалась статистически значимо ниже в группе предоперационной ЛТ (13% против 22%, $p = 0,02$) [10].

В 1997 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования Swedish Rectal Cancer Trial. В данной работе авторы продемонстрировали, что применение короткого курса лучевой терапии в предоперационном периоде позволяет снизить частоту местных рецидивов, а также увеличивает общую выживаемость у пациентов с резектабельным раком прямой кишки в сравнении с пациентами, которым сразу проводилось хирургическое лечение (11% и 27% местных рецидивов, соответственно, $p < 0,001$). Также было получено преимущество в общей 5-летней выживаемости: 58% в группе пациентов, которым выполнено комбинированное лечение против 48% в группе пациентов, перенесших только хирургическое лечение ($p = 0,004$) [11].

Результаты еще одного крупного рандомизированного исследования Dutch Trial были опубликованы в 2001 году. С января 1996 г. по декабрь 1999 г. в исследовании приняло участие 1861 пациент, которые были рандомизированы в две группы: в основной группе пациентам проводился короткий курс ЛТ СОД 25 Гр с последующим оперативным вмешательством в объеме тотальной мезоректумэктомии,

в контрольной группе пациентам сразу выполнялось хирургическое лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии. Как оказалось, частота местных рецидивов в течение двух лет была статистически значимо ниже в группе пациентов, которым проводилось комбинированное лечение в сравнении с группой пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение — 2,4% против 8,2% ($p < 0,001$) [12].

Следует отметить, что до 2004 года не проводилось исследований, сравнивающих два основных подхода к комбинированному лечению рака прямой кишки: с применением предоперационной и послеоперационной ХЛТ. Sauer R. и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования: предоперационная ХЛТ оказалась более предпочтительной в сравнении с послеоперационной. Так, частота местных рецидивов через 5 лет составила 6% в группе предоперационной ХЛТ и 13% — в группе послеоперационной ХЛТ, $p = 0,006$. Острые и отсроченные токсические реакции также встречались статистически значимо реже в группе предоперационной ХЛТ: 27% и 40%, соответственно, $p = 0,001$; 14% и 24%, соответственно, $p = 0,01$. Различий в общей 5-летней выживаемости не получено: 76% против 74%, соответственно, $p = 0,8$ [13]. Таким образом, применение ХЛТ в качестве первого этапа комбинированного лечения рака прямой кишки оказалось более эффективным, чем послеоперационная ХЛТ.

В исследовании Stockholm III, проведенном с 1998 по 2013 гг. отмечено, что независимо от режима неоадьювантной ЛТ, частота местных рецидивов статистически значимо не отличается [14]. Так, местные

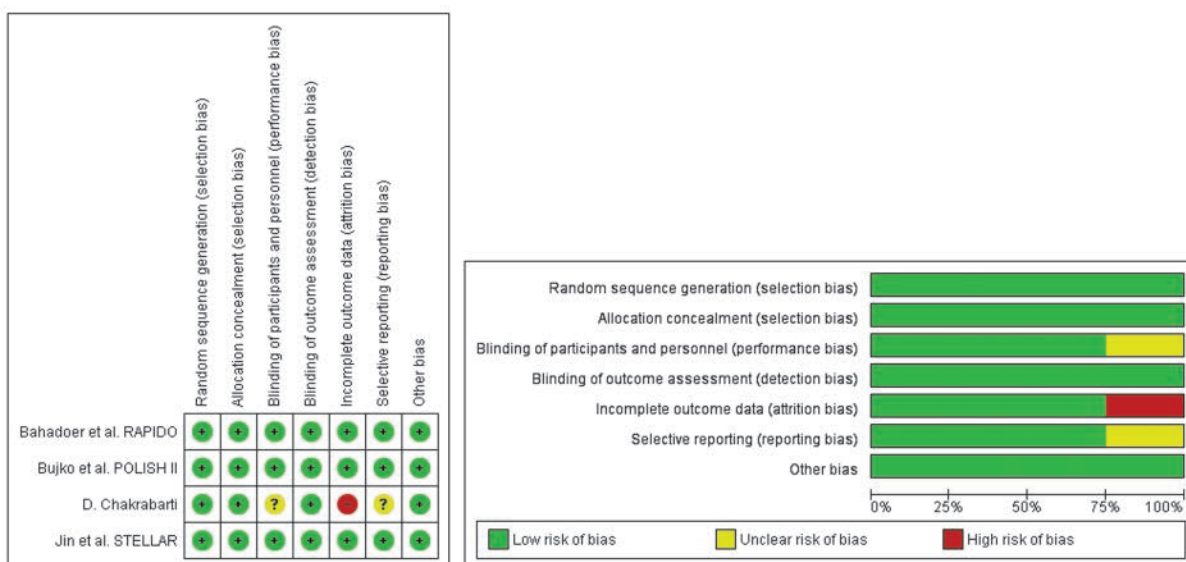


Рисунок 10. Оценка риска смещения в рандомизированных исследованиях

Figure 10. Assessment of bias risk in randomized trials

рецидивы при проведении короткого курса ЛТ (СОД 25 Гр) с последующим хирургическим лечением в течение недели, выявлены у 8 (2,2%) из 357 пациентов; с отсроченным на 4–8 недель хирургическим вмешательством — у 10 (2,8%) из 355 пациентов; с применением пролонгированной ЛТ (СОД 50 Гр) — у 7 (5,5%) из 128 пациентов ($p = 0,48$).

В метаанализе 2019 г. Qiaoli W. и соавт. сравнивали короткий курс предоперационной ЛТ (СОД 25 Гр) с пролонгированной ХЛТ и показали отсутствие различий в общей (ОР 1,3; ДИ 0,58–2,89; $p = 0,52$) и безрецидивной выживаемости (ОР 1,1; ДИ 0,73–1,66; $p = 0,64$). Субанализ продемонстрировал различия в частоте полных патоморфологических ответов: она оказалась статистически значимо выше в группе пролонгированной ХЛТ в сравнении с коротким курсом ЛТ без добавления химиотерапии (ОР 0,42; ДИ 0,30–0,60, $p < 0,01$). При добавлении консолидирующей химиотерапии к короткому курсу ЛТ нивелировано различие в частоте полных патоморфологических ответов (ОР 0,42; ДИ 0,9–2,09; $p = 0,14$) [15].

Socha J. и соавт. в 2020 г. провели метаанализ рандомизированных исследований, в котором изучали эффективность короткого курса ЛТ в сравнении с пролонгированной ХЛТ. По результатам метаанализа, частота местных рецидивов была одинаковой (ОШ 0,87; ДИ 0,53–1,44; $p = 0,59$) [16].

Таким образом, вопрос о выборе режима неоадьювантной ЛТ остается открытым.

В опубликованном в 2021 году исследовании RAPIDO в группе с коротким курсом радиотерапии и последующей консолидирующей химиотерапией, частота полных патоморфологических ответов была статистически значимо выше, чем в группе ХЛТ: 28% против 14% (ОШ 2,37; ДИ 1,67–3,37; $p < 0,0001$). Трехлетняя общая выживаемость не отличалась и составила 89,1% — в группе ТНТ и 88,8% — в контрольной группе (ОР 0,92; ДИ 0,67–1,25; $p = 0,59$) [5]. В 2020 г. опубликованы данные о комплаентности к лечению и токсичности: в группе ТНТ все пациенты получили короткий курс ЛТ, 84% из них получили не менее 75% объема неоадьювантной ХТ. Тогда как в группе стандартного лечения ХЛТ завершили 93% пациентов, а послеоперационную химиотерапию — 58%. Токсичность 3 степени и более выявлена у 48% пациентов в группе ТНТ, в то время как в группе ХЛТ — у 25% во время предоперационного лечения и у 35% — в период проведения адьювантной ХТ. Послеоперационные осложнения оказались сопоставимы и составили 50% и 47% в группах ТНТ и ХЛТ, соответственно ($p = 0,411$), так же как и не отличалась частота послеоперационных осложнений 3 степени и выше по шкале Clavien-Dindo (CD): 15% и 14%, соответственно ($p = 0,67$) [17].

С 2015 по 2018 гг. проведено рандомизированное исследование STELLAR [8], первичной точкой которого являлось изучение влияния режима неоадьювантной терапии на трехлетнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Трехлетняя безрецидивная (64,5% и 62,3%, $p < 0,001$) и общая выживаемость (86,5% и 75,1%, $p = 0,033$) у пациентов в группе ТНТ была статистически значимо выше, чем у пациентов в группе ХЛТ. Частота полных патоморфологических ответов также оказалась выше в группе ТНТ, чем в группе ХЛТ (21,8% и 12,3%, соответственно, $p = 0,002$). В группе ТНТ лучевую терапию завершили 100% пациентов, а в группе ХЛТ — 97,6%. Полный объем комбинированного лечения получили 74,8% — в группе ТНТ и 93,2% — в группе ХЛТ ($p < 0,001$). Токсичность 3 степени и выше развилась у 26,5% пациентов — в группе ТНТ и у 12,6% — в группе ХЛТ ($p < 0,001$). Не выявлено различий в частоте послеоперационных осложнений 3 степени и выше по шкале CD — 14% против 15,7% в группах ТНТ и ХЛТ, соответственно ($p = 0,625$).

Vujko K. и соавт. в рандомизированном исследовании Polish II [6] сравнили эффективность ТНТ и ХЛТ. Частота полных патоморфологических ответов статистически значимо не отличалась в обеих группах и составила 16% — в группе ТНТ и 12% — в группе ХЛТ ($p = 0,17$). При этом трехлетняя общая выживаемость оказалась выше в группе ТНТ, чем в группе ХЛТ (73% против 65%, соответственно, $p = 0,046$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость оказалась сопоставима в обеих группах (53% и 52%, соответственно, $p = 0,85$). Редукция дозы лучевой или химиотерапии в связи с токсичностью составила 37% и 34% в группах ТНТ и ХЛТ, соответственно ($p = 0,4$), что свидетельствует о сопоставимой комплаентности к лечению в обеих группах. Токсичность 3 степени и более выявлена у 23% и 21% больных в группах ТНТ и ХЛТ, соответственно. Не различалась частота послеоперационных осложнений: 29% в группе ТНТ и 25% в группе ХЛТ ($p = 0,18$). При анализе отдаленных результатов исследования Polish II оказалось, что 8-летняя общая выживаемость составила 49% в обеих группах и статистически значимо не отличалась ($p = 0,38$). Также не выявлено отличий в 8-летней безрецидивной выживаемости: в группе ТНТ она составила 43%, тогда как в группе ХЛТ — 41% ($p = 0,65$) [18].

Wisniewska K. и соавт. провели субанализ рандомизированного исследования Polish II и оценили эффективность оксалиплатина и 5-фторурацила (5-ФУ) в рамках курса консолидирующей химиотерапии после проведения короткого курса химиолучевой терапии в сравнении с применением только 5-фторурацила при опухолях с инвазией Т3-Т4 среди

272 пациентов (по 136 пациентов в каждой группе). При оценке полных патоморфологических ответов, применение комбинации оксалиплатина и 5-ФУ привело к двукратному приросту ответа опухоли на проводимое лечение, однако статистически значимых отличий не было получено (14% против 7%, соответственно, $p = 0,1$) [19].

Chakrabarti D., с соавт. в 2021 году опубликовали данные рандомизированного исследования, в котором сравнили результаты лечения с применением короткого курса лучевой терапии с двумя курсами консолидирующей химиотерапии и пролонгированного курса химиолучевой терапии. При анализе полученных данных выявлено, что частота полных патоморфологических ответов статистически значимо не отличается: в группе короткого курса лучевой терапии полный патоморфологический ответ выявлен у 8 из 69 пациентов, тогда как в группе пролонгированного курса химиолучевой терапии полный патоморфологический ответ выявлен у 7 из 71 пациентов (12% против 10%, соответственно, $p = 0,74$). Следует отметить, что в настоящее время не опубликованы данные по общей и безрецидивной выживаемости. Приверженность к лечению оказалась выше в группе ТНТ — 63% в сравнении с 41% в группе ХЛТ ($p = 0,005$). Токсичность 3–4 степени отмечена у 2% и 4% в группах ТНТ и ХЛТ, соответственно ($p = 1,0$). Осложнения по шкале CD зафиксированы у 36% пациентов в группе ТНТ и у 29% в группе ХЛТ ($p = 0,838$), послеоперационные осложнения 3 степени и выше составили 9% и 10%, соответственно [7].

Результаты нашего метаанализа свидетельствуют о преимуществах тотальной неоадьювантной терапии в сравнении со стандартной неоадьювантной химиолучевой терапией: применение ТНТ статистически значимо увеличивает частоту полных патоморфологических ответов (ОШ = 1,88; ДИ 1,47–2,42; $p < 0,00001$), однако не имеет статистически значимых преимуществ в отношении общей (ОШ = 1,09; ДИ 0,88–1,35; $p = 0,45$) и безрецидивной выживаемости (ОШ = 1,19; ДИ 0,99–1,44; $p = 0,06$). Включенные в метаанализ рандомизированные исследования объединяют результаты лечения 2162 пациентов, что демонстрирует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Также во включенных в метаанализ рандомизированных исследованиях изучалась частота полных клинических ответов опухоли (диагностированных по данным объективного и инструментальных исследований). Так, в исследовании STELLAR, полные клинические ответы после проведенной тотальной неоадьювантной терапии были получены у 9,4% пациентов [8].

В тех случаях, когда после проведения неоадьювантной терапии у пациентов определяется полный клинический ответ опухоли, возникает вопрос о необходимости хирургического лечения, которое влечет за собой риск послеоперационных осложнений, а также нарушение функции анального держания. Так, по данным Paun B.C., et al., синдром низкой передней резекции развивается у 90% пациентов, перенесших тотальную мезоректумэктомию, а расстройства мочеиспускания и мочеполовые расстройства возникают у 33% и 50% пациентов, соответственно [20]. По данным отечественных авторов, локализация анастомоза ниже 5 см от края ануса повышает риск возникновения синдрома низкой передней резекции в 2,6 раза (95% ДИ: 1,47–4,62), $p = 0,001$ [21]. При этом общая частота полных клинических и патоморфологических ответов после проведения короткого курса лучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии может составить 30%, что в группе тотальной неоадьювантной терапии открывает возможности для использования экспериментальной стратегии наблюдения и ожидания («watch and wait»). Так, Habr-Gama et al. еще в 2004 г продемонстрировала эффективность данной стратегии: пациентам с раком прямой кишки в неоадьювантном режиме проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии. В исследовании приняло участие 265 пациентов. По результату проведенной неоадьювантной терапии у 71 (26,7%) пациента был диагностирован полный клинический ответ — им предлагалось динамическое наблюдение, а у 194 пациентов выявлен неполный клинический ответ — эти пациенты были прооперированы. Оказалось, что у 22 (11,3%) из 194 пациентов в группе резекции при патоморфологическом исследовании операционного препарата диагностирован полный патоморфологический ответ. При дальнейшем наблюдении пациентов с полным клиническим и патоморфологическим ответами выявлено, что в группе резекции 5-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 88% и 83%, тогда как в группе наблюдения — 100% и 92%, соответственно. Данное исследование демонстрирует эффективность и безопасность стратегии наблюдения и ожидания [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение короткого курса лучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии позволяет улучшить онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки за счет увеличения частоты полных патоморфологических ответов опухоли, при этом увеличивается частота токсических реакций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г.*

Сбор и обработка материалов: *Файзулин Р.И.*

Статистическая обработка: *Файзулин Р.И.*

Написание текста: *Файзулин Р.И.*

Редактирование: *Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Mikhail V. Alekseev, Evgeny G. Rybakov*

Collection and processing of the material: *Rashid I. Fayzuln*

Statistical processing: *Rashid I. Fayzuln*

Writing of the text: *Rashid I. Fayzuln*

Editing: *Mikhail V. Alekseev, Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Файзулин Р.И. — 0000-0003-0719-7910

Алексеев М.В. — 0000-0002-3399-0608

Рыбаков Е.Г. — 0000-0002-3919-9067

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Rashid I. Fayzuln — 0000-0003-0719-7910

Mikhail V. Alekseev — 0000-0002-3399-0608

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 4.2023 — July 25, 2023.
2. Goffredo P, Quezada-Diaz FF, Garcia-Aguilar J, et al. Non-Operative Management of Patients with Rectal Cancer: Lessons Learnt from the OPRA Trial. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 30;14(13):3204. doi: [10.3390/cancers14133204](#) PMID: 35804975; PMCID: PMC9264788.
3. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. German Rectal Cancer Study Group. 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 Dec 1;37(34):3212–3222. doi: [10.1200/JCO.19.00308](#) Epub 2019 May 31. PMID: 31150315.
4. Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000097.
5. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. RAPIDO collaborative investigators. 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 Jan;22(1):29–42. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](#) Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.
6. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. 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 May;27(5):834–42. doi: [10.1093/annonc/mdw062](#) Epub 2016 Feb 15. PMID: 26884592.
7. Chakrabarti D, Rajan S, Akhtar N, 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 May 27;108(5):511–520. doi: [10.1093/bjs/zgab020](#) PMID: 33724296.
8. 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 May 20;40(15):1681–1692. doi: [10.1200/JCO.21.01667](#) Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
9. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985 Jun 6;312(23):1465–72. doi: [10.1056/NEJM198506063122301](#) PMID: 2859523.
10. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993 Jun;36(6):564–72. doi: [10.1007/BF02049863](#) PMID: 8500374.
11. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Swedish Rectal Cancer Trial; Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):980–7. doi: [10.1056/NEJM199704033361402](#) Erratum in: *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1539. PMID: 9091798.
12. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):638–46. doi: [10.1056/NEJMoa010580](#) PMID: 11547717.
13. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731–40. doi: [10.1056/NEJMoa040694](#) PMID: 15496622.
14. 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 Mar;18(3):336–346. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](#) Epub 2017 Feb 10. PMID: 28190762.
15. Qiaoli W, Yongping H, Wei X, et al. Preoperative short-course radiotherapy (5 × 5 Gy) with delayed surgery versus preoperative long-course radiotherapy for locally resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Dec;34(12):2171–2183. doi: [10.1007/s00384-019-03433-9](#) Epub 2019 Nov 19. PMID: 31745621.
16. Socha J, Kairevici L, Kepka L, et al. Should Short-Course Neoadjuvant Radiation Therapy Be Applied for Low-Lying Rectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Dec 1;108(5):1257–1264. doi: [10.1016/j.ijrobp.2020.06.077](#) Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634546.
17. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer — Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol*. 2020 Jun;147:75–83. doi: [10.1016/j.radonc.2020.03.011](#) Epub 2020 Mar 30. Erratum in: *Radiother Oncol*. 2020 Jun;147:e1. PMID: 32240909.
18. Cisek B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1298–1303. doi: [10.1093/annonc/mdz186](#)

PMID: 31192355.

19. Wiśniowska K, Nasierowska-Guttmejer A, Polkowski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Does the addition of oxaliplatin to preoperative chemoradiation benefit cT4 or fixed cT3 rectal cancer treatment? A subgroup analysis from a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Dec;42(12):1859–1865. doi: [10.1016/j.ejso.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.001) Epub 2016 Aug 11. PMID: 27546011.

20. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2010 May;251(5):807–18. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed) PMID: 20395841.

21. Рыбаков Е.Г., Нафедзов И.О., Хомяков Е.А., и соавт. Методы консервативного лечения синдрома низкой передней резек-

ции (обзор литературы). *Колопроктология*. 2018;(3):79–83. doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-79-83](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-79-83) / Rybakov E.G., Nafedzov I.O., Khomyakov E.A., et al. Methods of conservative treatment of low anterior resection syndrome (review). *Koloproktologia*. 2018;(3):79–83. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-79-83](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-79-83)

22. 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):711–7; discussion 717–8. doi: [10.1097/01.sla.0000141194.27992.32](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32) PMID: 15383798; PMCID: PMC1356472.