Результаты комбинированного лечения с применением неоадъювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска

Кочкина С.О.¹, Гордеев С.С.¹, Федянин М.Ю.¹⁻³, Козлов Н.А.¹, Малихов А.Г.¹, Мамедли З.З.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», 129301, г. Москва, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кочкина Софья Олеговна – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>

Актуальность. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является потенциальной альтернативой химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных раком прямой кишки промежуточного риска. Она позволяет избежать побочных действий лучевой терапии и проводить раннюю профилактику отдаленного метастазирования.

Цель работы – изучить безопасность и эффективность НАХТ у больных раком прямой кишки промежуточного риска.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни пациентов с гистологически подтвержденным раком среднеампулярного отдела прямой кишки T2–T3cN1–2M0, T2–4aN1–2M0 и T4aN0M0 верхнеампулярного отдела прямой кишки. Всем пациентам исследуемой группы НАХТ проводилась по схеме CapOx (4 курса). Эффект оценивали на основании результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза: при регрессии или стабилизации выполняли хирургическое лечение, при прогрессировании – сначала ХЛТ, а затем операцию. После операции всем пациентам планировалось проведение адъювантной химиотерапии до суммарной продолжительности 6 мес. Пациентам контрольной группы сначала проводили курс неоадъювантной лучевой терапии (25 Гр во фракциях 5 Гр), а потом – хирургическое вмешательство в течение 4–8 нед. Первичные конечные точки включали частоту полного патологического ответа (pCR) и 3-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ).

Результаты. В каждую группу были включены по 117 пациентов. 113 (96,5%) пациентов в группе НАХТ завершили все 4 курса химиотерапии. У 12 (10,3%) пациентов в группе НАХТ и у 11 (9,4%) пациентов в контрольной группе ($p=0,83$) отмечен полный патологический ответ (pCR). Медиана наблюдения для обеих групп составила 36,2 мес. За данный период у 9 (7,7%) пациентов в группе НАХТ и у 20 (17,1%) пациентов в контрольной группе при обследовании выявлены отдаленные метастазы ($p=0,046$). Местных рецидивов не отмечено. 3-летняя общая выживаемость составила 90,6 и 92,5% ($p=0,857$), а 3-летняя БРВ – 86,1 и 80,8% соответственно ($p=0,394$).

Ключевые слова:

рак прямой кишки, неоадъювантная химиотерапия, лучевая терапия

Заключение. НАХТ является перспективным вариантом лечения для больных раком прямой кишки с негативными прогностическими факторами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кочкина С.О., Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Козлов Н.А., Малихов А.Г., Мамедли З.З. Результаты комбинированного лечения с применением неoadъювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-29-36>
Статья поступила в редакцию 19.12.2020. **Принята в печать** 29.01.2021.

Results of combined treatment with neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy and a short-course of radiation therapy in patients with intermediate-risk rectal cancer

CORRESPONDENCE

Sofya O. Kochkina – Post-Graduate Student of Oncology Department of Surgical Methods of Treatment #3, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russian Federation)
 E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>

Keywords:

rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy

Kochkina S.O.¹, Gordeev S.S.¹, Fedyanin M.Yu.^{1–3}, Kozlov N.A.¹, Malikhov A.G.¹, Mamedli Z.Z.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital # 40, 129301, Moscow, Russian Federation

Background. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a potential alternative to chemoradiation therapy (CRT) in intermediate-risk rectal cancer patients, helping to avoid the side effects of radiation therapy and may allow early prevention of distant metastasis.

Aim – to study the safety and effectiveness of NACT in patients with intermediate-risk rectal cancer.

Material and methods. Patients with histologically confirmed cancer of the mid-ampullar rectum T2–T3cN1–2M0, T2–4aN1–2M0 and T4aN0M0 of the upper ampullary rectum were included in the retrospective study. All patients of the study group underwent NACT according to the CapOx 4 course scheme. Evaluation of the effect was carried out on the basis of MRI of the small pelvis: in the presence of regression or stabilization, surgical treatment was performed, in the presence of progression, CRT, then surgery. After surgery, all patients were scheduled for adjuvant chemotherapy for a total duration of 6 months. Patients in the control group underwent neoadjuvant radiation therapy (25 Gy in fractions of 5 Gy) and then surgery for 4–8 weeks. The primary endpoints included pathological complete response rate (pCR) and 3-year disease-free survival (DFS).

Results. The study included 117 patients in each group. 113 (96.5%) patients in the neoadjuvant chemotherapy group completed all 4 courses of chemotherapy. In 12 (10.3%) patients in the NACT group a complete pathological response (pCR) was noted, among patients who received only NACT followed by surgery ($n=111$) pCR was noted in 11 (9.9%) cases. The median follow-up was 36.2 months for both groups. The distant failure rate was 9 (7.7%) in the NACT group and 20 (17.1%) in the control group ($p=0.046$). There were no local recurrence. The 3-year OS was 90.6 and 92.5% ($p=0.857$), and the 3-year DFS was 86.1 and 80.8%, respectively ($p=0.394$).

Conclusion. Neoadjuvant chemotherapy is a promising treatment option for rectal cancer patients with negative prognostic factors.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kochkina S.O., Gordeev S.S., Fedyanin M.Yu., Kozlov N.A., Malikhov A.G., Mamedli Z.Z. Results of combined treatment with neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy and a short-course of radiation therapy in patients with intermediate-risk rectal cancer. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (1): 29–36. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-29-36> (in Russian)

Received 19.12.2020. **Accepted** 29.01.2021.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) – многообещающая стратегия лечения рака прямой кишки. К ее основным преимуществам можно отнести раннее начало системной химиотерапии, а также более высокую частоту завершения адьювантной химиотерапии [1, 2]. Потенциально предоперационная химиотерапия может заменить НАХТ у больных раком прямой кишки промежуточной группы риска [3, 4], однако опасения некоторых пациентов о возможном перелечивании или отсутствии эффекта препятствуют ее широкому применению.

Предположение о том, что пациенты, отвечающие на НАХТ, могут избежать лучевой терапии, способствовало проведению исследований по изучению НАХТ. Неоадьювантная (химио-) лучевая терапия является стандартом лечения рака прямой кишки промежуточного и высокого риска на протяжении многих лет [5, 6]. Относительно недавно, согласно рекомендациям, появилась возможность отказаться от лучевой терапии (ЛТ) при некоторых формах рака прямой кишки с отрицательным циркулярным краем резекции (CRM-) при выполнении качественной тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) [7]. Эта опция довольно субъективна и основана, как правило, на ретроспективных данных нескольких крупных центров [8, 9].

Существует некоторая неоднородность в отношении долгосрочных результатов НАХТ. В проведенных клинических исследованиях продемонстрировано улучшение местного контроля, но отсутствует влияние на общую выживаемость [10]. Популяционные данные из базы данных SEER показывают иное: у больных раком прямой кишки Т3–4N+M0 продемонстрировано значительное улучшение общей выживаемости (ОВ) после неоадьювантного лечения [11]. Таким образом, полный отказ от неоадьювантного лечения может представлять значи-

тельный риск для пациентов и должен применяться очень избирательно, пока не появится более высокая доказательная база [12, 13].

С другой стороны, неоадьювантная (химио-) ЛТ демонстрирует множество других нерешенных проблем, включая худшие функциональные результаты, более высокую частоту интра- и послеоперационных осложнений, а также высокий риск образования метастатических форм рака [10, 14]. Адьювантная химиотерапия на основе оксалиплатина не представляет подобных проблем и также может улучшить местный контроль после хирургического лечения [15]. Несколько исследований уже продемонстрировали возможность применения НАХТ без лучевой терапии в выбранной группе больных раком прямой кишки [2, 4]. В исследованиях с применением НАХТ продемонстрирована частота полного патологического ответа (pCR) 4–15%, сравнимая с таковой после химиолучевой терапии [2, 4, 16–20].

Цель нашего исследования – изучить эффективность неоадьювантной полихимиотерапии у больных раком прямой кишки с отрицательным циркулярным краем резекции (CRM-), которые были кандидатами на неоадьювантную ЛТ, а также на адьювантную химиотерапию по данным результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза до лечения.

Материал и методы

Проанализирован архив клиники за 2011–2019 гг. В исследование были включены пациенты с неметастатическим раком прямой кишки, получавшие НАХТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Включали только пациентов с потенциальными показаниями к адьювантной химиотерапии: опухолево-пораженные регионар-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Неоадьювантная химиотерапия	Короткий курс ЛТ (5×5Гр)	p
Количество пациентов	117	117	–
Пол, n (%)			
Мужской	60 (51,3)	60 (51,3)	1
Женский	57 (48,7)	57 (48,7)	
Возраст			
Средний возраст, годы	61	58	0,15
Диапазон, годы	29–74	28–74	
Шкала ASA, n (%)			
I–II	94 (80,3)	92 (78,6)	0,872
III	23 (19,7)	25 (21,4)	
Клиническая стадия, n (%)			
II	12 (10,3)	12 (10,3)	1
III	105 (89,7)	105 (89,7)	
Локализация опухоли			
Среднеампулярный отдел, 5–10 см	71 (60,7%)	71 (60,7%)	1
Верхнеампулярный отдел, 10–15 см	46 (39,3%)	46 (39,3%)	

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 2. Токсичность неоадъювантной полихимиотерапии, n (%)

Показатель	Степень токсичности		
	I–II	III–IV	все
Максимальная токсичность	36 (30,7)	5 (4,3)	42 (35,9)
Тошнота/рвота	31 (26,5)	1 (0,9)	7 (6)
Диарея	15 (12,8)	–	15 (12,8)
Повышение аланинаминотрансферазы	6 (5,1)	–	6 (5,1)
<i>Ладонно-подошвенный синдром</i>			
Лейкопения	6 (5,1)	–	6 (5,1)
Нейтропения	6 (5,1)	–	6 (5,1)
Тромбоцитопения	8 (6,8)	1 (0,9)	9 (7,7)
Периферическая нейропатия	11 (9,4)	1 (0,9)	12 (10,3)
Кардиотоксичность	–	1 (0,9)	1 (0,9)
Аллергические реакции	–	1 (0,9)	1 (0,9)

ные лимфатические узлы по данным МРТ органов малого таза или опухоли с инвазией тазовой брюшины (сТ4а) при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки. У всех больных гистологически подтвержден среднеампулярный рак прямой кишки (аденокарцинома) T2–T3cN1–2M0 (5–10 см от анального края), T2–4aN1–2M0 и T4aN0M0 верхнеампулярный рак прямой кишки (10–15 см от анального края). Пациенты с положительным циркулярным краем резекции (CRM+) на основании результатов МРТ органов малого таза до лечения, метастатическими и синхронными опухолями, старше 75 лет, ECOG >2, предыдущей химио- или ЛТ либо с противопоказаниями к химиотерапии были исключены из исследования.

Пациентам исследуемой группы планировалось проведение 4 курсов НАХТ по схеме CapOx: оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день, капецитабин 2000 мг 2 раза в день перорально, 1–14-й дни, курс – 21 день.

После последнего курса пациентам повторно выполняли МРТ органов малого таза. Объективный ответ оценивался по максимальному диаметру опухоли на сагиттальных T2-изображениях МРТ в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST v.1.1) [21]. Пациентам без прогрессирования в течение 4 нед выполнялось

хирургическое лечение. Пациентам с продолженным ростом проводилась химиолучевая терапия (50 Гр во фракциях 1,8–2,0 Гр на фоне приема капецитабина 825 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни ЛТ) с последующим хирургическим лечением в течение 8–12 нед. Пациентам контрольной группы проводилась неоадъювантная ЛТ (25 Гр во фракциях 5 Гр), а после хирургическое вмешательство в течение 4–8 нед (согласно клиническим рекомендациям по лечению рака прямой кишки).

Выбор объема хирургического вмешательства и решение вопроса о парциальной (РМЕ) или тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) оставались на усмотрение оперирующего хирурга. Пациенты контрольной группы были последовательно отобраны из базы данных на основе соответствия по полу, возрасту, баллам Американского общества анестезиологов (ASA), расположению опухоли в верхне- или среднеампулярном отделе прямой кишки и клинической стадии.

Исследование было одобрено комитетом по этике института. Все пациенты были проинформированы о рисках и преимуществах НАХТ и подписали письменное информированное согласие на лечение. Решение о проведении адъювантной химиотерапии было принято в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака прямой

Таблица 3. Результаты хирургического лечения, n (%)

Показатель	Неоадьювантная химиотерапия	Короткий курс ЛТ (5×5Гр)	p
Количество пациентов	116	117	–
Объем операции			
TME	83 (72,8)	88 (75,2)	0,764
PME	31 (27,2)	29 (24,8)	
Послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo)			
0	105 (89,7)	107 (91,5)	0,108
II	3 (2,6)	–	
IIIA	5 (4,3)	2 (1,7)	
IIIB	3 (2,6)	8 (6,8)	
Несостоятельность анастомоза	9 (7,7)	6 (5,3)	0,596

Таблица 4. Результаты патоморфологического исследования, *n* (%)

Показатель	Неoadъювантная химиотерапия	Короткий курс ЛТ (5×5Гр)	<i>p</i>
Количество пациентов	116	117	–
<i>R</i>			
R0	115 (99,1)	115 (98,3)	1
R1	1 (0,9)	2 (1,7)	
<i>Патологическая стадия, n (%)</i>			
ypT0N0	12 (10,3)	11 (9,4)	0,83
ypT1/T2N0	30 (25,9)	26 (22,2)	
ypT3/T4N0	41 (35,3)	47 (40,2)	
ypTanyN1–2	33 (28,4)	33 (28,2)	
<i>Степень регрессии опухоли (Dworak)</i>			
4	12 (10,3)	11 (9,4)	0,83
3	19 (16,4)	36 (30,8)	
2	33 (28,4)	50 (42,7)	
1	52 (44,8)	20 (17,1)	

кишки в обеих группах. Пациентам с опухолево-пораженными лимфатическими узлами (pN+), pT4, лимфоваскулярной инвазией (pEMVI+) было рекомендовано продолжение адьювантной химиотерапии в течение 6 мес.

Конечные точки и статистический анализ

Первичные конечные точки включали частоту полного патологического ответа (pCR) и 3-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ), вторичные конечные точки – токсичность, частоту послеоперационных осложнений, степень регресса опухоли, частоту местных рецидивов и отдаленных рецидивов, 3-летнюю ОВ, частоту завершения полного курса НАХТ по схеме CapOx. Регресс опухоли оценивали по шкале Dworak [22].

Переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Статистические тесты были двусторонними. Значение $p=0,05$ считалось статистически значимым. ОВ и БРВ оценивали методом Каплана–Мейера, а кривые сравнивали с помощью лог-рангового теста. БРВ определялась как время между началом лечения и прогрессированием заболевания или смертью. ОВ – как время между началом лечения и смертью. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс) версии 23.

Результаты

Характеристика пациентов

Демографические данные пациентов и характеристики опухоли суммированы в табл. 1. Соответствие случаев было точным для пола, локализации опухоли и клинической стадии, не отмечено статистически значимых баллов по шкале ASA, а также возрастных различий между двумя груп-

пами пациентов. У большинства пациентов в обеих группах была III клиническая стадия заболевания, а опухоль располагалась в среднеампулярном отделе прямой кишки.

Приверженность неоадьювантной химиотерапии и токсичность

113 (96,5%) пациентов в группе НАХТ завершили все 4 курса химиотерапии. У 1 (0,9%) пациента при первом введении оксалиплатина отмечен бронхоспазм. Этому пациенту был проведен 1 курс химиотерапии, далее пациент направлен на химиолучевую терапию (ХЛТ). 3 (2,6%) пациента получили 3 курса химиотерапии из-за токсичности III степени. После 3-го курса химиотерапии им выполнено контрольное МРТ органов малого таза, 2 пациентам с частичным ответом выполнена операция, 1 пациенту с продолженным ростом заболевания проведен курс ХЛТ. У 1 (0,9%) пациента во время 4-го курса химиотерапии развилась острая механическая кишечная непроходимость, ему сформирована разгрузочная колостома, выполнено МРТ органов малого таза. По данным МРТ отмечен частичный ответ на лечение, после чего выполнена операция. Всего 6 (5,1%) пациентам проведен курс ХЛТ.

Существенных различий в частоте острой токсичности между группами не зарегистрировано. 1 (0,9%) пациент умер от острого инфаркта миокарда после окончания 4-го курса неоадьювантной полихимиотерапии перед операцией. Токсичности IV степени не наблюдалось. У 6 (5,1%) пациентов в группе НАХТ и 11 (9,4%) пациентов в контрольной группе отмечалась токсичность III–V степени ($p=0,313$). Токсичность III степени в группе НАХТ включала тромбоцитопению ($n=1$), рвоту ($n=1$), периферическую нейропатию ($n=1$), кардиотоксичность (дисфункция левого желудочка, $n=1$) и бронхоспазм ($n=1$). Все случаи токсичности III степени

Рис. 1. Общая выживаемость

Здесь и на рис. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Fig. 1. Overall survival

Here and in fig. 2: explanation of abbreviations is given in the text.

в контрольной группе включали диарею ($n=11$). Токсичность в группе неoadъювантной полихимиотерапии представлена в табл. 2.

Результаты хирургического лечения и патологический ответ

116 пациентам в группе НАХТ и 117 пациентам в контрольной группе выполнено хирургическое лечение. Послеоперационной летальности не отмечено. У 11 (10,3%) пациентов в группе НАХТ и 10 (8,5%) пациентов, которым выполняли лапароскопическую тотальную мезоректумэктомию, встречались послеоперационные осложнения ($p=0,108$). Основные результаты хирургического лечения представлены в табл. 3.

В табл. 4 приведены результаты патоморфологического исследования. Различий в патологических стадиях, резекциях R0 и частоте полного пато-

логического ответа (pCR) между двумя группами пациентов не наблюдалось.

У 12 (10,3%) пациентов в группе НАХТ отмечен полный патологический ответ (pCR), среди пациентов, получивших только НАХТ с последующей операцией ($n=111$), pCR отмечен в 11 (9,4%) случаях.

Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения составила 36,2 мес для обеих групп. Местных рецидивов не отмечено. За данный период у 9 (7,7%) пациентов в группе НАХТ и у 20 (17,1%) пациентов контрольной группы при обследовании выявлены отдаленные метастазы ($p=0,046$). 3-летняя ОВ составила 90,6 и 92,5% [отношение рисков – 0,972, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,398–2,377, $p=0,857$], а 3-летняя БРВ – 86,1 и 80,8% соответственно (ОР 1,333, 95% ДИ 0,687–2,586, $p=0,394$) (рис. 1, 2).

Обсуждение

Наше исследование типа «случай–контроль» является первым, в котором НАХТ сравнивается с коротким курсом неoadъювантной ХЛТ рака прямой кишки. Исключены пациенты с нижеампулярным раком прямой кишки и пациенты с положительным циркулярным краем резекции (CRM+) при раке среднеампулярного отдела прямой кишки, где роль ХЛТ неоспорима и объективный ответ является важной целью предоперационного лечения. С другой стороны, роль ЛТ при исходном резектабельном раке прямой кишки, даже при неблагоприятных прогностических факторах, таких как опухолево-пораженные регионарные лимфатические узлы, остается спорной. Некоторые авторы предлагают селективно отказываться от неoadъювантного лечения, если можно гарантировать хорошее качество ТМЕ [8, 9]. Однако до сих пор нет убедительных данных, что операция сама по себе может обеспечить такой же местный контроль. Также остается проблемой воспроизведение клинических исследований в менее крупных региональных центрах. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению рака прямой кишки, стандартом является использование неoadъювантной ЛТ для всех пациентов с клинически положительными лимфатическими узлами и раком среднеампулярного отдела прямой кишки, а также для всех больных раком прямой кишки cT4/cN2. В этом случае чаще используется короткий курс ЛТ. Эти пациенты являются потенциальными кандидатами на адъювантную химиотерапию, если стадия cT4 или cN+ будет подтверждена патологически. Данная целевая группа в центре внимания нашего исследования.

Частота pCR в нашем исследовании (9,9%) немного ниже по сравнению с другими исследованиями с применением НАХТ по схеме CapOx: 12,2% в исследовании CORONA I [23], 13% в исследовании

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость

Fig. 2. Disease-free survival

N-SOG 03 [24] и 15% в GEMCAD 0801 [16]. Частота завершения 4 циклов неоадьювантного CapOx превысила 90% во всех сопоставимых исследованиях, и мы подтвердили этот результат на большей группе пациентов [16, 17, 23, 24]. Токсичность III+ степени в нашем исследовании встречалась значительно реже, чем в других исследованиях: 5,1% по сравнению с 23,3–50%, о которых сообщают другие авторы [4, 16, 17, 23, 24]. Однако 1 пациент умер после неоадьювантного лечения от острого инфаркта миокарда. О тяжелой сердечно-сосудистой токсичности во время НАХТ также сообщили R. Glynn-Jones и соавт. [25] и D. Schrag и соавт. [18]. Таким образом, в будущем может потребоваться более строгий отбор пациентов для НАХТ.

Точность предоперационной химиотерапии – один из самых сложных вопросов во всех исследованиях с применением НАХТ. Сообщаемый уровень снижения стадии N (от cN+ до ypN0) варьирует от 50 до 86% [15, 17, 23–25]. В нашем исследовании частота снижения стадии N составила 68,6% (72 из 105 пациентов с клинически положительными лимфатическими узлами). Однако мы не можем исключить возможность завышения cN по данным МРТ органов малого таза. В данном случае многие пациенты, получающие периоперационную химиотерапию, могут получить чрезмерное лечение. Положительная прогностическая ценность МРТ органов малого таза для определения стадии регионарных лимфатических узлов варьирует от 56 до 81% для рака прямой кишки с высокой потенциальной вариабельностью между наблюдателями и худшими результатами в более крупных исследованиях [3, 27, 28]. Может потребоваться второе независимое мнение специалиста МРТ перед включением пациентов в будущие испытания НАХТ.

Это одно из крупнейших исследований по изучению НАХТ без рутинного использования ЛТ при раке прямой кишки, которое сравнивается со стан-

дартным лечением. Только в исследовании FOWARC включены контрольные группы, однако НАХТ использовалась во всех 3 группах этого исследования [29]. Мы также использовали строгие критерии отбора, аналогичные тем, которые использовали J. Hasegawa и соавт., чтобы ограничить потенциальную передозировку НАХТ [17]. Мы тщательно подбирали пациентов в контрольную группу по локализации опухоли, клиническим стадиям и полу.

У нашего исследования были некоторые ограничения. Во-первых, изображения МРТ органов малого таза были недоступны для независимого мнения МРТ-специалиста, и мы не могли оценить возможное клиническое завышение стадии в нашей группе. Во-вторых, российские рекомендации по лечению рака прямой кишки допускают гибкий интервал хирургического лечения после короткого курса ЛТ, что отличается от международной практики. Пациенты были прооперированы через 4–8 нед после ЛТ. Однако этот подход позволил нам сравнить показатели pCR, так как pCR почти никогда не наблюдается, если операция проводится в течение 3 дней после ЛТ.

Заключение

Мы не наблюдали значительных различий в токсичности неоадьювантного лечения, частоте послеоперационных осложнений и pCR, а также в отдаленных результатах между группами лечения. При отсутствии дополнительных рисков, высокой степени завершения адьювантного лечения и отсутствии поздних эффектов лучевой терапии НАХТ может быть предпочтительным лечением для больных раком прямой кишки средне- и верхнеампулярного отделов. Наши результаты позволили начать проспективное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее эти два подхода к лечению (NCT04134897).

Литература/References

1. Cercek A., Roxburgh C.S.D., Strombom P., Smith J.J., Temple L.K.F., Nash G.M., et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (6): e180071.
2. Cienfuegos J.A., Rodríguez J., Baixauli J., Chopitea A., García-Consuegra A., Abengózar M., et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Oncologic outcomes. Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112 (1): 16–22.
3. Al-Sukhni E., Milot L., Fruitman M., Beyene J., Victor J.C., Schmock S., et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (7): 2212–23.
4. Koizumi M., Yamada T., Shinji S., Yokoyama Y., Takahashi G., Iwai T., et al. Feasibility of neoadjuvant FOLFOX therapy without radiotherapy for baseline resectable rectal cancer. *In Vivo.* 2018; 32 (4): 937–43.
5. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B. 3rd, Chen Y.J., Choti M.A., Cooper H.S., et al.; National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2009; 7 (8): 838–81.
6. Group E.G.W., Glimelius B. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007; 18 (suppl 2): ii23–4.

7. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rodel C., Cervantes A., et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 (suppl 4): iv263.
8. Cho S.H., Choi G.S., Kim G.C., Seo A.N., Kim H.J., Kim W.H., et al. Long-term outcomes of surgery alone versus surgery following preoperative chemoradiotherapy for early T3 rectal cancer: a propensity score analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (12): e6362.
9. Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J., Moran B., Blomqvist L., Swift I., et al.; Group Multicenter Study. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011; 253 (4): 711–9.
10. Abraha I., Aristei C., Palumbo I., Lupattelli M., Trastulli S., Cirocchi R., et al. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10: CD002102.
11. Zhao F., Wang J., Yu H., Cheng X., Li X., Zhu X., et al. Neoadjuvant radiotherapy improves overall survival for T3/4N+ M0 rectal cancer patients: a population-based study of 20 300 patients. *Radiat Oncol.* 2020; 15 (1): 49.
12. Lee J. B., Kim H.S., Jung I., Shin S.J., Beom S.H., Chang J.S., et al. Upfront radical surgery with total mesorectal excision followed by adjuvant FOLFOX chemotherapy for locally advanced rectal cancer (TME-FOLFOX): an open-label, multicenter, phase II randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 320.
13. Wiltink L.M., Chen T.Y., Nout R.A., Kranenbarg E.M., Fiocco M., Laurberg S., et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014; 50 (14): 2390–8.
14. Martella A., Willett C., Palta M., Czito B. The selective use of radiation therapy in rectal cancer patients. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20 (6): 43.
15. Kusters M., Valentini V., Calvo F., Krempien R., Nieuwenhuijzen G., Martijn H., et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol.* 2010; 21 (6): 1279–84.
16. Fernandez-Martos C., Estevan R., Salud A., Pericay C., Gallen M., Sierra E., et al. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. *American Society of Clinical Oncology*, 2012.
17. Hasegawa J., Mizushima T., Kim H.M., Miyake Y., Takemoto H., Tamagawa H., et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 2013.
18. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., Gonen M., Hollywood E., Cercek A., et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (6): 513.
19. Ishii Y., Hasegawa H., Endo T., Okabayashi K., Ochiai H., Moritani K., et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36 (11): 1061–5.
20. Tomida A., Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A., Sakamoto E., Okada Y., et al.; the Nagoya Surgical Oncology Group. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. *Int J Clin Oncol.* 2019; 24 (4): 403–10.
21. Schwartz L.H., Litiere S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016; 62: 132–7.
22. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997; 12 (1): 19–23.
23. Kamiya T., Uehara K., Nakayama G., Ishigure K., Kobayashi S., Hiramatsu K., et al.; Nagoya Surgical Oncology Group, the Chubu Clinical Oncology Group. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42 (6): 829–35.
24. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A., Sakamoto E., Inoue M., Kobayashi S., et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43 (10): 964–71.
25. Glynne-Jones R., Hall M.R., Lopes A., Pearce S., Goh V., Bosompem S., et al. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). *Heliyon.* 2018; 4 (9): e00804.
26. Sato K., Miura T., Morohashi S., Sakamoto Y., Morohashi H., Yoshida T., et al. Comparable regional therapeutic effects between neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced lower rectal cancer in terms of histopathological analysis. *Mol Clin Oncol.* 2019; 10 (6): 619–24.
27. Brouwer N.P.M., Stijns R.C.H., Lemmens V., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G.H., Futterer J.J., et al. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44 (8): 1241–6.
28. Mizukami Y., Ueda S., Mizumoto A., Sasada T., Okumura R., Kohno S., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg.* 2011; 35 (4): 895–9.
29. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L., et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (34): 3223–33.