Частота достижения полного лечебного патоморфоза при использовании sandwich-терапии местнораспространенного рака прямой кишки

Анискин А.А.¹, Кузьмичев Д.В.¹, Мамедли З.З.¹, Гордеев С.С.¹,
Полыновский А.В.¹, Мадьяров Ж.М.¹, Лебедев М.С.²

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 Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Анискин Александр
Александрович – аспирант
онкологического отделения
хирургических методов лечения
№ 3 (колопроктологии)
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
(Москва, Российская Федерация)
E-mail: docaniskin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

Актуальность. Достижение лечебного патоморфоза после предоперационного лечения является достоверным положительным прогностическим фактором при раке прямой кишки. Проведение системной химиотерапии в дополнение к химиолучевой терапии на предоперационном этапе может повысить вероятность достижения лечебного патоморфоза.

Цель работы – изучить возможность достижения полного морфологического ответа (pCR) при использовании sandwich-терапии местнораспространенного рака прямой кишки.

Материал и методы. С 2013 по 2020 г. 72 больных раком ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадий T $\geq$ 3(CRM+)N0–2M0 были включены в исследование с использованием sandwich-терапии. На первом этапе было проведено 2 курса индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CapOx (капецитабин 2000 мг/м² внутрь в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед). Далее проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ) суммарной очаговой дозой (СОД) 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина 1650 мг/м² в сутки внутрь в дни облучения. После окончания ХЛТ пациентам были проведены 2 курса консолидирующей ПХТ по схеме CapOx (капецитабин 2000 мг/м² внутрь в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед). Контрольную группу составили 72 пациента, которым было проведено неoadъювантное лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [курс ХЛТ суммарной очаговой дозой (СОД) 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина 1650 мг/м² в сутки внутрь в дни облучения].

Результаты. У 19 (26,4%) больных из исследуемой группы и у 6 (8,3%) больных из контрольной группы зарегистрировано достижение pCR ($p=0,006$). Общая частота осложнений составила 48 (66,7%) в исследуемой и 37 (51,4%) в контрольной группе ($p=0,072$), частота токсичности III–IV степени – 8 (11,1%) и 7 (9,7%) соответственно ($p=0,072$). Сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства удалось выполнить 52 (72,2%) и 40 (55,6%) пациентам в группе sandwich-терапии и в контрольной группе ХЛТ соответственно ($p=0,037$). Резекция в объеме R0 достигнута у 71 (98,6%) и у 72 (100%) пациентов соответственно ($p=0,316$).

Заключение. Использование sandwich-терапии является перспективным направлением при лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки и может увеличить частоту достижения полного лечебного патоморфоза. Для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова:

местнораспространенный
рак прямой кишки,
комплексное лечение,
консолидирующая
химиотерапия,
индукционная
химиотерапия, лечебный
патоморфоз

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Анискин А.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Полюновский А.В., Мадьяров Ж.М., Лебедко М.С. Частота достижения полного лечебного патоморфоза при использовании sandwich-терапии местнораспространенного рака прямой кишки // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 45–54. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-45-54>

Статья поступила в редакцию 19.12.2020. **Принята в печать** 29.01.2021.

The frequency of achieving complete therapeutic pathomorphosis when using sandwich-therapy for locally advanced rectal cancer

CORRESPONDENCE

Alexander A. Aniskin –
Post-Graduate Student
of Oncology Department
of Surgical Methods
of Treatment # 3 (Coloproctology),
N.N. Blokhin NMRCO
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: docaniskin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

Keywords:

locally advanced rectal
cancer, complex treatment,
consolidation chemotherapy,
induction chemotherapy,
medical pathomorphosis

Aniskin A.A.¹, Kuzmichev D.V.¹, Mamedli Z.Z.¹, Gordeyev S.S.¹, Polynovskiy A.V.¹, Madyarov Zh.M.¹, Lebedko M.S.²

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Background. Achievement of therapeutic pathomorphosis after preoperative treatment is a reliable positive prognostic factor in rectal cancer. Systemic chemotherapy in addition to chemoradiation therapy at the preoperative stage may increase the likelihood of achieving therapeutic pathomorphosis.

The aim of this work is to study the possibility of achieving a complete morphological response (pCR) when using sandwich-therapy for locally advanced rectal cancer.

Material and methods. In the period from 2013 to 2020 72 patients with T_≥3 (CRM+) N0–2M0 lower- and mid-ampullar rectal cancer were included in the study using sandwich-therapy. At the first stage, 2 courses of induction polychemotherapy were carried out according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m² orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenously once every 3 weeks). Further, chemoradiation therapy was carried out with a total focal dose (SOD) of 50–56 isoGy while taking capecitabine 1650 mg/m² in day orally on the days of irradiation. After completion of chemotherapy, the patients underwent 2 courses of consolidating PCT according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m² orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenously once every 3 weeks). The control group consisted of 72 patients who underwent neoadjuvant treatment in accordance with clinical guidelines, including a course of chemotherapy with a total focal dose of 50–56 isoGy while taking capecitabine 1650 mg/m² in day orally on the days of irradiation. Further, chemoradiation therapy was carried out with a total focal dose of 50–56 isoGy while taking capecitabine 1650 mg/m² in day orally on the days of irradiation. After completion of chemotherapy, the patients underwent 2 courses of consolidating PCT according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m² orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenously once every 3 weeks). The control group consisted of 72 patients who underwent neoadjuvant treatment in accordance with clinical guidelines, including a course of chemotherapy with a total focal dose of 50–56 isoGy while taking capecitabine 1650 mg/m² in day orally on the days of irradiation.

Results. In 19 (26.4%) patients from the study group and in 6 (8.3%) patients from the control group, the achievement of pCR was recorded ($p=0.006$). The overall complication rate was 48 (66.7%) in the study group and 37 (51.4%) in the control group ($p=0.072$), the frequency of grade III–IV toxicity was 8 (11.1%) and 7 (9.7%), respectively ($p=0.072$). Sphincter-sparing surgical interventions were performed in 52 (72.2%) and 40 (55.6%) patients in the sandwich-therapy group and in the CRT control group, respectively ($p=0.037$). Resection in the volume R0 was achieved in 71 (98.6%) and 72 (100%) patients, respectively ($p=0.316$).

Conclusion. The use of sandwich-therapy is a promising trend in the treatment of patients with locally advanced rectal cancer. The study demonstrated the possibility of increasing the achievement of complete therapeutic pathomorphosis in the tumor using an alternative to the conventional neoadjuvant treatment regimen. Further research is required for definitive conclusions.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Aniskin A.A., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Gordeyev S.S., Polynovskiy A.V., Madyarov Zh.M., Lebedko M.S. The frequency of achieving complete therapeutic pathomorphosis when using sandwich-therapy for locally advanced rectal cancer. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021; 9 (1): 45–54. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-45-54> (in Russian)

Received 19.12.2020. **Accepted** 29.01.2021.

В настоящее время неоадъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) в сочетании с тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ) является стандартным методом лечения местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК) [1]. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что комбинация лучевой терапии (ЛТ) с химиотерапией (ХТ) способна обеспечить оптимальный локальный контроль [2, 3], в отличие от предоперационной ЛТ в монорежиме [4, 5]. Однако у большинства пациентов прогрессирование заболевания реализуется через отдаленные метастазы, которые являются основной причиной неудовлетворительных отдаленных результатов, более 27,6% пациентов с МРРПК умирают от системного прогрессирования [6].

Таким образом, для улучшения онкологических результатов необходимо усилить системную терапию, которая могла бы снизить частоту отдаленного метастазирования. В ряде клинических исследований пытались использовать адъювантную химиотерапию после комплексного лечения (ХЛТ + ТМЕ). Однако ценность ХЛТ так и осталась неопределенной [7, 8]. Более того, было показано, что ХЛТ значительно увеличивает показатели токсичности у пациентов с МРРПК [7, 9].

Одним из наиболее значимых критериев эффективности неоадъювантного лечения, который в ряде исследований показало достоверное влияние на отдаленные результаты лечения, является частота достижения полного лечебного патоморфоза (pCR) [16, 18–21].

В крупном метаанализе, проведенном М. Маас и соавт., оценивали влияние pCR на показатель безрецидивной выживаемости. У 484 из 3105 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Медиана наблюдения составила 48 мес. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости соответствовал 83,3% для пациентов, у которых был зарегистрирован pCR, и 65,6% у пациентов без pCR ($p < 0,0001$). Авторы пришли к выводу, что пациенты с pCR после ХЛТ имеют более высокие онкологические результаты, чем пациенты без pCR. Показатель pCR может указывать на прогности-

чески благоприятный биологический профиль опухоли с меньшей склонностью к локальному и/или отдаленному прогрессированию, вследствие чего показатели общей и безрецидивной выживаемости увеличиваются [22].

В метаанализе, проведенном Y.C. Lee и соавт., изучено влияние частичной регрессии опухоли на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Авторы пришли к выводу, что частичный ответ опухоли связан с 50% улучшением показателя безрецидивной выживаемости и должен быть расценен как благоприятный прогностический фактор [23].

Еще одним примером, демонстрирующим влияние высокого уровня опухолевого ответа на показатели выживаемости, стало исследование, проведенное М. Huebner и соавт. Они продемонстрировали, что TRG <25% является статистически значимым предиктором более низких показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с TRG ≥25% ($p = 0,013$) [24].

Преимущество этого критерия заключается в том, что его можно оценить непосредственно после хирургического этапа лечения, не дожидаясь необходимого для оценки выживаемости периода наблюдения.

Ранее уже предпринимались попытки интенсификации предоперационной ХЛТ. Например, по результатам немецкого исследования III фазы CAO/ARO/AIO-04 было показано, что добавление оксалиплатина к стандартному курсу неоадъювантной ХЛТ способно увеличить частоту достижения полного морфологического ответа (17 против 13%, $p = 0,038$) [10]. В данном исследовании было показано, что добавление оксалиплатина повышает показатель pCR, но при этом увеличивает токсичность. Диарею III–IV степени (12 против 8%) и тошноту или рвоту III–IV степени (4 против 1%) чаще регистрировали в группе больных с оксалиплатином, чем без него. Таким образом, оксалиплатин не был включен в схемы ХЛТ МРРПК. Аналогичные результаты были получены и в других схожих по дизайну исследованиях III фазы [25–28].

Комплексное лечение МРРПК имеет широкий диапазон результатов: от плохого ответа с прак-

тически полным сохранением опухолевой ткани до полного исчезновения всех жизнеспособных опухолевых клеток [11–13]. Данные изменения могут быть выявлены при плановом патоморфологическом исследовании операционного материала. Системы оценки регрессии опухоли основываются на количестве индуцированного терапией фиброза по отношению к остаточной опухолевой массе или на расчетном проценте остаточной опухоли по отношению к первичной опухоли.

В настоящее время существует широкий список классификаций опухолевого ответа. Классификации по Mandard [14], Becker [15], Dworak [12], Rödel [16], Лавниковой [17] представляют различные подходы к оценке степени регрессии опухоли. В современной онкопроктологии широко используется классификация по Mandard и Dworak.

Цель данной работы – изучить возможность достижения полного морфологического ответа при использовании sandwich-терапии МРРПК.

Материал и методы

На базе отделения колопроктологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки (аденокарцинома G1–3), стадией опухолевого процесса T ≥ 3(CRM+)N0–2M0.

Факторы исключения: ECOG > 3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, возраст старше 80 лет.

Материал для морфологической верификации был получен в процессе выполнения эндоскопического исследования (колоноскопии с биопсией). Стадия опухолевого процесса определена по результатам исследования, включавшего физикальное обследование, компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза.

В исследуемой группе предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м² в сутки, внутрь) и 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м², капецитабин 2000 мг/м²), 2 курсов в режиме индукции и 2 курсов в режиме консолидации, в промежутке между индукционной и консолидирующей ХТ проводилась ХЛТ – sandwich-терапия. В контрольной группе предоперационный этап лечения состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ СОД 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м² в сутки, внутрь).

После окончания ХЛТ через 8–12 нед для оценки эффекта проводилось контрольное обследование, включающее МРТ малого таза. Затем всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство. Оценку опухолевого ответа провели в соответствии с критериями лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, предложенными А.М. Mandard. Проанализирована частота достижения различных степеней лечебного патоморфоза, частота выполнения хирургического вмешательства в объеме R0-резекции, доля сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, а также оценка уровня профиля токсичности, согласно классификации CTCAE v. 4.03.

Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistic 26. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 ($p=0,05$). Количественные критерии сравнивали с использованием точного теста Фишера (с поправкой Йейтса) и χ^2 -теста. Всегда использовали двусторонний p .

Результаты

В исследуемую группу были включены 72 пациента. Контрольную группу составили 72 больных, которым проводили традиционное лечение в объеме предоперационной ХЛТ СОД 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Добавление к неоадьювантному компоненту лечения 4 курсов ХТ значимо не привело к выраженному усилению токсичности. Общая частота осложнений составила 48 (66,7%) в исследуемой и 37 (51,4%) в контрольной группе ($p=0,072$). Токсичность I–II степени чаще всего была обусловлена влиянием химиотерапевтических агентов на гемопоэз (нейтропения, тромбоцитопения). Частота токсичности III–IV степени была зарегистрирована у 8 (11,1%) и 7 (9,7%) соответственно ($p=0,072$) (табл. 2). Наиболее распространенными проявлениями токсичности были нейтропения – у 19 (39,5%) пациентов в исследуемой и у 11 (29,7%) пациентов в контрольной группе, а также рвота – у 18 (32,5%) и у 8 (21,6%) пациентов соответственно.

Хирургическое вмешательство было выполнено всем 144 пациентам. Сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства удалось выполнить 52 (72,2%) и 40 (55,6%) пациентам в группе sandwich-терапии и в контрольной группе ХЛТ соответственно ($p=0,037$).

При плановом патоморфологическом исследовании послеоперационного материала было выявлено, что 143 (99,3%) больным из обеих групп было выполнено радикальное хирургическое вмешатель-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Химиолучевая терапия		Sandwich-терапия		p
	n	%	n	%	
Пол:					
мужчины	39	54,2	46	63,9	0,236
женщины	33	45,8	26	36,1	
Отдел прямой кишки:					
нижнеампулярный	46	63,9	33	45,8	0,029
среднеампулярный	26	36,1	39	54,2	
Степень дифференцировки:					
низкодифференцированная	6	8,3	5	6,9	0,952
умеренно дифференцированная	61	84,7	62	86,1	
высокодифференцированная	5	6,9	5	6,9	
ECOG:					
0	6	8,3	12	16,7	0,202
1	65	90,3	60	83,3	
2	1	1,4	0	0	
Регионарные лимфатические узлы:					
N0	17	23,6	16	22,2	0,843
N+	55	76,4	56	77,8	
Первичная опухоль по классификации TNM-8 (2017):					
T3	32	44,4	31	43,1	0,867
T4	40	55,6	41	56,9	

ство (R0), при этом у 1 (1,4%) пациента в группе sandwich-терапии зарегистрирован положительный дистальный край резекции (R1), в группе ХЛТ R1-резекций не было ($p=0,316$).

У 19 (26,38%) и у 6 (8,33%) пациентов в группе sandwich-терапии и в контрольной группе ХЛТ был зарегистрирован полный морфологический ответ (урТОН0) ($p=0,007$) (табл. 3).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании показано достоверное повышение вероятности достижения полного лечебного патоморфоза при добавлении индукционной и консолидирующей ХТ к предоперационному этапу лечения. В нашем исследовании показатель pCR составил 26,4%. В схожих по дизайну исследованиях других авторов данный показатель варьировал от 14 до 42,2% [7, 29–33]. Наиболее высокие результаты были достигнуты в работе Y. Gao и соавт., проведенной в 2014 г. [29].

В этом исследовании, наиболее схожем с нашим по дизайну, Y. Gao и соавт. представили совершенно новое направление в лечении МРРПК, объединившее

индукционную и консолидирующую ХТ. Среди 45 пациентов, пролеченных данным образом и перенесших затем тотальную мезоректумэктомию, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2%) пациентов. В предварительном отчете авторы показали, что неоадьювантная sandwich-терапия хорошо переносится пациентами и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза. К сожалению, в нашем исследовании столь высокие результаты воспроизведены не были [29].

По результатам исследования II фазы, проведенного в 2015 г. Jian Xiao и соавт., были опубликованы данные об использовании альтернативного варианта sandwich-терапии – лечения с применением бевацизумаба [30]. В исследовании участвовали 25 пациентов. По данным патоморфологического исследования операционного материала, у 9 (36%) пациентов был зарегистрирован pCR. Данное исследование обладает теми же недостатками, что и работа Y. Gao и соавт., – относительно небольшая когорта пациентов, что диктует необходимость оценки отдаленных результатов и проведения более масштабных изысканий. В похожем исследовании CONTRE с применением индукционной ХТ

Таблица 2. Побочные эффекты предоперационного лечения

Токсичность	Химиолучевая терапия, n (%)	Sandwich-терапия, n (%)	p
0 степень	35 (48,6)	24 (33,3)	–
I степень	13 (18,1)	28 (38,9)	
II степень	17 (23,6)	12 (16,7)	
III степень	5 (6,9)	5 (6,9)	
IV степень	2 (2,8)	3 (4,2)	
Всего	37 (51,4)	48 (66,7)	=0,072

Таблица 3. Частота лечебного патоморфоза

Степень лечебного патоморфоза по Mandard	Химиолучевая терапия, n (%)	Sandwich-терапия, n (%)	p
I степень	6 (8,3)	19 (26,4)	0,006
II степень	15 (20,9)	22 (30,6)	
III степень	24 (33,3)	15 (20,8)	
IV степень	19 (26,4)	14 (19,4)	
V степень	8 (11,1)	2 (2,8)	

в предварительном отчете были продемонстрированы результаты, схожие с нашими. Из 21 пациента, перенесшего хирургическое вмешательство, pCR был достигнут у 29% больных [31].

Также сопоставимые результаты были достигнуты в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) в процессе изучения применения ХТ по схеме FOLFOX в режиме индукции для лечения пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом. В данном исследовании полный лечебный патоморфоз был достигнут у 25% пациентов [32].

В своем исследовании D. Koeberle и соавт. оценивали эффективность и безопасность предоперационного применения капецитабина с оксалиплатином и лучевой терапии у пациентов с МРРПК. Показатель полного лечебного патоморфоза составил 23% [33].

В 2010 г. С. Fernández-Martos и соавт. сравнивали стратегии неоадьювантного лечения: ХЛТ и ХЛТ с добавлением индукционной ХТ. В этом исследовании не продемонстрировано значимого преимущества от использования ХТ в неоадьювантном режиме, частота достижения полного лечебного патоморфоза составила 14% [7].

Общая частота токсичности в нашем исследовании составила 48 (66,7%), как правило, она была обусловлена нейтропенией и рвотой.

В наиболее схожем по дизайну исследовании Y.H. Gao и соавт. [34] были отмечены следующие значимые проявления токсичности: тромбоцитопения III степени зарегистрирована у 4,8% пациентов, диарея III степени – у 7,1%, а пациентов с токсичностью IV степени не выявлено.

В исследовании J. Xiao и соавт. [30] больные МРРПК получали неоадьювантную терапию с добавлением бевацизумаба – таргетного препарата ингибитора VEGF. Отличительной особенностью схемы являлось добавление данного антиангиогенного препарата как к индукционной, так и к консолидирующей ПХТ. В ходе неоадьювантной терапии у 48% пациентов была зарегистрирована токсичность III степени, у 12% пациентов наблюдались явления гематологической токсичности IV степени.

В исследовании STAR-01, в котором оксалиплатин вводили непосредственно во время химиолучевого лечения, сообщалось, что в группе

больных, получавших лечение с использованием оксалиплатина и 5-фторурацила частота токсичности III–IV степени составляла 24% ($p<0,001$) [26]. Данные показатели значительно превосходят результаты, полученные в нашем исследовании.

В многоцентровом исследовании II фазы, проведенном под руководством D. Koeberle и соавт., токсичность III степени была зарегистрирована у 20% пациентов, IV степени – у 43%, что в большинстве случаев было обусловлено диареей и лимфоцитопенией [33].

В исследовании CONTRE токсичность III и IV степени отмечена у 16 и 12% пациентов соответственно. Чаще всего данные побочные явления были обусловлены диареей и нейтропенией [31].

Сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства в нашем исследовании удалось выполнить 52 (72,2%) и 40 (55,6%) пациентам в группах sandwich-терапии и в контрольной соответственно. Причем резекция в объеме R0 была достигнута у 71 (98,6%) и 72 (100%) пациентов в группах sandwich-терапии и контрольной соответственно ($p=0,316$). Данные показатели превосходят результаты других авторов.

В исследовании фазы II под руководством D. Koeberle и соавт. частота выполнения сфинктеросохраняющих операций составила 84%, резекция в объеме R0 была достигнута у 98% пациентов [33].

В исследовании С. Fernández-Martos и соавт. достоверных различий по частоте выполнения R0-резекции в группах не получено (86 против 87%) [7].

В исследовании, проведенном MSKCC, показатель R0-резекции был несколько лучше, чем в нашем исследовании. Так, у 100% пациентов, которым была выполнена тотальная мезоректумэктомия, была достигнута резекция в объеме R0 [32].

Аналогичные результаты были получены в исследовании CONTRE: сфинктеросохраняющие операции в объеме R0-резекции также были выполнены в 100% случаев [31]. Вероятнее всего, это можно объяснить излишне прецизионным отбором пациентов.

В исследовании, наиболее схожем с нашим по дизайну, Y. Gao и соавт. продемонстрировали, что сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства удалось выполнить 75% пациентов, и это

приближено к нашим результатам, а показатель частоты выполнения R0-резекций составил 100% [35].

Несмотря на уникальность собранных данных и относительно большое количество пациентов в группах (по сравнению с ранее опубликованными идентичными работами), в качестве недостатков стоит отметить ретроспективный характер исследования и малое количество пациентов в абсолютных значениях.

Таким образом, суммируя результаты исследования и накопленный опубликованный мировой опыт лечения пациентов с МРРПК, мы приходим к выводу, что проведение предложенного комплексного лечения возможно без значимого повышения профиля токсичности, но с достижением при этом более высоких показателей рСР, что, в свою очередь, коррелирует с оптимальными онкологическими результатами.

Литература

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer, Version 2.2018 // J. Natl Compr. Cancer Netw. 2018. Vol. 16, N 7. P. 874–901.
2. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, N 11. P. 1114–1123.
3. Cassidy R.J., Liu Y., Patel K. et al. Can we eliminate neoadjuvant chemoradiotherapy in favor of neoadjuvant multiagent chemotherapy for select stage II/III rectal adenocarcinomas: Analysis of the National Cancer Data base // Cancer. 2017. Vol. 123, N 5. P. 783–793.
4. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. 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. Vol. 246, N 5. P. 693–701.
5. Chen C., Sun P., Rong J., Weng H.W., Dai Q.S., Ye S. Short course radiation in the treatment of localized rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. Article ID 10953.
6. Sineshaw H.M., Jemal A., Thomas C.R., Mitin T. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: an analysis from the National Cancer Data Base // Cancer. 2016. Vol. 122, N 13. P. 1996–2003.
7. Fernández-Martos C., Pericay C., Aparicio J. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, N 5. P. 859–65.
8. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15, N 2. P. 184–190.
9. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351, N 17. P. 1731–1740.
10. Rödel C., Liersch T., Becker H., Fietkau R. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13, N 7. P. 679–687.
11. Xu L., Cai S., Xiao T., Chen Y., Qiu H. et al. Prognostic significance of tumour regression grade after neoadjuvant chemoradiotherapy for a cohort of patients with locally advanced rectal cancer: an 8-year retrospective single-institutional study // Colorectal Dis. 2017. Vol. 19. P. 263–271.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. 1997. Vol. 12. P. 19–23.
13. Jäger T., Neureiter D., Urbas R., Klieser E., Hitzl W. et al. Applicability of American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists Regression Grading System in Rectal Cancer // Dis. Colon Rectum. 2017. Vol. 60. P. 815–826.
14. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C., Marnay J., Henry-Amar M., Petiot J.F. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations // Cancer. 1994. Vol. 73, N 11. P. 2680–2686.
15. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R. et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // Cancer. 2003. Vol. 98, N 7. P. 1521–1530.

Заключение

Sandwich-терапия является перспективным направлением в лечении больных МРРПК, позволившем в представленном исследовании статистически значимо увеличить частоту достижения рСР по сравнению с контрольной группой больных (стандартная ХЛТ). В перспективе можно ожидать оптимистичные результаты, касающиеся частоты развития отдаленных метастазов и местных рецидивов, что, вероятно, позитивно отразится на показателях общей и безрецидивной выживаемости. Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение за пациентами из контрольной и исследуемой групп. Долгосрочный анализ позволит оценить, приводит ли достижение рСР к лучшим онкологическим результатам при использовании sandwich-терапии.

16. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T., Füzesi L., Klimpfing M., Fietkau R. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, N 34. P. 8688–8696.
17. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 1978. № 3. С. 6–9.
18. Diaz-Gonzalez J.A., Calvo F.A., Cortes J. et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64. P. 1122–1128.
19. Valentini V., Coco C., Picciocchi A. et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53. P. 664–674.
20. Vecchio F.M., Valentini V., Minsky B.D. et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 752–760.
21. Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.S. et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum // *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221. P. 778–786.
22. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., Das P., Rödel C., Kuo L.-J. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11, N 9. P. 835–844.
23. Lee Y.C., Hsieh C.C., Chuang J.P. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis // *Dis. Colon Rectum.* 2013. Vol. 56, N 9. P. 1093–1101.
24. Huebner M., Wolff B.G., Smyrk T.C., Aakre J., Larson D.W. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36. P. 675–683.
25. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Beart R.W., Wozniak T.F., Pitot H.C. et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial // *J. Natl Cancer Inst.* 2015. Vol. 107, N 11. Abstr. djv248.
26. Aschele C., Cionini L., Lonardi S., Pinto C., Cordio S., Rosati G. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, N 20. P. 2773–2780.
27. Jiao D., Zhang R., Gong Z., Liu F., Chen Y., Yu Q. et al. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study // *Chin. J. Cancer Res.* 2015. Vol. 27, N 6. P. 588–596.
28. Gérard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S., Martel-Laffay I., Hennequin C., Etienne P.L. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, N 10. P. 1638–1644.
29. Gao Y.H., Lin J.Z., An X., Luo J.L., Cai M.Y., Cai P.Q. et al. Neoadjuvant sandwich treatment with oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase 2 trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 90, N 5. P. 1153–1160.
30. Xiao J., Chen Z., Li W. et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015. Vol. 76, N 1. P. 21–27.
31. Perez K., Pricolo V., Vrees M. et al. A phase II study of complete neoadjuvant therapy in rectal cancer (CONTRE): The Brown University Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. 335.
32. Cercek A., Weiser M. et al. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, N 5. Abstr. 3649.
33. Koeberle D., Burkhard R., von Moos R. et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 98. P. 1204–1209.
34. Gao Y.H., An X., Sun W.J., Cai J., Cai M.Y., Kong L.H. et al. Evaluation of capecitabine and oxaliplatin administered prior to and then concomitant to radiotherapy in high risk locally advanced rectal cancer // *J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 109, N 5. P. 478–482.
35. Gao Y., Zhang X., An X. et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2014. Vol. 190. P. 158–164.

References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018; 16 (7): 874–901.
2. Bosset J.F., Collette L., Calais G., et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 (11): 1114–23.

3. Cassidy R.J., Liu Y., Patel K., et al. Can we eliminate neoadjuvant chemoradiotherapy in favor of neoadjuvant multiagent chemotherapy for select stage II/III rectal adenocarcinomas: Analysis of the National Cancer Data base. *Cancer*. 2017; 123 (5): 783–93.
4. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., 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; 246 (5): 693–701.
5. Chen C., Sun P., Rong J., Weng H.W., Dai Q.S., Ye S. Short course radiation in the treatment of localized rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 10953.
6. Sineshaw H.M., Jemal A., Thomas C.R., Mitin T. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: an analysis from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2016; 122 (13): 1996–2003.
7. Fernández-Martos C., Pericay C., Aparicio J., et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (5): 859–65.
8. Bosset J.F., Calais G., Mineur L., et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (2): 184–90.
9. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351 (17): 1731–40.
10. Rödel C., Liersch T., Becker H., Fietkau R., et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (7): 679–87.
11. Xu L., Cai S., Xiao T., Chen Y., Qiu H., et al. Prognostic significance of tumour regression grade after neoadjuvant chemoradiotherapy for a cohort of patients with locally advanced rectal cancer: an 8-year retrospective single-institutional study. *Colorectal Dis*. 2017; 19: 263–71.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997; 12: 19–23.
13. Jäger T., Neureiter D., Urbas R., Klieser E., Hitzl W., et al. Applicability of American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists Regression Grading System in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017; 60: 815–26.
14. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C., Marnay J., Henry-Amar M., Petiot J.F., et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73 (11): 2680–6.
15. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 98 (7): 1521–30.
16. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T., Füzesi L., Klimpfinger M., Fietkau R., et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (34): 8688–96.
17. Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method of quantitative assessment of the degree of radiation damage to the tumor. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopastnost'* [Medical Radiology and Radiation Safety]. 1978; (3): 6–9. (in Russian)
18. Diaz-Gonzalez J.A., Calvo F.A., Cortes J., et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64: 1122–28.
19. Valentini V., Coco C., Picciocchi A., et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53: 664–74.
20. Vecchio F.M., Valentini V., Minsky B.D., et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62: 752–60.
21. Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.S., et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221: 778–86.
22. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., Das P., Rödel C., Kuo L.-J., et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (9): 835–44.
23. Lee Y.C., Hsieh C.C., Chuang J.P. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56 (9): 1093–101.
24. Huebner M., Wolff B.G., Smyrk T.C., Aakre J., Larson D.W. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Surg*. 2012; 36: 675–83.
25. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Beart R.W., Wozniak T.F., Pitot H.C., et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107 (11): djv248.
26. Aschele C., Cionini L., Lonardi S., Pinto C., Cordio S., Rosati G., et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01

randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (20): 2773–80.

27. Jiao D., Zhang R., Gong Z., Liu F., Chen Y., Yu Q., et al. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *Chin J Cancer Res.* 2015; 27 (6): 588–96.

28. Gérard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S., Martel-Laffay I., Hennequin C., Etienne P.L., et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (10): 1638–44.

29. Gao Y.H., Lin J.Z., An X., Luo J.L., Cai M.Y., Cai P.Q., et al. Neoadjuvant sandwich treatment with oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90 (5): 1153–60.

30. Xiao J., Chen Z., Li W., et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76 (1): 21–7.

31. Perez K., Pricolo V., Vrees M., et al. A phase II study of complete neoadjuvant therapy in rectal cancer (CONTRE): The Brown University Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 335.

32. Cercek A., Weiser M., et al. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (5): 3649.

33. Koeberle D., Burkhard R., von Moos R., et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer.* 2008; 98: 1204–9.

34. Gao Y.H., An X., Sun W.J., Cai J., Cai M.Y., Kong L.H., et al. Evaluation of capecitabine and oxaliplatin administered prior to and then concomitant to radiotherapy in high risk locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2014; 109 (5): 478–82.

35. Gao Y., Zhang X., An X., et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2014; 190: 158–64.