

Адъювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии

Е.В. Ледин¹, А.В. Кочатков²

¹Отделение клинических исследований и химиотерапии с дневным стационаром ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Отделение общей онкологии и колопроктологии КБ №1 МЕДСИ, Московская область, Российская Федерация

Post-chemoradiotherapy adjuvant chemotherapy of rectal cancer

E.V. Ledin¹, A.V. Kochatkov²

¹ Department of clinical trials and chemotherapy with day patient department, Federal state autonomous institution «Treatment and rehabilitation center» of Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Department of general oncology and coloproctology, Clinical hospital #1, MEDSI, Otradnoye, Moscow region, Russian Federation

Цель обзора. Представить анализ имеющихся данных о тактике медикаментозной противоопухолевой терапии после проведенной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, а также в рамках концепции «смотри и жди» при раке прямой кишки (РПК).

Основное содержание. В настоящее время стандартом лечения больных РПК III стадии, после проведенной им предоперационной химиолучевой терапии, является адъювантная химиотерапия. Однако при детальном анализе, у данной группы пациентов адъювантная химиотерапия имеет противоречивые результаты и однозначного преимущества в случае отсутствия пораженных лимфатических узлов при патоморфологическом исследовании или полного регресса опухоли в результате проведенной предоперационной химиолучевой терапии не прослеживается.

В мета-анализе 2015 года четырех рандомизированных исследований 3-й фазы (EORTC22921, I-CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, CHRONICLE) определено отсутствие значимой эффективности адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила. В нескольких рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение эффективно-

The aim of review. To present the analysis of available data on approach to pharmacological antineoplastic therapy at rectal cancer (RC) after chemoradiotherapy followed by surgical treatment, as well as within the «watch & wait» concept.

Summary. The present time adjuvant chemotherapy is the standard of treatment for III stage rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and surgery. However according to detailed analysis, in this group of patients adjuvant chemotherapy has inconsistent results and no clear-cut advantage can be found at absence of lymph node involvement according to histological study or complete tumor regression due to preoperative chemoradiotherapy.

The meta-analysis (2015) of 4 randomized third-phase clinical trials (EORTC 22921, I-CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, CHRONICLE) demonstrated the lack of significant of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. Efficacy of 5-fluorouracil monotherapy was directly compared to 5-fluorouracil with oxaliplatin combination in several randomized trials. Results of the studies indicate that patients with stage ypl or complete morphological response obtain no significant advantage from adjuvant chemotherapy. The same conclusion can be drawn concerning patients with postponed or cancelled

Ледин Евгений Витальевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинических исследований и химиотерапии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр». Контактная информация: ledin@inbox.ru; 125367, Москва, Ивановское шоссе, д.3.

Ledin Evgeny V. — MD, head of the department of clinical trials and chemotherapy, Treatment and rehabilitation Center. Contact information: ledin@inbox.ru; 125367, Moscow, Ivankovskoye shosse, 3.

Поступила: 16.02.17/Received: 16.02.17

Принята: 22.03.2017/Accepted: 22.03.2017

сти адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом в монорежиме и комбинации 5-фторурацила с оксалиплатином. Оценивая результаты данных исследований, можно делать вывод, что пациенты с ур I стадией заболевания или полным патоморфологическим ответом не получают значимого преимущества от адъювантной химиотерапии. Такой же вывод можно сделать и относительно пациентов с отложенной или отмененной операцией, проходящих лечение по программе «жди и смотри». В мета-анализе двенадцати работ, в которых лечение пациентов проводилось в рамках протокола «жди и смотри» с последующей химиотерапией, однозначных преимуществ адъювантной химиотерапии также показано не было. С другой стороны, химиотерапию на основе 5-фторурацила и оксалиплатина следует предлагать больным с ур III стадией заболевания и пациентам со II стадией болезни при наличии у них факторов риска.

Заключение. Принимать решение о назначении адъювантной химиотерапии рекомендуется на основании результатов патоморфологического исследования и степени ответа на предоперационную химиолучевую терапию.

Ключевые слова: рак прямой кишки, адъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия.

surgery who received treatment within «watch & wait» program. At meta-analysis of 12 studies implementing «watch & wait» protocol with subsequent chemotherapy no definite advantages of adjuvant chemotherapy were demonstrated as well. On the other hand, 5-fluorouracil and oxaliplatin-based chemotherapy should be recommended to patients with ypIII stage of the disease and II stage patients having risk factors.

Conclusion. The decision to prescribe adjuvant chemotherapy seems to be correct in relation to pathologic study results and degree of preoperative chemoradiotherapy response.

Key words: rectal cancer, adjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy.

Для цитирования: Ледин Е.В., Кочатков А.В. Адъювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(3):84-92.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-84-92

For citation: Ledin Ye.V., Kochatkov A.V. Post-chemoradiotherapy adjuvant chemotherapy of rectal cancer. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):84-92.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-84-92

Введение

Рак толстой кишки является одной из основных причин онкологической смертности по всему миру, и находится на третьем месте по частоте заболеваемости [32, 41]. В Российской Федерации около 59 тыс. людей ежегодно заболевают раком толстой кишки, и практически у половины из них болезнь поражает прямую кишку [42]. Прирост абсолютного числа заболевших за последние 10 лет составил 11% [41]. С другой стороны, последние десятилетия характеризуются значительным улучшением результатов лечения рака толстой кишки [39], основой которого является внедрение мультидисциплинарного подхода в выборе тактики лечения больных, совершенствования хирургии, а также достижения лучевой и лекарственной терапии [22]. Введение в практику неоадъювантной химиолучевой терапии позволило снизить риск развития местного рецидива, обеспечить лучшую «канцерспецифическую» выживаемость больных при достижении «чистого хирургического» края резекции и повысить частоту сфинктеросохраняющих операций [6, 37]. У ряда больных удается добиться полного клинического опухолевого ответа на проведенную неоадъювант-

ную химиолучевую терапию. Ряд авторитетных авторов расценивают подобную ситуацию как потенциально радикальное лечение и предлагают отложить хирургическое вмешательство или даже отказаться от такового, включив пациента в программу интенсивного наблюдения «смотри и жди» (от англ. «watch and wait») [16]. В своей клинической практике мы регулярно сталкиваемся с достижением полного клинического ответа на проведенную неоадъювантную химиолучевую терапию и желанием пациента отложить операцию, решая вопрос о целесообразности назначения таким пациентам химиотерапии в период «наблюдения». Однозначных рекомендаций по данному вопросу в доступной литературе мы не нашли.

Статья посвящена анализу имеющихся данных о тактике медикаментозной противоопухолевой терапии *рака прямой кишки* (РПК) после проведенной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, а также в рамках концепции «смотри и жди».

Химиотерапия после радикального лечения

До сих пор уровень системного прогрессирования РПК остается высоким (примерно у 1/3 боль-

ных), несмотря на значительное снижение смертности и частоты местных рецидивов [29, 30, 36]. С целью снижения вероятности развития рецидива заболевания в план лечения пациентов вводится адъювантная химиотерапия, которая является стандартом для пациентов с III стадией болезни (T3-4 и N1-2) после проведенного неоадъювантного химиолучевого и последующего радикального хирургического лечения. Руководство по лечению больных РПК Национальной онкологической сети (*National Comprehensive Cancer Network*, США) рекомендует послеоперационную химиотерапию всем пациентам, получившим неоадъювантную химиолучевую терапию вне зависимости от результатов послеоперационного патоморфологического заключения [2].

Решение вопроса о проведении адъювантной химиотерапии больных РПК далеко неоднозначно. Представленные рекомендации по лечению РПК после проведенного радикального лечения основаны на доказательной базе, экстраполированной, в большей своей части, из исследований по лечению рака ободочной кишки (например, из исследования «MOSAIC») [3]. Общеизвестным фактом является и то, что клиническое течение и биологические особенности рака ободочной и прямой кишки существенно отличаются. РПК имеет иной профиль экспрессии генов, невысокую частоту мутаций *BRAF* и микросателлитной нестабильности [1]. Если сравнивать соответствующие стадии заболевания, но различные локализации первичной опухоли в толстой кишке, рак прямой кишки по клиническому течению имеет менее благоприятный прогноз при ранних стадиях, но более высокие показатели выживаемости при распространенном процессе [20]. И наконец, технически сложнее достичь R0 резекции опухоли прямой кишки по сравнению с опухолями поперечной ободочной или сигмовидной ободочной кишки, особенно в «CRM+» ситуации. Именно поэтому представляется обоснованным все же лечение рака ободочной кишки и рака прямой кишки как различных заболеваний, а нынешняя тождественность их послеоперационного ведения сомнительна.

Более того, множество противоречий и трудностей возникает и на этапе оценки результатов клинических исследований. В частности, существует гетерогенность критериев включения и исключения, особенно в отношении использования системы классификации cTMN или pTNM; имеются затруднения в наборе и ограничение количества пациентов в работах, что влечет за собой дефицит статистической мощности при анализе, вариабельность применяемых схем как в неоадъювантном, так и адъювантном режимах. Исходя из этих противоречий, не все клинические рекомендации поддерживают безальтернативное назначение адъювантной химиотерапии при РПК. Так, например,

Французское Национальное Общество рекомендует проведение адъювантного лечения только пациентам с опухолями, стадируемых как уpT1–4N+ и уpT4N0 [12]. С целью попытки определения оптимальной модели пациента, которому может рекомендоваться адъювантная химиотерапия, можно рассмотреть результаты наиболее крупных и значимых исследований, касающихся данного вопроса.

В 2012 г. опубликован систематический обзор Кокрейновского сотрудничества, который объединил результаты 21 рандомизированного исследования и обобщил данные 16215 больных раком толстой кишки, в том числе 785 — раком прямой кишки [24]. Включенные в данный анализ исследования являлись относительно старыми работами, где большинство пациентов имели II стадию заболевания и не получали предоперационную лучевую или химиолучевую терапию (за исключением Quasar trial), также как и не было стандартизировано хирургическое лечение в объеме *тотальной мезоректумэктомии* (ТМЭ). Данный мета-анализ показал преимущество адъювантной химиотерапии на основе фторпиримидинов в виде значимого снижения частоты прогрессирования и связанной с онкологическим заболеванием смертности. С учетом современных подходов к лечению больных РПК, эти результаты могут оказаться менее значимыми.

В течение последних лет были опубликованы результаты нескольких исследований III фазы по лечению пациентов с местнораспространенным РПК после химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, которые показали отсутствие статистически значимого преимущества адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила. Однако эти работы имеют значимые методологические недостатки, что затрудняет их однозначное восприятие и оценку.

Группа «EORTC» представила результаты 10-летнего исследования (с 1993 г. по 2003 г. включительно), в котором оценивались результаты лечения 1011 больных местнораспространенным РПК [7]. Пациенты рандомизировались в 4 группы: предоперационная лучевая терапия, предоперационная химиолучевая терапия, предоперационная лучевая + адъювантная химиотерапия и предоперационная химиолучевая + адъювантная химиотерапия в соотношении 1:1:1:1.

Химиотерапия проводилась по схеме 5-ФУ 350 мг/м² + лейковорин 20 мг/м² в дни 1-й — 5-й каждые 21 день в течение 3 месяцев. Хирургическое лечение в объеме ТМЭ в данном исследовании стандартизировано в 1999 г. Показано отсутствие преимущества адъювантной химиотерапии по показателю 10-летней *общей выживаемости* (ОВ; 51,8 против 48,4%, $p=0,32$), *выживаемости без прогрессирования* (ВБП; 47 против 43,7%, $p=0,29$), а также частоте разви-

тия отдаленного метастазирования (33,4 против 34,1%, $p=0,52$).

При 5-летнем анализе данного исследования выявлено, что единственным предиктивным фактором ответа на адъювантную химиотерапию является значимый ответ на предоперационное лечение с уменьшением стадии первичной опухоли до урT0-2. Однако этот результат не подтвержден при 10-летнем анализе. С точки зрения оценки эффективности адъювантной химиотерапии недостатком работы является то, что в исследовании не проводился подгрупповой анализ пациентов с урN+, обладающих худшим прогнозом.

Другим ограничением стало то, что только 43% больных, рандомизированных в группу послеоперационной химиотерапии, получили лекарственное лечение в полном объеме. Более того, подписание информированного согласия и рандомизация проводились до начала предоперационной лучевой терапии, вследствие чего 26,9% больных вообще не получили адъювантного лечения из-за послеоперационных осложнений, прогрессирования заболевания, отказа пациента от лечения или не выполненного хирургического этапа лечения.

Исследование «CHRONICLE» включило в себя 113 пациентов с местнораспространенным РПК [13], в котором пациенты рандомизировались после химиолучевой терапии и последующей операции с учетом урTNM в группы послеоперационной химиотерапии (6 курсов капецитабин+оксалиплатин; XELOX) и наблюдения. Исследование остановлено вследствие плохого набора и недостаточной статистической мощности. Доступные результаты показали отсутствие разницы в 3-летней ОБ в группе химиотерапии и наблюдения (89 против 88%, $p=0,75$) и 3-летней ВБП (78 против 71%, $p=0,56$). В данной работе у 39% больных проводилась редукция доз препаратов, а завершили весь объем запланированной лекарственной терапии лишь 48%. Прекращение лечения обуславливалось преимущественно токсичностью 3–4 степени и отказами пациентов от продолжения лечения.

В исследовании «PROCTOR-SCRIPT» проводилось сравнение эффективности адъювантной химиотерапии фторпиримидинами в течение 6 месяцев против наблюдения [9]. 437 пациентов получили короткий курс (5×5 Гр) предоперационной лучевой терапии (86%) или одновременную химиолучевую терапию (25 × 1,8–2 Гр; 14%) с последующим хирургическим лечением в объеме ТМЭ. Рандомизация осуществлялась после хирургического этапа в зависимости от стадии урTNM. Адъювантная химиотерапия проводилась комбинацией 5-ФУ и лейковорина или восьми курсов капецитабина. Послеоперационная химиотерапия инициирована у 95% больных, завершена согласно протоколу у 74%. Наравне с предыдущим исследованием, мощность данного оказалась

слишком малой, несмотря на 13-летний период набора. Данное исследование не показало существенного преимущества адъювантной химиотерапии в отношении 5-летней ОБ (80,4 против 79,2%, $p=0,73$) и ВБП (62,7 против 55,4%, $p=0,13$). Частота местных рецидивов через 5 лет наблюдения в обеих группах составила 7,8%, частота развития отдаленных метастазов в группе наблюдения и в группе химиотерапии составила 38,5 и 34,7% соответственно ($p=0,39$).

Еще одно исследование — «I-CNR-RT», в которое включены 655 пациентов с местнораспространенным РПК (T3-4 N0-2). Пациентам проводили химиолучевую терапию и хирургическое лечение с последующим распределением на две группы: 6 курсов адъювантной химиотерапии (5-ФУ и лейковорин) и группу наблюдения [28]. Предоперационная лучевая терапия (до СОД 45 Гр за 28 фракций) проводилась на фоне введений 5-ФУ 350 мг/м² и лейковорина 20 мг/м² в дни 1-й–5-й и 29-й–33-й. Операция в объеме ТМЭ не являлась обязательным критерием включения. В группе химиотерапии 28% больных так и не начали адъювантного системного лечения. Отдаленные метастазы развились у 21% больных в группе наблюдения и у 19,6% в группе химиотерапии. 5-летняя ОБ в обеих группах значимо не различалась (69,1 против 70%, $p=0,772$).

Учитывая данные приведенных исследований, можно сделать вывод об отсутствии однозначной эффективности адъювантной химиотерапии при использовании фторпиримидинов. Однако интерпретировать результаты этих исследований следует с осторожностью. В двух из представленных исследований рандомизация для получения адъювантной химиотерапии проводилась до хирургического лечения, что не позволило части пациентов получить адъювантную химиотерапию или начать лечение вовремя. Лишь 43% больных в исследовании «EORTC» получили запланированную адъювантную химиотерапию в полном объеме и только 58% в исследовании «I-CNR-RT» получили более трех курсов химиотерапии. В исследованиях «PROCTOR-SCRIPT» и «CHRONICLE» рандомизация проводилась после оперативного вмешательства. Несмотря на это лечение реализовано в полном объеме лишь у 74 и 48% больных соответственно.

Отдельные работы посвящены более интенсивному лечению с применением комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина. Например, в исследовании II фазы «ADORE» из Кореи включен 321 больной, прооперированный по поводу местнораспространенного РПК (123 пациент с урT3-4N0 и 198 со стадией урT_{любая}N1-2) [18]. В работе проведено сравнение результатов адъювантной химиотерапии, проводимой в течении 4-х месяцев по схеме FOLFOX-6, и терапии 5-ФУ+лейковорин (схема Мейо). Всем пациентам проведен курс пре-

доперационной химиолучевой терапии и выполненна тотальная мезоректэктомия. В отличие от предыдущих исследований, весь запланированный объем химиотерапии завершили 97% больных в группе FOLFOX и 95% больных, получавших лечение по схеме Мейо. Применение оксалиплатина позволило повысить 3-летнюю ВБП с 63 до 72% ($p=0,047$). При проведении подгруппового анализа показано, что пациенты с III стадией заболевания получили более значимое преимущество от применения оксалиплатина (3-летняя ВБП составила 67 против 57%, $p=0,04$), тогда как при II стадии разница была менее значимой (82 против 71%, $p=0,47$). Полученные результаты указывают на эффективность применения оксалиплатина в послеоперационной терапии РПК.

В исследование III фазы «the German CAO/ARO/AIO-04», в котором также сравнивались схемы FOLFOX и монокимиотерапии фторпиримидинами, включено 1265 пациентов с опухолями cT3-4 или T_{любая}N+, рандомизированных в две группы [26, 27]. Пациенты исследуемой группы получали предоперационную лучевую терапию до СОД 50,4 Гр за 28 фракций на фоне инфузионного введения фторурацила (250 мг/м² в дни 1-й–14-й и 22-й–35-й) и оксалиплатина (50 мг/м² в дни 1-й, 8-й, 22-й и 29-й) с последующим хирургическим лечением и восемью курсами адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX6. Пациенты контрольной группы получали лечение, включившее предоперационную лучевую терапию до СОД 50,4 Гр за 28 фракций на фоне инфузионного введения фторурацила (1000 мг/м² в дни 1-й–5-й и 29-й–33-й), далее хирургическое лечение и 4 курса болюсного введения фторурацила (500 мг/м² в дни 1-й–5-й и 29-й). В результате в группе, получавших оксалиплатин, отмечена более высокая частота полного патоморфологического ответа (17 против 13%, $p=0,031$) и 3-летняя ВБП (75,9 против 71,2%, $p=0,03$). Предоперационные побочные явления 3–4 степени тяжести отмечены у 24% больных в группе, получавших оксалиплатин, и у 20% в группе химиолучевой терапии с применением только фторурацила. Частота побочных явлений 3–4 степени во время послеоперационной химиотерапии в обеих группах не отличалась и составила 36%. В группе, получавших оксалиплатин, подавляющее большинство больных (81%), дошедших до адъювантной химиотерапии, завершили курсовое лечение в полном объеме (с или без редукции доз), в группе, получавших фторурацил в монорежиме, доля таких пациентов достигла 83%. Следует отметить, что при подгрупповом анализе преимущество использования оксалиплатина было более выраженным у пациентов с клинической стадией N0, нежели при N1-2, хотя значимой разницы при оценке подгрупп по уpTNM не отмечено.

Иные результаты получены в исследовании 3-й фазы «PETACC6» [31]. В исследование включено 1094 пациента с верифицированным раком прямой кишки T3-4 и/или N+, рандомизированных в две группы. Больные первой группы получали в течение 5 недель предоперационную химиолучевую терапию с капецитабином и в течение 6 месяцев адъювантную терапию капецитабином (1000 мг/м² 2 раза в сутки в дни 1-й–15-й каждые 3 недели); пациентам второй группы, получавшим аналогичную схему лечения, добавляли оксалиплатин (50 мг/м² еженедельно в течение всего срока проведения лучевой терапии) до и после хирургического лечения. Общая длительность периоперационной терапии в обеих группах была равной. На ежегодной конференции «ASCO 2014» доложено, что добавление оксалиплатина к капецитабину не привело к увеличению 3-летней ВБП (73,9 против 74,5%). Начать адъювантную химиотерапию удалось только у 79% больных первой группы и у 63% второй группы. Весь объем химиотерапии, то есть 6 курсов, завершили 54% больных, получавших оксалиплатин в сравнении с 67% в группе капецитабина. Обозначенные несоответствия могут являться причиной отрицательных результатов исследования, в том числе в подгруппе пациентов с уpT0–4N+.

Проводились и мета-анализы опубликованных исследований. Одним из них является работа A.J. Vreugom и соавт., в котором проанализированы данные 1196 пациентов со II и III стадиями РПК, по результатам оценки уpTNM и R0 резекцией из исследований «EORTC», «I-CNR-RT», «PROCTOR-SCRIPT» и «CHRONICLE» [8]. Мета-анализ показал отсутствие преимущества адъювантной химиотерапии фторурацилом в отношении 5-летней ОВ, а также ВБП или частоте развития отдаленных метастазов. При подгрупповом анализе адъювантная химиотерапия показала преимущества только у пациентов с «высокими» опухолями, локализованными на 10–15 см от зубчатой линии. Более репрезентативный мета-анализ, выполненный F. Petrelli и соавт., включил данные 5457 пациентов из 16 исследований (10 ретроспективных) [25]. Этот мета-анализ показал повышение 5-летней ОВ (HR:0,64, $p=0,006$) и ВБП (HR:0,71, $p=0,0001$) у пациентов, получивших адъювантную химиотерапию на основе фторпиримидинов. В мета-анализе показано более выраженное преимущество от проведенной адъювантной химиотерапии в отношении ОВ у пациентов с опухолевым ответом на проведенную химиолучевую терапию до уpT0–2N0M0, по результатам послеоперационного патоморфологического исследования (в пяти проанализированных исследованиях через 5 лет наблюдения риск смерти уменьшился на 43%).

Подобный эффект регистрировался и в исследовании «EORTC22921» при первичном анализе,

однако, не подтвержден в опубликованном 10-летнем обновленном анализе. Также эффект более значимого влияния адъювантной химиотерапии отмечен в ретроспективных работах. К. Вујко и соавт. опубликовали результаты мета-анализа рандомизированных исследований, изучавших адъювантное лечение местнораспространенного рака прямой кишки [10]. В работу включено 9 исследований, объединивших данные по лечению 2398 пациентов. В первой части работы проанализировано 5 исследований («EORTC», «I-CNR-RT», «PROCTOR-SCRIPT», «QUASAR» и «CHRONICLE»), сравнивавших адъювантную химиотерапию с наблюдением у пациентов, прошедших предоперационную терапию. Анализ показал отсутствие значимого преимущества адъювантной химиотерапии как в отношении ОБ (HR: 0,95, $p=0,49$), так и ВБП (HR: 0,92, $p=0,19$). При подгрупповом анализе пациенты, рандомизированные после хирургического этапа ($n=753$) со стадиями II (ypT3-4N0) или III (ypT0-4N1-2), получили более значимое преимущество от адъювантной химиотерапии по значениям ВБП (HR: 0,79, $p=0,047$); однако в отношении ОБ данного преимущества не выявлено ($p=0,39$). Во второй части анализа оценены результаты 4 рандомизированных исследований, сравнивавших адъювантную химиотерапию в виде комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов против приема фторпиримидинов в монорежиме (CAO/ARO/AIO-04, PETACC6, ADORE, ECOG3201). Данный анализ не выявил значимых преимуществ при применении оксалиплатина в сравнении с фторурацилом (HR: 0,84, $p=0,15$).

Таким образом, в приведенных мета-анализах выявлено некоторое преимущество адъювантной химиотерапии для отдельных подгрупп пациентов, однако какие-либо окончательные выводы относительно данного вопроса не сделаны. Анализируя результаты современных исследований, А. J. Vreugem и соавт. [8, 9] не выявили улучшения результатов лечения при адъювантной химиотерапии фторпиримидинами для опухолей средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. F. Petrelli и соавт. [20] пришли к заключению, что улучшение общей выживаемости отмечаются, но имеющиеся результаты получены в основном за счет включенных в анализ ретроспективных работ. В мета-анализе К. Вујко и соавт. [16] показал преимущество в отношении ВБП только в подгруппе пациентов с РПК II и III стадий по результатам предоперационного лечения (ур).

Химиотерапия после достижения полного опухолевого ответа на проведенную химиолучевую терапию

По мнению пионера концепции «смотри и жди» А. Nabr-Gama, значительная доля пациентов,

проходящих курс предоперационной химиолучевой терапии, может достичь клинически полного опухолевого ответа на проведенное лечение [16]. Определенной проблемой является выявление пациентов, которые достигли полного морфологического опухолевого ответа на терапию, а единственным методом, позволяющим доказать или опровергнуть его наличие, является выполнение радикального оперативного лечения. В этом плане термин «полный клинический ответ» и означает попытку отвести пациентов от «не нужной» операции на основании результатов клинических, эндоскопических и радиологических методов контрольного обследования. Таким пациентам можно отложить оперативное лечение при строгом соблюдении программы наблюдения [14, 16, 17, 33, 38].

Одним из важных моментов, который не нашел пока решения, является необходимость проведения химиотерапии пациентам с инструментальной картиной местнораспространенного рака и/или с поражением региональных лимфатических узлов при достижении полного клинического опухолевого ответа. Изучение данной группы пациентов затрагивают отдельные ретроспективные работы и несколько мета-анализов [4, 5, 11, 15, 19, 21, 23, 34, 35, 40]. Так, в исследованиях ряда авторов [4, 5, 11, 15, 19, 21, 34, 35] сообщается о том, что пациенты не получали последующей химиотерапии в период наблюдения. Только в исследовании М. Maas и соавт. [23] больным с III стадией заболевания на момент первичной диагностики проводилась химиотерапия (оксалиплатин 130 мг/м² в день 1-й и капецитабин 1000 мг/м² 2 раза в сутки с дня 1-го по 14-й и неделя перерыва) на протяжении шести курсов. Ни в одном из исследований химиотерапия в период до первой оценки полноты опухолевого ответа не проводилась.

Одним из последних мета-анализов является работа L. Zorcolo и соавт. [40]. В нее вошли 12 исследований, где оценивались результаты лечения 1913 пациентов, страдающих РПК. В рамках одновременной химиолучевой терапии во всех включенных работах применялся фторурацил. Интервал между химиолучевой терапией и хирургией составлял не менее 6 недель во всех исследованиях, кроме одного, где время ожидания ответа составило 3–4 недели. После химиолучевой терапии полный патоморфологический ответ достигнут у 300 (15,6%) пациентов. В группах полного и неполного ответа пациенты равномерно распределялись по возрасту, полу, размеру и локализации первичной опухоли, а также клинической стадии заболевания. Адъювантная химиотерапия проводилась с применением фторурацила и лейковорина в пяти работах, в одном из исследований использовался только фторурацил. Детали проведения послеоперационной химиотерапии в пяти исследованиях представлены не

были. Средний период наблюдения составил от 23 до 46 месяцев. У пациентов с полным патоморфологическим ответом отмечен более низкий уровень локальных рецидивов (0,7 против 2,6%) и отдаленного прогрессирования (5,3 против 24,1%). ОВ составила 92,9% в группе полного и 73,4% в группе неполного патоморфологического ответа ($p=0,002$), ВБП составила 86,9 против 63,9% ($p=0,002$). С учетом хороших показателей выживаемости и благоприятного прогноза у пациентов с полным патоморфологическим ответом отказ от последующей химиотерапии может являться достаточно безопасной опцией.

Заключение

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют предложить следующий подход в отношении адъювантного лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки.

1. Адъювантная химиотерапия не рекомендуется пациентам с выраженным патоморфологическим (ypT0N0 и ypT1-2N0) или при достижении полного клинического опухолевого ответа на про-

веденную химиолучевую терапию в случае выбора тактики ведения «смотри и жди».

2. Больным с (yp) III стадией заболевания после химиолучевой терапии целесообразно проведение послеоперационной химиолучевой терапии по схеме FOLFOX или XELOX в течение 4 месяцев.

3. Пациентам с (yp) II стадией заболевания после проведенной предоперационной химиолучевой терапии показана двухкомпонентная химиотерапия FOLFOX при наличии одного или нескольких традиционных факторов риска (опухоль T4, низкая дифференцировка, лимфоваскулярная инвазия).

Тем не менее, в отсутствие однозначных данных вопрос адъювантной терапии представляется открытым и требует дальнейшего изучения в хорошо спланированных многоцентровых рандомизированных исследованиях по прямому сравнению адъювантной двухкомпонентной химиотерапии с применением фторпиридинов и оксалиплатина против наблюдения и/или против лечения без оксалиплатина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // *Nature*.- 2012. - Jul 18. - T. 487, N7407. - P. 330-7.
2. Rectal Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017. - Pages p.
3. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Zaninelli M., Clingan P., Bridgewater J., Tabah-Fisch I., de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N Engl J Med*.- 2004. - Jun 03. - T. 350, N23. - P. 2343-51.
4. Araujo R.O., Valadao M., Borges D., Linhares E., de Jesus J.P., Ferreira C.G., Victorino A.P., Vieira F.M., Albagli R. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study // *Eur J Surg Oncol*.- 2015. - Nov. - T. 41, N11. - P. 1456-63.
5. Ayloor Seshadri R., Kondaveeti S.S., Jayanand S.B., John A., Rajendranath R., Arumugam V., Raj Ellusamy H., Sagar T. G. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: can surgery be avoided? // *Hepatogastroenterology*.- 2013. - May. - T. 60, N123. - P. 410-4.
6. Boland P.M., Fakih M. The emerging role of neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer // *J Gastrointest Oncol*.- 2014. - Oct. - T. 5, N5. - P. 362-73.
7. Bosset J.F., Calais G., Mineur L., Maingon P., Stojanovic-Rundic S., Bensadoun R.J., Bardet E., Beny A., Ollier J.C., Bolla M., Marchal D., Van Laethem J.L., Klein V., Giralt J., Clavere P., Glanzmann C., Cellier P., Collette L. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC22921 randomised study // *Lancet Oncol*.- 2014. - Feb. - T. 15, N2. - P. 184-90.
8. Breugom A.J., Swets M., Bosset J.F., Collette L., Sainato A., Cionini L., Glynne-Jones R., Counsell N., Bastiaannet E., van den Broek C.B., Liefers G.J., Putter H., van de Velde C.J. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncol* - 2015. - Feb. - T. 16, N2. - P. 200-7.
9. Breugom A.J., van Gijn W., Muller E.W., Berglund A., van den Broek C.B., Fokstuen T., Gelderblom H., Kapiteijn E., Leer J.W., Marijnen C.A., Martijn H., Meershoek-Klein Kranenburg E., Nagtegaal I.D., Pahlman L., Punt C.J., Putter H., Roodvoets A.G., Rutten H.J., Steup W.H., Glimelius B., van de Velde C.J. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial // *Ann Oncol* - 2015. - Apr. - T. 26, N4. - P. 696-701.
10. Bujko K., Glimelius B., Valentini V., Michalski W., Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin // *Eur J Surg Oncol* - 2015. - Jun. - T. 41, N6. - P. 713-23.
11. Dalton R.S., Velinani R., Osborne M.E., Thomas R., Harries S., Gee A.S., Daniels I.R. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? // *Colorectal Dis*.- 2012. - May. - T. 14, N5. - P. 567-71.
12. Gérard J.P., André T., Bibeau F., Conroy T.,

- Legoux J.L., Portier G.* «Cancer du rectum». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. — Le Comité de pilotage (COPIL) du TNCD, 2016. — Pages p.
13. *Glynne-Jones R., Counsell N., Quirke P., Mortensen N., Maraveyas A., Meadows H.M., Ledermann J., Sebag-Montefiore D.* Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control // *Ann Oncol* — 2014. — Jul. — T. 25, N7. — P. 1356-62.
 14. *Habr-Gama A., Perez R.O.* The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (*Br J Surg* 2012; 99: 993-1001) // *Br J Surg.* — 2012. — Nov. — T. 99, N11. — C. 1601; author reply 1601-2.
 15. *Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., Sabbaga J., Ribeiro U., Jr., Silveira A.H., Jr., Campos F.G., Kiss D.R., Gama-Rodrigues J.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // *Ann Surg* — 2004. — Oct. — T. 240, N4. — P. 711-7; discussion 717-8.
 16. *Habr-Gama A., Sao Juliao G.P., Perez R.O.* Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients // *Hematol Oncol Clin North Am.* — 2015. — Feb. — T. 29, N1. — P. 135-51.
 17. *Hiotis S.P., Weber S.M., Cohen A.M., Minsky B.D., Paty P.B., Guillem J.G., Wagman R., Saltz L.B., Wong W.D.* Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients // *J Am Coll Surg.* — 2002. — Feb. — T. 194, N2. — P. 131-5; discussion 135-6.
 18. *Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P., Kim J.E., Park S.J., Park Y.S., Park J.O., Kim S.Y., Kim T.Y., Kim J.H., Ahn J.B., Lim S.B., Yu C.S., Kim J.C., Yun S.H., Park J.H., Park H.C., Jung K.H., Kim T.W.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial // *Lancet Oncol* — 2014. — Oct. — T. 15, N11. — P. 1245-53.
 19. *Lee S.Y., Kim C.H., Kim Y.J., Kim H.R.* Oncologic Outcomes according to the Treatment Strategy in Radiologic Complete Responders after Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer // *Oncology* — 2015. — T. 89, N6. — P. 311-8.
 20. *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. — Sep. — T. 56, N9. — P. 1093-101.
 21. *Li J., Liu H., Yin J., Liu S., Hu J., Du F., Yuan J., Lv B., Fan J., Leng S., Zhang X.* Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study // *Oncotarget.* — 2015. — Dec 8. — T. 6, N39. — P. 42354-61.
 22. *Lyratzopoulos G., Barbiere J.M., Rachet B., Baum M., Thompson M.R., Coleman M.P.* Changes over time in socioeconomic inequalities in breast and rectal cancer survival in England and Wales during a 32-year period (1973-2004): the potential role of health care // *Ann Oncol.* — 2011. — Jul. — T. 22, N7. — P. 1661-6.
 23. *Maas M., Beets-Tan R. G., Lambregts D.M., Lammering G., Nelemans P.J., Engelen S.M., van Dam R.M., Jansen R.L., Sosef M., Leijten J.W., Hulsewe K.W., Buijsen J., Beets G.L.* Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer // *J Clin Oncol* — 2011. — Dec 10. — T. 29, P. 35. — P. 4633-40.
 24. *Petersen S.H., Harling H., Kirkeby L.T., Wille-Jørgensen P., Mocellin S.* Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure // *Cochrane Database Syst Rev* — 2012. — Mar.14. — N3. — P. CD004078.
 25. *Petrelli F., Coinu A., Lonati V., Barni S.* A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer // *Int J Colorectal Dis.* — 2015. — Apr. — T. 30, N4. — P. 447-57.
 26. *Rodel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Wolff H.A., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Wittekind C., Strobel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.* Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2015. — Aug. — T. 16, N8. — P. 979-89.
 27. *Roedel C., Becker H., Fietkau R., Graeven U., Hohenberger W., Hothorn T., Lang-Welzenbach M., Liersch T., Staib L., Christiansen H., Wittekind C., Sauer R.* Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial // *J Clin Oncol.* — 2011. — Jun 20. — T. 29, N18, suppl. — P. LBA3505.
 28. *Sainato A., Cernusco Luna Nunzia V., Valentini V., De Paoli A., Maurizi E.R., Lupattelli M., Aristei C., Vidali C., Conti M., Galardi A., Ponticelli P., Friso M.L., Iannone T., Osti F.M., Manfredi B., Coppola M., Orlandini C., Cionini L.* No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT) // *Radiother Oncol.* — 2014. — Nov. — T. 113, N2. — P. 223-9.
 29. *Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rodel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C.F., Karstens J.H., Liersch T., Schmidberger H., Raab R.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N Engl J Med.* — 2004. — Oct 21. — T. 351, N17. — P. 1731-40.
 30. *Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.R., Villanueva M.T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rodel C.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years // *J Clin Oncol.* — 2012. — Jun 1. — T. 30, N16. — P. 1926-33.
 31. *Schmoll H.J., Twelves C., Sun W., O'Connell M. J., Cartwright T., McKenna E., Saif M., Lee S., Yothers G., Haller D.* Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* — 2014. — Dec. — T. 15, N13. — P. 1481-92.
 32. *Siegel R., Desantis C., Jemal A.* Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin* — 2014. — Mar-Apr. — T. 64, N2. — P. 104-17.
 33. *Smith F.M., Chang K.H., Sheahan K., Hyland J., O'Connell P.R., Winter D.C.* The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy // *Br J Surg.* — 2012. — Jul. — T. 99, N7. — P. 993-1001.
 34. *Smith J.D., Ruby J.A., Goodman K.A., Saltz L.B., Guillem J.G., Weiser M.R., Temple L.K., Nash G.M., Paty P.B.* Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy // *Ann Surg.* — 2012. — Dec. — T. 256, N6. — P. 965-72.
 35. *Smith R.K., Fry R.D., Mahmoud N.N., Paulson E.C.* Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision // *Int J Colorectal Dis.* — 2015. — Jun. — T. 30, N6. — P. 769-74.

36. Tural D., Selcukbiricik F., Yildiz O., Elcin O., Erdamar S., Guney S., Demireli F., Buyukunal E., Serdengeçti S. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer // *Int J Clin Oncol.* - 2014. - Oct. - T. 19, N5. - P. 889-96.
37. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C.J. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // *Lancet Oncol* - 2011. - Jun. - T. 12, N6. - P. 575-82.
38. West N. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (*Br J Surg* 2012; 99: 993-1001) // *Br J Surg.* - 2012. - Jul. - T. 99, N7. - P. 1001.
39. Wiegering A., Isbert C., Dietz U.A., Kunzmann V., Ackermann S., Kerscher A., Maeder U., Flentje M., Schlegel N., Reibetanz J., Germer C.T., Klein I. Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades // *BMC Cancer.* - 2014. - T. 14. - P. 816.
40. Zorcolo L., Rosman A.S., Restivo A., Pisano M., Nigri G.R., Fancellu A., Melis M. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis // *Ann Surg Oncol* - 2012. - Sep. - T. 19, N9. - C. 2822-32.
41. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2014.- № 23. - С. 1-228. [*Davydov M.I., Aksel E.M.* Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Bulletin of Blokhin Russian oncological scientific center of the Russian Academy of Medical Science. - 2014. - No. 23. - p. 1-228].
42. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2017. - 250 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)* / ed.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Gertsen Moscow oncological research institute, branch of Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation. - 2017. - 250 p.].