

ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРАТКОСРОЧНОЙ (В ТЕЧЕНИЕ МЕНЕЕ 12 НЕДЕЛЬ) КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ПХТ ПОСЛЕ ХЛТ

^{1,2}Н.П.Беляк, ^{1,3}С.И.Кутукова, ²Н.В.Смирнова, ^{1,2}А.В.Андросова, ²Е.А.Мгарь, ²А.А.Варанкина,
²Л.А.Ксанаева, ^{1,2}Р.В.Орлова, ²Ю.В.Пелипась

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Тотальная неоадьювантная терапия (ТНТ) произвела революцию в лечении местнораспространенного рака прямой кишки, убедительные результаты РКИ III фазы оказали значительное влияние на клиническую практику, потенциально устанавливая новый стандарт лечения. Однако сохраняются спорные вопросы и противоречия относительно преимуществ для долгосрочной выживаемости, оптимальной последовательности и сроков для тотальной неоадьювантной терапии. По данным метаанализа, по сравнению с одной только химиолучевой терапией проведение индукционной ХТ и консолидирующей ХТ давало значительное преимущество в улучшении показателя частоты полного ответа опухоли. Следует отметить, что консолидирующая ПХТ была оценена как наиболее эффективная стратегия лечения для достижения полного регресса опухоли, тогда как индукционная ХТ вносила более ценный вклад в отношении результатов 3-летней выживаемости. Однако не было обнаружено существенных различий в отношении ВДП, ОВ, частоты сфинктер-сберегающей хирургии, резекции R0 и послеоперационных осложнений среди 3 стратегий лечения. Под тотальной неоадьювантной терапией рака прямой кишки подразумевается проведение не менее 3 месяцев ХТ, что равносильно 6 курсам по схеме FOLFOX или 4 курсам XELOX до или после лучевой терапии. Предпочтительно проведение консолидирующей ХТ. При этом проведение консолидирующей ХТ не должно служить причиной отсрочки хирургического этапа лечения более 18 недель после завершения ЛТ или ХЛТ. Согласно данным метаанализа 11 исследований, в 2024 г. продолжительность ТНТ значительно различается среди исследовательских центров: от 6 недель терапии только фторпиримидинами до 18 недель с назначением 6 циклов CAPOX или 9 циклов FOLFOX. Стратификация показателя полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) в соответствии со сроком ТНТ (менее 12 недель ТНТ или более 12 недель) показала, что в исследованиях с продолжительностью неоадьювантной лекарственной терапии менее 12 недель не было значительной разницы в показателе pCR между ТНТ и ХЛТ.

Цель. Оценить непосредственные результаты лечения в группе пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, которые в рамках тотальной неоадьювантной терапии получили ≤ 4 циклов консолидирующей ПХТ в режиме XELOX после завершения ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством, и у пациентов, получивших только ХЛТ и хирургическое вмешательство.

Результаты. Нами были проанализированы результаты лечения в СПб ГБУЗ ГКОД 60 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, 30 из них получили ХЛТ с последующей консолидирующей ХТ в режиме XELOX (≤ 4 циклов) — группа ТНТ, 30 получали только предоперационную ХЛТ и хирургическое вмешательство — группа без ТНТ. Все пациенты получили продленный курс дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. Лучевая терапия РОД 1,8–2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. СОД 50–54 Гр на первичную опухоль.

В группе без ТНТ было 18 (60%) мужчин и 12 (40,0%) женщин, в группе ТНТ было 12 (40,0%) мужчин и 18 (60,0%) женщин.

Возраст пациентов в группе ТНТ варьировал от 39 до 77 лет, средний возраст составил $62,6 \pm 8,9$ (95% ДИ 59,0–65,6) года, в группе без ТНТ возраст пациентов был значимо выше ($p=0,0040$, варьировал от 39 до 88 лет, средний возраст составил $69,2 \pm 9,2$ (95% ДИ 65,8–72,7) года.

В группе без ТНТ у 3 (10,0%) пациентов клиническая стадия заболевания до начала лечения была определена как I, у 4 (13,3%) — как IIA, у 3 (10,0%) — как IIIA и как IIIC, у большинства пациентов этой группы — 17 (56,7%) — клиническая стадия была определена как IIIB ($p=0,0004$).

В группе с ТНТ I и IIIA стадия не были зарегистрированы ни у одного пациента. У значимо большего количества пациентов ($p=0,0008$) была клинически определена IIIB стадия заболевания, у 8 (26,7%) — IIIC стадия и у 1 (3,3%) пациента — IIA стадия. Обе группы были сопоставимы по клинической стадии заболевания ($p>0,05$).

При оценке объема оперативного вмешательства как в группе без ТНТ, так и в группе ТНТ установлено, что сфинктеросохраняющее вмешательство выполнено большинству пациентов ($p<0,05$): 22 (73,3%) и 23 (76,7%) соответственно. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки выполнена 8 (26,7%) и 7 (23,3%) пациентам.

При оценке степени лечебного патоморфоза по шкале А.М. Mandardt в обеих группах были получены абсолютно сопоставимые результаты ($p=0,945$). Лечебный патоморфоз, оцениваемый как TRG1, был зарегистрирован в 5 (16,7%) случаях в обеих группах, TRG2 был выявлен у 10 (33,3%) пациентов в группе без ТНТ и у 8 (26,7%) пациентов в группе ТНТ, TRG3 — у 12 (40,0%) пациентов в группе без ТНТ и у 14 (46,7%) пациентов в группе ТНТ, TRG4 — у 3 (10,0%) пациентов в обеих группах, TRG5 не зарегистрирован ни у одного пациента.

Медиана времени от завершения ХЛТ до хирургического лечения в групп без ТНТ составила 13,0 недель [11,0–14,0] и была значимо меньше ($p<0,001$), чем в группе ТНТ, где составляла 21,0 недель [17,0–25,0], что связано с отсутствием дополнительного этапа — консолидирующей ХТ. Медиана количества циклов консолидирующей ХТ составила 3 [3–4].

При оценке послеоперационной стадии заболевания были получены значимые различия, $p=0,010$. Послеоперационная стадия урI значимо чаще регистрировалась в группе без ТНТ — у 14 (46,7%) пациентов, по сравнению с группой ТНТ, где урI стадия была зарегистрирована только у 3 (10,0%) пациентов ($p<0,05$). А в группе ТНТ значимо чаще, чем в группе без ТНТ, послеоперационная стадия соответствовала урIIIB: у 6 (20,0%) и 1 (3,3) пациентов соответственно ($p<0,05$). Остальные послеоперационные стадии одинаково часто регистрировались в обеих группах: стадия ур0 — у 5 (16,7%) пациентов в группе без ТНТ и у 3 (10,0%) пациентов в группе ТНТ, урIIA — у 7 (23,3%) пациентов в группе без ТНТ и у 13 (43,4%) пациентов в группе ТНТ, урIIIA — у 3 (10,0%) пациентов в обеих группах, и урIIIB стадия заболевания была зарегистрирована только у 2 (6,7%) пациентов группы ТНТ.

Выводы. Проведение консолидирующей лекарственной терапии менее 12 недель (менее 4 циклов XELOX) после ХЛТ по сравнению с группой только ХЛТ не увеличивает частоту полного регресса опухоли TRG1, выраженного патоморфологического ответа TRG2, сфинктер-сберегающей хирургии, снижения стадии заболевания. При планировании тотальной неoadъювантной терапии пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки, для воспроизведения полученных в рамках РКИ данных, важно придерживаться рекомендуемых сроков лекарственной терапии (6 курсов по схеме FOLFOX или 4 курса XELOX), что может повысить шансы достижения полного регресса опухоли.