Результаты неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гипофракционирования и классического фракционирования

А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, Ж.М. Мадьяров, В.В. Глебовская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: *Аброр Сулайманович Абдужаппаров md.abror@mail.ru*

Цель исследования *– сравнение эффективности результатов неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки при использовании классического и гипофракционного режима лучевой терапии.*

Материалы и методы. *Работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных местно-распространенным раком прямой кишки (T3C–D, положительный циркулярный край резекции либо T4), которым был проведен пролонгированный курс неоадъювантной химиолучевой терапии с последующим оперативным вмешательством. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) группу (n = 71) составили пациенты, которым в рамках неоадъювантного лечения был выполнен курс химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования (разовая очаговая доза 4 Гр, суммарная очаговая доза 40 Гр, 3 фракции в неделю) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в 2 приема в будние дни. Во 2-ю (контрольную) группу было включено 79 пациентов, которым был проведен курс химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50–58 Гр, 5 фракций в неделю) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в 2 приема в будние дни. В периоперационном периоде наряду с химиолучевой терапией применялась системная химиотерапия по схеме CapOx 4–8 курсов. Основной оцениваемый показатель – лечебный патоморфоз (по Dworak). Дополнительные оцениваемые показатели: степень тяжести ранних лучевых повреждений и гематологической токсичности, частота развития местных рецидивов, отдаленных метастазов, общая и безрецидивная выживаемость.*

Результаты. *В исследование включено 150 пациентов. Общая частота ранней лучевой токсичности III и IV степени тяжести составила 5,6 % в основной группе и 8,9 % в контрольной группе (p = 0,658), из них частота гематологической токсичности – 2,82 и 7,6 % соответственно (p = 0,350), частота токсичности со стороны кожи и смежных органов малого таза – 2,82 и 1,3 % соответственно (p = 0,926). Лечебный патоморфоз III степени в 1-й и 2-й группах достигнут в 22,5 и 19 % случаев соответственно (p = 0,593), лечебный патоморфоз IV степени – в 18,3 и 15,2 % случаев соответственно (p = 0,829). В основной и в группе контроля зарегистрировано 4,2 и 3,8 % рецидивов соответственно (p = 0,954; отношение рисков (ОР) 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–5,22). Медиана времени без прогрессирования в общей выборке составила 39,4 мес. Показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования в основной группе составил 73,2 %, а в группе контроля – 64,6 % (p = 0,353; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,42–1,35), показатель 3-летней общей выживаемости – 84,5 и 82,3 % в основной и контрольной группах соответственно (p = 0,743; ОР 0,87; 95 % ДИ 0,39–1,92).*

Выводы. *Таким образом, режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий стандартному режиму фракционирования дозы в пролонгированном курсе неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки.*

Ключевые слова: *местно-распространенный рак прямой кишки, неоадъювантная химиолучевая терапия, гипофракционный курс, полный лечебный патоморфоз*

Для цитирования: *Абдужаппаров А.С., Ткачев С.И., Алиев В.А. и др. Результаты неоадъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гипофракционирования и классического фракционирования. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):19–27.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-19-27

CC BY

Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Comparative efficiency of hypofractionation and classical fractionation schedules

A.S. Abdujapparov, S.I. Tkachev, V.A. Aliev, D.S. Romanov, J.M. Madyarov. V.V. Glebovskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective*: comparison of the effectiveness of the results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer using classical and hypofractionated schedule of radiation therapy.*

Materials and methods. *This study is based on a retrospective analysis of a database of patients with locally advanced rectal cancer (T3C–D, positive circumferential resection margin or T4) who underwent a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery. The patients were divided into two groups: the first (main) group, 71 patients who received a course of chemoradiotherapy in hypofractionation schedule as part of neoadjuvant treatment (4 Gy × 40 Gy, 3 fractions per week) in combination with chemotherapy with capecitabine 1650 mg/m² in two doses on weekdays. The second group (control group) included 79 patients who treated with long-course chemoradiotherapy in the classic fractionation mode (2 Gy × 50–58 Gy, 5 fractions per week) in combination with chemotherapy with capecitabine 1650 mg/m² in two doses on weekdays. In the preoperative period, along with chemoradiotherapy, 4–8 courses of the systemic chemotherapy in the CapOx mode was used. The primary endpoint of this study was pathological complete response. Secondary endpoints included the severity of early radiation and hematological toxicity, the incidence of local recurrence, distant metastases, overall and disease-free survival.*

Results. *The study included 150 patients. The overall frequency of acute radiation toxicity of grade III–IV was 5.6 % in the main group and 8.9 % in the control group (p = 0.658), from them hematological toxicity – 2.82 % and 7.6 %, respectively (p = 0.350), skin and pelvic organ toxicity – 2.82 % and 1.3 %, respectively (p = 0.926). Complete pathological response of III degree in the groups achieved 22.5 % and 19 %, respectively (p = 0.593), grade IV – 18.3 % and 15.2 %, respectively (p = 0.829). In the main and control groups, 4.2 % and 3.8 % of local recurrence were registered, respectively (p = 0.954; hazard ratio (HR) 1.05; 95 % confidence interval (CI) 0.21–5.22). The median time of disease-free survival was 39.4 months. The three-year disease-free survival in the main group was 73.2 % and in the control group 64.6 %, respectively (p = 0.353; HR 0.79; 95 % CI 0.42–1.35). The three-year overall survival in the main and control groups were 84.5 % and 82.3 %, respectively (p = 0.743; HR 0.87; 95 % CI 0.39–1.92).*

Conclusions. *The hypofractionation schedule can be considered as an alternative and not inferior to the standard dose fractionation regimen in a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.*

Key words: *locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, hypofractionated course, complete pathological response*

For citation: *Abdujapparov A.S., Tkachev S.I., Aliev V.A. et al. Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Comparative efficiency of hypofractionation and classical fractionation schedules. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):19–27. (In Russ.).*

Введение

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network [1] и Ассоциации онкологов России неоадъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующей тотальной мезоректумэктомией в настоящее время рекомендуется в качестве стандарта лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК).

Для лечения больных резектабельным МРРПК II–III стадии рекомендуется также проведение короткого курса дистанционной лучевой терапии (ККДЛТ) с разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр либо пролонгированного курса химиолучевой терапии (ПКХЛТ) с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50,0–50,4 Гр за 25–28 фракций в комбинации с фторпиримидинами с последующим оперативным вмешательством [2].

Хотя ККДЛТ и ПКХЛТ используются более 20 лет, неясно, какой режим предоперационной лучевой терапии обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля и улучшает отдаленные результаты. Два метаанализа [3, 4] показали, что с точки зрения частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций, показателей локального контроля, частоты развития острой токсичности III–IV степени тяжести, частоты выполнения R0-резекций и частоты снижения стадии заболевания ККДЛТ так же эффективен, как и ПКХЛТ, в лечении больных МРРПК. В рандомизированном исследовании L. Kairevičė и соавт. [5], опубликованном в 2017 г., было проведено сравнение 5-летних результатов в группах ПКХЛТ ($n = 72$) и ККДЛТ ($n = 68$). Данное исследование установило, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 67 и 45 % соответственно ($p = 0,013$), а 5-летней общей выживаемости – 79 и 62 % соответственно ($p = 0,015$). Интерпретируя данное исследование, можно сказать, что показатели 5-летней общей выживаемости и локального контроля статистически достоверно лучше в группе ПКХЛТ, чем в группе ККДЛТ. В другом рандомизированном исследовании, Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 [6], также не отмечено различий в показателях 3-летней частоты местного рецидива, которые составили 7,5 % в группе ПКХЛТ и 4,4 % в группе ККДЛТ (отношение рисков (ОР) 3,1; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,1–8,3; $p = 0,24$). Показатель 5-летней общей выживаемости составил 70 % в группе ПКХЛТ и 74 % в группе ККДЛТ ($p = 0,62$).

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения больных МРРПК была предложена новая схема лучевой терапии: гипофракционный курс (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, до СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) неоадъювантной ХЛТ по пролонгированной программе. Гипофракционированный курс по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (1,8–2,0 Гр = 56 Гр). Согласно eLQ линейно-квадратичной модели при вычислении эквивалентной дозы на первичную опухоль для вышеуказанного гипофракционного курса при выборе значения $\alpha/\beta = 3$ Гр она соответствует 56 Гр [7].

Потенциальными преимуществами данного режима являются экономическая эффективность и сокращение нагрузки на отделение лучевой терапии.

Однако эффективность данного режима лечения по сравнению со стандартным ПКХЛТ неизвестна.

Цель настоящего **исследования** – сравнение эффективности результатов неоадъювантной ХЛТ больных МРРПК при использовании классического и гипофракционного режима лучевой терапии.

Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных МРРПК (T3C–D, положительный циркулярный край резекции либо T4), которым в отделениях радиотерапии и проктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2017 г. был проведен ПКХЛТ с последующим оперативным вмешательством. Диагноз МРРПК был установлен на основании клинических, лабораторных и диагностических мероприятий, включавших пальцевое ректальное исследование, компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза и колоноскопию с биопсией для верификации.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) группу ($n = 71$) составили пациенты, которым в рамках неоадъювантного лечения был выполнен курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, до СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м^2 в 2 приема в будние дни. Во 2-ю (контрольную) группу было включено 79 пациентов, которым был проведен курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, до СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 50–58 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м^2 в 2 приема в будние дни.

После проведения оценки клинического эффекта ХЛТ все случаи были повторно обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный циркулярный край резекции или TRG3–5 по Шкале оценки степени регрессии опухоли (Tumor Regression Grade, TRG) при МРТ) пациентам рекомендовалось проведение 2–4 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx.

В качестве периоперационной системной химиотерапии в режиме индукции, консолидации или при сочетании этих режимов допускалось проведение 4–8 курсов по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м^2/сут в 2 приема внутрь в 1–14-й дни; начало очередного курса на 22-й день).

Всем пациентам спустя 8–14 нед после завершения лучевой терапии было выполнено хирургическое вмешательство.

Границы объема лучевой терапии были следующими: верхняя граница на уровне L5 позвонка, нижняя – на 3 см ниже дистального края первичной опухоли. Клинические объемы были следующими: GTVt – весь объем опухоли прямой кишки, GTVn – пораженные регионарные лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, компьютерная томография). Объем лучевого воздействия CTV1 включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы (лимфатические узлы по ходу общих, внутренних и наружных (у пациентов с распространением первичной опухоли на впереди лежащие органы: мочевой пузырь, предстательную железы, матку, влагалище) подвздошных сосудов, а также запирательные). В объем лучевого воздействия CTV2, включающего GTVt с отступом от определяемых по данным МРТ границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см и всю мезоректальную клетчатку, дополнительно был включен отступ 1 см во все стороны от пораженных лимфатических узлов (GTVn). Планируемый объем облучения PTV1 и PTV2 – объемы CTV1 и CTV2 соответственно + отступ 0,9–1,0 см по всем направлениям.

Выбором методики лучевой терапии для пациентов на 1-м этапе (CTV1) была технология VMAT (RapidArc) – объемно-модулированная терапия арками. Технология VMAT показала свое превосходство в достижении более конформного распределения дозы, благодаря которому не превышалась допустимая средняя доза на органы риска по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией (рис. 1). Принципиальной разницы при выборе технологии для лучевой терапии пациентов на 2-м этапе (CTV2) между лучевой терапией с модулированной интенсивностью, VMAT и 3D-конформной лучевой терапией не было.

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили по стандартам RTOG/EORTC v. 4 [8]. С целью оценки гематологической токсичности мы изучали содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до начала лечения, в период его проведения и после окончания лечения.

Для оценки клинического эффекта была использована шкала TRG [9–11]:

- TRG1 – отсутствие МР-признаков наличия опухолевой ткани, возможно тотальное замещение объема опухоли фиброзом;
- TRG2 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, более 50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- TRG3 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, 25–50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- TRG4 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, менее 25 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- TRG5 – отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

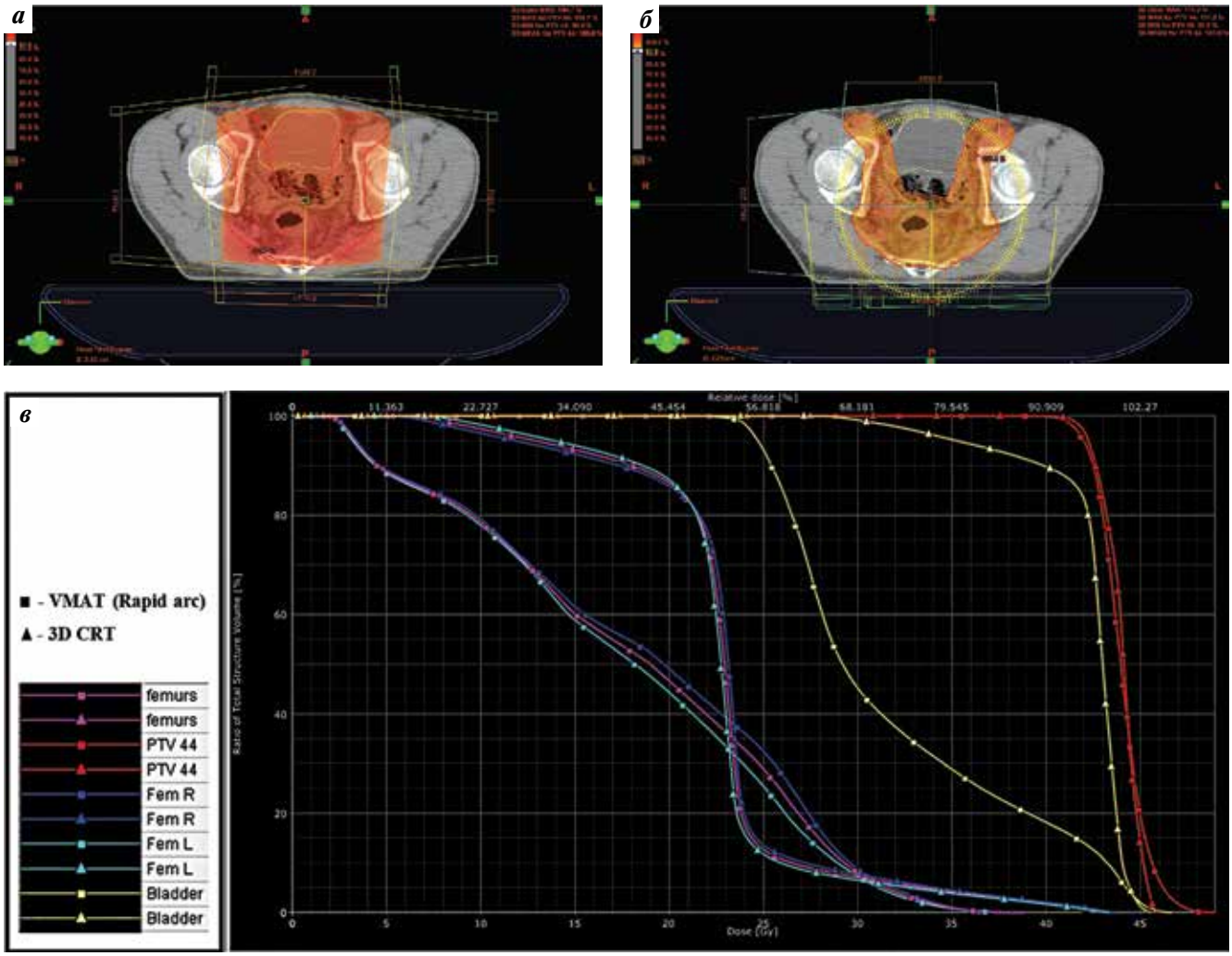

Рис. 1. *Пример дозного распределения лечебных планов пациента Н., 59 лет, с диагнозом рака прямой кишки mrT4N1M0: а – план дозного распределения на структуру PTV1 (структура, к которой были предписаны 44 Гр) с 95 % покрытием по технологии 3D-конформной лучевой терапии; б – план, выполненный с использованием технологии VMAT (Rapid Arc); в – сравнительная гистограмма дозного распределения на все структуры для планов 3D-конформной лучевой терапии и VMAT, где наглядно видно, что при 3D-конформной лучевой терапии средняя доза на мочевой пузырь выше, чем при VMAT, и составляет 42,3 Гр против 31,9 Гр при VMAT*

Fig. 1. *Example of dose distribution in radiotherapy treatment planning for a 59-year-old male patient diagnosed with mrT4N1M0 rectal cancer: a – plan of dose distribution for the PTV1 structure (for which a total dose of 44 Gy is planned) with a 95 % coverage using 3D conformal radiotherapy; б – plan performed using VMAT technology (RapidArc); в – comparative histogram of dose distribution among all structures for 3D conformal radiotherapy and VMAT plans, which demonstrates that 3D conformal radiotherapy ensures a higher mean dose for the bladder than VMAT (42.3 Gy vs 31.9 Gy respectively)*

Для оценки степени лечебного патоморфоза была использована классификация морфологической оценки опухолевого ответа после проведения неоадъювантной ХЛТ у больных раком прямой кишки, предложенная в 1997 г. O. Dworak и соавт. [12].

Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS v. 22 и Microsoft Excel® 2017. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для сравнения групп пациентов по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение групп по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – U-критерий Манна–Уитни. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением *p*.

Результаты

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов, получивших комплексное лечение по поводу МРРПК. Характеристики исследуемых групп больных представлены в табл. 1.

Перед неоадъювантной ХЛТ всем пациентам была выполнена МРТ малого таза, интерпретация полученных результатов представлена в табл. 2 (группы равнозначны, для всех параметров $p > 0{,}05$).

Таблица 1. *Характеристики исследуемых групп пациентов (n = 150)*

Table 1. *Patients' characteristics (n = 150)*

Показатель Parameter	Основная группа (*n* = 71) Experimental group (*n* = 71)	Группа контроля (*n* = 79) Control group (*n* = 79)	*p*
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%):			
мужской male	44 (62,0)	43 (54,43)	0,443
женский female	27 (38,0)	36 (45,57)	
Возраст, *n* (%): Age, *n* (%):			
<40	8 (11,27)	10 (12,66)	
41–50	8 (11,27)	9 (11,40)	
51–60	24 (33,80)	29 (36,70)	
≥61	31 (43,66)	31 (39,24)	0,293
Средний возраст, лет Mean age, years	58,14 (20–79)	58,14 (20–79)	
mrT, *n* (%):			
T3c	12 (16,90)	17 (21,52)	0,475
T3d	6 (8,45)	8 (10,13)	0,944
T4a	34 (47,89)	32 (40,50)	0,364
T4b	19 (26,76)	22 (27,85)	0,882
mrN, *n* (%):			
N0	7 (9,86)	5 (6,33)	0,622
N1	32 (45,07)	20 (25,32)	0,018
N2a	28 (39,44)	34 (43,03)	0,779
N2b	4 (5,63)	20 (25,32)	0,002
Стадия заболевания (клиническая), *n* (%): Disease stage (clinical), *n* (%):			
II	7 (9,86)	5 (6,33)	0,622
IIIB	29 (40,84)	27 (34,17)	0,400
IIIC	35 (49,30)	47 (59,50)	0,211
Локализация опухоли, *n* (%): Tumor location, *n* (%):			
нижнеампулярный отдел lower rectum	29 (40,84)	32 (40,51)	0,967
среднеампулярный отдел middle rectum	37 (52,11)	42 (53,16)	0,898
верхнеампулярный отдел upper rectum	5 (7,04)	5 (6,33)	0,879
Число курсов периоперационной химиотерапии, *n* (%): Number of courses of perioperative chemotherapy, *n* (%):	45 (63,40)	66 (83,50)	0,005
4	16 (35,50)	18 (27,30)	0,353
6	18 (40,00)	22 (33,30)	0,473
8	11 (24,50)	26 (39,40)	0,101

Таблица 2. *Результаты магнитно-резонансной томографии исследуемых 150 пациентов, n (%)*

Table 2. *Results of magnetic resonance imaging of 150 patients examined, n (%)*

Показатель Parameter	Основная группа (*n* = 71) Experimental group (*n* = 71)	Группа контроля (*n* = 79) Control group (*n* = 79)	*p*
Протяженность опухоли, см: Tumor length, cm:			
2–5	23 (32,40)	27 (34,18)	0,818
>5	48 (67,60)	52 (65,82)	
Положительный циркулярный край резекции: Positive circumferential resection margin:	65 (91,55)	73 (92,40)	0,848
за счет самой опухоли due to the tumor itself	50 (70,42)	54 (68,35)	0,784
за счет метастазов пораженного лимфатического узла due to metastases of the affected lymph node	15 (21,13)	19 (24,05)	0,670
Экстрамуральная сосудистая инвазия Extramural vascular invasion	53 (74,65)	57 (72,15)	0,730
Инфильтрация или прорастание в органы и структуры (T4b): Infiltration or invasion into other organs and structures (T4b):			
в мочевой пузырь into the bladder	2 (2,82)	2 (2,53)	0,690
в предстательную железу into the prostate	2 (2,82)	2 (2,53)	0,690
в семенные пузырьки into the seminal vesicles	3 (4,22)	4 (5,06)	0,885
в стенки шейки матки into the cervical walls	2 (2,82)	2 (2,53)	0,690
в стенки влагалища into the vaginal walls	6 (8,45)	6 (7,59)	0,914
в тело матки into the uterus	2 (2,82)	4 (5,06)	0,777
в яичники into the ovaries	2 (2,82)	1 (1,26)	0,926
в леваторы, внутренние и наружные сфинктеры into the levators, internal and external sphincters	9 (12,68)	12 (15,19)	0,836

По завершении комплексного обследования все случаи были обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. Решением консилиума всем пациентам на 1-м этапе было рекомендовано проведение неоадъювантного курса лучевой терапии в комбинации с приемом капецитабина 1650 мг/м^2 в будние дни.

Из 150 пациентов у 111 (74 %) применялась системная химиотерапия в режимах индукции, консолидации или сочетанном (индукционная + консолидирующая). Распределение пациентов в зависимости от режима периоперационной системной химиотерапии представлено в табл. 3.

Таблица 3. *Распределение пациентов в зависимости от типа периоперационной химиотерапии, n = 150*

Table 3. *Patients' distribution by the type of perioperative chemotherapy, n = 150*

Тип химиотерапии Type of chemotherapy	Основная группа, *n* (%) Experimental group, *n* (%)	Группа контроля, *n* (%) Control group, *n* (%)	*p*
Индукционная Induction	11 (24,4)	9 (13,6)	0,146
Консолидирующая Consolidation	23 (51,2)	28 (42,4)	0,409
Сочетанная Combination	11 (24,4)	29 (44,2)	0,036
Всего *Total*	*45 (63,4)*	*66 (83,5)*	*0,005*

Анализ данных из электронной базы ARIA (информационно-управляющая онкологическая система для хранения и редактирования всех данных о пациенте, в том числе изображений) в специальной программе трехмерного дозиметрического планирования Eclipse и архивных материалов отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показал, что у всех пациентов в исследуемых группах клинические объемы (CTV1 и CTV2) принципиально не отличались, дозо-объемные предписания были идентичны и соблюдены в планах облучения.

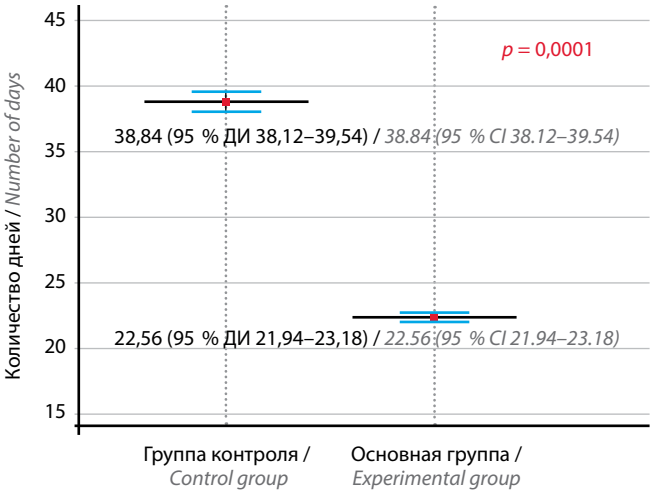

Рис. 2. *Продолжительность пролонгированного курса неоадъювантной химиолучевой терапии в группах. ДИ – доверительный интервал*

Fig. 2. *Duration of a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy in groups. CI – confidence interval*

Продолжительность ПКХЛТ в основной группе составила 22,56 (95 % ДИ 21,94–23,18) календарного дня, в группе контроля – 38,84 (95 % ДИ 38,12–39,54). Таким образом, продолжительность курса ХЛТ в основной группе благодаря гипофракционному режиму удалось сократить в среднем на 2 нед ($p = 0,0001$) (рис. 2).

В табл. 4 предоставлена ранняя гематологическая токсичность ХЛТ.

Таблица 4. *Частота и степень тяжести острой гематологической токсичности после окончания химиолучевой терапии у 150 больных местно-распространенным раком прямой кишки*

Table 4. *Incidence and severity of acute hematological toxicity after the completion of chemoradiotherapy in 150 patients with locally advanced rectal cancer*

Показатель Parameter	Степень тяжести острой гематологической токсичности в основной группе (71 пациент), *n* (%) Grade of acute hematological toxicity in the experimental group (71 patients), *n* (%)				Всего, *n* (%) Total, *n* (%)
	I	II	III	IV	
Анемия Anemia	16 (22,53)	3 (4,22)	0	0	19 (26,76)
Лейкопения Leukopenia	22 (30,98)	5 (7,04)	2 (2,82)	0	29 (40,84)
Нейтропения Neutropenia	23 (32,4)	5 (7,04)	0	0	28 (39,43)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	11 (15,5)	1 (1,41)	0	0	12 (16,9)
	Степень тяжести острой гематологической токсичности в группе контроля (79 пациентов), *n* (%) Grade of acute hematological toxicity in the control group (79 patients), *n* (%)				Всего, *n* (%) Total, *n* (%)
	I	II	III	IV	
Анемия Anemia	19 (24,05)	3 (3,8)	0	0	22 (27,85)
Лейкопения Leukopenia	25 (31,64)	6 (7,6)	3 (3,8)	0	34 (43,03)
Нейтропения Neutropenia	19 (24,05)	5 (6,33)	3 (3,8)	0	27 (34,18)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	13 (16,45)	1 (1,26)	0	0	14 (17,72)

Таблица 5. *Частота и степень ранней лучевой токсичности со стороны кожи и смежных органов малого таза у 150 больных местно-распространенным раком прямой кишки*

Table 5. *Incidence and severity of acute radiation toxicity in the skin and adjacent pelvic organs in 150 patients with locally advanced rectal cancer*

Показатель Parameter	Степень ранней местной токсичности в основной группе (71 пациент), *n* (%) Grade of acute local toxicity in the experimental group (71 patients), *n* (%)				Всего, *n* (%) Total, *n* (%)
	I	II	III	IV	
Проктит Proctitis	26 (36,62)	9 (12,68)	2 (2,82)	0	37 (52,12)
Цистит Cystitis	16 (22,53)	2 (2,82)	0	0	18 (25,35)
Кожные реакции Skin disorders	16 (22,53)	1 (1,41)	0	0	17 (23,94)
Вагинит Vaginitis	2 (2,82)	0	0	0	2 (2,82)
	Степень ранней местной токсичности в группе контроля (79 пациентов), *n* (%) Grade of acute local toxicity in the control group (79 patients), *n* (%)				Всего, *n* (%) Total, *n* (%)
	I	II	III	IV	
Проктит Proctitis	37 (46,83)	10 (12,66)	0	0	47 (59,5)
Цистит Cystitis	16 (20,25)	3 (3,80)	0	0	19 (24,05)
Кожные реакции Skin disorders	20 (25,32)	3 (3,80)	0	0	23 (29,11)
Вагинит Vaginitis	4 (5,06)	1 (1,26)	1 (1,26)	0	6 (7,60)

Нами также были изучены местные реакции со стороны кожи и смежных органов малого таза: прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища (табл. 5).

Общая частота ранней лучевой токсичности III и IV степени тяжести составила 5,6 % в основной группе и 8,9 % в контрольной группе (p = 0,658), из них частота гематологической токсичности – 2,82 и 7,6 % соответственно (p = 0,350), частота токсичности со стороны кожи и смежных органов малого таза – 2,82 и 1,3 % соответственно (p = 0,926).

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем пациентом спустя 7,2 (95 % ДИ 6,7–7,6) нед была проведена контрольная МРТ органов малого таза. Результаты оценки клинического ответа на ХЛТ в группах предоставлены в табл. 6.

Всем пациентам вне зависимости от того, проводилась консолидирующая ХТ или нет, спустя 13,84 (95 % ДИ 13,07–14,61) нед после окончания ПКХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от степени лечебного патоморфоза.

При анализе показателей 3-летней безрецидивной выживаемости в основной группе и группе контроля зарегистрированы 4,2 и 3,8 % рецидивов соответственно (p = 0,954; ОР 1,05; 95 % ДИ 0,21–5,22). Показатель 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования в основной группе составил 73,2 %, в группе контроля – 64,6 % (p = 0,353; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,42–1,35).

Таблица 6. *Степень регресса опухоли у 150 пациентов после химиолучевой терапии, n (%)*

Table 6. *Tumor regression grades in 150 patients after chemoradiotherapy, n (%)*

Степень регресса опухоли (mrTRG) Magnetic resonance tumor regression grade (mrTRG)	Основная группа (*n* = 71) Experimental group (*n* = 71)	Группа контроля (*n* = 79) Control group (*n* = 79)	*p*
TRG1	2 (2,81)	1 (1,27)	0,926
TRG2	22 (30,98)	17 (21,52)	0,187
TRG3	35 (49,30)	42 (53,15)	0,636
TRG4	11 (15,50)	15 (19,00)	0,573
TRG5	1 (1,41)	4 (5,06)	0,430

Показатель 3-летней общей выживаемости в основной группе и в группе контроля составил 84,5 и 82,3 % соответственно (p = 0,743; ОР 0,87; 95 % ДИ 0,39–1,92) (рис. 4).

Обсуждение

В работе приведены результаты ретроспективного анализа противоопухолевой эффективности и токсичности неоадъювантной ХЛТ 150 больных МРРПК, среди которых 79 была проведена лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы, а 71 – в пролонгированном гипофракционном. Нами не были получены статистически значимые различия в показателях частоты развития гематологической

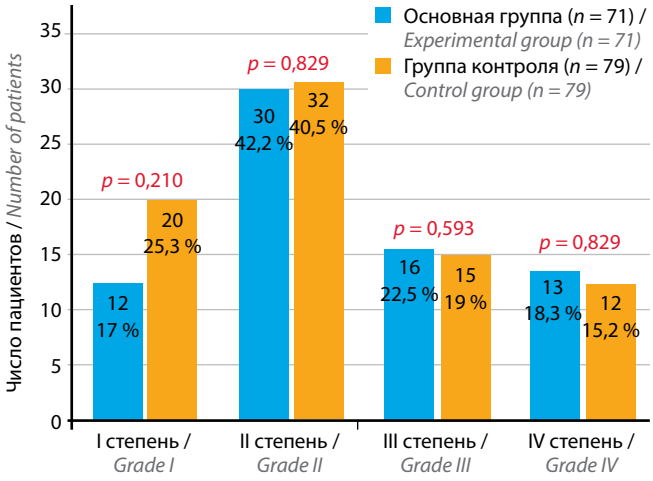

Рис. 3. *Степень лечебного патоморфоза по Dworak после неоадъювантного лечения среди 150 пациентов при патогистологическом исследовании*

Fig. 3. *Grade of therapeutic pathomorphosis evaluated by histological examination (using the Dworak grading system) after neoadjuvant therapy in 150 patients*

и местной токсичности, а также противоопухолевой эффективности, которая была оценена с использованием данных МРТ (по шкале TRG) и гистологического исследования послеоперационного материала (в соответствии с классификацией морфологической оценки ответа опухоли по Dworak).

В нашем исследовании частота развития острой токсичности III и IV степени не различалась в исследуемых группах и составила 5,6 %, что соответствует данным других авторов – 5,8 % в исследовании S.Y. Ngan и соавт. [6].

В рандомизированном исследовании S.U. Lee и соавт. [13] были представлены результаты лечения 231 пациента с МРРПК, прошедшего ПКХЛТ в комбинации с пероральным приемом капецитабина (капецитабин 825 мг/м^2 дважды в день в течение всего периода лучевой терапии) и иринотекана (40 мг/м^2 еженедельно в течение 5 нед подряд). Результаты исследования показали, что частота патоморфологического регресса опухоли III и IV степени после ПКХЛТ составила 28,6 % в группе капецитабина и 37,5 % в группе капецитабина/иринотекана (p = 0,247). Не было выявлено достоверных различий между 2 группами в показателях 3-летнего локального контроля (91,7 % против 92,5 %; p = 0,875), безрецидивной выживаемости (80,8 % против 77,2 %; p = 0,685) и общей выживаемости (88,4 % против 90,4 %; p = 0,723). В нашем исследовании частота лечебного патоморфоза III и IV степени также не различалась в исследуемых группах и составила 40,8 и 34,2 % соответственно (p = 0,400). Нами также не было выявлено различий в показателях 3-летнего локального контроля (95,8 % против 96,2 %; p = 0,954), безрецидивной выживаемости (73,2 % против 64,6 %; p = 0,353) и общей выживаемости (84,5 % против 82,3 %; p = 0,743).

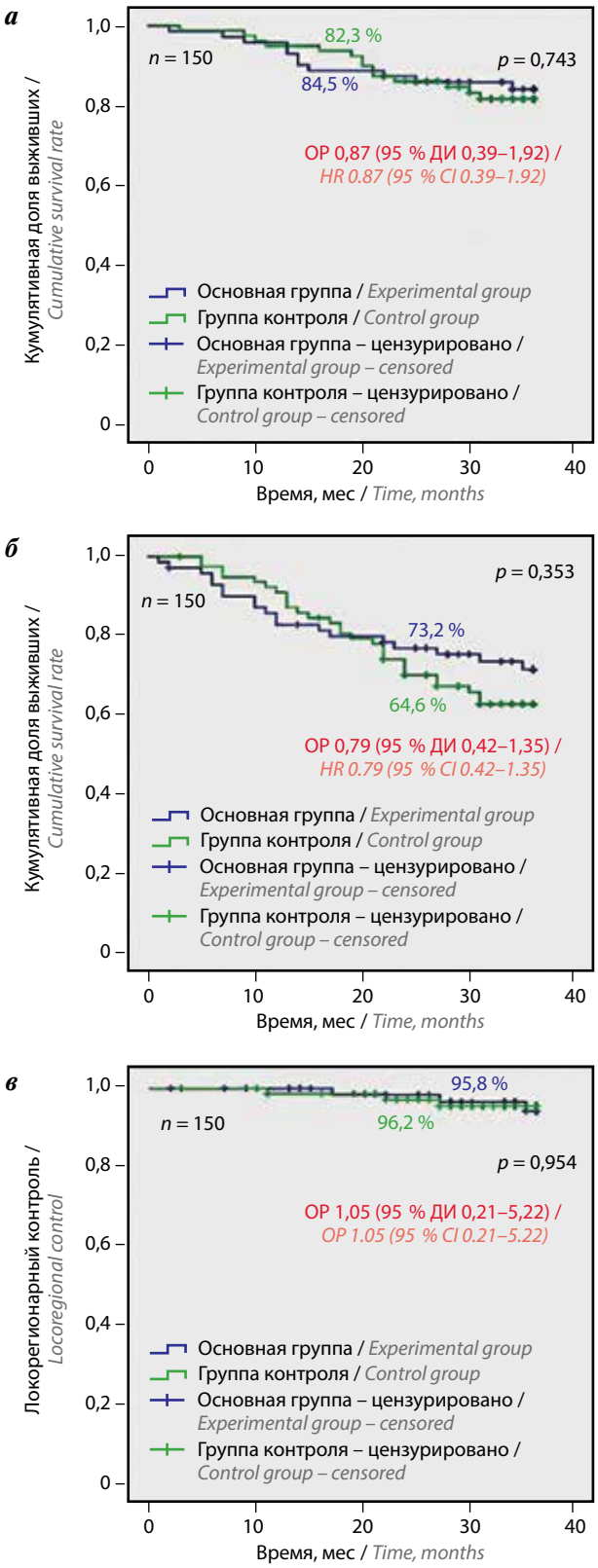

Рис. 4. *Показатели 3-летней общей выживаемости (а), выживаемости без признаков прогрессирования (б) и локорегионарного контроля (в) в зависимости от режима лучевой терапии. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал*

Fig. 4. *Three-year overall survival (a), progression-free survival (б), and locoregional control (в) depending on the regimen of radiotherapy. HR – hazard ratio, CI – confidence interval*

Выводы

Таким образом, нам удалось продемонстрировать эквивалентность рассмотренных режимов ХЛТ, при этом предложенный нами режим ХЛТ с гипофракционированием позволяет достоверно сократить продолжительность лечения, что более удобно для пациента и экономически эффективно.

В нашем исследовании впервые было выполнено сравнение безопасности и эффективности стандартного режима ПКХЛТ и режима с гипофракционированием. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшое число пациентов, что требует дальнейшего набора материала.

У больных МРРПК режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий стандартному режиму фракционирования дозы в ПКХЛТ. Наши данные должны быть подтверждены в рамках рандомизированного клинического исследования, также необходимо изучение частоты развития поздних осложнений лучевой терапии перед внедрением метода в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benson A.B., Venook A.P., Cederquist L. et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(3):370–98. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036.
2. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
3. Zhou Z.R., Liu S.X., Zhang T.S. et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2014;23(4):211–21. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.10.003.
4. Liu S.X., Zhou Z.R., Chen L.X. et al. Short-course versus long-course preoperative radiotherapy plus delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(14):5755–62. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5755.
5. Kairevičė L., Latkauskas T., Tamelis A. et al. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II–III resectable rectal cancer: 5-year survival data of a randomized controlled trial. Medicina (Kaunas) 2017;53(3):150–8. DOI: 10.1016/j.medici.2017.05.006.
6. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
7. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В., Ткачев С.И. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неоадъювантной термохимиолучевой терапии. Онкологическая колопроктология 2014;(3):23–8. [Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V., Tkachev S.I. et al. Comprehensive treatment of patients with rectal cancer using neoadjuvant thermochemoradiotherapy. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2014;(3):23–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28.
8. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;1(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
9. Suarez J., Vera R., Balen E. et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. Colorectal Dis 2008;10(6):563–8.
10. Dhadda A.S., Dickinson P., Zaitoun A.M. et al. Prognostic importance of Mandard tumour regression grade following preoperative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Eur J Cancer 2011;47(8):1138–45.
11. 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(3):752–60.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997;12(1):19–23.
13. Lee S.U., Kim D.Y., Kim S.Y. et al. Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan. Radiat Oncol 2013;8:258. DOI: 10.1186/1748-717X-8-258.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.С. Абдужаппаров / A.S. Abdujapparov: https://orcid.org/0000-0002-8390-5416
С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: https://orcid.org/0000-0001-8965-8172

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.04.2020. **Принята к публикации:** 04.06.2020.
Article submitted: 20.04.2020. **Accepted for publication:** 04.06.2020.