

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-29

УДК: 616.351-006.6-031.61-08:[615.277+615.849.1]

ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Чобей С. М., Куценко А. Ю., Язиков О. С., Бедей Н. В., Павук Ф. М.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (вул. Університетська, 14, м. Ужгород, Україна, 88000)

Відповідальний за листування:
e-mail: fedjapavuk111@gmail.com

Статтю отримано 21 квітня 2022 р.; прийнято до друку 30 травня 2022 р.

Анотація. Тотальна неоад'ювантна терапія - це новий підхід до місцево-поширеного раку прямої кишки, який намагаються провести як системну хіміотерапію, так і неоад'ювантну хіміопроменевою терапію до операції. Однак її ефективність і безпека залишаються суперечливими в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Метою даної статті є аналіз підходів до хіміопроменевої терапії при комплексному лікуванні місцево поширеного раку прямої кишки. Здійснено науковий пошук за період з 2006 по 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією "хіміопроменева терапія раку прямої кишки" (chemoradiotherapy of rectal cancer), "місцево поширений рак прямої кишки" (locally advanced rectal cancer), та комбінацією AND/OR у наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. Незважаючи на те, що ад'ювантна хіміотерапія після неоад'ювантної хіміопроменевої терапії та хірургічного втручання не продемонструвала суттєвої користі в рандомізованих дослідженнях, негайний короткий курс індукційної хіміотерапії може запобігти або викоринити раннє (окулярне) мікрометастатичне ураження та може краще переноситися, ніж післяопераційна терапія. Очікувана більша можливість для проведення повної дози хіміотерапії в передопераційних умовах теоретично може покращити місцевий і системний контроль захворювання, і таким чином підвищити резектабельність раку.

Ключові слова: променева терапія, рак прямої кишки, неоад'ювантна хіміопроменева терапія, локорегіонарні рецидиви.

Вступ

Більшість пацієнтів із раком прямої кишки T1-2N0M0 можна вилікувати хірургічним шляхом. Суперечка про лікування в основному існує в групі середнього ризику. Дані щодо виживаності без рецидиву та локальних рецидивів показали, що рівень виживаності пацієнтів із середнім ризиком має потенціал для подальшого покращення. Оскільки передопераційна променева терапія або одномоментна хіміопроменева терапія можуть зменшити рівень локальних уражень у пацієнтів на II і III стадії, група середнього ризику потребує неоад'ювантної хіміопроменевої терапії. Існують суперечки щодо вибору короткострокової або довгострокової звичайної фракційованої хіміопроменевої терапії. Було показано, що пацієнти з раком прямої кишки середнього та високого ризику отримують користь від традиційної фракціонованої тривалої хіміопроменевої терапії [23]. Сучасні дослідження підтвердили, що як передопераційна короткострокова, так і довгострокова хіміопроменева терапія може сприяти локальному контролю T3 раку прямої кишки.

Система передопераційної оцінки повинна містити принаймні MPT або внутрішньопросвітне ультразвукове дослідження. Незважаючи на те, що порівняльне дослідження передопераційної та післяопераційної терапії, опубліковане в журналі New England Journal of Medicine у 2004 році Німецькою групою дослідження раку прямої кишки, показало, що 18% пацієнтів зі стадією T1-T2N0 були помилково діагностовані як пацієнти високого ризику T3 або N1, ендосонографією [26]. Крім того, невелика частина низькодиференційованого раку прямої кишки може чинити опір неоад'ювантному лікуванню, а пухлина продовжує розвиватися в процесі неоад'ювантного

лікування, таких пацієнтів слід обстежити та оцінити вчасно. За необхідності неоад'ювантне лікування можна замінити хірургічним [9].

Основною суперечкою щодо показань до проведення передопераційної хіміопроменевої терапії є пацієнти з T3N0.

Метою даної статті є аналіз підходів до хіміопроменевої терапії при комплексному лікуванні місцево поширеного раку прямої кишки.

Матеріали та методи

Здійснено науковий пошук за період з 2006 по 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією "хіміопроменева терапія раку прямої кишки" (chemoradiotherapy of rectal cancer), "місцево поширений рак прямої кишки" (locally advanced rectal cancer) та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

Результати. Обговорення

Різні дослідники вивчали взаємозв'язок між місцевим рецидивом і різними клінічними особливостями пацієнтів із T3, включаючи розташування пухлини, з невральною інвазією чи без неї, і відстань від пухлини до заднього проходу. J. Peng et al. (2021) досліджували пацієнтів з T3N0 без невральної інвазії та виявили, що 5-річна частота локальних рецидивів у цих пацієнтів становить лише 7,9% у порівнянні з 22,7% ($p=0,017$) пацієнтів з невральною інвазією [22]. Це свідчить про те, що для цієї частини пацієнтів із T3N0 роль неоад'ювантної хіміопроменевої терапії може бути обмеженою.

Глибина інвазії пухлини в кишкову стінку у пацієнтів з T3N0, пов'язана з прогнозом і вибором лікування, що відображено в дослідженні R. Shin et al. (2021), де він із авторами проаналізував 291 випадок пацієнтів з раком прямої кишки T3 і розділив пацієнтів на 4 підгрупи відповідно до глибини інвазії, T3a, <1 мм; T3b, 1,5 мм; T3c, 5~15 мм; T3d >15 мм. П'ятирічний рівень виживаності без захворювання в цих чотирьох підгрупах становив 86,5%, 74,2%, 58,3% і 29% відповідно ($p < 0,001$) [29].

Дослідження R. Sauer et al. (2012) показало, що незалежно від статусу метастазування лімфатичних вузлів, 5-річна специфічна виживаність пацієнтів з пухлиною T3 та глибиною інфільтрації <5 мм становила 85%, тоді як у пацієнтів з T3 з глибиною інфільтрації пухлини ≥ 5 мм становила 54% [27]. У дослідженні MERCURY Study Group (2007) частота рецидивів у пацієнтів із глибиною інфільтрації пухлини T3 <5 мм і без інвазії в мезоректальний кліренс, без тромбозу судин пухлини та без факторів високого ризику, оцінених за допомогою MPT, становила лише 1,7%, коли вони отримували лише хірургічне втручання. Тому для цієї частини пацієнтів із T3N0 роль неoad'ювантної хіміопроменевої терапії може бути обмеженою [20].

Класифікація підгрупи T3 у даний час проводиться в передопераційній оцінці раку прямої кишки за допомогою MPT, але ще офіційно не включена в критерії визначення стадії TNM. Двома системами класифікації для оцінки глибини інвазії за допомогою MPT є стандарти ESMO та RSNA.

Стандарт ESMO описується як T3a, <1 мм; T3b, 1,5 мм; T3c, 5~15 мм; T3d >15 мм. Стандарт RSNA описується як T3a, <5 мм; T3b, 5-10 мм; T3c, >15 мм.

Стандарт ESMO більш точний, але з підвищеними труднощами вимірювання та з низькою повторюваністю. Але стандарт RSNA має більше значення для клінічного застосування.

Вибір і стратегія неoad'ювантної терапії ґрунтуються на індукованій 10-20% можливості переоцінки або недооцінки, тому питання про те, як вибрати відповідних пацієнтів для неoad'ювантної терапії, є актуальною темою дослідження.

Можливість місцевого рецидиву залежить від локалізації пухлини в прямій кишці. Ризик рецидиву значно знижується, якщо пухлина розташована на відстані понад 10 см від краю анального отвору, навіть якщо пацієнти отримували лише операцію. Таким чином, неoad'ювантне лікування має обмежену роль для цієї частини пацієнтів. Але це потрібно підтвердити масштабними рандомізованими клінічними дослідженнями.

Переваги та вплив IMRT у неoad'ювантній променевої терапії місцево поширеного раку прямої кишки є актуальною темою досліджень. Для неoad'ювантної променевої терапії в частині робіт використовувалася променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMRT) для зменшення, пов'язаної з радіацією, токсичності шляхом зменшення об'єму високої дози опромінення навколишніх нор-

мальних тканин, особливо малих тканин кишечника порівняно зі звичайною променевою терапією або тривимірною конформною променевою терапією (3DCRT) [1].

IMRT дозволяє зосередити більш високі дози опромінення на пухлині, мінімізуючи дозу на навколишні нормальні критичні структури. Порівняно зі звичайним 2D або 3D променевою терапією, IMRT показало подібне цільове охоплення зі зниженою дозою на тонкий кишечник, сечовий міхур, тазові кістки та головки стегнових кісток. Мета-аналіз Hartley розглянув загалом 3157 пацієнтів з раком прямої кишки та виявив, що IMRT може забезпечити потенціал для збільшити дозу лікування з метою покращення відповіді пухлини та зменшити дозу, що доставляється до нормальних структур [15].

Дослідження також порівнювали об'ємно-модульовану аротну терапію (VMAT) і IMRT у пацієнтів з місцево-поширеним раком прямої кишки (МПРПК) під час лікування неoad'ювантної хіміопроменевої терапією. Дослідження G. Wen et al. (2015) показало, що VMRT показало подібне цільове охоплення, як і IMRT, але з кращим збереженням нормальних тканин [31]. Це вказує на те, що VMAT може бути кращим у неoad'ювантній променевої терапії, але для цього потрібні додаткові дослідження та докази.

Вибір схеми одночасної передопераційної хіміопроменевої терапії капецитабін проти 5-ФУ є вибором досліджень у багатьох онкологічних центрах. Багаторазові дослідження I фази одночасної хіміопроменевої терапії довели безпеку капецитабіну в дозах 1600 мг/(м²·д) і 1650 мг/(м²·д) у поєднанні з передопераційною променевою терапією [6]. Дослідження II фази показали, що частота зниження стадії та частота повної патологічної відповіді (9,2%~31%) передопераційного капецитабіну подібні до передопераційного застосування 5-ФУ [21].

У 2009 році NCCN також рекомендував капецитабін як сенситизатор променевої терапії для одночасної передопераційної хіміопроменевої терапії раку прямої кишки [9].

У 2011 році ASCO, NSABP R-04 вперше випадково порівняли ефект капецитабіну та 5-ФУ у передопераційній одномоментній хіміопроменевої терапії раку прямої кишки. Їхні результати довели, що не було істотної різниці в частоті pCR і частоті побічних реакцій третього та четвертого ступенів між капецитабіном і 5-ФУ, що підтвердило те, що капецитабін підходить для передопераційної хіміопроменевої терапії раку прямої кишки [25].

Нещодавно опубліковане клінічне багаточентрове клінічне рандомізоване дослідження не меншої ефективності III фази також підтвердило позицію капецитабіну в ад'ювантній та неoad'ювантній променевої/хіміотерапії місцево-поширеного раку прямої кишки. Їхні результати показали, що не було статистичної різниці між 3-річною безрецидивною виживаністю (БВ) і частотою місцевих рецидивів між капецитабіном і 5-FU. Було припущено, що капецитабін може замінити 5-ФУ як в ад'ювантній, так і в неoad'ювантній хіміотерапії при локально

поширеному раку прямої кишки [16].

Чи буде ефект комбінації оксаліплатину з капецитабіном або 5-ФУ при супутній передопераційній хіміопроменевої терапії місцево поширеного раку прямої кишки кращим, ніж ефект від одноразового застосування капецитабіну або 5-ФУ [17]? Існує 4 проспективних рандомізованих дослідження III фази, присвячених цьому питанню, включаючи STAR-01, ACCORD12/0405, NSABPR-04 і PETACC 6 [2].

Дослідження показали, що комбінація оксаліплатину з капецитабіном або 5-ФУ не змогла збільшити швидкість pCR або швидкість зниження порівняно з одним препаратом, але різко збільшила побічні ефекти третього та четвертого ступенів. ACCORD 12/0405 повідомляє, що не було значної різниці в 3-річному рівні місцевих рецидивів (4% проти 6%), безрецидивному виживанні (74% проти 69%) і загальному рівні виживаності (обидва 88%) між: комбіновані два препарати та один препарат. Тому NCCN рекомендує стандартний препарат передопераційної супутньої хіміопроменевої терапії [13].

Вплив передопераційної хіміопроменевої терапії на вибір хірургічного лікування досліджували A. Nabr-Gama et al. (2014). У роботі встановлено, що 5-річна загальна виживаність (ЗВ) і частота безрецидивної виживаності (ЧБВ) тих пацієнтів, які отримали повну клінічну ремісію (ПКР) за допомогою передопераційної хіміопроменевої терапії, можуть досягати 83% і 92% відповідно, а частота місцевих рецидивів у пацієнтів, які були під спостереженням після ПКР становила 31% [14].

Тому слід бути обережними в стратегії очікування і спостереження та безопераційного лікування пацієнтів із повною клінічною відповіддю (ПКВ) після передопераційної хіміопроменевої терапії.

У ретроспективному аналізі C. Belluco et al. (2011) 139 випадків T3N0~1 пацієнтів з раком прямої кишки не було статистично значущої різниці в загальному рівні виживання між пацієнтами, яким виконали ТМЕ, і пацієнтами, які отримали часткову резекцію, у яких встановили pCR після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії [3]. Докази свідчать про те, що інтенсивність наступного лікування можна зменшити, якщо пацієнти з ПКВ отримали неoad'ювантну хіміопроменевою терапією. Необхідно звернути увагу на відповідну популяцію. Також потрібно оцінювати та розглядати баланс між вищою частотою рецидивів і вищою частотою збереження сфінктера. Крім того, оцінка ефективності неoad'ювантної радіохіміотерапії повинна бути якомога достатньою.

Потрібно максимально підвищити точність оцінювання інтервалу між неoad'ювантною терапією та хірургічним втручанням [10]. Дотепер важко рекомендувати конкретний інтервал між неoad'ювантною терапією та подальшою операцією.

Здійснено проспективний аналіз 397 пацієнтів з місцево поширеним раком прямої кишки, яким була проведена хірургічна резекція через 4~8 тижнів (інтервал) після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії. Автори дослід-

жували різницю між групою А (час інтервалу 4~6 тижнів) і групою В (час інтервалу 6~8 тижнів) [16]. Вони виявили, що ефективність хіміопроменевої терапії групи В не може бути додатково покращена, а частота ускладнень і частота місцевих рецидивів групи В не може бути додатково знижена порівняно з групою А. Таким чином, рекомендовано інтервал у 4-6 тижнів після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії перед операцією.

Існує новий напрямок вивчення передопераційної хіміотерапії, що передбачає послідовну одномоментну хіміопроменевою терапією перед операцією. У цій галузі було проведено кілька клінічних досліджень фази II, які отримали обнадійливі результати, pCR виявлено у 14-36%. Іспанське дослідження порівнювало групу 1 (4 цикли XELOX, неoad'ювантна хіміопроменевою терапією з XELOX, потім хірургічне втручання) і групу 2 (неoad'ювантна хіміопроменевою терапією з XELOX, потім хірургічне втручання, а потім 4 цикли ад'ювантної хіміотерапії XELOX). Результати дослідження дозволили сформувати наступні висновки:

1. індукуюча хіміотерапія та послідовна одночасна неoad'ювантна хіміопроменевою терапією можуть бути реалізовані;
2. передопераційна хіміотерапія переносилася краще, ніж післяопераційна;
3. індукційна хіміотерапія не збільшила токсичність одночасної хіміопроменевої терапії;
4. частота R0 резекції та частота pCR індукційної хіміотерапії з подальшою одночасною хіміопроменевою терапією були такими ж, як і для передопераційної хіміотерапії.

На даний момент в Європі проводиться III фаза дослідження RAPIDO. Рекомендації NCCN рекомендують індукцію хіміотерапії в поєднанні з послідовною синхронною хіміопроменевою терапією як пропозицію 2A ступеня достовірності. Деякі питання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії при місцево поширеному раку прямої кишки потребують подальшого вивчення. Незважаючи на те, що деякі клінічні випробування наразі виявили стандарт неoad'ювантної хіміопроменевої терапії при місцево поширеному раку прямої кишки, все ще є деякі питання, які потребують подальшого вивчення [11]:

1. Чи можна покращити ефект лікування шляхом збільшення дози опромінення, чи ні?
2. У дослідженні ASAR-01 комбінація препаратів, оксаліплатин зменшив внутрішньоочеревинні метастази під час операції, чи може це також збільшити загальну виживаність, чи ні?
3. Як точно розпізнати несприйнятливих пацієнтів, щоб уникнути гіперлікування несприятливих до хіміопроменевої терапії пацієнтів?
4. Необхідність стратифікованого лікування?
5. Чи добре застосовувати один хіміотерапевтичний препарат для пацієнтів з низьким ризиком і комбінований хіміотерапевтичний препарат для пацієнтів з високим ризиком?

Підводячи підсумок, можна сказати, що неоад'ювантна хіміопроменева терапія все ще є стандартним методом лікування місцево поширеного раку прямої кишки. Прийняття більш персоналізованої схеми лікування є тенденцією для пацієнтів із раком прямої кишки середнього ризику; для пацієнтів середнього та високого ризику більш ефективні комбіновані терапевтичні засоби є напрямком майбутнього [32].

Лікування місцево поширеного раку прямої кишки (МППРК) насамперед має на меті забезпечити локальний контроль, збільшити ймовірність збереження сфінктера та збільшити рівень безрецидивного виживання шляхом впливу на загальний об'єм пухлини та мікрометастазування. Довгий курс передопераційної променевої терапії (ПТ), пов'язаної з хіміотерапією на основі фторпіримідину, з наступним хірургічним втручанням через період щонайменше від 6 до 8 тижнів є стандартним лікуванням МППРК, навіть якщо подовжений інтервал щонайменше від 10 до 12 тижнів гарантує кращий результат, що стосується місцевого рецидиву. Інтенсифікація лікування шляхом додавання другого цитотоксичного агента (традиційно оксаліплатину), тим самим підвищуючи стандарти лікування хіміотерапії, не призвела до значного покращення результатів рандомізованих досліджень. І навпаки, суттєвих доказів щодо застосування ад'ювантної хіміотерапії після хіміопроменевої терапії та хірургічного втручання не існує, й інтенсифікація неоад'ювантної терапії за допомогою стандартної дози поліхіміотерапії, доданої перед хіміопроменевою терапією, може допомогти зменшити віддалену неефективність, збільшити консервативні операції та резектабельність первинно неоперабельної пухлини, а також забезпечують більшу прихильність, ніж ад'ювантна хіміотерапія. Враховуючи ці факти, було проведено кілька невеликих досліджень фази II, щоб вивчити тотальну неоад'ювантну терапію (ТНТ) для МППРК [8, 30].

Зокрема, у німецькому дослідженні CAO/ARO/AIO-04 додавання оксаліплатину до стандартної хіміопроменевої терапії на основі 5-фторурацилу (5FU) при зниженні ризику рецидиву на 20% показало, що близько 70% невідач були при оцінюванні віддалених результатів.

У дослідженнях автори виявили високий рівень завершення лікування з частотою рCR приблизно 20%. Інші дослідження вводили повну дозу системної хіміотерапії (наприклад, mFOLFOX6 відразу після хіміопроменевої терапії), отримання показника рCR близько 30% і сфінктерозберігаючі операції та радикальні (R0) резекції у 75 і майже 100% випадків [12].

ТНТ включає різні стратегії, деякі з яких включають повні дози хіміотерапії протягом 3-4 місяців з наступною стандартною хіміопроменевою терапією та хірургічне втручання, а також інші курси лікування, включаючи короткі курси ПТ після хіміотерапії. Крім того, деякі дослідники проводили хіміотерапію безпосередньо перед операцією та після ПТ. Крім того, промоутери ТНТ припускають, що існує перевага більшої відповідності неоад'ю-

вантній хіміотерапії порівняно з її ад'ювантною аналогією. Насправді, у найбільшому дослідженні ад'ювантної терапії МППРК (дослідження EORTC 22921) лише 73% пацієнтів, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, розпочали післяопераційну терапію, і лише 43% отримали 95% запланованої дози 5FU [18].

Крім того, ми провели систематичний огляд і об'єднаний аналіз опублікованих досліджень, у яких застосовувалася стратегія ТНТ для МППРК з основними цілями: рCR, безпека та результат у порівнянні зі стандартною неоад'ювантною хіміопроменевою терапією.

У всіх дослідженнях індукційна або консолідувальна (неоад'ювантна) хіміотерапія базувалася на мультиагентному оксаліплатині. У решті використовували 5FU плюс фолієву кислоту, капецитабін окремо, 5FU плюс мітоміцин С або ецитабін/іринотекан. У 25 дослідженнях пацієнти отримували стандартну неоад'ювантну хіміопроменеву терапію тривалим курсом (приблизно 50 Гр). У 3 дослідженнях було обрано короткий курс ПТ (25 Гр за 5 фракцій). Середній термін спостереження був доступний у 23 дослідженнях і становив від 15 до 72,6 місяців (медіана 43).

Зменшення стадії вузлів і операції R0, зниження стадії вузлів до захворювання pN0 було доступно в 21 статті та коливалося від 30% до 91,6% (медіана 63,5%). Радикальні операції (R0) становили від 71% до 100% (медіана 95%).

Середні об'єднані показники БВ за 1, 2, 3 та 5 років становили 86%, 78%, 67% і 65% відповідно, у той час як відповідні значення для ЗВ становили 93%, 78%, 78,9% і 74%. Кумулятивні середні показники віддалених метастазів і локальних рецидивів становили 21,5% і 6%.

Об'єднані локально-регіонарні рецидиви та віддалені метастази зменшилися приблизно на 30%.

Хоча неоад'ювантна пролонгована хіміопроменева терапія із застосуванням системних фторпіримідинів із подальшим хірургічним втручанням є кращим підходом для МППРК, вона не забезпечила кращого результату з точки зору ЗВ та показників виживаності порівняно з хірургічним втручанням та ад'ювантною хіміопроменевою терапією.

Обґрунтування неоад'ювантного підходу зосереджено навколо можливості зниження стадії неоперабельних пухлин і отримання резекції R0. Однак передопераційний підхід не має доведеної ролі у зниженні віддалених і місцевих рецидивів, як показало 10-річне оновлення CAO/ARO/AIO-94, і довгострокова частота ЗВ становить близько 60% [24, 27].

Тим часом доповнення оксаліплатину до радіосенсибілізуючих схем не продемонструвало жодної користі з точки зору частоти ЗВ, лише зменшили передопераційні метастази та тривалу місцеву неефективність [28]. Так звана ТНТ в передопераційне лікування включає не лише елемент хіміопроменевої терапії, але й кілька місяців лікування. Системна хіміотерапія (наприклад, FOLFOX/CAPOX) є можливою альтернативою тривалому курсу

хіміопроменевої терапії для пацієнтів із поширеним МПРПК, які мають високий ризик потреби резекції з позитивним краєм, для тих, у кого виявлені вузли, а також для тих, у кого пухлина прямої кишки низької локалізації. У цих випадках, фактично, очікувана більша можливість для доставки повної дози хіміотерапії в передопераційних умовах теоретично могла б покращити місцевий і системний контроль захворювання, і таким чином збільшити резектабельність раку. Незважаючи на те, що ад'ювантна хіміотерапія після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та хірургічного втручання не продемонструвала суттєвої користі в рандомізованих дослідженнях, негайний короткий курс індукційної хіміотерапії може запобігти або викоринити раннє (окулярне) мікрометастатичне ураження та може краще переноситися, ніж післяопераційна терапія; очікувана більша можливість для проведення повної дози хіміотерапії в передопераційних умовах теоретично може покращити місцевий і системний контроль захворювання, і таким чином підвищити резектабельність раку [5].

У цьому систематичному огляді ми помітили, що загальний відсоток pCR може бути збільшений при застосуванні ТНТ порівняно з тим, коли хіміотерапія проводиться окремо. Крім того, кількість локальних і віддалених метастазів потенційно менша, і це може зменшити ризик рецидиву та смертності, як спостерігалось в порівняльних серіях. Лікування здається можливим, і майже всі пацієнти завершили ТНТ із помірною токсичністю, що відповідає отриманому лікуванню (діарея, проктит, дерматит і гематологічна токсичність). Середнє зниження стадії вузлів (pN0) становило 63,5%, а середня частота операцій R0 становила 95%.

Незважаючи на те, що pCR не є дійсним сурогатом OS34, поточний метааналіз розрахував середню частоту pCR на 22% (на 39% вище, ніж у стандартних схемах хіміопроменевої терапії, які тут використовуються), що перевищує показник 9%, описаний у CAO/ARO/AIO-04 і ніж 17% показник, отриманий у CAO/ARO/AIO-04 з додаванням оксаліплатину [24].

Пацієнти з pCR мають менше метастазів і кращий результат порівняно з пацієнтами без pCR. В огляді 16 досліджень загалом у 3363 пацієнтів (приблизно 37% з pCR після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та хірургічного втручання), ті, хто пережив pCR, мали на 75% менший ризик віддаленого (8,7%) і локального (0,7%) рецидиву порівняно з тими, хто не мав [4, 7, 19, 33].

Ще одна потенційна перевага спільного проведення поліхіміотерапії та хіміопроменевої терапії полягає в тому, що це дозволяє уникнути або відстрочити хірургічне втручання, коли спостерігається повна клінічна відповідь та/або пацієнт відмовляється від хірургічного втручання.

У сукупному аналізі 22 досліджень із застосуванням вичікувальної стратегії терапія порятунку була можлива у 95% пацієнтів із повторним ростом пухлини (15% від загальної кількості), і не було різниці в частоті загальної життєдіяльності (незважаючи на менший термін без про-

гресування порівняно з для тими, хто отримав операцію після pCR) [16].

Незважаючи на загалом безпечність, нещодавня серія випадків показала, що високий рівень збереження прямої кишки, пов'язаний із підходом "очікуй і подивись", може відбуватися за рахунок зниження показників ЗВ та підвищений ризик віддалених метастазів у тих, у кого спостерігається місцевий рецидив [22].

Крім того, хоча інформація про лікування при рецидиві або тип/місце та кількість віддалених метастазів не була надана у включених дослідженнях, зниження ризику віддалених метастазів і вдосконалення доступних системних і локальних методів лікування є можливими поясненнями загального покращення результатів ТНТ із сукупним 5-річним показником ЗВ 74%. Майбутні рандомізовані контрольовані дослідження, включаючи молекулярні біомаркери, будуть мати вирішальне значення для визначення оптимальних стратегій лікування пацієнтів з цим типом раку [23].

Нарешті, оптимальна послідовність, тип і тривалість індукційної хіміотерапії, а також ідеальний час і дозування ПТ (до чи після індукційної хіміотерапії та короткий курс чи тривалий курс) ще не визначені та повинні впливати з поточних досліджень. Дані цього систематичного огляду та мета-аналізу свідчать про те, що ТНТ був можливим і може бути пов'язаний із >20% відсотком pCR і відмінним результатом для пацієнтів з МПРПК.

Тим не менш, якість джерел була низькою, і на основі цих ретроспективних даних, які в основному були отримані з серії випадків в одній установі та невеликих рандомізованих досліджень, неможливо зробити сильні рекомендації, засновані на доказах.

Проте тривають численні випробування, які з'ясують питання щодо того, чи покращить результат у цій ситуації додавання системної терапії до неoad'ювантної хіміопроменевої терапії. У китайському дослідженні ТНТ ХПТ оцінюється, чи індукційна та консолідуєча хіміотерапія (капецитабін з оксаліплатином) із хіміопроменевою терапією та хірургічним втручанням покращить БВ порівняно з неoad'ювантною хіміопроменевою терапією та хірургічним втручанням (NCT03177382).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналізуючи дані мультицентрових досліджень встановлено, що безпосередні результати лікування пацієнтів із місцево розповсюдженим раком прямої кишки є беззаперечними. Проте застосування тотальної неoad'ювантної терапії не зменшило частоту віддалених метастазів та місцевих рецидивів після комплексного лікування.

Неoad'ювантний етап комплексного лікування пацієнтів на МПРПК потребує подальшого вивчення, вдосконалення та впровадження нових розробок з метою покращення віддалених результатів лікування та терміну виживаності даної когорти пацієнтів.

Список посилань - References

- [1] Arbea, L., Ramos, L. I., Martinez-Monge, R., Moreno, M., & Aristu, J. (2010). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiation oncology*, 5(1), 1-9. DOI: 10.1186/1748-717X-5-17
- [2] Aschele, C., Cionini, L., Lonardi, S., Pinto, C., Cordio, S., Rosati, G., ... & Boni, L. (2011). 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. *Journal of clinical oncology*, 29(20), 2773-2780. DOI: 10.1200/jco.2010.34.4911
- [3] Belluco, C., De Paoli, A., Canzonieri, V., Sigon, R., Fornasari, M., Buonadonna, A., ... & De Marchi, F. (2011). Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies. *Annals of surgical oncology*, 18(13), 3686-3693. DOI: 10.1245/s10434-011-1822-0
- [4] Branko, F. H. R., & Lesmana, T. (2022). C-Reactive Protein (CRP)/Albumin Ratio (CAR) pre-treatment as a predictive factor of radiological response after neoadjuvant chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (LARC) patients at Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. *Bali Medical Journal*, 11(1), 50-55. DOI: 10.15562/bmj.v11i1.3004
- [5] Calvo, F. A., Sole, C. V., Serrano, J., Del Valle, E., Rodriguez, M., Munoz-Calero, A., ... & Alvarez, E. (2014). Preoperative chemoradiation with or without induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil in locally advanced rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190(2), 149-157. DOI: 10.1007/s00066-013-0469-0
- [6] Caravatta, L., Padula, G. D., Picardi, V., Macchia, G., Deodato, F., Massacesi, M., ... & Morganti, A. G. (2011). Concomitant boost radiotherapy and multidrug chemotherapy in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: results of a phase II study. *Acta Oncologica*, 50(8), 1151-1157. DOI: 10.3109/0284186X.2011.582880
- [7] Carvalho, C., & Glynne-Jones, R. (2017). Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *The Lancet Oncology*, 18(6), e354-e363. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30346-7
- [8] Contin, P., Kulu, Y., Bruckner, T., Sturm, M., Welsch, T., M?ller-Stich, B. P., ... & Ulrich, A. (2014). Comparative analysis of late functional outcome following preoperative radiation therapy or chemoradiotherapy and surgery or surgery alone in rectal cancer. *International journal of colorectal disease*, 29(2), 165-175. DOI: 10.1007/s00384-013-1780-z
- [9] Costi, R., Leonardi, F., Zanoni, D., Violi, V., & Roncoroni, L. (2014). Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(24), 7602. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7602
- [10] Desai, S. P., El-Rayes, B. F., Ben-Josef, E., Greenson, J. K., Knol, J. A., Huang, E. H., ... & Zalupski, M. M. (2007). A phase II study of preoperative capecitabine and radiation therapy in patients with rectal cancer. *American journal of clinical oncology*, 30(4), 340-345. DOI: 10.1097/COC.0b013e318033ed63
- [11] Dossa, F., Chesney, T. R., Acuna, S. A., & Baxter, N. N. (2017). A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2(7), 501-513. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2
- [12] Garcia-Aguilar, J., Chow, O. S., Smith, D. D., Marcet, J. E., Cataldo, P. A., Varma, M. G., ... & Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. (2015). Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 16(8), 957-966. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2
- [13] G?rard, J. P., Azria, D., Gourgou-Bourgade, S., Martel-Laffay, I., Hennequin, C., Etienne, P. L., ... & Conroy, T. (2010). Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *Journal of clinical oncology*, 28(10), 1638-1644. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8376
- [14] Habr-Gama, A., Gama-Rodrigues, J., S?o Juli?o, G. P., Proscurshim, I., Sabbagh, C., Lynn, P. B., & Perez, R. O. (2014). Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 88(4), 822-828. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012
- [15] Hartley, A., Ho, K. F., McConkey, C., & Geh, J. I. (2005). Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase III/III trials. *The British journal of radiology*, 78(934), 934-938. DOI: 10.1259/bjr/86650067
- [16] Hofheinz, R. D., Wenz, F., Post, S., Matzdorff, A., Laechelt, S., Hartmann, J. T., ... & Hochhaus, A. (2012). Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 13(6), 579-588. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X
- [17] Jin, J., Li, Y. X., Liu, Y. P., Wang, W. H., Song, Y. W., Li, T., ... & Liu, X. F. (2006). A phase I study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(3), 725-729. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.08.017
- [18] Li, Y., Wang, J., Ma, X., Tan, L., Yan, Y., Xue, C., ... & Ren, J. (2016). A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *International journal of biological sciences*, 12(8), 1022. DOI: 10.7150/ijbs.15438
- [19] Martin, S. T., Heneghan, H. M., & Winter, D. C. (2012). Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.*, 99, 918-928. DOI: 10.1002/bjs.8702
- [20] MERCURY Study Group. (2007). Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology*, 243(1), 132-139. DOI: 10.1148/radiol.2431051825
- [21] Park, I. J., Yu, C. S., Lim, S. B., Yoon, Y. S., Kim, C. W., Kim, T. W., ... & Kim, J. C. (2015). Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(11), 3274. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3274
- [22] Peng, J., Lv, J., & Peng, J. (2021). KRAS mutation is predictive for poor prognosis in rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 36(8), 1781-1790. DOI: 10.1007/s00384-021-03911-z
- [23] Petrelli, F., Trevisan, F., Cabiddu, M., Sgroi, G., Bruschi, L., Rausa, E., ... & Turati, L. (2020). Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Annals of surgery*, 271(3), 440-448. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471
- [24] Rodel, C., Liersch, T., Fietkau, R., Hohenberger, W., Graeven, U., Hothorn, T., ... & German Rectal Cancer Study Group.

- (2012). 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 randomized phase III trial. *Lancet Oncol.*, 13(7), 679-87. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0
- [25] Roh, M. S., Yothers, G. A., O'connell, M. J., Beart, R. W., Pitot, H. C., Shields, A. F., ... & Wolmark, N. (2011). The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 3503-3503. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3503
- [26] Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rodel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., ... & Raab, R. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 351(17), 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694
- [27] Sauer, R., Liersch, T., Merkel, S., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hess, C., ... & Rodel, C. (2012). 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*, 30(16), 1926-1933. DOI: 10.1200/jco.2011.40.1836
- [28] Schou, J. V., Larsen, F. O., Rasch, L., Linnemann, D., Langhoff, J., H?gdall, E., ... & Jensen, B. V. (2012). Induction chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin followed by chemoradiotherapy before total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Annals of oncology*, 23(10), 2627-2633. DOI: 10.1093/annonc/mds056
- [29] Shin, R., Jeong, S. Y., Yoo, H. Y., Park, K. J., Heo, S. C., Kang, G. H., ... & Park, J. G. (2012). Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 55(12), 1220-1228. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31826fea6a
- [30] Sun, Z., Adam, M. A., Kim, J., Shenoi, M., Migaly, J., & Mantyh, C. R. (2016). Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 222(4), 367-374. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.017
- [31] Wen, G., Zhang, J., Chi, F., Chen, L., Huang, S., Niu, S., ... & Zhang, Y. (2015). Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in rectal carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 4(01), 54. DOI: 10.4236/ijmpcero.2015.41008
- [32] Xiao, Z. Y., Wu, W., Eagleton, N., Chen, H. Q., Shao, J., Teng, H., ... & Yao, H. R. (2010). Silencing Fas-associated phosphatase 1 expression enhances efficiency of chemotherapy for colon carcinoma with oxaliplatin. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(1), 112. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.112
- [33] Zheng, J., Feng, X., Hu, W., Wang, J., & Li, Y. (2017). Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine*, 96(13). DOI: 10.1097/MD.00000000000006487

CHEMORADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

Chobey S. M., Kutsenko A. Yu., Yazykov O. S., Bedey N. V., Pavuk F. M.

Annotation. Total neoadjuvant therapy is a new approach to locally advanced rectal cancer that attempts to deliver both systemic chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy before surgery. However, its efficacy and safety remain controversial in randomized controlled trials. The purpose of this article is to analyze approaches to chemoradiation therapy in the complex treatment of locally advanced rectal cancer. A scientific search was carried out for the period from 2006 to 2022. according to the primary search strategy "chemoradiotherapy of rectal cancer", "locally advanced rectal cancer", and the AND/OR combination in the scientific databases MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. Although adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery has not demonstrated significant benefit in randomized trials, immediate short-course induction chemotherapy may prevent or eradicate early (occult) micrometastatic disease and may be better tolerated than postoperative therapy expected greater ability to deliver full-dose chemotherapy preoperatively could theoretically improve local and systemic disease control, and thus increase cancer resectability.

Keywords: radiation therapy, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, locoregional recurrences.
