

В.В. Звірич
А.А. Бурлака
Л.В. Бабак
О.О. Колеснік

Національний інститут раку
МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова:

місцево-поширений рак
прямої кишки, оксалиплатин,
фторпіримідини,
передопераційна хіміопроменева
терапія, ефективність,
токсичність.

АНАЛІЗ БЕЗПОСЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ РЕЖИМУ XELOX ПРИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОМУ ХІМІОПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З МІСЦЕВО- ПОШИРЕНИМ РАКОМ ПРЯМОЇ КИШКИ

Мета: порівняльна оцінка ефективності та клінічної безпеки неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НАХПТ) за використання режиму XELOX або монокіміотерапії препаратами фторпіримідинів у хворих на місцево-поширений рак прямої кишки (МППРК). **Об'єкт і методи:** розпочато проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження в умовах клініки Національного інституту раку. Пацієнтів із клініко-радіологічним діагнозом рандомізували у співвідношенні 1:1. У хворих основної (О) групи ($n = 35$) застосовували променево-терапію (ПТ) сумарною вогнищевою дозою (СВД) 50,4 Гр ($1,8 \text{ Гр} \times 28$) та поліхіміотерапію в режимі XELOX. У хворих групи порівняння (П) ($n = 34$) проводили ПТ СВД 50,4 Гр ($1,8 \text{ Гр} \times 28$) та монокіміотерапію на основі препаратів групи фторпіримідинів. Ефективність НАХПТ визначали за даними МРТ та рівнем лікувального патоморфозу. Прояви токсичності хіміотерапії реєстрували згідно з критеріями СТСАЕ 4.03. Усім хворим були проведені оперативні втручання різних видів. **Результати:** в обох групах досягнуто статистично однакового ($p > 0,05$) високого радикалізму операції, хоча частота R0 резекції була децю вищою у хворих групи О — 33 (97,1%) проти 25 (93,5%) у групі П. R2 резекцій не було. В обох групах найчастіше (58,1–79,4%) відмічали гастроінтестинальні прояви токсичності хіміотерапії (I–II ступеня). У групі О частіше, ніж у групі П, реєстрували токсичність III та IV ступенів (35,3 проти 19,4%): зокрема, анемію — 2 (5,9%) і 1 (2,9%) проти 1 (3,2%) і 1 (3,2%), анорексію — 4 (11,7%) і 0 (0%) проти 3 (9,7%) і 0 (0%), нейротоксичність — 3 (8,8%) і 2 (5,9%) проти 1 (3,2%) і 0 (0%) відповідно, але відмінності не достовірні ($p = 0,151$). **Висновок:** оксалиплатинвісна НАХПТ (режим XELOX) при МППРК є безпечною тактикою за умови проведення селекції хворих в спеціалізованих онкологічних центрах.

Рак прямої кишки (РПК) довгий час вважався радіорезистентною пухлиною. Проте протягом останніх більш як 20 років досягнуто значного прогресу у лікуванні пацієнтів із РПК шляхом застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НАХПТ). Такий підхід дозволяє отримати задовільні результати та регресію первинної пухлини хворих при I–II стадіях захворювання.

Місцево-поширені форми РПК становлять 5–22% випадків та більш ніж у 30% унеможливають виконання сфінктерозберігаючого оперативного втручання [1]. На відміну від локалізованих форм, для місцево-поширеного РПК (МППРК) немає остаточно сформульованого лікувально-діагностичного стандарту, а донедавна — навіть визначеного поняття. Довгий час при лікуванні пацієнтів

із МППРК застосовували тотальну мезоректумектомію (ТМЕ) та НАХПТ (монокіміотерапію на основі фторпіримідинів).

Структурні аналоги піримідину (флуороурацил/капецитабін — ФУ/КАП) вважаються ефективними препаратами вибору в схемах НАХПТ. Оскільки тимідинфосфорилаза (ТФ) є одним з ферментів активації ФУ, то зниження її активності може призводити до уповільнення процесу перетворення ФУ на активні метаболіти. З іншого боку, ТФ є негативним фактором розвитку карцином різної локалізації, високий рівень цього ферменту в пухлині асоційований з поганим прогнозом і зниженням загальної виживаності. Експресія ТФ позитивно корелює зі щільністю мікросудин, розміром пухлини, стадією пухлинного процесу і наявністю метастазів. Зни-

ження активності цього ферменту під впливом ФУ є одним із «корисних» ефектів цього препарату, що використовує високу активність ТФ у пухлині з метою генерування активних протипухлинних метаболітів переважно в межах тканини аденокарциноми [2]. Променева терапія (ПТ) надрегулює ТФ у межах пухлини, чим пояснюється ефективність ФУ/КАП [3]. Оксаліплатин також вважають перспективним засобом для лікування хворих на РПК: взаємодіє із фторпіримідинами; у низці досліджень продемонстрував потенціал в якості радіосенсибілізуючого агента [4]. Безпека та ефективність комбінації КАП (1000 мг/м² двічі на добу, 1–14 днів) та оксаліплатину (130 мг/м² внутрішньовенно, день 1-й) кожні 3 тиж (стандартний режим XELOX) у хворих на МПРПК наразі потребує подальшого вивчення.

Метою нашого дослідження була порівняльна оцінка ефективності та клінічної безпеки НАХПТ за використання режиму XELOX або монохіміотерапії препаратами фторпіримідинів у хворих на МПРПК.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розпочато проведення проспективного рандомізованого одноцентрового дослідження в умовах клініки Національного інституту раку. Пацієнтів із клініко-радіологічним діагнозом МПРПК (відповідно до класифікації AJCC, 7th ed.) рандомізували у співвідношенні 1:1. У хворих основної (О) групи виконували ПТ сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр × 28) та поліхіміотерапію (ПХТ) за режимом XELOX. У хворих групи порівняння (П) проводили ПТ сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр × 28) та монохіміотерапію на основі фторпіримідинів. До групи О увійшло 35 хворих, до групи П — 34. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду, а дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів Декларації Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі).

Ефективність лікування визначали через 6–8 тиж після завершення НАХПТ за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) (шкали RECIST, mrTRG, T₂-DWI, МР-волнометрія). Оцінку лікувального патоморфозу здійснювали за критеріями CAP (College of American Pathologists, 2013).

Протокол хірургічного лікування — стандартні оперативні втручання із виконанням ТМЕ зі збереженням вегетативних тазових нервів. Лімфодисекція включала видалення ≥ 12 регіонарних лімфатичних вузлів. Прояви токсичності хіміотерапії реєстрували згідно з критеріями СТСАЕ 4.03.

Статистичний аналіз даних проводили за пакетом STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA, 2001). Нормальність розподілу змінних перевіряли тестом Шапіро — Вілка. Для порівняння незалежних виборок з ненормальним розподілом використовували тест Манна — Уїтні, а для залежних — Вілкоксона. Категоріальні величини порівнювали, застосовуючи χ²-тест, точний двосторонній критерій Фішера. Нульову гіпотезу щодо рівності змінних відкидали при p < 0,05.

Усього в дослідження було включено 69 хворих із гістологічно встановленим діагнозом аденокарциноми. Всі хворі отримали НАХПТ відповідно до групи рандомізації. В одного хворого групи О (2,9%) та трьох хворих групи П (8,8%) (p = 0,289) діагностовано прогресування пухлини на фоні НАХПТ. Їм було призначено другу лінію хіміотерапії. 65 хворих було прооперовано через 5–8 тиж, у середньому через 6,4 ± 0,1 тиж після НАХПТ, результати їх лікування були включені до статистичного аналізу. Демографічні дані та характеристики пухлин прооперованих хворих наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих на МПРПК			
Показник	Група О, n = 34	Група П, n = 31	p
Вік (роки), M ± m (діапазон)	56,9 ± 1,9 (27–78)	58,7 ± 1,7 (28–79)	0,489
Індекс маси тіла (кг/м ²), M ± m (діапазон)	26,1 ± 0,6 (19,8–33,9)	24,9 ± 0,5 (20,0–29,4)	0,315
Стать, n (%)			
чоловіки	21 (61,8)	16 (51,6)	0,409
жінки	13 (38,2)	15 (48,4)	
Відстань від нижнього краю пухлин до анального сфінктера, n (%)			
< 6 см	16 (47,1)	12 (38,7)	0,497
6–10 см	18 (52,9)	19 (61,3)	
Розміри пухлини (см), M ± m (діапазон)	5,1 (2,3–11,6)	4,2 (2,0–8,5)	0,120
TNM статус до лікування, n (%)			
T3N0	5 (14,7)	6 (19,4)	0,914
T3N+	10 (29,4)	10 (32,3)	
T41N0	13 (38,2)	11 (35,5)	
T4N+	6 (17,6)	4 (12,9)	

У більшості випадків хворим обох груп виконували низьку передню резекцію із превентивною ілеостомією відкритим або лапароскопічним способом (табл. 2). Питома вага різних видів оперативних втручань у групах статистично відрізнялася (p = 0,042). Це сталося за рахунок більшого відсотка виконання у хворих групи О лапароскопічної низької передньої резекції із превентивною ілеостомією — 16 (47,1%) проти 6 (19,4%) у хворих групи П (p = 0,018) та відсутності в групі О операції Гартмана проти 4 (12,9%) операцій в групі П (p = 0,031).

Таблиця 2

Вид оперативного втручання та статус резекції в групах			
Показник	Група О, n (%)	Група П, n (%)	p
Низька передня резекція із превентивною ілеостомією	14 (41,2)	18 (58,1)	> 0,05
Лапароскопічна низька передня резекція із превентивною ілеостомією	16 (47,1)	6 (19,4)	0,018
Задня супралеаторна екзентерація малого таза	1 (2,9)	0 (0)	> 0,05
Червонно-промежинна екстирпація прямої кишки	3 (8,8)	3 (9,7)	> 0,05
Операція Гартмана	0 (0)	4 (12,9)	0,031
Статус резекції:			
R0	33 (97,1)	29 (93,5)	> 0,05
R1	1 (2,9)	2 (6,5)	
R2	0 (0)	0 (0)	

В обох групах досягнуто статистично однакового (p > 0,05) високого радикалізму операції, хоча частота R0 резекції була дещо вищою у хворих групи О — 33 (97,1%) проти 25 (93,5%). R2 резекцій не було.

Хірургічні ускладнення реєстрували впродовж 30 днів з моменту оперативного втручання. Зі статистично однаковою частотою ($p > 0,05$) в обох групах розвинулася інфекція ділянки оперативного втручання: 2 (5,9%) — в групі О та 2 (6,5%) — в групі П. Недостатність швів товстокишкового анастомозу частіше виникала у хворих групи П — 10 (32,3%) проти 5 (14,7%) в групі О, але відмінності не сягали статистичної значущості ($p = 0,093$). Також у хворих групи П дещо частіше відмічалася неспроможність швів кишечника ступеня В та С — 5 (16,1%) проти 2 (5,9%) в групі О ($p = 0,183$) (табл. 3).

Таблиця 3

Хірургічні ускладнення та ступінь регресії пухлини

Показник	Група О, n (%)	Група П, n (%)	p
Інфекція ділянки оперативного втручання	2 (5,9)	2 (6,5)	$> 0,05$
Недостатність швів товстокишкового анастомозу*:			
ступінь А	3 (8,8)	5 (16,1)	0,346
ступінь В	2 (5,9)	4 (12,9)	
ступінь С	0 (0)	1 (3,2)	
Усього	5 (14,7)	10 (32,3)	0,093
Кардіологічні	1 (2,9)	2 (6,5)	$> 0,05$
Інші	3 (8,8)	1 (3,2)	$> 0,05$
Ступінь регресії пухлини**:			
0	1 (2,9)	0 (0)	0,212
1	8 (23,5)	4 (12,9)	
2	18 (52,9)	14 (45,2)	
3	7 (20,6)	13 (41,9)	

*Застосовували шкалу IMAGInE modified grading system for anastomotic leaks adopted from the International Study Group of Rectal Cancer [5].

**Ступінь терапевтичного патоморфозу оцінювали за шкалою Ryan R., et al. [6].

Розподіл за ступенем терапевтичного патоморфозу не мав статистично достовірної відмінності ($p = 0,212$) (див. табл. 3). Також у хворих обох груп за даними клініко-патологічних показників після лі-

кування встановлено зниження Т-ступеня — у групі О у 29 (85,3%) пацієнтів, тоді як в групі П такий ефект був досягнутий у 20 (64,5%) хворих ($p = 0,052$).

Перелік проявів токсичності, зареєстрованих при проведенні НАХПТ, відповідно до шкали CTCAE v5.0 представлено в табл. 4. За частотою наведених проявів токсичності та співвідношенням їх ступенів групи статистично не відрізнялися (усі $p > 0,05$). Водночас треба відмітити, що в групі О другий курс хіміотерапії був скасований у 2 хворих внаслідок неконтрольованої діареї та нейротоксичності IV ступеня. В групі П токсичність IV ступеня (анемія) зареєстрована тільки в 1 хворого, його лікування було відтерміновано на 1 тиждень, застосували консервативні методи терапії. Всі інші хворі обох груп отримали повний курс НАХПТ. Важливо, що не було зареєстровано летальності внаслідок токсичності терапії. Гастроінтестинальні ускладнення I–II ступеня фіксували найчастіше. У групі О частіше, ніж у групі П, реєстрували токсичність III–IV ступеня: 12 (35,3%) проти 6 (19,4%); зокрема анемію — 2 (5,9%) і 1 (2,9%) проти 1 (3,2%) і 1 (3,2%); анорексію — 4 (11,7%) і 0 (0%) проти 3 (9,7%) і 0 (0%) та нейротоксичність — 3 (8,8%) і 2 (5,9%) проти 1 (3,2%) і 0 (0%) відповідно, але відмінності не достовірні ($p = 0,151$).

Оптимальний режим хіміотерапії як складової НАХПТ у хворих на МПРПК залишається актуальним питанням [5]. Як показали дослідження, НАХПТ з використанням ФУ істотно знижує ризик локальних рецидивів, проте у таких пацієнтів завжди залишається високим ризик прогресування хвороби із ураженням віддалених органів — мішеней метастазування РПК [6]. У клінічних дослідженнях по-

Таблиця 4

Прояви токсичності під час проведення НАХПТ

Прояви токсичності	Група О, n (%)			Група П, n (%)		
	I–II	III	IV	I–II	III	IV
Гематологічні:						
лейкопенія	25 (73,5)	–	–	20 (64,5)	–	–
нейтропенія	17 (50,0)	2 (5,9)	–	14 (45,2)	–	–
тромбоцитопенія	6 (17,6)	1 (2,9)	–	5 (16,1)	–	–
анемія	25 (73,5)	2 (5,9)	1 (2,9)	19 (61,3)	1 (3,2)	1 (3,2)
Гастроінтестинальні:						
діарея	23 (67,6)	3 (8,8)	1 (2,9)	18 (58,1)	4 (12,9)	–
нудота/блювання	26 (76,5)	2 (5,9)	1 (2,9)	18 (58,1)	4 (12,9)	–
анорексія	27 (79,4)	4 (11,7)	–	23 (74,2)	3 (9,7)	–
Застуда	1 (2,9)	1 (2,9)	–	2 (6,5)	–	–
Стоматит	4 (11,7)	2 (5,9)	–	2 (6,5)	–	–
Шкірні:						
долонно-підшовний синдром	3 (8,8)	1 (2,9)	–	2 (6,5)	–	–
променеий дерматит	26 (76,5)	6 (17,6)	1 (2,9)	20 (64,5)	2 (6,5)	–
висипання	5 (14,7)	1 (2,9)	–	6 (19,4)	1 (3,2)	–
З боку нирок/генітоуретрального тракту:						
дизурія	1 (2,9)	–	–	–	–	–
часте сечовипускання	–	1 (2,9)	–	1 (3,2)	–	–
підвищення показників креатиніну/сечовини	1 (2,9)	–	–	–	–	–
Функція печінки:						
трансамінази (АЛТ, АСАТ)	3 (8,8)	–	–	–	–	–
гіпербілірубінемія	1 (2,9)	–	–	–	–	–
Нейротоксичність	12 (35,3)	3 (8,8)	2 (5,9)	8 (25,8)	1 (3,2)	–
Втомлюваність	6 (17,6)	1 (2,9)	–	4 (12,9)	2 (6,5)	–
Інфекція/лихоманка	1 (2,9)	–	–	3 (9,7)	–	–

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСАТ – аспартатамінотрансфераза.

казано, що оксаліплатин є потужним модифікатором ПТ, підвищує цитотоксичність і радіочутливість пухлини при лікуванні РПК і стає важливим компонентом у схемах передопераційної хіміотерапії [7, 8].

Тому з метою поліпшення впливу на первинну пухлину, запобігання системному мікрометастазуванню і врешті підвищення виживаності хворих ми додали оксаліплатин до НАХПТ із застосуванням КАП та оцінили ефект такого лікування. Отримані кінцеві результати показали, що комбінація оксаліплатину та КАП (режим XELOX) із ПТ з подальшим хірургічним втручанням є доцільною, однак такий підхід потребує дотримання суворої селекції пацієнтів з урахуванням статусу хворого та маркерів онкологічного прогнозу. Показано, що НАХПТ із застосуванням режиму XELOX з наступним оптимізованим хірургічним лікуванням прямої кишки дозволяє забезпечити радикалізм при органозберігаючих операціях. Очікується аналіз частоти локальних рецидивів, віддаленого метастазування та 3-річної виживаності в досліджуваних групах хворих. Проведений аналіз даних літератури за останні 10 років продемонстрував перевагу оксаліплатинвмісних режимів, зокрема у поліпшенні загальної виживаності хворих на МПРПК [9].

ВИСНОВКИ

1. Оксаліплатинвмісна НАХПТ пацієнтів з МПРПК є безпечною тактикою за умови проведення селекції пацієнтів з урахуванням статусу хворого та маркерів онкологічного прогнозу в спеціалізованих онкологічних центрах.

2. Отримані результати дозволяють вважати такий підхід перспективним, необхідно оцінити віддалені результати лікування (загальну та безрецидивну виживаність пацієнтів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Peng J, Lin J, Zeng Z, *et al.* Addition of oxaliplatin to capecitabine-based preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcome of a phase II study. *Oncol Lett* 2017; **14** (4): 4543–50. doi:10.3892/ol.2017.6764.
2. Singh K, Gupta MK, Seam RK, *et al.* A prospective randomized trial comparing capecitabine-based chemoradiotherapy with 5-FU-based chemoradiotherapy in neoadjuvant setting in locally advanced carcinoma rectum. *Indian J Cancer* 2017; **54** (1): 347–51. doi: 10.4103/ijc.IJC_174_17.
3. Fernández-Martos C, Nogué M, Cejas P, *et al.* The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment: an update. *Drugs* 2012; **72** (8): 1057–73. doi: 10.2165/11633870-000000000-00000.
4. Cividalli A, Ceciarelli F, Livdi E, *et al.* Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **52**: 1092–8.
5. Rahbari N, Weitz J, Hohenberger W, *et al.* Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; **147** (3): 339–51.
6. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, *et al.* Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathol* 2005; **47**: 141–6.
7. Du D, Su Z, Wang D, *et al.* Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; (15): S1533–0028(17)30183–4.

8. Vendrely V, Terlizzi M, Huguet F, *et al.* How to manage a rectal cancer with synchronous liver metastases? A question of strategy. *Cancer Radiother* 2017; **21** (6–7): 539–43. doi: 10.1016/j.canrad.2017.07.021.
9. Zheng J, Feng X, Hu W, *et al.* Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96** (13): e6487.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE XELOX REGIMEN IN PREOPERATIVE CHEMORADIO THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

V.V. Zvirych, A.A. Burlaka, L.V. Babak,
O.O. Kolesnik

National Cancer Institute, MH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Objective: a comparative evaluation of the study of the efficacy and clinical safety of neoadjuvant chemotherapy (NACT) for the use of the XELOX regimen or monotherapy with fluoropyrimidine preparations in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). **Object and methods:** a prospective, randomized, single-centered study was started in the clinic of the National Cancer Institute. Patients with a clinically radiologic diagnosis were randomized to a ratio of 1:1. Patients with the main (O) group (n = 35) performed radiotherapy (RT) with a total focal dose (TFD) of 50.4 Gy (1.8 Gy × 28) and polychemotherapy in XELOX regimen. Patients in the comparison group (C) (n = 34) performed TFD 50.4 Gy (1.8 Gy × 28) and monotherapy based on preparations of fluoropyrimidine groups. The efficacy of NACT was determined by QMRT data and by the level of treatment pathomorphism. The manifestations of chemotherapy toxicity were recorded according to STCAE 4.03 criteria. All patients received surgical interventions of various types. **Results:** both groups achieved statistically identical (p > 0.05) high radicalism of the operation, although the resection frequency R0 was slightly higher in patients with the group O — 33 (97.1%) vs 25 (93.5%) in the group P. R2 resection was not. In both groups, the most common (58.1–79.4%) were gastrointestinal manifestations of chemotherapy toxicity (I–II degrees). In the group O, the toxicity of the III and IV degrees (35.3 vs 19.4%) was recorded more often than in the group P: in particular, anemia was 2 (5.9%) and 1 (2.9%) vs 1 (3.2%) and 1 (3.2%), anorexia — 4 (11.7%) and 0 (0%) vs 3 (9.7%) and 0 (0%), neurotoxicity — 3 (8.8%) and 2 (5.9%) vs 1 (3.2%) and 0 (0%), respectively, but the differences are not reliable (p = 0.151). **Conclusion:** oxaliplatin-containing NACT (XELOX regimen) with LARC is a safe tactic provided patients are selected in specialized oncological centers.

Key Words: locally advanced rectal cancer, oxaliplatin, fluoropyrimidines, preoperative chemoradiotherapy, efficacy, toxicity.

Адреса для листування:

Бурлака А.А.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: nir.burlaka@gmail.com

Одержано: 28.03.2018