

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КОЧКИНА СОФЬЯ ОЛЕГОВНА

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА СРЕДНЕ- И
ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ С
НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Мамедли Заман Заур оглы

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Эпидемиология рака прямой кишки	10
1.2. Факторы прогноза рака прямой кишки.....	10
1.3. Возможности предоперационного стадирования по данным МРТ	18
1.4. Роль лучевой терапии в лечении рака прямой кишки.....	22
1.5. Оценка эффекта комбинированного лечения пациентов.....	25
1.6. Неoadьювантная химиотерапия колоректального рака	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристики больных в контрольной и исследуемой группах лечения	37
2.2. Критерии включения и исключения.....	38
2.3. Сбор информации.....	41
2.4. Методики обследования в клинике	42
2.5. Методы лечения пациентов.....	44
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И КОРОТКОГО КУРСА.....	53
3.1. Характеристика исследуемой и контрольной группы.....	53
3.2. Осложнения предоперационного лечения.....	56
3.3. Результаты хирургического лечения.....	59
3.4. Соблюдение режима послеоперационного лечения.....	62
3.5. Отдалённые результаты лечения рака прямой кишки у пациентов группы «промежуточного» риска.....	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	86

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень её разработанности

Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, занимает четвертое место в России и третье место в мире в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки [2].

Изучение биологии роста опухоли, дистального, латерального, интра- и экстрамурального распространения позволило выявить некоторые причины возникновения рецидивов опухоли после хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки. Идентификация факторов неблагоприятного прогноза, таких как глубина инвазии опухоли, низкая степень дифференцировки, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, наличие опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке, экстрамуральной и периневральной сосудистой инвазии определило роль и место неoadъювантного лечения, позволяющего уменьшить частоту прогрессирования заболевания при резектабельном раке прямой кишки и, даже, увеличить частоту сфинктеросохраняющих операций [1] за счет достижения регрессии опухоли [23; 30; 49; 81; 107; 122].

Для рака прямой кишки среднеампулярного и верхнеампулярного отделов с неблагоприятными факторами прогноза, стандартом лечения является комбинированный метод – химиолучевая терапия (ХЛТ) с разной суммарной (СД) и разовой дозами (РД) [6; 45]. Несмотря на значительное снижение локальных рецидивов при применении лучевой терапии (2,4% против 8,2% без применения лучевой терапии) ($p < 0,001$), такая стратегия не увеличивает общую выживаемость [63; 98]. ХЛТ может приводить к развитию ряда хронических лучевых реакций; у пациентов, получивших такое лечение, выше частота повторных операций, стойких нарушений работы мочеполовой системы: недержание мочи, нарушения сексуальной функции, после низких резекций прямой кишки, выше частота развития радиоиндуцированных метакронных злокачественных новообразований (ЗНО) [4; 67].

Также, при отсутствии вовлечения границ резекции по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (МРТ ОМТ) в условиях высокого качества мезоректумэктомии (ТМЭ) при опухолях средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, возможно выполнение хирургического вмешательства без неоадьювантного лечения [47; 89]. В тоже время риск развития диссеминации опухолевого процесса сохраняется, что зачастую требует использования мер системной профилактики прогрессирования – химиотерапевтического лечения [49].

В связи с этим необходимость проведения неоадьювантного лечения не вызывает сомнений, однако, рассматривается вопрос о возможной замене ХЛТ на химиотерапевтическое лечение.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) – достаточно новый подход в лечении колоректального рака. Применение неоадьювантной химиотерапии без химиолучевой терапии не входит в отечественные и международные рекомендации из-за недостатка данных об эффективности локорегионарного контроля в условиях отсутствия лучевой терапии (ЛТ). Однако, при правильной селекции пациентов, риск локорегионарных рецидивов возможно минимизировать [5; 112]. Проведение неоадьювантной полихимиотерапии представляется перспективным с точки зрения показателей отдаленных результатов лечения, сопоставимых с общепринятыми методами, повышения приверженности к лечению и невысокой частотой стойких побочных эффектов лечения, в сравнении с лучевой терапией [59; 83; 116].

Таким образом, проведение неоадьювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза и отрицательным циркулярным краем резекции является перспективным методом лечения, требующим дальнейшего изучения [4].

Цель исследования

Изучить безопасность и эффективность применения неоадьювантной химиотерапии у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного

отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки – показатели 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и 3-летней общей выживаемости (ОВ).

2. Оценить приверженность химиотерапии (процент пациентов, получающих 4 и более курсов адьювантного лечения).

3. Оценить частоту полных патоморфологических ответов по шкале Dworak. Оценить влияние степени лечебного патоморфоза на показатели 3-летней общей и 3-летней безрецидивной выживаемости.

4. Изучить дополнительные факторы, влияющие на 3-летнюю общую и 3-летнюю безрецидивную выживаемость.

5. Оценить частоту послеоперационных осложнений (по шкале Clavien – Dindo) у пациентов, получавших неоадьювантное лечение.

Научная новизна

Впервые в отечественной научной литературе на репрезентативной выборке будут изучены непосредственные и отдалённые результаты использования неоадьювантной полихимиотерапии в режиме CapOx у больных операбельным раком среднеампулярного и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты позволяют оптимизировать комбинированное лечение за счет отказа от проведения ЛТ у больных операбельным раком среднеампулярного и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза, учитывая данные предоперационной диагностики. Отказ от ЛТ позволяет повысить качество жизни пациентов и способствовать их скорейшей трудовой и социальной реабилитации. Результаты

исследования позволяют сделать вывод о безопасности проведения неоадьювантной химиотерапии без лучевой терапии. НАХТ помогает избежать возможных побочных действий и поздних осложнений ЛТ, а также провести раннюю профилактику метастазирования на системном уровне.

Методология и методы исследования

Исходя из гипотезы для демонстрации отсутствия различий в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости относительно 84% по данным международных исследований [28; 99] и планируемых показателях 90% в планируемой работе и границах равнозначности 5% с достоверностью 0,05 и мощностью (В) 0,2 в исследуемую группу нужно включить 115 пациентов.

С целью получения достоверных данных, в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование случай–контроль. В исследование были включены больные с подтвержденным морфологически раком прямой кишки верхнеампулярного отдела cT3-4aN1-2M0, T4aN0-2M0 и среднеампулярного отдела cT2-T3bN1-2M0 в период с 2005 по 2020 год. Настоящее исследование является одноцентровым. Первичной конечной точкой являлась 3-летняя безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки включали 3-летнюю общую выживаемость, частоту прогрессирования заболевания, токсичность (СТСАЕ v.4.0), послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo) и комплаентность пациента.

Для статистической обработки все данные о пациентах, проведенном лечении и результатах лечения были собраны с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц. Статистический анализ полученных результатов проводился при использовании пакета программ «SPSS for Windows» с помощью статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Неoadъювантная полихимиотерапия без лучевой терапии является безопасным методом лечения для больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, помогает избежать осложнений лучевой терапии.

2. Отдаленные результаты и частота прогрессирования после использования неoadъювантной химиотерапии у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки без лучевой терапии подтверждают эффективность НАХТ.

3. Предоперационная МРТ малого таза играет определяющую роль в стадировании и селекции пациентов с отрицательным циркулярным краем резекции операбельного рака средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки для проведения неoadъювантной полихимиотерапии без лучевой терапии. Окончательная оценка МРТ после проведенной неoadъювантной полихимиотерапии определяет тактику дальнейшего лечения: в случае регрессии или стабилизации – хирургическое лечение, в случае прогрессирования – ХЛТ с последующим хирургическим лечением.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 13 января 2023 года.

Материалы доложены на XI Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 23–25 апреля 2020 г.); на международном конгрессе: 9th European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress (постерный доклад – Португалия, Лиссабон, март 2019 г.).

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования представлены в 3 печатных работах, которые опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 125 источников литературы. Диссертационная работа содержит 17 рисунков и 13 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака прямой кишки

Рак прямой кишки (РПК) представляет собой важную проблему современной онкологии и за последние годы по частоте возникновения занимает лидирующие позиции наряду с другими злокачественными новообразованиями: раком кожи, молочной железы, легкого, желудка, ободочной кишки. В 2020 году в России зарегистрировано 28 413 новых случаев рака прямой кишки. В 2020 году в структуре общей онкологической заболеваемости рак прямой кишки составил 5,1% от общего количества онкологических заболеваний: 6-е место среди мужчин (5,7%) и 6-е место среди женщин (4,6%). В возрасте 30 – 59 лет злокачественные новообразования прямой кишки составили 4,3%, у лиц пожилого возраста – 60 лет и старше – 5,5% [2].

1.2. Факторы прогноза рака прямой кишки

Согласно текущим клиническим рекомендациям, лечение рака прямой кишки основано на точном определении начальной стадии заболевания [6; 14]. Наилучшим методом, позволяющим идентифицировать анатомию малого таза и характеристики опухоли, в том числе факторы неблагоприятного прогноза рака прямой кишки (дистальную границу опухоли, глубину инвазии, вовлечение циркулярной границы резекции, возможную экстрамуральную (лимфоваскулярную) сосудистую инвазию, наличие метастатического поражения лимфоузлов регионарной зоны и т.д.) на дооперационном этапе является МРТ [1; 112]. Для каждой категории риска требуется определенный тип лечения, например, для раннего рака сT1N0 низкой степени злокачественности это местное иссечение, на более поздних стадиях с вовлечением мышечного слоя – хирургическое вмешательство в объеме тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) [53].

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, показаниями для проведения предоперационной лучевой или химиолучевой терапии являются: глубина инвазии опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов, наличие опухолевых депозитов, экстрамуральной

сосудистой инвазии, положительного циркулярного края резекции по данным МРТ органов малого таза [1; 6; 14; 45].

Несмотря на изученность значимых факторов риска метастазирования, таких как лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ), гистологическая грация инвазивного фронта опухоли (tumor budding) и т. д., их определение на дооперационном этапе либо невозможно, либо имеет низкую точность [105]. В связи с этим, мы вынуждены ориентироваться только на самые простые параметры: N+ и границу циркулярного края резекции.

Пациентам с наличием факторов риска для опухолей средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки требуется предоперационное лечение, которое включает в себя либо курс лучевой терапии РД 5 Гр до СД 25 Гр, либо традиционную химиолучевую терапию с использованием фторпиримидинов с последующей ТМЭ [6; 45]. Точное стадирование до начала лечения с определением стадии заболевания и неблагоприятных прогностических факторов с изучением анатомии каждого пациента позволяет планировать объем хирургического вмешательства и, если требуется, неоадьювантное лечение [1]. Своевременное начало химиотерапевтического лечения играет важную роль в лечении больных с высоким риском метастазирования [116].

Общепринятыми факторами риска диссеминации рака прямой кишки являются: лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли, высокий исходный уровень РЭА в плазме крови, поражение регионарных лимфатических узлов, формирование микроотсевов по линии роста опухоли, а также гистологическая грация инвазивного фронта опухоли (tumor budding) [30; 49; 81; 122].

Также наличие поражения регионарных лимфатических узлов повышает риск развития локорегионарных и системных рецидивов рака прямой кишки. Пациенты с N+ имеют значительно худший прогноз 3-летней безрецидивной выживаемости (69,9% против 87,2%, $p < 0,01$) [49]. Депозиты опухолевых клеток в мезоректуме имеют схожее прогностическое влияние и приравниваются к пораженным лимфатическим узлам [107].

Одним из важных прогностических факторов в результатах хирургического лечения рака прямой кишки является статус циркулярного края резекции (CRM). Это ключевой фактор при определении необходимости предоперационного лечения, поскольку является одним из факторов, увеличивающих риск развития локального рецидива [94]. В проспективном исследовании 1994г., опубликованном в журнале *Lancet* была подтверждена прямая связь между положительным циркулярным краем резекции и частотой развития местных рецидивов, что отражалось на показателях общей и безрецидивной выживаемости [10]. Циркулярный край резекции по данным МРТ малого таза был впервые рассмотрен в статье Bissett и соавт. в 1999 г., авторами было описано, что мезоректальная фасция охватывает весь мезоректум ниже уровня тазовой брюшины практически до мышц леваторов и данное явление возможно четко отследить на срезах МРТ [1; 16]. В европейском исследовании MERCURY у 349 включенных в анализ пациентов точно идентифицирован циркулярный край резекции при предоперационной МРТ оценке. После проведенного хирургического вмешательства в объёме тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) у 327 (94%) пациентов были определены отрицательные циркулярные края резекции по данным послеоперационного морфологического исследования [47].

Местнораспространенный характер опухоли с распространением на окружающую мезоректальную клетчатку и собственную фасцию прямой кишки может стать причиной нерадикального хирургического вмешательства за счёт наличия микроскопических резидуальных опухолевых очагов в тканях полости малого таза [8], что говорит о важности предоперационного планирования слоя диссекции и необходимости «макропрепарат-ориентированной» хирургии для достижения удовлетворительных онкологических результатов [1; 45]. Исходя из классификации UICC, положительным край резекции считается (R1) при прохождении его непосредственно по опухоли (расстояние – 0 мм). Однако, по некоторым литературным данным, CRM считается положительным, если данное расстояние ≤ 1 мм [41], а у отдельных авторов, ссылаясь на личные данные о риске развития местных рецидивов, это расстояние представляет ≤ 2 мм [8; 81]. В

случаях, когда выявляется опухолевый рост по краю резекции (0 мм), прогноз является наименее благоприятным [15; 81]. Поражённость CRM является важным независимым прогностическим фактором, ухудшающим 5-летнюю общую выживаемость до 49% против 63,5% (отношение рисков [ОР] 1,67; 95%-й ДИ 1,57–1,76), чем отрицательный CRM > 1 мм на 74,1% ($p < 0,001$), даже в условиях качественно выполненной тотальной мезоректумэктомии [88].

Экстрамуральная сосудистая инвазия (mr-EMVI) – комплексное понятие, которое включает лимфатическую, венозную и периневральную инвазии. Экстрамуральная инвазия является прогностически неблагоприятным фактором риска развития локорегионарных рецидивов и метастазирования колоректального рака (КРР) [30]. В метаанализе 2017 г. у пациентов с наличием mrEMVI чаще встречались метастазы по сравнению с mrEMVI-отрицательными опухолями (отношение шансов (ОШ) = 5,68; 95%-й ДИ 3,75–8,61; $p < 0,001$). У пациентов, которые были mrEMVI-положительными, метастазы развивались чаще во время последующего наблюдения (ОШ = 3,91; 95%-й ДИ 2,6–5,86; $p < 0,001$) [106].

В исследовании Gu С. и соавт. MR-EMVI был единственным независимым прогностическим фактором, который коррелировал с 3-летней безрецидивной выживаемостью (БРВ) ($p = 0,01$). Анализ выживаемости показал, что у пациентов с наличием по данным МРТ признаков экстрамуральной сосудистой инвазии, распространением опухоли за пределы мезоректальной фасции > 4 мм и N+ прогноз в 3-летней БРВ был худшим (ОР 3,557; 95%-й ДИ 2,028–13,32; $p < 0,01$; ОР 3,744; 95%-й ДИ 1,165–5,992; $p = 0,002$; ОР 2,946; 95%-й ДИ 1,386–6,699; $p < 0,01$) [49].

В работе Sun Y. и соавт. наличие признаков экстрамуральной сосудистой инвазии mr-EMVI (ОР 5,727; 95%-й ДИ 1,286–25,594; $p = 0,022$) при раке прямой кишки, локализованном в нижеампулярном отделе (ОР 3,137; 95%-й ДИ 1,127–8,729; $p = 0,029$), служило прогностическим фактором, связанным с снижением уровня БРВ [109]. В проспективном исследовании М. Chand и соавт. с участием 478 пациентов: 233 пациента с II стадией; 245 с III стадией распространённость EMVI+ составила 34,9%; 57 пациентов с II стадией (24,5%) и 110 пациентов с III стадией (44,9%). При многофакторном анализе только статус EMVI+ был

значимым прогностическим фактором для БРВ. Отношение рисков (ОР) составляло для EMVI+ либо отдельно, либо в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов 2,08 (95%-й ДИ 1,10–2,95) и 2,74 (95%-й ДИ 1,66–4,52), соответственно. Таким образом, EMVI является независимым неблагоприятным прогностическим фактором для БРВ, как для II, так и для III стадии рака прямой кишки [23].

В итальянском исследовании F. Prampolini и соавт. продемонстрирована значительная корреляция между вовлечением циркулярного края резекции (CRM+), наличием лимфоваскулярной инвазии (mr-EMVI) и риском рецидива, которые были оценены по данным МРТ до неoadьювантного лечения. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с положительными CRM и EMVI были значительно ниже, чем с отрицательными (ОР 2,49; 95%-й ДИ 0,89–6,89) у CRM+ пациентов и 3,65 у пациентов с mr-EMVI (95%-й ДИ 1,02–13,02). По данным МРТ после неoadьювантного лечения все четыре параметра достоверно коррелировали с рецидивом: mr-EMVI значительно влиял на показатель 3-летней БРВ, а его регресс коррелировал с тенденцией к улучшению результатов БРВ, хотя и не статистически значимым (91% против 65%, $p = 0,01$) ОР 3,10 (95%-й ДИ 1,12–8,55) [93].

В корейском исследовании с участием 1437 больных колоректальным раком II или III стадии, перенесших хирургическое лечение, 1092 (76%) получили адьювантную химиотерапию. Медиана наблюдения составила 56 месяцев, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с отсутствием лимфоваскулярной и периневральной инвазии, только лимфоваскулярной инвазией, только периневральной и одновременно лимфоваскулярной и периневральной инвазией составила 82%, 73%, 71% и 56%, соответственно ($p = 0,001$), а 5-летняя БРВ составила 80%, 70%, 65% и 46%, соответственно ($p = 0,001$) [56]. Таким образом, одновременное обнаружение лимфоваскулярной и периневральной инвазии является неблагоприятным фактором как для БРВ, так и ОВ.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 233 пациентов при многофакторном анализе лишь наличие mr-EMVI являлось достоверным показателем, влияющим на отдаленные результаты лечения (ОР 6,53; ДИ 2,52–

16,91; $P \leq 0,001$) [73]. В метаанализе 2021 года, в который было включено 20 статей, наличие mr-EMVI было связано со значительным снижением общей (OR 1,84; 95%-й ДИ 1,33–2,54; $p = 0,0001$) и безрецидивной выживаемости (OR 2,41; 95%-й ДИ 2,02–2,89; $p < 0,00001$). После проведенного неoadьювантного лечения наличие mr-EMVI было также связано со снижением общей и безрецидивной выживаемости. Только в 3 статьях авторами рассматривался регресс mr-EMVI, но в результатах показано, что наличие mr-EMVI после лечения связано со значительным снижением безрецидивной выживаемости, по сравнению с изменением mr-EMVI с положительного на отрицательный (OR 1,93; 95%-й ДИ 1,39–1,39), $p < 0,0001$ [111].

Микросателлитная нестабильность (MSI) – важный биомаркер, имеющий диагностическое, прогностическое значение, а также определяющий ответ опухоли на химиотерапию на основе фторпиримидинов. Микросателлитная нестабильность, а также лимфоидная инфильтрация опухоли, напротив, является благоприятным фактором прогноза и связана с низким риском диссеминации онкологического процесса [48].

Пациенты с опухолями MSI-H, как правило, имеют более длительную общую выживаемость, чем пациенты с микросателлитно-стабильными (MSS) опухолями [114]. В метаанализе 2005 года отношение рисков для общей выживаемости, связанной с MSI, составило 0,65 (95%-й ДИ 0,59–0,71), $p = 0,16$. У пациентов, получавших адьювантную терапию с фторурацилом (ФУ), прогноз с MSI был лучше (OR 0,72; 95%-й ДИ 0,61–0,84) [92]. Однако, в исследовании Oh CR. и соавт. показатель MSI не продемонстрировал своего влияния на общую выживаемость у прооперированных больных раком прямой кишки [84].

В исследовании авторов из Южной Кореи для рака ободочной кишки в группе MSI-H прослежена более длительная БРВ и ОВ, чем в группе MSS/MSI-L (БРВ 58,5 месяцев против 50,7 месяцев; $p = 0,005$; ОВ 63,6 месяцев против 55,4 месяцев; $p = 0,009$). ОР для БРВ и ОВ в MSI-H, по сравнению с MSS/MSI-L для рака ободочной кишки, составляло 0,42 (95%-й ДИ 0,23–0,75; $p = 0,004$) и 0,40 (95%-й ДИ 0,19–0,86; $p = 0,018$). Однако, для рака прямой кишки с MSI-H не

продемонстрировано улучшения БРВ ($p = 0,096$) и ОВ ($p = 0,425$), по сравнению с MSS/MSI-L [54].

Адьювантная химиотерапия фторпиримидинами улучшает выживаемость среди пациентов с опухолями MSS, но не влияет на результаты лечения пациентов с опухолями MSI-H [91]. У пациентов с MSS/MSI-L был отмечен хороший прогноз после химиотерапии на основе 5-ФУ (ОВ 59,2 месяца против 49,0 месяцев, $p = 0,013$). Однако, химиотерапия на основе 5-ФУ не оказала благоприятного воздействия на пациентов с MSI-H (ОВ 64,1 месяца, по сравнению с 53,6 месяцами, $p = 0,104$). Химиотерапия на основе 5-ФУ также не имела благоприятных эффектов у пациентов с колоректальным раком II-III стадий с MSI-H по сравнению с пациентами с MSS/MSI-L (ОВ 64,5 месяца против 63,2 месяца, $p = 0,127$) [54]. Таким образом, определение микросателлитной нестабильности является важным фактором прогноза для больных раком толстой кишки, у пациентов с MSI-H опухолями необходимость проведения химиотерапии в составе с фторпиримидинами является сомнительной.

Гистологическая градация инвазивного фронта опухоли (tumor budding/почкование опухоли) – независимый неблагоприятный прогностический маркер при всех стадиях колоректального рака, который ассоциирован с регионарными и отдаленными метастазами. Формирование микроотсевов также является независимым фактором риска развития локорегионарных рецидивов [31; 77].

Гистологическая градация инвазивного фронта опухоли связана с неблагоприятными клинико-патологическими признаками, включая более высокий pT, pN и более высокий уровень стадии TNM, а также низким показателем общей выживаемости ($p = 0,025$). Этот фактор повышает риск прогрессирования заболевания у пациентов с II стадией ($p < 0,01$), а также, по мнению ряда авторов, имеет наиболее важное прогностическое значение, чем наличие пораженных регионарных лимфатических узлов [31; 77].

По данным L. M. Wang и соавт., 5-летняя общая выживаемость при подтверждении tumor budding составляет 63%, а при его отсутствии – 91%. Почкование опухоли также связано с другими неблагоприятными

прогностическими факторами [122]. В исследовании Kim S. и соавт. для колоректального рака 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе с положительной лимфоваскулярной инвазией, периневральной инвазией и tumor budding была значительно ниже, чем в группе без факторов риска ($p = 0,025$) [65].

В исследовании R. Garfinkle и соавт. с участием 85 пациентов у 36 наблюдался Tumor budding высокой степени, а у 49 – низкой степени. Общая частота рецидивов составила 11% (9/85), а средний период наблюдения составил 41 месяц. Больше количество рецидивов наблюдалось у пациентов с высокой степенью почкования опухоли (7/36, 19,4% против 2/49, 4,1%; $p = 0,020$). При многофакторном анализе наличие Tumor budding высокой степени было независимо связано с развитием рецидивов (ОР 5,11; 95%-й ДИ 1,01–25,9) [43].

Низкая дифференцировка опухоли связана с риском местного и системного прогрессирования заболевания. Частота локорегионарных рецидивов при низкой дифференцировке опухоли выше, чем при умеренной и высокой [17]. G. Chen и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между частотой развития рецидивов и степенью опухолевой дифференцировки: для низкодифференцированной и слизеобразующей (муцинозной) аденокарцином – 18,4% и 17,4%; для высокодифференцированных и умереннодифференцированных аденокарцином – 8,3% и 11,3%, соответственно [24].

С увеличением стадия по классификации TNM повышается риск прогрессирования рака прямой кишки. В той же работе G. Chen и соавт. у больных с III и IV стадиями рака прямой кишки частота рецидивов составила 19,1% и 25,0%, у больных с I и II стадиями – 4,0 и 7,7%, соответственно [24]. В исследовании Sun Y. и соавт. с участием 257 пациентов авторы показали, что дифференцировка опухоли (низкая и недифференцированная; ОР 2,048; $p=0,048$), стадия уpTNM (ОР 2,389; $p=0,015$) и регрессия пораженных регионарных лимфатических узлов (ОР 1,020; $p=0,029$) являлись независимыми прогностическими факторами для БРВ после неoadъювантного лечения (95%-й ДИ 0,64 – 0,72) [110].

Увеличение риска системного прогрессирования заболевания отмечается у пациентов с исходным высоким уровнем РЭА, а риск локального рецидива сохраняется только у пациентов, у которых уровень РЭА остаётся повышен после оперативного вмешательства из-за возможного нерадикально выполненного хирургического лечения [107]. В исследовании Cai D. и соавт. продемонстрировано снижение 5-летней ОВ (58,8% против 85,6%, $p < 0,001$) и БРВ (50,3% против 79,3%, $p = 0,002$) в группе с высоким исходным уровнем РЭА по сравнению с группой с нормальным значением [20]. В работе Huang D. и соавт. у пациентов с значениями РЭА в пределах референсных значений до лечения: урТ (ОР 1,863; $p = 0,03$), урN (ОР 1,622; $p = 0,026$) были достоверно связаны с показателем ОВ [55].

Основным показанием к назначению неoadъювантной и адъювантной химиотерапии является наличие неблагоприятных факторов прогноза. Для определения на дооперационном этапе доступны – высокий уровень РЭА, степень дифференцировки опухоли и наличие либо отсутствие экстрамуральной сосудистой инвазии, положительного циркулярного края резекции (по данным МРТ) [10; 49; 57]. Остальные, в большинстве случаев, выявляются при гистологическом исследовании операционного материала.

1.3. Возможности предоперационного стадирования по данным МРТ

В условиях точного стадирования до операции по данным МРТ органов малого таза и выполненного радикального хирургического лечения в специализированных профильных центрах с большим опытом, соотношение рисков проведения предоперационной лучевой терапии с ее эффективностью при лечении операбельного рака верхнеампулярного и среднеампулярного отделов прямой кишки становится спорным. Выполнение МРТ может помочь достоверно увеличить шанс спрогнозировать хирургу возможность радикального удаления опухоли прямой кишки в объеме R0. Так, в многоцентровом исследовании MERCURY у 92% пациентов была выполнена резекция в объеме R0, а частота локальных рецидивов составила 3,3% в группе без использования ЛТ. 5-летняя ОВ составила 68%, а БРВ – 85% [4; 113].

В ретроспективном анализе клиники Mayo с участием 655 больных раком прямой кишки I–III стадии, которым выполнялась операция без неoadъювантного лечения в объеме передней резекции ($n = 490$) и брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки ($n = 246$), с медианой наблюдения 62 месяцев, пятилетняя частота местных рецидивов составила 4,3%, а пятилетняя общая выживаемость (ОВ) – 90%, что демонстрирует возможность чисто хирургического лечения у тщательно отобранной группы больных [4; 78].

В другом ретроспективном исследовании J. Kim и соавт. сравнили результаты лечения пациентов с опухолями прямой кишки mT2–T3N0, из которых 51 пациент был оперирован без неoadъювантного лечения и 28 пациентов получили неoadъювантную химиолучевую терапию с последующей радикальной операцией. При сравнительном анализе показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах, существенных различий не выявлено. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 95,6% в группе с первичным хирургическим лечением и 96,3% в группе химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, без достоверных различий ($p=0,862$). Неблагоприятным фактором, влияющим на 5-летнюю общую выживаемость, был пожилой возраст пациентов, а не вид проведенного лечения (хирургический или комбинированный) [4; 65].

Тем не менее, ни одно из приведенных исследований не имеет высокой степени доказательности, так как представленные работы являются либо ретроспективными, либо анализами в отобранных когортах. Большой интерес представляет анализ достоверности результатов стадирования по данным МРТ. В метаанализе 2005 г. M. J. Lahaye и соавт. продемонстрирована точность МРТ малого таза для определения наличия пораженных регионарных лимфатических узлов, для МРТ и компьютерной томографии отношение шансов составляет 6,53 и 5,86, соответственно [4; 69].

В исследовании E. Al-Sukhni и соавт. специфичность МРТ была значительно выше для определения положительного циркулярного края резекции (94%; 95%-й ДИ 88–97), чем для T-статуса (75%; 95%-й ДИ 68–80) и регионарных

лимфатических узлов (71%; 95%-й ДИ 59–81). Отношение шансов было достоверно выше для определения циркулярного края резекции (ОШ 56,1; 95%-й ДИ 15,3–205,8), чем для поражения регионарных лимфатических узлов (ОШ 8,3; 95%-й ДИ 4,6–14,7), но существенно не отличалось от показателя для статуса Т (ОШ 20,4; 95%-й ДИ 11,1–37,3) [4; 13].

Однако, в ряде работ встречаются достаточно разнородные результаты, так, в метаанализе 2016 года G. Zhang и соавт. продемонстрирована высокая чувствительность 0,97 (95%-й ДИ 0,96–0,98) и специфичность 0,97 (95%-й ДИ 0,96–0,98) предоперационной МРТ малого таза для определения статуса Т [4; 125]. При этом до сих пор в современных менее крупных работах вероятность выявления поражения лимфатических узлов достаточно невысока [64; 125]. При диагностике предоперационной стадии N с участием мультидисциплинарной команды (МДК) точность МРТ была значительно выше, чем без участия МДК (56,2% против 42,1%, $p = 0,021$). А для пациентов без поражения регионарных лимфатических узлов точность МРТ была выше после обсуждения на консилиуме (61,2% против 37,8%, $p = 0,009$). МДК увеличивает точность определения регионарных лимфатических узлов с помощью МРТ органов малого таза (70% против 33,3%, $p = 0,003$). Однако, точность МРТ для определения Т-стадии не улучшилась после участия МДК в обеих группах [4; 125].

В исследовании С. Keane и М. Young точность МРТ при определении стадии Т составила 84%, у 23 пациентов было выявлено поражение мезоректальной фасции, общая точность составила 96% (чувствительность 96%; специфичность 96%). При определении стадии N у 53 пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы общая точность составила 74% (чувствительность 83%; специфичность 64% [4; 64]. В работе А. М. Algebally и соавт. общая точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность МРТ при определении Т-стадии составили 92,8%; 88,8%; 96,5%; 96% и 90,3%, соответственно, для оценки циркулярного края резекции – 94,6%; 84,6%; 97,6%; 91,4% и 94,6%, соответственно, для определения N-стадии – 82,1%; 75%; 67,3%; 60% и 86,1%, соответственно [4; 11].

Таким образом, многие исследователи подтверждают высокую точность МРТ при определении вовлечения циркулярной границы резекции, однако ее диагностическая эффективность при определении поражения регионарных лимфатических узлов значительно варьирует в разных работах и зачастую составляет < 50% [125]. Этот параметр является одним из основных при определении рака прямой кишки группы промежуточного прогноза. Выбор тактики лечения только на основании данных МРТ может привести к необоснованным отказам от предоперационного лечения [4].

Учитывая, что для определения патоморфологического ответа требуется хирургическое вмешательство, крайне важно определить точные инвазивные и неинвазивные методы для оценки ответа опухоли на неoadьювантную терапию. Использование различных диагностических методов для оценки регрессии опухоли и прогнозирования рСР остается областью активных исследований. МРТ органов малого таза и эндо-УЗИ являются двумя наиболее информативными методами стадирования рака прямой кишки, используемыми на практике.

В метаанализе из 46 исследований (n = 2224 случая) сравнивались диагностические показатели МРТ, эндо-УЗИ и КТ в оценке полного ответа опухоли, вовлечения циркулярного края (CRM +) и метастазирования в регионарные лимфатические узлы [37]. Результаты продемонстрировали высокий уровень ложных отрицательных результатов для всех трех методов визуализации. Чувствительность визуализации положительного циркулярного края резекции составила 69% и 78% для МРТ малого таза и эндо-УЗИ, соответственно. Авторы метаанализа также пришли к выводу, что все три метода были недостаточны информативны для исключения поражения лимфатических узлов (N +). В метаанализе общая чувствительность для определения ответа была значительно выше для исследований, включающих режим DWI (84%), по сравнению с исследованиями, использующими только стандартную МРТ (50%) [118]. Необходим поиск путей улучшения качества предоперационного стадирования, один из них – более широкое обсуждение в рамках мультидисциплинарной команды (МДК).

1.4. Роль лучевой терапии в лечении рака прямой кишки

Проведение курса предоперационной лучевой/химиолучевой терапии (ЛТ/ХЛТ) входит во все международные рекомендации для лечения больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки и пациентов с местнораспространённым раком верхнеампулярного отдела прямой кишки [3; 6; 14; 45]. Однако, рутинное назначение лучевой терапии является дискутабельным, так как поражение лимфатических узлов только исходя из их размеров по данным МРТ, зачастую не подтверждается морфологически [4; 45]. Тем не менее, в случае отказа от предоперационного лечения, какой-то процент пациентов может пострадать от отсутствия системной профилактики отдаленного метастазирования и воздействия [4].

В рандомизированных контролируемых исследованиях не показано значительного снижения частоты метастазирования рака прямой кишки, и показателей общей выживаемости пациентов – 82% в группе с применением лучевой терапии и операции, против 81,8% в группе с чисто хирургическим лечением [4; 63; 98]. В исследовании MRC CR07 показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) между группой пациентов, получивших предоперационный курс лучевой терапии суммарной очаговой дозой 25 Гр, и группой пациентов, получивших хирургическое лечение с селективной послеоперационной лучевой терапией, не различались и составили 70%. Однако, частота развития локальных рецидивов в группе с предоперационной лучевой терапией составила 5%, в группе с послеоперационной лучевой терапией – 11%, что доказывает эффективность неoadьювантного режима [4; 102].

В исследовании W. van Gijn и соавт. 10-летняя частота развития локальных рецидивов составила 5% в группе пациентов с предоперационной лучевой терапией и 11% в группе с хирургическим вмешательством на 1-м этапе ($p < 0,0001$). Общая выживаемость не различалась между 2 группами. Для больных III стадии с отрицательным циркулярным краем резекции 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 50% в группе с предоперационной лучевой

терапией против 40% в группе с только хирургическим вмешательством ($p=0,032$) [4; 120].

В системном обзоре COCHRANE, с участием 4663 пациентов в 4 исследованиях, авторами показано отсутствие влияния предоперационной лучевой терапии на показатели смертности от рака прямой кишки (2 исследования, 2145 участников; ОШ 0,89; 95%-й ДИ 0,77 – 1,03; доказательства низкого качества). Однако, благодаря предоперационной лучевой терапии продемонстрировано снижение показателя общей выживаемости через 4 – 12 лет наблюдения (4 исследования, 4663 участника; ОШ 0,90; 95%-й ДИ 0,83 – 0,98) [4; 9].

При этом в Норвежском регистре по раку прямой кишки проанализированы исходы лечения более чем 10 000 пациентов I–III стадии с 1993 по 2010 гг. и обнаружено статистически значимое увеличение пятилетней общей выживаемости почти на 10% (71,2% в 1993 – 1997 годах по сравнению с 80,6% в 2007 – 2010 гг.), и снижение частоты отдаленных рецидивов примерно на 6% (26,0% против 20,2%, соответственно) [50].

Внедрение селективной неоадьювантной химиолучевой терапии и выполнение ТМЭ в качестве стандарта лечения привело к улучшению результатов лечения, включающих общую выживаемость (ОВ), в популяционном исследовании, помимо тех, которые наблюдались в академических рандомизированных исследованиях [37; 38; 91]. Эти результаты подтверждены в исследовании Испанской ассоциации хирургов, в ходе которого был проведен ретроспективный анализ с участием более 14 000 пациентов, получавших лечение в период с 2006 по 2017 гг. Авторами обнаружено значительное улучшение общей выживаемости во всем населении, увеличению показателей выживаемости способствовало внедрение неоадьювантной химиолучевой терапии, особенно у пациентов с клинической III стадией рака прямой кишки, а также у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, включая вовлечение мезоректальной фасции и поражение регионарных лимфатических узлов [91].

Побочные эффекты лучевой терапии

За последние десятилетия значительно улучшилась выживаемость при раке прямой кишки благодаря более раннему выявлению, усовершенствованию комбинированных и хирургических методов лечения. По мере увеличения продолжительности жизни после постановки диагноза растет внимание к последствиям лечения онкологических заболеваний для выздоровления пациентов и оптимизации качества жизни [97]. После операций в малом тазу, особенно в течение первых нескольких месяцев, у части пациентов могут возникать симптомы учащенного мочеиспускания, императивных позывов, чувство неполного опорожнения прямой кишки и недержания кала [82]. В ряде случаев эти симптомы со временем улучшаются с постепенным возвращением к норме в течение одного года [21].

Вместе с тем, пациенты зачастую сталкиваются с теми же, только с поздними осложнениями лучевой терапии, к ним также относятся импотенция, мужское бесплодие, диспареуния и преждевременная менопауза. У пациентов, получивших курс лучевой терапии, после резекций прямой кишки, выше частота интра- и послеоперационных осложнений, повторных операций [4; 70; 71; 86; 90]. Также, у больных, получавших лучевую терапию, выше риск образования метастатических опухолей [4; 123]. Радиоиндуцированные опухоли составляют около 5% от общего числа вторичных злокачественных новообразований, связанных с лечением [80]. Y. Deng и соавт. в своем исследовании отметили увеличение после лучевой терапии частоты послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза (11,6%) и раневая инфекция [4; 33; 34].

Широко обсуждается возможность ограничения показаний к ХЛТ, в том числе у пациентов с поражением мезоректальных лимфатических узлов, но отсутствием поражения циркулярной границы резекции [3; 119]. Тем не менее, при отказе от неoadьювантного лечения, теряется и ряд потенциальных положительных эффектов. Так, в проспективном когортном исследовании MERCURY у 111 пациентов, которым проводилась лучевая терапия, при многофакторном анализе степень регрессии опухоли коррелировала с частотой

развития рецидивов. У пациентов с III-IV степенью опухолевой регрессии по шкале Mandard 5-летняя общая выживаемость составила 27% против 72% у пациентов с I-II степенью ($p = 0,001$), а показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составляли 31% против 64% ($p = 0,007$) [88; 89]. В ретроспективном обзоре 2012 г. с участием 725 больных раком прямой кишки были продемонстрированы схожие результаты. Морфологический полный ответ на неoadьювантное лечение коррелировал с долгосрочными результатами. 5-летние показатели безрецидивной выживаемости составили 90,5%, 78,7% и 58,5% для пациентов с I степенью регрессии, II степенью и III степенью регрессии опухоли ($p < 0,001$) [87].

1.5. Оценка эффекта комбинированного лечения пациентов

Оценка эффективности лечения играет ключевую роль в наблюдении больных раком прямой кишки, где неoadьювантную терапию обычно применяют для достижения резектабельности и абластики, уменьшения риска локорегионарного рецидива. Оценка эффектов лечения важна не только для определения продолжительности лечения, но также имеет потенциал для предоставления полезной прогностической информации и руководства для определения дальнейшей судьбы пациента [45; 63]. Благодаря мультидисциплинарной команде (МДК) (MDT-multidisciplinary team) с участием опытного специалиста лучевой диагностики при качественном дооперационном стадировании, можно более обоснованно строить план предстоящего лечения: неoadьювантную терапию при наличии негативных факторов прогноза, либо хирургию – у больных низкой группы риска. А также оценить степень регрессии опухоли на проведенную предоперационную терапию [125]. При оценке эффективности неoadьювантного лечения выделяют два основных термина: клинический (Clinical response) и патоморфологический ответ опухоли (Pathological response).

Полный патоморфологический ответ (pCR) определяется, как отсутствие остаточных опухолевых клеток при патоморфологическом исследовании. В одном из крупнейших метаанализов, изучающих результаты лечения больных с pCR из

14 исследований с участием 3105 пациентов, pCR был связан со значительно более низкой частотой развития локальных рецидивов (3% против 10%; $p < 0,0001$) и 5-летних отдаленных рецидивов (ОР 0,40; 0,29–0,55; $p < 0,0001$), 5-летней безрецидивной выживаемостью (83% против 66%; $p < 0,0001$) и 5-летней общей выживаемости (ОР 0,51; 0,38–0,67; $p < 0,0001$), по сравнению с пациентами с наличием остаточной опухоли по данным патоморфологического исследования [74].

В систематическом обзоре Martin S. с участием 16 исследований, где сравнивали пациентов с полным патоморфологическим ответом, с пациентами с наличием резидуальной опухолевой ткани после проведенного лечения; у пациентов, достигших pCR, была отмечена значительно меньшая частота локальных рецидивов (ОР 0,25; $p = 0,002$), риска системного метастазирования (ОР 0,23; $p < 0,001$) и более высокая 5-летняя безрецидивная выживаемость (ОР 4,33; $p < 0,001$) [76].

С целью определения лечебного патоморфоза опухоли на сегодняшний день разработано несколько классификаций с критерием процента замещения опухолевой ткани фиброзом. Наиболее распространенными являются классификации по Dworak и Mandard [36; 75].

В классификации по Dworak выделяют 5 степеней лечебного патоморфоза:

- 0 степень – фиброз отсутствует;
- I степень – сохраняется тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли;
- II степень – примерно 1/3 часть клеток опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, отмечается очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах;
- III степень – 2/3 части клеток опухоли находятся в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли в виде единичных островков среди некроза и фиброза ткани, резкая анаплазия и полиморфизм раковых клеток;

– IV степень – характерно замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения [36].

В классификации Mandard существует 5 степеней регрессии опухоли в ответ на лечение:

1) I степень регрессии опухоли (TRG1-полная регрессия) – отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли;

2) II степень регрессии опухоли (TRG2) – сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений;

3) III степень регрессии опухоли (TRG3) – большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза;

4) IV степень регрессии опухоли (TRG4) – опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями;

5) V степень регрессии опухоли (TRG5) – отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза [75].

На сегодняшний день эффективность лечения по результатам оценки МРТ-изображений (mrTRG) на основе визуализации до и после лучевой терапии определяется в соответствии с классификацией по Mandard и Dworak [36; 95]. Информация о степени регрессии опухоли на предоперационном МРТ может иметь прогностическое значение после хирургического лечения в конкретных подгруппах пациентов с pTRG [101].

1.6. Неoadьювантная химиотерапия колоректального рака

Результаты ряда исследований за последнее десятилетие открывают новые возможности лечения колоректального рака [59; 116; 83]. Неoadьювантная химиотерапия является перспективным подходом в лечении колоректального рака, который позволяет рано начать системное лечение с полноценными дозировками препаратов и выделить прогностические группы в зависимости от ответа на терапию, а также достаточно рано распознать лиц, не отвечающих на лечение [4]. Одним из основных преимуществ является возможность избежать

поздних побочных эффектов ХЛТ [119; 123]. В свою очередь частота соблюдения неoadьювантной ПХТ выше, чем адьювантной ХТ, что позволяет получить количество курсов ПХТ в полном объеме [52; 119].

Главной проблемой НАХТ рака прямой кишки является вопрос о локорегионарном контроле в отсутствии лучевой терапии. Однако, при тщательной селекции пациентов, в случае отсутствия необходимости в проведении ЛТ, данная проблема будет решена. С увеличением качества предоперационного МРТ-стадирования, улучшаются шансы выделить заранее группу больных с потенциально высоким риском вовлечения границ резекции и, соответственно, возникновения локорегионарного рецидива [93]. Клинические исследования по изучению НАХТ без ЛТ у больных раком прямой кишки представлены в таблице 1 [12; 22; 28; 33 – 35; 44; 51; 58; 59; 62; 68; 79; 83; 99; 104; 115; 116].

Таблица 1 – Клинические исследования НАХТ без ЛТ у больных раком прямой кишки

Автор, год	N	Стадии	ХТ	Токсичность 3-4	pCR	Выживаемость
J. Nishimura и соавт. (2018 г.) [83]	42 (45)	II – 57,1% III – 42,9%	CAPOX	–	7,3 %	2-летняя ОВ 92,7% 2-летняя БРВ 71,6%
FOWARC: Y. Deng и соавт. (2016, 2019) [33; 34]	495	II-III	FOLFOX	9,2%	6,6 %	3-летняя БРВ 73,5%
R-NAC-01: N. Ichikawa и соавт. (2019) [58]	41	II-III	FOLFOX	7,3%	0	–
BACCHUS: R. Glynn-Jones и соавт. (2018) [44]	20	II-III	FOLFOX + бевацизумаб или FOLFOXIRI + бевацизумаб	65%	5%	2-летняя БРВ 75%

Автор, год	N	Стадии	ХТ	Токсичность 3-4	pCR	Выживаемость
CORONA I: Т. Kamiya и соавт. (2018) [62]	41	II-III	CAPOX	24,4%	12,2%	–
Hasegawa J. и соавт. (2013) [51]	25	T4 or N+	CAPOX + бевацизумаб	–	4%	–
J. A. Cienfuegos и соавт. (2019) [28]	27	II– 29,6% III– 70,4%	FOLFOX6	–	14,8%	3-летняя ОВ 85% 3-летняя БРВ 84,7%
M. Koizumi и соавт. (2018) [68]	30	II-III	FOLFOX6	23,3%	6,7%	3-летняя БРВ 77,5%
S. ALGizawy и соавт. (2015) [12]	45	II – 33% III – 67% (кроме T4b)	FOLFOX6	26,7%	17,8%	3-летняя ОВ 80,8% 3-летняя БРВ 67,9%
T. Shiraishi и соавт. (2019) [104]	102	II – 51% III – 49%	FOLFOX – 93% CAPOX – 7%	–	–	5-летняя ОВ 87,0% 5-летняя БРВ 63,4%
K. Miwa и соавт. (2021) [79]	110	FOLFOX6: II – 32% III – 68% SOX: II – 37,7%; III – 62,3%	FOLFOX6 – 49% SOX – 51%	34,2%; 29,5%	10,4% 11,3%	3-летняя ОВ 91,8% 3-летняя БВ 73,4% 3-летняя ОВ 92,3% 3-летняя БРВ 69,4%
M. Ding и соавт. (2021) [35]	242	II – 16,9% III – 83,1%	FOLFOX6	–	7,4%	3-летняя ОВ 91,8% 3-летняя БРВ 66,7%
GEMCAD 0801 trial [40]	28	II-III	CAPOX + бевацизумаб	50%	15%	–
D. Schrag и соавт. (2014) [99]	32	II-III	FOLFOX + бевацизумаб	–	25%	4-летняя ОВ – 91,6% 4-летняя БРВ 84%

Автор, год	N	Стадии	ХТ	Токсичность 3-4	pCR	Выживаемость
N-SOG 03 (2013): A. Tomida и соавт. (2019); K. Uehara (2013) [115; 116]	32	II-III	CAPOX + бевацизумаб	25%	13%	5-летняя ОВ 81,3%
A. Cercek и соавт. (2010) [22]	20	II-IV	FOLFOX/FOLF OX + бевацизумаб	–	35%	–
Y. Ishii и соавт. (2010) [59]	26	II-III	FOLFIRI	3,8%	3,8 %	5-летняя ОВ 84% 5-летняя БРВ 74%

Результаты современных исследований демонстрируют новые возможности неоадьювантного лечения [59; 83; 116].

В испанском рандомизированном исследовании фазы II GCR-3 с участием 108 пациентов, отобранных с помощью МРТ, которым проводилась предоперационная ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством и адьювантная химиотерапия по схеме CAPOX или 4 курса неоадьювантной ПХТ по схеме CAPOX с последующей ХЛТ и хирургическим вмешательством. Первичной конечной точкой была частота достижения полного морфологического ответа (pCR), которая почти не различалась между двумя группами 13,5% (95%-й ДИ 5,6–25,8%) и 14,3% (95%-й ДИ 6,4–26,2%). Не было обнаружено значительных различий в безрецидивной выживаемости (БРВ) или ОВ даже при более длительном наблюдении. При медиане наблюдения 22 месяца, частота БРВ через 18 месяцев составляла 82% (95%-й ДИ 65–91%) для первой группы и 76% (95%-й ДИ 61–86%) для второй группы. 18-месячная общая выживаемость составила 89% (95%-й ДИ 76–96%) и 91% (95%-й ДИ 79–96%) для первой и второй группы. Действительно, комплаентность была выше в группе с индукционной химиотерапией (94% пациентов прошли все четыре курса индукционной химиотерапии, 76% получили адьювантное лечение и только 57% прошли все запланированные курсы). Побочные эффекты были более выражены

при адъювантной химиотерапии (54%), чем при индукционной химиотерапии (19%) [40; 42].

В многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы RAPIDO пациенты исследуемой группы, получали короткий курс лучевой терапии (5×5 Гр) с последующим проведением 6 курсов ПХТ по схеме CAPOX или 9 курсов ПХТ по схеме FOLFOX4 и хирургическим лечением. Пациенты контрольной группы, получали 28 ежедневных фракций от 1,8 Гр до 50,4 Гр или 25 фракций от 2,0 Гр до 50,0 Гр с одновременным двукратным ежедневным пероральным приемом капецитабина 825 мг/м^2 с последующим хирургическим лечением, и, на усмотрение клиники проведением адъювантной химиотерапии 8 курсов CAPOX или 12 курсов FOLFOX4. В результатах работы продемонстрирована значительно более высокая комплаентность в группе неадъювантной химиотерапии, чем адъювантной химиотерапии (84% против 57%). Через 3 года вероятность прогрессирования основного заболевания составила 23,7% (95%-й ДИ 19,8–27,6) в исследуемой группе по сравнению с 30,4% (26,1–34,6) в контрольной группе с стандартным лечением (ОР 0,75; 95%-й ДИ 0,60–0,95; $p = 0,019$) [119].

Одним из основных вопросов является частота ответа на НАХТ и наличие дополнительных рисков для пациентов, резистентных к такому лечению [4]. В многоцентровом исследовании II фазы GEMCAD 0801 trial, где проводилась неадъювантная ПХТ по схеме CAPOX объективный ответ опухоли отмечен в 78,6% случаях [42], в исследовании Schrag D. и соавт. частота объективных ответов составила 93,7% [101], в исследовании Uehara и соавт. 62,5%, а у пациентов, перенесших хирургическое лечение, прогрессирования заболевания не выявлено (30/32) [4; 116].

В клиническом исследовании II фазы J. Nishimura и соавт. была продемонстрирована эффективность неадъювантной ПХТ по схеме CAPOX [83]. Частота полного морфологического ответа составила 7,3% (3 случая из 41), 2-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили – 71,6 и 92,7% соответственно. В исследовании Cersek A. и соавт., где проводилась неадъювантная ПХТ по схеме FOLFOX6/FOLFOX6 + бевацизумаб [22], полный

морфологический ответ был получен у 35% ($n = 7$). Schrag и соавт. [99] наряду с командой Fernandez-Martos и соавт. [42] в своих работах продемонстрировали схожие результаты, показатели полного морфологического ответа составили 25% ($n = 8/32$) и 19,6% (95%-й ДИ 9,4–33,9) ($n = 9/46$) соответственно. В оба этих исследования были включены пациенты промежуточной группы риска. Schrag и соавт. [99] использовали 6 курсов НАХТ FOLFOX6 (при этом 4 курса с добавлением бевацизумаба) и также сообщили о регрессии опухоли на 80–90% в 13 случаях, 60–70% в 40–50% в 2 случаях и < 50% в 5 случаях [4].

Однако в ряде исследований продемонстрирована невысокая частота полных морфологических ответов. Ishii и соавт. использовали НАХТ FOLFIRI [59], Ohwada и соавт. [85], Hasegawa и соавт. [51] использовали НАХТ CAPOX и в своих работах показали более низкие показатели полного морфологического ответа: 3,8% ($n = 1/26$), 3,9% ($n = 5/129$) и 4%, соответственно [4].

В исследовании Ohwada и соавт. [85] также отмечена невысокая частота регрессии II степени по классификации Dworak 6,2%. Почти в 90% случаев отмечена либо незначительная степень регрессии опухоли либо отсутствие регрессии. Однако, несмотря на более низкий уровень полного морфологического ответа, в работе Hasegawa и соавт. [51] показана значительная регрессия опухоли (степень II или выше) 61%.

Различный ответ на химиотерапию в данных исследованиях, включенных в обзор, можно объяснить различиями в режимах неoadьювантной химиотерапии и временным интервалом до операции после завершения химиотерапии. Так, в исследовании FOXTROT, в котором больные раком ободочной кишки, получали 6 курсов ПХТ по схеме FOLFOX неoadьювантной химиотерапии выявлено снижение риска R1 резекции (5% в группе неoadьювантной терапии по сравнению с 10% в группе хирургического лечения на первом этапе), а также уменьшение риска послеоперационных осложнений. Тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости отмечена в группе неoadьювантной химиотерапии (ОР 0,77; $p = 0,11$) [4; 103].

Таким образом, согласно данным литературы, неоадьювантная химиотерапия увеличивает число R0-резекции резекций до 95% [51; 85; 116]. При этом перенос адьювантной химиотерапии в предоперационный период может значительно повысить приверженность пациентов лечению и, таким образом, повлиять на его отдалённые результаты [4; 52].

В работе Ishii Y. и соавт. [59] благодаря использованию НАХТ FOLFIRI получены результаты 5-летней общей выживаемости 74% и безрецидивной выживаемости 84% с медианой наблюдения 75 месяцев. Рецидив наблюдался в пяти случаях (три локальных и два системных) [4].

В исследовании Schrag и соавт. [99] продемонстрирован более высокий показатель 4-летней общей выживаемости и безрецидивной выживаемости 91% и 84% случаев, соответственно. Локальных рецидивов не отмечено при медиане наблюдения 53 месяца, а системный прогрессирование наблюдалось в 4/32 случаев (12,5%). Частота регресса опухоли по критерию T после НАХТ варьировала от 46 до 69% [54; 95]. D. Schrag и соавт., C. Fernandez-Martos и соавт. [42], K. Uehara и соавт. [116], A. Cercek и соавт. [22] сообщили о снижении критерия T на 48%, 60% и 66%, соответственно.

В работе K. Uehara и соавт. [116] 57% (17 из 30) пациентов были сT4-стадией (T4a = 9; T4b = 8). У всех пациентов с сT4a-стадией наблюдался регресс опухоли, но у 63% пациентов с сT4b-стадией не наблюдалось динамики (урT4b), что требовало комбинированной резекции соседних органов для обеспечения резекции R0. J. Hasegawa и соавт. [51] сообщили о снижении критерия T в 29%, 63% и 50% случаев опухолей T2–3, T4a и T4b соответственно. Частота регресса опухолевого поражения лимфатических узлов (сN+ до урN0) варьировала от 65% [22; 42; 116] до 83,3% [4; 116; 51].

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы RAPIDO, в исследуемой группе пациенты получали короткий курс ЛТ с последующими 6 курсами ПХТ по схеме CAPOX или 9 курсами FOLFOX6 с последующим выполнением ТМЭ. Пациенты контрольной группы получали стандартную ХЛТ с последующим выполнением ТМЭ через 8–10 недель после

окончания ХЛТ. Адьювантная химиотерапия назначалась по показаниям. В период с 2011 по 2016 гг. было включено 920 пациентов. Авторами продемонстрировано статистически значимое улучшение БРВ через 3 года с ОР 0,75 3-летняя БРВ была ниже в исследуемой группе (23,7% против 30,4%), как и частота отдаленных метастазов через 3 года (20% против 26,8%). Разница в частоте местных рецидивов не была статистически значимой между двумя группами: 8,3% в исследуемой группе против 6% в контрольной группе ($p = 0,12$), несмотря на более высокое качество ТМЕ в контрольной группе по сравнению с исследуемой группой (85% против 78% интактной мезоректальной фасции, соответственно, $p = 0,032$) [119]. Кроме того, 92,2% пациентов исследуемой группы выполнено хирургическое лечение по сравнению с 88,9% в контрольной группе ($p = 0,086$). Что касается патологического ответа, следует отметить, что у 28,4% пациентов в исследуемой группе достигнут pCR по сравнению с 14,3% в контрольной группе. Однако в исследуемой группе была более высокая токсичность. Во время неoadьювантного лечения нежелательные явления степени ≥ 3 наблюдались у 48% пациентов в исследуемой группе и только у 25% пациентов в контрольной группе с стандартной ХЛТ. Во время адьювантной химиотерапии в исследуемой группе у 35% пациентов отмечались нежелательное явление ≥ 3 -й степени. Однако в контрольной группе были клинически значимые побочные эффекты, чем в исследуемой группе (42% против 39%). Более того, приверженность к системному лечению 84% была достигнута в группе с коротким курсом лучевой терапии с последующей предоперационной системной химиотерапией по схеме FOLFOX или CAPOX против 75% в контрольной группе [119].

В исследовании PRODIGE 23 изучали режим химиотерапии mFOLFIRINOX (5-фторурацил, иринотекан и оксалиплатин), добавленной к стандартной ХЛТ. Были включены больные раком прямой кишки II или III стадии, а также пациенты без неблагоприятных факторов прогноза по данным МРТ. Контрольная группа включала предоперационную ХЛТ с последующей операцией и адьювантной химиотерапией. Исследуемой группе проводилось 6 курсов ПХТ mFOLFIRINOX с последующей стандартной ХЛТ, затем хирургическое лечение и адьювантная

химиотерапия. Первичной конечной точкой этого исследования являлась 3-летняя БРВ. В период с 2012 по 2017 гг. с участием 461 пациента продемонстрировано увеличение 3-летней БРВ в исследуемой группе: 75,7% против 68,5% (ОР 0,69; ДИ 0,49–0,097; $p = 0,034$). 3-летняя выживаемость без метастазов была выше в группе mFOLFIRINOX 78,8% против 71,7%, в исследуемой группе частота pCR составила (27,5% против 11,7%) по сравнению с контрольной группой (ОР 0,64; ДИ 0,44–0,93; $p < 0,02$). Авторы сообщают, что, несмотря на сложность лечения, оно переносилось удовлетворительно, и у пациентов получалось его завершить [18].

Исследования RAPIDO, и PRODIGE 23 демонстрируют клинически и статистически значимое уменьшение частоты рецидивов, а также увеличение pCR. В обоих исследованиях показано улучшение БРВ (первичная конечная точка), 95%-й ДИ ОР ниже 0,65 без данных о зрелой выживаемости [18; 119]. Однако интенсивность обоих режимов неoadьювантной химиотерапии определенно ограничивает их использование у пожилых пациентов. Фактически, средний возраст пациентов в обоих исследованиях составлял 62 года, и только 11% пациентов в исследовании PRODIGE 23 были старше 70 лет.

Хотя эти два исследования во многом похожи, у них есть ключевые различия. Очевидно, что исследование RAPIDO было более избирательным в отношении критериев включения, и около 40% пациентов не получили адьювантного лечения, в то время как в исследовании PRODIGE 23 назначение адьювантной ПХТ было частью протокола лечения. Таким образом, часть пациентов в PRODIGE могла подвергнуться чрезмерному лечению, в то время как из исследования неясно, существует ли субпопуляция, которая действительно получает пользу от усиленного лечения. Напротив, из-за простых и строгих критериев отбора высокого риска, определенных по данным МРТ, исследование RAPIDO проводилось для группы пациентов с плохим прогнозом, для которой текущее лечение может оказаться недостаточным [18; 119].

В метаанализе 2021 года с участием 12 812 пациентов (677 пациентов включено в группу неoadьювантной химиотерапии и 12135 пациентов в группу с

применением неoadъювантной химиолучевой терапии) продемонстрировано отсутствие значительных различий между двумя группами в частоте полного патологического ответа (ОР 0,62; 95%-й ДИ 0,27–1,41), частоте снижения стадии N (ОР 1,20; 95%-й ДИ 0,25–5,79), частоте R0 резекций (ОР 1,24; 95%-й ДИ 0,78–1,98) и частоте местных рецидивов (ОР 1,12; 95%-й ДИ 0,58–2,14). ОР для общего числа ответов и снижения стадии T был в пользу неoadъювантной химиолучевой терапии (ОР 0,41; 95%-й ДИ 0,22–0,76 – по сравнению с ОР 0,67; 95%-й ДИ 0,52–0,87). Однако, объединенное ОР для частоты сфинктеросохраняющего лечения было выше в группе с неoadъювантной ПХТ (ОР 1,87, 95%-й ДИ 1,24–2,81). Более того, было продемонстрировано снижение частоты отдаленного метастазирования в группе НАХТ в сравнении с второй группой (14,3% против 20,4%), но разница не была статистически значимой (ОР 0,84; 95%-й ДИ 0,31–2,27) [72].

Результаты этих систематических обзоров и метаанализов позволяют предположить, что НАХТ является многообещающей стратегией при раке прямой кишки. Однако долгосрочное влияние на безрецидивную и общую выживаемость необходимо изучать.

Необходимость оптимизировать комбинированное лечение послужила причиной проведения клинического исследования «случай – контроль» в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристики больных в контрольной и исследуемой группах лечения

В онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России проведено ретроспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности неoadъювантной полихимиотерапии по схеме СарОх у больных раком прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции.

В зависимости от вида лечения пациенты были распределены на две группы. В исследуемую группу включены 117 пациентов, которым в неoadъювантном режиме проводилось 4 курса полихимиотерапии по схеме САРОХ с последующим хирургическим вмешательством и 4 курсами адъювантной ПХТ по схеме САРОХ за период с 2016 г. по 2020 г.

Пациенты контрольной группы были последовательно отобраны по принципу случай – контроль из базы данных на основе соответствия по полу, возрасту, баллам Американского общества анестезиологов (ASA), расположению опухоли в верхне- или среднеампулярном отделах прямой кишки и клинической стадии. Материал для контрольной группы был собран из данных архива клиники за период с 2005 г. по 2020 г. Пациентам в контрольной группе проводили курс предоперационной лучевой терапии РД 5 Гр, СД 25 Гр за 5 сеансов в течение недели, затем проводили хирургическое лечение после 6 недель. Адъювантную химиотерапию назначали по схеме САРОХ (оксалиплатин 130 мг/м² в/в день 1, капецитабин 2000 мг/м² в 2 приёма внутрь 14 дней, интервал между курсами 21 день) в течение 3–6 месяцев, только в случае подтверждения по данным послеоперационного патологоанатомического исследования наличия факторов неблагоприятного прогноза (pN1-2 и/или pT4a и/или признаки лимфоваскулярной или периневральной инвазии).

Включение пациентов в исследование осуществлялось после их осведомления о возможных вариантах лечения и получения информированного согласия.

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

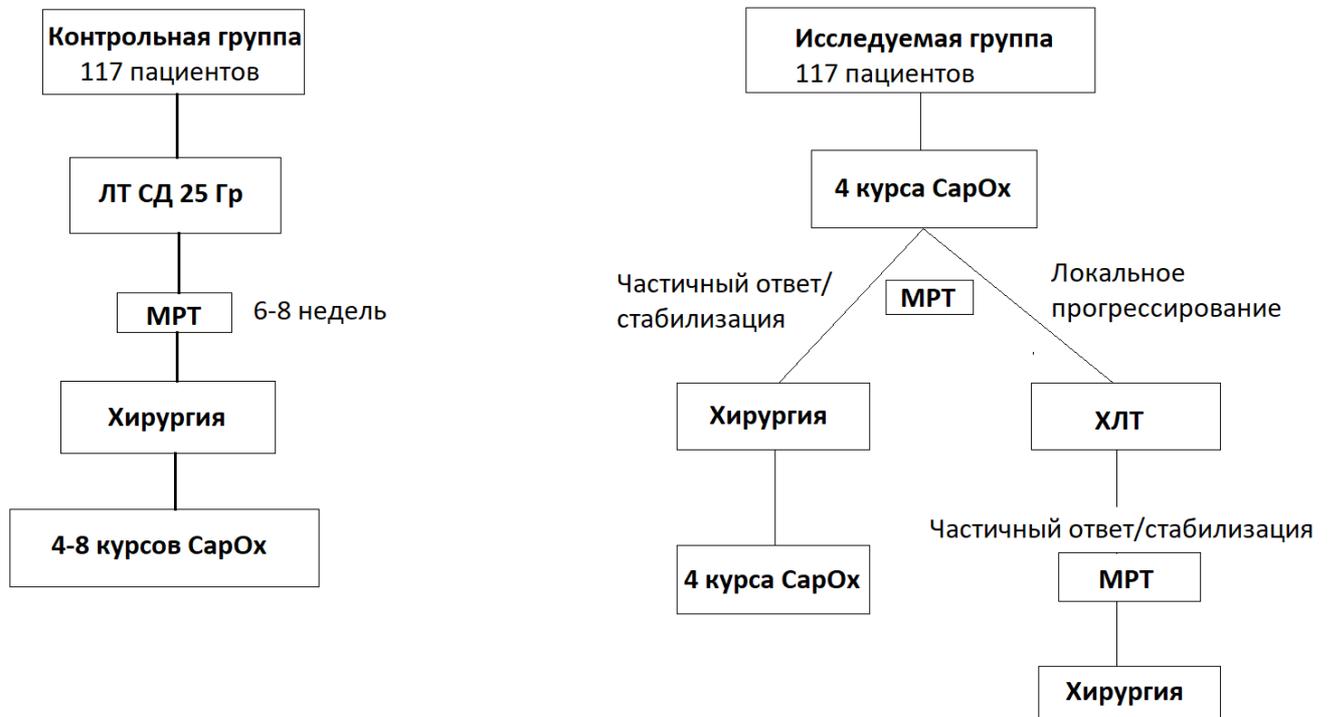


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- 1) письменно оформленное Информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 75 лет;
- 3) пациенты с гистологически верифицированным диагнозом рак верхнеампулярного отдела прямой кишки cT3-4aN1-2M0, T4aN0-2M0 и среднеампулярного отдела прямой кишки cT2-T3bN1-2M0;
- 4) негативный потенциальный циркулярный край резекции более 2 мм;
- 5) стадирование на основании MPT малого таза (лимфатические узлы считаются поражёнными при их размере более 10 мм, либо при размере 6–9 мм и

наличии 2 или более рентгенологических признаков злокачественности (неровные контуры, активность при DWI и т.д.);

- б) функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2;
- 7) отрицательный результат анализа на ВИЧ;
- 8) уровень гемоглобина 90 г/л и выше;
- 9) количество нейтрофилов $2,0 \times 10^9$ /л и выше;
- 10) количество тромбоцитов 120×10^9 /л и выше;
- 11) креатинин менее 150 мкмоль/л.

Критерии исключения:

- 1) наличие клинических или радиологических признаков отдалённых метастазов;
- 2) синхронные или метасинхронные ЗНО, не включая базальноклеточный рак кожи;
- 3) ранее проведенная химиотерапия или лучевая терапия;
- 4) клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы:
 - инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до скрининга;
 - острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 6 месяцев до скрининга;
 - нестабильная стенокардия в течение 3 месяцев до скрининга;
 - тяжелая недостаточность кровообращения (нк III);
 - клинически значимые нарушения сердечного ритма, гипотензия (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.) или брадикардия с ЧСС <50 уд. в минуту;
 - неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.);
- 5) трансплантация органов в анамнезе;
- 6) клинически значимая патология ЦНС в анамнезе;
- 7) предшествующая полинейропатия 2-й и более степени;

8) текущая инфекция или другое тяжелое или системное заболевание, увеличивающее риск осложнений неoadьювантного лечения;

9) беременность, лактация;

10) неспецифический язвенный колит;

11) индивидуальная непереносимость компонентов лечения;

12) установленная недостаточность дигидропиридиндегидрогеназы;

13) клинически значимые болезни почек.

У всех больных регистрировались данные, полученные до начала и в процессе лечения (локализация, размеры первичной опухоли, гистологическое строение первичной опухоли, приверженность к химиотерапии, токсичность на фоне проводимой полихимиотерапии, ответ опухоли на предоперационное лечение согласно данным МРТ ОМТ и патоморфологического исследования удаленного препарата). У всех больных регистрировались данные о проведенном хирургическом лечении и послеоперационных осложнениях по классификации Clavien – Dindo. Были зарегистрированы даты последнего наблюдения или смерти пациентов, включенных в исследование. Во всех случаях смерти собрана информация о ее причине.

Все опухоли по гистологическому строению были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки [6]:

- высокодифференцированная;
- умереннодифференцированная;
- низкодифференцированная;
- слизеобразующая (муцинозная) аденокарцинома.

Согласно рекомендациями ESMO, мы использовали следующую классификацию отделов прямой кишки (нижняя и верхняя граница):

- 0,1–5 см – нижеампулярный отдел;
- 5,1–10 см – среднеампулярный отдел;
- 10,1–15 см – вышеампулярный отдел;

С 2017 года для определения стадии заболевания применяли 8 пересмотр TNM-классификации.

2.3. Сбор информации

Первичной конечной точкой являлась 3-летняя безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки включали 3-летнюю общую выживаемость, частоту прогрессирования заболевания на фоне лечения, токсичность (CTCAE v.4.0), послеоперационные осложнения (Clavien – Dindo) и комплаентность пациентов.

Оценка выживаемости больных в представленном исследовании была проведена по различиям показателей 3-летней общей и безрецидивной выживаемости всех пациентов в двух лечебных группах:

а) общая выживаемость (ОВ) – интервал времени от даты начала лечения до смерти от любой причины. Показатель характеризует всю группу больных, начавших лечение, и демонстрирует фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения;

б) безрецидивная выживаемость (БРВ) – интервал времени от даты начала лечения до прогрессирования (локального или системного) заболевания.

Анализ выживаемости проводился методом Kaplan – Meier, для сравнения кривых выживаемости использовался log rank-тест.

Для проведения однофакторного и многофакторного анализа в отношении параметров, имеющих два варианта значений, использовалась логистическая регрессия. Для определения отношения риска развития определённых событий в различных исследуемых группах использовалось вычисление отношения рисков (ОР) в таблицах 2×2. Во всех случаях использовался 95%-й доверительный интервал. Качественные признаки сравнивались с использованием χ^2 -теста с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера при малых выборках. Также использовались таблицы сопряжения 2×2. Для критериев с нормальным распределением использовался тест Стьюдента, в остальных случаях – критерий Манна – Уитни. Всегда использовался двусторонний p.

Основной задачей нашей работы было – продемонстрировать возможность отказа от использования предоперационной ЛТ в пользу неoadьювантной полихимиотерапии без ущерба онкологическим результатам лечения.

Нами был рассчитан необходимый объём исследуемой группы по методу Jung S. H. с соавт. [61]. Мы вычислили, что при прогнозируемом повышении 3-летней БРВ с 84% (данные литературы [28; 99]) до 90% (ожидаемые в исследуемой группе) при наборе материала более 3 лет и медиане прослеженности не менее 36 месяцев и допустимой границе ОР 1,1, ошибке первого типа 0,05 и ошибке второго типа 0,2, для исключения ухудшения БРВ в исследуемой группе, нам необходимо было включить не менее 115 пациентов.

Данные о пациентах и результатах лечения были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью известных статистических методов при использовании пакета статистической программы «SPSS for Windows».

2.4. Методики обследования в клинике

Перед началом лечения и включением в исследование всем пациентам проводилось обследование, состоящее из современных методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Определение состояния пациентов перед началом лечения начинали с сбора жалоб и анамнеза. Изучали тяжесть и продолжительность сопутствующих заболеваний, проводимое лечение. Также тщательно изучали семейный анамнез с целью оценки риска возникновения наследственного колоректального рака. При наличии наследственного характера заболевания пациенты направлялись на консультацию генетика [117].

Во время физикального осмотра выполнялось пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия ригидным ректоскопом. При локализации нижнего полюса опухоли в пределах 15 см от анального края устанавливался диагноз РПК. Из лабораторных исследований выполнялись клинические анализы крови и мочи, показателей свёртывающей системы крови, а также биохимический анализ крови и определение уровня онкомаркера РЭА.

С целью оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, на этапе обследования выполнялась электрокардиограмма (ЭКГ) с последующим

осмотром терапевта, у пожилых пациентов и при наличии показаний выполнялась эхокардиография (ЭХО-КГ) и консультация кардиолога.

Из инструментальных обследований пациентам в период обследования перед началом лечения выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с целью оценки состояния слизистой оболочки желудка, 12-перстной кишки и пищевода, а также тотальную фиброколоноскопию (ФКС). Для получения верификации диагноза у пациентов во время эндоскопического исследования выполнялась щипцовая биопсия и патоморфологическое исследование. При фиброколоноскопии уточняли основные характеристики опухоли – ее размеры и форму роста, расстояние от анального края до дистального полюса опухоли. При возможности были осмотрены все отделы толстой кишки до баугиниевой заслонки, купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки.

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Всем пациентам с диагностированными опухолями прямой кишки выполняли МРТ малого таза с целью оценки распространенности процесса, наличия неблагоприятных факторов прогноза для определения показаний к проведению неoadьювантной лучевой или химиотерапии. Предоперационное стадирование согласно классификации TNM проводили на основании данных МРТ органов малого таза.

Обследование в процессе химиотерапии и химиолучевой терапии включало: общий и биохимический анализ крови, коагулограмму 1 раз перед началом каждого курса химиотерапии. В процессе химиолучевой терапии выполняются общий и биохимический анализы крови, коагулограмму 1 раз в неделю.

Пациентам, прошедшим курс неoadьювантной химиотерапии после завершения лечения, выполнялась контрольная МРТ органов малого таза с целью оценки эффективности проведенного лечения. Снимки МРТ пересматривались специалистом лучевой диагностики. Оценивалась степень регрессии опухоли (по критериям RECIST v.1.1) [124], степень наличия фиброза в структуре опухоли.

Для оценки степени фиброза в структуре опухоли использовали шкалу Dworak [36]:

- 0-я степень – фиброз отсутствует;
- I степень – сохраняется тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли;
- II степень – примерно 1/3 часть клеток опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, отмечается очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах;
- III степень – 2/3 части клеток опухоли находятся в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли в виде единичных островков среди некроза и фиброза ткани, резкая анаплазия и полиморфизм раковых клеток;
- IV степень – характерно замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения [7].

Пациентам, которые проходили короткий курс ЛТ, через 6–8 недель выполнялась контрольная МРТ органов малого таза с целью оценки эффективности проведенного лечения.

2.5. Методы лечения пациентов

После обследования перед началом лечения на амбулаторном этапе, все пациенты обсуждались на мультидисциплинарном консилиуме в составе хирургов-онкологов, специалистов по лучевой диагностике (МРТ), лучевых терапевтов и химиотерапевтов. С учетом данных предоперационного стадирования по данным комплексного обследования определялась оптимальная тактика лечения и при необходимости выставлялись показания к различным видам неoadьювантной терапии [1].

Всем больным в основной группе перед операцией проводилось 4 курса неoadьювантной полихимиотерапии по схеме CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м²

в/в 1 день, капецитабин 2000 мг/м^2 per os в сутки на 2 приема 1–14 дни, курс 21 день, начало на 22-й день). При возникновении токсичности 3-4-й степени дозы химиотерапевтических препаратов были редуцированы: капецитабина до 1800 мг/м^2 в сутки в 2 приёма внутрь, оксалиплатина – до 100 мг/м^2 в/в. Интервал между курсами не увеличивали. В случае возникновения гематологической токсичности 3-4-й степени после 3-го курса неoadъювантной химиотерапии 4-й курс не проводили из-за высокого риска длительного сохранения гематологической токсичности и необходимости отсрочки хирургического этапа лечения. Данной группе больных выполнялась МРТ органов таза с целью оценки эффекта лечения и определения дальнейшей тактики лечения. В остальных случаях применяли общие принципы проведения химиотерапевтического лечения, проводили коррекцию доз, назначали сопроводительную терапию.

Пациентам, которые проходили курс предоперационной химиотерапии после завершения лечения в случае уменьшения максимального размера опухоли по данным МРТ малого таза на 20% и более, выполнялось хирургическое лечение (не позже 2 недель с момента завершения химиотерапии, при отсутствии осложнений 3-й и более степени) [51].

В случае уменьшения максимального размера опухоли менее чем на 20% пациентам проводили химиолучевую терапию РОД 2 Гр ежедневно пять раз в неделю СОД 50–54 Гр. Всем, кто получал пролонгированный курс лучевой терапии проводилась радиомодификация капецитабином 825 мг/м^2 2 раза в сутки в дни облучения. Затем проводилась оценка эффекта по данным МРТ органов малого таза и хирургическое лечение через 8–10 недель, и 2 курса адъювантной ПХТ CAPOX после операции. Лучевая терапия проводилась в режиме 3D CRT (3D Conformal Radiotherapy) – 3D конформная лучевая терапия. Поля облучения включали первичную опухоль, мезоректальные, пресакральные и тазовые лимфатические узлы.

Лучевая и химиолучевая терапия

Всем пациентам в контрольной группе в неoadъювантном режиме проводилась лучевая терапия разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр.

Для облучения применялась дистанционная, трехмерная конформная лучевая терапия технологиями 3D-CRT с модулированной интенсивностью – IMRT (intensity-modulated radiation therapy). Топометрическая подготовка (разметка) перед проведением курса лучевой терапии основывалась на данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). МСКТ производилась в положении пациента на спине с использованием подколеника и подголовника. Было необходимо соблюдения предписанной диеты для исключения повышенного газообразования и воспроизведения удовлетворительной наполненности прямой кишки и мочевого пузыря.

Клинический объем мишени (CTV – Clinical target volume) определялся на основе клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (колоноскопия, МСКТ и МРТ ОМТ).

Планирование плана лечения и определение положения пациента и облучаемого объема на столе линейного ускорителя электронов (ЛУЭ) проводили с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ – Cone-Beam Computerized Tomography).

Всем пациентам в контрольной группе, которые были включены в исследование, была проведена лучевая терапия в режиме дистанционной трехмерной конформной лучевой терапии технологиями 3D-CRT – на линейном ускорителе электронов.

Дозиметрический план рассчитывался с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D планирования, учитывая толерантные дозы органов риска (мочевой пузырь, головки бедренных костей, толстая и тонкая кишка).

В случае проведения пролонгированного курса ХЛТ, использовали радиомодификатор капецитабин, лекарственный препарат, относящийся к классу

фторпиримидинов, в дозе 825 мг/м² внутрь, 2 раза в день в дни ЛТ, начиная с первого дня лучевой терапии или 5-ФУ.

На протяжении всего курса ХЛТ больные получали, при наличии показаний, поддерживающую и противовоспалительную терапию для профилактики и лечения острых и хронических лучевых повреждений со стороны мочевыделительной и пищеварительной систем.

Характер токсических реакций и степень их тяжести оценивались согласно общепринятым критериям токсичности СТСАЕ v.4 [24].

В используемой классификации СТСАЕ v.4 выделяют V степеней токсичности:

- лёгкая (I) степень – проявления, ограниченные жалобами пациента или нарушениями, которые не оказывают влияния на качество жизни;
- умеренная (II) степень – проявления, которые ухудшают функцию, но не влияют на повседневную активность больных;
- тяжелая (III) степень – объективные расстройства, которые нарушают функцию, и влияют на повседневную активность пациентов;
- крайне тяжелая (IV) степень – нарушения вследствие полной непереносимости используемых средств;
- (V) степень – смерть.

Через 6–8 недель после завершения неоадьювантного лечения выполняли радикальное хирургическое лечение в необходимом в конкретной ситуации объеме.

Хирургическое лечение рака прямой кишки

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных операбельным раком верхнеампулярного и среднеампулярного отделов прямой кишки.

Всем больным перед операцией проводилась подготовка кишечника с исключением твердой пищи за сутки, применением слабительных средств или очистительных клизм.

На операционном столе в положении на спине пациент укладывается со смещением к ножному концу стола. Нижняя кромка операционного стола проходит на уровне S3 позвонка, таким образом создаются оптимальные условия доступа к прямой кишке при формировании анастомоза. Ноги пациента должны быть разведены, приподняты и поддерживаться с помощью держателя для ног (литотомическое положение – Ллойд – Дэвиса).

Открытый или лапароскопический доступ был выбран на усмотрение хирурга и зависел от наличия в анамнезе и вида перенесенных ранее операций, анатомических особенностей пациента и распространенности опухолевого процесса.

При открытом доступе, после обработки операционного поля растворами антисептиков, выполнялась нижнесрединная лапаротомия. При необходимости расширялись до верхнесрединной лапаротомии для увеличения доступа к операционному полю при выполнении мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки. Затем, после изолирования операционного поля стерильным бельем, для лучшей экспозиции петли тонкой кишки отграничивались от области проведения оперативного вмешательства. Устанавливался ранорасширитель для полноценного обзора и возможности манипуляций, после чего приступали к мобилизации. Непосредственно мобилизацию начинали латеромедиально с рассечения брюшины левого латерального канала, после чего визуализировали левый мочеточник и левые гонадные сосуды, которые смещали латерально во избежание интраоперационного повреждения.

При выполнении лапароскопической операции, после обработки операционного поля растворами антисептиков, доступ в брюшную полость производился при помощи иглы Вереша или по Хассену. После чего устанавливался оптический троакар и формировался карбоперитонеум (давление 12 мм. водного столба). Осуществив доступ в брюшную полость, выполнялась ревизия органов брюшной полости и малого таза с оценкой распространенности опухоли прямой кишки относительно соседних органов и структур малого таза. После чего под контролем камеры устанавливались порты. Затем пациент

переводился в положение Тренделенбурга с поворотом операционного стола направо. При выполнении экспозиции большой сальник укладывали за поперечную ободочную кишку, тонкие кишки смещали направо, визуализировали связку Трейца. Мобилизацию кишки начинали медиолатерально, рассекалась брюшина медиальнее верхней прямокишечной артерии, визуализировали левый мочеточник и левые гонадные сосуды, которые смещались книзу во избежание интраоперационной травмы.

Выполнялась мобилизация и лигирование нижней брыжеечной артерии дистальнее места ее отхождения от аорты, либо после отхождения левой ободочной артерии от ствола нижней брыжеечной артерии с сохранением последней. Нижняя брыжеечная вена была мобилизована и лигирована также у основания, либо на уровне пересечения левой ободочной артерии. Далее приступали к мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки и прямой кишки. Визуализировали элементы гипогастрального нервного сплетения с его сохранением. Мобилизация прямой кишки происходила между париетальной фасцией таза и собственной фасцией крестца в бессосудистой межфасциальной зоне, содержащей рыхлую соединительную ткань до мышц тазового дна. Мобилизация боковой стенки прямой кишки производилась до уровня мышц, поднимающих задний проход, передняя поверхность освобождалась от мочевого пузыря, семенных пузырьков и предстательной железы у мужчин и влагалища у женщин.

При ТМЭ мобилизация прямой кишки производилась до мышц тазового дна. Отступив от опухоли дистальнее не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке выполнялось пересечение кишки при помощи линейно режущего аппарата. При опухолях, локализованных в верхнеампулярном отделе прямой кишки выполнялась парциальная мезоректумэктомия, при этом пересечение кишки выполнялось по тем же принципам, что и при тотальной мезоректумэктомии, только с удалением части мезоректальной клетчатки. Колоректальный анастомоз формировался при помощи циркулярного сшивающего аппарата. После пересечения проксимального конца кишки

формировался кисетный шов на культю, куда устанавливалась головка циркулярного сшивающего аппарата. В дистальную культю прямой кишки заводился сшивающий аппарат, интраабдоминально анастомозируемые части кишок сводились, и был сформирован аппаратный колоректальный анастомоз. По мере внедрения в клиническую практику новых методик с 2018 г. – через разрез в левой ягодичной области или с обеих сторон в малый таз устанавливались силиконовые дренажи. Брюшная полость и малый таз промывались раствором антисептика, после чего по мере возможности ушивалась тазовая брюшина и над ней в полость малого таза устанавливался дренаж через контрапертуру в брюшной полости. При невозможности восстановить целостность тазовой брюшины выполнялась стандартная установка дренажа в полость малого таза. При выполнении тотальной мезоректумэктомии с низким колоректальным анастомозом формировалась превентивная колостома или илеостома.

Для оценки степени тяжести послеоперационных осложнений применялась классификация по шкале Clavien – Dindo [29]. Данная классификация была предложена в 1992 году Pierre-Alain Clavien, а затем доработана совместно с Daniel Dindo, и заключается в разделении осложнений, возникших после оперативных вмешательств. Классификация по шкале Clavien – Dindo включает в себя следующие пункты:

- 0-я степень – нет осложнений;
- I степень – любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств.
- II степень – осложнения, требующие применения лекарственных препаратов (помимо допускаемых для I степени осложнений). В этих случаях включены применение гемотрансфузии и общего парентерального питания;
- III степень – осложнения, требующие хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательств. Данная группа подразделяется на 2 подгруппы:
 - IIIa – вмешательства без общего обезболивания;
 - IIIb – вмешательства под общим обезболиванием;

– IV степень – жизнеопасные осложнения, включая осложнения со стороны ЦНС, требующие лечения в реанимационном отделении. Данная группа подразделяется на 2 подгруппы:

1) IVa – дисфункция одного органа (включая необходимость применения гемодиализа);

2) IVb – синдром полиорганной недостаточности (СПОН);

– V степень – смерть больного.

Дополнительно с I по IV степень допустимо добавление префикса «d» (disability – нарушение функции). В случае сохраняющихся на момент выписки у больного жалоб от перенесённых осложнений, индекс «d» добавляется к выставленной степени осложнения и указывает на необходимость дальнейшего наблюдения профильным специалистом по месту жительства.

Всем пациентам после проведенного хирургического лечения выполнялось патоморфологическое исследование послеоперационного материала. Патоморфологическое заключение включало: степень дифференцировки, определение глубины инвазии опухоли, исследование удаленных регионарных лимфатических узлов, оценку проксимального и дистального краев резекции, а также степень лечебного патоморфоза после проведенного лечения по шкале Dworak [95].

Адьювантная химиотерапия

В нашем исследовании продолжительность адьювантной химиотерапии составляла 6 месяцев в исследуемой группе, включая 3 месяца неадьювантного лечения. В контрольной группе адьювантную химиотерапию проводили по показаниям, в зависимости от результатов послеоперационного морфологического исследования.

В качестве адьювантного лечения, использовалась схема химиотерапии CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно капельно в первый день, капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м^2 внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней). Начало очередного курса на двадцать второй день.

Наблюдение после стационарного лечения

Пациентам в обеих лечебных группах рекомендовалось проведение контрольных обследований согласно клиническим рекомендациям [6]. Первое обследование выполнялось через 3 месяца после операции, затем последующие обследования каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет после операции, далее – 1 раз в год до 5 лет после операции. План обследования включал: определение онкомаркера РЭА, КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, фиброколоноскопию.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И КОРОТКОГО КУРСА

3.1. Характеристика исследуемой и контрольной группы

После проведенного поиска в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 г. по 2020 г. и обработки данных электронных анкет и электронной базы данных исследования, в исследуемую группу вошли данные 117 пациентов, в контрольную группу также 117 пациентов. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

В нашем исследовании случай – контроль пациенты контрольной группы были последовательно отобраны на основе соответствия по полу, возрасту, баллам Американского общества анестезиологов (ASA), расположению опухоли в верхне- или среднеампулярном отделе прямой кишки и клинической стадии. Медиана возраста составила 59 лет в исследуемой группе А, 59,5 лет в группе В (контрольной группе), соответственно ($p = 0,9$). В общей когорте пациентов лица мужского пола составили 120 (51,3%), женского пола 114 (48,7%) человек.

Большинство пациентов исследуемой и контрольной групп соответствовали ECOG 0 и I. У 12(10,3%) пациентов исследуемой группы и 29(24,8%) контрольной группы встречался ECOG 0. У 62(53%) пациентов исследуемой и 66(56,4%) был ECOG 1. Однако, в контрольной группе пациенты с ECOG II составляли 36,8%, против 18,8% в исследуемой, что имело достоверные различия ($p = 0,001$).

При анализе данных, согласно таблице 2, достоверных различий по клиническим стадиям T и N не было выявлено ($p = 0,824$ и $p = 0,585$). Стадия T2 с глубиной инвазии в мышечный слой встречалась у 27 пациентов – у 15 в контрольной группе (12,8%) и 12 (10,3%) в исследуемой группе ($p = 0,437$). Стадия T4a с инфильтрацией тазовой брюшины являлась наиболее распространенной стадией опухолевого процесса в обеих группах – у 104 (44,4%) пациентов, при этом в исследуемой группе – у 56 (47,9%) и контрольной – у 48 (41%) пациентов ($p = 0,824$). Поражение регионарных лимфатических узлов

диагностировано у 210 (92,5%) пациентов: у 105 (89,7%) – в исследуемой группе и 105 (89,7%) – в контрольной группе, соответственно ($p = 0,585$).

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов

Группа	НАХТ	5x5	p
Количество пациентов	117	117	–
Пол			
Мужской	60 (51,3%)	60 (51,3%)	1
Женский	57 (48,7%)	57 (48,7%)	
Медиана возраста	59(29–74)	59,5(28–74)	0,9
Шкала ASA [n (%)]			
I-II	94 (80,3%)	92 (78,6%)	0,872
III	23 (19,7%)	25 (21,4%)	
Локализация опухоли			
Среднеампулярный отдел, 5–10 см	71 (60,7%)	71 (60,7%)	1
Верхнеампулярный отдел, 10–15 см	46 (39,3%)	46 (39,3%)	
Адьювантная ХТ (3 месяца)	114(96,5%)	64(54,3%)	< 0,005
Шкала ECOG			
ECOG 0	12 (10,3%)	29 (24,8%)	0,001
ECOG 1	62 (53%)	66 (56,4%)	
ECOG 2	43 (36,8%)	22 (18,8%)	
cT			
T2	15 (12,8%)	12 (10,3%)	0,824
T3a	9 (7,7%)	10 (10,3%)	
T3b	38(32,5%)	32(27,4%)	
T3c	7(6%)	7(6%)	
T4a	48 (41%)	56 (47,9%)	
cN			
N0	12 (10,3%)	12 (10,3%)	0,585
N+	105 (89,7%)	105 (89,7%)	

Группа	НАХТ	5x5	p
Степень дифференцировки			
Слизистая аденокарцинома	7 (6%)	0 (0%)	0,007
Умеренодифференцированная	91 (77, 8%)	109 (93,2%)	
Высокодифференцированная	12 (10,3%)	5 (4,3%)	
Низкодифференцированная	7 (6%)	3 (2,6%)	

Характеристика и распределение больных по возрасту представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст	N = 234	%
20–29	3	1,3
30–39	6	2,6
40–49	21	8,9
50–59	88	37,5
60–69	90	38,4
70–75	26	11,3

Как представлено в таблице 3, пик заболеваемости приходился на возраст 50–69 лет (75,9%).

Пациенты возрастом 28–49 лет встречались в 12,8%, а 70–75 лет – в 11,3% случаев.

В исследование были включены пациенты с опухолями средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки (5 и более см от перианальной складки до уровня 15 см) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных в зависимости от расположения опухоли

Группа	Расстояние (см, %)						Медиана нижнего полюса (см)
	5–6,9	7–8,9	9–10,9	11–12,9	13–14,9	15	
Основная	13 (11,2)	32 (27,6)	31(26,7)	20 (17,2)	15 (13)	6 (5,1)	9,8
Контрольная	10 (8,5)	50 (42,7)	34 (29,1)	18 (15,4)	5 (4,3)	0	8,8
Всего	23 (9,8)	82 (35)	65 (27,8)	38 (16,2)	20 (8,4)	6 (2,8)	9,3

Как следует из представленных в таблице 4 данных, в исследуемой группе преобладали пациенты с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки: 71 пациент (60,7%) против 46 пациентов (39,3%) с расположением опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки. Соотношение локализации опухоли в контрольной группе не отличалось.

Медиана диаметра опухоли в обеих группах составила 37,7 мм., медиана расстояния от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли 93 мм. Таким образом, сформированные группы пациентов были однородны и сопоставимы не только по демографическим признакам, но также по характеру и локализации новообразований в прямой кишке.

У всех 234 пациентов опухоли по морфологическому строению были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки. Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 17 (7,3%) пациентов, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 200 (85,5%) пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома – у 10 (4,3%). Слизистая аденокарцинома выявлена у 7 (3%) пациентов (Таблица 2).

Умереннодифференцированная аденокарцинома, чаще встречалась в основной группе больных, что являлось статистически достоверным ($p = 0,001$).

3.2. Осложнения предоперационного лечения

В исследовании из 117 пациентов в основной группе НАХТ в полном объеме (4 курса) проведена 113 пациентам (96,5%). У 1 (0,9%) пациента при

первом введении оксалиплатина отмечен бронхоспазм III степени. Проведен 1 курс химиотерапии, далее, по решению онкологического мультидисциплинарного консилиума пациенту принято решение провести курс неoadъювантной ХЛТ. 3 (2,6%) пациента получили 3 курса химиотерапии из-за токсичности III степени (у одного пациента наблюдался ладонно-подошвенный синдром, у двух других кардиотоксичность и бронхоспазм после третьего курса ПХТ, купированные консервативно).

После 3-го курса химиотерапии выполнено контрольная МРТ малого таза, 2 пациентам с частичным ответом выполнена операция, 1 пациенту с прогрессированием заболевания проведен курс ХЛТ. У 1 (0,9%) пациента во время 4-го курса химиотерапии развилась острая механическая кишечная непроходимость, сформирована разгрузочная колостома и выполнена МРТ органов малого таза.

По данным МРТ отмечен частичный ответ на лечение, после чего выполнена радикальная операция. Всего 6 (5,1%) пациентам проведен курс ХЛТ.

Существенных различий в частоте острой токсичности между группами не зарегистрировано. 1 (0,9%) пациент в исследуемой группе умер от острого инфаркта миокарда после окончания 4-го курса неoadъювантной полихимиотерапии перед операцией.

Токсичности IV степени не наблюдалось. У 23 (20,4%) пациентов в группе неoadъювантной химиотерапии и 11 (9,4%) пациентов в контрольной группе отмечалась токсичность III–V степени ($p < 0,001$).

Токсичность III степени в группе неoadъювантной химиотерапии включала: диарею ($n = 1$), тромбоцитопению ($n = 4$), тошноту/рвоту ($n = 10$), нейтропению ($n = 12$), лейкопению ($n = 8$), периферическую нейропатию ($n = 2$), кардиотоксичность ($n = 1$) и бронхоспазм ($n = 1$).

Все случаи токсичности III степени в контрольной группе включали диарею ($n = 11$), тошноту/рвоту ($n = 4$), нейтропению ($n = 1$), лейкопению ($n = 1$). Токсичность в контрольной и исследуемой представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Токсичность

Группы	Исследуемая группа			Контрольная группа			p
	Степень			Степень			
	1-2	3-5	Всего	1-2	3-5	Всего	
Максимальная токсичность	48 (20,5%)	23 (9,8%)	71 (30,3%)	38 (16,2%)	11 (4,7%)	49 (21%)	< 0,001
Тошнота/Рвота	39 (16,6%)	10 (4,2%)	49 (20,8%)	10 (4,2%)	4 (1,7%)	14 (5,9%)	0,003
Диарея	25 (10,6%)	1 (0,4%)	26 (11%)	16 (6,8%)	11 (4,7%)	27 (11,5%)	0,88
Повышение АЛТ	10 (4,2%)	–	10 (4,2%)	2 (0,85%)	–	2 (0,85%)	0,057
Лейкопения	19 (8,1%)	8 (3,4%)	27 (11,5%)	2 (0,85%)	1 (0,4%)	3 (1,25%)	0,001
Нейтропения	19 (8,1%)	12 (5,1%)	31 (13,2%)	2 (0,85%)	1 (0,4%)	3 (1,25%)	0,001
Тромбоцитопения	32 (13,6%)	4 (1,7%)	36 (15,3%)	–	–	–	< 0,0001
Периферическая нейропатия	17 (7,3%)	2 (0,85%)	19 (7,55%)	–	–	–	< 0,0001
Кардиотоксичность	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1
Аллергические реакции	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	–	–	–	< 0,0001

После проведения химиолучевой терапии из 117 пациентов у 71 (67,1%) осложнений не наблюдалось, у 38 (32,4%) отмечена токсичность I-II степени, по данным литературы встречающаяся в 52–75% случаев и в 9,4% случаев выявлена клинически значимая токсичность III и более степени, по данным литературы встречающаяся в 21–48% случаев [19; 39; 119].

Гематологической токсичность отмечена у 6 пациентов. Лейкопения I степени наблюдалась у 2 пациентов (1,7%), нейтропения I степени у 2 пациентов (1,7%); III степени снижение лейкоцитов отмечено у 1 больного (0,9%), снижение нейтрофилов у 1 больного (0,9%). Гастроинтестинальные осложнения: диарея, спастические боли в животе, тошнота и рвота наблюдались у 41 (35,1%) пациента. Увеличение в лабораторных анализах показателей аминотрансфераз, щелочной фосфатазы I степени наблюдалась у 2 (1,8%) больных. Ладонно-подошвенного синдрома и периферической нейропатии не наблюдалось ни у одного пациента.

У 11 (9,4%) из 117 пациентов токсические реакции соответствовали III степени, у 11 больных отмечалась диарея, у 4 из них рвота. Умеренная степень токсичности не помешала провести лечение в полном объеме.

3.3. Результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение с удалением опухоли в различных объемах выполнены 232 (99,1%) из 234 пациентов. Один пациент умер от острого инфаркта миокарда после четырех курсов НАХТ. Один пациент был прооперирован в другой клинике и далее не выходил на связь. Учитывая расположение дистальной границы опухоли от 5 см до 15 см от анокутанной линии, все виды хирургического вмешательства выполнялись с сохранением сфинктерного аппарата прямой кишки.

Распределение прооперированных 232 пациентов исследуемой и контрольной групп в зависимости от объема выполненной операции, а также основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 6.

В исследовании резекция прямой кишки (РПК) с тотальной мезоректумэктомией выполнена 172 (74,1%) пациенту, из них в основной группе 84 (36,2%), и в контрольной группе 88 (37,9%) пациентам. Парциальная мезоректумэктомия выполнена в основной группе 31 (13,4%) пациенту, в контрольной группе 29 (12,5%) пациентам. 115 (98,3%) пациентам в группе неoadьювантной химиотерапии и 117 пациентам в контрольной группе выполнено хирургическое лечение. Послеоперационной летальности не было. У 12 (10,3%) пациентов в группе неoadьювантной химиотерапии и 10 (8,5%)

пациентов в группе больных, кому проводился короткий курс лучевой терапии встречались послеоперационные осложнения ($p = 0,108$).

Таблица 6 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ	5×5	p
Количество пациентов	115	117	–
Объем операции			
TME	84 (73,0%)	88 (75,2%)	0,764
RME	31 (26,9%)	29 (24,8%)	
Послеоперационные осложнения (Clavien – Dindo)			
0	104 (90,4%)	107 (91,5%)	0,108
II	3 (2,6%)	–	
IIIА	5 (4,3%)	2 (1,7%)	
IIIВ	3 (2,6%)	8 (6,8%)	
Несостоятельность анастомоза	9 (7,7%)	6 (5,3%)	0,596

Как следует из таблицы 6, летальности в послеоперационном периоде в контрольной группе не было. В исследуемой группе 1 (0,7%) пациент умер в раннем послеоперационном периоде от острого инфаркта миокарда, различия по летальности между двумя группами не были статистически достоверны. Различия по частоте осложнений между двумя группами не были статистически достоверны ($p = 0,108$). При этом в группе НАХТ частота несостоятельности анастомоза составляла 7,7%, против 5,3% в контрольной группе ($p = 0,596$).

Осложнения IIIА степени в лечебной группе с применением неоадьювантной химиотерапии были связаны с развитием несостоятельности колоректального анастомоза, которая протекала без клинических проявлений. В данном случае пациентам требовалось промывание и пролонгированное использования дренажей, проведение антибактериальной терапии без выполнения повторных операций. В лечебной группе с применением неоадьювантной лучевой

терапии случай развития бессимптомной несостоятельности колоректального анастомоза был 1, ещё в 1 случае у пациента был выявлен абсцесс в полости малого таза без признаков несостоятельности анастомоза. Также у 2 пациентов были раневые инфекции, требовавшие вскрытия, дренирования без анестезиологического пособия с сочетанным внутривенным и эндотрахеальным наркозом. Большинство осложнений III степени и выше были связаны с несостоятельностью межкишечного анастомоза. Осложнения III степени встречались в 3 (2,6%) случаях в исследуемой группе, и в 8 (6,8%) случаях в контрольной группе.

К осложнениям I степени относились эпизоды лихорадки без выявленной причины, не приведшие к назначению антибактериальной терапии, обильная лимфорея, требовавшая отсрочки удаления дренажа. В исследуемой группе встречались осложнения второй степени, включающие атонию мочевого пузыря ($n = 1$) и раневые инфекции ($n = 2$). В контрольной группе – осложнения II степени не встречались.

Резекцию в объёме R0 удалось выполнить всем пациентам: 115 (99,1%) в исследуемой группе и 117 (98,3%) в контрольной ($p = 1$).

Результаты выполнения радикальных операций представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ	5×5	p
Количество пациентов	115	117	–
R			
R0	114 (99,1%)	115 (98,3%)	1
R1	1 (0,9%)	2 (1,7%)	

В таблице 8 приведены результаты патоморфологического исследования. Различий в патологических стадиях, резекциях R0 и частоте полного патологического ответа (pCR) между двумя группами пациентов не наблюдалось.

Таблица 8 – Патоморфологические характеристики

Характеристика	НАХТ	5×5	p
Количество пациентов	115	117	–
Патологическая стадия [n (%)]			
R0	114 (99,1%)	115 (98,3%)	0,83
R1	1 (0,9%)	2 (1,7%)	
ypT3/T4N0	41 (35,3%)	47 (40,2%)	
ypTлюбое N1–2	33 (28,4%)	33 (28,2%)	
Степень регрессии опухоли (Dworak)			
4	12 (10,3%)	11 (9,4%)	0.83
3	19 (16,4%)	36 (30,8%)	
2	33 (28,4%)	50 (42,7%)	
1	52 (44,8%)	20 (17,1%)	

При анализе данных по распределению показателей лечебного патоморфоза между двумя группами выявлено, что у 12 (10,3%) пациентов в группе НАХТ отмечен полный патологический ответ (pCR), среди пациентов, получивших только короткий курс ЛТ с последующей операцией (n = 111) pCR отмечен в 11 (9,4%) случаях (p = 0,83).

3.4. Соблюдение режима послеоперационного лечения

В исследовании из 231 пациента АХТ в полном объеме (6 месяцев) была проведена 89 (38,5%) пациентам и 142 (61,5%) не получили 6 месяцев АХТ.

Анализ данных показал, что в исследуемой группе АХТ продолжительностью 3 месяца была проведена 114 (98,7%) больным.

В контрольной группе адъювантная химиотерапия продолжительностью 3 месяца проведена 64 (54,3%) пациентам, что имело достоверные различия (p < 0,005).

Одним из самых важных преимуществ неoadъювантной химиотерапии является потенциальное повышение числа пациентов, которые получают адъювантную химиотерапию в полном объёме (3 и более месяцев).

Мы проанализировали какое количество пациентов получили 3 месяца адъювантной химиотерапии в исследуемой и контрольной группах (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ частоты соблюдения режима адъювантной химиотерапии в исследуемой и контрольной группах

Длительность адъювантного лечения	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Менее 3 месяцев	53 (46,3%)	3 (1,3%)	–
Более 3 месяцев	64(54,7%)	114 (98,7%)	–

3.5. Отдалённые результаты лечения рака прямой кишки у пациентов группы «промежуточного» риска

Медиана наблюдения составила в исследуемой группе 37,7 месяцев, в контрольной группе 64,2 месяца (от 1 мес. до 95,4 мес.).

За данный период у 13 (11,1%) пациентов в группе НАХТ и у 21 (17,9%) пациентов в контрольной группе при обследовании выявлены отдаленные метастазы. 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 95% в группе НАХТ и 88,2% в контрольной группе (ОР 2,578; 95%-й ДИ 1,028–6,465; $p = 0,043$), а 3-летняя БРВ составила 88,8% и 87,4%, соответственно (ОР 1,220; 95%-й ДИ 0,603–2,471; $p = 0,580$).

Графики 3-летней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от вида неoadъювантного лечения представлены на рисунках 2 и 3.

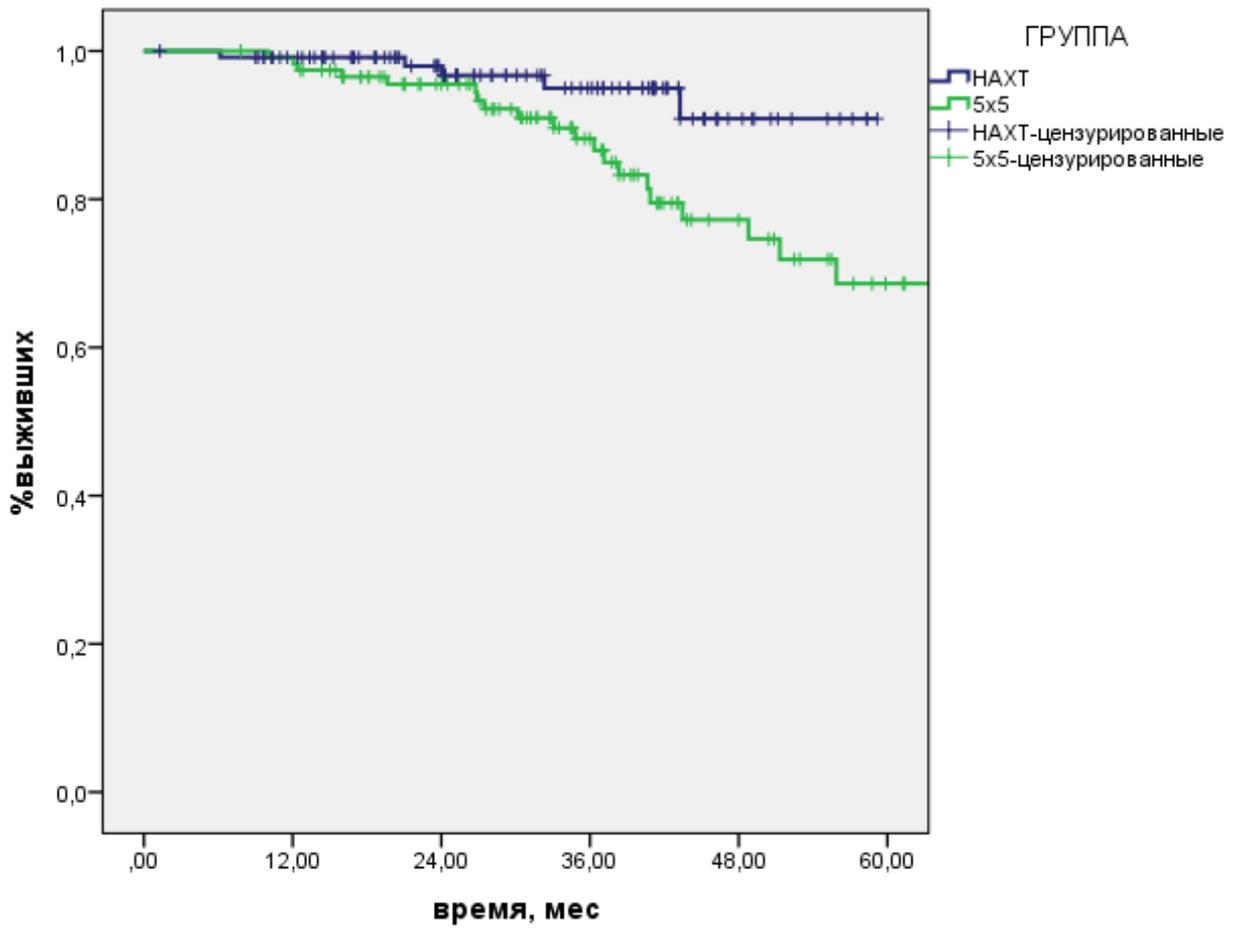


Рисунок 2 – Общая выживаемость в зависимости от вида неoadъювантного лечения

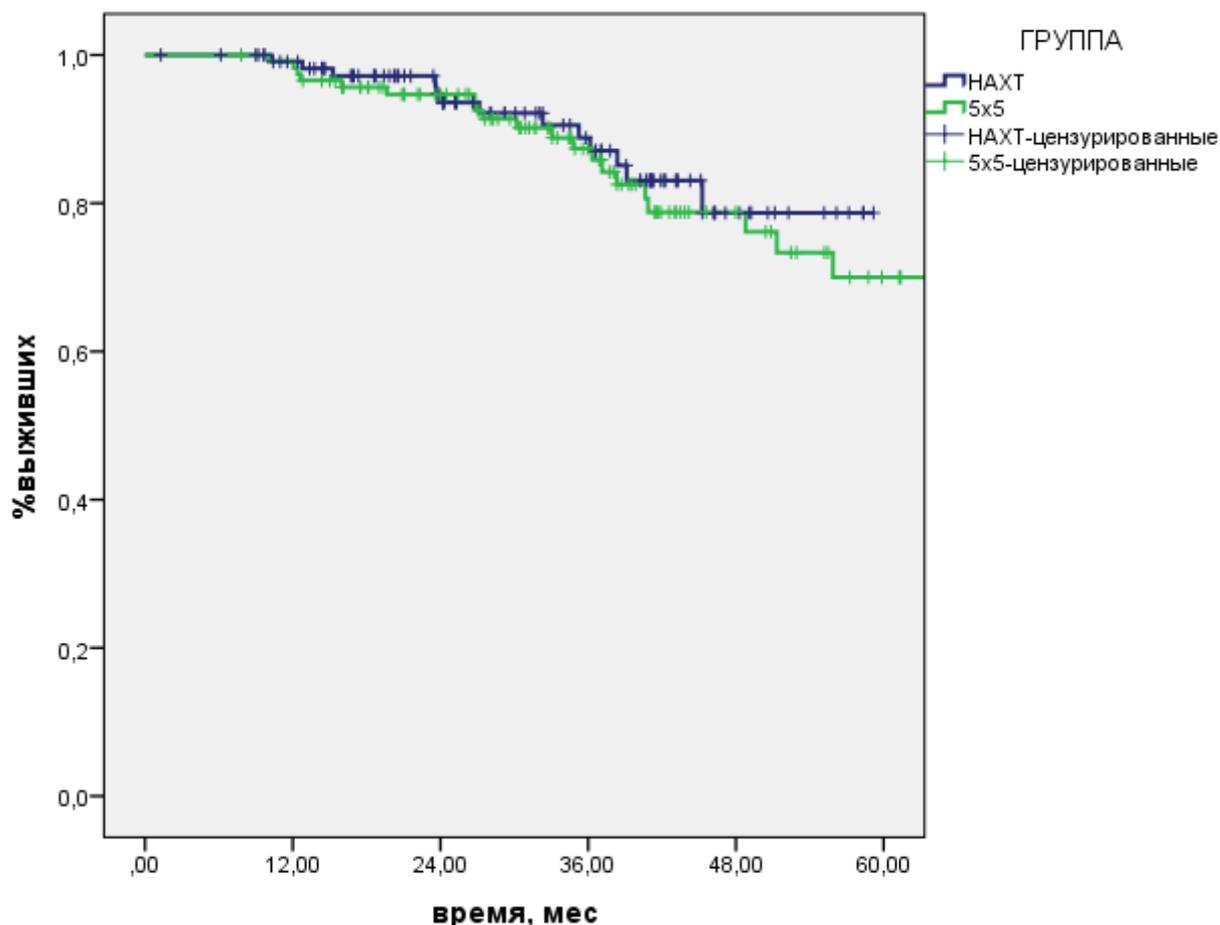


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида неoadьювантного лечения

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней ОВ (Таблица 10) и 3-летней БРВ (Таблица 11) в обеих лечебных группах, чтобы в дальнейшем включить их в многофакторный анализ и оценить роль вида предоперационного лечения, учитывая дополнительные индивидуальные особенности пациентов.

Таблица 10 – Однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней общей выживаемости

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	2,578	1,028–6,465	0,026
Локализация опухоли	1,248	0,583–1,247	0,570

pT	1,260	1,040–1,528	0,128
pN	2,078	1,326–3,256	0,006
TRG	1,219	1,010–1,470	0,039
pCR	1,424	0,950–2,135	0,05
Несостоятельность анастомоза	1,518	0,001–2,304	0,028
Адьювантная химиотерапия	1,510–	1,084–2,104	0,015
Осложнения НАХТ	2,944	1,303–6,651	0,011

Таблица 11 – Однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней безрецидивной выживаемости

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	1,220	0,603–2,471	0,580
Локализация опухоли	0,838	0,413–1,690	0,618
pT	1,092	0,938–1,271	0,087
pN	1,405	1,006–1,964	0,001
TRG	1,055	0,910–1,222	0,479
pCR	1,033	0,740–1,442	0,848
Несостоятельность анастомоза	1,079	0,770–1,510	0,660
Адьювантная химиотерапия	1,126–	0,867–1,462	0,373
Осложнения НАХТ	2,944	1,303–6,651	0,05

Также, нами была изучена прогностическая значимость локализации опухоли в средне- или верхнеампулярном отделе прямой кишки на отдалённые результаты лечения. Исходя из данных таблицы 10 и 11, локализация опухоли в средне- или верхнеампулярном отделе прямой кишки не продемонстрировала статистически достоверного влияния на отдалённые результаты лечения.

График 3-летней ОБ представлен на рисунке 4, БРВ – на рисунке 5.

Выявлены незначительные различия в показателях 3-летней общей выживаемости между двумя группами – 91,2% и 91,3%, без статистической достоверности ($p = 0,737$).

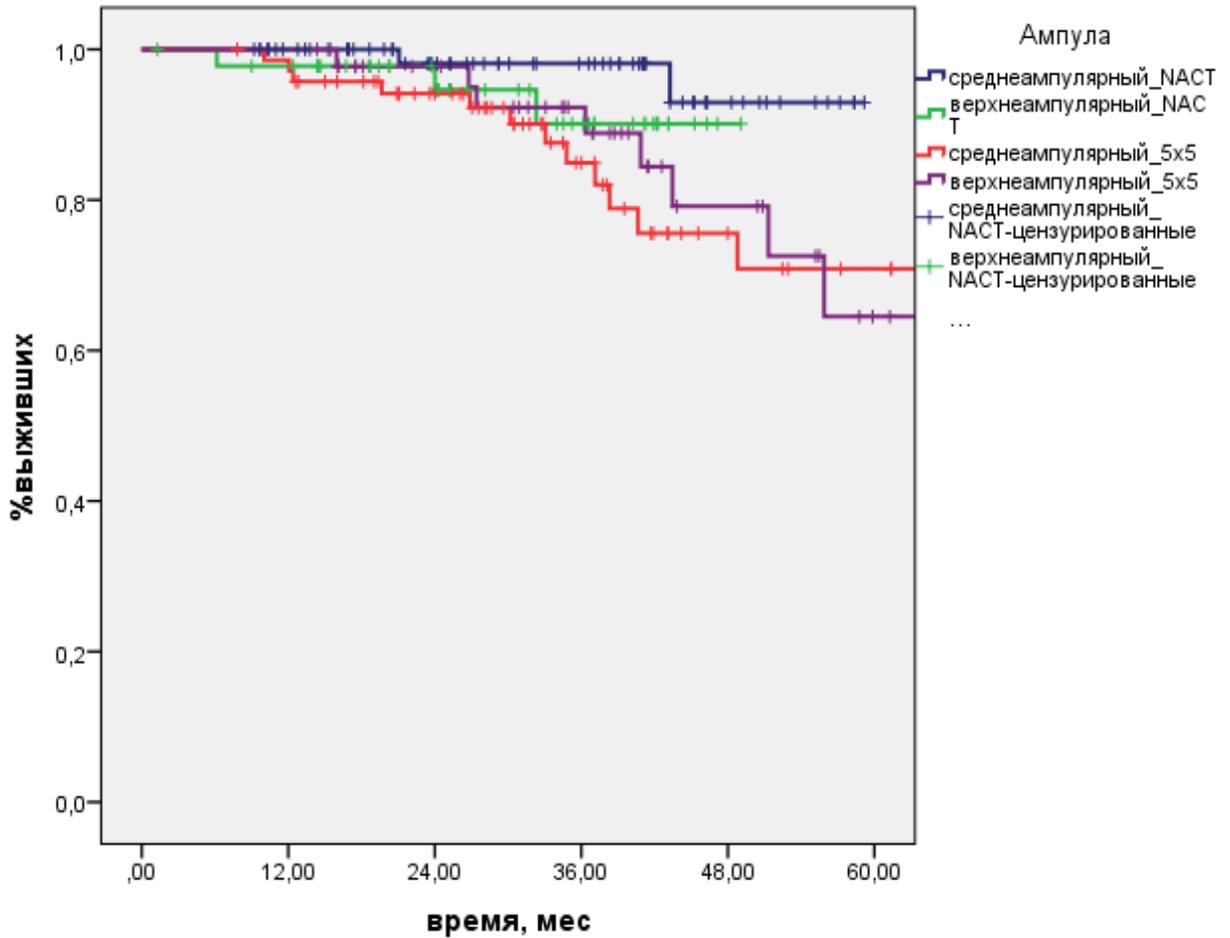


Рисунок 4 – Общая выживаемость в зависимости от локализации опухоли

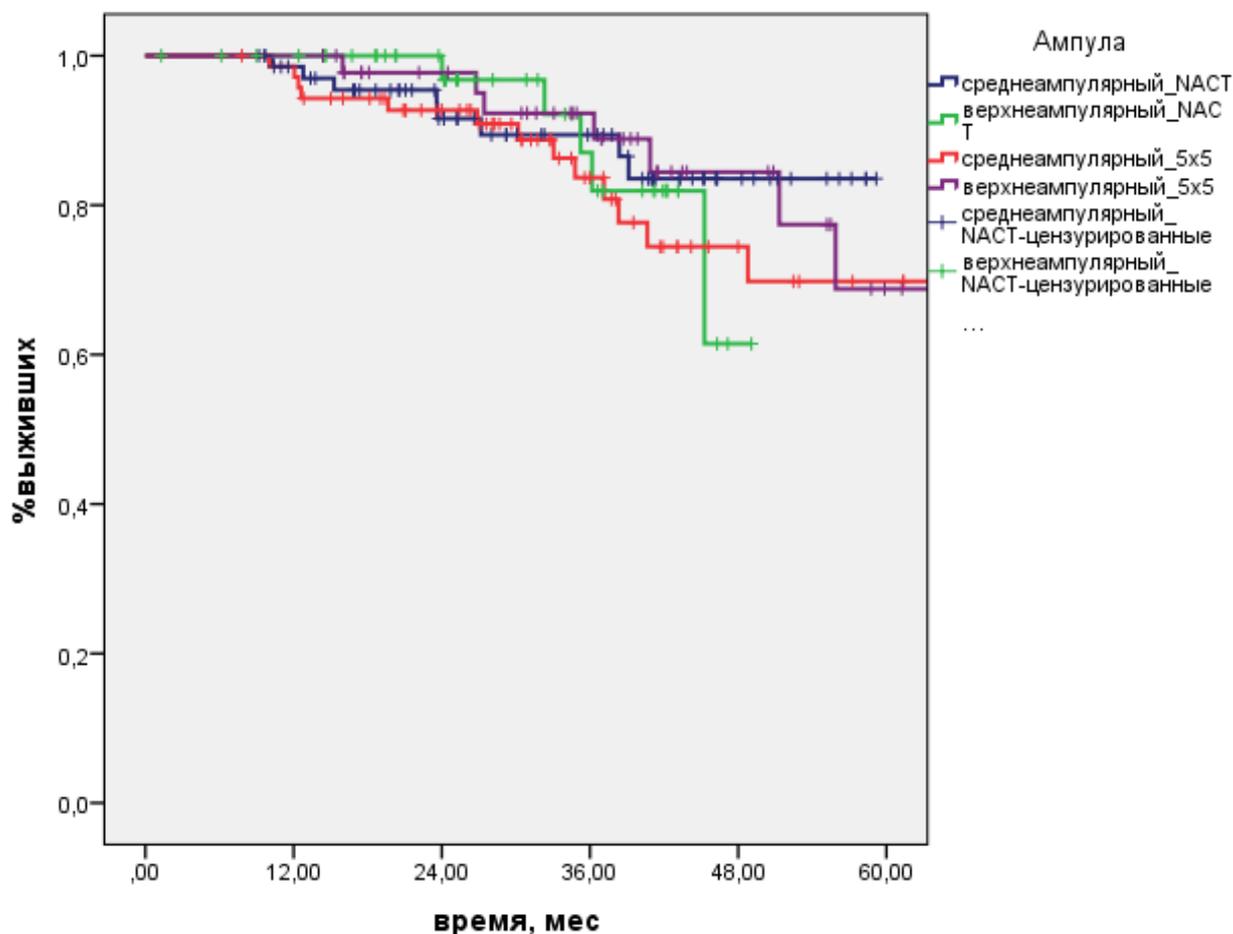


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от локализации опухоли

Аналогичные данные были получены в отношении 3-летней БРВ – 86,5% и 90,2%, что не имело статистически значимой достоверности ($p = 0,618$).

Учитывая данные литературы и влияние увеличения стадии заболевания на отдаленные результаты лечения, мы дополнительно проанализировали влияние патоморфологической стадии T и N на результаты лечения.

Стадия по критерию pT не являлась прогностическим критерием, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость. Однако, касательно 3-летней БРВ была близка к статистически значимому критерию ($p = 0,087$) (Рисунки 6 и 7).

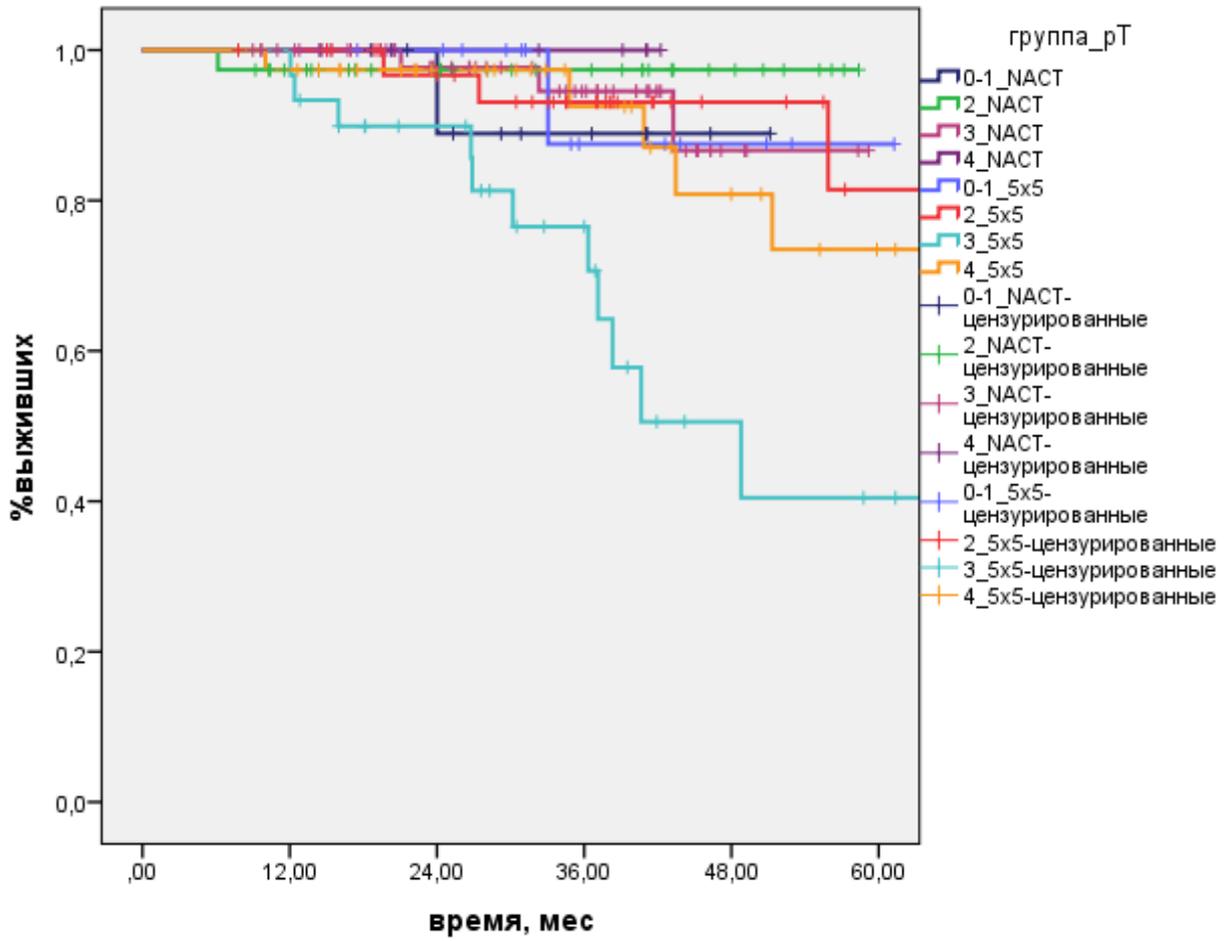


Рисунок 6 – Общая выживаемость в зависимости от стадии по критерию pT

При наличии регрессии опухоли до стадии pT0-1 3-летней общей выживаемости удалось достигнуть у 95,2% пациентов (Рисунок 6).

График 3-летней безрецидивной выживаемости представлен на рисунке 7.

3-летняя безрецидивная выживаемость также была выше в группе пациентов pT0-1, и составляла – 87,3%.

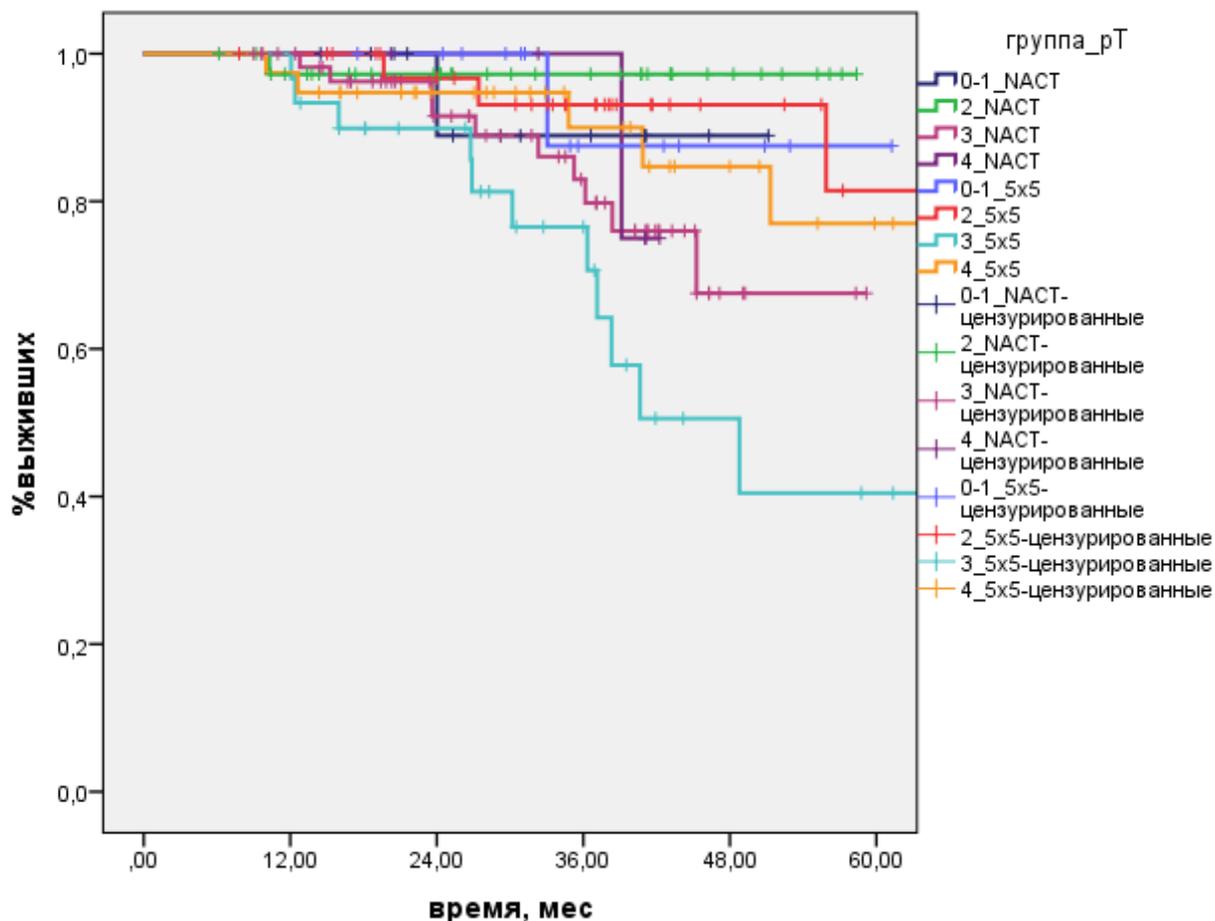


Рисунок 7 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии по критерию pT

Также, нами была проанализирована выживаемость в зависимости от наличия пораженных лимфатических узлов по данным послеоперационного морфологического исследования.

Морфологически подтвержденные данные о поражении регионарных лимфатических узлов достоверно коррелировали как с 3-летней ОБ ($p = 0,006$), так и с 3-летней БРВ ($p = 0,001$), в отличие от данных морфологического стадирования по критерию T.

3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия пораженных регионарных лимфатических узлов по данным патоморфологического исследования представлена на рисунках 8 и 9.

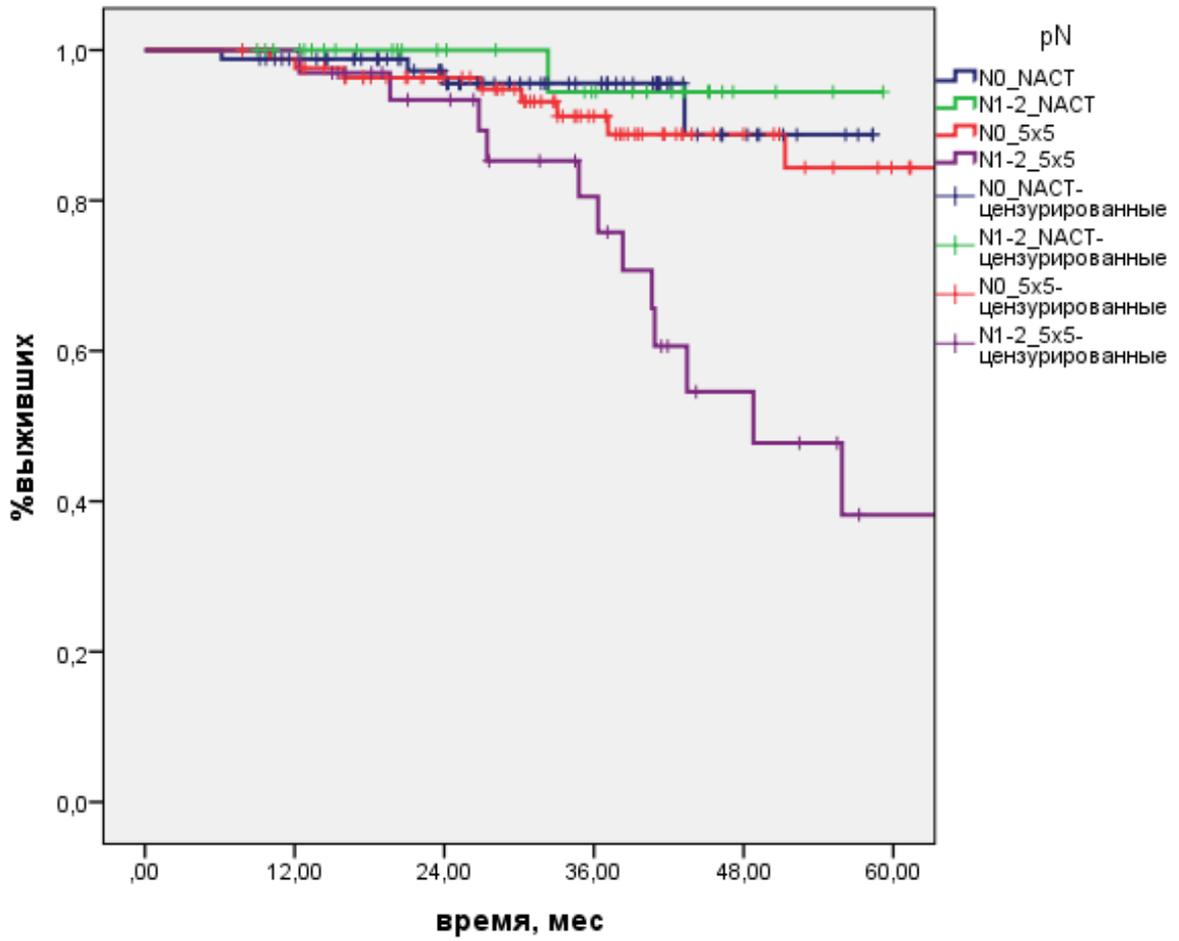


Рисунок 8 – Общая выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

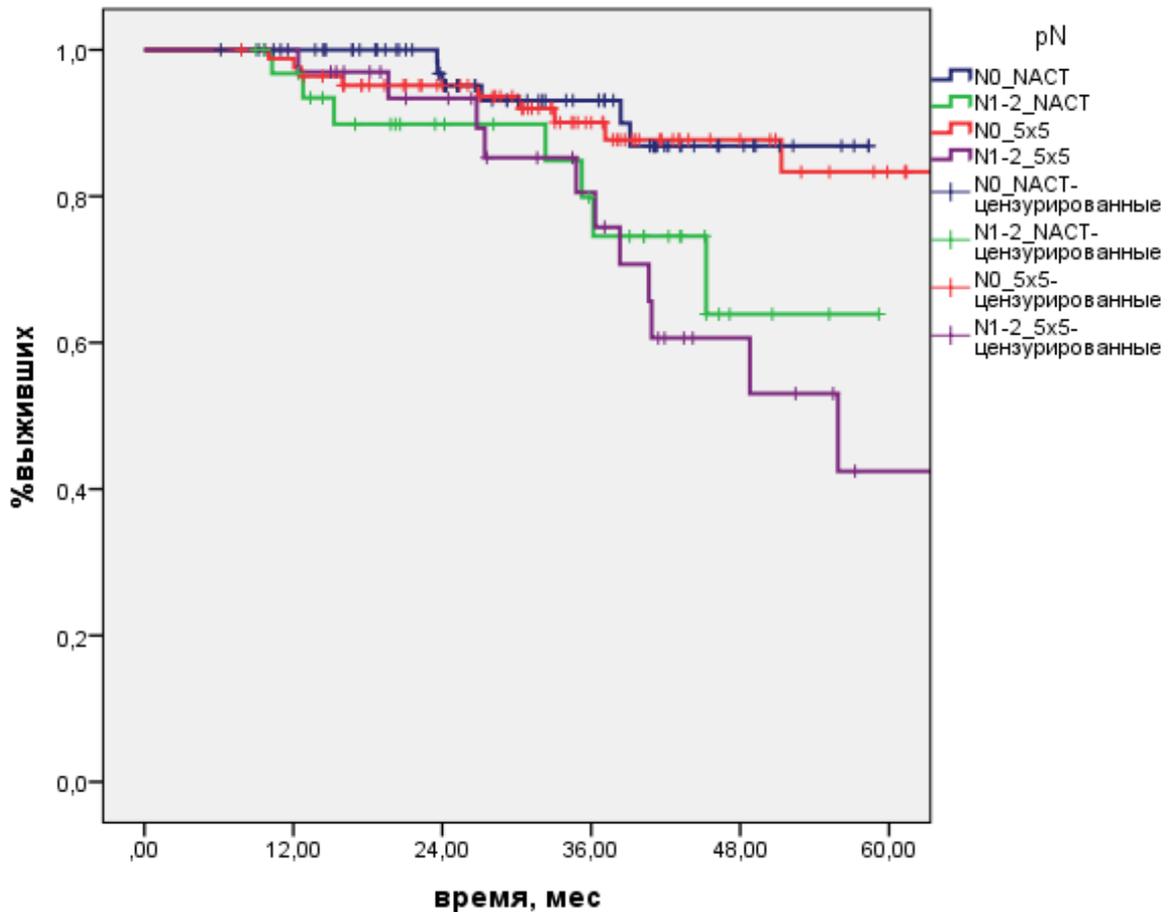


Рисунок 9 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

Трехлетняя ОВ в исследуемой и контрольной группы составила 93,1% и 91,4% у пациентов без поражения регионарных лимфоузлов и 86,9% и 80,2% у пациентов с pN1-2, соответственно.

Трехлетняя БРВ составила 91,4% при отсутствии пораженных регионарных лимфатических узлов и 80,2% при наличии пораженных регионарных лимфатических узлов, соответственно.

С точки зрения прогноза онкологического заболевания имеет важное значение чувствительность опухоли к неoadьювантному лечению. Нами был проведен анализ соответствующих параметров в рамках исследования.

Наращение доли фиброза в структуре опухоли коррелировало с ОВ (Рисунок 9), но не имело статистической достоверности с БРВ (Рисунок 10).

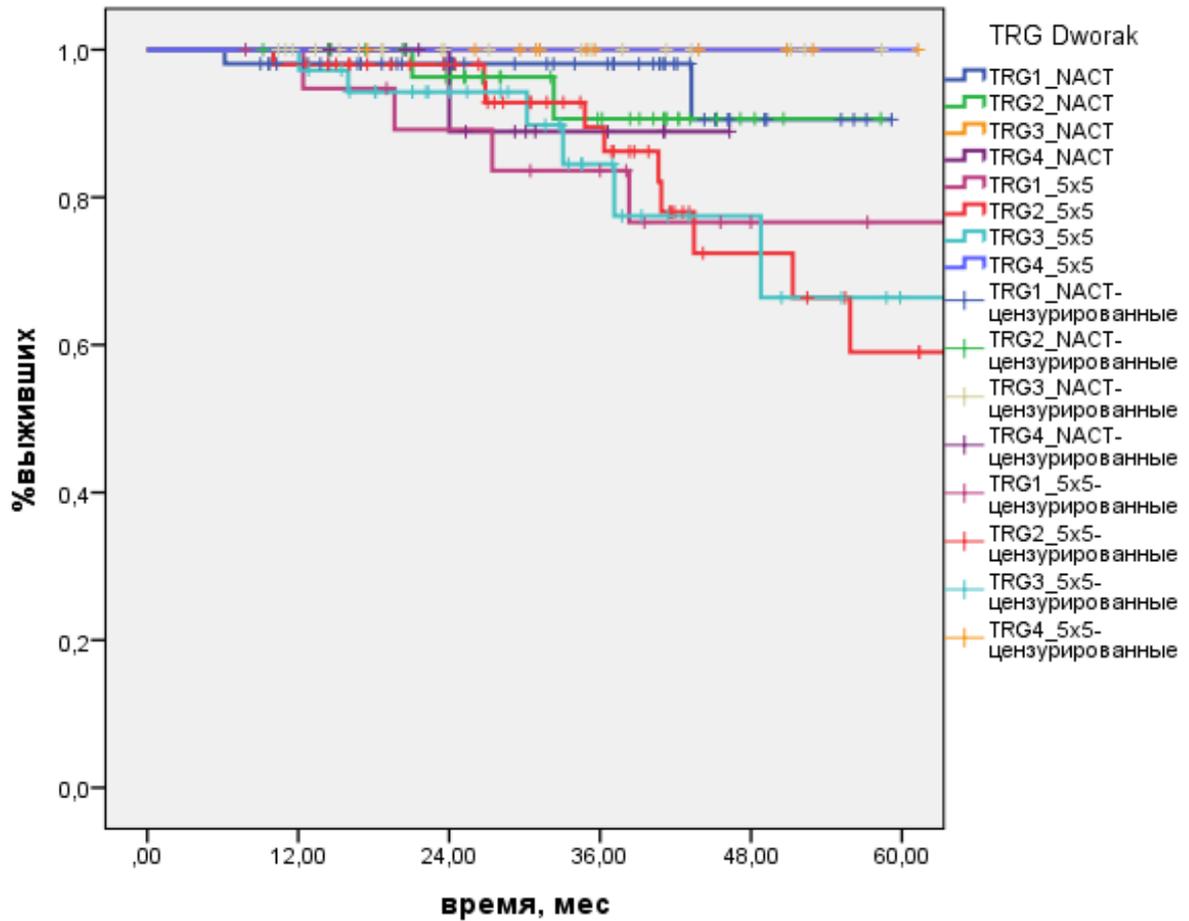


Рисунок 10 – Общая выживаемость в зависимости от степени TRG

Трехлетняя общая выживаемость была наиболее высокой – при TRG4 в обеих группах (94,7% и 92,6%) и пропорционально снижалась в зависимости от степени фиброза: наиболее низкие показатели были при TRG1-2 (83,6% и 88,6%).

График зависимости степени фиброза в структуре опухоли с БРВ представлен на рисунке 11.

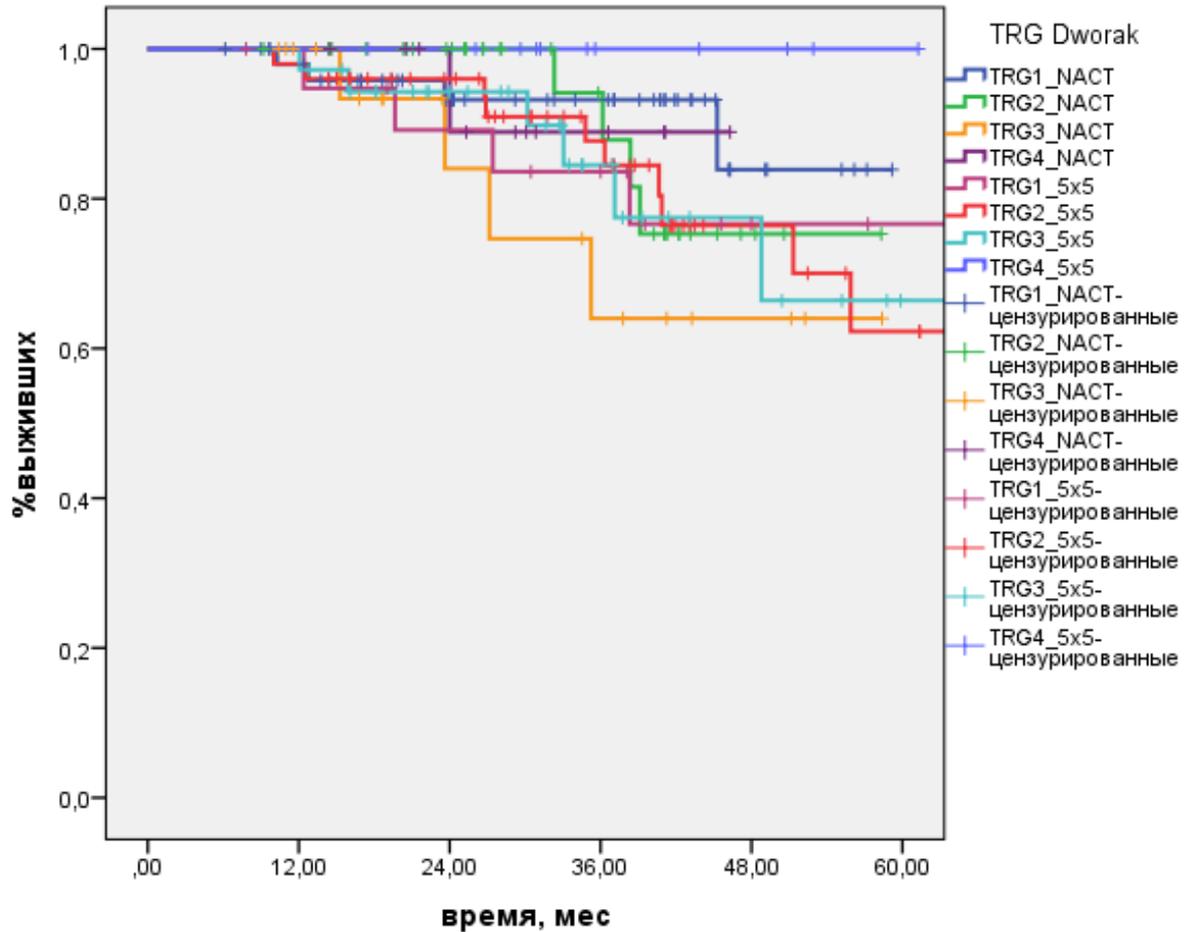


Рисунок 11 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени TRG

В отношении 3-летней безрецидивной выживаемости: наиболее высокие показатели в группах IV степени по Dworak (90,7% и 89,5%), наиболее низкие – при I степени (83,6% и 87,5%). Наличие полного морфологического ответа (pCR) является важным параметром для оценки ответа на предоперационное лечение, которое имеет наиболее высокое прогностическое значение. В нашем исследовании наличие pCR на лечение увеличивало показатели трехлетней общей выживаемости ($p = 0,05$), однако, для безрецидивной выживаемости не имело статистической достоверности ($p = 0,848$).

График 3-летней общей выживаемости в зависимости от достижения полного морфологического ответа представлен на рисунке 12.

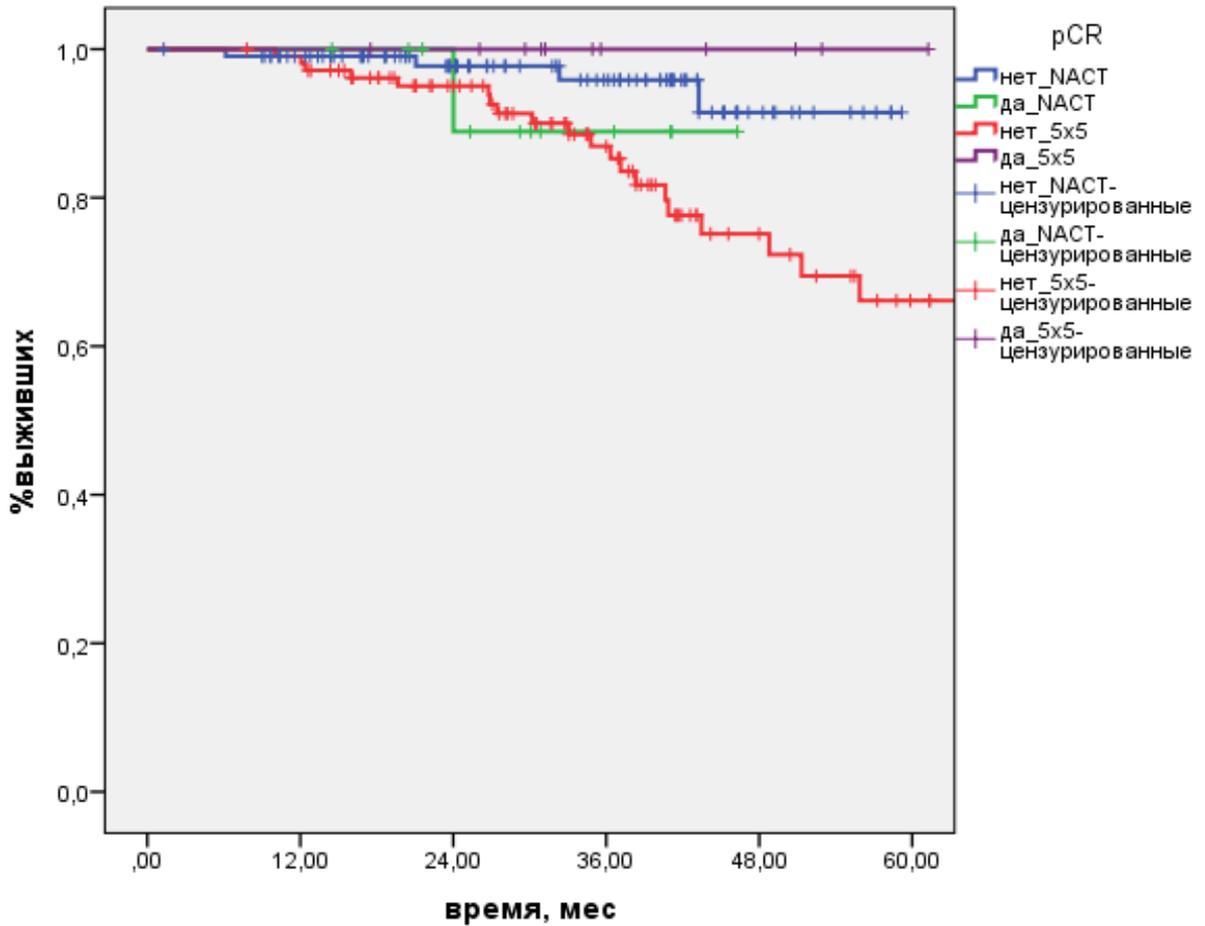


Рисунок 12 – Общая выживаемость в зависимости от полного морфологического ответа опухоли (pCR)

Исследуемая группа пациентов с полным морфологическим ответом (pCR) была относительно невелика, поэтому потенциально при дальнейшем наборе данных отмеченные различия в отдаленных результатах могли бы достичь статистической достоверности. График 3-летней БРВ в зависимости от достижения полного морфологического ответа (pCR) представлен на рисунке 13.

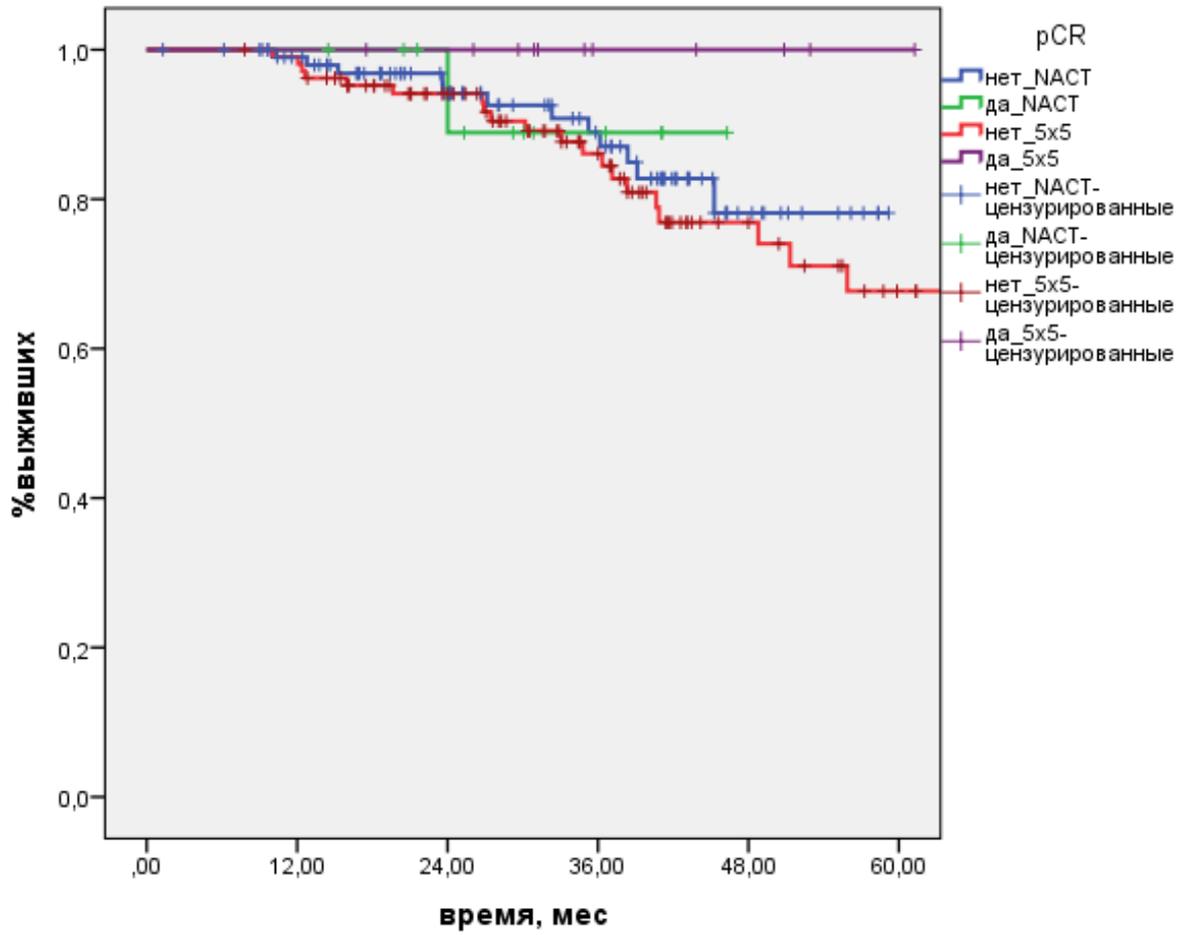


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от полного морфологического ответа опухоли (pCR)

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 99,7% и 94,6% при наличии и 88,9 и 86,9% при отсутствии полного морфологического ответа опухоли на лечение, соответственно.

У 12 (10,3%) пациентов в исследуемой группе отмечен полный морфологический ответ (pCR), среди пациентов, получивших только ЛТ с последующей операцией (n = 111) pCR отмечен в 11 (9,9%) случаях (p = 0,83).

Нами был проведен анализ отдалённых результатов лечения больных в зависимости от развития после операции несостоятельности колоректального анастомоза. В анализ были включены только пациенты, которым были выполнены операции с формированием колоректального анастомоза.

В нашей когорте пациентов развитие несостоятельности колоректального анастомоза достоверно влияло на показатель ОВ ($p = 0,028$), статистически значимых различий в показателях БРВ не было ($p = 0,660$) (Рисунки 14 и 15).

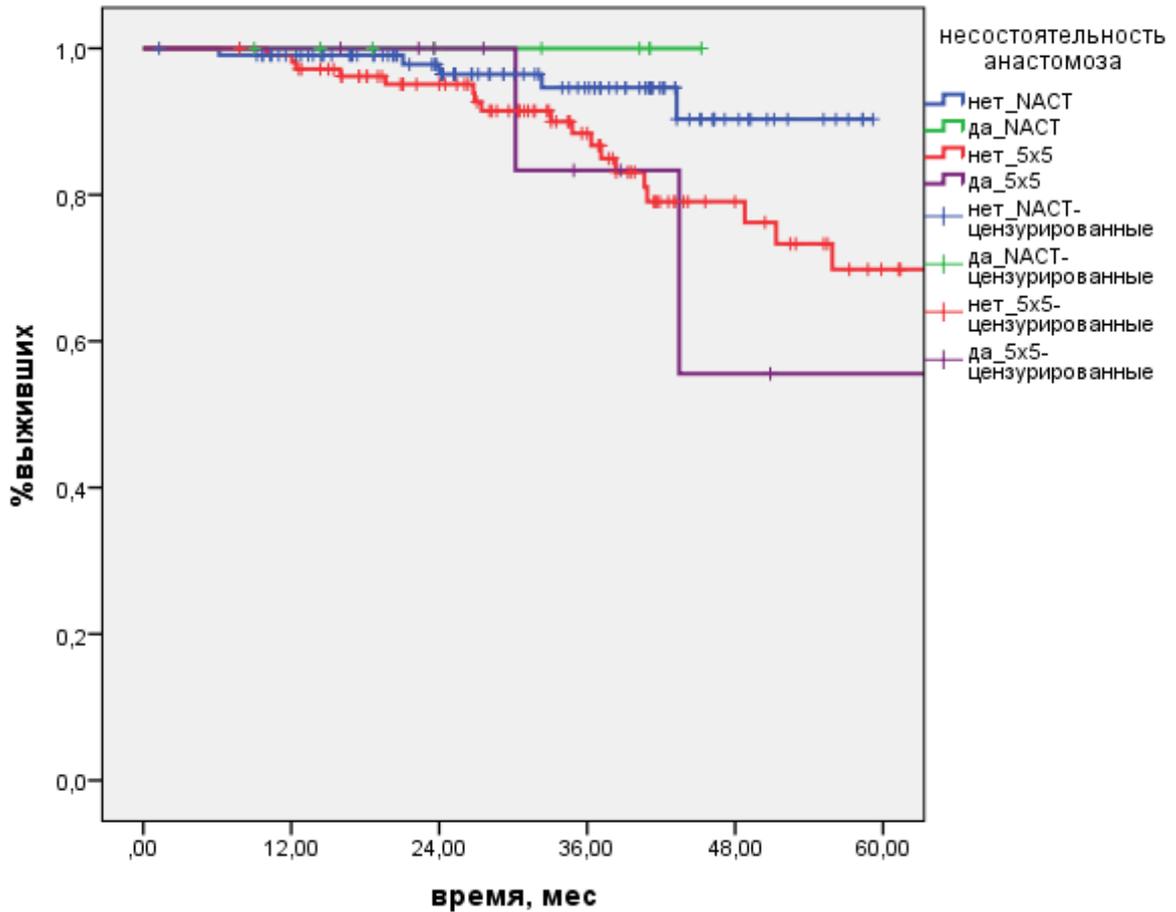


Рисунок 14 – Общая выживаемость в зависимости от развития несостоятельности колоректального анастомоза

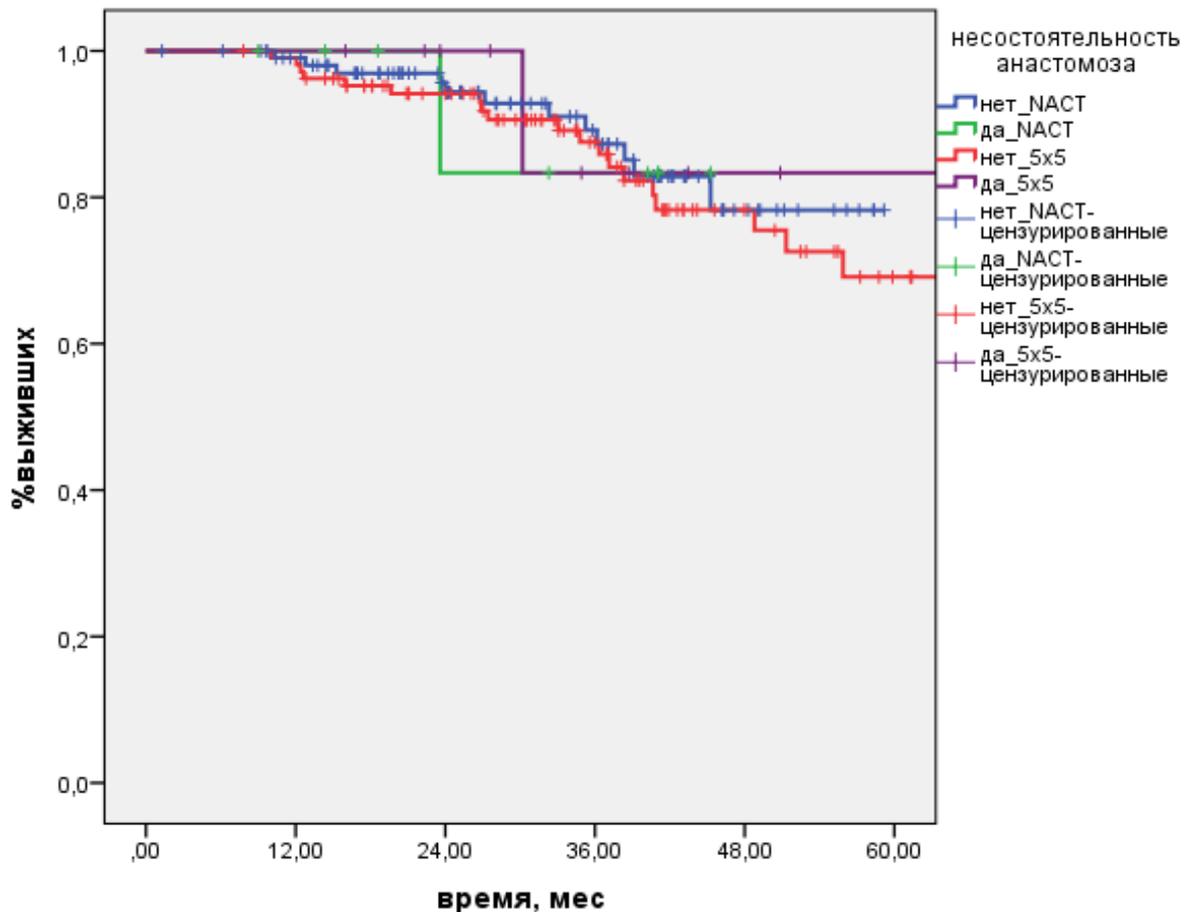


Рисунок 15 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от развития несостоятельности колоректального анастомоза

Трехлетняя общая выживаемость составила 90,3% при наличии и 94,6% при отсутствии несостоятельности колоректального анастомоза, соответственно.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 89,2% при наличии и 83,3% при отсутствии несостоятельности колоректального анастомоза, соответственно ($p = 660$).

Важное преимущество неoadъювантной химиотерапии – потенциальное увеличение количества больных, которые получают адъювантную химиотерапию в полном объёме за счет переноса части курсов из послеоперационного периода в предоперационный. Нами был проведен анализ отдалённых результатов лечения у тех пациентов, кто не смог получить адъювантную химиотерапию, получил менее 3 месяцев или 3 и более месяца адъювантного лечения.

Проведение АХТ имеет доказанную эффективность при КРР, что было отображено и в результатах нашей работы. На графике ОВ (Рисунок 16) продемонстрировано выраженное ухудшение результатов лечения среди группы пациентов, которым не удалось провести адъювантную химиотерапию по тем или иным причинам.

В исследуемой группе только три пациента получили менее 3 месяцев адъювантного лечения из-за токсичности 3-4-й степени на фоне ХТ. Один пациент умер от прогрессирования спустя 32 месяца от начала лечения.

Графики зависимости проведения 3 и более месяцев адъювантного лечения на показатели ОВ и БРВ представлены на рисунках 16 и 17.

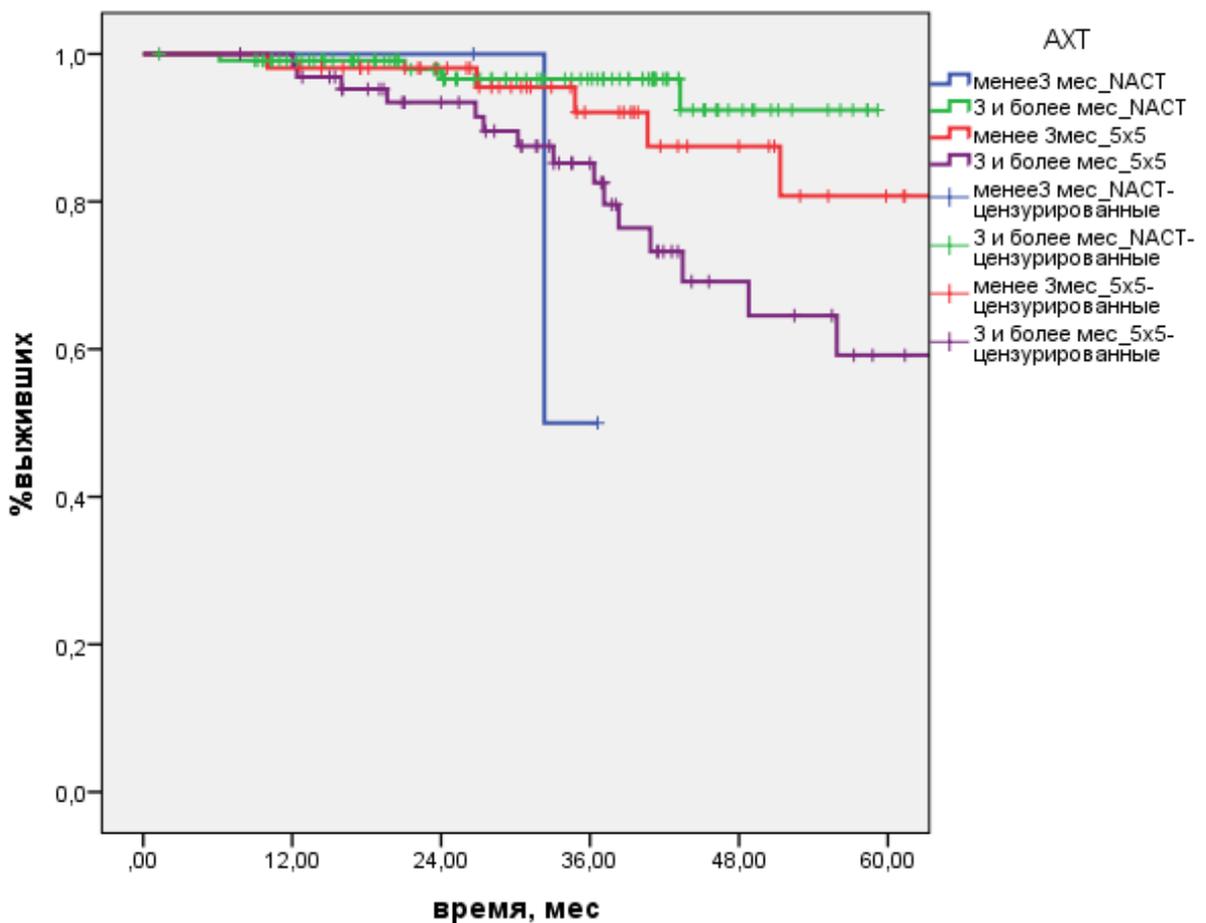


Рисунок 16 – Общая выживаемость в зависимости от объема проведения адъювантной ХТ

Как видно на рисунке 16, показатели 3-летней ОВ при проведении менее 3 месяцев и 3 и более месяцев адъювантного лечения различались (50% и 96,6%, соответственно). В группе НАХТ всем пациентам до операции проводилось 3 месяца НАХТ с высокой частотой соблюдения плана лечения (только 3 пациента не получили в полном объеме (1,3%). Благодаря высокой компетентности данная методика может служить для более широкого применения.

3-летняя БРВ у пациентов, не получивших адъювантное лечение (рисунок 17) снижалась с 90,6% до 86,8%, однако, данные различия не являлись статистически достоверными ($p = 0,373$).

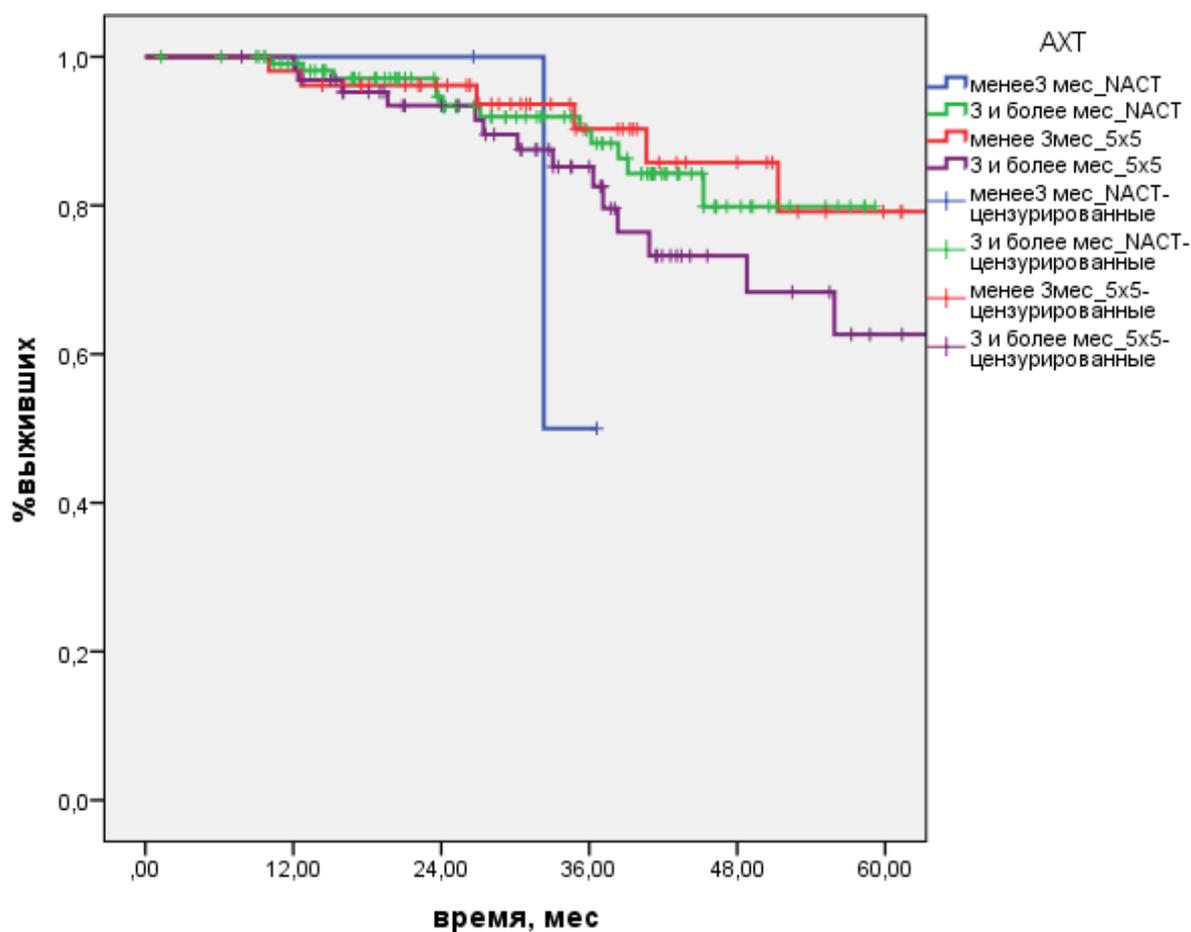


Рисунок 17 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от объёма проведения адъювантной ХТ

Некоторые из проанализированных в нашем исследовании прогностических критериев были актуальны только для группы с применением НАХТ. Так, нами был проведен анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от развития

осложнений 3-4-й степени во время проведения НАХТ. За счет плохой переносимости и возникновения осложнений 3-4-й степени на фоне НАХТ часто возникала невозможность соблюдения плана лечения.

У пациентов с токсичностью 3-4-й степени на фоне НАХТ были достоверно ниже показатели как ОВ ($p = 0,011$), так и БРВ ($p = 0,05$). 3-летняя ОВ снижалась с 91,5% до 49,8% ($p = 0,011$) в группе пациентов с осложнениями 3-4 степени, 3-летняя БРВ снижалась с 90,3% до 45,5% ($p = 0,05$).

В исследуемой группе было 13 пациентов, у которых выявлены отдаленные метастазы. Из них у 1 пациента отмечено прогрессирование заболевания в сроки 6 месяцев, у 4 пациентов отмечено прогрессирование заболевания в сроки 12 месяцев, у 2 в сроки 24 и 48 месяцев после операции. У 1 пациента в связи с продолженным ростом после прогрессирования на фоне НАХТ выполнена ХЛТ и операция, при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала выявлен лечебный патоморфоз 3-й степени. Пациент жив без признаков прогрессирования, период наблюдения после хирургического лечения – 42 месяца.

Таким образом, на основании однофакторного анализа нами были выделены параметры, достоверно влияющие на ОВ пациентов: вид предоперационного лечения, морфологическая стадия T и N, степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak, развитие несостоятельности колоректального анастомоза, объем адьювантной ПХТ, наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ. Перечисленные параметры, а также вид предоперационного лечения, были включены в многофакторный анализ (Таблица 12).

Таблица 12 – Многофакторный анализ параметров ОВ

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	0,461	0,003–69,505	0,762
pT	1,225	0,755–1,988	0,411
pN	3,505	1,357–9,049	0,010
TRG	0,682	0,376–1,235	0,207

Несостоятельность анастомоза	1,089	0,253–4,682	0,909
Адьювантная химиотерапия	1,117	0,380–3,282	0,840
Осложнения НАХТ	4,755	2,093–10,805	< 0,0001

Как следует из проведённого многофакторного анализа, свое влияние на общую выживаемость подтвердили только следующие критерии: морфологическая стадия по критерию N, наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ. Выбор в пользу НАХТ или ЛТ для проведения на дооперационном этапе достоверно не влиял на ОВ ($p = 0,762$).

На основании однофакторного анализа нами были выделены следующие параметры, достоверно влияющие на БРВ пациентов: морфологическая стадия по критерию N, наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ. Перечисленные параметры, а также вид предоперационного лечения были включены в многофакторный анализ (Таблица 13).

Таблица 13 – Многофакторный анализ параметров БРВ

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	0,468	0,005–48,253	0,748
pT	1,529	0,982–2,381	0,060
pN	3,641	1,679–7,897	0,001
TRG	0,570	0,340–0,954	0,032
Несостоятельность анастомоза	0,764	0,181–3,218	0,713
Адьювантная химиотерапия	1,002	0,384–2,612	0,997
Осложнения НАХТ	4,846	2,161–10,863	< 0,0001

При проведенном многофакторном анализе, достоверно влияли на БРВ следующие параметры: морфологическая стадия по критерию pN ($p = 0,001$), степень фиброза по шкале Dworak ($p = 0,032$), наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ ($p < 0,0001$). Проведение на дооперационном этапе НАХТ или ЛТ достоверно не влияло на показатель 3-летней БРВ ($p=0,748$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак прямой кишки является одной из наиболее распространенных и актуальных проблем в современной онкологии [2]. Особое внимание в лечении рака прямой кишки уделяется комбинированному и комплексному подходу с целью улучшения онкологических результатов. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению рака прямой кишки стандартом является использование неoadъювантной лучевой терапии для всех пациентов с клинически положительными лимфатическими узлами и раком среднеампулярного отдела прямой кишки, а также для всех больных раком прямой кишки сT4/cN2. В этом случае чаще используется короткий курс лучевой терапии [6]. Эти пациенты являются потенциальными кандидатами на адъювантную химиотерапию, если стадия сT4 или сN + будет подтверждена патоморфологически. Некоторые авторы предлагают селективно отказываться от неoadъювантного лечения, если можно гарантировать хорошее качество ТМЕ [27; 113]. Однако до сих пор нет убедительных данных, что операция сама по себе может обеспечить такой же местный контроль. Также остается проблемой воспроизведение клинических исследований в менее крупных региональных центрах [5].

Изучение основных факторов неблагоприятного прогноза : глубины инвазии опухоли, степень дифференцировки, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, наличия опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке, экстрамуральной и перинеуральной сосудистой инвазии, поможет выбрать оптимальную тактику лечения больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки [1].

В нашем исследовании пациенты были разделены на группы в зависимости от варианта лечения: в контрольной группе отобранные по принципу случай–контроль на основе соответствия по полу, возрасту, баллам ASA, расположению опухоли в верхне- или среднеампулярном отделах прямой кишки и клинической стадии [5]. Однако, по шкале ECOG пациентов с ECOG II было достоверно больше в контрольной группе ($p = 0,001$), что могло отразиться на токсичности

проводимого лечения и на прогнозе пациентов. Пациенты с клинической стадией T4a чаще встречались в контрольной группе 56 против 48 в исследуемой группе ($p = 0,824$). Однако, наши результаты не нашли достоверного подтверждения в влиянии на показатели ОВ ($p = 0,937$) и БРВ ($p = 0,555$), в отличие от работ зарубежных коллег ($p < 0,01$) [31; 77].

Выбор проведения адьювантного лечения в течении трех месяцев был основан на международных данных об эффективности объема данного лечения [60]. Частота завершения 4 циклов неoadьювантного CapOx составила более 90% во всех сопоставимых исследованиях, и мы подтвердили этот результат на большей группе пациентов [40; 51; 116; 62]. Увеличение количества курсов адьювантной ПХТ могло повысить токсичность данного вида лечения. Токсичность III+ степени встречалась значительно реже в нашем исследовании, чем в других исследованиях: 20,4% по сравнению с 23,3–50%, о которых сообщают другие авторы, возможно, это было связано с лучшей переносимостью режима CapOx, в сравнении с другими, более токсичными режимами [40; 51; 62; 68; 116]. Однако, 1 пациент умер после неoadьювантного лечения от острого инфаркта миокарда. О тяжелой сердечно-сосудистой токсичности во время НАХТ также сообщили Glynn-Jones и соавт. [45], Shrag D. и соавт. [99]. Таким образом, в будущем может потребоваться более строгий отбор пациентов для НАХТ [15].

Эффективность лучевой терапии при лечении злокачественных опухолей прямой кишки неоспорима, однако, имеет ряд ранних и поздних осложнений. У пациентов, получивших лучевую терапию на область малого таза часто встречаются проблемы с мочеполовой системой, а именно сексуальная дисфункция, бесплодие, диспареуния и преждевременная менопауза ($p = 0,001$), а также с дефекацией [87], сексуальная дисфункция, бесплодие, диспареуния и преждевременная менопауза ($p = 0,001$). У пациентов после лучевой терапии выше частота интра- и послеоперационных осложнений, повторных операций [67; 70; 71; 86; 90], также увеличивается риск образования метакронных опухолей [123]. В нашей работе различия по частоте осложнений в послеоперационном периоде не были статистически достоверны ($p = 0,108$). В нашем исследовании

частота развития в послеоперационном периоде несостоятельности анастомоза в обеих группах не являлась статистически достоверной ($p=0,596$).

Степень регрессии опухоли коррелирует с прогнозом онкологических заболеваний [121]. Частота pCR в нашем исследовании (9,9%) встречалась незначительно ниже по сравнению с другими исследованиями с применением неoadьювантной химиотерапией по схеме CapOx: 12,2% в исследовании CORONA I [62], 13% в исследовании N-SOG 03 [116] и 15% в GEMCAD 0801 [40]. Показатель полного лечебного патоморфоза был близок к статистически достоверному ($p = 0,087$) по отношению к общей выживаемости. При многофакторном анализе в нашей работе тяжелые осложнения на фоне НАХТ достоверно влияли на показатель ОВ ($p < 0,0001$) и БРВ ($p < 0,0001$).

Применение неoadьювантной химиотерапии у больных РПК имеет много потенциальных преимуществ. Пациенты, у которых отмечается прогрессирование на фоне химиотерапевтического лечения могут иметь более неблагоприятный прогноз. В нашей работе прогрессирование после предоперационной химиотерапии встречалось не часто, однако достоверно ухудшало отдалённые результаты лечения пациентов.

Таким образом, наши результаты по изучению эффективности НАХТ в сравнении с ЛТ у больных операбельным раком прямой кишки верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза не позволяют однозначно выделить преимущество одного из сравниваемых методов комбинированного метода лечения.

Подводя итог диссертационной работы, оба исследуемых метода комбинированного лечения являются одинаково эффективными. Мы не наблюдали значительных различий в токсичности неoadьювантного лечения, частоте послеоперационных осложнений, частоте pCR и отдаленных результатах между сравниваемыми группами лечения. При отсутствии дополнительных рисков, высокой степени завершения адьювантного лечения и отсутствии поздних эффектов лучевой терапии, НАХТ может быть предпочтительным видом лечения для больных раком прямой кишки средне- и верхнеампулярного отделов [5].

ВЫВОДЫ

1. 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 95% и 88,2% (отношение рисков 3,068; 95%-й ДИ 1,144–8,228; $p = 0,026$), а 3-летняя БРВ составила 88,8% и 87,4% соответственно (ОР 1,220; 95%-й ДИ 0,603–2,471; $p = 0,580$).

2. Режим периоперационной ХТ позволяет достоверно увеличить вероятность соблюдения режима адъювантной химиотерапии (3 и более месяца): 64 (54,7%) в контрольной группе и 114 (97,4%) в исследуемой ($p = 0,005$).

3. Частота полного лечебного патоморфоза достоверно не отличалась в исследуемой и контрольной группах: 12 (10,3%) и 11 (9,4%), ($p = 0,83$). Трехлетняя ОВ и БРВ была наиболее высокой – при степени лечебного патоморфоза по шкале Dworak TRG4 (94,7% и 92,6% для ОВ, 90,7 и 89,5 для БРВ%) и пропорционально снижалась в зависимости от степени фиброза: наиболее низкие показатели были при TRG1 (90,5% и 83,6% для ОВ, 83,6% и 87,5% для БРВ) ($p = 0,025$). Наличие pCR увеличивало показатели трехлетней ОВ ($p = 0,087$) и БРВ ($p = 0,735$), однако, не имело статистической достоверности.

4. Дополнительными факторами, влияющими на ОВ были: морфологическая стадия по критерию N, наличие осложнений III и более степени на фоне НАХТ. Факторами, влияющими на БРВ были: морфологическая стадия по критерию pN, степень фиброза по шкале Dworak, наличие осложнений III и более степени на фоне НАХТ.

5. Выбор метода лечения в пользу неадъювантной химиотерапии или лучевой терапии не влияет на риск послеоперационных осложнений при операбельном раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки с наличием неблагоприятных факторов прогноза ($p = 0,108$). В группе НАХТ частота несостоятельности анастомоза составляла 7,7%, против 5,3% в контрольной группе ($p = 0,596$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется применение НАХТ с целью повышения вероятности соблюдения режима адъювантной химиотерапии, как альтернативный метод лечения вместо ЛТ при операбельном РПК верхне- и среднеампулярного отделов с неблагоприятными факторами прогноза.

2. У тщательно отобранной когорты пациентов следует отказаться от проведения ЛТ в пользу НАХТ с целью минимизации ранних и поздних осложнений после ЛТ и улучшения качества жизни. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: глубина инвазии опухоли, низкая степень дифференцировки, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, наличие опухолевых депозитов, экстрамуральной и периневральной сосудистой инвазии, исходно высокий уровень РЭА.

3. При развитии токсичности 3-4-й степени после первого курса от проведения НАХТ стоит отказаться от продолжения НАХТ в пользу ЛТ. В случае развития токсичности после нескольких курсов, следует выполнить МРТ органов малого для оценки эффекта лечения. Если отмечается положительная динамика с уменьшением размеров первичной опухоли и нивелирования неблагоприятных факторов прогноза показана операция. Если отсутствует динамика или отмечается продолженный рост показано проведение курса ДЛТ/ХЛТ.

4. У пациентов после локального прогрессирования на фоне НАХТ рекомендуется проведение пролонгированного курса ХЛТ с последующим проведением через 8–10 недель хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХТ	– адьювантная химиотерапия
БРВ	– безрецидивная выживаемость
в/а	– верхнеампулярный
Гр	– грей
ДИ	– доверительный интервал
ЗНО	– злокачественное новообразование
и/о	– интраоперационные
ИМТ	– индекс массы тела
КРР	– колоректальный рак
КТ	– компьютерная томография
ЛВИ	– лимфоваскулярная инвазия
ЛТ	– лучевая терапия
МДК	– мультидисциплинарная команда
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– магнитно-спиральная компьютерная томография
н/а	– нижеампулярный
НАХТ	– неоадьювантная химиотерапия
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношение рисков
ОШ	– отношение шансов
п/о	– послеоперационные
ПМЭ	– порциальная мезоректумэктомия
ПХТ	– полихимиотерапия
рCR	– Полный морфологический ответ
РД	– разовая доза
РПК	– рак прямой кишки
РЭА	– раковый эмбриональный антиген
с/а	– среднеампулярный

СД	– суммарная доза
ТМЭ	– тотальная мезоректумэктомия
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХТ	– химиотерапия
ЦГР	– циркулярная граница резекции
ЭГДС	– эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭХО-КГ	– электрокардиография
3D-CRT	– трехмерная конформная лучевая терапия
5-ФУ	– 5-фторурацил
ASA	– Американское общество анестезиологов
СарОх	– капецитабин и оксалиплатин
EMVI	– экстрамуральная венозная инвазия
IMRT	– лучевая терапия с модуляцией интенсивности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байчоров, А. Б. Выбор метода реконструкции после низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака: дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2019. – 5с.
2. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова // МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М., 2021. – С. 4–6.
3. Кочкина, С. О. Комбинированное лечение операбельного рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование / С. О. Кочкина, С. С. Гордеев, К. С. Петров // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 49–56.
4. Кочкина, С. О. Неoadьювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза / С. О. Кочкина, С. С. Гордеев, З. З. Мамедли // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 42–46.
5. Кочкина, С. О. Результаты комбинированного лечения с применением неoadьювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска / С. О. Кочкина, С. С. Гордеев, М. Ю. Федянин // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 29–36. =2
6. Мамедли, З. З. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки / З. З. Мамедли, С. С. Гордеев, М. Ю. Федянин // Ассоциация онкологов России. – 2020. – 23 с.
7. Расулов, А. С. Факторы прогноза эффективности химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки / А. С. Расулов, Д. В. Кузьмичев, С. И. Ткачев // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 39–44.
8. Самсонов, Д. В. Циркулярный край резекции – актуальный прогностический фактор хирургического лечения рака прямой кишки / Д. В.

Самсонов, А. М. Карачун, Ю. В. Пелипась // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 679–682.

9. Abraha, I. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma / I. Abraha, C. Aristei, I. Palumbo // Cochrane database of systematic reviews. – 2018. – Vol. 10. – P. CD002102.

10. Adam, I. J. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer / I. J. Adam, I. G. Martin, P.J. Finan // The Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8924. – С. 707–711.

11. Algebally, A. M. The value of high-resolution MRI technique in patients with rectal carcinoma: pre-operative assessment of mesorectal fascia involvement, circumferential resection margin and local staging / A. M. Algebally, N. Mohey, W. Szmigielski // Polish Journal of Radiology– 2015. – Vol. 80. – P. 115–121.

12. ALGizawy, S. M. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer un-dergoing radical surgery / S. M. ALGizawy, H. H. Essa, B. M. Ahmed. – DOI 10.1634/theoncologist.2015-0038// Oncologist. – 2015. – Vol. 20. – P. 752–757.

13. Al-Sukhni, E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / E. Al-Sukhni, L. Milot, M. Fruitman // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 7 (19). – P. 2212–223.

14. Benson, A. B. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020 / A. B. Benson, A. P. Venook, M.M. Al-Hawary // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Vol. 7 (18). – P. 806–815.

15. Birbeck, K. F. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery / K. F. Birbeck, C. P. Macklin, N. J. Tiffin // Annals of surgery. – 2002. – Vol. 235, № 4. – P. 449.

16. Bissett, I. P. Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer / I. P. Bissett, C. C. Fernando, D. M. Hough // Diseases of the colon & rectum. – 2001. – Vol. 44, № 2. – P. 259–265.

17. Boras, Z. Prognostic factors of local recurrence and survival after curative rectal cancer surgery: a single institution experience / Z. Boras, G. Kondza, V. Sisljagic // Collegium antropologicum. – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 1355–1361.

18. Borg, C. LBA21 Neoadjuvant mFOLFIRINOX and preoperative chemoradiation (CRT) versus preoperative CRT in patients with T3-4 rectal cancer: Surgical and quality of life results of PRODIGE 23 phase III trial / C. Borg, E. Rullier, F. Marchal // Annals of Oncology. – 2020. – Vol. 31.

19. Bujko, K. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5× 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study / K. Bujko, L. Wyrwicz, A. Rutkowski // Annals of oncology. – 2016. – Vol. 27(5). – P. 834–842.

20. Cai, D. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer / D. Cai, Z. H. Huang, H. C. Yu // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 25 (33). – P. 4945–4958.

21. Camilleri-Brennan, J. Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer / J. Camilleri-Brennan, R. Steele // British Journal of Surgery. – 2001. – Vol. 12 (88). – P. 1617–1622.

22. Cercek, A. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. / A Cercek, M. Weiser, K. Goodman, D. Reidy // Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts). – 2010. – № 28 (15 Suppl.). – P. 297 (Abstr. 3649).

23. Chand, M. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy / M. Chand, A. Bhangu, A. Wotherspoon // Annals of Oncology. – 2014. – Vol. 4 (25). – P. 858–863.

24. Chen, A. P. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 / A. P. Chen, A. Setser, M. J. Anadkat // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2012. – Vol. 5 (67). – P. 1025–1039.

25. Chen, G. Causes of recurrence in low rectal carcinoma after low anastomosis operation / G. Chen // *Clinical Journal of Medical Officer*. – 2010. – Vol. 4 (38). – P. 503–505.

26. Cherny, N. I. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 / N. I. Cherny, U. Dafni, J. E. Bogaerts // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 10 (28). – P. 2340–2366.

27. Cho, S. H. Long-term outcomes of surgery alone versus surgery following preoperative chemoradiotherapy for early T3 rectal cancer: A propensity score analysis / S. H. Cho, G.S. Choi, G.C. Kim // *Medicine*. – 2017. – Vol. 12 (96).

28. Cienfuegos, J. A. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer / J. A. Cienfuegos, J. Rodríguez, J. Baixauli // *Onco-logic outcomes. Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. – 2019. – P. 112.

29. Clavien, P. A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, Michelle L de Oliveira // *Annals of surgery*. – 2009. – Vol. 2 (250). – P. 187–196.

30. Das, P. Clinical and Pathologic Predictors of Locoregional Recurrence, Distant Metastasis, and Overall Survival in Patients Treated With Chemoradiation and Mesorectal Excision for Rectal Cancer / P. Das, J. Skibber, M. Rodriguez-Bigas // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 3 (29). – P. 219–224.

31. Dawson, H. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference 2016 recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer / H. Dawson, F. Galuppini, P. Träger // *Human Pathology*. – 2019. – Vol. 85. – P. 145–151.

32. de Jong, E. A. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis / E. A. de Jong, Josianne C E M ten Berge, Roy S Dwarkasing // *Surgery*. – 2016. – Vol. 3 (159). – P. 688–699.

33. Deng, Y. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally

Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial / Y. Deng, Pan Chi ,Ping Lan // *Journal of Clinical Oncology*– 2016. – Vol. 27 (34). – P. 3300–3307.

34. Deng, Y. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial / Y. Deng, P. Chi, P. Lan – DOI 10.1200/JCO.18.02309 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – P. 3223–3333.

35. Ding, M. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A Propensity Score Matching Analysis / M. Ding, J. Zhang, H. Hu – DOI 10.1016/j.clcc.2021.11.009 // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2022. – Vol. 1. – P. 12–20.

36. Dworak, O. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy / O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann // *International journal of colorectal disease*. – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 19–23.

37. Erlandsson, J. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial / J. Erlandsson, T. Holm, D. Pettersson // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 3 (18). – P. 336–346.

38. Erlandsson, J. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial / J. Erlandsson, E. Löhrinc ,M. Ahlberg // *Radiotherapy and Oncology*. – 2019. – Vol. 135. – P. 178–186.

39. Fernandez-Martos, C. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial / C. Fernandez-Martos, X. Garcia-Albeniz ,C. Pericay // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 8 (26). – P. 1722–1728.

40. Fernandez-Martos, C. Neoadjuvant capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial / C. Fernandez-Martos, R. Estevan , A. Salud // *American Society of Clinical Oncology*. – 2012.

41. Fernandez-Martos, C. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study / C. Fernandez-Martos, C. Pericay, J. Aparicio // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 5 (28). – P. 859–865.

42. Fernandez-Martos, C. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial / C. Fernandez-Martos, G. Brown, R. Estevan // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 10 (19). – P. 1042–1043.

43. Garfinkle, R. Tumour budding predicts increased recurrence after curative resection for T2N0 colorectal cancer / R. Garfinkle, L. Lee, M. Boutros // *Canadian Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 5 (62). – P. 334–339.

44. Glynne-Jones, R. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neo-adjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) / Glynne-Jones R., M.R. Hall, A. Lopes // *Heliyon*. – 2018. – № 4 (9). – P. e00804.

45. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28 (suppl. 4). – P. iv22–iv40.

46. Gollins, S. Radiation, chemotherapy and biological therapy in the curative treatment of locally advanced rectal cancer / S. Gollins // *Colorectal Disease*. – 2010. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. 2–24.

47. Group, M. S., Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study / M. S. Group // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333 (7572). – P. 779.

48. Gryfe, R. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer / R. Gryfe, H. Kim, E. T. Hsieh // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, № 2. – P. 69–77.

49. Gu, C. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion, mesorectal extension, and lymph node status in clinical T3 mid-low rectal cancer / C. Gu, X. Yang, X. Zhang // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 1 (9).

50. Guren, M. G. Nationwide improvement of rectal cancer treatment outcomes in Norway, 1993–2010 / M. G. Guren, H. Kørner, F. Pfeffer // *Acta Oncologica*. – 2015. – Vol. 10 (54). – P. 1714–1722.

51. Hasegawa, J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer / J. Hasegawa; T. Mizushima, H. M. Kim // *American Society of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 566.

52. Haynes, A. B. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998–2007 / A. B. Haynes, Y. Nancy You, Chung-Yuan Hu // *Cancer*. – 2014. – Vol. 8 (120). – P. 1162–1170

53. Heald, R. J. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / R. J. Heald, R. D. H. Ryall // *The Lancet*. – 1986. – Vol. 327, № 8496. – P. 1479–1482.

54. Hong, S. P. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer / S. P. Hong, B. S. Min, T. Kim // *European Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 8 (48). – P. 1235–1243.

55. Huang, D. Prognostic Value of Pretreatment Serum CA199 in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Treated with CRT Followed by TME with Normal Pretreatment Carcinoembryonic Antigen Levels / D. Huang, Q. Lin, J. Song // *Digestive Surgery*. – 2021. – Vol. 1 (38). – P. 24–29.

56. Huh, J. W. Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer / J. W. Huh, J. H. Lee, H. R. Kim // *The American Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 5 (206). – P. 758–763.

57. Hunter, C. J. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment / C. J. Hunter, A. Garant, T. Vuong // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 4 (19). – P. 1199–1205.

58. Ichikawa, N. Preoperative FOLFOX in resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study / Ichikawa N., S. Homma, T. Funakoshi // *Surgery Today*. – 2019. – Vol. 8 (49). – P. 712–720.

59. Ishii, Y. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer / Y. Ishii, H. Hasegawa, T. Endo // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 11 (36). – P. 1061–1065.

60. Iveson, T. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC) / T. Iveson, A. F. Sobrero, T. Yoshino // *American Society of Clinical Oncology*. – 2019.

61. Jung, S. H. On sample size calculation for comparing survival curves under general hypothesis testing / S. H. Jung, S. C. Chow // *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. – 2012. – Vol. 22(3). – P. 485–495.

62. Kamiya, T. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study. / T. Kamiya, K. Uehara, G. Nakayama ; Nagoya Surgical Oncology Group and the Chubu Clinical Oncology Group. – DOI 10.1016/j.ejso.2016.02.014 // *European Journal of Surgical Oncology* – 2016 Jun. – Vol. 6 (42). – P. 829–835.

63. Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer / E. Kapiteijn, C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 9 (345). – P. 638–646.

64. Keane, C. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer / C. Keane, M. Young // *ANZ Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 10 (84). – P. 758–762.

65. Kim, J. G. Indistinguishable T2/T3-N0 rectal cancer on rectal magnetic resonance imaging: comparison of surgery-first and neoadjuvant chemoradiation therapy-first strategies / J. G. Kim, K. D. Song, D. I. Cha // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2018. – Vol. 10 (33). – P. 1359–1366.

66. Kim, S. Lymphovascular invasion, perineural invasion, and tumor budding are prognostic factors for stage I colon cancer recurrence / S. Kim, J. W. Huh, W. Y. Lee // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2020. – Vol. 5 (35). – P. 881–885.

67. Knowles, G. Long term effect of surgery and radiotherapy for colorectal cancer on defecatory function and quality of life / G. Knowles, R. Haigh, C. McLean // *European Journal of Oncology Nursing*. – 2013. – Vol. 5 (17). – P. 570–577.

68. Koizumi, M. Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer / M. Koizumi, T. Yamada, S. Shinji // *In Vivo*. – 2018. – Vol. 4 (32). – P. 937–943.

69. Lahaye, M. J. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis / M. J. Lahaye, S. M. E. Engelen, P. J. Nelemans // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – 2005. – Vol. 4 (26). – P. 259–268.

70. Lange, M. M. Faecal and urinary incontinence after multimodality treatment of rectal cancer / M. M. Lange, C. J. H. van de Velde, // *PLoS medicine*. – 2008. – Vol. 5 (10). – P. e202.

71. Lange, M. M. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment / M. M. Lange, C. J. Van De Velde, // *Nature reviews Urology*. – 2011. – Vol. 1 (8). – P. 51–57.

72. Lin, H. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer / H. Lin, H. Zhong, H. Zhang // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 1 (19). – P. 141.

73. Lord, A. C. MRI-diagnosed tumour deposits and EMVI status have superior prognostic accuracy to current clinical TNM staging in rectal cancer / A.C. Lord, N. D'Souza, A. Shaw // *Annals of Surgery*. – 2022.

74. Maas, M. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data / M. Maas, P. J. Nelemans, V. Valentini // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 9 (11). – P. 835–844.

75. Mandard, A. M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A. M. Mandard, F. Dalibard, J. C. Mandard // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73, № 11. – P. 2680–2686.

76. Martin, S. T. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer / S. T. Martin, H. M. Heneghan, D. C. Winter // *British Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 7 (99). – P. 918–928.

77. Marx, A. H. High-grade intratumoral tumor budding is a predictor for lymphovascular invasion and adverse outcome in stage II colorectal cancer / A. H. Marx, C. Mickler, G. Sauter // *International Journal of Colorectal Disease*– 2020. – Vol. 2 (35). – P. 259–268.

78. Mathis, K. L. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer / K. L. Mathis, D. W. Larson, E. J. Dozois // *British Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 1 (99). – P. 137–143.

79. Miwa, K. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX ver-sus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301) / K. Miwa, E. Oki, M. Enomoto. – DOI 10.1186/s12885-020-07766-5 // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 23.

80. Morton, L. M. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults / L. M. Morton, K. Onel, R. E. Curtis // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2014. – Vol. 1 (34). – P. e57–e67.

81. Nagtegaal, I. D. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit / I. D. Nagtegaal, C. A. M. Marijnen, E. K. Kranenbarg // *The American journal of surgical pathology*. – 2002. – Vol. 26, № 3. – P. 350–357.

82. Nikoletti, S. Bowel problems, self-care practices, and information needs of colorectal cancer survivors at 6 to 24 months after sphincter-saving surgery / S. Nikoletti, J. Young, M. Levitt // *Cancer Nursing*. – 2008. – Vol. 5 (31). – P. 389–398.

83. Nishimura, J. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as preoperative therapy for locally advanced rectal cancer / J. Nishimura, J. Hasegawa, T. Kato – DOI 10.1007/s00280-018-3663-z // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 82. – P. 707–16.

84. Oh, C. R. Prognostic Value of the Microsatellite Instability Status in Patients With Stage II/III Rectal Cancer Following Upfront Surgery / C. R. Oh, J. E. Kim, J. Kang // *Clinical Colorectal Cancer* – 2018. – Vol. 4 (17). – P. e679–e685.

85. Ohwada, S. Preoperative tegafur suppositories for resectable rectal cancer: phase II trial / S. Ohwada, Y. Sato, M. Izumi // *Diseases of the colon & rectum*. – 2006. – Vol. 10 (49). – P. 1602–1610.

86. Panjari, M. Sexual function, incontinence, and wellbeing in women after rectal cancer – a review of the evidence / M. Panjari, R. J. Bell, S. Burney // *The journal of sexual medicine*. – 2012. – Vol. 9 (11). – P. 2749–2758.

87. Park, I. J. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer / I. J. Park, Y. N. You, A. Agarwal // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 15 (30). – P. 1770–1776.

88. Patel, S. H. Circumferential Resection Margin as a Hospital Quality Assessment Tool for Rectal Cancer Surgery / S. H. Patel, C.Y. Hu, N. N. Massarweh // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2020. – Vol. 6 (230). – P. 1008–1018 e5.

89. Patel, U. B. Magnetic resonance imaging–detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience / U. B. Patel, F. Taylor, L. Blomqvist // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 28 (29). – P. 3753–3760.

90. Peeters, K. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study / K. Peeters [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2005. – Vol. 23 (25). – P. 6199–6206.

91. Pellino, G. Trends and outcome of neoadjuvant treatment for rectal cancer: A retrospective analysis and critical assessment of a 10-year prospective national registry

on behalf of the Spanish Rectal Cancer Project / G. Pellino, C. J. H. van de Velde, J. W. H. Leer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 2 (47). – P. 276–284.

92. Popat, S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis / S. Popat, R. Hubner, R. S. Houlston // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 3 (23). – P. 609–618.

93. Prampolini, F. Magnetic resonance imaging performed before and after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: predictive factors of recurrence and prognostic significance of MR-detected extramural venous invasion / F. Prampolini, S. Taschini, A. Pecchi // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 10 (45). – P. 2941–2949.

94. Quirke, P. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination / P. Quirke, M. F. Dixon // *International journal of colorectal disease*. – 1988. – Vol. 3, № 2. – P. 127–131.

95. Rengo, M. Magnetic resonance tumor regression grade (MR-TRG) to assess pathological complete response following neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer / M. Rengo, S. Picchia, S. Marzi // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 70. – P. 114746.

96. Ribic, C. M. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer / C. M. Ribic, D. J. Sargent, M. J. Moore // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 349, № 3. – P. 247–257.

97. Richards, C. H. The impact of perioperative risk, tumor pathology and surgical complications on disease recurrence following potentially curative resection of colorectal cancer / C. H. Richards, J. J. Platt, J. H. Anderson // *Annals of surgery*. – 2011. – Vol. 1 (254). – P. 83–89.

98. Sauer, R. Reoperative 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 / R. Sauer, T. Liersch, S. Merkel // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 16 (30). – P. 1926–1933.

99. Schrag, D. Neoadjuvant Chemotherapy Without Routine Use of Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Pilot Trial / D. Schrag,

M. R. Weiser, K. A. Goodman. – DOI 10.1200/JCO.2013.51.7904 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 6. – P. 513–518.

100. Schwartz, L. H. RECIST 1.1–Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group / L. H., Schwartz, L. Seymour, S. Litière // *European journal of cancer*. – 2016. – Vol. 62. – P. 138–145.

101. Sclafani, F. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer / F. Sclafani, G. Brown, D. Cunningham // *British Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 10 (117). – P. 1478–1485.

102. Sebag-Montefiore, D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R. J. Stephens, R. Steele // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373, № 9666. – P. 811–820.

103. Seymour, M. T. An international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer / M. T. Seymour, D. Morton; I. F. T. Investigators, FOxTROT // *American Society of Clinical Oncology*. – 2019.

104. Shiraishi, T. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer / T. Shiraishi, T. Sasaki, K. Ikeda. – DOI 10.1186/s12885-019-6424-4 // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1222.

105. Shu, Z. Multiparameter MRI-based radiomics for preoperative prediction of extramural venous invasion in rectal cancer / Z. Shu, D. Mao, Q. Song // *European Radiology*. – 2022. – Vol. 2 (32). – P. 1002–1013.

106. Siddiqui, M. R. S. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases / M. R. S. Siddiqui, C. Simillis, C. Hunter // *British Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 12 (116). – P. 1513–1519.

107. Song, S. Combined modality therapy for rectal cancer: the relative value of posttreatment versus pretreatment CEA as a prognostic marker for disease recurrence /

S. Song, J. C. Hong, S. E. McDonnell // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 8 (19). – P. 2471–2476.

108. Song, Y. X. Can the tumor deposits be counted as metastatic lymph nodes in the UICC TNM staging system for colorectal cancer / Y. X. Song, P. Gao, Z. Wang // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 3 (7). – P. e34087.

109. Sun, Y. Lymph Node Regression to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Prognostic Implication and a Predictive Model / Y. Sun, X. Wu, H. Lin // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2021. – Vol. 4 (25). – P. 1019–1028.

110. Sun, Y. Predictive value of MRI-detected extramural vascular invasion in stage T3 rectal cancer patients before neoadjuvant chemoradiation / Y. Sun, J. Li, L. Shen // *Diagnostic And Interventional Radiology*. – 2018. – Vol. 3 (24). – P. 128–134.

111. Tan, J. J. Prognostic importance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer: a literature review and systematic meta-analysis / J. J. Tan, R. V. Carten, A. Babiker // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2021. – Vol. 2 (111). – P. 385–394.

112. Taylor, F. G. M. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin Predicts Disease-Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results of the MERCURY Study / F. G. M. Taylor, P. Quirke, R.J. Heald // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 1 (32). – P. 34–43.

113. Taylor, F. G. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study / F. G. Taylor, P. Quirke, R.J. Heald // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 4 (253). – P. 711–719.

114. Thibodeau, S. N. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon / S. N. Thibodeau, G. Bren, D. Schaid // *Science*. – 1993. – Vol. 260, № 5109. – P. 816–819.

115. Tomida, A. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. / A. Tomida, K.

Uehara, K. Hiramatsu, A. Maeda, E. Sakamoto, Y. Okada // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 4 (24). – P. 403–410.

116. Uehara, K. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial / K. Uehara, K. Hiramatsu, A. Maeda // *Japanese journal of clinical oncology*. – 2013. – Vol. 10 (43). – P. 964–971.

117. Umar, A. Lynch syndrome (HNPCC) and microsatellite instability / A. Umar // *Disease markers*. – 2004. – Vol. 4-5 (20). – P. 179–180.

118. van der Paardt, M. P. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis / M. P. van der Paardt, M. B. Zagers, R. G. H. Beets-Tan // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269, № 1. – P. 101–112.

119. van der Valk, M. J. M. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial / M. J. M. van der Valk, M. J. Marijnen, C. A. van Etten // *Radiotherapy and Oncology*. – 2020. – Vol. 147. – P. 75–83.

120. van Gijn, W. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial / W. van Gijn, C. A. M. Marijnen, I. D. Nagtegaal // *The Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 6 (12). – P. 575–582.

121. Vecchio, F. M. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer / F. M. Vecchio, V. Valentini, Bruce D. Minsky // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2005. – Vol. 3 (62). – P. 752–760.

122. Wang, L. M. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer / L. M. Wang, D. Kevans, H. Mulcahy // *The American journal of surgical pathology*. – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 134–141.

123. Wiltink, L. M. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a

multicenter randomised trial / L. M. Wiltink, T. Chen ,R. Nout // European Journal of Cancer– 2014. – Vol. 14 (50). – P. 2390–2398.

124. Xiao, J. Tumor volume reduction rate is superior to RECIST for predicting the pathological response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation: Results from a prospective study / J. Xiao, Y. Tan ,W. Li // Oncology Letters. – 2015. – Vol. 6 (9). – P. 2680–2686.

125. Zhang, G. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients With Rectal Cancer / G. Zhang, Y.-z. Cai, G.-h. Xu // Diseases of the Colon & Rectum. – 2016. – Vol. 8 (59). – P. 789–799.