

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

*На правах рукописи*

**КУЗЬМИЧЕВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**

**СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 – Онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Барсуков Юрий Андреевич**

**Москва - 2020**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Современные возможности диагностики рака прямой кишки.....	13
1.2 Этапы развития хирургического лечения рака прямой кишки .....	19
1.3 Роль лучевой и химиолучевой терапии в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки .....	32
1.4 Роль химиотерапии в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки .....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	70
2.1. Характеристики больных в контрольных и исследуемой группах лечения....	70
2.2 Методики обследования в клинике .....	88
2.3 Методики проведения лучевой терапии .....	92
2.4 Методики проведения неoadъювантной химиотерапии .....	94
2.5 Техника выполнения хирургических вмешательств .....	95
2.6 Методики проведения адъювантной химиотерапии .....	108
2.7 Статистические расчёты.....	109
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	112
3.1 Побочные эффекты неoadъювантного лечения в исследуемой и контрольных группах больных.....	112
3.2 Характеристики регрессии опухоли и полного клинического патоморфоза у больных в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения.....	121
3.3 Морфологические характеристики лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения .....	128
3.4 Характеристики окончательной стадии опухоли у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения .....	138
3.5 Виды хирургических вмешательств у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения .....	141

3.6 Частота сфинктеро- и органосохраняющего лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки ....	144
3.7 Осложнения хирургического лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах .....	147
ГЛАВА 4. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	155
4.1 Частота локорегионарных рецидивов у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения .....	155
4.2 Влияние вида операции при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки на частоту местных рецидивов у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения.....	162
4.3 Частота местных рецидивов в зависимости от тактики лечения .....	163
4.4 Частота отдаленных метастазов у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения.....	165
4.5 Частота отдаленных метастазов в зависимости от тактики лечения.....	175
4.6 Показатели общей выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения.....	177
4.7 Показатели скорректированной выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения.....	179
4.8 Показатели безрецидивной выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения.....	180
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	186
ВЫВОДЫ .....	214
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	216
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	218

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Повышенное внимание к проблемам онкологических заболеваний вызвано тенденцией роста заболеваемости во всем мире. В 2018 году в Российской Федерации выявлено 624709 новых случаев злокачественных новообразований у пациентов обоих полов (285949 и 338760 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2017 годом составил 1,2%.

Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости являются: кожа (12,6%, с меланомой – 14,4%), молочная железа (11,4%), трахея, бронхи, легкое (9,9%), ободочная кишка (6,9%), предстательная железа (6,8%), желудок (5,9%), прямая кишка (5,0%), лимфатическая и кроветворная ткань (4,8%), тело матки (4,3%), почка (3,9%), поджелудочная железа (3,1%), шейка матки (2,8%), мочевого пузыря (2,8%), яичник (2,3%).

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,3%), желудка (9,5%), ободочной кишки (8,0%), молочной железы (7,5%), поджелудочной железы (6,3%), прямой кишки (5,5%).

Новых случаев рака прямой кишки в 2018 году в России зарегистрировано 30969, что на 1051 случай больше, чем в 2017 году. Прирост заболеваемости составил 3,5%.

Смертность от рака прямой кишки остается на достаточно высоком уровне и в 2018 году составила 16289 новых случаев [15]. Большинство авторов исследований связывают высокий уровень смертности с анатомо-функциональными особенностями органа, поздней диагностикой, относительно длительным бессимптомным течением заболевания, а также наличием значительного количества местнораспространенных форм.

Вместе с тем, выполнение только хирургического вмешательства приводит к высокой частоте развития местного рецидива (20%) и системного прогрессирования, превышающего порог 30% [9, 130, 223, 265].

Понятие «местнораспространенный рак прямой кишки» до настоящего времени не стандартизовано и различными авторами понимается по-разному: «...опухоли, для удаления которых в объеме R0 резекции, по результатам предоперационной МРТ, необходимо расширение объема резекции за пределы мезоректального слоя». На конгрессе ESCP, состоявшемся в 2013 году, данное определение получило поддержку на основании материалов соглашений, достигнутых в составе мультидисциплинарной интернациональной группы «The Beyond TME Collaborative (BTMEC)» (79 экспертов) всемирно признанными экспертами, всесторонне изучавшими проблему местнораспространенного рака прямой кишки в период 2011 г. – 2012 г. Среди 49 вопросов, по которым было продемонстрировано единство экспертных мнений, в рамках данной публикации достигнуто согласование формулировки определения, при которой радикализм операции может быть обеспечен только экстрафасциальным выделением прямой кишки вплоть до экзентерации таза. В текущий момент данное определение является наиболее используемым в международном сообществе [297].

В свою очередь, местнораспространенный рак прямой кишки представляет весьма разнородную по распространенности и прогнозу группу опухолей, однако их объединяет главное – все они требуют применения различных вариантов дополнительного противоопухолевого воздействия, то есть комбинированного и комплексного лечения.

Лучевая терапия является универсальным методом противоопухолевого воздействия. Однако проблема состоит в том, что канцероцидные дозы ионизирующего излучения, как правило, значительно превышают толерантность нормальных тканей и органов, неизбежно попадающих в поле облучения. Классической схемой предоперационной лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака прямой кишки, принято считать пролонгированный курс в суммарной дозе 50-50,4 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр 5 дней в неделю. Использование этой методики сопровождается умеренным количеством побочных эффектов и минимальным риском отрицательного влияния на заживление тканей, в том числе и кишечного анастомоза [85].

Применение предоперационной лучевой терапии позволило повысить локорегионарный контроль и улучшить онкологические результаты, по сравнению с использованием только хирургического метода и послеоперационной лучевой терапии (16% против 40% и 25%) [50, 115, 118, 119].

Альтернативным, но реже используемым, предоперационным режимом лучевой терапии, является гипофракционированный режим (подведение крупных фракций с равноэквивалентными суммарными дозами мелкофракционного облучения). Укрупнение фракций с уменьшением их количества позволяет завершить лучевую терапию в более короткие сроки. Однако крупнофракционные курсы лучевой терапии сопряжены с повышенным риском частоты лучевых повреждений здоровых тканей до 35% [5, 90, 193].

В серии исследований было показано, что использование предоперационной лучевой терапии в сочетании с фторпиримидинами позволило увеличить частоту полного лечебного патоморфоза до 16%, радикальных операций до 87% и, тем самым, снизить частоту местных рецидивов до 10% [59, 65, 105, 179, 186, 264, 275, 305].

Дальнейшие попытки, направленные на улучшение отдаленных результатов лечения, включали в себя усиление неоадьювантного режима, который объединил предоперационную лучевую терапию совместно с использованием фторпиримидинов и оксалиплатина. Результаты клинических исследований показали, что добавление оксалиплатина (50 мг/м<sup>2</sup> три раза в течение курса лечения неоадьювантной терапии) позволило незначительно увеличить частоту лечебного патоморфоза до 20%, но в целом достоверно не сократило долю местных рецидивов и отдаленных метастазов [53, 96, 268, 269, 270, 304].

В свою очередь, лечебный патоморфоз в опухоли рассматривается как один из важных предикторов ранней оценки эффективности неоадьювантного лечения [11, 68, 136, 220]; полный лечебный патоморфоз в опухоли коррелирует с низким уровнем местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и улучшением выживаемости [58, 212, 259, 272]. Отсутствие выраженного лечебного патоморфоза в опухоли, наличие метастазов в регионарных

лимфатических узлах и экстрамуральная венозная инвазия (EMVI - extramural venous invasion) связаны с высоким риском развития локорегионарного рецидива, отдаленных метастазов и являются значимыми независимыми предикторами выживаемости [47, 74, 102, 210, 282, 286].

С целью снижения риска развития отдаленных метастазов в план лечения местнораспространенного рака прямой кишки входит адьювантная химиотерапия (АХТ) [129, 141, 235]. Однако основными проблемами, связанными с проведением АХТ, является то, что по данным различных исследований не все пациенты, которым было показано лечение, начинают его, либо получают со значительной задержкой или не в полном объеме; лишь от 43% до 77% больных завершают необходимую лекарственную терапию. Данное обстоятельство вызвано многими причинами - наличием временной сформированной кишечной стомой, послеоперационными осложнениями, высокой токсичностью и плохой толерантностью [56, 60, 80, 131, 201].

В связи с этим, изучение противоопухолевых лекарственных препаратов в программах неoadьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки является актуальным.

Работы, посвященные анализу применения химиотерапии и таргетных препаратов в неoadьювантном режиме без использования лучевого компонента лечения, продемонстрировали способность противоопухолевой лекарственной терапии вызывать от 4% до 30% полных морфологических ответов в первичной опухоли [72, 71, 170, 171, 190, 221, 279]. Однако таргетные противоопухолевые препараты в схемах неoadьювантной терапии продемонстрировали значительное увеличение частоты токсичности третьей и четвертой степени выраженности и послеоперационных осложнений [42, 52, 92, 93, 95, 183, 202, 237, 308].

К несомненным плюсам неoadьювантной химиотерапии следует отнести раннее начало системного лечения, направленного на профилактику субклинических опухолевых очагов, снижение биологической активности опухолевых клеток и риска интраоперационной диссеминации, что принципиально важно, так как одной из основных причин смерти больных

местнораспространенным раком прямой кишки является отдаленное метастазирование. В случае слабого ответа опухоли на неoadъювантную химиолучевую терапию применение системной химиотерапии позволяет усилить канцероцидное воздействие на первичную опухоль, о чем свидетельствуют данные мировых исследований по изучению комбинаций неoadъювантной химиотерапии в режимах индукции [76, 112, 218, 240, 252] и консолидации [121, 122, 123, 124, 144, 246, 325, 328].

Каждый из различных видов противоопухолевого воздействия предназначается для выполнения конкретных задач, определяемых на основе анализа клинико-биологических проявлений опухоли, ее локализации, морфологической структуры, степени анаплазии, распространения, индивидуальных особенностей организма пациента, его реакции на проведение того или иного вида лечения, возможности развития осложнений. Поэтому в последние десятилетия для лечения злокачественных опухолей многих локализаций все чаще применяется разработка индивидуальных программ радикального лечения, которые включают использование нескольких методов лечения и их сочетания — последовательно или одновременно. Для пациентов с местнораспространенными стадиями рака прямой кишки подобный подход представляется наиболее логичным и обоснованным.

Значительный опыт отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России в лечении пациентов местнораспространенным раком прямой кишки, накопленный более чем за 30 лет, позволяет проводить всестороннее изучение методик лечения и сформировать обоснованное мнение об их эффективности.

### **Цель исследования**

Целью исследования данной диссертации является повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

### **Задачи исследования**

- 1) Изучение отдаленных результатов лечения в исследуемой и контрольных группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки по частоте локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов и показателю общей выживаемости;
- 2) Проведение анализа эффективности схем неoadьювантного лечения по частоте развития лечебного патоморфоза в опухоли у больных местнораспространенным раком прямой кишки;
- 3) Оценка частоты выполнения R0 резекций, послеоперационных осложнений и летальности в исследуемой и контрольных группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки;
- 4) Анализ частоты сфинктеросохраняющих операций и органосохраняющего лечения в исследуемой и контрольных группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки;
- 5) Оценка влияния лечебного патоморфоза опухоли на частоту развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и показатели выживаемости;
- 6) Изучение частоты и характера побочных реакций в исследуемой и контрольных группах больных неoadьювантной терапии.
- 7) Выбор оптимальной стратегии лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки на основании оценки эффективности различных схем лечения.

### **Научная новизна**

Впервые представлен большой клинический материал по изучению традиционных и современных подходов к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки.

- 1) Обоснована целесообразность интенсификации неoadьювантной терапии;
- 2) Исследованы варианты (консолидирующая химиотерапия и «сэндвич» лечение) и количество курсов неoadьювантной химиотерапии;

3) Сформулирована оптимальная комплексная стратегия лечения, объединившая в неoadъювантном периоде химиолучевую терапию и четыре цикла химиотерапии в режиме CapOx на примере исследуемой группы;

4) Определена безопасность новой комплексной стратегии лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки;

5) Показано, что разработанная нами стратегия лечения позволяет статистически аргументировано улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки в отличие от традиционных подходов лечения;

6) Статистически доказано прогностическое влияние полного лечебного патоморфоза в опухоли на показатели местных рецидивов, отдаленных метастазов, безрецидивную выживаемость.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Практическая значимость работы представлена клинически апробированной новой высокоэффективной и безопасной стратегией комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, показавшей улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения на основе анализа контрольных и исследуемой групп.

Сформулированная в работе комплексная стратегия лечения внедрена в ежедневную практику отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с перспективой применения в специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением колоректального рака, в качестве приоритетного метода лечения.

### **Методы и методология исследования**

Проанализирована база данных 653 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки онкологического отделения колопроктологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за период с 1984 по 2018 гг.

В группу хирургического лечения были отобраны пациенты по результатам

пересмотра патоморфологического исследования операционного материала. В исследуемой и контрольных группах неоадьювантной терапии общим и определяющим являлось проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза перед началом лечения. В соответствии с задачами исследования отбирались пациенты без отдаленных метастазов. Исследуемая группа, объединившая химиолучевую терапию с последовательной неоадьювантной химиотерапией, включила данные о проспективно набранных 165 пациентах. В зависимости от варианта применения неоадьювантной химиотерапии в исследуемой группе выделены 2 подгруппы: 106 пациентов с консолидирующей химиотерапией и 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич» лечение. Непосредственные и отдаленные результаты лечения оценивались в каждой группе, сравнительный анализ проведен между группами.

С целью регистрации информации была создана электронная база данных с помощью программы Microsoft Excel 2000. Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statsoft Statistica версии 10. Отдаленные результаты оценивались с помощью критерия «выживаемость» по методике Каплан-Майер. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся при помощи модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса).

### **Положения, выносимые на защиту**

1) Комплексное лечение больных с местнораспространенным раком прямой кишки должно включать неоадьювантный пролонгированный курс химиолучевой терапии до СОД 52-56 изоГр на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда (капецитабин в дозе 825 мг/м<sup>2</sup>, четыре курса химиотерапии в режиме CapOx) и адьювантную химиотерапию, с учетом результатов гистологического исследования операционного материала;

2) Неоадьювантная программа лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, объединившая химиолучевую терапию и 4 курса химиотерапии в режиме capox, легко реализуема в клинических условиях, и может быть успешно завершена у 99,39% больных;

3) Усовершенствованная неоадьювантная программа лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки увеличивает частоту полного клинического и полного лечебного патоморфоза в опухоли, расширяя показания к органосохраняющему лечению и функционально выгодным сфинктерсохраняющим операциям, тем самым улучшая качество жизни больных;

4) Интеграция дополнительных циклов химиотерапии в неоадьювантную химиолучевую программу лечения больных с местнораспространенным раком прямой кишки увеличивает частоту R0 резекций и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность;

5) Комплексное лечение, объединившее в неоадьювантном периоде химиолучевую терапию и дополнительные последовательные курсы химиотерапии, снижает частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость больных;

6) Полный лечебный патоморфоз в опухоли как независимый фактор прогноза в данном исследовании приводит к снижению частоты местных рецидивов, отдаленных метастазов и увеличивает безрецидивную выживаемость больных местнораспространенным раком прямой кишки.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность подтверждена большим числом больных, включенных в исследование, длительным периодом наблюдения за больными, углубленным анализом исходов лечения, применением современных методов исследования и статистической обработки данных, что делают полученные результаты достоверными.

Разработанная комплексная стратегия лечения апробирована в работе онкологического отделения колопроктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные возможности диагностики рака прямой кишки

Проблема лечения рака прямой кишки остается одной из самых актуальных и сложных в современной клинической онкологии и онкохирургии. Основной причиной этого является неуклонный рост заболеваемости, сопровождающийся высоким уровнем смертности [111]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по количеству смертельных исходов злокачественные опухоли толстой кишки сохраняют лидирующие позиции и уступают лишь инсультам и ишемической болезни сердца. Долгосрочный прогноз ВОЗ неутешителен – к 2030 году колоректальный рак унесет более 13 миллионов жизней [289].

Возможности современных методов диагностики рака прямой кишки позволяют максимально точно определить локализацию опухоли, ее размеры и протяженность, глубину инвазии, распространение на соседние структуры и органы, наличие регионарных или отдаленных метастазов, морфологическое строение. В ампулярном отделе прямой кишки, покрытом однослойным железистым эпителием, чаще наблюдается железистый рак - аденокарцинома, которая составляет до 96% рака прямой кишки. Для стадирования опухолевого процесса используется Международная классификация рака прямой кишки, предложенная Международным Противораковым Союзом в 1989 году с использованием символов TNM (Tumor, Nodulus, Metastases). С 2017 года рекомендована к использованию классификация TNM 8 пересмотра.

Местная распространенность опухоли является определяющим фактором в выборе тактики лечения и прогнозе исхода заболевания. Необходимо учитывать и сопутствующую соматическую патологию, которая может иметься у пациента и определять тяжесть его состояния. Только совокупность клинико-инструментальных данных может позволить принять правильное решение о тактике лечения пациента: оценить возможность проведения лучевой или химиотерапии и выполнения радикального хирургического вмешательства. В связи с этим, все больные, у которых диагностирован рак прямой кишки, должны

быть обследованы с применением всех новейших методов диагностики с целью точного дооперационного стадирования [14, 18, 20, 21, 27, 63, 147, 160, 168, 296].

Обследование больного должно быть начато с пальцевого исследования прямой кишки, при котором удается определить нижний полюс опухоли, ее распространенность по окружности кишки, иногда удается определить протяженность опухоли, степень стеноза просвета кишки и мобильность опухоли. У женщин пальцевое исследование прямой кишки должно быть дополнено влагалищным исследованием, которое может помочь в диагностике распространения опухоли на внутренние половые органы [37].

В последующем должна быть выполнена ректороманоскопия, которая позволяет выявить недоступные при пальцевом исследовании находки и определить расстояние от анокутанной складки до нижнего края опухоли, взятие биопсии для морфологической верификации диагноза.

Поскольку существует вероятность развития первично-множественного рака толстой кишки необходимо провести тотальное обследование всех отделов ободочной и прямой кишки. С этой целью выполняются фиброколоноскопия (ФКС) или ирригоскопия. ФКС позволяет осмотреть все отделы толстой кишки на предмет наличия синхронных опухолей, ворсинчатых полипов, дивертикулов. При этом, имеется возможность выполнить забор биопсийного материала [28, 287].

При стенозирующих просвет кишки опухолях, когда выполнение ФКС невозможно, выполняется ирригоскопия, позволяющая определить локализацию, протяженность опухоли и степень сужения просвета кишки. При наличии у пациентов недостаточности анального сфинктера, явлений хронической кишечной непроходимости и у пациентов преклонного возраста с длительно текущими хроническими запорами, данный диагностический метод в 15% случаев становится неинформативным [3]. Кроме того, ирригоскопия не позволяет определить экстрамуральный рост в окружающую клетчатку и связь с соседними органами или структурами малого таза [10, 23, 172].

Для определения местной распространенности опухоли в арсенале специалистов онкологов имеются: компьютерная томография (КТ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Рентгеновская компьютерная томография позволяет проводить сканирование всего организма, включая грудную клетку, брюшную полость и малый таз, давая представление о состоянии всех органов и тканей этой локализации. Оценка местной распространенности опухолевого процесса, может быть затруднительна, поскольку большинство структур в малом тазу имеют практически одинаковые значения КТ плотности и четкая граница между ними, в виде жировой прослойки, не всегда может быть определена, что критически важно для исключения врастания опухоли в окружающие структуры (мышцы, связки и смежные органы) [16, 61]. Точность КТ, по данным литературы, по символу Т достигает 86%, показатель чувствительности в оценке вовлечения предполагаемого латерального края резекции не превышает 47%. Все это делает данный метод малоэффективным для первичного стадирования рака прямой кишки [143, 285]. В настоящее время компьютерная томография в диагностике РПК применяется, прежде всего, для оценки состояния органов брюшной и грудной полостей, с целью определения генерализации опухолевого процесса.

Трансректальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование, имеют низкую информативность при местнораспространенных, протяженных и стенозирующих опухолях прямой кишки, так как не позволяют оценить весь объем мезоректальной клетчатки, расположенных в ней лимфатических узлов и латеральное распространение опухоли [34, 62, 148, 278]. Диагностическая информативность наиболее эффективна на ранних стадиях опухолевого процесса и при локализации опухоли на 3-6 см выше анального края. [142, 159, 185, 327]. Чувствительность методов при индексах T1-T2 опухолях достаточно высока и составляет 85%.

Магнитно-резонансная томография в настоящее время является «золотым» стандартом в уточнении степени местной распространенности опухолевого

процесса при раке прямой кишки, что подтверждается многочисленными исследованиями [51, 63, 296, 298]. Возможности МРТ позволяют оценить степень вовлеченности в опухолевый процесс мезоректальной клетчатки и мезоректальной фасции, состояние органов малого таза, костных и мышечных структур, сфинктерного аппарата прямой кишки, экстрафасциальных и параректальных лимфатических узлов, наличие венозной инвазии, что чрезвычайно важно для стадирования местной распространенности первичной опухоли и выбора тактики лечения [24, 189, 229, 273]. Одной из современных методик МРТ считается диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) [147]. Режим ДВ-МРТ позволяет дифференцировать фиброзные изменения и остаточную опухолевую ткань после проведенного неoadьювантного лечения [181, 187, 200].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) на сегодняшний день является одним из наиболее чувствительных и информативных методов выявления рецидивов и метастазов. ПЭТ позволяет дифференцировать метастатическое поражение лимфатических узлов от лимфоаденопатий другой природы. Метод ПЭТ/КТ особенно ценен при подозрении на рецидив, в частности, когда уровни маркеров опухолей повышаются без каких-либо других симптомов. ПЭТ/КТ может использоваться для идентификации образований печени и сложных для интерпретации изменений в тканях в области операции. Существует также большой интерес к возможности оценки успеха неoadьювантной терапии с помощью ПЭТ/КТ [4, 175, 316].

В систематическом обзоре 10 клинических исследований было проанализировано 302 пациента. ПЭТ/КТ продемонстрировала хорошие диагностические показатели (средняя чувствительность равна 79%, средняя специфичность - 78%) [216].

Новая технология ПЭТ /МРТ является прототипом гибридной визуализации, позволяющей сочетать молекулярные данные от ПЭТ-сканирования и морфофункциональную информацию, полученную из МРТ-сканирования. Технические аспекты данного метода позволили получать более высокое качество изображения и увеличить диагностические показатели [260].

Другим немаловажным критерием в диагностике колоректального рака являются опухолевые маркеры. Это специфические вещества преимущественно белковой природы, являющиеся продуктами жизнедеятельности опухоли, продуцируемые нормальными тканями в ответ на раковые клетки, и обнаруживаемые в крови и/или моче больных. Возрастание в крови уровня таких опухолевых маркеров часто указывает на развитие опухолевого процесса и дает дополнительную информацию о степени его распространенности, и, что особенно важно, об ответе на лечение, т.е. эффективности проведенной терапии [22].

Интенсивные исследования маркеров начались с 1963 г. после открытия академиком Г.И.Абелевым маркера рака печени –  $\alpha$ -фетопротеина (АФП). История использования опухолевых маркеров в онкологии прошла несколько этапов. Так, в середине XX века возлагались большие надежды на использование опухолевых маркеров для диагностики рака. По мере углубленного изучения вопроса было показано, что уровни опухолевых маркеров могут повышаться не только при раке, но и при доброкачественных опухолях и воспалительных процессах (однако в меньших концентрациях и меньшем проценте случаев). На основании этого был сделан вывод, что опухолевые маркеры, как самостоятельные диагностические тесты, применяться не могут. В то же время опухолевые маркеры стали широко использоваться у онкологических больных для оценки эффективности лечения, индивидуализации тактики ведения и последующего динамического наблюдения пациентов с целью доклинического выявления возобновления болезни [1].

Раковоэмбриональный антиген (РЭА) является наиболее известным маркером рака толстой кишки. Он обладает рядом недостатков: во-первых, РЭА не выявляется у 40% больных колоректальным раком, во-вторых, имеет низкую специфичность, поскольку повышение его уровня выявляется при других злокачественных опухолях и при неопухолевых заболеваниях. Высокий уровень маркера часто выявляется при метастазах в печени и реже при локализованном раке. После радикального лечения уровень РЭА в крови больного, как правило, снижается до нормы. Высокий уровень РЭА после операции является

неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о нерадикальности проведенного лечения, что сопровождается увеличением вероятности рецидива или метастазов и уменьшением выживаемости. Систематический мониторинг определения РЭА у больных после радикального лечения позволяет выявить ранний рецидив или метастазы. Повышение уровня РЭА в плазме больного более чем в 2 раза, считается сигналом тревоги и требует углубленного обследования больного [12, 21, 26].

СА 199 - еще один широко определяемый маркер, который имеет прогностическое значение при раке толстой кишки [244]. Если его уровень превышает 37 ед/мл, риск смерти в течение 3 лет после операции увеличивается в 4 раза по сравнению с теми больными, у которых этот показатель отрицательный или более низкий. СА 199 был впервые обнаружен в крови пациентов, больных раком толстой кишки и поджелудочной железы в 1981 году [191]. Маркер не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью, вследствие чего не рекомендуется для скрининга. Достаточно часто встречаются как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты тестов, а уровень повышения не имеет прямой связи с массой опухоли. Значения более 10 000 Ед/мл указывают на наличие метастазов. Выведение СА 199 из организма происходит через желчные пути, поэтому любое затруднение оттока желчи сопровождается повышением его уровня. В этих случаях для уточнения диагноза используются показатели гаммаглутаминтрансферазы и щелочной фосфатазы. Маркер СА 199 позволяет оценить возможность резекции опухоли и вероятность развития рецидива. При концентрации более 1000 Ед/мл, опухоль операбельна у 5% больных. При концентрации менее 1000 Ед/мл опухоль может быть удалена у 50% пациентов. Если в течение 1-7 месяцев после операции уровень СА 199 растет, это говорит о вероятности рецидива опухоли. Почти все пациенты с очень высоким уровнем СА 199 (более 10000 Ед/мл) имеют отдаленные метастазы. В отсутствии рака повышенный уровень СА 199 может наблюдаться при панкреатите, циррозе, заболеваниях желчных протоков, закупорке желчных путей. У людей с недостатком антигена Льюиса (белок на поверхности

эритроцитов), к которым относятся около 10% белокожих людей, СА 199 не экспрессируется даже при больших опухолях. Это происходит из-за дефицита фермента фукозилтрансферазы, необходимого для синтеза белка СА 199 и антигена Льюиса [137, 211]. Следовательно, на сегодняшний день универсального маркера, способствующего выявлению рака прямой кишки на ранней стадии процесса не найдено, но определенные успехи в этой области обнадеживают.

Таким образом, комплексное обследование больных раком прямой кишки позволяет уточнить степень распространения опухолевого процесса, определить оптимальный метод лечения, выбрать объем операции и оценить прогноз. Окончательное стадирование проводится по результатам патоморфологического исследования удаленного операционного материала. Морфологическая стадия рака прямой кишки важна для определения тактики послеоперационного лечения, прогноза и исхода заболевания [310].

## **1.2 Этапы развития хирургического лечения рака прямой кишки**

На сегодняшний день приоритетным методом, определяющим эффективность лечения рака прямой кишки, принято считать хирургический [2]. Современной концепцией лечения местнораспространенного рака прямой кишки является комбинированный и комплексный методы, объединяющие применение лучевого, лекарственного и хирургического лечения. Приоритетные задачи хирургического лечения: а) радикальное удаление опухоли; б) удаление лимфатического аппарата из зон регионарного метастазирования; в) достижение максимальных функциональных результатов [26, 33, 49, 206, 227, 256, 274, 291, 302, 315, 314, 318, 323].

История хирургии рака прямой кишки насчитывает более 200 лет. За это время совершенствование хирургической техники привело к существенному прогрессу в лечении больных. Впервые удаление прямой кишки по поводу неосложненного рака выполнил французский хирург J. Lisfranc в 1826 году. Из промежностного доступа он удалил всего несколько сантиметров дистального отдела прямой кишки и низвел проксимальный край толстой кишки на промежность.

Дальнейшее развитие этого направления хирургии связано с такими известными хирургами как R. von Volkmann, V.H. Cripps, T. Kocher, P. Kraske, чьи исследования были направлены на разработку способов удаления прямой кишки из промежностного или сакрального доступов [87]. Однако результаты этих операций были крайне неудовлетворительными. Промежностный или сакральный доступ не обеспечивал адекватного операционного поля, а в узком ограниченном пространстве радикально удалить прямую кишку с опухолью было практически невозможно. Кроме того, формирование стомы в области промежности создавало непреодолимые трудности в уходе за ней. Самое главное, что эти операции сопровождались стопроцентным развитием рецидива и высокой послеоперационной летальностью.

В 1884 году V. Czerny из-за больших размеров опухоли не смог удалить ее из промежностного доступа и был вынужден выполнить лапаротомию. Это была первая брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

В России в этот период Н.Н.Иванов и Н.А.Вельяминов начали разрабатывать комбинированные доступы для операций на прямой кишке. Первое удаление рака прямой кишки со вскрытием тазовой брюшины датировано 22 января 1885 года и произведено в Харькове хирургом А.Г.Подрезом.

К 1889 году Н.А.Вельяминов опубликовал серию наблюдений из 24 случаев удаления прямой кишки, в которых был отмечен низкий уровень летальности (для того времени он составил 16,6%, хотя обычный уровень смертности после подобных операций составлял 30-60%)[8].

Важный вклад в развитие хирургии рака прямой кишки внес W.E.Miles, который впервые обозначил онкологические принципы оперирования. В 1908 году он публикует свою модификацию операции V. Czerny из комбинированного доступа, через живот и промежность, акцентируя внимание на удалении прямой кишки с опухолью одним блоком с регионарными лимфатическими узлами. Именно Miles дал детальное обоснование и разработал технику брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки при злокачественных опухолях и популяризировал ее. Операция получила широкий отклик среди хирургов того

времени, являясь в течение нескольких десятилетий безальтернативной и принятой в качестве "золотого стандарта" при любой локализации рака прямой кишки [225].

В 1921 году Н.А. Hartmann на 30-м конгрессе Французской ассоциации хирургов сообщил об операции, выполненной двум пациентам, которая заключалась в удалении опухоли ректосигмоидного отдела и сигмовидной кишки через лапаротомный доступ без промежуточного этапа. Культия прямой кишки ушивалась двумя рядами швов и укрывалась тазовой брюшиной, а проксимальный конец толстой кишки выводился на переднюю брюшную стенку в виде колостомы, что впервые явилось альтернативой БПЭ прямой кишки. В дальнейшем все операции, включающие описанные этапы, стали называть именем Н.А. Hartmann [329].

Такой объем вмешательства сопровождался меньшей кровопотерей и меньшим количеством осложнений. Обструктивная резекция прямой кишки привела к уменьшению летальности с 38% до 8,8%. Недостатком этой операции было то, что она подходила только для высоко расположенных опухолей. Кроме того, она не предусматривала реконструктивного этапа, но даже несмотря на это, операция Н.А. Hartmann стала очень популярной, о чем свидетельствует применение ее до настоящего времени, в основном в неотложной хирургии [208].

В 1939 году С.Ф. Dixon публикует первый опыт сфинктеросохраняющих операций, для рака верхнеампулярного отдела прямой кишки, значительно улучшая тем самым качество жизни пациентов [99]. Спустя 9 лет он публикует результаты лечения 426 больных, перенесших переднюю резекцию по поводу рака прямой кишки с летальностью 2,6% и 5-летней выживаемостью 64%. Оптимистичные результаты способствуют популяризации передней резекции прямой кишки в кругах онкологов и хирургов [100].

До 80-х годов XX столетия традиционной хирургической техникой считалось «тупое» выделение прямой кишки с перевязкой боковых связок [19, 31, 38]. Хирургия того времени сопровождалась высокой частотой возврата

заболевания, не достигавшей 50% [224, 255, 267], а пятилетняя выживаемость не превышала 60% [126, 178].

В 1908 году G.A. Moynihan в своей работе, посвященной особенностям лимфогенного распространения при раке прямой кишки, впервые приводит анатомическое обоснование фасциально-футлярного принципа оперирования с перевязкой верхних ректальных сосудов у основания [228].

Начиная с 50-х годов прошлого столетия, советским хирургом С.А.Холдиным предлагается новая технология выполнения хирургических вмешательств на прямой кишке, основанная на принципах фасциально-футлярного удаления органа [36].

Знаковым этапом хирургии рака прямой кишки явилось внедрение в 1982 году британским хирургом Хилдом (Heald) техники «тотальной мезоректумэктомии» (ТМЭ) [151, 157]. Основным отличием от традиционной хирургии, является удаление кишки в пределах сохраненной собственной фасции, покрывающей жировую клетчатку, в едином футляре с лимфатическими узлами. Другим преимуществом этого подхода является сохранение элементов вегетативной нервной системы, расположенных вне мезоректальной фасции [156].

Опубликованные Heald R.J. в 1998 году результаты исследования 519 больных, перенесших ТМЭ, подтвердили высокую эффективность метода [153]. С этого момента принцип «тотальной мезоректумэктомии» начал широко внедряться в качестве стандарта хирургического лечения во всем мире, что позволило существенно снизить частоту местных рецидивов и улучшить выживаемость [6, 48, 69, 177, 205].

Значительное снижение частоты локальных рецидивов и увеличение выживаемости пациентов после ТМЭ свидетельствует, что развитие рецидива обусловлено неадекватным удалением мезоректальной клетчатки с метастатически измененными лимфатическими узлами и экстрамуральными опухолевыми депозитами, оставляемыми при стандартной хирургической процедуре [163, 213, 306].

Следует так же отметить, что наиболее выдающиеся результаты ТМЭ были получены лишь самим автором методики. В ряде проведенных исследований по изучению эффективности ТМЭ, частота локального рецидива составила от 6% до 11%, а общая выживаемость варьировала от 40% до 60% [205, 314].

Результативность лечения больных раком прямой кишки зависит от следующих факторов: глубины инвазии опухоли [184, 196, 262], состояния краев резекции [45, 114, 138, 150, 154, 176, 199, 207, 222, 230, 242] и статуса регионарных лимфатических узлов [174, 301, 307, 323], экстрамуральной и интрамуральной сосудистой инвазии [46, 251, 282, 324], дифференцировки аденокарциномы [102, 198] и локализации опухоли [94, 110, 152, 165, 219].

Обращает на себя внимание тот факт, что толщина мезоректальной клетчатки неравномерна и зависит от окружности кишки и уровня ее расположения. Так, при передней локализации опухоли даже неглубокое прорастание опухоли за пределы кишечной стенки может вовлекать висцеральную фасцию и апоневроз Денонвилье и, следовательно, данная категория пациентов, согласно классификации TNM, рассматривается уже как T4a [44].

По данным Chan C.L., с соавторами, частота местных рецидивов среди 176 больных с локализацией рака прямой кишки по передней полуокружности составила 15,9% (ДИ 11-22,8) в сравнении с 5,8% (ДИ 2,8-11,9) среди 132 пациентов с другой локализацией опухоли ( $p=0,009$ ) [73].

Следовательно, становится очевидным, что в риске развития местных рецидивов опухоли после хирургического лечения рака прямой кишки, большую роль играет вовлеченность латерального края резекции [24, 25, 182, 231, 299].

Термин циркулярный (латеральный, радиальный) край резекции отражает расстояние от опухоли, либо опухолевых депозитов и метастатических лимфатических узлов до мезоректальной фасции [231].

Birbeck K.F. с соавторами, проследив отдаленные результаты хирургического лечения 586 больных раком прямой кишки, пришли к выводу, что при латеральной границе резекции 0 мм и 1 мм частота местных рецидивов

составила 54,5% (36/66) и 27,8% (27/97) соответственно, что существенно выше по сравнению с расстоянием более 1 мм - 10% (42/421) при  $p < 0,001$  [49]. Следовательно, при латеральной границе резекции менее 1 мм операция должна расцениваться как нерадикальная (R1) [43, 158, 313].

В 1986 г. Quirke P. с соавторами описали методику гистологического исследования операционного препарата при раке прямой кишки, основной задачей которой являлась оценка латеральной границы резекции прямой кишки и целостность висцеральной фасции. Среди 52 проанализированных препаратов в 14 было выявлено вовлечение в опухолевый процесс собственной фасции прямой кишки, причем внешне препараты имели значительные различия. В результате у 85% пациентов с положительным циркулярным краем резекции развился местный рецидив, при отрицательном циркулярном крае резекции местный рецидив был зарегистрирован лишь у 3% больных [262].

В 2009 году Bernstein T.E. с соавторами, проанализировали данные о 3196 пациентов с диагнозом рак прямой кишки, у которых латеральная граница резекции проходила менее чем в 2 мм. Местные рецидивы, отдаленные метастазы и общая 5-летняя выживаемость составили 23,7%, 43,9% и 44,5% соответственно, а у пациентов с границей резекции более 2 мм данные показатели составили 8,9%, 21,7% и 66,7% соответственно. Авторы пришли к выводу, что пациентам с вовлечением латерального края необходимо использовать комбинированное или комплексное лечение [45].

В свою очередь дистальная граница резекции прямой кишки определяет возможность сохранения или удаления запирающего аппарата, частичного или полного. Лимитирующим фактором в данной ситуации является дистальное интрамуральное распространение опухоли по сети лимфатических капилляров подслизистого и мышечных слоев прямой кишки. Научные работы, посвященные изучению дистальной границы резекции, установили, что протяженность интрамурального роста от визуально определяемого края опухоли может достигать 4,0 см, результаты этих работ стали основой для «правила 5 см» [7, 13, 82, 141, 250].

Продолжение исследований в этом направлении показало, что интрамуральный опухолевый рост протяженностью более 2,0 см встречается крайне редко [35, 166, 188, 215, 248, 257, 261].

«Правило 2 см» вступило в силу лишь после появления работ Williams N.S., в которых было установлено, что дистальное интрамуральное распространение опухоли встречается только у 7,4% больных, и лишь у 2,5% из них оно превышает 2 см [317, 318].

В 2011 году Т.Е. Bernstein с соавторами в рамках Норвежского колоректального канцеррегистра представили весьма убедительные результаты проведенного исследования. Целью этого исследования была оценка безопасной дистальной границы резекции у пациентов, перенесших сфинктеросохраняющие операции без предоперационного облучения. Проанализированы результаты лечения 3324 пациентов с диагнозом рак прямой кишки, которым была выполнена передняя резекция в период с 1993 по 2004 гг. Расстояние от нижнего края опухоли до дистальной границы резекции измеряли на фиксированном препарате. Частота местных рецидивов в течение 5 лет наблюдения при дистальной границе резекции от 0 мм до 10 мм составила 14,5%, при границе от 11 мм до 20 мм - 9,6%, от 21 мм до 30 мм - 8,9%, от 30 мм до 40 мм - 7%, от 41 мм до 50 мм - 7,7% и больше 50 мм - 8,7%. При проведении многофакторного анализа выявлено, что риск возникновения местного рецидива достоверно возрастает при дистальной границе меньше 10 мм (HR = 2.38, CI 1.60-3.54). Расстояние от опухоли до дистальной границы резекции не влияло на риск возникновения отдаленных метастазов (17,7% против 20,2%;  $p=0,335$ ) и общую выживаемость (68,5% против 68,8%;  $p=0,641$ ) [44].

Необходимо помнить, что вероятность дистального интрамурального роста опухоли высока у пациентов с низкодифференцированными, слизистыми формами рака, метастазами в лимфоузлах и глубокой инвазией (T3(MRF+)-4) [194, 233].

Лимфогенное метастазирование является одной из наиболее частых причин развития местных рецидивов после операций по поводу рака прямой кишки [198].

Рецидивы возникают из пораженных метастазами лимфатических узлов параректальной клетчатки (узлов Герота) при неадекватно выполненном объеме операции, что, в большинстве случаев, подразумевает оставление части мезоректума в полости малого таза [234]. Соответственно, особенности лимфорегионарного метастазирования рака прямой кишки диктуют необходимость выполнения тотальной мезоректумэктомии при локализации опухоли в средне- и нижеампулярном отделах прямой кишки [155, 280, 309]. При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки адекватным дистальным отступом считается 5 см, что делает возможным выполнение частичной мезоректумэктомии [262].

Поражение экстрамезоректальной группы лимфатических узлов, расположенных вдоль наружных, внутренних подвздошных сосудов и в запирательном пространстве, является вторым этапом лимфогенного метастазирования рака прямой кишки. По данным литературы частота их поражения составляет от 4% до 30% [293, 301]. В стандартный объем оперативного вмешательства, при отсутствии предоперационных данных о вовлечении данной группы лимфатических узлов, латеральная лимфодиссекция не входит. Следовательно, поражение экстрамезоректальных лимфатических узлов также может быть причиной возникновения локального рецидива.

Таканаши (Takanashi) с соавторами предложили выделить несколько вариантов лимфаденэктомии в зависимости от её объема: ограниченную, стандартную и расширенную лимфаденэктомию. При ограниченной лимфаденэктомии удаляют параректальные лимфатические узлы по ходу верхней прямокишечной артерии и по ходу основного ствола нижней брыжеечной артерии (промежуточные). При стандартной лимфаденэктомии кроме вышеперечисленных лимфатических узлов удаляют также лимфатические узлы (апикальные) в месте отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты. При расширенной лимфодиссекции производят высокую перевязку нижней брыжеечной артерии (у места отхождения от аорты), после чего отсепааровывают париетальную фасцию с клетчаткой и лимфатическими сосудами от аорты,

нижней полой вены и общих подвздошных сосудов; кроме того, производят иссечение латеральных лимфатических коллекторов, включая удаление лимфатических узлов из области запирающей ямки [293].

Удаление данной группы лимфатических узлов активно пропагандируется японскими хирургами при местнораспространенном раке прямой кишки или при дистальной локализации опухоли [241, 323].

В странах Западной Европы и Америки данное вмешательство практически не применяется [276]. В метаанализе, опубликованном Н. Cheng и соавторами, включено одно проспективное исследование: 15 рандомизированных и 14 нерандомизированных исследований из разных клиник. Общее количество пациентов, вошедших в метаанализ, составило 4858 человек. Первая группа: 2402 пациента, которым были выполнены операции на прямой кишке с латеральной лимфодиссекцией; вторая группа: 2457 пациентов, которым были выполнены только операции на прямой кишке. Частота локорегионарных рецидивов после выполнения латеральной лимфодиссекции достоверно не отличалась от таковой в группе больных, которым диссекции не выполнялись (10,4% против 11,6%;  $p > 0,05$ ) соответственно. Значительных различий получено не было и в частоте возникновения отдаленных метастазов (22,2% – в группе больных с лимфодиссекцией и 19,2% – в группе больных без нее;  $p > 0,05$ ). При этом в группе больных с латеральными лимфодиссекциями, увеличивалась продолжительность оперативного вмешательства, кровопотеря и частота послеоперационных осложнений [78].

Наличие инвазии экстрамуральных сосудов параректальной клетчатки (EMVI+), также в значительной мере повышает риск развития локорегиональных рецидивов и отдаленных метастазов [46, 47]. Было установлено, что риск возникновения отдаленных метастазов в четыре раза выше у пациентов с данным признаком, диагностированным на основании предоперационного МРТ в сравнении с пациентами без EMVI, а показатель безрецидивной трехлетней выживаемости сокращается с 74% до 35% [286].

К прогностически неблагоприятным факторам риска развития локорегиональных рецидивов некоторые авторы относят и низкую степень дифференцировки опухоли [102, 174, 198].

По данным G. Chen с соавторами, из 306 больных, оперированных по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки, рецидивы развились в 18,4% случаев при низкодифференцированной форме рака, в 8,3% и 11,3% случаев – при высоко- и умереннодифференцированных формах соответственно [77].

Другим прогностически неблагоприятным фактором по данным многих авторов является дистальная локализация рака в прямой кишке. У пациентов с расположением опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки частота местных рецидивов после хирургического лечения существенно выше и, соответственно, 5-летняя выживаемость хуже при сравнении с проксимальной локализацией опухоли [79, 152, 165, 219]. Причиной неудовлетворительных результатов лечения наряду с высоким риском латерального метастазирования является анатомическая особенность дистального отдела прямой кишки, а именно, толщина мезоректума, который постепенно уменьшается в каудальном направлении и исчезает на уровне аноректального кольца, где собственная фасция соединяется с фасцией, покрывающей леваторный комплекс. Следовательно, латеральная граница роста опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки после прорастания кишечной стенки находится в непосредственной близости от висцеральной фасции, а при инвазии последней распространяется на сфинктерный аппарат, леваторный комплекс и смежные органы. При выполнении брюшно-промежностной экстирпации по поводу рака нижнеампулярного отдела выделение прямой кишки до тазового дна со стороны брюшной полости проходит в слое между висцеральной и париетальной фасцией, который сужается книзу в области пуборектальной петли. Подобная техника приводит к уменьшению латеральной границы резекции в области аноректального перехода, что снижает радикализм операции и увеличивает риск развития местного рецидива и перфорации опухоли [232, 263].

Топографические особенности зоны нижеампулярного отдела прямой кишки послужили основой для разработки методики «цилиндрической» экстирпации, предложенной Т.Нолм в 2007 году [164]. С целью удобства и зрительного контроля промежностный этап операции выполняется в положении на животе, а латеральная граница мобилизации проходит экстрафасциально с резекцией леваторов вместе их прикрепления и удалением копчика [312].

Результаты метаанализа эффективности применения «цилиндрической» экстирпации прямой кишки, представленные в 2011 году, показали, что частота интраоперационных перфораций и вовлечения латерального края резекции составили 4,1% и 9,6% после «цилиндрической», и 10,4% и 15,4% после типичной экстирпации прямой кишки при ( $p=0,004$ ) и ( $p=0,022$ ), соответственно (участвовало 5244 пациента с диагнозом рак прямой кишки). Частота местных рецидивов также достоверно снизилась после «цилиндрической» экстирпации прямой кишки в сравнении с типичной (6,6% против 11,9%,  $p < 0,001$ ) [288].

Тщательная предоперационная диагностика позволяет выполнять сфинктеросохраняющие операции при дистальном раке прямой кишки при условии «чистых» краев резекции.

Анализ Норвежского регистра рака прямой кишки, проведенный под руководством Wibe A., определил, что на частоту местных рецидивов влияла именно локализация опухоли, а не тип выполненной операции: так, для анализа было включено 2136 пациентов с различной локализацией опухоли (791 – от 0 см до 5 см, 558 – от 6 см до 8 см и 787 – от 9 см до 12 см от края ануса), которым были выполнены передняя резекция и брюшно-промежностная экстирпация. Таким образом, авторы заключили, что при отсутствии интраоперационной перфорации и положительного края резекции, онкологические результаты передней резекции и брюшно-промежностной экстирпации сопоставимы [315].

Аналогичные результаты были представлены в исследовании под руководством Silberfein E. с соавторами, в него было включено 304 больных дистальным раком прямой кишки. Частота местных рецидивов за пятилетний

период наблюдения составила 5,3% после передней резекции и 7,9% после брюшно-промежностной экстирпации ( $p=0,33$ ) [284].

При дистальном раке прямой кишки трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ) является альтернативным хирургическим подходом у больных, достигших полной клинической регрессии опухоли после неoadьювантной терапии. ТЭМ была впервые выполнена в 1983 году как минимально инвазивная процедура, предназначенная для локальной резекции пораженной прямой кишки. Хирургическое лечение состоит из местного полностенного иссечения опухоли с латеральной границей 2 мм или больше. Данное хирургическое вмешательство может быть выполнено как с лечебно-диагностической целью для оценки степени лечебного патоморфоза, так и с паллиативной целью у категории больных с интеркуррентными заболеваниями и общим состоянием, сопряженным с высоким риском осложнений стандартных объемов операций [300, 97].

В 2011 году Lezoche E. и соавторы продемонстрировали диагностические возможности ТЭМ у пациентов с инвазивным раком прямой кишки дистальной локализации, которые получили предоперационную химиолучевую терапию (из ста пациентов 54 больных имели стадию с T2N0 и 46 – с T3N0). Окончательное гистологическое исследование после ТЭМ показало полный ответ и микроскопическая остаточная опухоль у 3 (3%) и 15 (15%) пациентов соответственно, у 9 пациентов pT1, у 54 - pT2 и у 19 - pT3 стадии аденокарциномы [209].

Для детальной оценки послеоперационных осложнений используется классификация по системе Clavien-Dindo [81, 98]. Основой данной классификации, изначально предложенной в 1992 году Pierre-Alain Clavien', а в последующем доработанной совместно с Daniel Dindo, является разделение осложнений, по пятиуровневой оценке, тяжести в зависимости от метода их лечения. Данная классификация включает в себя следующие пункты:

0 степень – нет осложнений;

I степень – к ним относятся любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода, не требующие фармакологических (допустимыми препаратами являются: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры), хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную местными процедурами;

II степень – осложнения, требующие применения и других лекарственных препаратов (помимо перечисленных выше для I степени осложнений). В этих случаях возможно применение гемотрансфузии и полного парентерального питания;

III степень – осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства. Данная группа подразделяется на 2 подгруппы:

IIIa – вмешательства без общей анестезии;

IIIb – вмешательства под общей анестезией;

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

IVa – дисфункция одного органа (включая необходимость применения диализа);

IVb – синдром полиорганной недостаточности (СПОН);

V степень – смерть больного.

В заключении данного раздела хочу отметить, что современный хирургический метод, являясь основным компонентом лечения больных раком прямой кишки, позволяет достичь полного выздоровления лишь у пациентов с начальными стадиями болезни при условии соблюдения дистального, латерального краев резекции и оптимальной мезоректумэктомии. При стадиях же опухолевого процесса T3(MRF+)-4N0-2M0 риск развития местного рецидива и отдаленного метастазирования существенно возрастает, что требует применения

комбинированного и комплексного подхода к лечению, а именно использования лучевой терапии и химиотерапии, а также вариантов их комбинаций.

### **1.3 Роль лучевой и химиолучевой терапии в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки**

История применения лучевой терапии при раке прямой кишки насчитывает более ста лет. За это время опубликовано достаточно много работ, подчеркивающих преимущества ионизирующего излучения и возможные побочные эффекты его применения. Учитывая определенную радиорезистентность аденогенного рака, лучевая терапия не завоевала популярности в качестве самостоятельного метода [12, 132, 145, 192, 238].

На протяжении всего периода развития лучевой терапии основная дискуссия велась по поводу того, когда эффективнее применять облучение: на предоперационном этапе или в послеоперационном периоде? Так же активно обсуждались режимы фракционирования и суммарные дозы облучения, сочетание его с противоопухолевыми препаратами, расчеты полей облучения, использования радиосенсибилизирующих агентов.

Основным и доказанным эффектом лучевой терапии в лечении рака прямой кишки является уменьшение частоты местных рецидивов после операции. До 90-х годов XX века достаточно широко применялись как пред-, так и послеоперационная лучевая терапия. Уже в 1990 г. Национальным институтом здоровья США было рекомендовано применение послеоперационной химиолучевой терапии в качестве стандарта лечения рака прямой кишки II-III стадии. Основанием для этого послужил ряд крупных исследований, среди которых внимание заслуживают два протокола лечения: исследование Gastrointestinal Study Group (GITS) и исследование North Central Cancer Treatment Group (NCCTG).

В исследовании GITS использование послеоперационной химиолучевой терапии достоверно снизило частоту местных рецидивов (24% и 46%) и улучшило показатели общей пятилетней выживаемости (11% и 59%) в сравнении с группой хирургического контроля ( $p < 0,05$ ) [125].

В исследовании NCCTG была представлена аналогичная картина снижения частоты рецидивов с 25% до 14% ( $p < 0,05$ ), отдаленных метастазов с 46% до 29% ( $p < 0,05$ ) и улучшения пятилетней выживаемости с 47% до 58% ( $p < 0,05$ ), после применения послеоперационной лучевой терапии в сочетании с адьювантной химиотерапией у 204 пациентов с диагнозом рак прямой кишки [196].

Послеоперационная лучевая терапия обладает рядом преимуществ и недостатков. К преимуществам относится возможность точного стадирования опухоли, удаленной во время оперативного вмешательства, что позволяет избежать облучения при ранних стадиях опухолевого процесса, когда в нём нет необходимости. Однако существует и ряд отрицательных моментов послеоперационного облучения. Во-первых, оставшиеся в полости малого таза опухолевые клетки гипоксичны и вследствие этого менее радиочувствительны; во-вторых, послеоперационная лучевая терапия может не начаться в необходимые сроки при развитии осложнений у пациента [130, 207, 243].

Наиболее популярна в последние годы предоперационная лучевая терапия, так как лишена вышеперечисленных недостатков. С 80-х годов прошлого столетия в Европе было проведено несколько крупных исследований по изучению эффективности предоперационной лучевой терапии у больных с диагнозом рака прямой кишки.

Особого внимания заслуживает Шведское исследование. В нем проанализированы результаты лечения 1168 пациентов с раком прямой кишки, которые были рандомизированы на две группы: комбинированного лечения с использованием предоперационной крупнофракционной лучевой терапии и только хирургического лечения. Лучевая терапия проводилась по 5Гр в течение пяти дней до СОД 25 Гр. В облучение включались первичная опухоль, зона субклинического распространения и регионарные лимфатические узлы таза. Оперативное вмешательство проводилось через 2-3 дня после окончания лучевой терапии. Послеоперационная летальность в обеих группах была сопоставимой (4% и 3% соответственно), но послеоперационные осложнения встречались чаще после комбинированного лечения (20% и 10%;  $p < 0,05$ ) соответственно. При этом

было отмечено достоверное снижение частоты местных рецидивов у облученных пациентов при всех стадиях опухоли по Dukes (11% против 27%;  $p < 0,001$ ) и улучшение пятилетней выживаемости (58% против 48%;  $p < 0,004$ ) в сравнении с хирургическим лечением. [115].

Несколько крупных исследований продемонстрировали результаты сравнительного анализа эффективности предоперационной и послеоперационной лучевой терапии рака прямой кишки. В анализ вошли 471 пациент с интенсивным крупнофракционным курсом облучения до СОД 25 Гр (236 пациентов) и с послеоперационным облучением СОД 60 Гр (235 пациентов). При медиане прослеженности 6,3 года в группе пациентов после предоперационного облучения отмечено статистически значимое снижение частоты местных рецидивов в сравнении с послеоперационным облучением (12% и 21% соответственно;  $p=0,02$ ) [245].

В 2003 году В. Glimelius опубликовал систематический обзор по комбинированному лечению рака прямой кишки, который включал в себя 42 рандомизированных, 36 проспективных, 7 ретроспективных исследований, 3 метаанализа и результаты лечения 25351 пациентов. Было показано, что предоперационная лучевая терапия в дозе эквивалентной более 30 Гр снижает риск развития рецидивов (от 50% до 70% и увеличивает выживаемость на 10%), а послеоперационная лучевая терапия снижает риск рецидивирования опухоли при использовании дозы большей, чем при использовании предоперационного облучения (от 30% до 40%), и не улучшает показатели выживаемости [133].

В 2004 г. представлены результаты рандомизированного исследования (CAO/ARO/AIO-94), проведенного в Германии: в него были включены пациенты с диагнозом рака прямой кишки II-III стадии (421 пациент получил предоперационное химиолучевое лечение и 402 – послеоперационное). Доза лучевой терапии составляла 50,4 Гр за 28 фракций с разовой дозой 1,8 Гр. На первой и пятой неделе облучения пациентам проводилась химиотерапия 5-ФУ в виде 120-часовой пролонгированной инфузии в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>. Операция выполнялась через 6 недель после завершения облучения. В группе

послеоперационной лучевой терапии схема лечения была идентичной, за исключением дополнительного буста в дозе 5,4 Гр на ложе удаленной опухоли. Общая пятилетняя выживаемость в обеих группах больных существенно не отличалась (76% и 74% соответственно;  $p=0,8$ ), однако частота местных рецидивов после предоперационного облучения статистически значимо снизилась в сравнении с послеоперационным облучением (6% и 13% соответственно;  $p=0,001$ ), так же было продемонстрировано, что предоперационная химиолучевая терапия достоверно увеличивает частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций у пациентов с низкими опухолями. Уровень ранних и поздних токсических осложнений был выше у пациентов, перенесших послеоперационную химиолучевую терапию (40% и 27% ( $p=0,001$ ) и 24% и 14% ( $p=0,01$ )) в сравнении с группой после предоперационного облучения [268].

В 2009 году опубликованные результаты рандомизированного исследования NSABP R-03 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03), в которое были включены 123 больных раком прямой кишки II-III стадии, получивших предоперационную химиолучевую терапию, и 131 пациент - послеоперационную химиолучевую терапию. Схема лучевой терапии была одинаковой в обеих группах: СОД 45 Гр за 25 фракций плюс «буст» на ложе удаленной опухоли с суммарной дозе 5,4 Гр. Циклы химиотерапии 5-ФУ с лейковорином проводились один раз в неделю в течение 6 недель: первый - до начала лучевой терапии, второй и третий циклы в течение первой и пятой недели ЛТ, а с четвертого по седьмой - осуществлялись после операции. В другой группе вся схема химиолучевого лечения проводилась последовательно, начиная не позже четвертой недели после оперативного вмешательства. В группе предоперационного облучения операция выполнялась через восемь недель после окончания неoadъювантного этапа. Безрецидивная выживаемость в течение пяти лет в группе предоперационной химиолучевой терапии достоверно превысила аналогичную в группе с послеоперационной ХЛТ (64,7% против 53,3%;  $p=0,011$ ), так же была отмечена тенденция к улучшению общей пятилетней выживаемости (74,5% против 65,6%;  $p=0,065$ ). Частота метастазов в группе предоперационного и

послеоперационного облучения составила 23,9% и 27,5% соответственно ( $p=0,015$ ) [269].

В 2011 году Рорек S. С соавторами проанализировал результаты рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, сравнивающих неадьювантную и адьювантную лучевую терапию с хирургическим лечением местнораспространенного рака прямой кишки. Авторы пришли к выводу, что предоперационное облучение способствует большему снижению частоты местных рецидивов в сравнении с послеоперационным облучением, несмотря на отсутствие улучшения выживаемости. Также было отмечено уменьшение токсичности после неадьювантной лучевой терапии. В заключении авторы рекомендуют использовать предоперационное облучение при лечении местнораспространенных опухолей прямой кишки [258].

Нежелательные явления, регистрируемые в отношении органов таза, подвергшихся воздействию дистанционной лучевой терапии, аттестуются по шкале Радиотерапевтической онкологической группы «Radiation Therapy Oncology Group» совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака «European Organisational Research Group» (RTOG/EORG), которая в настоящее время считается наиболее полной. В представленной классификации повреждения оцениваются по шестибальной шкале от 0 до 5 с учетом степени тяжести их проявлений. При этом символу «0» соответствует отсутствие изменений, 1 степени – легкие изменения (легкая диарея, эпителиальная атрофия, микроскопическая гематурия), 2 степени – умеренные изменения (макрогематурия, диарея более 5 раз в день), 3 степени – тяжелые изменения (частая гематурия, тяжелая дизурия, уменьшение емкости пузыря, обструкция и кровотечение из прямой кишки, требующие хирургического вмешательства), 4 степень характеризуется образованием язв и некрозов в органах, а 5 степень – смертью пациента в результате лучевого повреждения. Следует подчеркнуть, что лучевые повреждения той или иной степени выраженности считают закономерными при лучевом или комбинированном лечении. При этом не должно возникать повреждений IV-V степени тяжести по классификации RTOG,

ухудшающих качество жизни и снижающих социальную активность больных, а в отдельных случаях, приводящих к тяжелой инвалидности и даже смертельному исходу [88].

Таким образом, предоперационная лучевая терапия, учитывая большую онкологическую эффективность и меньшую токсичность в сравнении с послеоперационным лечением, в большом числе исследований продемонстрировала свое преимущество над послеоперационной.

Метааналитические исследования и крупные обзорные работы, посвященные изучению комплексного подхода к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки с включением предоперационной лучевой терапии в сравнении с хирургическим лечением, представляют значительный научный и практический интерес. В период с 2000 г. по 2003 г. было проведено несколько крупных исследований, в которых было показано, что предоперационная лучевая терапия, в сравнении с хирургическим лечением, снижает риск развития местного рецидива и улучшает выживаемость [67, 85, 99].

Систематический обзор, за период с 1966 г. по 2006 г., выполненный Cochrane Collaboration в 2007 году, сравнивал результаты 19 исследований с включением предоперационной лучевой терапии и только хирургического лечения. Достоверное снижение местных рецидивов в группе предоперационной лучевой терапии было получено за счет пациентов, получивших суммарную дозу облучения более 30 Грей (HR 0,71 95% ДИ 0,64-0,78). В этой подгруппе также отмечено достоверное увеличение общей пятилетней выживаемости (HR 0,91 95% ДИ 0,84-0,98) [322].

Нужно отметить, что после разработки техники тотальной мезоректумэктомии и повсеместного её внедрения интерес ряда хирургов к использованию предоперационной лучевой терапии несколько угас [214]. Для того, чтобы определить целесообразность применения лучевой и лекарственной терапии в эру использования техники тотальной мезоректумэктомии необходимы были исследования.

Е. Kapiteijn в 2001 году представил анализ крупного мультицентрового исследования проведенного в Нидерландах. В нем сравнивались результаты лечения больных с предоперационной лучевой терапией, тотальной мезоректумэктомией и только тотальной мезоректумэктомией. В анализ был включен 1861 больной с диагнозом рак прямой кишки II-III стадии (924 - в группе комбинированного лечения и 937 - хирургического контроля). Лучевая терапия проводилась в режиме крупного фракционирования (5 фракций по 5 Гр в течение пяти дней). Хирургические вмешательства выполнялись опытными хирургами, прошедшими обучающий тренинг, а патоморфологическое исследование выполнялось по методике Quirke P. Частота местных рецидивов составила 2,4% в группе комбинированного лечения и 8,2% в хирургической группе ( $p < 0,001$ ) [179].

В 2007 году К.С. Peeters были опубликованы пятилетние результаты исследования, подтвердившие достоверное снижение частоты местных рецидивов у пациентов после предоперационной лучевой терапии в сравнении с хирургическим лечением (5,6% против 10,9%;  $p < 0,001$ ), однако улучшения общей пятилетней выживаемости получено не было (64,2% и 63,5%, соответственно;  $p = 0,902$ ) [249].

В 2011 году были представлены десятилетние результаты Нидерландского исследования, в котором частота местных рецидивов составила 5% и 11% ( $p < 0,0001$ ), а отдаленных метастазов 25% и 28% ( $p = 0,21$ ) соответственно, в группах комбинированного и хирургического лечения. В подгруппе пациентов с негативным латеральным краем резекции частота местных рецидивов составила 3% после лучевой терапии и 9% - после хирургического лечения ( $p < 0,0001$ ), отдаленных метастазов - 19% и 24% ( $p = 0,06$ ). Общая десятилетняя выживаемость в этой подгруппе не различалась 56% и 57% ( $p = 0,88$ ). При оценке эффективности лучевой терапии в зависимости от локализации опухоли выяснилось, что чем выше была расположена опухоль, тем меньше возникали местные рецидивы ( $p = 0,03$ ), однако эта корреляция нивелировалась после вычленения подгруппы с позитивным краем резекции. У пациентов с III стадией опухолевого процесса

лучевая терапия достоверно снизила частоту местных рецидивов независимо от состояния латерального края резекции ( $p < 0,0001$ ). В подгруппе пациентов с III стадией и негативным латеральным краем резекции проведение крупнофракционного облучения способствовало достоверному снижению частоты местных рецидивов ( $p < 0,0001$ ) и увеличению десятилетней выживаемости ( $p < 0,032$ ) и не оказала эффекта при II стадии заболевания. Высокая частота местных рецидивов при локализации опухоли в нижеампулярном отделе была обусловлена большим удельным весом пациентов с позитивным краем резекции в этой подгруппе [303].

Результаты мультицентрового исследования, опубликованного в 2009 году, представляются весьма любопытными. Тысяча триста пятьдесят пациентов, участвовавших в исследовании, были разделены на 2 группы. Одна группа пациентов ( $n=674$ ) перенесла предоперационную крупнофракционную лучевую терапию 25 Гр в течение 5 фракций. Контрольная группа больных, состоявшая из 676 человек, получила только хирургическое лечение. Пациентам этой группы с вовлечением латеральной границы резекции (менее 1 мм) назначалась послеоперационная химиолучевая терапия 45 Гр в течение 25 фракций с введением 5-ФУ. Адьювантную химиотерапию получили 40% больных после предоперационной лучевой терапии и 45% - в контрольной группе. Частота позитивного края резекции при III стадии заболевания не отличалась в обеих группах. Отмечено достоверное уменьшение частоты рецидивов в течение трёхлетнего периода наблюдения у пациентов, получивших комбинированное лечение в сравнении с хирургическим (4,4% против 10,6%;  $p < 0,0001$ ) и статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости при использовании комбинированного метода лечения (77,5% против 71,5%;  $p=0,013$ ) [281].

Таким образом, предоперационное облучение имеет свою эффективность и должно выполняться всем пациентам раком прямой кишки  $T_{3(MRF+)-4}N_{0-2}M_0$ , расположенным в пределах 10 см от края ануса, даже при условии адекватно выполненной тотальной мезоректумэктомии.

Насколько эффективно и безопасно использование химиотерапии параллельно с предоперационной лучевой терапией? В начале 90-х годов прошлого столетия этот вопрос возник у европейских ученых после того, как Национальный институт здоровья США утвердил стандарт послеоперационной химиолучевой терапии в лечении рака прямой кишки II-III стадии [55].

Опубликованные в 1997 году исследования NSBBPP R-03 (National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03) позволили сравнить результаты в группах с предоперационной химиолучевой терапией и с послеоперационной химиолучевой терапией (5-ФУ и лейковорин, СОД 50,4 Гр); они показали, что в группе с предоперационной химиолучевой терапией сфинктеросохраняющих операций было выполнено на 10% больше. Критическая токсичность зарегистрирована несколько больше в группе предоперационного облучения (34% против 23% соответственно;  $p > 0,05$ ). Полная клиническая регрессия зарегистрирована у 23% пациентов, а патоморфологическая у 10% пациентов. Безрецидивная выживаемость к 1 году наблюдения составила 83% и 78% соответственно ( $p > 0,05$ ). Авторы заключают, что применение химиотерапии и предоперационной лучевой терапии безопасно и способствует регрессии опухоли у больных раком прямой кишки [167].

Интерес к этой проблеме инициировал проведение исследований по предоперационной химиолучевой терапии как в Европе, так и США [57, 75, 89, 139, 161, 173, 266, 277]. Среди проведенных исследований можно выделить два рандомизированных исследования.

В 2006 году в исследовании EORTC 1011 больных раком прямой кишки T3-4N0-2M0 были разделены на 4 группы: предоперационная лучевая терапия, предоперационная химиолучевая терапия, предоперационная лучевая терапия с послеоперационной химиотерапией и предоперационная химиолучевая терапия с послеоперационной химиотерапией. Лучевая терапия проводилась РОД 1,8Гр до СОД 45 Гр в течение 5 недель. Применяемая химиотерапия - 5-ФУ 350 мг/м<sup>2</sup> и лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>, которые вводились в течение 5 дней в первую и последнюю неделю радиотерапии. Послеоперационная химиотерапия включала четыре цикла

(5-ФУ 350 мг/м<sup>2</sup> и лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>). Общая пятилетняя выживаемость в группах, получивших лучевую терапию в предоперационном периоде, составила 64,8%, а в группах после химиолучевой терапии - 65,8% (p=0,84). Так же не отмечено различий в показателях пятилетней выживаемости в группах больных, получивших и не получивших адъювантную химиотерапию (67,2% и 63,2%; p=0,12). Частота местных рецидивов в группе пациентов, не получивших химиотерапию, достоверно превысила аналогичный показатель в группах больных с предоперационной химиолучевой терапией, послеоперационной химиотерапией и пред- и послеоперационной химиотерапией (17,1% против 8,7%, 9,6% и 7,6% (p=0.002)). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что использование химиотерапии в любом сочетании с предоперационной лучевой терапией приводит к достоверному снижению частоты местных рецидивов в сравнении с лишь предоперационным облучением [56].

Gérard J.P. с соавторами проанализировали результаты лечения 733 пациентов раком прямой кишки T<sub>3-4</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>, рандомизированных в две группы: предоперационной лучевой терапии (СОД 45 Гр в течение пяти недель) и предоперационной химиолучевой терапии (СОД 45 Гр в течение пяти недель в сочетании с 5-ФУ/лейковорин в первую и пятую неделю облучения). Хирургическое вмешательство выполнялось через 3-10 недель после завершения облучения. Всем пациентам назначалась адъювантная послеоперационная химиотерапия. Токсичность 3 и 4 степени после химиолучевой терапии составила 14,6% против 2,7% (p<0,05). Отмечено существенное снижение частоты местных рецидивов в группе химиолучевой терапии (8,1% против 16,5% (p<0,05)) и значительно возросла частота опухолевого ответа с резорбцией опухоли (11,4% против 3,6% (p<0,05)) [131].

В 2009 году W. Seelen с соавторами провели метаанализ, основанный на анализе 324 источников литературы, среди которых было 4 крупных рандомизированных исследования, сравнивающих предоперационную химиолучевую терапию с предоперационной лучевой терапией. Полученный

результат показал, что параллельное использование химиотерапии и лучевой терапии достоверно увеличивает частоту возникновения 3 и 4 степеней токсичности ( $p=0,002$ ), не увеличивает количество послеоперационных осложнений и летальности, увеличивает частоту полного патоморфологического опухолевого ответа ( $p<0,001$ ), что не влияет на удельный вес сфинктеросохраняющих операций ( $p=0,29$ ); снижает частоту местных рецидивов опухоли ( $p<0,001$ ). Различий в безрецидивной ( $p=0,89$ ) и общей выживаемости ( $p=0,79$ ) в данном исследовании получено не было [70].

В 2010 году был опубликован метаанализ, посвященный роли химиотерапии в комбинированном лечении рака прямой кишки, за период с 1970 по 2008 год. В тринадцати рандомизированных исследованиях сравнивалась эффективность лучевой и химиолучевой терапии в пред- или послеоперационном периоде, в них было включено 4913 пациентов. Результаты показали, что предоперационная химиолучевая терапия достоверно снижает пятилетнюю частоту местных рецидивов (RR 1.05; 95% ДИ 1.01-1.10), не влияя на пятилетнюю выживаемость (RR 0.94; 95% ДИ 0.94-1.09) и частоту отдаленных метастазов (RR 0.97; 95% ДИ 0.93-1.02) в сравнении с предоперационной лучевой терапией. Неэффективным оказалось использование химиотерапии и лучевой терапии в послеоперационном периоде. Послеоперационная химиолучевая терапия не повлияла на частоту местных рецидивов (RR 0.96; 95% ДИ 0.80-1.16), отдаленных метастазов (RR 1.11; 95% ДИ 0.94-1.31) и общую выживаемость (RR 1.09; 95% ДИ 0.83-1.41) в сравнении с послеоперационной лучевой терапией. Использование лучевой терапии в предоперационном периоде оказалось эффективнее послеоперационной химиолучевой терапии, продемонстрировав снижение частоты местных рецидивов (RR 0.93; 95% ДИ 0.90-0.96), хотя достоверных различий в частоте отдаленных метастазов и общей выживаемости не было получено. В то же время синхронное применение химиотерапии с лучевой терапией достоверно увеличило риск смертности, связанной с токсическими побочными эффектами (RR 2.86; 95% ДИ 0.99-8.26) [113].

Современные технологии лучевой терапии обеспечивают высокую прецизионность облучения опухоли, позволяют интенсифицировать лечебный курс и, в большинстве случаев, повысить его эффективность без риска повышения частоты лучевых осложнений. Гипофракционирование дозы лучевой терапии позволяет проводить облучение с эффектом пролонгированного традиционного фракционирования и меньшим числом сеансов лучевой терапии [5, 193].

В исследование 2001 года, под руководством M.I. Koukourakis, изучалась гипофракционная лучевая терапия при раке прямой кишки, было включено 27 пациентов, 14 из которых получали предоперационную и 13 послеоперационную 3D конформную лучевую терапию с 10 последовательными фракциями 3,4 Гр за 12 дней. Лучевая терапия сопровождалась приемом капецитабина в суточной дозе 600 мг/м<sup>2</sup> два раза в день, 5 дней в неделю в течение 4 недель. Десять дополнительных пациентов с неоперабельными опухолями получили более высокую суммарную дозу (15 фракций 3,4 Гр) в качестве радикального лечения, а 5 пациентов получили более низкую дозу с паллиативной целью. Токсичность, связанная с химиотерапией, была минимальной, диарея 2 степени и проктит отмечены в 7,1% (3/42) и 9,5% (4/42) случаях соответственно. У пациентов, получавших предоперационную радиохимиотерапию, не отмечалось никаких побочных или послеоперационных осложнений. Значительная регрессия опухоли была подтверждена при МРТ визуализации, а лечебный патоморфоз, различной степени выраженности, отмечен в 85% случаев. Поздняя токсичность при медиане наблюдения 26 месяцев была незначительной. Выживаемость без рецидива в течение двух лет составила 85% и 90% у пациентов, получавших предоперационную или послеоперационную лучевую терапию и 35% у пациентов с неоперабельными опухолями [193].

В 2012 году были представлены результаты лечения 59 пациентов местнораспространенным раком прямой кишки, которым была проведена предоперационная гипофракционная лучевая терапия с разовой очаговой дозой 4 Гр, суммарной очаговой дозой 40 Гр, на фоне приема капецитабина 650 мг/м<sup>2</sup> 2

раза в сутки (с 1 по 22-й день) и оксалиплатином 50 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, и выполненной операцией через 6–8 недель. Рецидивы и метастазы в исследовании зарегистрированы у 13,5% и 18,6% больных соответственно. Сфинктеросохраняющие операции были выполнены у 61,1% (36) пациентов, а экстирпация прямой кишки у 38,9% (23) больных. Безрецидивная двухлетняя выживаемость составила 79,9%. Послеоперационные осложнения развились у 32,2% пациентов [5].

В европейских странах в настоящее время наиболее распространёнными методиками предоперационного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки является пролонгированная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр с использованием фторпиримидинов или гипофракционное облучение РОД 5 Гр, СОД 25 Гр [133].

В литературе имеется два достаточно крупных рандомизированных исследования, сравнивающих предоперационную крупнофракционную лучевую терапию и предоперационную пролонгированную химиолучевую терапию. В польском исследовании 312 пациентов были разделены на две группы: крупнофракционного облучения (СОД 25 Гр) с последующей операцией в течение семи дней и пролонгированной химиолучевой терапии (СОД 50,4 Гр, 5-ФУ/лейковорин) с операцией через 4-6 недель. Результаты продемонстрировали более высокую токсичность после пролонгированной химиолучевой терапии (18,2% против 3,2%;  $p < 0,001$ ). Актуарияльная четырёхлетняя выживаемость составила 66,2% и 67,2% ( $p = 0,96$ ), безрецидивная выживаемость - 55,6% и 58,4% ( $p = 0,82$ ) и частота местных рецидивов 14,2% и 9% ( $p = 0,17$ ) после крупнофракционного облучения и химиолучевой терапии соответственно [64].

В другом исследовании была оценена регрессия опухоли после пролонгированной химиолучевой терапии (СОД 50 Гр, 5-ФУ/лейковорин) или короткого курса ЛТ СОД 25 Гр. Восемьдесят три пациента с диагнозом рак прямой кишки II-III стадии, включенных в исследование, разделили на две группы. Оперативное вмешательство в обеих группах выполняли через 6 недель после облучения. Применение пролонгированной химиолучевой терапии привело

к достоверному увеличению полных и близких к полной регрессий опухоли (21,8% против 2,7%;  $p=0,03$ ), при этом размеры опухоли после химиолучевой терапии были достоверно меньше (2,5 см против 3,3 см;  $p=0,04$ ) [203].

В соответствии с американскими рекомендациями NCCN при местнораспространённых стадиях рака прямой кишки необходимо применять предоперационную пролонгированную химиолучевую терапию и адъювантную химиотерапию [235].

Вопрос о перспективах увеличения частоты сфинктеросохраняющих операций при местнораспространённом раке прямой кишки дистальной локализации вследствие регрессии опухоли под влиянием неoadъювантной химиолучевой терапии широко обсуждается в литературе последних лет [127, 128, 197].

В 1999 году Janjan N.A. с соавторами провели предоперационную химиолучевую терапию (СОД 45 Гр, 5-ФУ) 117 больным местнораспространённым раком прямой кишки. Хирургическое вмешательство выполнялось через 6 недель. Снижение стадии зарегистрировано у 62% пациентов, а полная регрессия - у 27%. Сфинктеросохраняющие операции выполнены 59% больным, при нижнеампулярной локализации 42%, а при полной регрессии опухоли у 93%. Прогностическими критериями выполнения сфинктеросохраняющих операций было снижение стадии ( $p<0,03$ ), возраст более 40 лет ( $p<0,007$ ), локализация опухоли до начала лечения от 3 см до 6 см от края ануса ( $p<0,001$ ), размер опухоли менее 6 см ( $p<0,02$ ), подвижность опухоли ( $p<0,004$ ), отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах ( $p<0,008$ ) [173].

В исследовании CAO/ARO/AIO-94, проведенном в Германии в 2004 году, сравнивалась эффективность предоперационной химиолучевой терапии с послеоперационной при раке прямой кишки. При анализе подгруппы пациентов с нижнеампулярным раком, кому ранее планировалось выполнение экстирпации прямой кишки ( $n=194$ ), частота сфинктеросохраняющих операций после проведения предоперационной химиолучевой терапии достоверно превысила

аналогичный показатель в группе с послеоперационным облучением (39% против 19%,  $p=0,004$ ) [277].

В том же 2004 году Haber-Gama A. с соавторами, проанализировав результаты лечения 100 пациентов дистальным раком прямой кишки, половина из которых получила комбинированное, а другая половина - хирургическое лечение, сообщает о наибольшей частоте выполнения сфинктеросохраняющих операций на фоне регрессии опухоли после курса предоперационной химиолучевой терапии [146].

Weiser M.R. с соавторами провели анализ результатов лечения 148 пациентов с диагнозом рака прямой кишки II-III стадии и локализацией ниже 6 см от края ануса. Все пациенты на предоперационном этапе получили предоперационную химиолучевую терапию и были оперированы в объеме тотальной мезоректумэктомии. Сфинктеросохраняющие операции удалось выполнить 85 (57%) пациентам (41 - низкая передняя резекция и 44 - интерсфинктерная резекция с ручным колоанальным анастомозом), остальным 63 больным выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Экстирпация прямой кишки в основном выполнялась больным старшей возрастной категории, с низкой дифференцировкой и невыраженной регрессией опухоли. Радикальные резекции выполнены 92% больных; позитивный латеральный край резекции выявлен у 5% пациентов после интерсфинктерной резекции прямой кишки и у 13% - после экстирпации прямой кишки. Частота рецидивов составила 5% (7 пациентов) при медиане наблюдения 47 месяцев, причем у шести из них - после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Безрецидивная выживаемость в течение пяти лет составила 85% после передней резекции, 83% после интерсфинктерной резекции и 47% после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки ( $p=0,001$ ). Результаты демонстрируют, что при наличии регрессии опухоли под влиянием химиолучевой терапии у больных нижеампулярным раком прямой кишки возможно выполнение сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств с соблюдением адекватных границ резекции и приемлемыми отдаленными онкологическими

результатами. У пациентов с отсутствием регрессии опухоли и неблагоприятными прогностическими факторами операцией выбора должна быть брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки [311].

Gambacorta M.A. с соавторами проанализировали результаты лечения 247 больных местнораспространенным раком ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки, которым была проведена химиолучевая терапия до СОД 50,4 Гр. Сфинктеросохраняющие операции выполнены 82,5% больных, в том числе 2/3 пациентов с нижеампулярным раком, которым изначально планировалось выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [120].

Аналогичные результаты, свидетельствующие об увеличении количества сфинктеросохраняющих операций у больных нижеампулярным раком при использовании неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии, сообщают и другие авторы [104, 107, 108, 247].

В рамках рандомизированного исследования Lyon R90-01 Francois Y. с соавторами изучили влияние интервала между окончанием лучевой терапии и хирургическим вмешательством у больных местнораспространенным раком прямой кишки на результаты лечения. В исследование был включен 201 пациент. В первой группе операция выполнялась через 2 недели, а во второй - через 6-8 недель после завершения лучевой терапии. Удлинение интервала времени привело к достоверному увеличению частоты снижения стадии опухоли («downstaging») в сравнении с первой группой (26% против 10,3%;  $p=0,005$ ). Авторы пришли к выводу, что удлинение интервала до операции не увеличивает частоту осложнений и повышает шансы выполнить сфинктеросохраняющую операцию (76% против 68%) за счет выраженной регрессии опухоли [117].

Метаанализ, проведенный в 2016 году, включивший 13 исследований (3584 пациента), продемонстрировал, что более длительный интервал ожидания после ХЛТ (более 6-8 недель) увеличивает частоту полного лечебного патоморфоза на 6% с 13,7% до 19,5% (ОР 1,42, 95% 1,19-1,68;  $p<0,0001$ ) с аналогичными исходами и частотой осложнений [254].

## **1.4 Роль химиотерапии в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки**

В настоящее время химиотерапия является одним из важнейших компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Прежде всего, это обусловлено частотой развития отдаленных метастазов, которая у данной категории пациентов значительно выше, чем у пациентов, не получавших химиотерапию [32, 180]. При этом сроки клинического проявления отдаленных метастазов зависят от биологических особенностей опухоли (порог метастазирования и скорость роста). Теоретически риск метастазирования появляется с началом ангиогенеза в опухоли [1, 135]. В связи с этим, для адекватного лечения этих больных необходима дополнительная системная терапия [41, 149, 319]. Первым шагом к этому стало внедрение адъювантной химиотерапии. Последняя рассматривается как метод эрадикации микрометастазов и увеличивает продолжительность жизни больных. В клинической практике назначение и режимы адъювантной химиотерапии при раке ободочной кишки были экстраполированы на лечение больных раком прямой кишки.

История адъювантной терапии рака прямой кишки насчитывает более 70 лет. Начиная с 80-х годов XX века, адъювантная химиотерапия колоректального рака является областью наиболее активных клинических исследований. Первые исследования по оценке роли адъювантной химиотерапии проведены Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) при II и III стадиях рака ободочной кишки. Профилактическая химиотерапия 5-фторурацилом, проводимая после радикальной операции, сравнивалась с чисто хирургическим лечением. Было показано, что 5-фторурацил в монорежиме не показал улучшения отдаленных результатов [66].

В 1988 году под руководством Wolmark N. с соавторами проведено исследование по изучению адъювантной химиотерапии в комбинации MOF (CCNU + 5-FU + винкристин), показавшее положительное влияние на

безрецидивную и общую выживаемость больных раком толстой кишки II и III стадий (B2, C1 и C2 по Дюксу) [320].

В 1989 г. и 1995 г. была оценена роль профилактической химиотерапии в режиме 5-фторурацил и левамизол у больных раком ободочной кишки после радикальных операций в двух исследованиях. В первом исследовании проанализировано 400 пациентов II и III стадии после радикальной операции, которые были разделены на три группы: часть больных только наблюдалась, часть получила лечение левамизолом, часть лечилась комбинацией левамизол с 5-фторурацилом. Было показано, что профилактическое лечение левамизолом не улучшает результаты операции, а комбинация 5-фторурацила с левамизолом у больных с III стадией (стадия C по Дюку) улучшает безрецидивную и общую выживаемость [204]. Второе исследование подтвердило результаты предыдущего: у больных с III стадией рака ободочной кишки профилактическая химиотерапия 5-фторурацилом с левамизолом снизила риск рецидивов на 41%, а смертность на 33% [226].

Таким образом, профилактическое лечение комбинацией 5-фторурацила с левамизолом у больных III стадией рака ободочной кишки было признано стандартным и рекомендовано для практического применения.

Успешное применение комбинации 5-фторурацила с лейковорином при диссеминированном раке ободочной и прямой кишки подтолкнуло к изучению ее в качестве адъювантного лечения.

В 1993 году Wolmark N. с соавторами опубликовал результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивалась комбинация MOF и комбинация 5-фторурацила с лейковорином у 1081 больного со II и III стадиями рака ободочной кишки после радикальных операций. Было доказано преимущество комбинации 5-фторурацила с лейковорином [321].

Разные режимы применения 5-фторурацила с лейковорином были оценены у больных со II и III стадиями рака ободочной кишки в качестве адъювантного лечения по сравнению с контрольной группой еще в трех еврокандских исследованиях. В результате показано статистически достоверное снижение

смертности с 22% до 35%. Увеличение трёхлетней безрецидивной выживаемости с 62% до 71%, а общей выживаемости с 78% до 83% у больных со стадией С, получавших адьювантное лечение, по сравнению с контрольной группой [116, 169, 239].

В 1997 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования, включавшего 3759 больных со II и III стадиями рака ободочной кишки. Сравнивались четыре лечебных режима:

- 1) 5-фторурацил с низкими дозами лейковорина;
- 2) 5-фторурацил с высокими дозами лейковорина;
- 3) 5-фторурацил с левамизолом;
- 4) 5-фторурацил с лейковорином и левамизолом.

В результате было установлено, что комбинация 5-фторурацила с лейковорином, применяемая 6 месяцев, не уступает по эффективности комбинации 5-фторурацила с левамизолом в течение 12 месяцев, а комбинация 5-фторурацила с лейковорином и левамизолом не имеет преимуществ перед другими режимами [149].

В течение длительного времени стандартным профилактическим режимом химиотерапии при III стадии рака толстой кишки считалась схема: 5-фторурацил ( $425 \text{ мг/м}^2$  в/в 5 дней) совместно с лейковорином ( $20 \text{ мг/м}^2$  в/в 5 дней). Курсы повторялись каждые 4-5 недель. Лечение проводилось в течение 6 месяцев.

В 2004 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования III фазы MOSAIC по сравнению режима FOLFOX4 и инфузионного режима введения 5-фторурацила и лейковорина (схема de Gramont) у больных II и III стадией рака толстой кишки в адьювантном режиме. В исследование было включено 2246 больных. Были продемонстрированы достоверные различия в показателях трёхлетней выживаемости без признаков болезни (HR=0,77; p=0,002). Добавление оксалиплатина в схему лечения снизило риск рецидива на 23% [41]. В 2009 г. авторы обновили результаты исследования, показав, что шестилетняя ОВ была достоверно выше в группе с FOLFOX (OR=0,8; p=0,03). Подгрупповой

анализ выявил статистически значимое улучшение выживаемости без признаков болезни и ОВ только у пациентов с III стадией болезни [40].

В связи с этим с 2004 года стандартом адъювантной химиотерапии больных колоректальным раком III стадии являются режимы на основе оксалиплатина, проводимые в течение 6 месяцев.

К недостаткам адъювантного режима относится тот факт, что по данным различных исследований от 17% до 28% пациентов, которым было показано лечение, не начинают либо получают его со значительной задержкой или не в полном объеме. Данное обстоятельство вызвано наличием временной сформированной кишечной стомой, частотой послеоперационных осложнений, высокой токсичностью и плохой толерантностью [56, 131, 201].

Несмотря на существующий временной стандарт, вопрос о продолжительности лечения всегда оставался спорным, что было обусловлено кумулятивной нейротоксичностью, вызванной оксалиплатином.

В 2017 году опубликованы результаты проспективного анализа 6 рандомизированных клинических исследований III фазы (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (GERCOR/PRODIGE), ACHIEVE, HORG). Его целью было доказать, что адъювантная химиотерапия по схемам FOLFOX/XELOX, проводимая в течение 3 месяцев, является не менее эффективной, чем стандартная шестимесячная продолжительность лечения по этим режимам. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БВ). В общей сложности были проанализированы данные о 12834 пациентах из 12 стран мира, принимавших участие в исследованиях с июня 2007 г. по декабрь 2015 г. Распределение по стадиям было следующее: 13% больных имели стадию T1-2, 66% - стадию T3, 21% - стадию T4; 28% - стадию N1-2. Химиотерапия по схеме XELOX была проведена 40% пациентов. В сравнении с тремя месяцами лечения нейротоксичность 3 и 4 степени выраженности была выше в группах больных, у кого химиотерапия проводилась в течение 6 месяцев (16% и 3% FOLFOX, 9% и 3% XELOX;  $p < 0,0001$ ). При медиане наблюдения 39 месяцев рецидив заболевания был

зарегистрирован у 3263 пациентов. Показатель трёхлетней безрецидивной выживаемости был незначительно ниже в группах больных, кому химиотерапия проводилась в течение 3 месяцев (74,6% и 75,5% соответственно). Режим химиотерапии практически не влиял на разницу в трёхлетней безрецидивной выживаемости и составил 75,9% и 74,8% (3 и 6 месяцев) по схеме XELOX и 73,6% и 76,0% (3 и 6 месяцев) по схеме FOLFOX. Показатель трёхлетней безрецидивной выживаемости у больных с низким риском рецидива заболевания был сопоставим как у больных с химиотерапией, проводимой в течение 3 месяцев (83,1%), так и в течение 6 месяцев (83,3%) [283].

Следовательно, лечение в течение трёх месяцев обеспечивают все преимущества шести месяцев лечения с меньшим риском развития побочных явлений химиотерапии у пациентов с низким риском развития рецидива.

Не менее важной задачей является определение роли адъювантной химиотерапии после проведенного химиолучевого лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Метаанализ 21 рандомизированного исследования по изучению адъювантной химиотерапии (АХТ) при раке прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что АХТ значительно (на 17%) снижает риск прогрессирования у больных раком прямой кишки, которым не проводилось предоперационное лечение [253].

Sun Z. с соавторами провели ретроспективный анализ, целью которого было оценить влияние адъювантной химиотерапии среди пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, которые получали неoadъювантную химиолучевую терапию и хирургическое лечение. Из 12696 пациентов 4023 (32%) получали адъювантную химиотерапию. Использование адъювантной химиотерапии увеличилось за период исследования с 23% до 36%. Через 7 лет общая выживаемость была улучшена среди пациентов, получавших адъювантную химиотерапию (60% против 55%;  $p < 0,001$ ). После корректировки риска выживаемости использование адъювантной химиотерапии показало положительную динамику (HR = 0,81 (95% ДИ, 0,72-0,91);  $p < 0,001$ ). В подгруппе

пациентов со II стадией заболевания общая выживаемость также улучшалась среди пациентов, получавших адъювантную химиотерапию (68% против 58% при  $p < 0,001$ , HR = 0,70 (95% ДИ, 0,57-0,87;  $p = 0,002$ ). Среди пациентов с III стадией применение адъювантной химиотерапии было так же связано с достоверным улучшением выживаемости (56% против 51% при  $p = 0,017$ , HR = 0,85 (95% ДИ, 0,74-0,98);  $p = 0,026$ ). Авторы пришли к выводу, что использование адъювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, получивших предоперационную химиолучевую терапию, улучшает выживаемость [292].

Одним из наиболее цитируемых исследований по оценке роли предоперационной химиолучевой терапии и АХТ является исследование EORTC 22921. В исследовании было рандомизировано 1011 больных раком прямой кишки T3–4N любое M0: в 1-й группе проводилась предоперационная лучевая терапия, во 2-й – предоперационная химиолучевая терапия, в 3-й – предоперационная лучевая терапия и АХТ, в 4-й – предоперационная химиолучевая терапия и АХТ. Адъювантная химиотерапия включала в себя 4 курса лечения препаратами лейковорин и 5-фторурацил. Было показано, что применение химиолучевой терапии значительно увеличивает число случаев лечебного патоморфоза и уменьшает частоту местных рецидивов, но не приводит к статистически значимому увеличению времени без прогрессирования и ОВ. Применение АХТ позволило незначимо увеличить пятилетнюю ОВ с 63,2% до 67,2 % ( $p = 0,12$ ; OR = 0,85) и выживаемость без прогрессирования с 52,2 % до 58,2 % ( $p = 0,13$ ; OR = 0,87) [53]. В дальнейшем авторы провели дополнительный анализ роли АХТ на данных 785 больных, у которых не развилось прогрессирование в процессе предоперационного лечения и кому была выполнена радикальная (R0) операция. Был выявлен некоторый дисбаланс в прогностических характеристиках – в группе с АХТ преобладали пациенты с метастазами в лимфатических узлах (ypN+) и реже встречались пациенты со снижением показателя T (ypT0–2). Тем не менее, статистически значимо АХТ приводила к

увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах:

а) со снижением стадии болезни после предоперационного лечения (урТ0–2;  $p = 0,008$ ;  $OR = 0,64$ ; 5-летняя выживаемость без прогрессирования 65,6 % против 76,7 %);

б) у пациентов, которым выполнялась передняя резекция прямой кишки, в сравнении с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки;

с) у больных с опухолями, расположенными в средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки ( $> 5$  см против  $< 5$  см). В группе больных, не ответивших на предоперационное лечение (урТ3–4), АХТ была неэффективна [56].

Наибольший выигрыш от назначения АХТ отмечен у пациентов с опухолями, расположенными более 5 см от ануса, и с ответом на предоперационное лечение (урТ0–2) ( $OR=0,45$ ) [83]. И хотя в исследование были включены пациенты, как с лучевой, так и с химиолучевой предоперационной терапией, авторы предполагали, что если опухоль чувствительна к лечению, то назначение АХТ приведет к улучшению выживаемости больных. При нечувствительных опухолях (с отсутствием лечебного патоморфоза и положительными краями резекции или наличием метастазов в лимфатических узлах по данным гистологического исследования) применение АХТ 5-фторурацилом и лейковорином неэффективно. Отметим, что в более ранней публикации авторы данного исследования показали, что проведение адьювантной терапии более эффективно в группе с предоперационной лучевой терапией, чем в группе с предоперационной химиолучевой терапией [84].

В 2014 г. в журнале *Lancet* были опубликованы обновленные данные исследования EORTC 22921 с медианой наблюдения 10 лет. Не подтвердились ранее доложенные находки об эффективности АХТ при снижении индекса Т ( $OR=0,89$ ). Это, как считают авторы, связано с увеличением числа смертей, не связанных с раком прямой кишки. Кроме этого, применялся субоптимальный режим АХТ – 4 курса по схеме 5-фторурацил совместно с лейковорином, и только 43% больных сумело закончить послеоперационное лечение. Более четверти

больных не начало АХТ в связи с послеоперационными осложнениями, прогрессированием заболевания, невозможностью удаления первичной опухоли или в связи с отказом пациента от лечения [54].

К настоящему времени проведено еще 3 рандомизированных исследования по оценке роли 5-фторурацилсодержащей АХТ после предшествующей предоперационной лучевой или химиолучевой терапии. В исследовании итальянских авторов было рандомизировано 665 больных с местнораспространенным раком прямой кишки в группы с или без АХТ после проведенного предоперационного химиолучевого лечения. АХТ включала в себя 6 курсов лечения с применением препаратов лейковорина и 5-фторурацила. Только 55% больных получили более половины запланированного послеоперационного лечения, а четверть больных так и не начала адъювантную терапию. Медиана наблюдения за больными составила 10 лет. Авторы показали отсутствие различий в десятилетней ОВ между группами сравнения (63,4% и 63% с и без АХТ соответственно) [80].

В многоцентровое рандомизированное исследование PROCTOR/SCRIPT было включено 470 больных раком прямой кишки II или III стадии: 238 проведена адъювантная химиотерапия с включением 5-фторурацила и лейковорина или капецитабина, оставшиеся пациенты были оставлены под динамическим наблюдением. Предоперационное лечение включало лучевую терапию или химиолучевую терапию. И хотя показатели пятилетней общей выживаемости не различались (75,9% и 74,4 % без и с АХТ соответственно;  $p>0,05$ ), показатели десятилетней выживаемости были практически на 10% выше в группе с АХТ (55,8% и 65,1%). Наилучшие показатели выживаемости от добавления АХТ были в группе с локализацией опухоли выше 10 см ( $OR=0,568$ ;  $p=0,045$ ). Отметим высокое, в сравнении с аналогичными исследованиями, число больных, завершивших адъювантное лечение – 77,1% [60].

В рандомизированном исследовании CRONICLE было включено 113 больных с местнораспространенным раком прямой кишки, которым на первом этапе проводилась химиолучевая терапия с последующей рандомизацией в

зависимости от послеоперационного лечения. Половина пациентов дальнейшего лечения не получала, тогда как остальным проводилось 6 курсов в режиме XELOX. Только 48% больных удалось завершить послеоперационное лечение. Трехлетние показатели выживаемости без прогрессирования были недостоверно выше в группе с АХТ: 78% и 71%, ОР=0,8. Трехлетние показатели общей выживаемости практически не различались: 89 и 88 %, ОР=1,1 [134].

В целом, анализируя данные рандомизированных исследований, можно прийти к выводу, что одной из основных проблем, связанных с проведением АХТ, является низкий показатель соблюдения больными необходимых сроков и схемы послеоперационного лечения, а также высокий уровень токсичности (только 43 – 77% пациентов завершают необходимое адъювантное лечение) [56, 60, 80, 140, 162, 236, 268]. В связи с этим, в последнее время активно обсуждается подход переноса системного адъювантного лечения на период до операции (неоадъювантный).

Опыт применения системной предоперационной химиотерапии весьма ограничен по сравнению с адъювантной. В исследовании, проведенном Ishii Y. с соавторами в начале 2000-х годов, оценивалось применение еженедельного введения иринотекана, 5-ФУ и лейковорина пациентам со II и III стадиями рака прямой кишки. Через 2 месяца терапии у 15 из 26 (58%) пациентов отмечена регрессия опухоли, у одного пациента (4%) был зарегистрирован полный патоморфологический ответ (pCR) и лишь у трех пациентов (11,5%) было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Хорошим показателем системного контроля стала пятилетняя безрецидивная выживаемость, которая составила 75% [170].

В многоцентровом исследовании фазы II под руководством Koeberle D. с соавторами оценена эффективность и безопасность предоперационного XELOX и лучевой терапии у пациентов со стадиями T3 - T4 с N0-2. Лечение состояло из одного цикла применения XELOX (капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-14 и оксалиплатина 130 мг/м<sup>2</sup> в 1 день цикла, затем радиотерапия (фракции 1,8 Гр 5 дней в неделю в течение пяти недель) плюс XELOX (капецитабин 825 мг/м<sup>2</sup> в и

оксалиплатин 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю). Операция выполнялась через 5 недель после завершения химиолучевой терапии. В исследовании было зарегистрировано 60 пациентов. Показатель полного лечебного патоморфоза составил 23% (95% ДИ: от 13% до 36%). Резекция R0 была достигнута у 98% пациентов, включая всех пациентов с опухолями T4. Сфинктеросохраняющие операции выполнены у 84% пациентов. Клинически значимым побочными явлениями 3 и 4 степени были диарея (20%) и лимфоцитопения (43%) [190].

В 2010 году Fernández-Martos С. с соавторами сравнили стратегию сочетанной индукционной химиотерапии с неoadьювантной ХЛТ и последующим хирургическим лечением и АХТ. Пациенты в количестве 108 человек стадией T3-4N0-2M0 были рандомизированы на две группы. Первая получала 4 курса CAPOX в режиме индукции, затем пролонгированный курс ХЛТ и в последующем хирургическое лечение. Больным второй группы проводился традиционный курс ХЛТ, хирургическое лечение и 4 курса CAPOX в адьювантном режиме. В этом исследовании достоверных различий, в группах, по частоте достижения полного морфологического ответа (14% против 13%;  $p>0,05$ ) и R0 резекции (86% и 87%;  $p>0,05$ ) получено не было [112].

В 2010 году в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) изучались безопасность и эффективность применения химиотерапии по схеме FOLFOX (лейковорин, 5-ФУ, оксалиплатин) в режиме индукции для лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Продемонстрирована превосходная переносимость лечения, не получено никаких свидетельств серьезных побочных эффектов, требующих задержки лечения. У всех пациентов, которым была выполнена тотальная мезоректумэктомия, была достигнута R0 резекция. Патоморфологами производилось обязательное исследование послеоперационного препарата, полный лечебный патоморфоз достигнут у 25% пациентов. При медиане наблюдения 53 месяца местная частота рецидивов составила 0%, а безрецидивная выживаемость 84% [71].

В Бельгии также проводилось рандомизированное исследование, направленное на изучение эффективности индукционной химиотерапии. Во II

фазе сравнивалось использование двух циклов FOLFOX с или без последующей химиолучевой терапии. Были зарегистрированы практически одинаковые показатели снижения стадии до урT0-1 (34,5% и 32,1% соответственно) [218].

В исследовании CONTRA применялся более длительный курс лечения. Введение восьми курсов FOLFOX (лейковорин, 5-фторурацил, оксалиплатин) в режиме индукции в предварительном отчете продемонстрировало впечатляющие результаты: 93% пациентов завершили 8 циклов mFOLFOX6, токсичность 3/4 степени во время химиотерапии и химиолучевого облучения включала диарею (16%) и нейтропению (12%), причем почечная и сердечная токсичность 3 степени отмечалась лишь у одного пациента. Клинический полный ответ, только после химиотерапии достигнут у 10% пациентов. Из первых 21 пациентов, перенесших операцию, pCR была достигнута у 29% больных, а R0 резекции выполнены в 100% случаях. Все пациенты были подвергнуты сфинктерсохраняющим резекциям [252].

Исследование, проведенное группой авторов под руководством Окуяма Т., предназначалось для оценки переносимости и эффективности неоадьювантной химиотерапии для пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. В анализ были включены больные со стадией T3-4N+, за период с апреля 2010 года по февраль 2016 года. Были проанализированы результаты лечения 27 пациентов, которые получили от 2 до 9 циклов предоперационной химиотерапии на основе оксалиплатина и 28 пациентов, получивших химиолучевую терапию (РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр с капецитабином). Первичными и вторичными конечными точками настоящего исследования были трёхлетняя выживаемость без рецидива, местные рецидивы и отдаленные метастазы. Независимо от типа неоадьювантной терапии у пациентов не наблюдалось побочных эффектов 3 и 4 степени. Частыми токсическими реакциями были диарея 1-го класса у пациентов с ХЛТ и нейтропения у пациентов с ХТ. Показатели развития местного рецидива и отдаленных метастазов в группе ХТ и ХЛТ составили 7,4% и 7,1% ( $p>0,05$ ) и 7,4% и 18% ( $p<0,05$ ) соответственно. Не было получено существенных различий в трехлетней безрецидивной и четырехлетней общей выживаемости между ХТ и

ХЛТ (85,2 против 70,4%;  $p = 0,279$  и 96,3 против 89,1%;  $p = 0,145$ ) соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что терапевтический эффект предоперационной химиотерапии, на основе оксалиплатина, сопоставим с предоперационной химиолучевой терапией. Авторы заключают, что применение предоперационной химиотерапии является возможным и перспективным вариантом для лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки [240].

Параллельно шло изучение целесообразности добавления таргетных препаратов в рамках комплексного лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с целью достижения максимального воздействия на первичную опухоль. Результаты лечения с использованием таргетных препаратов представлены в многоцентровом рандомизированном исследовании фазы II (EXPERT-C), где сравнивалось 4 курса индукционного CAPOX с последующей ХЛТ и дальнейшим хирургическим лечением с или без еженедельного добавления цетуксимаба. Адьювантная терапия была начата через 6-8 недель после операции. Пациенты получали четыре цикла химиотерапии, идентичные неoadьювантной фазе. Авторы отметили, что неoadьювантная химиотерапия хорошо переносилась пациентами, позволяла обеспечить высокую скорость достижения системного контроля и приводила к лучшим, долгосрочным результатам, что указывало на возможное преимущество системного лечения перед локальной терапией у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Однако, несмотря на улучшение вторичных конечных точек клинический ответ (71% против 51%), и общая выживаемость у больных с диким типом KRAS/BRAF, первичная конечная точка в виде улучшения полного ответа не была достигнута (9% против 11%) [95].

Вариант использования схемы CAPOX и бевацизумаба в качестве индукционной терапии рассматривался в исследовании «AVACROSS». У 98% пациентов была выполнена резекция в объеме R0, показатель полного лечебного патоморфоза составил 36%, однако частота послеоперационных осложнений была высокой, что потребовало повторного хирургического вмешательства у 24% пациентов [237].

Во второй фазе исследования Landry J. с соавторами оценивали эффективность лечения пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки, предоперационного капецитабина, оксалиплатина и бевацизумаба в сочетании с лучевой терапией и последующей операцией. В адьювантном режиме проводился курс 5-фторурацилом, лейковорином, оксалиплатином (FOLFOX) и бевацизумабом. Однако, развившаяся неоадьювантная токсичность и послеоперационные хирургические осложнения данного варианта лечения были значительными, лишь 54% пациентов смогли продолжить адьювантную системную терапию. Ввиду отсутствия улучшения по частоте полного лечебного патоморфоза (17%), наличия высокой токсичности и низкого показателя проведения адьювантной терапии, авторы отказались от продолжения изучения этого режима [202].

О высоких показателях осложнений сообщают и другие группы исследователей, использовавшие бевацизумаб в неоадьювантном режиме [92, 93, 183, 308].

Для оценки побочных эффектов, связанных с применением химиотерапии, используется шкала токсичности CTCAE (версия 4.03). Эта версия представляет собой документ, в котором приведены объективные и субъективные проявления различных видов токсичности по 5 градациям: «0» - нет токсичности, «1» - слабая токсичность, «2» - умеренная токсичность, «3» - выраженная токсичность и «4» - угрожающая жизни токсичность. Кроме того, фиксируются виды токсичности: гематологическая, гастроинтестинальная, гепатотоксичность, кожная, нейротоксичность и др. [86].

Подводя итог вышесказанному, хотим отметить, что применение индукционной химиотерапии не увеличивает клинически значимую токсичность и позволяет в короткие сроки начать лечение, оказывая терапевтический эффект как на микрометастазы, так и на первичную опухоль. Применение бевацизумаба в неоадьювантном периоде увеличивает частоту токсичности и послеоперационных осложнений, поэтому этот режим не может являться в качестве регулярной рекомендации по лечению местнораспространенного рака прямой кишки.

Консолидирующая химиотерапия в лечении пациентов местнораспространенным раком прямой кишки в настоящее время широко обсуждается в научных кругах. Использование этой методики минимизирует риск осложнений, вызванных индукционной химиотерапией. Более того, по мере роста интереса к органосохраняющему лечению рака прямой кишки, предположение о том, что использование химиотерапии в режиме консолидации, в интервале между ХЛТ и хирургическим лечением, может способствовать увеличению частоты достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Для оценки уменьшения размеров опухоли в ответ на проводимую терапию используются критерии RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) 1.1 от 2009 года. Основу оценки составляет определение линейных размеров опухоли с помощью методов лучевой диагностики (МРТ) и эндоскопических методов. Критерии оценки включают в себя: частичный ответ (Partial Response - PR) - уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%; полный ответ (Complete Response - CR) - исчезновение всех очагов, при этом любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм; прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD) - увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов ( $> 5$  мм); появление одного или нескольких новых очагов, безусловная прогрессия нецелевых очагов; стабилизация заболевания (Stable Disease - SD) - все остальное [106].

В последние годы активно развивается и внедряется в клиническую практику метод оценки уровня регрессии опухоли (TRG) в спецификации Mandard, основанный на данных магнитно-резонансной томографии и характеризующийся количественной оценкой жизнеспособной опухоли против фиброза. Критерии классификации: TRG1 – полная регрессия (жизнеспособные опухолевые клетки не определяются); TRG2 - фиброз более 50% с рассеянными опухолевыми клетками; TRG3 - фиброз от 25% до 50% и опухолевые клетки с преобладанием фиброза; TRG4 - фиброз менее 25% и опухолевые клетки; TRG5 - нет регрессии [217].

Объективным патоморфологическим критерием достижения противоопухолевого эффекта неoadьювантной терапии является степень лечебного патоморфоза.

В 1956 г. W.Доегг установил границы и формы патоморфоза. Он различал:

- 1) естественный патоморфоз, т.е. спонтанные изменения картины болезни, возникшие вследствие перемены как внешних, так и внутренних причин болезни;
- 2) индуцированный, или терапевтический, патоморфоз, т.е. изменения болезни, вызванные терапевтическими воздействиями [101].

В последующем лечебному патоморфозу стало уделяться особое внимание. При этом подчеркивалась одна важная его особенность - он не закреплен генетически в наследственном коде, поэтому возможна реверсия болезни после устранения лечебного фактора.

В 1962 году Я.Л. Рапопорт впервые сформулировал понятие "патоморфоз". Согласно его мнению, под патоморфозом следует понимать стойкие и стандартные изменения болезни, произошедшие вследствие лечения [29].

Морфологические методы позволяют установить глубину и характер изменений в опухолевой ткани даже при отсутствии ощутимого клинического эффекта. Одной из наиболее распространенных методик оценки лечебного патоморфоза в нашей стране является классификация Г.А. Лавниковой [17]. Данная классификация основана на учете изменений общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Выделяют четыре степени лечебного патоморфоза: I степень — более 50% опухолевой паренхимы сохранено; II степень — сохранено от 20% до 50% опухолевой паренхимы; III степень — до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень — полное отсутствие опухолевой паренхимы.

К настоящему времени разработано значительное количество гистологических систем классификации степени резорбции опухоли, базирующихся на количественных и/или качественных критериях. В западноевропейской литературе для оценки патологического ответа опухоли после

предоперационного химиолучевого лечения используется классификация, предложенная O.Dworak [103]. Структуру классификации составляет регрессия первичной опухоли, определяемая полуколичественным методом, по соотношению жизнеспособной опухолевой ткани к фиброзной ткани, варьируя от полного отсутствия патоморфоза до полного отсутствия опухолевой ткани. Выделяют пять степеней лечебного патоморфоза: 0 стадия - нет признаков регрессии; I стадия - преимущественно опухолевая масса с очевидным фиброзом и/или васкулопатией; II стадия - преимущественно фиброзные изменения с небольшим включением опухолевых клеток или групп (легко обнаруживаемых); III стадия - очень мало (трудно обнаружить при микроскопии) опухолевых клеток в фиброзной ткани с/без муцинозного компонента; IV стадия - опухолевых клеток нет, только фиброзные массы (полная регрессия или полный ответ).

Патоморфоз в опухоли подразумевает не только определение эффективности терапии, но и прогнозирование течения заболевания для планирования и коррекции последующих этапов лечения [11, 58, 68, 128, 271]. Так, в ряде проведенных исследований за период с 2002 г. по 2017 г. было показано влияние полного лечебного патоморфоза в опухоли на снижение частоты местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и увеличения показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости [109, 212, 272, 290, 326].

Систематический обзор из 16 исследований с участием 3363 пациентов (1263 с полным лечебным патоморфозом и 2100 без него) показал, что около 73,4% пациентам была выполнена сфинктеросохраняющая операция. При медиане наблюдения 55,5 (от 40 до 87) месяцев, средневзвешенная частота местных рецидивов составила 0,7% (диапазон от 0% до 2,6%). Отдаленные метастазы у 8,7% пациентов. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составила 90,2% и 87,0% соответственно. Полный лечебный патоморфоз был связан с меньшим количеством местных рецидивов (OR 0,25;  $p=0,002$ ), меньшей частотой отдаленных метастазов (OR 0,23;  $p<0,001$ ), с высокими показателями

общей (OR 3,28;  $p=0,001$ ) и безрецидивной выживаемости (OR 4,33;  $p<0,001$ ) в течение 5 лет, по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение [220].

Nabr-Gama с соавторами в 2009 году первыми сообщили о применении стратегии химиотерапии консолидации после пролонгированного курса химиолучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки. В исследование были включены пациенты с неметастатическим раком прямой кишки, которым была проведена лучевая терапия СОД 54 Гр на фоне химиотерапии 5 фторурацилом с последующими тремя дополнительными циклами (5 фторурацила в течение 9 недель). При медиане наблюдения 23 месяца у 19 (65%) из 29 пациентов полный ответ в первичной опухоли достигнут: у 14 (48%) пациентов - полный клинический ответ и у 5 пациентов (17%) - полный морфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли. В связи с небольшой когортой пациентов и периодом наблюдения, используемая стратегия не позволила сделать однозначный вывод [144].

Gao с соавторами провели исследование, в котором до операции у 36 пациентов использовали предоперационную химиолучевую терапию 50 Гр, а затем в периоде ожидания 3 курса консолидирующей терапии капецитабином с оксалиплатином. Токсичность 3 степени развилась у 2 (5,5%) пациентов, эти пациенты не смогли завершить консолидирующую химиотерапию, операция с полным удалением мезоректума выполнена всем пациентам, а сфинктеросохраняющие операции выполнены у 75% пациентов. Периоперационной смертности не было. Послеоперационные осложнения развились у 7 (19,4%) пациентов. Полный лечебный патоморфоз (pCR) и «почти pCR» зарегистрирован у 13 (36,1%) и 16 (44,4%) пациентов соответственно. Авторы заключают, что режим XELOX, перенесенный в период реализации биологического эффекта химиолучевой терапии, у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки эффективен с точки зрения показателей pCR и расширяет возможности для органо- и сфинктеросохраняющего лечения [121].

Возможность увеличения частоты полного патологического ответа изучалась во второй фазе нерандомизированного исследования, проведенного Julio Garcia-Aguilar и его коллегами (исследование TIMING). Исследование состояло из четырех групп пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Все больные в неоадьювантном режиме получали курс химиолучевой терапии. Пациентам в первой группе через 6-8 недель после химиолучевой терапии было выполнено хирургическое лечение. Пациенты во второй, третьей, четвертой группах получали два, четыре или шесть циклов mFOLFOX6 соответственно в режиме консолидации. В четвертой группе 25 (38%) из 65 пациентов, которым было назначено 6 циклов mFOLFOX6 после ХЛТ, достигли полного патологического ответа. В третьей группе (4 цикла mFOLFOX6) - этот показатель составил 30% (у 20 из 67 больных). Во второй группе (2 цикла mFOLFOX6) - 25% (17 из 67 пациентов). В первой группе (без консолидирующей ХТ) полный патологический ответ достигнут лишь у 18% (11 из 60 пациентов) ( $p = 0,0036$ ). Таким образом, было показано, что увеличение циклов консолидирующей ХТ (mFOLFOX6) после ХЛТ с удлинением интервала между ХЛТ и хирургическим лечением увеличивает частоту достижения полного ответа опухоли. При этом какого-либо увеличения частоты побочных эффектов или хирургических осложнений отмечено не было [123, 124].

В проспективном клиническом исследовании второй фазы были проанализированы пациенты с аденокарциномой прямой кишки стадией T3-4N+M0. Протокол лечения состоял из конформной ЛТ (25 Гр за 5 фракций) с одновременной и консолидирующей химиотерапией капецитабином и оксалиплатином. Операция проводилась через 8 недель после последней фракции лучевой терапии. Первичным результатом был полный патологический ответ, а вторичным - частота осложнений. Завершили запланированную предоперационную химиолучевую терапию 33 пациента, при этом 26 из них подверглись хирургическому вмешательству (24 пациентам выполнена низкая резекция прямой кишки и двоим - БПЭ). Острые проктиты второй и третьей степени наблюдались у 11 (33,3%) и 7 (21,2%) пациентов соответственно.

Токсичности третьей и четвертой степени зарегистрировано не было. Полный патологический ответ достигнут у 8 (30,8%) пациентов, которым была выполнена операция. Общая трехлетняя выживаемость и местный контроль составили 65% и 94% соответственно [39].

Tang J с соавторами провел анализ результатов лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, которые с января 2010 года по декабрь 2013 года получали предоперационную ЛТ с двумя циклами химиотерапии в режиме XELOX, а затем следовал дополнительный цикл режима XELOX между завершением неадьювантной химиолучевой терапии и хирургией. Всего было набрано 45 пациентов. При медиане наблюдения 51 месяц частота местного рецидива и отдаленных метастазов составила 2,2% и 22,2% соответственно. Безрецидивная и общая трехлетняя выживаемость составила 75,5% (95% ДИ, 63,0% - 88,0%) и 88,6% (95% ДИ, 98,0% - 79,2%) соответственно [294].

В исследовании под руководством Park S. изучались результаты четырех курсов консолидирующей химиотерапии в монорежиме капецитабином. Лучевая терапия проводилась в дозе 50,4 Гр в течение 6 недель. Пероральный капецитабин использовался в дозе 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 10 недель. Операция выполнялась через 2 - 4 недели после завершения химиотерапии. Полный лечебный патоморфоз, пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составили 22%, 85,4% и 78,0% соответственно. Отдаленные метастазы и локальные рецидивы зарегистрированы у 22% и 0% пациентов соответственно. Все пациенты (41 человек), вошедшие в исследование, завершили запланированное лечение. Авторы заключают, что использование консолидирующей химиотерапии капецитабином в периоде покоя после предоперационной ХЛТ имеет благоприятные долгосрочные онкологические результаты [246].

Учитывая данные литературы, следует отметить, что режим сочетанного использования предоперационной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии, распространяющейся на период ожидания, представляется

безопасным как с онкологической, так и хирургической точки зрения. Он не увеличивает риск прогрессирования опухоли и хирургических осложнений, не создает технических трудностей и способствует увеличению частоты полного ответа опухоли. Реакция опухоли на неoadьювантное лечение зависит от времени эффекта. Оценка должна быть выполнена не менее чем через 8 недель после завершения терапии. Ответ опухоли в интервале от 4 до 6 недель потенциально может идентифицировать пациентов с остаточным заболеванием, которое в конечном итоге приведет к полной регрессии опухоли в более поздние сроки. На сегодняшний день нет ни одного теста, способного предположить и выявить пациентов с полной регрессией опухоли. Однако сочетание клинического, эндоскопического и рентгенологического методов могут предоставить достаточную информацию для идентификации пациентов с высокими шансами на полную клиническую регрессию опухоли после неoadьювантной терапии.

В 2011 году Habr-Gama с соавторами первыми сообщили о применении безоперативной стратегии лечения пациентов с полным ответом опухоли после неoadьювантной терапии. У 63% больных, вошедших в исследование, клиническая стадия опухолевого процесса соответствовала T3-4N0M0 классификации TNM. После среднего периода наблюдения (65 месяцев) в нехирургической группе 52% пациентов находились под наблюдением не менее 5 лет. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость через 5 лет составили 96% и 72% соответственно. Смертность, не связанная с прогрессированием рака прямой кишки, произошла у 4% пациентов. Рецидив заболевания наблюдался у 15 пациентов (21%), из них: у 8 (11%) развились местные рецидивы (внутрипросветные), у 7 (10%) развились отдаленные метастазы и ни у одного (0%) не развился экстраректальный рецидив в тазу. Средний интервал до рецидива болезни был 38 месяцев. Интересно, что средний интервал был значительно дольше для локорегионарных рецидивов по сравнению с системными метастазами (39 месяцев и 19 месяцев соответственно). Кроме того, снижение частоты системных метастазов (несмотря на полную регрессию

первичной опухоли) обеспечивает поддержка концепции использования после ХЛТ дополнительных циклов химиотерапии [145].

В 2014 году совершенно новое направление в лечении местнораспространенного рака прямой кишки было представлено Gao Y. с соавторами, объединившее индукционную и консолидирующую химиотерапию, которое получило название «сэндвич» лечение. В этом же году исследователи представили результаты проведенного исследования, в которое был включен 51 пациент. Пациенты на первом этапе получали один курс индукционной химиотерапии в режиме CAPOX, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 недель с модифицированным режимом CAPOX, затем один курс консолидирующей химиотерапии в режиме CAPOX. Хирургическое лечение выполнялось через 6-8 недель после завершения лучевой терапии. Все, кроме одного пациента, завершили запланированный график неoadъювантного «сэндвич» лечения. Сорок пять пациентов подверглись хирургии с тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ). Четыре пациента (7,8%) отказались от хирургического вмешательства по причине достижения полного клинического ответа. Периоперационной смертности в исследовании отмечено не было, послеоперационные осложнения наблюдались у 11,1% больных. Среди 45 пациентов, перенесших ТМЕ, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2%), значительная регрессия опухоли - у 37 (82,2%) пациентов. В предварительном отчете авторы заключили, что неoadъювантная «сэндвич» терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза и регрессии опухоли [122].

В 2015 году Xiao J. с соавторами опубликовали результаты второй фазы исследования, в котором предложили совершенно новый вариант схемы «сэндвич» лечения. Пациенты с местнораспространенным раком прямой кишки получали неoadъювантную терапию с добавлением таргетного препарата (бевацизумаб). Схема представляла собой индукционную ХТ в режиме FOLFOX с бевацизумабом, в последующем проводилась ХЛТ с бевацизумабом, а далее - консолидирующая ХТ в режиме FOLFOX. В исследовании участвовало 25

пациентов. Хирургический этап лечение проводился через 4-6 недель (2 пациента отказались от операции). Согласно критериям RECIST, у 18 (72%) пациентов достигнут частичный ответ, у остальных 7 (28%) отмечена стабилизация опухолевого процесса. По данным патоморфологического исследования операционного материала лишь у 9 (36%) пациентов был зарегистрирован полный патологический ответ. Послеоперационные осложнения развились у 21,7% пациентов. Медиана наблюдения составила 25,3 месяца, у 4 (16%) пациентов было отмечено прогрессирование заболевания, летальность составила 8%, общая выживаемость составила 95% (95% ДИ 69,5% - 99,3%), а трехлетняя безрецидивной выживаемость составила 72,5% (95% ДИ 33,7% - 90,9%) [325].

Таким образом, эволюция лечения местнораспространенного рака прямой кишки претерпела значительные изменения. Произошло смещение акцента на использование неoadъювантной химиолучевой терапии, которая значительно улучшила локальный контроль болезни. Низкий показатель соблюдения больными необходимых сроков и схемы послеоперационного лечения приводит к высокой частоте отдаленных метастазов, что потребовало совершенствования комплексных программ лечения. Наиболее перспективной представляется стратегия последовательного использования в неoadъювантном периоде химиолучевой терапии и химиотерапии в режимах индукции и/или консолидации. Именно сочетание и взаимное усиление эффектов всех составляющих лечебной схемы может способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Характеристики больных в контрольных и исследуемой группах лечения

Материалом для представленного исследования послужили результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения 653 пациентов местнораспространенным раком прямой кишки, проходивших обследование и лечение в онкологическом отделении колопроктологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России.

С позиций современной онкопроктологии к местнораспространенному раку прямой кишки относятся опухоли, которые, соответствуют клиническим стадиям T3N0-2 с вовлечением по данным МРТ мезоректальной фасции (MRF+) и T4N0-2, при отсутствии отдаленных метастазов (M0), что при выполнении хирургического вмешательства требует экстрафасциальной мобилизации. Пациенты с отсутствием вышеперечисленных стадий исключались из исследования.

Таким образом, критериями включения пациентов в исследование были:

- 1) местная распространенность опухоли прямой кишки, соответствующая вышеперечисленным клиническим стадиям;
- 2) гистологическая структура опухоли - аденокарцинома различной степени дифференцировки;
- 3) локализация дистального полюса опухоли не выше 15 см от анального края;
- 4) отсутствие отдаленных метастазов на момент обследования и планирования лечения;
- 5) отсутствие синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей;
- 6) отсутствие предварительного специализированного лечения опухоли на момент включения в исследование;
- 7) отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование;
- 8) общее состояние - шкала Карновского от 80 до 100; шкала ECOG от 0 до 1.

В зависимости от варианта лечения пациенты были разделены на четыре группы.

Контрольные группы:

а) в первую группу включено 239 пациентов, которым выполнялось первым этапом хирургическое лечение. Данная группа представляет собой первоначальный опыт лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки. В эту группы были отобраны пациенты согласно результатам патоморфологического исследования, подтверждающего местную распространенность опухолевого процесса прямой кишки;

б) во вторую группу включено 89 пациентов, которым проведен неоадьювантный пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии, до СОД 52-56 изоГр, на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки с интервалом 12 часов, ежедневно в течение всего курса лечения. Операция выполнялась через 7 недель;

с) третью группу включено 160 пациентов, которым проведен неоадьювантный пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии, до СОД 50-56 изоГр, на фоне применения капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно и три введения оксалиплатина 50 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, в течение курса лучевой терапии. Операция выполнялась через 7-8 недель.

Объем операции зависел от степени распространенности остаточной опухоли в прямой кишке. В контрольные группы неоадьювантного лечения были включены пациента за период с 2003 г. по 2012 г.

Исследуемая группа включила 165 пациентов, за период с 2013 г. по 2018 г. Данная группа сочетала неоадьювантную дистанционную химиолучевую терапию в дозе 52-56 изоГр на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки ежедневно с 1 по 5 дни недели в течение всего курса лечения и дополнительные неоадьювантные последовательные курсы химиотерапии в режиме CapOx (оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день и

капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней); использовалось два варианта ее применения:

а) лечебная подгруппа №1 включает 106 пациентов с консолидирующей химиотерапией. Всем больным данной группы в периоде ожидания, после окончания химиолучевой терапии, через 7 дней, была проведена консолидирующая химиотерапия от 2 до 4 курсов лечения в режиме CapOx;

б) лечебная подгруппа №2 включает в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич» лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной химиотерапии в режиме CapOx и от 1 до 2 курсов консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами химиотерапии проводилась пролонгированная химиолучевая терапия.

Адьювантная химиотерапия (АХТ) в исследуемой и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

Распределение больных по лечебным и контрольным группам представлено в таблице 1.

**Таблица 1** - Распределение больных по контрольным и исследуемой группам

Группы лечения	Название группы и сокращенное обозначение	Количество пациентов
Контрольная группа №1	хирургическое лечение ± АХТ [Хирургическая]	239
Контрольная группа №2	неoadьювантная лучевая терапия с капецитабином + хирургическое лечение ± АХТ [ХЛТ]	89
Контрольная группа №3	неoadьювантная лучевая терапия с капецитабином и оксалиплатином + хирургическое лечение ± АХТ [ХЛТ+ОК]	160
Исследуемая группа	неoadьювантная лучевая терапия с капецитабином и неoadьювантная химиотерапия (CapOx) + хирургическое лечение ± АХТ [ХЛТ+CapOx]	165
Лечебная подгруппа №1	консолидирующая химиотерапия	106
Лечебная подгруппа №2	«сэндвич» лечение	59

В исследуемой и контрольных группах неoadъювантной терапии общим и определяющим являлось проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза перед началом лечения.

В хирургической группе всем 239 пациентам на первом этапе выполнена операция. Следует отметить, что 4 (1,67%) пациентам, обратившимся в нашу клинику, была ранее сформирована колостома, в связи с развившейся кишечной непроходимостью.

В контрольных группах неoadъювантной терапии химиолучевое лечение выполнено 249 пациентам (89 больным из группы ХЛТ и 160 пациентам из группы ХЛТ+ОК): 10 (11,23%) из 89 больных и 18 (11,25%) из 160 пациентам была сформирована колостома; что позволило этим больным провести курс неoadъювантной терапии.

В исследуемой группе лечение проведено 165 больным, из них до начала неoadъювантного лечения были стомированы 19 (11,51%) больных. В последующем всем пациентам проведена химиолучевая терапия с дополнительными неoadъювантными последовательными циклами химиотерапии.

После окончания неoadъювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое в исследуемой группе обязательно включало выполнение МРТ органов малого таза. По завершению обследования в контрольных группах хирургическое лечение выполнено больным с ХЛТ – 88 пациентам и с ХЛТ+ОК - 157.

В исследуемой группе в зависимости от полученных результатов проведенного обследования, дальнейшая тактика лечения отличалась:

1) при возможности выполнения R0 резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки;

2) при сомнительной R0 резекции проводились дополнительные курсы химиотерапии от 6 до 8 циклов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Конечной целью курсов химиотерапии являлось повышение регрессии опухоли и обеспечение R0 операции. По завершению неoadъювантных

курсов химиотерапии пациентам повторно выполнялось МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии и проводилось хирургическое лечение;

3) при полном клиническом ответе в опухоли пациентам с высокой мотивацией к органосохраняющему лечению была продолжена химиотерапия от 6 до 8 курсов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Целью дополнительных циклов химиотерапии, являлась консолидация полного клинического ответа в опухоли. В последующем этим больным выполнялась трансанальная микрохирургическая операция или динамическое наблюдение.

В представленной работе проведена оценка возможности применения в неоадьювантном периоде полноценных курсов химиотерапии в сочетании с пролонгированным курсом химиолучевой терапии. Исследованы возможности влияния химиотерапии на улучшения локального и системного контроля.

Среди включенных в наше исследование 653 пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки было 367 мужчин (56,2%) и 286 женщин (43,8%). Частота распределения пациентов по половому признаку в исследуемой и контрольных группах, представлена в таблице 2.

**Таблица 2** - Характеристика распределения больных по полу в исследуемой и контрольных группах

Группы лечения	Пол		Количество больных
	Женщины (%)	Мужчины (%)	
Хирургическая	118 (49,37%)	121 (50,63%)	239
ХЛТ	39 (43,82%)	50 (56,18%)	89
ХЛТ+ОК	74 (46,25%)	86 (53,75%)	160
ХЛТ+CapOx	55 (33,33%)	110 (66,67%)	165
Всего	286	367	653

Анализ таблицы свидетельствует, что достоверно чаще в исследуемой группе и в группе с ХЛТ лечились пациенты мужского пола (66,67%;  $p < 0,001$  и 56,18%;  $p=0,048$  соответственно). В группе хирургического лечения и в группе с ХЛТ+ОК достоверных различий не определено.

Следует отметить, что пол больных не являлся критерием включения/исключения в исследование.

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 59 лет (от 20 до 82 лет).

Распределение больных по возрасту в исследуемой и контрольных группах представлено в таблице 3.

**Таблица 3** - Распределение больных по возрасту в исследуемой и контрольных группах

Группы лечения	Возраст				Количество больных
	20-44 (%)	45-59 (%)	60-74 (%)	75-89 (%)	
Хирургическая	36 (15,06%)	89 (37,24%)	105 (43,93%)	9 (3,77%)	239
ХЛТ	11(12,36%)	23 (25,84%)	48 (53,93%)	7 (7,87%)	89
ХЛТ+ОК	22 (13,75%)	72 (45,00%)	61 (38,13%)	5 (3,13%)	160
ХЛТ+СapOx	27 (16,36%)	69 (41,82%)	65 (39,39%)	4 (2,42%)	165
Всего	96	253	279	25	653

Анализ представленных данных свидетельствует, что чаще в группе с ХЛТ+ОК лечились пациенты в возрасте от 45 до 59 лет, а в группе с ХЛТ пациенты в возрасте от 60 до 74 лет. Наибольшее количество пациентов представлено в возрастном интервале от 45 до 74 лет (532 больных). Средний возраст пациентов в группах лечения составил: в группе хирургического лечения – 56,7 лет, в группе с ХЛТ – 59,9 лет, с ХЛТ+ОК – 55,9 лет и с ХЛТ+СapOx – 56,5 лет. Различия в частоте возрастного признака в изучаемых группах не носят статистически значимый характер и обусловлены количеством пациентов в изучаемых группах.

Характеристика опухолевого процесса у 653 больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки определялась по следующим признакам:

- 1) гистологическая структура опухоли прямой кишки (результаты гистологического исследования);
- 2) расстояние от анального края до дистального полюса опухоли;
- 3) продольный размер опухоли;
- 4) глубина инвазии опухоли;
- 5) статус регионарных лимфатических узлов;
- 6) наличие экстрамуральной венозной инвазии.

Диагноз рак прямой кишки был подтвержден морфологическим исследованием биопсийного материала перед началом лечения и представлен у всех 653 пациентов аденокарциномой различной степени дифференцировки. Степень дифференцировки определялась согласно критериями Международной гистологической и цитологической классификации опухолей кишки (ВОЗ, 2002 г), не являлась критерием включения/исключения и не учитывалась при планировании лечения.

В исследовании высокодифференцированная аденокарцинома встречалась у семидесяти семи (11,8%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома - 446 (68,3%) больных и низкодифференцированная аденокарцинома - 130 (19,9%) пациентов (данные представлены в таблице 4).

**Таблица 4** - Распределение больных по степени дифференцировки аденокарциномы в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	Степень дифференцировки аденокарциномы			Кол-во больных
	высокодифференцированная (%)	умереннодифференцированная (%)	низкодифференцированная (%)	
Хирургическая	36 (15,06%)	155 (64,85%)	48 (20,08%)	239
ХЛТ	8 (8,99%)	63 (70,79%)	18 (20,22%)	89
ХЛТ+ОК	16 (10,00%)	109 (68,13%)	35 (21,88%)	160
ХЛТ+СарОх	17 (10,30%)	119 (72,12%)	29 (17,58%)	165
Всего	77	446	130	653

Различия в степени дифференцировке аденокарциномы у пациентов в исследуемой и контрольных группах не носят статистически значимый характер. Наиболее часто во всех группах встречались больные с аденокарциномой умеренной степени дифференцировки, в интервале от 64,85% до 72,12%.

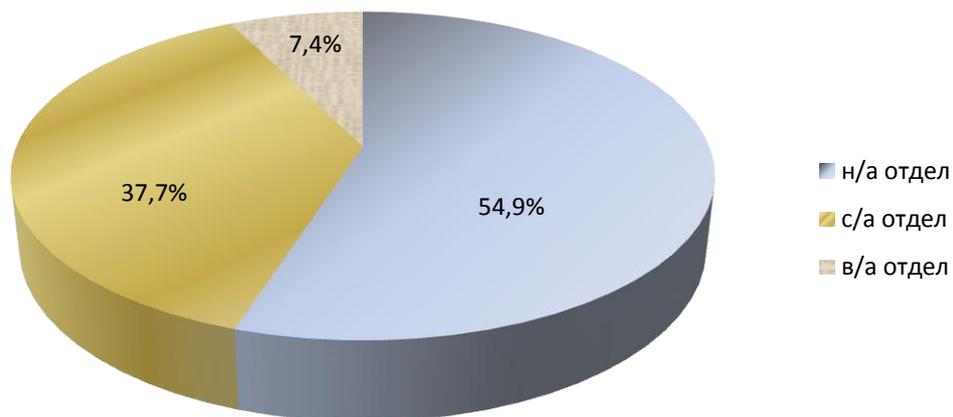
Локализация опухоли у больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки является одним из важных факторов, который определяет тактику лечения и выбор оперативного вмешательства. В представленном исследовании расстояние до дистального полюса опухоли измерялось при различных инструментальных исследованиях: ректороманоскопия, колоноскопия, МРТ органов таза и пальцевое исследование. Окончательное значение этого показателя устанавливалось с учетом данных ректороманоскопии.

В прямой кишке выделяют следующие отделы (нижняя и верхняя граница) согласно классификации, принятой в 1999 году Американским обществом колоректальных хирургов, Ассоциацией колопроктологов и Ассоциацией хирургов Австралии [141, 250]:

- a) от 0 до 5 см включительно – нижеампулярный отдел;
- b) от 5,1 до 10 см включительно – среднеампулярный отдел;
- c) от 10,1 до 15 см включительно – вышеампулярный отдел.

В исследование вошли больные с локализацией опухоли в прямой кишке, начиная с уровня от 1,0 см, от переходной перианальной складки, и до уровня 13,0 см включительно.

Данные распределения пациентов в исследовании (в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке) представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1** - Распределение пациентов в исследовании в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

Наибольшее количество больных имели опухоль, располагающуюся в нижеампулярном отделе прямой кишки - 54,9%. Количество больных с локализацией опухоли в средне - и в вышеампулярном отделах составило 37,7% и 7,4%, соответственно.

Распределение больных в исследуемой и контрольных группах в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке представлено в таблице 5.

**Таблица 5** - Распределение больных в исследуемой и контрольных группах в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

Группы лечения	Локализация опухоли в отделах прямой кишке			Кол-во больных
	нижне-ампулярный (%)	средне-ампулярный (%)	верхне-ампулярный (%)	
Хирургическая	123 (51,46%)	91 (38,08%)	25 (10,46%)	239
ХЛТ	49 (55,06%)	37 (41,57%)	3 (3,37%)	89
ХЛТ+ОК	89 (55,63%)	59 (36,88%)	12 (7,50%)	160
ХЛТ+СарОх	98 (59,39%)	59 (35,76%)	8 (4,85%)	165
Всего	359	246	48	653

Анализ распределения пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке не выявил значимых различий ( $p=0,254$ ). Во всех группах чаще встречались пациенты с наиболее сложным прогнозом, который обусловлен расположением опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, в частотном интервале от 51,46% до 59,39%.

Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке представлено в таблице 6.

**Таблица 6** - Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

Лечебные подгруппы	Локализация опухоли в отделах прямой кишке			Кол-во больных
	нижне-ампулярный (%)	средне-ампулярный (%)	верхне-ампулярный (%)	
Консолидирующая ХТ	66 (62,26%)	35 (33,02%)	5 (4,72%)	106
«Сэндвич» лечение	32 (54,24%)	24 (40,68%)	3 (5,08%)	59
Всего	98	59	8	165

Анализ представленной таблицы не выявил достоверных различий среди пациентов лечебных подгрупп исследуемой группы ( $p=0,621$ ).

Рак прямой кишки принято считать относительно медленно растущей опухолью. Размеры опухоли определяют клиническую картину рака прямой кишки. При достижении опухоли значительных размеров появляются болевые ощущения, патологические выделения (кровь, гной, слизь) из прямой кишки и

нарушается функция кишечника. Следовательно, протяженность опухоли косвенно является признаком запущенности опухолевого процесса в прямой кишке. Определение продольного размера или протяженности опухоли до начала предоперационного лечения и после завершения его, имеет клинически важное значение, позволяющее оценить эффективность проведенной неoadъювантной терапии.

Распределение больных по продольному размеру опухоли, установленному на момент начала лечения в исследуемой и контрольных группах лечения представлено в таблице 7.

**Таблица 7** - Распределение больных по продольному размеру опухоли, установленному на момент начала лечения в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	Продольный размер опухоли до начала лечения (см)								Кол-во больных
	4-4,9 (%)	5-5,9 (%)	6-6,9 (%)	7-7,9 (%)	8-8,9 (%)	9-9,9 (%)	10-10,9 (%)	11-16 (%)	
Хирургическая	23 (9,62%)	39 (16,30%)	52 (21,76%)	53 (22,18%)	46 (19,25%)	8 (3,35%)	9 (3,77%)	9 (3,77%)	239
ХЛТ	8 (8,99%)	13 (14,61%)	13 (14,61%)	15 (16,85%)	19 (21,35%)	6 (6,74%)	8 (8,99%)	7 (7,86%)	89
ХЛТ+ОК	11 (6,88%)	24 (15%)	27 (16,88%)	16 (10%)	31 (19,38%)	11 (6,88%)	24 (15%)	16 (10%)	160
ХЛТ+СapOx	21 (12,73%)	41 (24,85%)	37 (22,42%)	19 (11,52%)	18 (10,91%)	8 (4,85%)	12 (7,27%)	9 (5,45%)	165
Всего	63	117	129	103	114	33	53	41	653

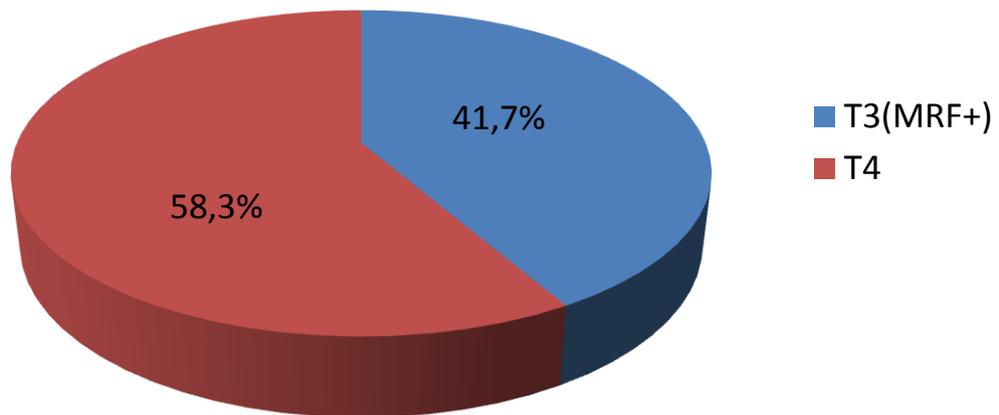
В большинстве случаев в исследуемой и контрольных группах больных продольный размер опухоли представлен в интервале от 5 до 8,9 см (10% - 24,85%). Меньше было больных с протяженностью опухоли от 4 до 4,9 см и от 9 до 16 см (3,35% - 15%).

Средний размер опухоли до лечения в изучаемых группах составил:

- a) группа хирургического лечения – 6,7 см;
- b) группа с ХЛТ – 7,2 см;
- c) группа с ХЛТ+ОК – 7,4 см;
- d) группа с ХЛТ+СapOx – 6,9 см.

Различия между исследуемой и контрольными группами больных не носят статистически значимый характер.

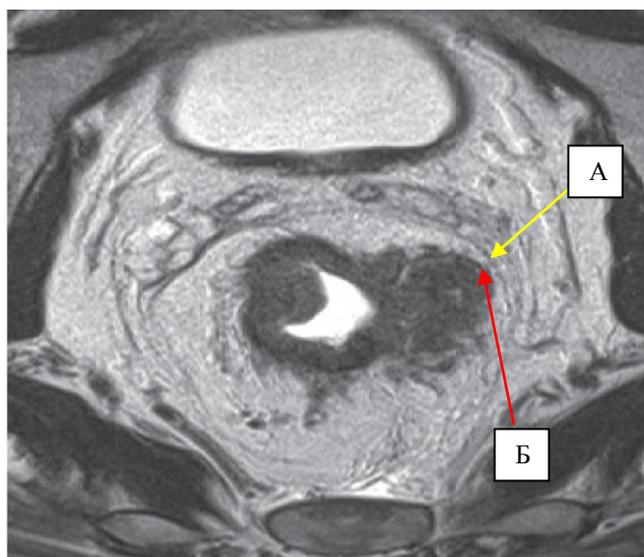
Для стадирования опухолей прямой кишки в представленном исследовании использовалась классификация TNM. Данная классификация предусматривает оценку трех основных компонентов опухолевого процесса: глубину инвазии, состояния региональных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов. Указанные показатели оценивались на основании ультразвукового исследования, рентгенологического исследования, РКТ и МРТ органов малого таза. В исследуемую и контрольные группы вошли все пациенты с клиническими стадиями T3(MRF+)-4N0-2, без отдаленных метастазов (M0) на момент включения в исследование. Распределение пациентов в исследовании в зависимости от глубины инвазии опухоли прямой кишки представлено на рисунке 2.



**Рисунок 2** - Распределение пациентов в исследовании в зависимости от глубины инвазии опухоли прямой кишки

Чаще у пациентов имела место опухоль с глубиной инвазии T4 (58,3%). Количество больных с глубиной инвазии опухоли T3 с инфильтрацией мезоректальной фасции (MRF+) составило 41,7%.

На рисунке 3 представлен аксиальный срез магнитно-резонансной томографии демонстрирующий край опухоли, расположенный на расстоянии 1 мм от мезоректальной фасции прямой кишки.



**Рисунок 3** – МРТ. Аксиальный срез: а) желтой стрелкой обозначена мезоректальная фасция; б) красной стрелкой - край опухоли, расположенный на расстоянии 1 мм от фасции

Распределение больных в исследуемых и контрольных группах по глубине инвазии первичной опухоли представлено в таблице 8.

**Таблица 8** - Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах, установленной на момент начала лечения

Группы лечения	Глубина инвазии опухоли		Количество больных
	T3(MRF+) (%)	T4 (%)	
Хирургическая	116 (48,54%)	123 (51,46%)	239
ХЛТ	30 (33,71%)	59 (66,29%)	89
ХЛТ+ОК	63 (39,38%)	97 (60,62%)	160
ХЛТ+СарОх	63 (38,18%)	102 (61,82%)	165
Всего	272	381	653

Как видно из представленной таблицы, достоверно чаще у пациентов исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения опухоль была представлена глубиной инвазии T4 (60,62% - 66,29%;  $p=0,043$ ) по сравнению с хирургической группой лечения (51,46%), что рассматривается как один из неблагоприятных факторов прогрессирования опухолевого процесса.

Глубина инвазии T3(MRF+) у пациентов в группе хирургического лечения составила 48,54%, что достоверно выше, чем у пациентов в группе с ХЛТ (33,71%;  $p=0,019$ ), с ХЛТ+ОК (39,38%;  $p=0,035$ ) и с ХЛТ+СарОх (38,18%;  $p=0,044$ ).

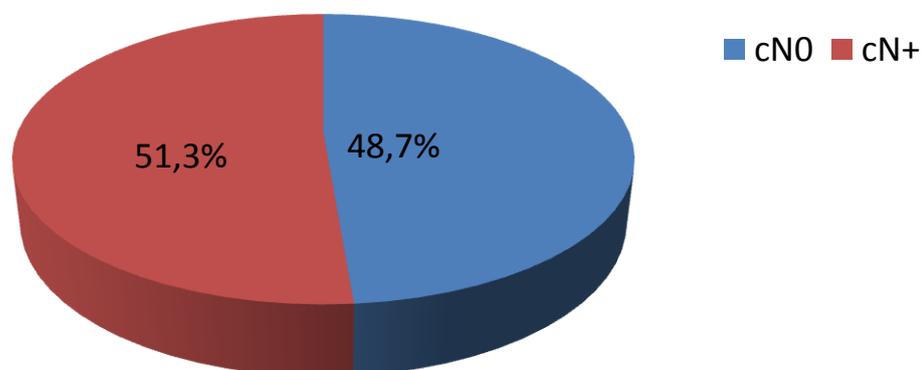
Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от глубины инвазии, установленной на момент начала лечения представлено в таблице 9.

**Таблица 9** - Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от глубины инвазии, установленной на момент начала лечения

Лечебные подгруппы	Глубина инвазии опухоли		Количество больных
	T3(MRF+) (%)	T4 (%)	
Консолидирующая ХТ	46 (43,40%)	60 (56,60%)	106
«Сэндвич» лечение	17 (28,81%)	42 (71,19%)	59
Всего	63	102	165

Результаты анализа представленной таблицы свидетельствуют, что достоверных различий среди пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы по частоте распределения глубины инвазии опухоли не выявлено ( $p=0,064$ ).

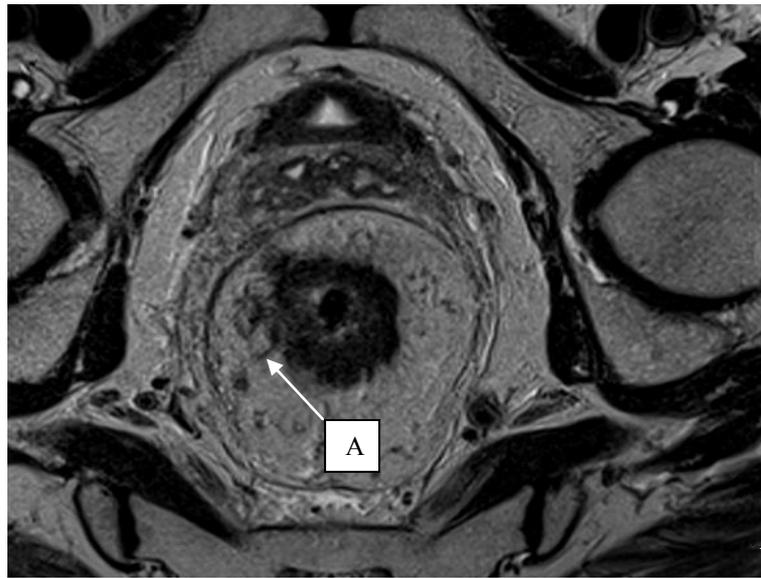
Статус локорегионарных лимфатических узлов является вторым основным критерием используемой классификации. Относительно точное стадирование его до операции стало возможным с внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии. В представленном исследовании, для лучшей визуализации, индекс N занимал два положения: отсутствие поражения локорегионарных лимфатических узлов - N0, поражение локорегионарных лимфатических узлов - N+ (Рисунок 4).



**Рисунок 4** - Распределение пациентов в исследовании в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

По данным инструментального обследования показатель локорегионарного метастазирования в лимфатические узлы параректальной клетчатки у пациентов, вошедших в исследование, составил 51,3%. У 48,7% пациентов локорегионарных метастазов в лимфатических узлах до начала лечения не было выявлено.

Изображение магнитно-резонансной томографии с поражением регионарного лимфатического узла в параректальной клетчатке и распределение пациентов в контрольных и исследуемой группах по признаку поражения локорегионарных лимфатических узлов, представлены на рисунке 5 и таблице 10.



**Рисунок 5** – Магнитнорезонансное изображение с поражением регионарного лимфатического узла: а) белая стрелка указывает на пораженный регионарный лимфатический узел в параректальной клетчатке

**Таблица 10** - Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах по признаку поражения локорегионарных лимфатических узлов

Группы лечения	Регионарные лимфатические узлы		Количество больных
	N0 (%)	N+ (%)	
Хирургическая	113 (47,28%)	126 (52,72%)	239
ХЛТ	45 (50,56%)	44 (49,44%)	89
ХЛТ+ОК	83 (51,88%)	77 (48,13%)	160
ХЛТ+СарОх	77 (46,67%)	88 (53,33%)	165
Всего	318	335	653

Анализ представленной таблицы не определил достоверных различий среди пациентов исследуемой и контрольных групп по признаку поражение регионарных лимфатических узлов ( $p=0,744$ ).

Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов представлено в таблице 11.

**Таблица 11** - Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

Лечебные подгруппы	Регионарные лимфатические узлы		Количество больных
	N0 (%)	N+ (%)	
Консолидирующая ХТ	51 (48,11%)	55 (51,89%)	106
«Сэндвич» лечение	26 (44,07%)	33 (55,93%)	59
Всего	77	88	165

При анализе данных представленной таблицы достоверных различий среди пациентов лечебных подгрупп исследуемой группы по признаку поражения регионарных лимфатических узлов не определено ( $p=0,617$ ).

В системе TNM существуют дополнительные критерии оценки местной распространенности опухолевого процесса. Одним из них является экстрамуральная венозная инвазия (EMVI) сосудов, проходящих в толще мезоректума:

- a) EMVI x – венозная инвазия не может быть оценена;
- b) EMVI 0 – нет венозной инвазии;
- c) EMVI 1 – микроскопически выявленная венозная инвазия;
- d) EMVI 2 – макроскопически выявленная венозная инвазия.

К признакам их поражения были отнесены:

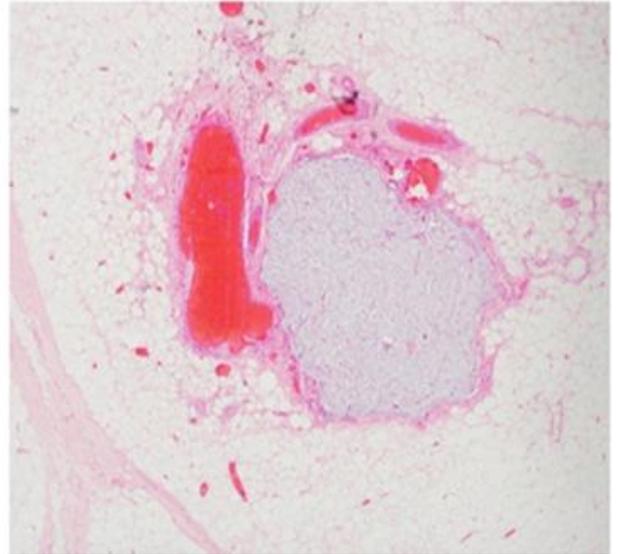
- 1) расширение калибра параректальных сосудов;
- 2) наличие в просвете параректального сосуда ткани, сходной по внешним характеристикам с опухолью;
- 3) прямая инвазия стенки параректального сосуда опухолью или измененным лимфатическим узлом.

В настоящее время EMVI используется как фактор неблагоприятного прогноза в отношении развития отдаленных метастазов.

Магнитнорезонансное изображение и морфологическая картина экстрамуральной сосудистой инвазии представлено на рисунках 6 и 7.



**Рисунок 6** - Магнитнорезонансное изображение, демонстрирующее экстрамуральные венозные сосуды, проходящие в толще опухолевого узла (обозначен белой стрелкой - А)



**Рисунок 7** - Морфологическая картина экстрамуральной сосудистой инвазии (изображение при помощи микроскопа)

Для оценки экстрамуральной венозной инвазии использован протокол МРТ исследования:

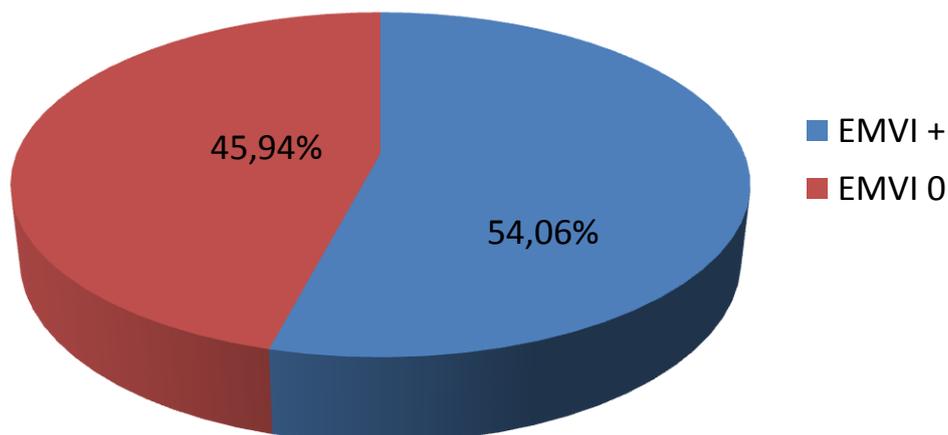
- 1) TSE T2 cor, large FOV – позволяет определить расположение прямой кишки;
- 2) TSE T2 oblique sag, small FOV;
- 3) TSE T2 oblique axial, small FOV;
- 4) для опухолей расположенных в нижеампулярном отделе прямой кишки – TSE T2 cor, small FOV – для оценки связи с мышцами тазового дна и сфинктерным аппаратом;
- 5) дополнительно к стандартным режимам выполнялась диффузионно-

взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) с b-факторами =0, =800, =1000 с/мм<sup>2</sup>;

б) T1 TSE axial (short echo train 3-5).

В нашем исследовании данные в отношении экстрамуральной венозной инвазии изучены у трехсот двадцати (49%) из 653 пациентов.

Рисунок 8 демонстрирует распределение 320 пациентов в зависимости от состояния экстрамуральных венозных сосудов.



**Рисунок 8** - Распределение пациентов в зависимости от состояния экстрамуральных венозных сосудов

Экстрамуральная венозная инвазия сосудов параректальной клетчатки определялась у ста семидесяти трёх (54,06%) из 320 больных; у ста сорока семи больных (45,94%) экстрамуральной венозной инвазии не было выявлено.

Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от состояния экстрамуральных венозных сосудов представлено в таблице 12.

**Таблица 12** - Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от состояния экстрамуральных венозных сосудов

Группы лечения	Экстрамуральная венозная инвазия		Количество больных
	EMVI + (%)	EMVI 0 (%)	
Хирургическая	9 (52,94%)	8 (47,06%)	17
ХЛТ	39 (55,71%)	31 (44,29%)	70
ХЛТ+ОК	35 (51,47%)	33 (48,53%)	68

ХЛТ+СарОх	90 (54,55%)	75 (45,45%)	165
Всего	173	147	320

Проведенный анализ не определил достоверных различий по частоте экстрамуральной венозной инвазии у пациентов исследуемой и контрольных групп ( $p=0,962$ ).

Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от состояния экстрамуральных венозных сосудов представлено в таблице 13.

**Таблица 13** - Распределение пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы в зависимости от состояния экстрамуральных венозных сосудов

Группы лечения	Экстрамуральная венозная инвазия		Количество больных
	EMVI + (%)	EMVI 0 (%)	
Консолидирующая ХТ	30 (50,85%)	29 (49,15%)	59
«Сэндвич» лечение	60 (56,60%)	46 (43,40%)	106
Всего	90	75	165

Анализ данных представленной таблицы не определил достоверных различий среди пациентов лечебных подгрупп исследуемой группы по частоте экстрамуральной венозной инвазии ( $p=0,476$ ).

Таким образом, при анализе распределения основных характеристик опухолевой прогрессии у больных исследуемой и контрольных групп с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки, выявляется тождественность характеристик. Это предполагает возможность сравнения представленных групп по основным прогностическим факторам.

Сроки наблюдения пациентов в исследуемой и контрольных группах представлены в таблице 14.

**Таблица 14** - Основные показатели сроков наблюдения пациентов в исследуемой и контрольных группах

Группы лечения	Количество больных	Медиана	Среднее
Хирургическая	239	77,5	109,5
ХЛТ	89	61,7	71,5
ХЛТ+ОК	160	71,5	74,5
ХЛТ+СарОх	165	58,7	60,5
Все пациенты	653	60,1	76,1

Учитывая различные сроки набора больных в исследование, медиана наблюдения в исследуемой и контрольных группах различается. В контрольных группах медиана наблюдения составила частотный интервал от 61,7 до 77,5 месяцев, тогда как в исследуемой группе этот показатель составил 58,7 месяцев, что позволяет получить оценку пятилетних показателей выживаемости.

Медиана наблюдения за шестнадцатью больными с полным клиническим ответом, находящихся под динамическим наблюдением составила 31,3 месяца.

## 2.2 Методики обследования в клинике

Всем пациентам перед включением в исследование проводилось полное клиническое и инструментальное обследование.

Данные о концентрации опухолевого маркера РЭА до лечения получены у 358 (54,8%) из 653 пациентов. Маркер негативных пациентов в исследовании - 94 (26,26%), маркер позитивных - 264 (73,74%). В последующем маркер позитивный признак использовался для мониторинга опухолевого процесса у 358 пациентов при контрольном обследовании.

Данные о концентрации опухолевого маркера РЭА до начала лечения в исследуемой и контрольных группах представлены в таблице 15.

**Таблица 15** – Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от концентрации маркера РЭА до начала лечения

Группы лечения	Концентрация маркера РЭА (нг/мл)			Количество больных
	До 5 (%)	5,1-15 (%)	15,1 и выше (%)	
Хирургическая	8 (47,06%)	5 (29,41%)	4 (23,53%)	17
ХЛТ	20 (27,03%)	41 (55,41%)	13 (17,57%)	74
ХЛТ+ОК	31(26,72%)	54 (46,55%)	31 (26,72%)	116
ХЛТ+СарОх	35 (23,18%)	92 (60,93%)	24 (15,89%)	151
Всего	94	192	72	358

Данные представленной таблицы, свидетельствуют о том, что пациенты с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки чаще демонстрируют увеличение концентрации в плазме крови опухолевого маркера РЭА. В нашей работе в исследуемой и контрольных группах было больше пациентов, у которых показатель маркера РЭА варьировался в интервале от 5,1 до 15 нг/мл, составив частотный интервал от 29,41% до 60,93%, уровень маркера в интервале 15,1 и

более нг/мл наблюдался у пациентов от 15,89% до 26,72%. Доля пациентов в изучаемых группах с уровнем опухолевого маркера до 5 нг/мл составила частотный интервал от 23,18 до 47,06%.

Данные о концентрации опухолевого маркера СА 199 до лечения получены у 357 (54,7%) из 653 пациентов (данные представлены в таблице 16). Маркер негативных пациентов в исследовании - 294 (82,35%), маркер позитивных - 63 (17,65%).

**Таблица 16** - Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от концентрации опухолевого маркера СА 199 до начала лечения

Группы лечения	Концентрация маркера СА 199 (Е/мл)			Количество больных
	До 35 (%)	35,1-70 (%)	70,1 и ↑ (%)	
Хирургическая	14 (77,78%)	2 (11,11%)	2 (11,11%)	18
ХЛТ	56 (75,68%)	8 (10,81%)	10 (13,51%)	74
ХЛТ+ОК	97 (83,62%)	11 (9,48%)	8 (6,90%)	116
ХЛТ+СapOx	127 (85,23%)	12 (8,05%)	10 (6,71%)	149
Всего	294	33	30	357

Как видно из представленной таблицы, у пациентов исследуемой и контрольных групп уровень маркера в интервале от 35,1 до 70 Е/мл наблюдался у 8,05% - 11,11% и у 6,71% - 11,11% больных уровень опухолевого маркера превышал 70,1 Е/мл. Доля пациентов в изучаемых группах с уровнем опухолевого маркера до 35 Е/мл составила частотный интервал от 75,68 до 85,23%.

Функциональное состояние больного уточнялось при проведении стандартных обследований: ЭКГ, спирометрии, ЭхоКГ и, при необходимости, нагрузочных проб.

Для выявления изменений слизистой желудка перед проведением химиолучевого лечения и перед операцией всем больным в клинике выполнялась эзофагогастродуоденоскопия. Исследование проводилось с применением электронной оптической системы HDTV Evis Exera III фирмы Olympus видеогастроскопами GIFH-180, GIFH-180Z, GIFH-160, которые позволяют проводить качественную диагностику патологических процессов и регистрировать результаты проводимых эндоскопических исследований.

Последовательно осматривался пищевод, желудок и 12-перстная кишка для выявления воспалительных изменений слизистой оболочки и синхронных опухолевых заболеваний.

Для исключения отдаленных метастазов опухоли каждому больному перед началом лечения было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. В случаях, когда требовалась уточняющая диагностика, выполнялось РКТ органов грудной или брюшной полостей.

Обследование прямой кишки начиналось с пальцевого исследования, проводившегося в положении больного на левом боку или на спине в положении Ллойд-Дэвиса. Помимо функционального состояния сфинктерного аппарата, оценивалась локализация опухоли в прямой кишке, ее расположение, подвижность относительно стенок прямой кишки и окружающих структур.

Ректороманоскопия проводилась у больного в коленно-локтевом положении. Устанавливалось расстояние от анального края до дистального полюса опухоли. Выполнялась биопсия с последующим цитологическим и морфологическим исследованием.

Каждому больному, включенному в исследование, была выполнена колоноскопия с применением электронной оптической системы Evis Exera III фирмы Olympus видеокколоноскопами CIF-180, CIF-180L, которые позволяют выполнять качественную диагностику и регистрировать результаты проводимых исследований. При возможности осматривались все отделы толстой кишки до баугиниевой заслонки, купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки. При отсутствии верификации диагноза у пациента, эндоскопическое исследование сопровождалось щипцовой биопсией для морфологического исследования. При колоноскопии уточнялись размеры и форма роста опухоли, ее протяженность по кишке и расстояние от анального края до дистального полюса опухоли.

В ряде случаев при отсутствии возможности проведения тотальной колоноскопии в план обследования пациента включалась ирригоскопия. Исследование начиналось с выполнения обзорного снимка органов брюшной полости, после чего больной переводился в положение Симса. Через введенный в прямую кишку наконечник подавалась взвесь сульфата бария под контролем рентгеноскопии. По мере заполнения толстой кишки контрастным препаратом, выполнялась серия обзорных и прицельных снимков. После извлечения наконечника, толстая кишка заполнялась воздухом для проведения исследования с применением метода двойного контрастирования, позволяющим выявить детали поражения прямой кишки, а также возможные синхронные опухоли толстой кишки.

Для установления степени инвазии опухоли, а также уточнения наличия и степени поражения локорегионарных лимфатических узлов, выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование на аппарате В&К и Siemens Sonoline Elegra. Для трансректального исследования использовался механический многопланный мультисекторный датчик с разверткой изображения на 360° и рабочими частотами от 4,0 до 10,0 МГц и электронный конвексный многопланный мультисекторный датчик с рабочими частотами от 6,0 до 10,0 МГц.

Начиная с 2003 года, магнитно-резонансная томография являлась методом выбора для оценки местной распространенности опухолей прямой кишки. В стандартный объем исследования входили органы таза с дистальной границей на уровне анального канала и проксимальной границей на уровне гребней подвздошных костей.

Широкое внедрение магнитно-резонансной томографии вытеснила РКТ как метод исследования больных раком прямой кишки. Обладая высоким контрастом в отношении мягких тканей, МРТ позволяет визуализировать экстрамуральное распространение опухоли, в частности, выявлять нарушение зональной структуры кишечной стенки, распространение опухоли в мезоректальную клетчатку, инвазию мезоректальной фасции, органов и структур малого таза, а также изменения в

лимфатических узлах прямой кишки и таза. В настоящее время все больные раком прямой кишки в клинике обследуются с использованием диффузионно-взвешенного режима МРТ. Метод диффузионно-взвешенной МРТ позволяет быстро и точно проводить первичное стадирование опухоли и оценивать эффективность химиолучевого лечения. Совместное использование стандартных и диффузионно-взвешенных режимов МРТ позволяет определять ответ на проводимую терапию, осуществлять предоперационное рестадирование опухолей прямой кишки после неoadъювантной терапии и в соответствии с этим планировать дальнейшее лечение.

### **2.3 Методики проведения лучевой терапии**

Предлучевая топометрическая подготовка проводится в положении больного на спине, с использованием фиксирующих приспособлений под ноги, в режиме свободного дыхания. Планирование объема облучения осуществляется с учетом данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии. В объем GTV (Gross Tumor Volume) включаются первичная опухоль (GTV1), в объем CTV (Clinical Target Volume) первичная опухоль CTV1 (отступ от GTV1 1.0-1.5 см) и регионарные лимфатические узлы. Для создания PTV (Planning Target Volume) добавляется от 0,8 до 1,0 см во всех направлениях от объема CTV. Для первичной опухоли создается дополнительный объем PTV1 (отступ от CTV1 от 0,8 до 1,0 см во всех направлениях). Для пораженных лимфатических узлов создается дополнительный объем PTV2 (отступ от CTV2 от 0,8 до 1,0 см во всех направлениях).

До 2010 года в контрольных лечебных группах неoadъювантного лечения применялась технология дистанционной лучевой терапии 2D конвенциональная радиотерапия, в статическом или ротационном режимах, с энергией облучения - фотоны 6-18 МэВ. Уровень сканирования: верхняя граница L5-S1 позвонков, нижняя - седалищные бугры. Отступ от нижней границы опухоли от 2,5 до 3 см. Лучевому воздействию подвергается область малого таза, включая зону регионарного метастазирования и первичная опухоль.

В настоящее время используется дистанционная 3D конформная лучевая терапия с применением ее вариантов: радиотерапия с модуляцией интенсивности IMRT (intensity-modulated radiation therapy) и объемно-модулированная радиотерапия арками VMAT (Rapid Arc 3D конформная лучевая терапия). Энергия облучения - фотоны 6-18 МэВ. Уровень сканирования: верхняя граница L5-S1 позвонков, нижняя - седалищные бугры. Отступ от нижней границы опухоли от 2,5 до 3 см. Лучевому воздействию подвергается область малого таза, включая зону регионарного метастазирования и первичная опухоль.

По виду фракционирования дозы лучевая терапия подразделялась на мелкофракционированную и гипофракционированную. Облучение, при классическом, т.е. мелком фракционировании, проводится в течение 25 дней, 5 раз в неделю, РОД 1.8-2.0 Гр до СОД 52-56 Гр на первичную опухоль. При гипофракционировании дозы лечение составляет 10 дней, облучение проводится 3 раза в неделю, через каждые 48 часов, РОД 4 Гр до СОД 40 Гр. При этом, по изозффекту поглощенная доза ионизирующего облучения эквивалентна 56 Гр, что идентично классическому ежедневному мелкому фракционированию.

Распределение пациентов в исследовании в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии представлено на рисунке 9.



**Рисунок 9** - Распределение пациентов в исследовании в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии

Как видно из представленного рисунка режим гипофракционирования дозы облучения в исследовании проведен у 238 (57,49%) пациентов, а в режиме классического фракционирования дозы лучевая терапия проведена у 176 (42,51%) больных.

#### **2.4 Методики проведения неоадьювантной химиотерапии**

В представленном исследовании в качестве неоадьювантных цитотоксических агентов применялись Капецитабин (таблетки) и Оксалиплатин (лиофилизат для приготовления раствора). Капецитабин использовался во всех группах неоадьювантного лечения в качестве радиомодификатора в суточной дозе  $825 \text{ мг/м}^2$  внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии. Суммарная доза капецитабина за весь курс лучевой терапии составила в среднем 48 г при гипофракционном курсе облучения и в среднем 62,5 г при классическом ежедневном мелком фракционировании дозы.

В одной из контрольных групп лечения оксалиплатин применялся в сочетании с капецитабином в процессе курса лучевой терапии. Перед началом введения из расчета  $50 \text{ мг/м}^2$  оксалиплатин разбавляли в 500 мл 5% раствора декстрозы. Разовая доза не превышала 100 мг, а за весь курс облучения не более 300 мг. Раствор вводился внутривенно капельно посредством установленного в кубитальную вену катетера в течение 2-4 часов непосредственно после приготовления. Введение препарата осуществлялось после сеанса лучевой терапии в третий, десятый, семнадцатый дни цикла при режиме мелкого фракционирования дозы и в третий, шестой, девятый дни цикла при режиме гипофракционирования дозы. Лечение сопровождалось терапией антиэметиками.

В исследуемой группе помимо предоперационного курса лучевой терапии в сочетании с капецитабином использовались дополнительные циклы неоадьювантной химиотерапии в режиме CapOx (оксалиплатин  $130 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в первый день, капецитабин в суточной дозе  $2000 \text{ мг/м}^2$  внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней), в различных вариантах:

1) после химиолучевой терапии в периоде ожидания – консолидирующая химиотерапия;

2) до и после химиолучевой терапии - режим «сэндвич» лечения.

Интервал между курсами неoadъювантной химиотерапии составлял 7 дней. Вариант применения и количество курсов неoadъювантной химиотерапии в исследуемой группе представлены в таблице 17.

**Таблица 17** - Распределение пациентов в исследуемой группе по количеству курсов и варианту неoadъювантной химиотерапии

Лечебные подгруппы	Количество курсов ХТ (CapOx)			Количество больных
	2 (%)	4 (%)	6-8 (%)	
Консолидирующая ХТ	76 (71,70%)	6 (5,66%)	24 (22,64%)	106
«Сэндвич» лечение	14 (23,73%)	25 (42,37%)	20 (33,90%)	59
Всего	90	31	44	165

Данная таблица демонстрирует, что консолидирующая химиотерапия проведена у 106 (64,24%) из 165 больных, из них два курса химиотерапии получило 76 (71,70%) пациентов, четыре курса – 6 (5,66%) и от шести до восьми циклов было проведено у 24 (22,64%) больных. «Сэндвич» лечение проведено у 59 (35,76%) из 165 пациентов, два курса неoadъювантной химиотерапии проведено 14 (23,73%) пациента, четыре курса – 25 (42,37%) и от шести до восьми циклов – 20 (33,90%) больных. Данные различия в лечебных подгруппах объясняются временем применения лечения.

## 2.5 Техника выполнения хирургических вмешательств

Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки. Операции по удалению опухоли в различных объемах выполнены 633 (96,94%) из 653 пациентов. Шестнадцать (2,45%) больных в связи с достигнутым полным клиническим ответом опухоли воздержались от хирургического лечения и четыре (0,61%) больных выбыли из дальнейшего анализа после окончания предоперационной терапии: это было сопряжено с развитием токсичности и обострением интеркуррентных заболеваний.

Распределение 633 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции представлено в таблице 18.

**Таблица 18** - Распределение 633 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции

Объем операции	Количество больных	%
Резекция прямой кишки	166	26,22%
Операция Гартмана	20	3,16%
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	133	21,01%
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	175	27,65%
Комбинированные операции	133	21,01%
Трансанальная эндоскопическая операция	6	0,95%
Всего	633	100%

В исследовании резекция прямой кишки (РПК) с тотальной или парциальной мезоректумэктомией выполнена у 166 (26,22%) пациентов, обструктивная резекция (операции Гартмана) произведена 20 (3,16%) пациентам, брюшно-анальная резекция (БАР) прямой кишки выполнена 133 (21,01%) пациентам, брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) прямой кишки выполнена 175 (27,65%) пациентам. Комбинированные вмешательства в различных объемах были выполнены 133 (21,01%) пациентам. Трансанальная эндоскопическая операция (ТЭО) выполнена 6 (0,95%) пациентам.

Всем больным перед операцией проводилась подготовка кишечника с применением очистительных клизм, либо приемом осмотических слабительных средств.

В случае массивных опухолей, выполнялась катетеризация мочеточников на дооперационном этапе.

Для осуществления инфузионной терапии осуществлялась катетеризация подключичной вены (в редких случаях яремной вены) с установкой центрального венозного катетера.

С 2004 года всем больным непосредственно перед оперативным вмешательством устанавливался эпидуральный катетер для выполнения

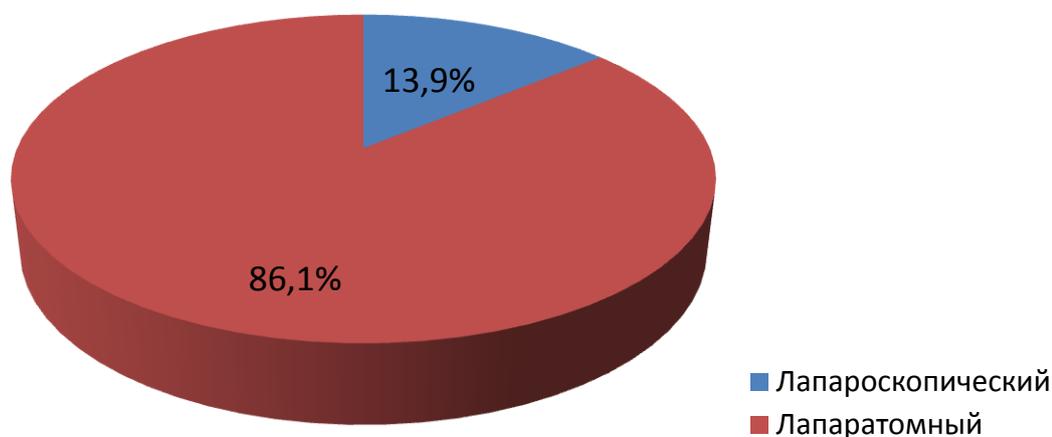
эпидурального обезболивания, как в процессе операции, так и в раннем послеоперационном периоде.

На операционном столе больной укладывается на спину со смещением к ножному концу стола. Ноги больного находятся в согнутом в коленях и разведенном в стороны положении и закрепляются в подставках (положение для литотомии или Ллойд-Дэвиса). Промежностной области больного придается свободное положение над краем операционного стола для осуществления свободного доступа к прямой кишке.

Оперативное вмешательство начиналось с выполнения нижнесрединной лапаротомии, в некоторых случаях требовалось выполнение верхнесрединной лапаротомии для улучшения условий доступа и визуализации области селезеночного изгиба ободочной кишки при выполнении его мобилизации в тех случаях, когда это необходимо. Края лапаротомной раны ограничивались стерильным бельем на зажимах, а петли тонкой кишки отграничивались от области проведения оперативного вмешательства и устанавливался ранорасширитель для организации полноценного обзора и возможности манипуляций. Мобилизация производилась латеро-медиально, вначале рассекалась брюшина латерального канала, визуализировался левый мочеточник и левые гонадные сосуды, которые отводились латерально во избежание интраоперационной травмы.

При выполнении лапароскопической операции доступ в брюшную полость осуществлялся при помощи иглы Вереша или по Хассену. После осуществления доступа в брюшную полость выполнялась расстановка портов, больной переводился в положение Тренделенбурга. После ревизии органов брюшной полости оценивалась распространенность опухоли прямой кишки по отношению ее к висцеральной брюшине и относительно органов и структур таза. Мобилизация кишки производилась в медиолатеральном направлении: рассекалась брюшина медиальнее верхней прямокишечной артерии, визуализировался левый мочеточник и левые гонадные сосуды, которые отводились книзу во избежание интраоперационной травмы.

Распределение 633 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от доступа хирургического вмешательства представлено на рисунке 10.



**Рисунок 10** - Распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от доступа хирургического вмешательства

Из 633 больных у 545 (86,1%) пациентов операции были выполнены из лапаротомного доступа и у 88 (13,9%) пациентов из лапароскопического доступа. Данные различия объясняются временем интегрирования лапароскопических операций в клиническую практику отделения колопроктологии.

На следующем этапе операции визуализировались элементы гипогастрального нервного сплетения. Далее производилась мобилизация и лигирование нижней брыжеечной артерии, дистальнее места ее отхождения от аорты, и нижней брыжеечной вены. После чего производилась мобилизация прямой кишки. Вход в малый таз осуществляется на уровне мыса крестца при тракции прямой кишки в вентральном направлении между париетальной фасцией таза и собственной фасцией крестца в бессосудистой межфасциальной зоне, содержащей рыхлую соединительную ткань. Строение этого слоя позволяет практически бескровно выполнить мобилизацию прямой кишки до мышц тазового дна. Опасность мобилизации мезоректума в этом слое состоит не только в возможном повреждении мезоректальной фасции, но и в повреждении крестцовых вен, кровотечение из которых иногда бывает довольно выраженным. Производится мобилизация боковой стенки прямой кишки до уровня леваторов,

передняя поверхность освобождается от мочевого пузыря, семенных пузырьков и предстательной железы у мужчин и влагалища у женщин.

При выполнении экстирпации прямой кишки, сигмовидная кишка прошивается и пересекается линейно-режущим аппаратом на уровне пересечения брыжейки. Проксимальный конец сигмовидной кишки проводится через отдельный разрез на кожу левой боковой области живота, где формируется в виде колостомы. Проксимальная граница резекции сигмовидной кишки находится на расстоянии не менее 10 см от проксимального полюса опухоли в пределах адекватного края кровоснабжения.

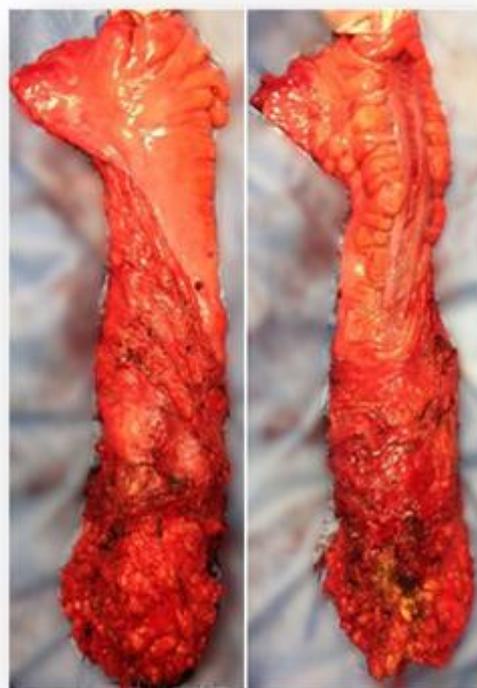
Промежностный этап операции начинается с ушивания заднепроходного отверстия кисетным швом. Затем рассекается кожа, подкожная жировая клетчатка седалищно-прямокишечной области, сухожильное кольцо и волокна леваторов вокруг кишки. Прямая кишка удаляется через промежность. Рана промежности ушивается с оставлением в полости таза контрольных силиконовых дренажей или тампонируется длинными мазевыми салфетками, которые удаляются по мере гранулирования раны. Восстанавливается тазовая брюшина и брюшина левого латерального канала. Производится ушивание брюшной стенки.

Экстралеваторная (цилиндрическая) брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки является операцией выбора при местнораспространенных формах рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. При этом абдоминальный этап операции не отличается от стандартной экстирпации прямой кишки. При выполнении промежностного этапа больной на операционном столе находится на животе в положение «перочинного ножа». Выделение прямой кишки начинается с ушивания заднепроходного отверстия кисетным швом. Затем рассекается кожа и подкожная жировая клетчатка прямой кишки. Мобилизация производится цилиндрообразно вдоль анального канала, прокладывая плоскость диссекции вдоль наружного сфинктера и сохраняя ишиоректальную клетчатку, затем выполняется выделение вдоль мышц, поднимающих задний проход, вплоть до места их прикрепления к сухожильной дуге таза. Далее пересекаются мышцы леваторы по боковым полуокружностям у места их фиксации к структурам таза.

Таким образом, весь комплекс мышц, входящих в состав леваторов, остается фиксированным к препарату. После полного освобождения прямой кишки по задней полуокружности и боковым полуокружностям препарат ретируется наружу, при этом может быть удален копчик для лучшей визуализации. Этот прием позволяет четко визуализировать переднюю полуокружность кишки и осуществлять мобилизацию под визуальным контролем вдоль органов переднего компартмента. При выделении прямой кишки по передней полуокружности пересекается пуборектальная петля у места ее огибания влагалища у женщин и предстательной железы у мужчин, и препарат удаляется. Ниже представлены препараты после традиционной и цилиндрической экстирпации прямой кишки, операции выполнены в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (рисунки 11, 12).



**Рисунок 11** - Препарат прямой кишки после традиционной экстирпации прямой кишки

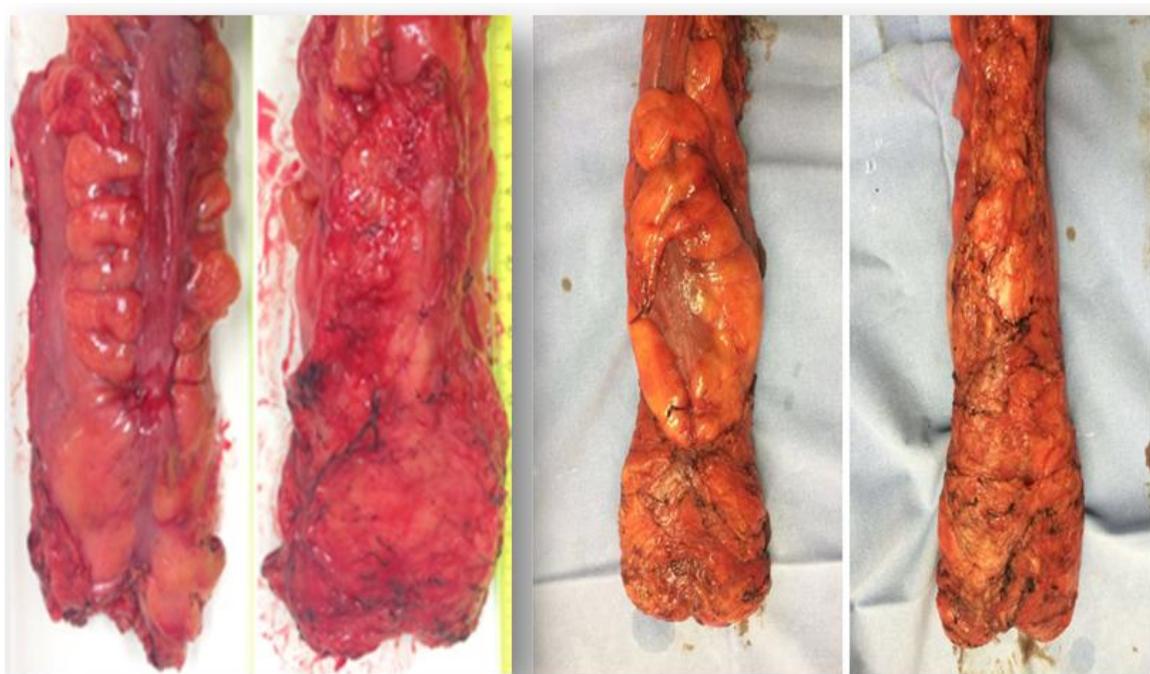


**Рисунок 12** - Препарат прямой кишки после цилиндрической экстирпации прямой кишки

При выполнении резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией, мобилизация прямой кишки производится до уровня аноректального перехода, где

выполняется ее пересечение при помощи сшивающего линейно-режущего аппарата. При частичной мезоректумэктомии пересечение кишки выполняется в промежутке не менее чем от 3 до 5 см дистальнее опухоли. Для формирования колоректального анастомоза используется циркулярный сшивающий аппарат, головка которого помещается в проксимальную часть сигмовидной кишки, где фиксируются предварительно сформированным обвивным швом.

Сшивающий аппарат проводится в прямую кишку, шток аппарата сочленяется с головкой аппарата, анастомозируемые части сигмовидной кишки и прямой кишки сводятся, и формируется аппаратный сигмо-ректальный анастомоз. Хирургический этап завершается установкой в полость малого таза контрольного дренажа. При низком сигмо-ректальном анастомозе формируется превентивная коло- или илеостома. Ниже приведены препараты после частичной и тотальной мезоректумэктомии, операции выполнены в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (рисунки 13, 14).

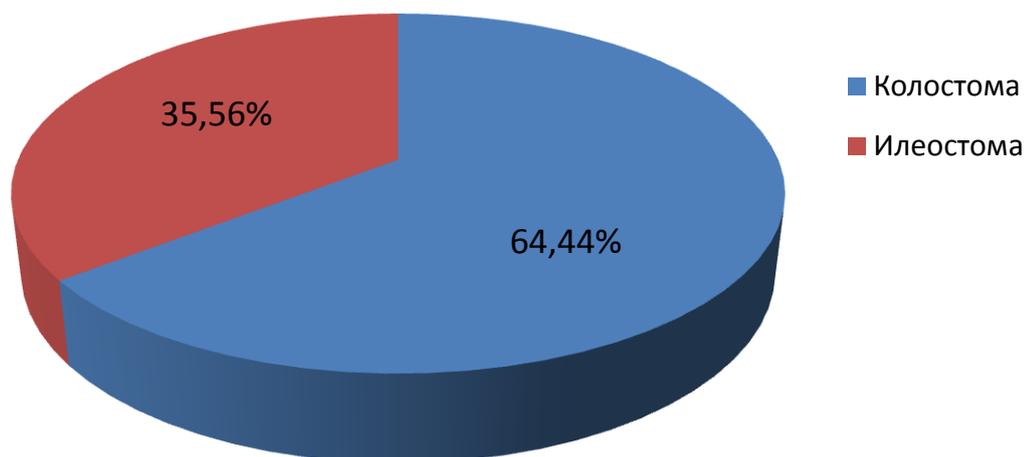


**Рисунок 13** - Препарат прямой кишки после частичной мезоректумэктомии

**Рисунок 14** - Препарат прямой кишки после полной мезоректумэктомии

Первичный анастомоз, после резекции прямой кишки, сформирован у 166 (89,23%) из 186 больных. Превентивно стомировано 90 (54,22%) больных и 76 (45,78%) пациентам формирование превентивной стомы не производилось.

Распределение пациентов в исследовании в зависимости от вида превентивной стомы после резекции прямой кишки представлено на рисунке 15.



**Рисунок 15** - Распределение 90 пациентов в зависимости от вида превентивной стомы, после резекции прямой кишки.

Чаще пациентам формировалась превентивная колостома - 58 (64,44%), илеостома была сформирована у 32 (35,56%) больных.

При локализации опухоли в нижеампулярном отделе после проведенной неоадьювантной терапии может представиться возможность выполнения сфинктеросохраняющей операции в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки.

Со стороны промежности под визуальным контролем формируется кисетный шов непосредственно на уровне зубчатой линии или на 0,5 см дистальнее зубчатой линии. Затем производится циркулярный разрез слизистой анального канала на расстояние 0,5 см от сформированного кисетного шва. Следующим этапом осуществляется доступ в малый таз по всей окружности, и после завершения мобилизации, прямая кишка с опухолью удаляется. Через отдельные разрезы в ягодичных областях в малый таз проводятся 2 силиконовых дренажа. Брюшная полость и малый таз промываются раствором антисептика и

осушиваются. Сигмовидная кишка низводится в анальный канал. Производится контроль краевого питающего сосуда на предмет адекватности кровоснабжения и формируется коло-анальный анастомоз.

Пациентам, у которых до начала лечения не было выявлено инфильтрации внутреннего сфинктера, выполняется частичная проксимальная резекция внутреннего сфинктера. При наличии опухолевой инфильтрации внутреннего сфинктера выполняется субтотальная резекция внутреннего сфинктера.

На рисунках 16 и 17 показан препарат прямой кишки после брюшно-анальной резекции прямой кишки и внешний вид сформированного коло-анального анастомоза.



**Рисунок 16** - Препарат прямой кишки после брюшно-анальной резекции



**Рисунок 17** - Внешний вид сформированного коло-анального анастомоза

После брюшно-анальной резекции прямой кишки превентивная колостома была сформирована у 36 (73,47%) больных, а илеостома у 13 (26,53%) пациентов. У 84 (63,16%) больных операция была выполнена без превентивной стомы.

Инвазия опухоли соседних органов и структур требовала выполнения комбинированных вмешательств.

В таблице 19 показано распределение 133 пациентов в исследовании в зависимости от объема комбинированного хирургического вмешательства.

**Таблица 19** - Распределение пациентов в исследовании в зависимости от объема комбинированного хирургического вмешательства

Комбинированные операции	Количество больных	%
Экзентерация таза	28	21,05%
Аппендэктомия	1	0,75%
Резекция влагалища	40	30,10%
Резекция мочевого пузыря	14	10,53%
Резекция тонкой кишки	6	4,51%
Резекция предстательной железы	22	16,54%
Резекция семенных пузырьков	16	12,03%
Резекция мочевого пузыря + тонкой кишки	1	0,75%
Резекция мочеточника	1	0,75%
Резекция придатков матки	4	3,10%
Всего	133	100%

Из 133 пациентов экзентерация органов малого таза выполнена у 28 (21,05%) больных. Экзентерации таза принято подразделять на передние (удаление мочевого пузыря, уретры, влагалища, матки с придатками), задние (удаление матки с придатками и прямой кишки) и тотальные (полное моноблочное удаление всех тазовых органов). По отношению к тазовому дну данный объем операции разделяют на супралеаторные (с сохранением тазовой диафрагмы) и инфралеаторные (с удалением мышц тазового дна).

Операция начиналась срединной лапаротомией и ревизией брюшной полости. Нижние брыжеечные сосуды после лимфодиссекции лигировались у основания. Проксимально мобилизованная сигмовидная кишка пересекалась при помощи линейно-режущего аппарата. При выполнении тотальной экзентерации

выполнялась мобилизация левого и правого мочеточников. Производилась мобилизация мочевого пузыря с шейкой: у мужчин выполнялась мобилизация простаты, у женщин - мобилизация матки и шейки матки. Питающие сосуды после лимфодиссекции лигировались.

При супралевавторной экзентерации малого таза мобилизовалась прямая кишка до уровня аноректального перехода, выполнялось ее пересечение при помощи сшивающего линейно-режущего аппарата. Органокomплекс удалялся и формировался коло-ректальный анастомоз. Дополнительно формировалась превентивная стома.

При инфралевавторной экзентерации малого таза промежностный этап операции начинался с широкого рассечения кожи с подкожно-жировой клетчаткой. При помощи электролигирующих инструментов выполнялась мобилизация прямой кишки сзади, с боков и спереди с удалением предстательной железы у мужчин и пересечением уретры. Промежностный этап операции заканчивался установкой дренажей и ушиванием промежностной раны. Деривация мочи после удаления мочевого пузыря осуществлялась сшиванием мочеточников по методике Уоллеса и формированием либо уроколостомы, либо уретероилеокондуита и сигмостомы.

На рисунках 18 и 19 показаны удаленные моноблочные препараты, после супралевавторной задней экзентерации и инфралевавторной тотальной экзентерации малого таза.



**Рисунок 18** – Операционный препарат, после супралевавторной задней экзентерации малого таза (прямая кишки с пухолью, матка с шейкой и придатками)

**Рисунок 19** – Операционный препарат, после инфралевавторной тотальной экзентерации малого таза (прямая кишки с опухолью, мочевого пузыря с шейкой, предстательная железа, семенные пузырьки, уретра)

Задняя экзентерация малого таза выполнена у 23 (17,29%) больных, при этом у 14 (60,87%) пациентов с формированием первичного сигмо-ректального анастомоза и у 9 (39,13%) сформирована постоянная колостома.

Тотальная экзентерация малого таза произведена 5 (3,76%) пациентам: у одного пациента супралевавторная экзентерация малого таза и у четырёх больных инфралевавторная экзентерация малого таза.

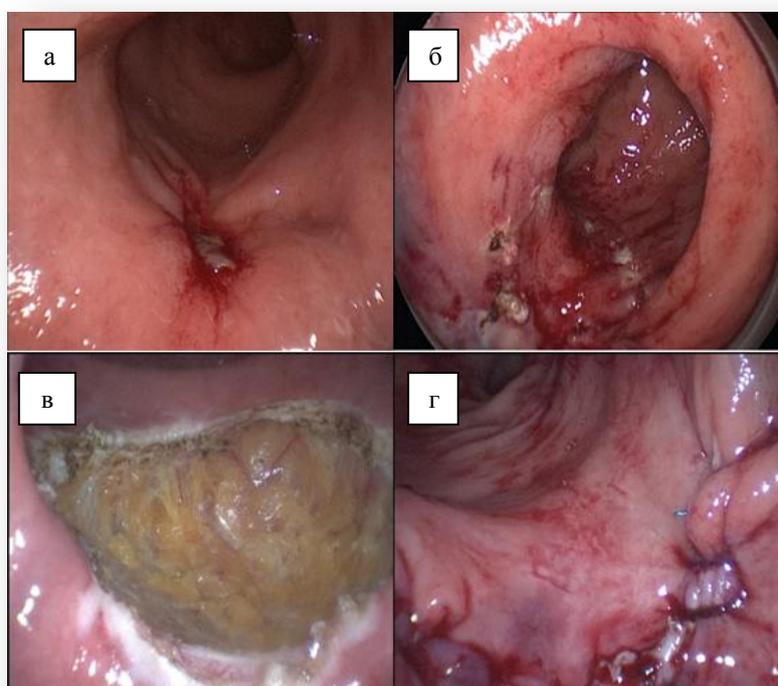
Деривация мочи у трёх (60%) пациентов осуществлялась путем формирования уроколостомы и у двоих (40%) был сформирован уретероилеокондуит.

Операции на прямой кишке с резекцией влагалища (30,10%), предстательной железы (16,54%), семенных пузырьков (12,03%), мочевого

пузыря (10,53%), тонкой кишки (4,51%) и придатков матки (3,10%), произведены у соответствующего процента пациентов. По 0,75% заняли операции с аппендэктомией, резекцией мочевого пузыря с тонкой кишкой и мочеточника.

При полном клиническом ответе опухоли после проведенного химиолучевого лечения, может представиться возможность выполнить органосохраняющее лечение в объеме трансанальной эндоскопической операции (ТЭО).

Этапы операции трансанального эндоскопического удаления опухоли после курса неoadьювантной терапии с диагностированным полным клиническим ответом представлены на рисунке 20.

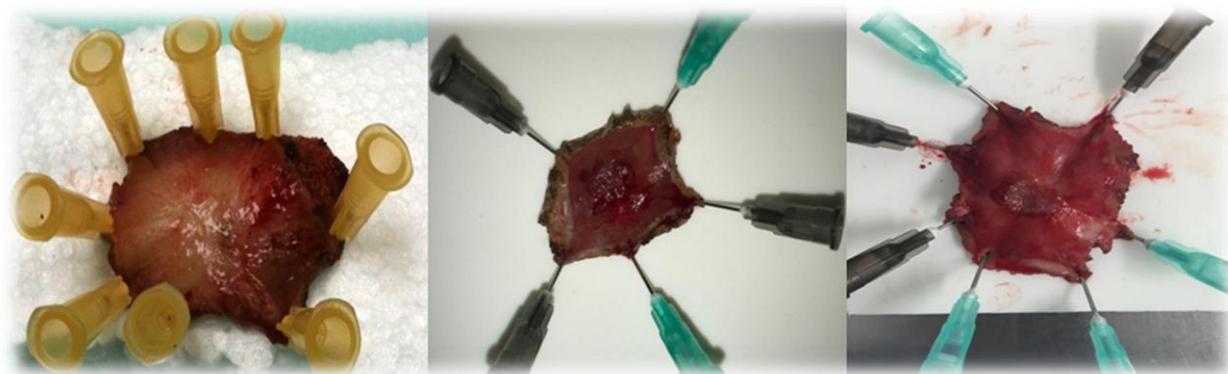


**Рисунок 20** - Этапы операции трансанального эндоскопического удаления опухоли после курса неoadьювантной терапии с диагностированным полным клиническим ответом (а - постлучевой рубец, б - границы резекции, в - послеоперационное поле, г - ушитый дефект стенки прямой кишки)

С помощью операционного ректоскопа, установленного в просвет прямой кишки, визуализируется постлучевой рубец. С помощью коагулятора намечаются

границы резекции, с отступом от видимых границ рубца не менее 0,5 см. Ультразвуковым скальпелем диаметром 5 мм производится полнослойное иссечение опухоли с захватом подлежащей мезоректальной клетчатки. Дефект стенки прямой кишки ушивается в поперечном направлении с захватом мышечного слоя и подлежащей параректальной клетчаткой. Операция носит лечебно-диагностический характер и при морфологическом подтверждении полного лечебного патоморфоза является радикальным объемом резекции.

Серия фрагментов резецированной стенки прямой кишки после трансанальной эндоскопической операции показана на рисунке 21.



**Рисунок 21** - Серия фрагментов резецированной стенки прямой кишки после трансанальной эндоскопической операции

При тщательном изучении гистологических препаратов после трансанальной эндоскопической операции у всех оперированных пациентов был диагностирован полный лечебный патоморфоз.

## **2.6 Методики проведения адьювантной химиотерапии**

Адьювантная химиотерапия (АХТ) является современным стандартом лечебной тактики пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Общая продолжительность адьювантной химиотерапии составляла 6 месяцев. В исследуемой группе, включая и длительность неoadьювантного лечения.

В хирургической группе в качестве адьювантного лечения, значительно чаще использовалась схема химиотерапии клиники Мейо (лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно с последующим болюсным введением 5 - фторурацила 425

мг/м<sup>2</sup> с 1-5 дни). Начало очередного курса на двадцать девятый день. Данный режим лечения обусловлен временными рекомендациями того периода.

В группах с применением предоперационной терапии значительно чаще адъювантное лекарственное лечение проводилось в режиме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день, капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней). Начало очередного курса на двадцать второй день. Общее время лечения не более 6 месяцев.

В нашем исследовании из 653 пациентов АХТ была проведена 225 (34,45%) пациентам и 424 (64,93%) больным АХТ не проводилась.

Характеристика пациентов в исследуемой и контрольных группах в отношении адъювантной химиотерапии показана в таблице 20.

**Таблица 20** - Характеристика пациентов в исследуемой и контрольных группах в отношении адъювантной химиотерапии

Группы лечения	Адъювантная химиотерапия		Количество больных
	проводилась (%)	не проводилась (%)	
Хирургическая	90 (37,66%)	149 (62,34%)	239
ХЛТ	42 (47,19%)	47 (52,81%)	89
ХЛТ+ОК	61 (38,13%)	99 (61,87%)	160
ХЛТ+CapOx	71 (43,03%)	94 (56,96%)	165
Всего	225	428	653

Анализ представленной таблицы показал, что в группе хирургического лечения АХТ была проведена у 90 (37,66%) больных. В группе с ХЛТ и с ХЛТ+ОК адъювантная химиотерапия проведена у 42 (38,13%) и 61 (47,19%) пациентов соответственно. В исследуемой группе АХТ проведено у 71 (43,03%) пациентов. Достоверных различий между исследуемой и контрольными группами не определено ( $p=0,325$ ). Доля пациентов в изучаемых группах, которым не проводилась АХТ, составила частотный интервал от 52,81% до 62,34%.

## 2.7 Статистические расчёты

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы для математической обработки данных Statsoft Statistica версии 10 на основе созданной цифровой базы данных. Для сравнения качественных признаков

использовался  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Cox's F-Test, Chi-square, Gehan's Wilcoxon Test, а также Peto & Peto Wilcoxon Test при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний p. Различия сравниваемых величин считали достоверными при  $p < 0,05$  (по Log-Rank Test statistic). Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по Log-Rank Test. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся при помощи модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса).

Для получения информации о клиническом течении заболевания и патоморфологических особенностях опухолей проведена обработка амбулаторных карт, историй болезни, карт дозиметрических расчётов, журналов проведения лучевой терапии, а также электронная информационная база данных отделения колопроктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Сведения о состоянии больных, выписанных из стационара, были получены из данных поликлинических карт, динамического наблюдения больных в клинике, результатов запросов в онкологические диспансеры, районные поликлиники, отделы ЗАГС, паспортные столы и адресно-справочные службы. Часть сведений проверено в телефонных обращениях к пациентам и их ближайшим родственникам.

Оценка выживаемости больных в представленном исследовании была проведена по различиям пятилетних показателей всех пациентов в различных лечебных группах:

а) общая выживаемость (ОВ) - рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины. Характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения;

б) безрецидивная выживаемость (БВ) - характеризует только группу больных, достигших полной ремиссии, и определяет, какая часть больных имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания.

Показатель рассчитывался от даты радикального лечения до даты установления рецидива;

с) специфическая или скорректированная выживаемость (СВ) - рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от основного заболевания. Этот вид выживаемости характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает, какая часть больных могла бы прожить указанных срок при отсутствии смертельных исходов от сопутствующих заболеваний и осложнений лечения.

### ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлены характеристики токсичности, выраженности регрессии и патоморфоза в опухоли. Особенности хирургических вмешательств, интра- и послеоперационные осложнения, периоперационная летальность в исследуемой и контрольных группах у пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки.

#### 3.1 Побочные эффекты неoadъювантного лечения в исследуемой и контрольных группах больных

Предоперационная химиолучевая терапия пролонгированным курсом является стандартом лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки. В представленной работе для категоризации и оценки выраженности побочных эффектов неoadъювантного лечения использовалась шкала токсичности CTCAE 4.03. Нежелательные явления, зафиксированные в отношении слизистых органов таза, подвергающихся воздействию дистанционной лучевой терапии, аттестовались по шкале RTOG/EORG.

В таблице 21 представлены данные пациентов в исследуемой и контрольных группах согласно зарегистрированной токсичности.

**Таблица 21** - Распределение токсических проявлений у пациентов в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения

Токсичность	Лечебные группы			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
Зарегистрирована	41 (46,07%)	84 (52,50%)	101 (61,21%)	226
Не зарегистрирована	48 (53,93%)	76 (47,50%)	64 (38,79%)	188
Всего	8	160	165	414

Анализ частотного распределения токсических проявлений среди пациентов в группах неoadъювантного лечения показал, что значительно чаще токсичность регистрировалась в группе с ХЛТ+СарОх, по сравнению с ХЛТ, составив 61,21% и 46,07% соответственно ( $p=0,020$ ). Достоверных различий между группами с ХЛТ+ОК и с ХЛТ+СарОх не определено (52,50% и 61,21% соответственно;  $p=0,112$ ).

Селективный анализ всех видов токсичности в лечебных подгруппах исследуемой группы представлен в таблице 22.

**Таблица 22** - Распределение токсических проявлений у пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы

Токсичность	Лечебные подгруппы		Количество больных
	консолидирующая ХТ (%)	«сэндвич» лечение (%)	
Зарегистрирована	64 (60,38%)	37 (62,71%)	101
Не зарегистрирована	42 (39,62%)	22 (37,29%)	64
Всего	106	59	165

Анализ больных в лечебных подгруппах исследуемой группы не определил статистически значимых различий по частоте преобладания побочных эффектов лечения (60,28% против 62,71%;  $p=0,768$ ).

Значительный интерес представляют данные о распределении видов и степени выраженности токсических реакций в изучаемых группах (таблица 23).

**Таблица 23** - Распределение видов токсичности у пациентов в исследуемой и контрольных группах неоадьювантного лечения

Виды токсичности	Лечебные группы			Кол-во больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
Не зарегистрирована	48 (53,93%)	76 (47,50%)	64 (38,79%)	188
Нейротоксичность	0 (0,00%)	0 (0,00%)	14 (8,48%)	14
Гастроинтестинальная	17 (19,10%)	36 (22,50%)	29 (17,58%)	82
Гематологическая	4 (4,49%)	9 (5,63%)	19 (11,52%)	32
Кожная	0 (0,00%)	1 (0,63%)	0 (0,00%)	1
Гепатотоксичность	0 (0,00%)	0 (0,00%)	7 (4,24%)	7
Проктит/цистит/вагинит	18 (20,22%)	34 (21,25%)	23 (13,94%)	75
Гематол+Гепатотоксичность	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,61%)	1
Гематол+Гастроинтестинальная	2 (2,25%)	4 (2,50%)	8 (4,85%)	14
Всего	89	160	165	414

Изучение распределения токсических проявлений свидетельствует о преобладании у пациентов исследуемой и контрольных групп неоадьювантного лечения гастроинтестинальной токсичности: в группе с ХЛТ – у 19,10%, в группе с ХЛТ+ОК – у 22,50% и в группе с ХЛТ+СарОх – 17,58%. Гематологическая токсичность существенно чаще развивалась у пациентов в исследуемой группе, составив 11,52%. Нейро- и гепатотоксичность регистрировались только у пациентов из исследуемой группы, составив 8,48% и 4,24% соответственно.

Сочетанная токсичность – гематологическая и гепатотоксичность зарегистрирована у 0,61% пациентов и только в исследуемой группе. Гематологическая и гастроинтестинальная токсичность зарегистрирована у 4,85% пациентов в исследуемой группе, у 2,50% пациентов при лечении по протоколу с ХЛТ+ОК и у 2,25% больных из группы с ХЛТ. Проведенный сравнительный анализ определил статистически значимые различия в частоте развития гематологической токсичности ( $p=0,023$ ), нейротоксичности ( $p<0,001$ ) и гепатотоксичности ( $p=0,002$ ) у пациентов исследуемой группы по сравнению с больными в контрольных неoadъювантных группах лечения. Данное обстоятельство обусловлено наличием дополнительных неoadъювантных курсов химиотерапии и закономерным увеличением частоты токсичности у пациентов в исследуемой группе.

Побочные эффекты лучевой терапии в исследовании встречались у пациентов исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения в частотном интервале от 13,94% до 21,25%. Проведенный сравнительный анализ не показал статистически значимых различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadъювантного лечения ( $p=0,762$ ).

Распределение токсичности по степени выраженности у пациентов в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения представлено в таблице 24.

**Таблица 24** - Распределение токсичности по степени выраженности у пациентов в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения

Степень выраженности токсичности	Лечебные группы			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0	48 (53,93%)	76 (47,50%)	64 (38,79%)	188
1	7 (7,87%)	13 (8,13%)	16 (9,70%)	36
2	24 (26,97%)	40 (25,00%)	46 (27,88%)	110
3	10 (11,24%)	29 (18,13%)	39 (23,64%)	76
4	0 (0,00%)	2 (1,25%)	0 (0,00%)	2
Всего	89	160	165	414

Сравнительный анализ установил наличие достоверных различий, в частоте клинически значимой токсичности третьей степени между группами пациентов с ХЛТ+СарОх и с ХЛТ (23,64% против 11,24%;  $p=0,010$ ). При этом не установлено статистически значимых различий между группами больных с ХЛТ+СарОх и с ХЛТ+ОК (23,64% против 18,13%;  $p=0,153$ ). Угрожающая жизни токсичность (4 степень) зарегистрирована лишь у пациентов в группе лечения с применением протокола с ХЛТ+ОК, составив 1,25%.

Распределение токсичности по степени выраженности в лечебных подгруппах исследуемой группы – таблица 25.

**Таблица 25** - Распределение токсичности по степени выраженности, в лечебных подгруппах исследуемой группы

Степень выраженности токсичности	«Сэндвич» лечение (%)	Консолидирующая ХТ (%)	Количество больных
0	22 (37,29%)	42 (39,62%)	64
1	8 (13,56%)	8 (7,55%)	16
2	14 (23,73%)	32 (30,19%)	46
3	15 (25,42%)	24 (22,64%)	39
4	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0
Всего	59	106	165

Сравнительный анализ не определил статистически значимых различий среди пациентов в лечебных подгруппах исследуемой группы ( $p=0,706$ ).

Распределение всех видов токсичности по степени выраженности в исследуемой группе в зависимости от количества проведенных курсов неоадьювантной химиотерапии – таблица 26.

**Таблица 26** - Распределение всех видов токсичности по степени выраженности в исследуемой группе в зависимости от количества проведенных курсов неоадьювантной химиотерапии

Степень выраженности токсичности	Количество курсов неоадьювантной химиотерапии			Количество больных
	2 (%)	4 (%)	6-8 (%)	
0	46 (51,11%)	11 (35,48%)	7 (15,91%)	64
1	7 (7,78%)	5 (16,13%)	4 (9,09%)	16
2	21 (23,33%)	11 (35,48%)	14 (31,82%)	46
3	16 (17,78%)	4 (12,90%)	19 (43,18%)	39

4	-	-	-	-
Всего	90	31	44	165

При анализе представленных данных определено достоверное преобладание клинически значимой токсичности (3 степень) у пациентов после лечения с использованием от 6 до 8 курсов химиотерапии (43,18%;  $p=0,001$ ) по сравнению с 2 и 4 циклами лечения 17,78% и 12,90% соответственно.

Поскольку наиболее частыми побочными эффектами у больных в нашем исследовании являлись гастроинтестинальная токсичность и гематологическая токсичность, а также побочные реакции, связанные с проведением лучевой терапии (проктит, цистит), целесообразным представляется проведение селективного анализа степени выраженности этих побочных эффектов (таблица 27).

Так же следует отметить, что в исследуемой группе гепатотоксичность была представлена только 1 и 2 степенями выраженности. Нейротоксичность (3 степень выраженности) в исследуемой группе зарегистрирована у 4 (2,42%) пациентов, что достоверно выше по сравнению с контрольными группами неoadъювантного лечения ( $p=0,021$ ).

Распределение гастроинтестинальной токсичности по степени выраженности в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения представлено в таблице 27.

**Таблица 27** - Распределение гастроинтестинальной токсичности по степени выраженности в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения

Степень выраженности гастроинтестинальной токсичности	Лечебные группы			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0	70 (78,65%)	120 (75,00%)	128 (77,58%)	318
1-2	13 (14,61%)	19 (11,88%)	19 (11,52%)	51
3	6 (6,74%)	21 (13,13%)	18 (10,91%)	45
4	-	-	-	-
Всего	89	160	165	414

Как видно из данных представленной таблицы, существенно реже клинически значимая гастроинтестинальная токсичность развивалась в группе больных с ХЛТ (6,74%) по сравнению с больными ХЛТ+ОК (13,13%) и ХЛТ+СарОх (10,91%). Однако проведенный сравнительный анализ не определил статистически значимых различий ( $p=0,094$ ).

Распределение гематологической токсичности по степени выраженности в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения рассмотрен в таблице 28.

**Таблица 28** - Распределение гематологической токсичности по степени выраженности в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения

Степень выраженности гематологической токсичности	Лечебные группы			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0	83 (93,26%)	147 (91,88%)	137 (83,03%)	367
1-2	4 (4,49%)	7 (4,38%)	8 (4,85%)	19
3	2 (2,25%)	4 (2,50%)	20 (12,12%)	26
4	0 (0,00%)	2 (1,25%)	0 (0,00%)	2
Всего	89	160	165	414

Проведенный сравнительный анализ представленных данных показал достоверное преобладание 3 степени гематологической токсичности у пациентов в исследуемой группе (12,12%;  $p=0,003$ ) по сравнению с больными с ХЛТ (2,25%) и с ХЛТ+ОК (2,50%).

Учитывая, что количество курсов химиотерапии в исследуемой группе различалось, целесообразным было провести анализ степени выраженности гематологической токсичности в зависимости от числа проведенных неoadъювантных циклов лекарственной терапии.

Распределение степени выраженности гематологической токсичности в исследуемой группе в зависимости от количества курсов неoadъювантной химиотерапии – таблица 29.

**Таблица 29** - Распределение степени выраженности гематологической токсичности в исследуемой группе в зависимости от количества курсов неоадьювантной химиотерапии

Степень выраженности гематологической токсичности	Количество курсов неоадьювантной химиотерапии			Количество больных
	2 (%)	4 (%)	6-8 (%)	
0	81 (90,00%)	25 (80,65%)	31 (70,45%)	137
1-2	3 (3,33%)	3 (9,68%)	2 (4,55%)	8
3	6 (6,67%)	3 (9,68%)	11 (25,00%)	20
4	-	-	-	-
Всего	90	31	44	165

При изучении представленных данных обращает на себя внимание высокий уровень выраженной токсичности (25% пациентов) после проведения от 6 до 8 курсов неоадьювантного лекарственного лечения. В свою очередь, после проведения 2 и 4 циклов неоадьювантной химиотерапии частота токсических реакций третьей степени выраженности зарегистрирована у 6,67% и 9,68% пациентов соответственно. При сравнительном анализе определены достоверные различия между пациентами, получившими от 6 до 8 курсов лечения по сравнению с больными, которым проведено 2 и 4 курса лекарственного лечения ( $p=0,017$ ).

Проведенный системный анализ частоты развития клинически значимой нейротоксичности в зависимости от количества неоадьювантных циклов химиотерапии показал, что достоверно чаще нейротоксичность развивалась после применения от 6 до 8 курсов лечения по сравнению с 2 и 4 курсами (15,91% против 5,56% и 6,45%;  $p=0,016$ ). При анализе гепатотоксичности статистически значимых различий в частоте ее развития не определено ( $p=0,363$ ).

Лучевые реакции слизистых оболочек прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища являются частым осложнением лучевого лечения. В связи с тем, что предоперационная лучевая терапия в нашем исследовании проводилась в различных режимах фракционирования дозы, целесообразным представляется проведение анализа побочных реакций лучевой терапии в зависимости от режима фракционирования.

Характеристика лучевых повреждений слизистых органов малого таза в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии представлена в таблице 30.

**Таблица 30** - Характеристика лучевых повреждений слизистых органов малого таза в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии

Режим фракционирования лучевой терапии	Всего	Лучевые повреждения
Гипофракционирование	246	47 (19,11%)
Классическое фракционирование	168	28 (16,67%)
Всего	414	75

Проведенный сравнительный анализ не определил достоверных различий по частоте развития лучевых повреждений слизистых органов малого таза между режимами гипофракционирования и классическим фракционированием дозы лучевой терапии (19,11% против 16,67%;  $p=0,526$ ).

Характеристика степени выраженности лучевых повреждений слизистых органов малого таза в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии рассматривается в таблице 31.

**Таблица 31** - Характеристика степени выраженности лучевых повреждений слизистых органов малого таза в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии

Степень выраженности лучевых повреждений	Режим фракционирования лучевой терапии		Количество больных
	гипофракционирование (%)	классическое фракционирование (%)	
0	199 (80,89%)	140 (83,33%)	339
1-2	39 (15,85%)	26 (15,48%)	65
3	8 (3,25%)	2 (1,19%)	10
4	-	-	-
5	-	-	-
Всего	246	168	414

Анализ данных в представленной таблице не определил достоверных различий в отношении степени выраженности побочных эффектов при гипофракционировании и классическом фракционировании дозы лучевой терапии ( $p=0,223$ ).

Распределение степени выраженности лучевых повреждений слизистых органов малого таза в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения приведено в таблице 32.

**Таблица 32** - Распределение степени выраженности лучевых повреждений слизистых органов малого таза в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения

Степень выраженности лучевых повреждений	Лечебные группы			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0	71 (78,65%)	126 (75,00%)	142 (77,58%)	339
1-2	16 (17,98%)	28 (17,50%)	21 (12,73%)	65
3	2 (2,25%)	6 (3,75%)	2 (1,21%)	10
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
Всего	89	160	165	414

Анализ данных в представленной таблице не определил достоверных различий в отношении степени выраженности лучевых повреждений слизистых органов малого таза между исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения ни при первой и второй степенями выраженности (12,73% против 17,98% и 17,5%;  $p=0,138$ ), ни при третьей степени выраженности (1,21% против 2,25% и 3,75%;  $p=0,071$ ).

Характеристика смертности после неoadьювантного лечения в исследуемой и контрольных группах больных представлена в таблице 33.

Следует отметить, что у одного пациента из группы с ХЛТ развился острый инфаркт миокарда (ОИМ). У двух пациентов из группы с ХЛТ+ОК развилась сочетанная гастроинтестинальная и гематологическая токсичность IV степени, и у одного пациента из исследуемой группы, развилась тромбо-эмболия легочной артерии (ТЭЛА). Все развившиеся события закончились летальным исходом.

**Таблица 33** - Характеристика смертности после неоадьювантного лечения в исследуемой и контрольных группах больных

Группы лечения	Количество больных	Закончили лечение (%)	Смертность после неоадьювантного лечения (%)
ХЛТ	89	88 (98,88%)	1 (1,12%)
ХЛТ+ОК	160	158 (98,75%)	2 (1,25%)
ХЛТ+СарОх	165	164 (99,39%)	1 (0,61%)
Всего	414	410	4

Показатель смертности после неоадьювантного лечения составил: в группе пациентов с ХЛТ - 1,12%, с ХЛТ+ОК - 1,25% и с ХЛТ+СарОх - 0,61%. Проведенный межгрупповой сравнительный анализ не определил достоверных различий в частоте смертности ( $p=0,362$ ). Запланированное неоадьювантное лечение было проведено в группе с ХЛТ+СарОх у 99,39%, с ХЛТ у 98,88% и с ХЛТ+ОК у 98,75% пациентов. Различия между группами не достоверны ( $p=0,273$ ).

Таким образом, резюмируя приведенные выше данные, следует отметить, что клинически значимая токсичность (3 и 4 степени) в группе с ХЛТ зарегистрирована у 11,24% пациентов, в группе с ХЛТ+ОК - у 19,38% и в группе с ХЛТ+СарОх у 23,64% больных. Статистически значимые различия определены между группами больных с ХЛТ и с ХЛТ+СарОх ( $p=0,010$ ).

В исследуемой группе пациентов достоверно чаще регистрировалась гематологическая токсичность (11,52% против 4,49% и 5,63%;  $p=0,003$ ) и нейротоксичность (8,48% против 0%;  $p=0,021$ ). При этом данные виды токсичности достоверно чаще развивались после лечения с использованием от 6 до 8 курсов неоадьювантной химиотерапии по сравнению с 2 и 4 циклами лечения (25% против 6,67% и 9,68%;  $p=0,017$ ) и (15,91% против 5,56% и 6,45%;  $p=0,016$ ).

### **3.2 Характеристики регрессии опухоли и полного клинического патоморфоза у больных в исследуемой и контрольных группах неоадьювантного лечения**

Для оценки эффективности неоадьювантных программ лечения результаты в отношении регрессии опухоли классифицированы согласно критериям RECIST

1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors в редакции 2000 г.). В соответствии с принятой классификацией частичный ответ представляет собой регрессию опухоли не менее чем на 30%. Полный ответ характеризуется отсутствием клинически обнаруживаемой опухоли после неoadъювантной химиолучевой терапии и нормализацией показателей опухолевых маркеров. В настоящее время полная регрессия опухоли или полный клинический ответ рассматривается как суррогат полного морфологического патоморфоза. Оценка полного клинического ответа основана на сочетании клинико-инструментальных данных, а именно пальцевого исследования прямой кишки, позволяющего оценить состояние слизистой, колоноскопии с эндосонографией и МРТ малого таза. Магнитно-резонансная томография является ведущим диагностическим инструментом, позволяющим оценить не только динамику изменения размеров опухоли, глубину инвазии, состояние регионарных лимфатических узлов, но и процент выраженности фиброза в опухоли (TRG - tumor regression grade). Особое внимание заслуживает TRG1, когда опухолевая ткань замещается полностью фиброзной тканью, что соответствует полному клиническому ответу опухоли на проведенное химиолучевое лечение.

Характеристики ответа опухоли в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения согласно классификации RECIST представлена в таблице 34.

**Таблица 34** - Характеристики ответа опухоли в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения согласно классификации RECIST

RECIST критерии	Лечебные группы			Кол-во больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
Стабилизация	42 (47,73%)	68 (43,04%)	37 (22,56%)	147
Частичный ответ	46 (52,27%)	89 (56,33%)	106 (64,63%)	241
Полный ответ	0 (0,00%)	1 (0,63%)	21 (12,80%)	22
Прогрессирование	-	-	-	-
Всего	88	158	164	410

Проведенный сравнительный анализ свидетельствует о большей частоте в исследуемой группе пациентов как с частичной (64,63%;  $p=0,001$ ), так и с полной (12,8%;  $p<0,001$ ) регрессией опухоли по сравнению с контрольными группами

неoadьювантного лечения, где показатели данных значений составили в группе с ХЛТ - 52,27% и 0% соответственно и в группе с ХЛТ+ОК - 56,33% и 0,63% соответственно.

Принимая во внимание статистически значимые данные о частоте полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе, в представленной работе проведен анализ в отношении полного клинического патоморфоза в опухоли в зависимости от варианта и количества курсов неoadьювантной химиотерапии, исходных размеров опухоли, режима фракционирования дозы лучевой терапии, глубины инвазии и степени дифференцировки опухоли. Следует напомнить, что всем пациентам исследуемой группы проведена комплексная оценка степени регрессии опухоли с использованием МРТ согласно градациям TRG (Mandard).

Характеристика полного клинического ответа опухоли в лечебных подгруппах исследуемой группы представлена в таблице 35.

**Таблица 35** - Характеристики полного клинического ответа опухоли в лечебных подгруппах исследуемой группы

Лечебные подгруппы	Количество больных	TRG 1 (%)	p
Консолидирующая ХТ	105	15 (14,29%)	p=0,387
«Сэндвич» лечение	59	6 (10,17%)	

При анализе представленной таблицы, полный клинический ответ в подгруппе с консолидирующей химиотерапией достигнут у 14,29% пациентов, а в подгруппе «сэндвич» лечения у 10,17% больных. Достоверных различий по частоте полного клинического ответа в опухоли, в лечебных подгруппах исследуемой группы не определено (p=0,387).

Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от исходного ее размера показана в таблице 36.

**Таблица 36** - Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от исходного ее размера

Размеры опухоли до лечения	Количество больных	TRG 1 (%)
4-4,9 см	14	6 (42,86%)
5-5,9 см	44	10 (22,73%)
6-6,9 см	39	3 (7,69%)
7 см и более	67	2 (2,99%)

Данные таблицы демонстрируют, что достоверно чаще полная регрессия опухоли регистрировалась у больных с исходными размерами опухоли от 4 см до 4,9 см (42,86%) и от 5 см до 5,9 см (22,73%) по сравнению с пациентами, у которых исходные размеры опухоли были от 6 см до 6,9 см (7,69%) и 7 см и более (2,99%) ( $p=0,024$ ). Достоверных различий между больными с исходной протяженностью опухоли от 4 см до 4,9 см и от 5 см до 5,9 см не определено ( $p=0,085$ ).

Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии представлены в таблице 37.

**Таблица 37** - Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии

Режим фракционирования лучевой терапии	Количество больных	TRG 1 (%)	p
Гипофракционирование	52	6 (11,54%)	p=0,740
Классическое фракционирование	112	15 (13,39%)	

Анализ представленных данных не определил достоверных различий в частоте полного клинического ответа в опухоли в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии (11,54% против 13,39%;  $p=0,740$ ).

Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от запланированного числа проведенных курсов неoadьювантной химиотерапии представлены в таблице 38.

**Таблица 38** - Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от запланированного числа проведенных курсов неoadьювантной химиотерапии

Число неoadьювантных курсов химиотерапии	Количество больных	TRG 1 (%)	p
2	98	7 (7,14%)	p=0,008
4	66	14 (21,21%)	

Как видно из данных представленной таблицы значительно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался после химиолучевой терапии,

интегрированной четырьмя неoadьювантными курсами химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения (21,21% против 7,14%;  $p=0,008$ ).

Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе больных в зависимости от глубины инвазии представлены в таблице 39.

**Таблица 39** - Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе больных в зависимости от глубины инвазии

Глубина инвазии опухоли	Количество больных	TRG 1 (%)	p
T4	101	4 (3,96%)	p<0,001
T3(MRF+)	63	17 (26,98%)	

Проведенный системный анализ показал, что достоверно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался при исходной глубине инвазии T3(MRF+) по сравнению с T4 опухолями (26,98% против 3,96%;  $p<0,001$ ).

Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы даны в таблице 40.

**Таблица 40** - Характеристики полного клинического ответа опухоли в исследуемой группе в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы

Степень дифференцировки аденокарциномы	Количество больных	TRG 1 (%)
Низкодифференцированная	29	2 (6,90%)
Умереннодифференцированная	118	16 (13,56%)
Высокодифференцированная	17	3 (17,65%)

Данные представленной таблицы демонстрируют, что существенно чаще полный клинический ответ регистрировался при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы – у 13,56% и 17,65% больных соответственно, в сравнении с низкой степенью дифференцировки аденокарциномы - 6,90%. Однако при проведении сравнительного анализа достоверных различий не определено ( $p=0,293$ )

При изучении динамики изменения опухолевых маркеров у пациентов с полным клиническим ответом установлено, что у всех больных, достигших полной регрессии опухоли, показатели маркеров крови были в допустимых

пределах нормы. При этом исходная доля маркер-позитивных больных составила: РЭА - 70%, СА 199 - 10%.

Интервал времени между окончанием химиолучевой терапии и операцией (контрольным обследованием для пациентов с полным клиническим ответом), является не менее важным фактором, влияющим на показатели регрессии опухоли, чем составляющие программы лечения.

Среднее значение и медиана интервала времени до операции или контрольным обследованием (для пациентов с полным клиническим ответом) в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения показана в таблице 41.

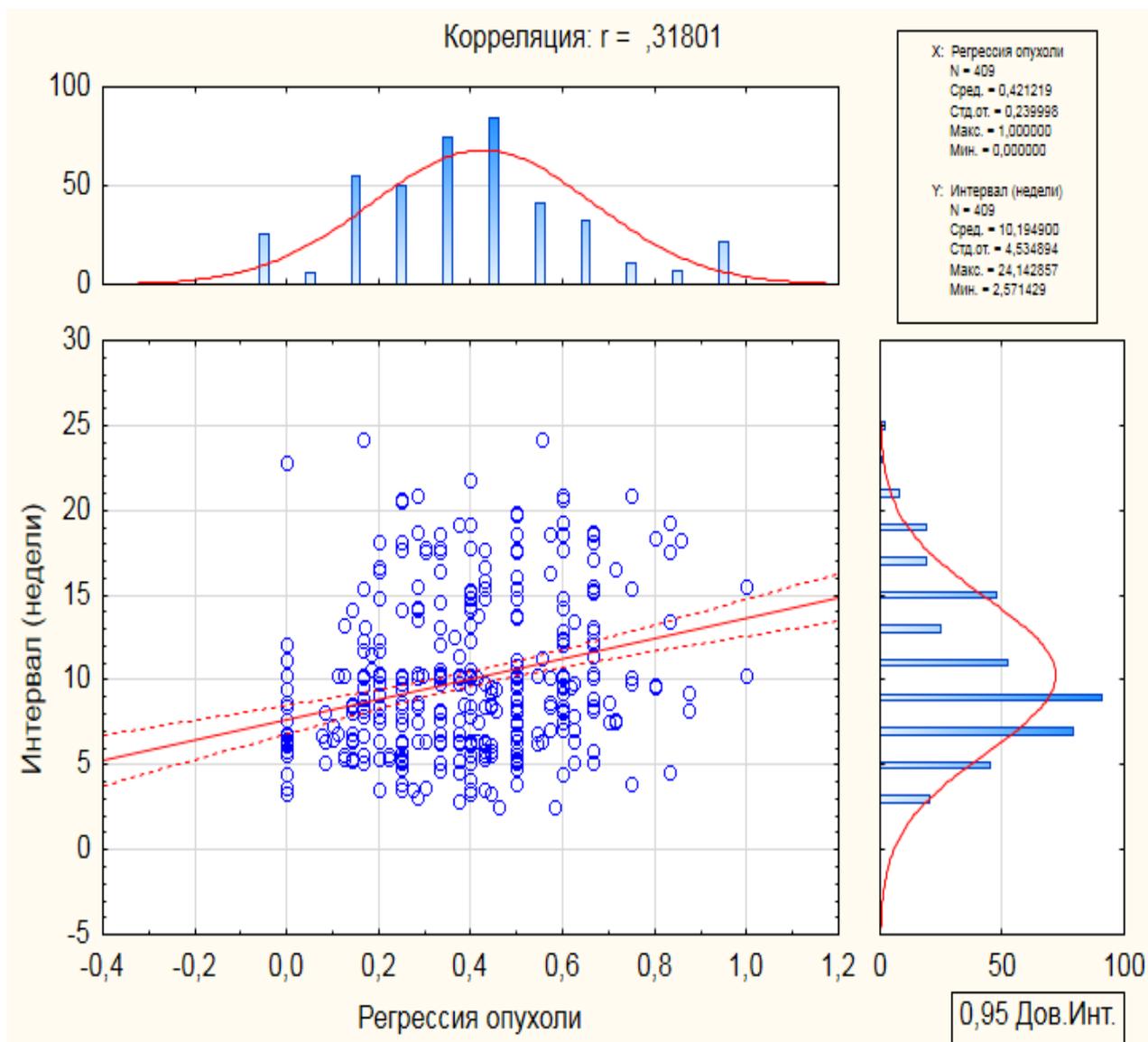
**Таблица 41** - Среднее значение и медиана интервала времени до операции или контрольным обследованием (для пациентов с полным клиническим ответом) в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения

Группы лечения	Среднее (недели)	Медиана (недели)
ХЛТ	7,1	7,4
ХЛТ+ОК	7,7	7,9
ХЛТ+СарОх	14,6	15,1

Как видно из представленной таблицы, медиана интервала времени от окончания ХЛТ до операции или контрольного обследования (для пациентов с полным клиническим ответом) в исследуемой и контрольных группах больных неoadьювантного лечения различалась: в группе с ХЛТ - 7,4 недели, с ХЛТ+ОК – 7,9 недель и с ХЛТ+СарОх - 15,1 недели. Различия в интервалах между группами обусловлены временным периодом методики лечения.

Принимая во внимание данные о различных показателях медианы времени до операции или контрольного обследования (для пациентов с полным клиническим ответом), в представленной работе проведен расчет зависимости выраженности уменьшения опухоли от интервала времени.

Корреляционная матрица зависимости интервала времени и сокращения опухоли от ее первичной протяженности представлена на рисунке 22.



**Рисунок 22** - Корреляционная матрица зависимости интервала времени и сокращения опухоли от ее первичной протяженности

Анализ приведенных данных свидетельствует о наличии прямой зависимости между увеличением интервала времени и относительной степенью уменьшения протяженности опухоли. При сравнительном анализе приведенных показателей выявлена корреляционная зависимость (коэффициент корреляции 0,318).

Подводя итог данного раздела, отмечаем, что достоверно чаще у больных регистрировались частичная и полная регрессия опухоли после применения неoadьювантного протокола лечения с ХЛТ+СарОх по сравнению с контрольными группами неoadьювантного лечения с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (64,63%

против 52,27% и 56,33% соответственно;  $p=0,001$ ) и (12,8% против 0% и 0,63% соответственно;  $p<0,001$ ).

При изучении больных исследуемой группы в отношении полного клинического ответа в опухоли установлено, что вариант неoadъювантной химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) ( $p=0,387$ ), режим фракционирования дозы лучевой терапии (гипофракционирование, классическое фракционирование) ( $p=0,740$ ) и степень дифференцировки аденокарциномы ( $p=0,293$ ) не оказывали статистически значимого влияния на частоту полного клинического ответа в опухоли.

Значительно чаще полный клинический ответ у больных в исследуемой группе регистрировался при исходных размерах опухоли 4 см и 5 см (42,86% и 22,73% соответственно;  $p=0,024$ ), глубине инвазии T3(MRF+) (26,98%;  $p<0,001$ ) и четырех интегрированных неoadъювантных курсах химиотерапии (21,21%;  $p=0,008$ ).

Увеличение интервала времени до операции или контрольного обследования (для больных с полным клиническим ответом) в представленном исследовании способствовало уменьшению относительных размеров опухоли (коэффициент корреляции 0,318).

### **3.3 Морфологические характеристики лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения**

Морфологическое исследование опухоли с изучением лечебного патоморфоза чрезвычайно важно, так как степень его выраженности влияет на тактику и прогноз дальнейшего лечения. Полный лечебный патоморфоз коррелирует с лучшими онкологическими результатами и является предиктором эффективности неoadъювантного лечения. Для морфологической оценки степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли требуется гистологическое исследование удаленного хирургического препарата.

Исследование по изучению степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли проводилось совместно с отделом патологической анатомии человека НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина». Для этого оценивалась

выраженность дистрофических и некробиотических изменений в опухолевых клетках, выраженность элементов соединительной ткани и плотность воспалительной инфильтрации в соответствии с критериями патоморфоза опухоли, предложенными Dworak (1997).

Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза в опухоли выполнена у 388 (93,72%) из 414 пациентов исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения. Для морфологического изучения степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли готовились гистологические препараты толщиной от 7 до 8 мкм, окрашенные гематоксилином, эозином и альциановым синим по Крейнбергу для выявления муциновой секреции. Изменения в структурах опухоли оценивались в десяти полях зрения большого увеличения микроскопа (X40).

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у 388 больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения представлены в таблице 42.

**Таблица 42** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у 388 больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения

Лечебный патоморфоз	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0 степень	5 (5,68%)	2 (1,27%)	1 (0,70%)	8
1	20 (22,73%)	27 (17,20%)	25 (17,48%)	72
2	34 (38,64%)	49 (31,21%)	42 (29,37%)	125
3	19 (21,59%)	62 (39,49%)	49 (34,27%)	130
4	7 (7,95%)	13 (8,28%)	25 (17,48%)	45
Не оценен	3 (3,41%)	4 (2,55%)	1 (0,70%)	8
Всего	88	157	143	388

Как видно из представленных данных, достоверно чаще полный лечебный патоморфоз в опухоли, подтвержденный морфологическим исследованием, регистрировался у больных в исследуемой группе (17,48%;  $p=0,021$ ) по сравнению с контрольными неoadьювантными группами лечения: с ХЛТ - 7,95% и с ХЛТ+ОК - 8,28%. Сравнительный анализ пациентов в отношении 3 степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли определил, что достоверно чаще

3 степень лечебного патоморфоза в опухоли наблюдалась у пациентов в группе лечения с ХЛТ+СарОх и с ХЛТ+ОК (34,27% и 39,49% соответственно;  $p=0,006$ ) по сравнению с пациентами в группе с ХЛТ (21,59%).

Поскольку лечебный патоморфоз оценивался не только в первичной опухоли, но и в регионарных лимфатических узлах, нами был проведен сравнительный анализ его выраженности в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения в зависимости от стадии заболевания с учетом показателей T и N.

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при индексе T3(MRF+) даны в таблице 43.

**Таблица 43** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при индексе T3(MRF+)

Лечебный патоморфоз	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0 степень	2 (6,67%)	1 (1,61%)	0 (0,00%)	3
1	5 (16,67%)	5 (8,06%)	5 (10,87%)	15
2	11 (36,67%)	20 (32,26%)	10 (21,74%)	41
3	6 (20,00%)	27 (43,55%)	21 (45,65%)	54
4	6 (20,00%)	9 (14,52%)	10 (21,74%)	25
Всего	30	62	46	138

При анализе представленных данных достоверных различий по частоте полного лечебного патоморфоза в первичной опухоли между больными исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения с индексом T3(MRF+) не определено: в группе с ХЛТ+СарОх (21,74%), с ХЛТ+ОК (14,52%;  $p=0,169$ ) и с ХЛТ (20,00%;  $p=0,427$ ). При третьей степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли установлено, что достоверно чаще данная степень регистрировалась у больных в группе с ХЛТ+СарОх (45,65%;  $p=0,006$ ) и с ХЛТ+ОК (43,55%;  $p=0,007$ ) по сравнению с группой с ХЛТ (20%). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами

неoadьювантного лечения по другим градациям выраженности лечебного патоморфоза в первичной опухоли не определено ( $p=0,081$ ).

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при индексе T4 указаны в таблице 44.

**Таблица 44** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при индексе T4

Лечебный патоморфоз	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+CapOx (%)	
0 степень	3 (5,17%)	1 (1,05%)	1 (1,03%)	5
1	15 (25,86%)	22 (23,16%)	20 (20,62%)	57
2	23 (39,66%)	29 (30,53%)	32 (32,99%)	84
3	13 (22,41%)	35 (36,84%)	28 (28,87%)	76
4	1 (1,72%)	4 (4,21%)	15 (15,46%)	20
Не оценен	3 (5,17%)	4 (4,21%)	1 (1,01%)	8
Всего	58	95	97	250

При анализе представленных данных достоверно чаще полный лечебный патоморфоз у больных с индексом T4 регистрировался в группе с ХЛТ+CapOx (15,46%) по сравнению с ХЛТ (1,72%;  $p=0,001$ ) и с ХЛТ+ОК (4,21%;  $p=0,004$ ). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения по другим градациям выраженности лечебного патоморфоза в первичной опухоли не определено ( $p=0,119$ ).

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при индексе N+ указаны в таблице 45.

**Таблица 45** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при индексе N+

Лечебный патоморфоз	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+CapOx (%)	
0 степень	4 (9,09%)	2 (2,67%)	1 (1,15%)	7
1	14 (31,82%)	17 (22,67%)	21 (24,14%)	52
2	17 (38,64%)	24 (32,00%)	25 (28,74%)	66
3	4 (9,09%)	24 (32,00%)	29 (33,33%)	57

4	2 (4,55%)	4 (5,33%)	10 (11,49%)	16
Не оценен	3 (6,82%)	4 (5,33%)	1 (1,15%)	8
Всего	44	75	87	206

Результат проведенного сравнительного анализа показал, что у больных с индексом N+ полный лечебный патоморфоз регистрировался в 2 раза чаще в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами неoadьювантного лечения (11,49% против 4,55% и 5,33% соответственно;  $p=0,071$ ). При анализе пациентов с третьей степенью выраженности лечебного патоморфоза в опухоли, последняя достоверно чаще наблюдалась в группах с ХЛТ+ОК – у 32% и с ХЛТ+СарОх у 33,33% больных по сравнению с пациентами в группе с ХЛТ (9,09%;  $p=0,001$ ). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения по другим градациям выраженности лечебного патоморфоза в параректальных лимфатических узлах не определено ( $p=0,130$ ).

Ввиду того, что аденокарцинома различной степени дифференцировки обладает отличительными свойствами и прогностическими значениями, проведен анализ зависимости у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения частоты выраженности лечебного патоморфоза от степени ее дифференцировки.

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при низкой степени дифференцировки аденокарциномы даны в таблице 46.

**Таблица 46** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при низкой степени дифференцировки аденокарциномы

Лечебный патоморфоз	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0 степень	2 (11,76%)	1 (2,86%)	1 (3,70%)	4

1	7 (41,18%)	6 (17,14%)	5 (18,52%)	18
2	2 (11,76%)	15 (42,86%)	7 (25,93%)	24
3	3 (17,65%)	8 (22,86%)	11 (40,74%)	22
4	0 (0,00%)	3 (8,57%)	2 (7,41%)	5
Не оценен	3 (17,65%)	2 (5,71%)	1 (3,70%)	6
Всего	17	35	27	79

При анализе больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения в отношении степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли при низкой степени дифференцировки аденокарциномы определено, что существенно чаще полный лечебный патоморфоз регистрировался в группах с ХЛТ+СарОх (7,41%) и с ХЛТ+ОК (8,57%) по сравнению с группой с ХЛТ (0%). Сравнительный анализ в отношении третьей степени лечебного патоморфоза продемонстрировал достоверное преимущество исследуемого протокола лечения по сравнению с пациентами в контрольных неoadьювантных группах лечения с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (40,74% против 22,86% и 17,65% соответственно;  $p=0,038$ ). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения по другим градациям выраженности лечебного патоморфоза в опухоли не определено ( $p=0,056$ ).

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы указаны в таблице 47.

**Таблица 47** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у больных исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы

Лечебный патоморфоз	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
0 степень	3 (4,23%)	1 (0,82%)	0 (0,00%)	4
1	14 (19,72%)	21 (17,21%)	20 (17,24%)	55
2	31 (43,66%)	34 (27,87%)	35 (30,17%)	100
3	16 (22,54%)	54 (44,26%)	38 (32,76%)	108
4	7 (9,86%)	10 (8,20%)	23 (19,83%)	40

Не оценен	0 (0,00%)	2 (1,64%)	0 (0,00%)	2
Всего	71	122	116	309

Сравнительный анализ больных в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения в отношении зависимости выраженности патоморфоза при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы показал достоверное преобладание частоты полного лечебного патоморфоза в опухоли у пациентов в исследуемой группе по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (19,83% против 8,20% и 9,86% соответственно;  $p=0,019$ ). При анализе третьей степени лечебного патоморфоза в опухоли определено достоверное преимущество между пациентами в группах с ХЛТ+ОК по сравнению с пациентами с ХЛТ и с ХЛТ+СарОх (44,26% против 22,54% и 32,76% соответственно;  $p=0,017$ ). При анализе второй степени лечебного патоморфоза в опухоли определены достоверные преимущества между пациентами в группах с ХЛТ (43,66%) по сравнению с ХЛТ+ОК (27,87%;  $p=0,014$ ) и с ХЛТ+СарОх (30,17%;  $p=0,032$ ). Значимых различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения по первой степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли не определено ( $p=0,337$ ).

Учитывая, что в нашем исследовании использовалось два режима лучевой терапии, целесообразным представлялся сравнительный анализ зависимости выраженности морфологического патоморфоза от режима фракционирования дозы лучевой терапии.

Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии представлены в таблице 48.

**Таблица 48** - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли в зависимости от режима фракционирования дозы ЛТ

Лечебный патоморфоз	Режим фракционирования лучевой терапии		Количество больных
	Гипофракционирование (%)	Классическое фракционирование (%)	
0 степень	6 (2,54%)	2 (1,32%)	8
1	46 (19,49%)	26 (17,11%)	72
2	69 (29,24%)	56 (36,84%)	125
3	82 (34,75%)	48 (31,58%)	130
4	25 (10,59%)	20 (13,16%)	45
Не оценен	8 (3,39%)	0 (0,00%)	8
Всего	236	152	388

Анализ влияния режимов фракционирования лучевой терапии на выраженность лечебного патоморфоза 1, 2, 3 и 4 степени выраженности в опухоли не выявил достоверных различий ( $p=0,127$ ).

С целью определения возможности неоадьювантной химиотерапии усиливать действие предоперационной химиолучевой терапии в представленном исследовании проведен анализ, устанавливающий зависимость частоты развития полного лечебного патоморфоза в опухоли от варианта химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) и количества курсов неоадьювантной химиотерапии.

Морфологическая характеристика полного лечебного патоморфоза в опухоли в зависимости от варианта (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) неоадьювантной химиотерапии представлена в таблице 49.

**Таблица 49** - Морфологическая характеристика полного лечебного патоморфоза в опухоли в зависимости от варианта (консолидирующая, «сэндвич» лечение) неоадьювантной химиотерапии

Лечебные подгруппы	Количество больных	Полный лечебный патоморфоз (%)
Консолидирующая ХТ	53	9 (16,98%)
«Сэндвич» лечение	90	16 (17,78%)
Всего	143	25

Анализ влияния варианта неoadьювантной химиотерапии (консолидирующая, «сэндвич» лечение) на частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли не определил достоверных различий между лечебными подгруппами (16,98% против 17,78%;  $p=0,903$ ).

Морфологическая характеристика полного лечебного патоморфоза в опухоли в исследуемой группе в зависимости от количества проведенных неoadьювантных курсов химиотерапии дана в таблице 50.

**Таблица 50** - Морфологическая характеристика полного лечебного патоморфоза в опухоли в исследуемой группе в зависимости от количества проведенных неoadьювантных курсов химиотерапии

Число курсов нХТ	Количество больных	Полный лечебный патоморфоз (%)
2	89	12 (13,48%)
4	31	12 (38,71%)
6-8	23	3 (13,04%)
Всего	143	27

Как видно из данных представленной таблицы, значительно чаще полный лечебный патоморфоз в опухоли, подтвержденный морфологическим исследованием, регистрировался у больных после применения четырёх курсов неoadьювантной химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения (38,71% против 13,48%;  $p=0,003$ ). Увеличение количества неoadьювантных курсов от 6 до 8 циклов лечения в исследовании было целенаправленным и проводилось не только пациентам с полным клиническим ответом, но и пациентам с недостаточной регрессией опухоли, что позволило у 13,04% пациентов исследуемой группы достигнуть полного морфологического ответа в опухоли.

Резюмируя изложенные данные, следует отметить, что достоверно чаще полный лечебный патоморфоз в опухоли регистрировался у пациентов в исследуемой группе по сравнению с контрольными неoadьювантными группами лечения (17,48% против 7,95% и 8,28% соответственно;  $p=0,021$ ).

При сравнительном анализе зависимости достижения полного лечебного патоморфоза в опухоли при стадии опухолевого процесса T3(MRF+)-4N0 установлено статистически значимое преимущество у больных в исследуемой

группе лечения (26,79%) по сравнению с ХЛТ (11,36%;  $p=0,021$ ) и с ХЛТ+ОК (10,98%;  $p=0,011$ ). При стадии опухолевого процесса T3(MRF+)-4N+ достоверных различий между пациентами исследуемой и контрольных групп лечения не определено. Однако, наблюдается увеличение частоты полного лечебного патоморфоза в два раза у пациентов в исследуемой группе по сравнению с контрольными неoadьювантными группами лечения с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (11,49% против 4,55% и 5,33% соответственно;  $p=0,067$  и  $p=0,076$ ).

Значительно чаще, при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы, полный лечебный патоморфоз в опухоли регистрировался у больных в исследуемой группе лечения по сравнению с контрольными неoadьювантными группами лечения - с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (19,83% против 8,20% и 9,86% соответственно;  $p=0,019$ ). При низкой степени дифференцировки аденокарциномы существенно чаще четвёртая степень лечебного патоморфоза регистрировалась в группах с ХЛТ+CapOx (7,41%) и с ХЛТ+ОК (8,57%) по сравнению с группой ХЛТ (0%). Сравнительный анализ в отношении третьей степени лечебного патоморфоза продемонстрировал достоверное преимущество исследуемого протокола лечения по сравнению с пациентами в контрольных неoadьювантных группах лечения с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (40,74% против 22,86% и 17,65%, соответственно;  $p=0,038$ ).

Системный анализ частоты достижения полного морфологического патоморфоза в опухоли в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии не определил статистических различий ( $p=0,127$ ).

Варианты неoadьювантной химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) в частоте достижения четвёртой степени лечебного патоморфоза в опухоли достоверно не различались ( $p=0,903$ ).

В исследуемой группе больных достоверно чаще полный лечебный патоморфоз в опухоли регистрировался после лечения с применением четырёх неoadьювантных циклов химиотерапии по сравнению с двумя неoadьювантными курсами лечения (38,71% против 13,48%;  $p=0,003$ ). У пациентов с недостаточной регрессией опухоли и сомнительной R0 резекцией после запланированного

лечения продолженная неoadъювантная консолидирующая химиотерапия до 6-8 курсов лечения позволила у 13,04% больных достигнуть полного лечебного патоморфоза в опухоли.

### **3.4 Характеристики окончательной стадии опухоли у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения**

Клинико-морфологическая стадия опухоли, после проведенной неoadъювантной терапии, является важным прогностическим фактором. Для оценки эффективности различных схем химиолучевого лечения, нами проведен анализ окончательной стадии заболевания у больных в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения. Для упрощения анализа в представленном исследовании индекс N классифицировался количественным образом и соответствовал наличию метастазов в лимфатических узлах параректальной клетчатки (N+) или их отсутствию (N0). В анализ были включены пациенты с окончательной стадией заболевания, которая устанавливалась на основании данных патоморфологического исследования операционного материала. Учитывая медиану наблюдения - 31,3 месяца, за пациентами с полным клиническим ответом, который в исследовании зарегистрирован у 16 больных, мы сочли возможным включить их в анализ изменения клинической стадии.

Характеристики снижения клинической стадии опухоли в группах неoadъювантного лечения представлены в таблице 51.

**Таблица 51** - Характеристики снижения клинической стадии опухоли в группах неoadъювантного лечения

Стадия опухоли после лечения	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
Нет снижения стадии	45 (51,14%)	63 (39,87%)	40 (24,39%)	148
Снижение стадии	43 (48,86%)	95 (60,13%)	124 (75,61%)	262
Всего	88	158	164	410

При изучении снижения стадии опухоли, после курса проведенного химиолучевого лечения, определено, что достоверно чаще изменение стадии

происходило в группе с ХЛТ+СарОх (75,61%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольными протоколами - с ХЛТ (48,86%) и с ХЛТ+ОК (60,13%).

Характеристики окончательной стадии опухоли в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения представлены в таблице 52.

**Таблица 52** - Характеристики окончательной стадии опухоли в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения

Стадия опухоли после лечения	Группы лечения			Количество больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
Нет изменения	45 (51,14%)	63 (39,87%)	40 (24,39%)	148
T0N0	7 (7,95%)	14 (8,86%)	46 (28,05%)	67
T0N+	1 (1,14%)	1 (0,63%)	2 (1,22%)	4
T1-2N0	15 (17,05%)	27 (17,09%)	22 (13,41%)	64
T1-2N+	4 (4,55%)	11 (6,96%)	20 (12,20%)	35
T3N0	6 (6,82%)	25 (15,82%)	11 (6,71%)	42
T3N+	10 (11,36%)	17 (10,76%)	23 (14,02%)	50
Всего	88	158	164	410

Проведенный сравнительный анализ показал, что достоверно чаще окончательная стадия опухолевого процесса T0N0 регистрировалась в группе ХЛТ+СарОх по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (28,05% против 7,95% и 8,86% соответственно;  $p < 0,001$ ). Статистических различий в лечебных группах при клинически значимых окончательных стадиях T1-2N0 не определено ( $p=0,450$ ).

Следует отметить, что во всех лечебных группах неoadьювантного лечения при полной регрессии опухоли по критерию T, в частотном интервале (0,63% - 1,22%) сохранялись метастазы в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,291$ ).

Характеристики окончательной стадии опухоли в исследуемой группе в зависимости от количества неoadьювантных курсов химиотерапии показаны в таблице 53.

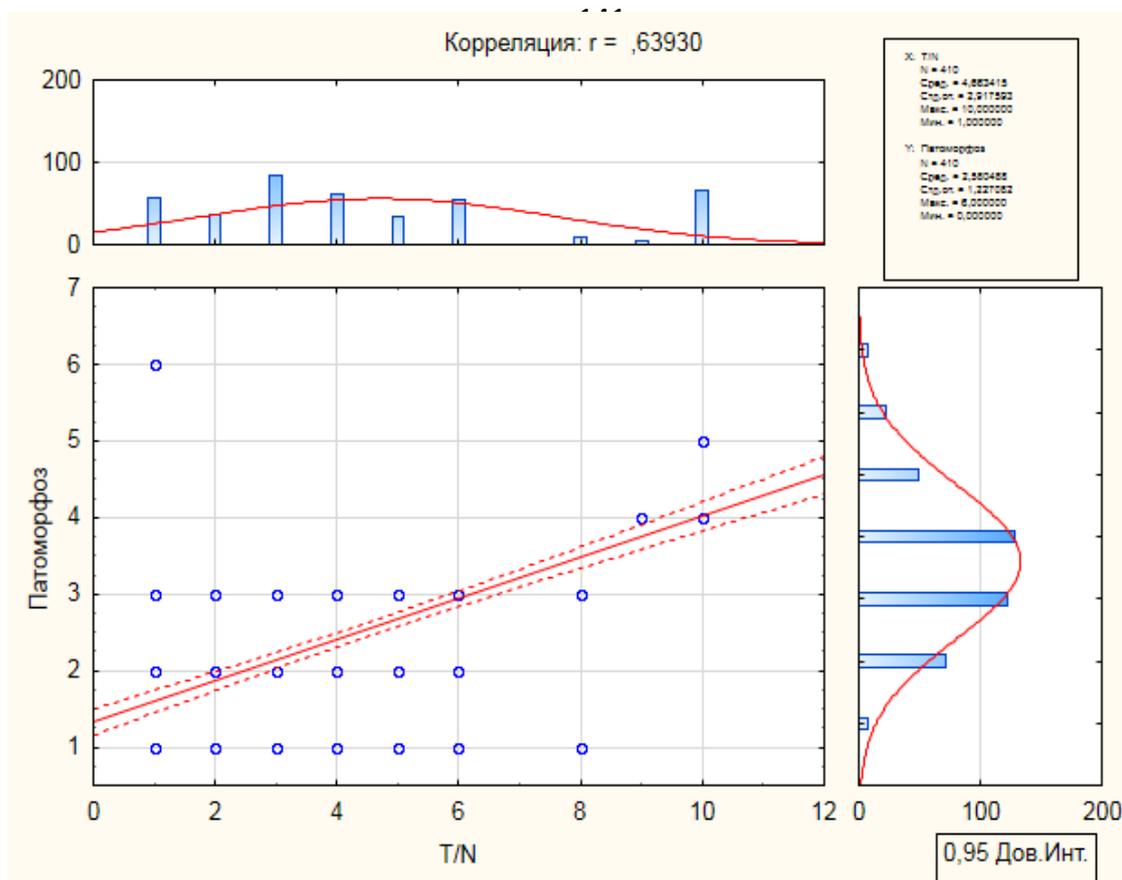
**Таблица 53** - Характеристики окончательной стадии опухоли в исследуемой группе в зависимости от количества неoadьювантных курсов химиотерапии

Число курсов нХТ	Стадия опухоли после лечения							Кол-во больных
	Нет снижения (%)	T0N0 (%)	T0N+ (%)	T1-2N0 (%)	T1-2N+ (%)	T3N0 (%)	T3N+ (%)	
2	21 (23,60%)	11 (12,36%)	1 (1,12%)	17 (19,10%)	14 (15,73%)	8 (8,99%)	17 (19,10%)	89
4	7 (22,58%)	11 (35,48%)	1 (3,23%)	2 (6,45%)	3 (9,68%)	2 (6,45%)	5 (16,13%)	31
Всего	28	22	2	19	17	10	22	120

Как видно из данных представленной таблицы, существенно чаще T0N0 стадия опухоли регистрировалась у больных после использования четырёх неoadьювантных курсов химиотерапии (35,48%;  $p=0,006$ ) по сравнению с двумя циклами лечения (12,36%). При этом, после двух курсов лечения в основном отмечалось снижение стадии до T1-2N0 (19,10% против 6,45%;  $p=0,019$ ), что, вероятней всего, обусловлено недостаточным цитотоксическим эффектом использованных циклов химиотерапии. Достоверных различий по другим градациям стадии не определено. Для объективности результатов из анализа были исключены пациенты, получившие от 6 до 8 курсов неoadьювантной химиотерапии.

Таким образом, исследуемая группа лечения, объединившая в неoadьювантном периоде химиолучевую терапию и дополнительные курсы химиотерапии, демонстрирует статистически значимое преимущество по частоте регрессии стадии, соответствующей критериям T0N0, по сравнению с контрольными группами неoadьювантного лечения (28,05% против 7,95% и 8,86% соответственно;  $p<0,001$ ).

На рисунке 23 представлена корреляционная матрица зависимости снижения стадии от выраженности лечебного патоморфоза в опухоли.



**Рисунок 23** - Корреляционная матрица зависимости снижения стадии от выраженности лечебного патоморфоза в опухоли

Из представленных данных следует, что между выраженностью лечебного патоморфоза и снижением стадии опухоли в настоящем исследовании определяется прямая корреляция с коэффициентом 0,639.

Следовательно, лечебный патоморфоз, равно как и окончательная стадия опухоли, может рассматриваться как независимый фактор прогноза.

### **3.5 Виды хирургических вмешательств у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения**

При общем количестве пациентов в представленном исследовании (653 человека), хирургическое лечение выполнено 633 (96,94%) больным. После неoadьювантного лечения выбыло 4 (0,61%) пациента. По причине достигнутого полного клинического ответа в опухоли после неoadьювантного лечения 16 больных воздержались от операции.

Характеристики объемов хирургических вмешательств у 633 больных в исследуемой и контрольных группах отражена в таблице 54.

**Таблица 54** - Характеристики объемов хирургических вмешательств у 633 больных в исследуемой и контрольных группах

Группы лечения	Объем операции						Количество больных
	РПК (%)	БАР (%)	БПЭ (%)	операция Гартмана (%)	комб-ые операции (%)	ТЭО (%)	
Хирургическая	87 (36,40%)	41 (17,15%)	84 (35,15%)	7 (2,93%)	20 (8,37%)	0 (0,00%)	239
ХЛТ	18 (20,45%)	10 (11,36%)	32 (36,36%)	4 (4,55%)	24 (27,27%)	0 (0,00%)	88
ХЛТ+ОК	17 (10,83%)	56 (35,67%)	32 (20,38%)	5 (3,18%)	47 (29,94%)	0 (0,00%)	157
ХЛТ+СарОх	44 (29,53%)	26 (17,45%)	27 (18,12%)	4 (2,68%)	42 (28,19%)	6 (4,03%)	149
Всего	166	133	175	20	133	6	633

Как видно из данных представленной таблицы существенно реже брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) прямой кишки выполнялась у больных в группах с ХЛТ+СарОх (18,12%) и с ХЛТ+ОК (20,38%). Резекция прямой кишки (РПК) чаще выполнялась у пациентов в хирургической группе (36,40%). Данное обстоятельство обусловлено большей долей пациентов с расположением опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки. В группах неoadьювантного лечения существенно чаще РПК выполнялась в группе пациентов с ХЛТ+СарОх (29,53%). Брюшно-анальная резекция (БАР) прямой кишки чаще выполнялась у больных в группе с ХЛТ+ОК (35,67%). Комбинированные операции значительно реже выполнялись у пациентов из группы хирургического лечения (8,37%), что вероятней всего обусловлено устоявшимися подходами того периода времени. С развитием анестезиологии и хирургии, углубление ее специализации и насыщение операционных техникой привело, к усложнению и увеличению объемов операций, о чем свидетельствует количество комбинированных операций у пациентов в группах неoadьювантного лечения (27,27% - 29,94%). Трансанальная эндоскопическая операция (ТЭО) выполнена у 4,03% больных и только в исследуемой группе.

Успешность радикальной операции в значительной степени зависит от местной распространенности первичной опухоли, а после неoadьювантного лечения от остаточной опухоли. Целесообразным было представить данные

состояния краев резекции (R0 - негативный, R1 - позитивный) в изучаемых группах, с учетом микроскопического исследования послеоперационного препарата.

Частота выполнения R0 и R1 резекций у больных в исследуемой и контрольных группах лечения указана в таблице 55.

**Таблица 55** - Частота выполнения R0 и R1 резекций у больных в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	R1 (%)	R0 (%)	Количество больных
Хирургическая	27 (11,30%)	212 (88,70%)	239
ХЛТ	5 (5,68%)	83 (94,32%)	88
ХЛТ+ОК	12 (7,64%)	145 (92,36%)	157
ХЛТ+СарОх	2 (1,34%)	147 (98,66%)	149
Всего	46	587	633

Как видно из данных представленной таблицы, достоверно чаще R0 резекции выполнялись в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (98,66% против 88,70%, 94,32%, 92,36%;  $p=0,050$ ).

Частота выполнения R1 резекций в изучаемых группах составила: ХЛТ+СарОх – 1,34%, ХЛТ+ОК – 7,64%, ХЛТ – 5,68% и хирургическая группа – 11,3%.

Следовательно, высокий показатель R0 резекций в исследуемой группе (ХЛТ+СарОх) косвенно демонстрирует нам ее высокую эффективность в отношении уменьшения размеров и инвазии опухоли.

Частота выполнения R1 резекций у больных в исследуемой и контрольных группах лечения приведена в таблице 56.

**Таблица 56** - Частота выполнения R1 резекций у больных в исследуемой и контрольных группах лечения в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

Локализация опухоли	Хирургическое (%)	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	Кол-во больных
Нижнеампулярный отдел	15 (32,61%)	4 (8,70%)	9 (19,57%)	1 (2,17%)	29
Среднеампулярный отдел	11 (23,91%)	1 (2,17%)	1 (2,17%)	1 (2,17%)	14

Верхнеампулярный отдел	1 (2,17%)	0 (0,00%)	2 (4,35%)	0 (0,00%)	3
Всего	27	5	12	2	46

Как видно из данных представленной таблицы, во всех контрольных группах лечения существенно чаще позитивный край резекции был ассоциирован с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки в частотном интервале от 8,70% до 32,61% наблюдений. Отдельного внимания заслуживает группа больных хирургического лечения, где при среднеампулярной локализации опухоли частота позитивного края резекции составила 23,91%. В исследуемой группе R1 резекции выполнялись с одинаковой частотой, при локализации опухоли в ниже - и среднеампулярном отделах прямой кишки (2,17% и 2,17% соответственно).

### **3.6 Частота сфинктеро- и органосохраняющего лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки**

Сохранение естественного замыкательного аппарата прямой кишки является приоритетным направлением клинической онкопроктологии, что непосредственно отражается на социально-психической и семейной адаптации, а так же трудовой реабилитации пациентов. Для оценки возможности различных схем неoadьювантной терапии в улучшении условий выполнения радикальных сфинктеросохраняющих операций, проведен изолированный анализ больных с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки.

Виды радикальных операций у пациентов исследуемой и контрольных групп с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки даны в таблице 57.

**Таблица 57** - Виды радикальных операций у пациентов исследуемой и контрольных групп с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки

Группы лечения	РПК (%)	БАР (%)	БПЭ (%)	ОГ (%)	ТЭО (%)	Кол-во больных
Хирургическая	1 (0,93%)	29 (26,85%)	78 (72,22%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	108
ХЛТ	3 (6,67%)	6 (13,33%)	35 (77,78%)	1 (2,22%)	0 (0,00%)	45
ХЛТ+ОК	2 (2,60%)	38 (49,35%)	35 (45,45%)	2 (2,60%)	0 (0,00%)	77
ХЛТ+СарОх	16 (19,51%)	21 (25,61%)	40 (48,78%)	1 (1,22%)	4 (4,88%)	82
Всего	22	94	188	4	4	312

Преобладающим видом радикального хирургического вмешательства в группах хирургического и неoadьювантного лечения с ХЛТ являлась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, которая выполнена у 72,22% и 77,78% пациентов соответственно. Сфинктеросохраняющие операции у больных с ХЛТ и в группе хирургического лечения в объеме РПК выполнены у 0,93% и 6,67% больных соответственно, а БАР у 26,85% и 13,33% пациентов соответственно.

В группе с ХЛТ+ОК, доля пациентов с БПЭ прямой кишки составила 45,45%. Сфинктеросохраняющие операции в объеме БАР прямой кишки выполнена у 49,35% пациентов, а РПК у 2,60% пациентов.

В группе с ХЛТ+СарОх доля БПЭ прямой кишки составила 48,78%. Сфинктеросохраняющие операции в объеме РПК произведены у 19,51% больных, БАР прямой кишки выполнена у 25,61% пациентов, а трансанальная эндоскопическая операция (ТЭО) у 4,88% пациентов.

Проведенный сравнительный анализ определил, что достоверно чаще в исследуемой группе выполнялась РПК (19,51% против 0,93% - 6,67%;  $p < 0,001$ ) и ТЭО (4,88% против 0%;  $p = 0,020$ ), характеризующиеся наиболее выгодными функциональными результатами. БАР прямой кишки значительно чаще выполнялась в группе с ХЛТ+ОК ( $p < 0,001$ ).

Частота радикальных сфинктеросохраняющих операций у больных в исследуемой и контрольных группах с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки представлена в таблице 58.

**Таблица 58** - Частота радикальных сфинктеросохраняющих операций у больных в исследуемой и контрольных группах с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки

Группы лечения	Количество больных	Сфинктеросохраняющие операции (%)
Хирургическая	108	30 (27,78%)
ХЛТ	45	10 (22,22%)
ХЛТ+ОК	77	42 (54,55%)
ХЛТ+СарОх	82	42 (51,22%)
Всего	312	124

При анализе представленной таблицы определено, что достоверно чаще радикальные сфинктеросохраняющие операции у больных местнораспространенным раком прямой кишки с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе выполнялись при использовании двух неoadьювантных протоколов - ХЛТ+ОК (у 54,55% больных) и ХЛТ+СарОх (у 51,22% больных) по сравнению с хирургической группой (27,78%;  $p < 0,001$ ) и группой ХЛТ (22,22%;  $p = 0,001$ ). Достоверных различий между исследуемой группой и контрольной группой с применением ХЛТ+ОК не установлено ( $p = 0,674$ ).

Органосохраняющее лечение – современное направление в лечении пациентов, достигших полного клинического ответа, обусловленное развитием современных лечебных технологий. Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с полным клиническим ответом подразумевает активный мониторинг с осуществлением инструментального и клинического контроля, в условиях рефересных центров при наличии опытной мультидисциплинарной команды врачей, имеющих клинический опыт оценки эффективности лечения.

Частота органосохраняющего лечения у больных в исследуемой и контрольных группах с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки представлена в таблице 59.

**Таблица 59** - Частота органосохраняющего лечения у пациентов исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки

Группы лечения	Количество больных	Органосохраняющее лечение (%)
ХЛТ	49	0 (0,00%)
ХЛТ+ОК	87	1 (1,15%)
ХЛТ+СарОх	97	14 (14,43%)
Всего	233	15

Как видно из данных представленной таблицы, особого внимания заслуживают две группы больных - с ХЛТ+СарОх, где частота сохранения прямой кишки составила 14,43% наблюдений и с ХЛТ+ОК, где частота сохранения прямой кишки составила 1,15% наблюдений. При этом, различия между этими группами носят достоверный характер ( $p < 0,001$ ). В группе с ХЛТ пациентов, подвергшихся органосохраняющему лечению, не было.

### **3.7 Осложнения хирургического лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах**

Оперативные вмешательства у больных местнораспространенным раком прямой кишки считаются обширными и травматичными, что сопряжено с повышенным риском развития осложнений, которые можно разделить на интраоперационные и послеоперационные.

Частота осложнений хирургического лечения у больных в исследуемой и контрольных группах лечения представлена в таблице 60.

**Таблица 60** - Частота осложнений хирургического лечения у больных в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	Есть (%)	Нет (%)	Количество больных
Хирургическая	93 (38,91%)	146 (61,09%)	239
ХЛТ	27 (30,68%)	61 (69,32%)	88
ХЛТ+ОК	42 (26,75%)	115 (73,25%)	157
ХЛТ+СарОх	33 (22,15%)	116 (77,85%)	149
Всего	195	438	633

Представленные данные демонстрируют динамичное снижение частоты хирургических осложнений у больных местнораспространенным раком прямой кишки с 38,91% до 22,15% наблюдений от контрольной хирургической группы к исследуемой группе. При сравнительном анализе определены достоверные различия между группой хирургического лечения по сравнению с группами - с ХЛТ+СарОх (38,91% против 22,15%;  $p=0,006$ ) и с ХЛТ+ОК (38,91% против 26,75%;  $p=0,012$ ). Объяснением снижения осложнений могут быть изменения в терапевтических, анестезиологических и прежде всего хирургических технологиях, произошедших с момента формирования контрольной хирургической группы.

Частота интраоперационных осложнений у больных в исследуемой и контрольных группах лечения показана в таблице 61.

**Таблица 61** - Частота интраоперационных осложнений у больных в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	Есть (%)	Нет (%)	Количество больных
Хирургическая	15 (6,28%)	224 (93,72%)	239
ХЛТ	5 (5,68%)	83 (94,32%)	88
ХЛТ+ОК	6 (3,82%)	151 (96,18%)	157
ХЛТ+СарОх	4 (2,68%)	145 (97,32%)	149
Всего	30	603	633

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 30 (4,74%) больных, из них в хирургической группе - у 15 (6,28%), с ХЛТ - у 5 (5,68%), с ХЛТ+ОК - у 6 (3,82%) и с ХЛТ+СарОх - у 4 (2,68%) пациентов. При сравнительном анализе получены достоверные различия между исследуемой и хирургической группой лечения (2,68% против 6,28% соответственно;  $p=0,04$ ).

Наиболее частые осложнения у больных в хирургической группе - перфорация опухоли - у 10 (4,18%) и кровотечение - у 5 (2,09%) пациентов. У больных в группе с ХЛТ – ранение мочевого пузыря - у 3 (3,41%) пациентов, кровотечение и ранение уретры по 1 больному (1,14%). У больных в группе с ХЛТ+ОК – перфорация опухоли и ранение мочеточника по 2 пациента (1,27%) и по 1 больному (0,64%) кровотечение и ранение уретры. У больных в исследуемой

группе - кровотечение, ранение мочеточника, уретры и мочевого пузыря составили по 1 пациенту (0,67%). Все осложнения, возникшие во время операции, были своевременно ликвидированы.

Послеоперационные осложнения, развивающиеся в течение первых 30 суток с момента операции, являются наиболее частыми. В исследовании послеоперационные осложнения зарегистрированы у 173 (27,33%) пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки (Таблица 62).

**Таблица 62** - Частота послеоперационных осложнений у больных в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	Есть (%)	Нет (%)	Количество больных
Хирургическая	82 (34,31%)	157 (65,69%)	239
ХЛТ	23 (26,14%)	65 (73,86%)	88
ХЛТ+ОК	38 (24,20%)	119 (75,80%)	157
ХЛТ+СарОх	30 (20,13%)	119 (79,87%)	149
Всего	173	460	633

Анализ данных продемонстрировал, что достоверно чаще послеоперационные осложнения развивались у пациентов хирургической группы (34,31% наблюдений) по сравнению с контрольной группой с ХЛТ+ОК (24,20%;  $p=0,032$ ) и исследуемой группой (20,13%;  $p=0,009$ ). Данные различия можно объяснить усовершенствованием подходов к периоперационному ведению пациентов. Достоверных различий между исследуемой группой и контрольными группами неoadьювантного лечения не определено (20,13% против 26,14% и 24,20% соответственно;  $p=0,521$ ).

Для установления различий по частоте послеоперационных осложнений у больных местнораспространенным раком прямой кишки в лечебных подгруппах исследуемой группы проведен селективный анализ результатов лечения этих подгрупп.

Частота послеоперационных осложнений у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы представлена в таблице 63.

**Таблица 63** - Частота послеоперационных осложнений у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы

Лечебные подгруппы	Есть (%)	Нет (%)	Количество больных
Консолидирующая ХТ	8 (14,81%)	46 (85,19%)	54
«Сэндвич» лечение	22 (23,16%)	73 (76,84%)	95
Всего	30	119	149

Анализ представленной таблицы свидетельствует об отсутствии достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений между лечебными подгруппами исследуемой группы (14,81% против 23,16%;  $p=0,213$ ).

Детальный анализ послеоперационных осложнений согласно классификации по системе Clavien-Dindo у больных исследуемой и контрольных групп лечения представлен в таблице 64.

**Таблица 64** - Характеристика послеоперационных осложнений у больных в исследуемой и контрольных группах лечения по классификации Clavien-Dindo

Послеоперационные осложнения кл. Clavien-Dindo	Группы лечения				Кол-во больных
	Хирургическая (%)	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СapOx (%)	
0	157 (65,69%)	65 (73,86%)	119 (75,80%)	119 (79,87%)	460
I	26 (10,88%)	9 (10,23%)	7 (4,46%)	10 (6,71%)	52
II	30 (12,55%)	10 (11,36%)	12 (7,64%)	15 (10,07%)	67
IIIa	3 (1,26%)	2 (2,27%)	5 (3,18%)	0 (0,00%)	10
IIIb	15 (6,28%)	1 (1,14%)	8 (5,10%)	2 (1,34%)	26
IVa	2 (0,84%)	0 (0,00%)	2 (1,27%)	3 (2,01%)	7
IVb	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (1,27%)	0 (0,00%)	2
V	6 (2,51%)	1 (1,14%)	2 (1,27%)	0 (0,00%)	9
Всего	239	88	157	149	633

Послеоперационные осложнения в группах лечения распределились следующим образом:

а) I степень - 52 (8,21%) больных, из них: 26 (10,88%) пациентов из группы хирургического лечения (у 24 развилась атония мочевого пузыря и у 2 - цистит); из группы с ХЛТ у 9 (10,23%) пациентов диагностирована атония мочевого пузыря; 7 (4,46%) пациентов из группы с ХЛТ+ОК (у 5 развилась атония мочевого пузыря и у 2 – цистит); в исследуемой группе у 10 (6,71%) пациентов

развилась атония мочевого пузыря. Всем больным проведен курс лекарственной терапии и/или электромиостимуляция мочевого пузыря с положительным эффектом;

б) II степень - 67 (10,58%) пациентов, из них: 30 (12,55%) пациентов составили группу хирургического лечения (у 19 диагностирована несостоятельность межкишечного анастомоза, у 2 - несостоятельность культи прямой кишки после операции Гартмана, у 1 - нагноение лапаротомной раны, у 7 - нагноение промежностной раны, у 1 больного развилась пневмония); группу с ХЛТ вошло 10 (11,36%) пациентов (у 6 больных развилась несостоятельность межкишечного анастомоза, у 1 больного диагностирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей, купированный приемом антикоагулянтной терапией, у 3 больных развилось нагноение раны промежности); в группе с ХЛТ+ОК было 12 (7,64%) пациентов (у 1 больного зарегистрирована несостоятельность межкишечного анастомоза, у 1 - кровотечение из зоны анастомоза, купированное приемом гемостатических лекарственных препаратов, у 9 - пациентов, нагноение раны промежности и у 1 - тромбоз глубоких вен нижних конечностей); в группе с ХЛТ+СарОх было 15 (10,07%) больных (у 5 - несостоятельность межкишечного анастомоза, у 2 - развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 2 - нагноение лапаротомной раны, у 4 - нагноение промежностной раны и у 2 - пациентов развилась пневмония). Все гнойные осложнения в лечебных группах удалось купировать консервативно, путем длительного использования антибактериальной терапии и ежедневных перевязок и санацией, не прибегая к хирургическому вмешательству;

с) IIIa степень - 10 (1,58%) пациентов, из них: 3 (1,26%) больных из группы хирургического лечения (у 2 - развилось кровотечение из промежностной раны и у 1 - параколостомический абсцесс). Все осложнения этой группы потребовали хирургического вмешательства без проведения общей анестезии; в группе с ХЛТ было 2 (2,27%) больных (у 1 пациента развилось кровотечение из промежностной раны и у 1 диагностирован флотирующий тромб в глубоких венах нижней конечности, что потребовало установки кавафилтра и проведения

антикоагуляционной терапии); в группе с ХЛТ+ОК было 5 (3,18%) больных (у 1 пациента развилось кровотечение из промежностной раны, у 3 сформировалась гематома в промежностной ране, после БПЭ прямой кишки). Эти осложнения требовали хирургической санации без общей анестезии. У 1 больного этой группы диагностирован флотирующий тромб в глубоких венах нижней конечности, в связи с чем был установлен кавафилتر и проведена антикоагуляционная терапия. В исследуемой группе осложнения этой градации не регистрировались;

d) IIIb степень - 26 (4,11%) пациентов, из них: 15 (6,28%) пациентов было в группе хирургического лечения (у 11 больных развилась несостоятельность межкишечного анастомоза, у 2 - эвентерация лапаротомной раны и у 1 больного параколостомический абсцесс); в группе с ХЛТ у 1 (1,14%) пациента была диагностирована несостоятельность межкишечного анастомоза; в группе с ХЛТ+ОК было 8 (5,10%) больных (у 1 пациента развилась эвентерация лапаротомной раны, у 4 - несостоятельность межкишечного анастомоза и у 3 - кровотечение из промежностной раны); в группе с ХЛТ+СарОх было 2 (1,34%) пациента (у 1 развилась несостоятельность межкишечного анастомоза и у 1 - кровотечение из промежностной раны после БПЭ прямой кишки). Для купирования развившихся осложнений, всем больным потребовалось выполнение экстренного оперативного вмешательства под общей анестезией;

e) IVa степень - 7 (1,11%) пациентов, из них: 2 (0,84%) больных из группы хирургического лечения (у 1 пациента развилась несостоятельность межкишечного анастомоза и у 1 - некроз колостомы); в группе с ХЛТ осложнений данной категории не было; в группе с ХЛТ+ОК было 2 (1,27%) пациента (у 1 развилась кишечная непроходимость и у 1 - острый инфаркт миокарда); в группе с ХЛТ+СарОх у всех 3 (2,01%) пациентов развилась кишечная непроходимость. Все развившиеся осложнения были купированы хирургическим вмешательством под общей анестезией и потребовали интенсивного лечения в отделении реанимации;

f) IVb степень - 2 (0,32%) пациента и только из группы с ХЛТ+ОК. Все осложнения сопровождались развитием полиорганной недостаточности: у 1 пациента в результате несостоятельности межкишечного анастомоза и у 1 пациента после плановой экстирпации прямой кишки. Развившиеся осложнения были купированы, и пациенты выписаны из стационара по наблюдению врача по месту жительства.

Осложнения у больных, приведшие к летальному исходу, что соответствует V степени классификации, представлены в таблице № 65.

**Таблица 65** - Частота послеоперационной летальности в исследуемой и контрольных группах лечения

Группы лечения	Количество больных	Послеоперационная летальность (%)
Хирургическая	239	6 (2,51%)
ХЛТ	88	1 (1,14%)
ХЛТ+ОК	157	2 (1,27%)
ХЛТ+СapOx	149	0 (0,00%)
Всего	633	9

В исследовании послеоперационный летальный исход зарегистрирован у 9 (1,42%) из 633 больных. В группе хирургического лечения умерло 6 (2,51%) пациентов, в группе с ХЛТ умер 1 (1,14%) пациент и в группе с ХЛТ+ОК 2 (1,27%) больных. В исследуемой группе послеоперационных летальных исходов зарегистрировано не было. При проведении сравнительного анализа определены достоверные различия между больными хирургической группы и группы с ХЛТ+СapOx ( $p=0,051$ ). К эффективному инструменту снижения частоты послеоперационной летальности можно отнести индивидуализацию ведения больных в пред - и послеоперационных периодах, внедрение современных видов обезболивания и противовоспалительной терапии.

Характеристика несостоятельности швов межкишечного анастомоза, после резекции прямой кишки, заслуживает отдельного внимания, поскольку считается специфичным и тяжелым послеоперационным осложнением. Для установления различий в частоте несостоятельности анастомоза проведен изолированный анализ исследуемой и контрольных групп (таблица 66).

**Таблица 66** - Частота несостоятельности швов межкишечного анастомоза у больных в исследуемой и контрольных группах лечения

Вид послеоперационного осложнения	Группы лечения				Кол-во больных (%)
	Хирургическая (%)	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+СарОх (%)	
Несостоятельность анастомоза	33 (13,81%)	7 (7,95%)	6 (3,82%)	6 (4,03%)	52 (8,21%)
Всего	239	88	157	149	633

Как видно из данных представленной таблицы, несостоятельность межкишечного анастомоза в исследовании зарегистрирована у 52 (8,21%) из 633 пациентов. В группе хирургического лечения данный вид осложнения развился у 33 (13,81%) больных, в контрольных группах неoadьювантного лечения: с ХЛТ - у 7 (7,95%) и с ХЛТ+ОК - у 6 (3,82%), в исследуемой группе (ХЛТ+СарОх) - у 6 (4,03%) пациентов. При системном анализе определены достоверные различия между группой хирургического лечения в сравнении с исследуемой и контрольной группой с ХЛТ+ОК (13,81% против 4,03% и 3,82%;  $p=0,001$ ). Снижение частоты несостоятельности межкишечного анастомоза обусловлено усовершенствованием технологических и хирургических методик лечения, произошедших с момента формирования контрольной хирургической группы лечения.

Таким образом, интегрированные в неoadьювантную химиолучевую программу лечения дополнительные циклы химиотерапии не увеличивали частоту послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность и не являлись основополагающей причиной развития несостоятельности межкишечного анастомоза.

## ГЛАВА 4. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании было изучено 653 историй болезней пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. После химиолучевой терапии 4 (0,61%) пациента выбыли из исследования по разным причинам. Таким образом, для объективного изучения отдаленных результатов лечения соответствует 649 (99,39%) больных. Группу хирургического лечения составили 239 (36,6%) пациентов, с ХЛТ - 88 (13,5%) больных, с ХЛТ+ОК - 158 (24,2%) больных и исследуемую группу (ХЛТ+СарОх) - 164 (25,1%) пациента.

### 4.1 Частота локорегионарных рецидивов у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения

Одним из наиболее важных отдаленных показателей лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки является частота локорегионарных рецидивов. Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 88 (13,56%) из 649 пациентов. После сфинктеросохраняющего лечения рецидивы развились у 52 (8,01%) пациентов, из них у 22 (42,31%) больных рецидивная опухоль определялась внутри просвета кишки и у 30 (57,69%) пациентов внекишечно. После выполненной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки рецидивы, которые располагались в проекции удаленной прямой кишки, зарегистрированы у 36 (5,55%) пациентов.

Частота рецидивов рака прямой кишки у больных исследуемой и контрольных групп лечения представлена в таблице 67.

**Таблица 67** - Частота рецидивов рака прямой кишки у 649 больных исследуемой и контрольных групп лечения

Группы лечения	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Рецидивы
Хирургическая	77,5	239	54 (22,59%)
ХЛТ	61,7	88	10 (11,36%)
ХЛТ+ОК	71,5	158	17 (10,76%)
ХЛТ+СарОх	58,7	164	7 (4,27%)
Всего		649	88

Как видно из представленной таблицы, в течение пяти лет наблюдения, достоверно реже рецидивы развивались у больных в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (4,27% против 22,59%, 11,36% и 10,76% соответственно;  $p=0,023$ ). Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах лечения показал, что достоверно чаще рецидивы регистрировались у больных после хирургического лечения по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (22,59% против 11,36% и 10,76% соответственно;  $p=0,032$ ).

Из 649 пациентов, включенных в анализ, 16 пациентов с полным клиническим ответом после неoadъювантной терапии воздержались от проведения хирургического лечения. Из них у 1 (6,25%) больного после 9 месяцев наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли. В связи с чем была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При сроке наблюдения 48 месяцев дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса у этого больного не зарегистрировано. Другие 15 пациентов находятся под наблюдением с регулярными контрольными осмотрами в нашем центре. При медиане наблюдения 36,5 месяцев локального прогрессирования опухолевого процесса не определено.

Частота рецидивов у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы представлена в таблице 68.

**Таблица 68** - Частота рецидивов у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы

Лечебные подгруппы	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Рецидивы
Консолидирующая ХТ	61,1	105	5 (4,76%)
«Сэндвич» лечение	52,5	59	2 (3,39%)
Всего		164	7

Данные, представленные в таблице, демонстрируют, отсутствие достоверных различий в частоте рецидивов между лечебными подгруппами исследуемой группы (4,76% против 3,39%;  $p=0,676$ ), что свидетельствует об идентичной эффективности консолидирующей химиотерапии и «сэндвич» лечения в отношении профилактики местного рецидивирования.

Для определения факторов, влияющих на развитие местного рецидива, у больных с местнораспространенным раком прямой кишки проведен однофакторный анализ в изучаемых группах (таблица 69).

**Таблица 69** - Факторы риска развития рецидива у больных изучаемых групп (однофакторный анализ)

Факторы		p	ОР	ДИ (95,00%)
Пол	муж жен	0,094	0,01	0,01-0,05
Возраст	20-59 60-89	0,081	0,03	0,02-0,11
Опухолевый маркер РЭА	норма повышен	0,095	0,02	0,01-0,06
Опухолевый маркер СА199	норма повышен	0,243	0,02	0,06-0,15
Вид операции	Сф.сохр. БПЭ Комбинир.	0,451	0,01	0,01-0,04
Локализация опухоли в прямой кишке	н/а с/а – в/а	0,611	0,12	0,16-0,28
Глубина инвазии опухоли (Т)	T3(MRF+) T4	0,172	0,01	0,01-0,05
Регионарные лимфатические узлы (N)	N+ N0	0,001	0,01	0,02-0,07
Экстрамуральная венозная инвазия	EMVI + EMVI -	0,278	0,01	0,01-0,04
Статус краев резекции	R1 R0	<0,001	0,03	0,13-0,23
Степень дифференцировки аденокарциномы	н/д у/д – в/д	<0,001	0,02	0,07-0,16
Степень лечебного патоморфоза в опухоли	1-2 ст. 3-4 ст.	<0,001	0,01	0,03-0,08

Проведенный однофакторный анализ показал, что к основным факторам риска развития рецидива у больных изучаемых групп относятся:

- a) статус краев резекции ( $p < 0,001$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,02-0,07);
- b) регионарные лимфатические узлы ( $p = 0,001$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,02-0,07);
- c) степень дифференцировки аденокарциномы ( $p < 0,001$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,02-0,07);
- d) степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли (для групп неoadьювантного лечения) ( $p < 0,001$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,03-0,08).

Для комплексной оценки эффективности лечения в исследуемой и контрольных группах больных проведен анализ зависимости частоты рецидивов от указанных факторов риска.

Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах, в зависимости от статуса краев резекции показана в таблице 70.

**Таблица 70** - Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от статуса краев резекции

Группы лечения	Статус краев резекции	Количество больных	Рецидивы
Хирургическая	R1	27	13 (48,15%)
	R0	212	41(19,34%)
ХЛТ	R1	5	2 (40,00%)
	R0	83	8 (9,64%)
ХЛТ+ОК	R1	12	6 (50,00%)
	R0	145	11 (7,59%)
ХЛТ+СapOx	R1	2	1 (50,00%)
	R0	147	6 (4,08%)
Всего		633	88

Как видно из представленных данных, при негативных краях резекции (R0) частота рецидивов у больных в группе хирургического лечения составила 19,34%, в группе с ХЛТ у 9,64% пациентов, с ХЛТ+ОК у 7,59% и с ХЛТ+СapOx у 4,08% больных. Сравнительный анализ определил, что достоверные различия определяются между больными в группах хирургического лечения и ХЛТ+СapOx (4,08% против 19,34%;  $p=0,001$ ). Несмотря на существенные различия по частоте рецидивов между исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения - ХЛТ на 5,5% (4,08% против 9,64%;  $p=0,063$ ) и на 3,5% с ХЛТ+ОК (4,08% против 7,59%;  $p=0,1$ ) достоверных различий не определено.

При позитивных краях резекции (R1) местный рецидив развивался в частотном интервале от 40% до 50% во всех изучаемых группах лечения, что достоверно выше, чем при негативных краях резекции ( $p=0,002$ ). Следовательно, позитивный край резекции является самостоятельным независимым фактором достоверно увеличивающим риск развития рецидива.

Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов представлена в таблице 71.

**Таблица 71** - Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов

Группы лечения	Регионарные лимфатические узлы	Количество больных	Рецидивы
Хирургическая	N0	113	19 (16,81%)
	N+	126	35 (27,78%)
ХЛТ	N0	44	3 (6,82%)
	N+	44	7 (15,91%)
ХЛТ+ОК	N0	83	5 (6,02%)
	N+	75	12 (16,00%)
ХЛТ+СарОх	N0	77	2 (2,60%)
	N+	87	5 (5,75%)
Всего		649	88

У пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах достоверно реже местный рецидив регистрировался в исследуемой группе (ХЛТ+СарОх) по сравнению с контрольными группами лечения (5,75% против 15,91% - 27,78%;  $p=0,054$ ). При сравнительном анализе контрольных групп лечения достоверно реже рецидивы регистрировались при лечении с применением ХЛТ и ХЛТ+ОК, по сравнению с хирургической группой (15,91% и 16% против 27,78%;  $p=0,051$ ).

При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах достоверно реже рецидивы развивались в группе с ХЛТ+СарОх и контрольных группах неoadьювантного лечения по сравнению с больными в хирургической группе (2,6% - 6,82% против 16,81%;  $p=0,036$ ). При сравнительном анализе исследуемой группы и контрольных групп с применением неoadьювантного лечения достоверных различий не определено (2,6% против 6,82% и 6,02%;  $p=0,484$ ).

Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы представлена в таблице 72.

**Таблица 72** - Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы

Группы лечения	Степень дифференцировки аденокарциномы	Количество больных	Рецидивы
Хирургическая	низкодифференцированная	48	20 (41,67%)
	умеренно- и высокодифференцированная	191	34 (17,80%)
ХЛТ	низкодифференцированная	17	3 (17,65%)
	умеренно- и высокодифференцированная	71	7 (9,86%)
ХЛТ+ОК	низкодифференцированная	35	8 (22,86%)

	умеренно- и высокодифференцированная	123	9 (7,32%)
ХЛТ+СарОх	низкодифференцированная	29	3 (10,34%)
	умеренно- и высокодифференцированная	135	4 (2,96%)
Всего		649	88

Как видно из представленных данных, при низкой степени дифференцировки аденокарциномы, в группе пациентов с ХЛТ+СарОх частота рецидивов составила 10,34%, что на 7% ниже, чем в группе с ХЛТ (17,65%); на 12% ниже, чем в группе с ХЛТ+ОК (22,86%) и в 4 раза меньше, чем в группе хирургического лечения (41,67%). Однако, проведенный сравнительный анализ показал, что статистически значимые различия определяются только между пациентами исследуемой и хирургической группами лечения (10,34% против 41,67%;  $p=0,003$ ). При сравнительном анализе контрольных групп лечения достоверно реже метастазы развивались в группах с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с группой хирургического лечения (17,65% и 22,86% против 41,67%;  $p=0,031$ ).

При умеренно- и высокодифференцированных аденокарциномах частота рецидивов у пациентов в группе с ХЛТ+СарОх составила 2,96%, что достоверно ниже чем в хирургической группе (17,80%;  $p<0,001$ ) и в группе с ХЛТ (9,86%;  $p=0,036$ ). При анализе контрольных групп лечения достоверно чаще рецидивы регистрировались в хирургической группе (9,86% и 7,32% против 17,8%;  $p=0,018$ ).

Частота рецидивов в группах неoadьювантного лечения в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли показана в таблице 73.

**Таблица 73** - Частота рецидивов в группах неoadьювантного лечения в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли

Группы лечения	Лечебный патоморфоз в опухоли	Рецидивы	Количество больных
ХЛТ	1-2 степени	10(16,13%)	62
	3-4 степени	0 (0%)	26

ХЛТ+ОК	1-2 степени	14 (17,07%)	82
	3-4 степени	3 (3,95%)	76
ХЛТ+СарОх	1-2 степени	5 (7,25%)	69
	3-4 степени	2 (2,11%)	95
Всего		34	410

Как видно из представленной таблицы, у больных в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения при 3-4 степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли частота рецидивов составила частотный интервал от 0% до 3,95%, что достоверно ниже по сравнению с больными 1-2 степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли, где частотный интервал рецидивов составил от 7,25% до 17,07% ( $p < 0,001$ ).

Для определения негативных факторов влияющих на частоту местных рецидивов проведен многофакторный анализ у больных исследуемой и контрольных групп лечения. Для объективности результата статус краев резекции был исключен из анализа.

Факторы риска развития рецидива у больных изучаемых групп представлены в таблице 74.

**Таблица 74** - Факторы риска развития рецидива у больных изучаемых групп (многофакторный анализ)

Факторы		p	ОР	ДИ (95,00%)
Регионарные лимфатические узлы	N+ N0	0,001	0,01	0,03-0,12
Степень дифференцировки аденокарциномы	н/д у/д – в/д	0,033	0,03	0,01-0,11

Результат проведенного многофакторного анализа показал, что определяющим негативным влиянием на развитие рецидивов у больных местнораспространенным раком прямой кишки обладают два признака: наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,001$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,03-0,12) и низкая степень дифференцировки аденокарциномы ( $p=0,033$ ; ОР=0,03, 95% ДИ 0,01-0,11).

Таким образом, применение схемы с ХЛТ+СарОх в неoadьювантном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки с негативными факторами прогноза позволяет значительно снизить частоту локорегионарного рецидивирования в этой группе.

#### **4.2 Влияние вида операции при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки на частоту местных рецидивов у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения**

Несмотря на отсутствие прогностического влияния вида операции и локализации опухоли на риск развития рецидива, нам показалось целесообразным провести анализ частоты рецидивов у пациентов изучаемых групп после сфинктеросохраняющих операций с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки.

Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах у пациентов после сфинктеросохраняющих операций с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки представлена в таблице 75.

**Таблица 75** - Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах у пациентов после сфинктеросохраняющих операций с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки

Группы лечения	Количество больных	Рецидивы
Хирургическая	32	13 (40,63%)
ХЛТ	10	1 (10,00%)
ХЛТ+ОК	50	6 (12,00%)
ХЛТ+СарОх	43	2 (4,65%)
Всего	135	22

Анализ представленных данных показал, что в группе хирургического лечения рецидивы развились у 40,63% больных. У пациентов исследуемой группы частота рецидивов составила 4,65%, а в контрольных группах неoadьювантного лечения с ХЛТ - у 10% больных, с ХЛТ+ОК - у 12% больных. Однако достоверные различия определены лишь между исследуемой и

хирургической группами лечения (4,65% против 40,63%;  $p=0,002$ ). Несмотря на сокращение частоты рецидивов в исследуемой группе в 2 раза, достоверных различий с контрольными группами неoadьювантного лечения не определено (4,65% против 10% и 12%;  $p=0,090$ ).

Не менее важным, по нашему мнению, было провести анализ частоты рецидивов в группе пациентов, которым были выполнены комбинированные операции.

Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах у пациентов после комбинированных операций представлена в таблице 76.

**Таблица 76** - Частота рецидивов в исследуемой и контрольных группах у пациентов после комбинированных операций

Группы лечения	Количество больных	Рецидив
Хирургическая	19	6 (31,58%)
ХЛТ	23	5 (21,74%)
ХЛТ+ОК	45	5 (11,11%)
ХЛТ+СарОх	42	3 (7,14%)
Всего	129	19

Как видно из представленных данных, достоверно чаще рецидивы регистрировались в хирургической группе лечения по сравнению с пациентами исследуемой группы (31,58% против 7,14%;  $p=0,013$ ). Несмотря на преимущество по частоте местных рецидивов в исследуемой группе на 4% по сравнению с группой с ХЛТ+ОК и на 14,5% с группой с ХЛТ, достоверных различий между больными исследуемой группы и контрольными группами неoadьювантного лечения не определено (7,14% против 11,11% и 21,74%;  $p=0,062$ ).

Таким образом, у больных с местнораспространенным раком прямой кишки, благоприятные условия для выполнения сфинктеросохраняющих и комбинированных операций создает схема неoadьювантного лечения с ХЛТ+СарОх.

#### **4.3 Частота местных рецидивов в зависимости от тактики лечения**

С современных позиций лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки адьювантная химиотерапия является основой лечебной тактики.

Для объективной оценки примененной тактики лечения проведен анализ зависимости влияния адъювантной химиотерапии и количества курсов неоадъювантной химиотерапии на частоту развития местных рецидивов.

Частота местных рецидивов в зависимости от примененной тактики лечения показана в таблице 77.

**Таблица 77** - Частота местных рецидивов у 649 больных в зависимости от тактики лечения

Лечебная тактика	Количество больных	Рецидивы
Хирургическое лечение	150	36 (24,16%)
Хирургическое лечение+ АХТ	90	18 (20,00%)
ХЛТ	46	6 (13,04%)
ХЛТ+ АХТ	42	4 (9,52%)
ХЛТ+ ОК	97	11 (11,34%)
ХЛТ+ ОК+АХТ	61	6 (9,84%)
ХЛТ+ нХТ (2 курса)	36	2 (11,11%)
ХЛТ+ нХТ (2 курса) +АХТ	54	2 (3,70%)
ХЛТ+ нХТ (4 курса)	13	0 (0,00%)
ХЛТ+ нХТ (4 курса) +АХТ	17	0 (0,00%)
ХЛТ+ нХТ (6-8 курсов)	44	1 (2,27%)
Всего	649	88

Анализ результатов представленных данных показал, что у больных после хирургического лечения без АХТ рецидивы развились у 24,16% пациентов, а с АХТ на 4% ниже - у 20% больных ( $p=0,232$ ).

У пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК без АХТ рецидивы развились у 13,04% и 11,34% соответственно, что на 3,5% и 1,5% выше, чем у больных с ХЛТ и АХТ (9,52%;  $p=0,301$ ) и с ХЛТ+ОК и АХТ (9,84%;  $p=0,382$ ).

В исследуемой группе, при использовании в неоадъювантном периоде ХЛТ с нХТ (2 курса), рецидивы зарегистрированы у 11,11% пациентов, а у пациентов ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ - у 3,7%. Различия не достоверны ( $p=0,102$ ).

У пациентов с лечебными тактиками: ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ рецидивов к настоящему времени не зарегистрировано. У больных ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) рецидивы развились у 2,27%. Различия между этими группами не достоверны ( $p=0,156$ ).

Проведенный межгрупповой анализ показал, что достоверно реже рецидивы развивались у больных с лечебными тактиками ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) по сравнению с ХЛТ, с ХЛТ+ОК и хирургическим лечением (0% и 2,27% против 24,16%, 13,04% и 11,34%;  $p=0,011$ ).

При анализе пациентов, которым проводилось адъювантное лечение, достоверно реже рецидивы регистрировались у больных с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ по сравнению с хирургическим лечением и АХТ, ХЛТ и АХТ, ХЛТ+ОК и АХТ (0% против 20%, 9,52% и 9,84%;  $p=0,018$ ).

Факторный анализ исследуемой группы определил, что ни режим фракционирования дозы ( $p=0,231$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,01-0,04), ни режим химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) ( $p=0,135$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,01-0,05) не влияли на частоту развития местного рецидива. Единственным прогностическим негативным влиянием обладает один признак - два цикла неадъювантной химиотерапии ( $p=0,025$ , ОР=0,03, 95% ДИ 0,01-0,11).

#### **4.4 Частота отдаленных метастазов у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения**

Несмотря на постоянное совершенствование схем лечения, актуальной клинической проблемой является профилактика отдаленных метастазов у больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки. Основными органами-мишенями являются: печень, легкие, реже головной мозг, кости, брюшина и др.

В настоящем исследовании отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 189 (29,12%) из 649 больных. У 40 (21,16%) пациентов метастазы развились в сочетании с локорегионарным рецидивом.

Из 189 пациентов основной процент составили метастазы в печень - 107 (56,61%), легкие 41 (21,69%), а также симультанное поражение печени и легких, которое встречалось у 8 (4,23%) больных. В другие органы (головной мозг, кости, надпочечник, брюшина, парааортальные, паховые лимфатические узлы и т.д.)

метастазы встречались в меньшем количестве наблюдений. Все метастазы возникли при медиане прослеженности 20,9 месяцев (от 4 до 46 месяцев).

Частота метастазов в исследуемой и контрольных группах больных представлена в таблице 78.

**Таблица 78** - Частота метастазов в исследуемой и контрольных группах больных

Группы лечения	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Метастазы
Хирургическая	77,5	239	89 (37,24%)
ХЛТ	61,7	88	28 (31,82%)
ХЛТ+ОК	71,5	158	42 (26,58%)
ХЛТ+СарОх	58,7	164	30 (18,29%)
Всего		649	189

Как видно из данных представленной таблицы, метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе с ХЛТ+СарОх (18,29%) по сравнению с хирургической группой (37,24%;  $p < 0,001$ ), группой с ХЛТ (31,82%;  $p = 0,015$ ) и с ХЛТ+ОК (26,58%;  $p = 0,037$ ). При сравнительном анализе контрольных групп лечения достоверно чаще метастазы развивались у пациентов в хирургической группе по сравнению с группой ХЛТ+ОК (37,24% против 26,58%;  $p = 0,012$ ). Достоверных различий между пациентами в группе с ХЛТ и хирургической группы не определено (37,24% против 31,82%;  $p = 0,178$ ). Проведенный сравнительный анализ пациентов в контрольных группах неoadьювантного лечения не определил достоверных различий (31,82% против 26,58%;  $p = 0,382$ ).

Из 649 пациентов, включенных в анализ, 16 пациентов, достигших полного клинического ответа в опухоли, после неoadьювантной терапии воздержались от проведения хирургического лечения. Из них у 1 (6,25%) больного в исследуемой группе на сроке наблюдения 15 месяцев был диагностирован солитарный метастаз в легкое, при этом локального роста первичной опухоли установлено не было. Этому больному была выполнена торакоскопическая резекция легкого. При сроке наблюдения за этим пациентом в течение 35 месяцев дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается.

Частота метастазов у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы показана в таблице 79.

**Таблица 79** - Частота метастазов у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы

Лечебные подгруппы	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Метастазы
Консолидирующая ХТ	61,1	105	20 (19,05%)
«Сэндвич» лечение	52,5	59	10 (16,95%)
Всего		164	30

Данные, представленные в таблице, демонстрируют, что достоверных различий между лечебными подгруппами исследуемой группы не установлено, что свидетельствует об идентичной эффективности используемых программ лечения (19,05% против 16,95%;  $p=0,456$ ).

Для определения факторов риска развития отдаленных метастазов у больных с местнораспространенным раком прямой кишки проведен однофакторный анализ в изучаемых группах.

Факторы риска развития отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах у пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки показаны в таблице 80.

**Таблица 80** - Факторы риска развития отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах у пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки (однофакторный анализ)

Факторы		p	ОР	ДИ (95,00%)
Пол	муж	0,886	0,02	0,02-0,04
	жен			
Возраст	20-59	0,333	0,03	0,03-0,10
	60-89			
Концентрация опухолевого маркера РЭА	норма повышена	0,057	0,03	0,01-0,10
Концентрация опухолевого маркера СА199	норма повышена	<b>&lt;0,001</b>	0,03	0,08-0,19
Локализация опухоли в прямой кишке	н/а с/а – в/а	0,506	0,02	0,02-0,04
Глубина инвазии опухоли (Т)	T3(MRF+) T4	<b>0,005</b>	0,02	0,02-0,09
Регионарные лимфатические узлы (N)	N+ N0	<b>&lt;0,001</b>	0,02	0,09-0,16

Экстрамуральная венозная инвазия	EMVI + EMVI -	<b>0,001</b>	0,02	0,04-0,13
R статус операции	R1 R0	0,074	0,04	0,01-0,13
Степень дифференцировки аденокарциномы	н/д у/д – в/д	<b>&lt;0,001</b>	0,02	0,09-0,18
Степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли	1-2 ст.	<b>0,001</b>	0,02	0,03-0,11

При проведении однофакторного анализа установлено, что к основным факторам, влияющим на возникновения отдаленных метастазов у больных местнораспространенным раком прямой кишки относятся:

а) концентрация опухолевого маркера СА199 ( $p < 0,001$ , ОР=0,03, 95% ДИ 0,08-0,19);

б) глубина инвазии опухоли ( $p = 0,005$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,02-0,09);

с) регионарные лимфатические узлы ( $p < 0,001$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,09-0,16);

д) степень дифференцировки аденокарциномы ( $p < 0,001$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,09-0,18);

е) экстрамуральная венозная инвазия сосудов параректальной клетчатки ( $p = 0,001$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,04-0,13);

ф) степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли (для групп неoadьювантного лечения) ( $p = 0,001$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,03-0,11).

Для определения эффективной схемы лечения проведен анализ частоты отдаленного метастазирования в исследуемой и контрольных группах больных в зависимости от факторов прогноза системного прогрессирования.

Частота отдаленных метастазов у больных исследуемой и контрольных групп в зависимости от концентрации опухолевого маркера СА 199 до начала лечения представлена в таблице 81.

**Таблица 81** - Частота отдаленных метастазов у 357 больных исследуемой и контрольных групп в зависимости от концентрации опухолевого маркера СА 199, до начала лечения

Группы лечения	Концентрация опухолевого маркера СА199	Количество больных	Метастазы
Хирургическая	норма	14	4 (28,57%)
	повышена	4	2 (50,00%)
ХЛТ	норма	56	12 (21,43%)
	повышена	18	10 (55,55%)
ХЛТ+ОК	норма	97	24 (24,74%)
	повышена	19	11 (57,89%)
ХЛТ+СарОх	норма	127	21 (16,54%)
	повышена	22	7 (31,82%)
Всего		357	91

Ввиду малого количества клинических наблюдений в группе хирургического лечения проведен анализ групп с применением неоадьювантной терапии. Как видно из представленных данных во всех изучаемых группах у больных с повышенной концентрацией маркера СА 199 частота метастазов значимо была выше, чем у больных с нормальными показателями маркера СА 199. В группе с ХЛТ частота метастазов у больных с нормальными показателями маркера составила 21,43%, а у пациентов с повышенной концентрацией маркера 55,55% ( $p=0,004$ ). В группе с ХЛТ+ОК у больных с нормальными показателями маркера метастазы развились у 24,74% пациентов, а с повышенной концентрацией у 57,89% пациентов ( $p=0,003$ ). В исследуемой группе у больных с нормальными показателями маркера метастазы зарегистрированы у 16,54% пациентов, а с повышенным уровнем у 31,82% пациентов ( $p=0,072$ ). Проведенный межгрупповой сравнительный анализ определил, что у больных с повышенной концентрацией маркера СА 199 до начала лечения схема с использованием ХЛТ+СарОх достоверно снижает риск развития отдаленных метастазов (31,82% против 55,55% и 57,89%;  $p=0,052$ ). Достоверных различий между исследуемой и контрольными группами лечения среди больных с нормальным уровнем маркера СА 199 не определено ( $p=0,067$ ).

Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов представлена в таблице 82.

**Таблица 82** - Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

Группы лечения	Регионарные лимфатические узлы	Количество больных	Метастазы
Хирургическая	N+	126	66 (52,38%)
	N0	113	23 (20,35%)
ХЛТ	N+	44	18 (40,91%)
	N0	44	10 (22,73%)
ХЛТ+ОК	N+	75	27 (36,00%)
	N0	83	15 (18,07%)
ХЛТ+СарОх	N+	87	25 (28,74%)
	N0	77	5 (6,49%)
Всего		649	189

Проведенный сравнительный анализ показал, что статистически значимые различия при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах наблюдаются у пациентов исследуемой и хирургической группы лечения (28,74% против 52,38%;  $p < 0,001$ ). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами с применением неoadьювантного лечения не установлено (28,74% против 40,91% и 36%;  $p = 0,123$ ). Однако, не смотря на отсутствие статистических различий, отмечено снижение частоты отдаленных метастазов в исследуемой группе на 12% по сравнению с ХЛТ и на 7% по сравнению с ХЛТ+ОК.

При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах отдаленные метастазы достоверно реже развивались у пациентов в группе лечения с ХЛТ+СарОх по сравнению с контрольными группами лечения (6,49% против 18,07% - 22,73%;  $p = 0,007$ ).

Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от наличия или отсутствия экстрамуральной венозной инвазии сосудов параректальной клетчатки показана в таблице 83.

**Таблица 83** - Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от наличия или отсутствия экстрамуральной венозной инвазии сосудов параректальной клетчатки (из числа исследованных пациентов)

Группы лечения	Экстрамуральная венозная инвазия	Количество больных	Метастазы
Хирургическая	EMVI+	9	4 (44,44%)
	EMVI-	8	0 (0,00%)
ХЛТ	EMVI+	54	19 (35,19%)
	EMVI-	15	3 (20,00%)
ХЛТ+ОК	EMVI+	30	11 (36,67%)
	EMVI-	37	3 (8,11%)
ХЛТ+СарОх	EMVI+	104	22 (21,15%)
	EMVI-	60	8 (13,33%)
Всего		317	70

Как видно из представленных данных, при наличии экстрамуральной венозной инвазии достоверно реже метастазы регистрировались в группе лечения с ХЛТ+СарОх по сравнению с больными в группах с ХЛТ (21,15% против 35,19%;  $p=0,033$ ) и с ХЛТ+ОК (21,15% против 36,67%;  $p=0,054$ ).

При отсутствии экстрамуральной венозной инвазии сосудов параректальной клетчатки достоверных различий между больными исследуемой группы и контрольными группами с применением неoadьювантного лечения не определено ( $p=0,395$ ).

В связи с малой выборкой клинических наблюдений хирургическая группа была исключена из анализа.

Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от глубины инвазии опухоли показана в таблице 84.

**Таблица 84** - Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от глубины инвазии опухоли (установленной до начала лечения)

Группы лечения	Глубина инвазии опухоли	Количество больных	Метастазы
Хирургическая	T3 (MRF+)	116	41 (35,34%)
	T4	123	48 (39,02%)
ХЛТ	T3 (MRF+)	30	8 (26,67%)
	T4	58	20 (34,48%)
ХЛТ+ОК	T3 (MRF+)	63	13 (20,63%)

	T4	95	29 (30,53%)
ХЛТ+СарОх	T3 (MRF+)	63	8 (12,70%)
	T4	101	22 (21,78%)
Всего		649	189

Анализ представленных данных определил, что во всех изучаемых группах больных глубина инвазии опухоли T4 была сопряжена с большим числом развития отдаленных метастазов: в группе хирургического лечения метастазы развились у 39,02% больных, с ХЛТ у 34,48%, с ХЛТ+ОК у 30,53% и в группе ХЛТ+СарОх у 21,78% пациентов.

При глубине инвазии опухоли T3(MRF+) отдаленные метастазы развились в группе хирургического лечения у 35,34% больных, с ХЛТ у 26,67%, с ХЛТ+ОК у 20,63% и с ХЛТ+СарОх у 12,70% пациентов.

При внутригрупповом анализе достоверных различий в изучаемых группах между пациентами с глубиной инвазии опухоли T3(MRF+) и T4 не определено ( $p=0,159$ ).

Проведенный межгрупповой анализ определил достоверные различия между больными исследуемой и контрольными группами хирургического лечения и с ХЛТ при глубине инвазии опухоли T4 (21,78% против 39,02% и 34,48%;  $p=0,045$ ).

При глубине инвазии опухоли T3(MRF+) достоверные различия определены лишь между пациентами групп исследуемой и хирургического лечения (12,7% против 35,34%;  $p=0,001$ ).

Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы показана в таблице 85.

**Таблица 85** - Частота отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы

Группы лечения	Степень дифференцировки аденокарциномы	Количество больных	Метастазы
Хирургическая	низкодифференцированная	48	35 (72,92%)

	умеренно – и высокодифференцированная	191	54 (28,27%)
ХЛТ	низкодифференцированная	17	10 (58,82%)
	умеренно – и высокодифференцированная	71	18 (25,35%)
ХЛТ+ОК	низкодифференцированная	35	12 (34,29%)
	умеренно – и высокодифференцированная	123	30 (24,39%)
ХЛТ+СарОх	низкодифференцированная	29	8 (27,59%)
	умеренно – и высокодифференцированная	135	22 (16,30%)
Всего		649	88

Как видно из представленных данных, при низкой степени дифференцировки аденокарциномы в группе с ХЛТ+СарОх отдаленные метастазы развились у 27,59%, а в группах с ХЛТ+ОК у 34,29%, с ХЛТ у 58,82% и хирургического лечения у 72,92% больных.

Проведенный межгрупповой сравнительный анализ определил, что отдаленные метастазы при низкой степени дифференцировки аденокарциномы достоверно реже развивались в группе с ХЛТ+СарОх по сравнению с контрольной хирургической и с ХЛТ группами лечения (27,59% против 72,92% и 58,82%;  $p=0,016$ ). При анализе контрольных групп лечения достоверно реже отдаленные метастазы регистрировались в группе с ХЛТ+ОК по сравнению с ХЛТ и хирургической группой больных (34,29% против 58,82% и 72,92%;  $p=0,044$ ).

При умеренно- и высокодифференцированных аденокарциномах частота отдаленных метастазов у пациентов в исследуемой группе составила 16,3%, что достоверно ниже, чем в хирургической группе (28,27%;  $p=0,004$ ) и в группе с ХЛТ+ОК (24,39%;  $p=0,053$ ). Достоверных различий с пациентами в группе с ХЛТ не определено (25,35%;  $p=0,068$ ). При анализе контрольных групп лечения достоверных различий не определено ( $p=0,221$ ).

Частота отдаленных метастазов в группах неoadьювантного лечения в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли показана в таблице 86.

**Таблица 86** - Частота отдаленных метастазов в группах неoadьювантного лечения в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли

Группы лечения	Лечебный патоморфоз в опухоли	Количество больных	Метастазы
ХЛТ	1-2 степени	62	24 (38,71%)
	3-4 степени	26	4 (15,38%)
ХЛТ+ОК	1-2 степени	82	29 (35,37%)
	3-4 степени	76	13 (17,11%)
ХЛТ+СарОх	1-2 степени	69	18 (26,09%)
	3-4 степени	95	12 (12,63%)
Всего		410	100

Как видно из представленной таблицы, у больных в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения при 3-4 степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли частота отдаленных метастазов составила частотный интервал от 12,63% до 17,11%, что достоверно ниже по сравнению с больными 1-2 степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли, где частотный интервал отдаленных метастазов составил от 26,09% до 38,71% ( $p=0,001$ ).

Для определения негативных факторов, влияющих на частоту отдаленного метастазирования, у больных местнораспространенным раком прямой кишки был проведен многофакторный анализ.

Факторы риска развития отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах у пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки представлен в таблице 87.

**Таблица 87** - Факторы риска развития отдаленных метастазов в исследуемой и контрольных группах у пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки (многофакторный анализ)

Факторы		p	ОР	ДИ (95,00%)
Концентрация опухолевого маркера СА199	норма повышена	<b>0,001</b>	0,03	0,05-0,17
Регионарные лимфатические узлы (N)	N+ N0	<b>0,009</b>	0,02	0,01-0,11
Экстрамуральная венозная инвазия	EMVI + EMVI -	<b>0,002</b>	0,02	0,02-0,12

Результат проведенного многофакторного анализа показал, что прогностически негативным влиянием на развитие отдаленных метастазов обладают 3 признака: повышенная концентрация опухолевого маркера СА199 ( $p=0,001$ , ОР=0,03, 95% ДИ 0,05-0,17), метастазы в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,009$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,01-0,11) и наличие экстрамуральной венозной инвазии сосудов параректальной клетчатки ( $p=0,002$ , ОР=0,02, 95% ДИ 0,01-0,12).

На основании проведенного анализа, схема неоадьювантного лечения с ХЛТ+СарОх у больных местнораспространенным раком прямой кишки с негативными факторами прогноза позволяет значительно снизить частоту отдаленных метастазов в этой группе, по сравнению с контрольными группами лечения.

#### **4.5 Частота отдаленных метастазов в зависимости от тактики лечения**

Системной химиотерапии отведена значительная роль в профилактике отдаленного метастазирования у больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки. Для объективной оценки примененной тактики лечения проведен анализ зависимости влияния адьювантной химиотерапии и количества курсов неоадьювантной химиотерапии на частоту развития отдаленных метастазов.

Частота отдаленных метастазов в зависимости от примененной тактики лечения показана в таблице 88.

**Таблица 88** - Частота отдаленных метастазов у 649 больных в зависимости от тактики лечения

Лечебная тактика	Количество больных	Метастазы
Хирургическое лечение	149	61 (40,94%)
Хирургическое лечение+АХТ	90	28 (31,11%)
ХЛТ	46	17 (36,96%)
ХЛТ+АХТ	42	11 (26,19%)
ХЛТ+ОК	97	27 (27,84%)
ХЛТ+ОК+АХТ	61	15 (24,59%)
ХЛТ+ нХТ (2 курса)	36	10 (27,78%)
ХЛТ+ нХТ (2 курса) +АХТ	54	9 (16,67%)
ХЛТ+ нХТ (4 курса)	13	2 (15,38%)
ХЛТ+ нХТ (4 курса) +АХТ	17	3 (17,65%)
ХЛТ+ нХТ (6-8 курсов)	44	6 (13,64%)
Всего	649	189

Анализ представленных данных показал, что у пациентов хирургического лечения с АХТ частота отдаленных метастазов с тенденцией к достоверности была на 10% ниже, чем в группе хирургического лечения без АХТ (40,94% против 31,11%;  $p=0,060$ ).

У больных с ХЛТ и АХТ частота метастазов составила 26,19%, что на 10% ниже, чем у пациентов с ХЛТ без АХТ (36,96%). Однако различия не достоверны ( $p=0,137$ ). У пациентов с ХЛТ+ОК метастазы зарегистрированы у 27,84%, а с ХЛТ+ОК и АХТ - у 24,59% больных. Различия между пациентами в этой группе составляют всего 3% и не носят достоверный характер ( $p=0,325$ ).

У больных с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (2 курса) частота метастазов составила 27,78%, а ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ – 16,67% ( $p=0,109$ ).

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) метастазы развились у 15,38%. Следовательно, увеличение числа неoadьювантных курсов химиотерапии до четырёх циклов лечения снизило частоту метастазов на 12% по сравнению с двумя курсами неoadьювантной химиотерапии. При этом добавление АХТ к ХЛТ с нХТ (4 курса) существенно не отразилось на частоте метастазов - 17,65% пациентов.

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) метастазы развились у 13,64%, тем самым продемонстрировав идентичные показатели по

сравнению с больными, которым была проведена ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ (15,38% и 17,65%;  $p=0,361$ ).

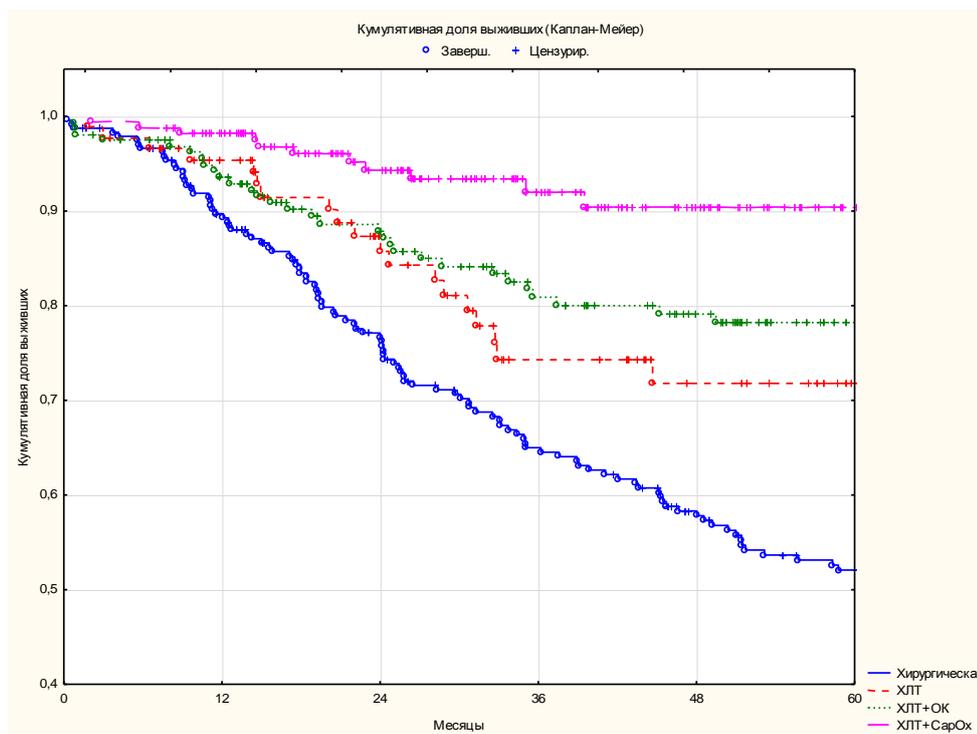
Межгрупповой сравнительный анализ показал, что лечебные тактики: ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) продемонстрировали достоверное преимущество по частоте снижения отдаленных метастазов по сравнению с лечебными тактиками в контрольных группах лечения без АХТ ( $p=0,041$ ). При сравнительном анализе с контрольными группами, где проводилась АХТ достоверных различий не определено ( $p=0,245$ ). Однако отмечается преимущество в снижении частоты метастазов на 7%.

#### **4.6 Показатели общей выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения**

Анализ выживаемости в изучаемых группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки является необходимым компонентом оценки достоинств и отрицательных сторон избранного метода.

Общая выживаемость (ОВ) - рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины. Характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения.

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных представлена на рисунке 24.



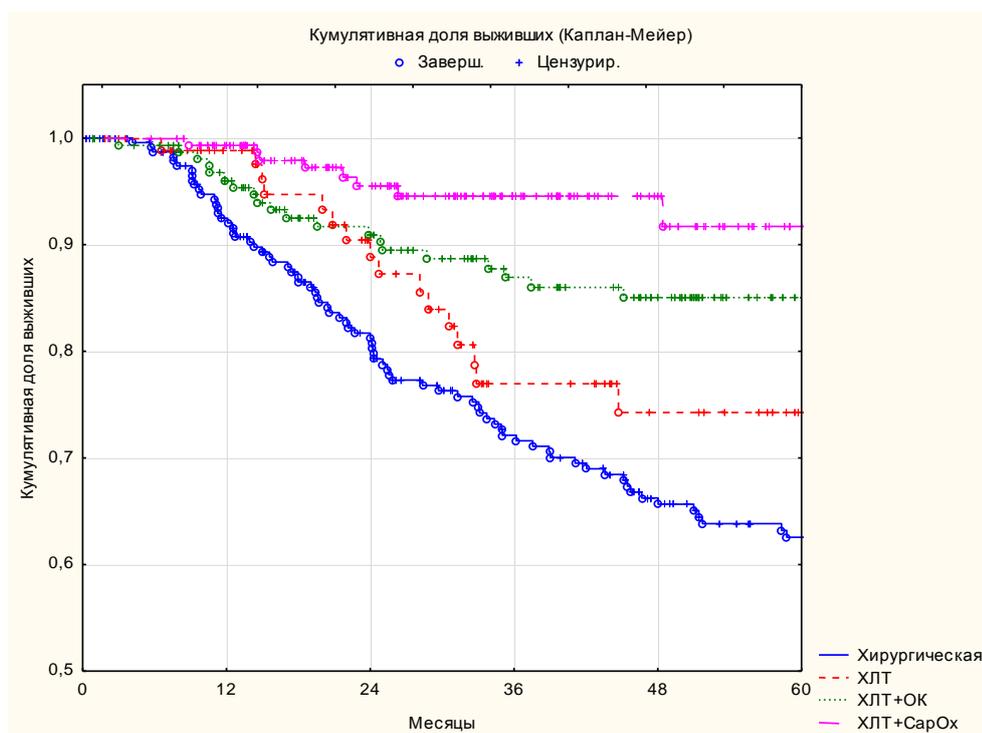
**Рисунок 24** - Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных

Анализ приведенных данных свидетельствует о существенных отличиях показателей общей выживаемости между исследуемой и контрольными группами. Общая пятилетняя выживаемость у больных в группе с ХЛТ+СарОх составила 90,6%. Тогда как у пациентов контрольных групп общая пятилетняя выживаемость составила: в группе хирургического лечения - 52,2%, в группе с ХЛТ - 71,8% и в группе с ХЛТ+ОК - 78,2%. Преимущество по показателю общей выживаемости между пациентами исследуемой группы и контрольных групп лечения превышает 11% и носят достоверные различия ( $p=0,008$ , ОР 0,02, 95% ДИ 0,04-0,11). При сравнении контрольных групп достоверно выше общая выживаемость наблюдается у пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с группой хирургического лечения ( $p=0,019$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,11-0,23). Однако при анализе общей пятилетней выживаемости у пациентов в группах с ХЛТ и с ХЛТ+ОК достоверных различий не определено ( $p=0,388$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,04-0,06).

#### 4.7 Показатели скорректированной выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения

Специфическая или скорректированная выживаемость (СВ) - рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от основного заболевания. Этот вид выживаемости характеризует группу больных, начавших лечение, и показывает, какая часть больных могла бы прожить указанных срок при отсутствии смертельных исходов от сопутствующих заболеваний и осложнений лечения.

Скорректированная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных показана на рисунке 25.



**Рисунок 25** - Скорректированная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных

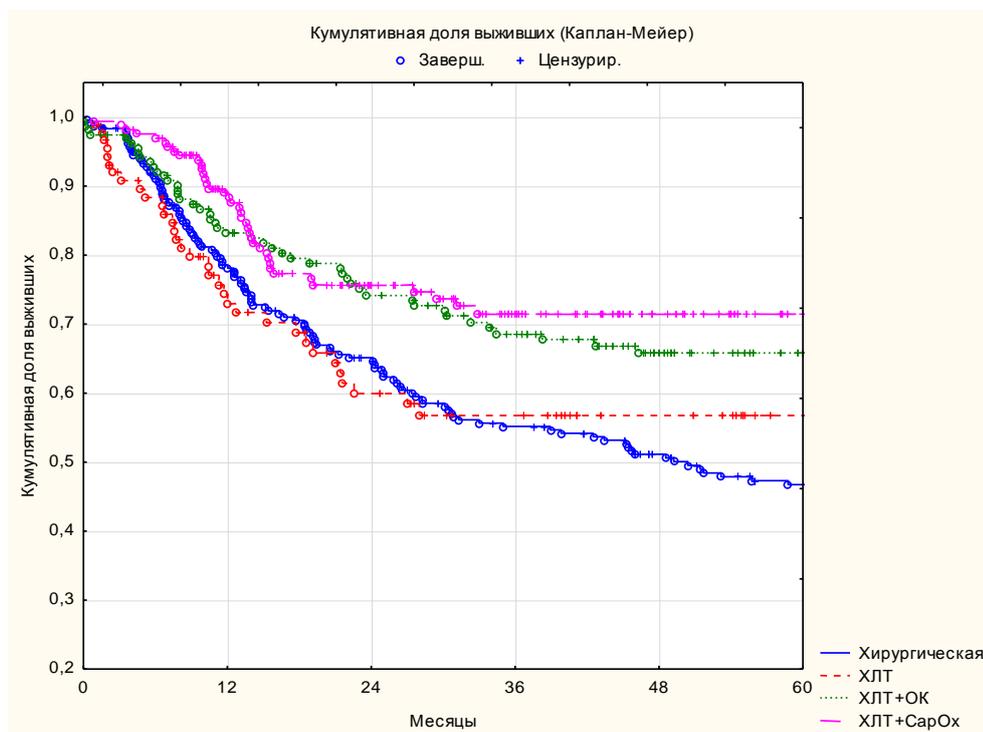
Представленные данные демонстрируют преимущество по показателю скорректированной выживаемости у пациентов исследуемой группы по сравнению с больными контрольных групп лечения. Так, в группе с ХЛТ+СарОх

пятилетняя скорректированная выживаемость составила 91,7%, а у пациентов контрольных групп лечения: хирургической группы - 62,5%; с ХЛТ – 74,4% и с ХЛТ+ОК – 84,9%. Различия по показателям скорректированной выживаемости между исследуемой и контрольными группами статистически достоверны ( $p=0,044$ , ОР 0,02, 95% ДИ 1,17-1,23). При сравнительном анализе скорректированной выживаемости в контрольных группах лечения определено достоверное преимущество у пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с пациентами хирургической группы ( $p=0,004$ , ОР 0,03, 95% ДИ 1,13-1,23). Достоверных различий между пациентами с ХЛТ и с ХЛТ+ОК не определено ( $p=0,140$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,04-0,07).

#### **4.8 Показатели безрецидивной выживаемости у больных местнораспространенным раком прямой кишки в исследуемой и контрольных группах лечения**

Безрецидивная выживаемость (БВ) - характеризует только группу больных, достигших полной ремиссии, и определяет, какая часть больных имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания. Показатель рассчитывался от даты радикального лечения до даты установления рецидива.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных показана на рисунок 26.



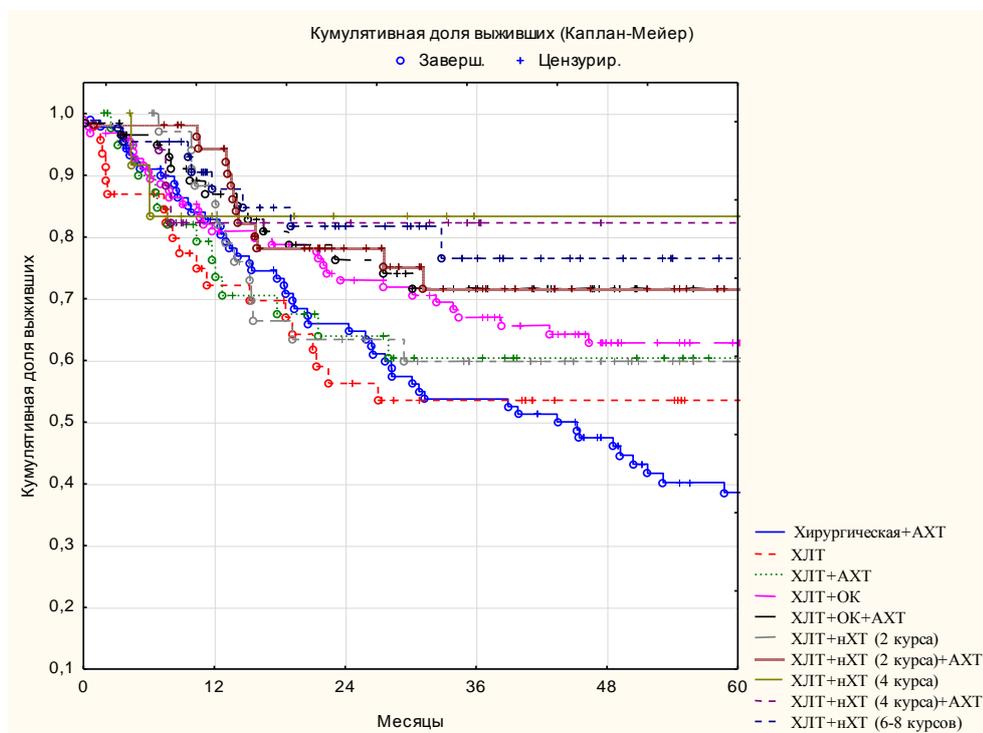
**Рисунок 26** - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных

Анализ представленных данных демонстрирует низкий показатель пятилетней безрецидивной выживаемости у пациентов в группе хирургического лечения, он составляет 46,7%. У пациентов в группах с ХЛТ и с ХЛТ+ОК пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 56,8% и 65,7% соответственно. В группе с ХЛТ+СарОх пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 71,4%. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество в показателях безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой группы по сравнению с хирургической группой ( $p=0,001$ , ОР 0,02 95% ДИ 0,17-0,28), группой с ХЛТ ( $p=0,012$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,04-0,16). Несмотря на различия между исследуемой группой и группой с ХЛТ+ОК на 5,5% достоверных различий не определено ( $p=0,120$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,03-0,13).

При сравнении контрольных групп достоверные различия определены между пациентами с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с группой хирургического лечения ( $p=0,053$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,05-0,17). При анализе выживаемости в

группах пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК достоверных различий не определено ( $p=0,079$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,03-0,09).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от примененной тактики лечения показана на рисунке 27.



**Рисунок 27** - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от примененной тактики лечения

Анализ представленных данных продемонстрировал, что у пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) безрецидивная пятилетняя выживаемость составила 83,5%, ХЛТ с нХТ (2 курса) - 59,8%, ХЛТ - 53,5%, ХЛТ+ОК - 61,3%.

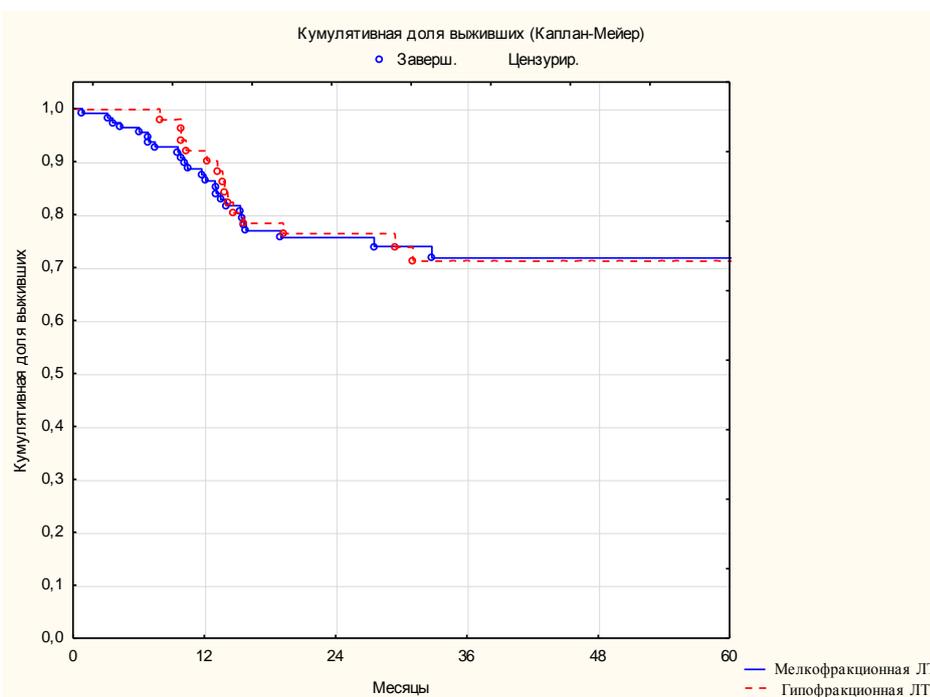
Межгрупповой сравнительный анализ определил достоверные различия между пациентами с лечебными тактиками: ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (2 курса) ( $p=0,052$ , ОР 0,04 95% ДИ 0,05-0,21), ХЛТ ( $p=0,028$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,07-0,23) и ХЛТ+ОК ( $p=0,053$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,04-0,17).

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,4%. При хирургическом лечении и АХТ выживаемость составила 38,6%, ХЛТ и АХТ - 60,9%, ХЛТ+ОК и АХТ - 71,8% и ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ - 71,8%.

Межгрупповой сравнительный анализ определил наличие достоверных различий лишь между лечебными тактиками ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ, и хирургическое лечение и АХТ ( $p=0,001$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,04-0,17). Достоверных различий по сравнению с ХЛТ и АХТ ( $p=0,091$ , ОР 0,04 95% ДИ 0,05-0,21), с ХЛТ+ОК и АХТ ( $p=0,301$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,01-0,13) и с ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ ( $p=0,097$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,02-0,12) не установлено. Однако, несмотря на отсутствие статистических различий, отмечается увеличение безрецидивной выживаемости на 10,5%.

У пациентов ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 76,8%. Достоверных различий с пациентами ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ не определено ( $p=0,367$ , ОР 0,05, 95% ДИ 0,05-0,11).

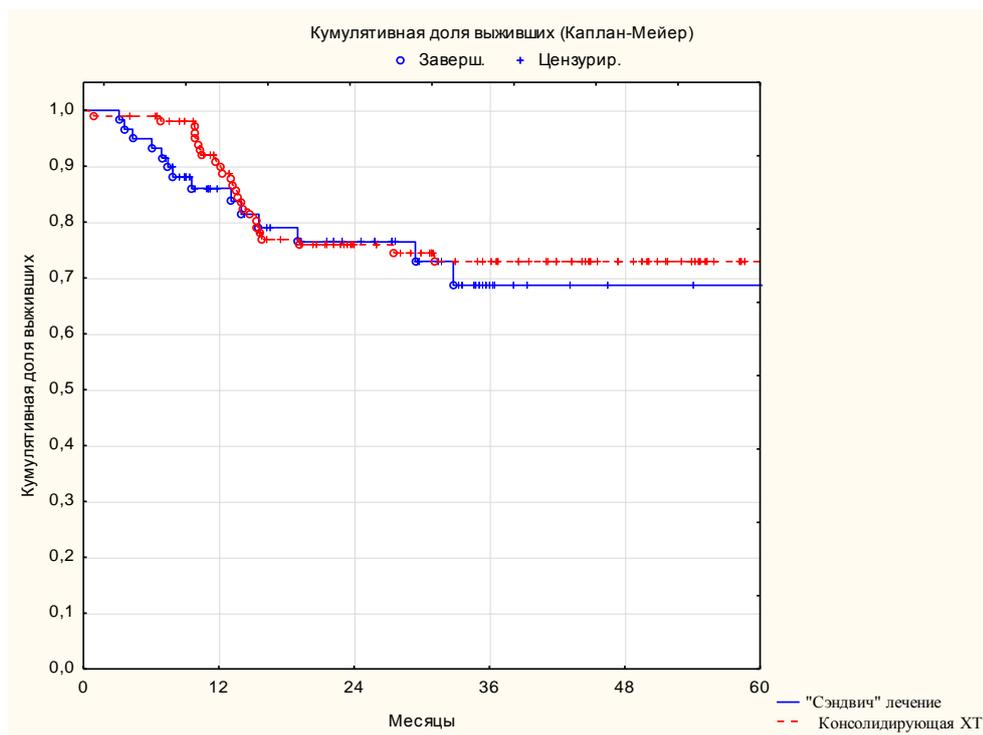
Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии у пациентов исследуемой группы показана на рисунке 28.



**Рисунок 28** - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии у пациентов исследуемой группы

Анализ пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии у пациентов исследуемой группы не определил достоверных различий (71,4% против 72,1%;  $p=0,522$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,04-0,09).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от варианта неoadьювантной химиотерапии у пациентов исследуемой группы показана на рисунке 29.

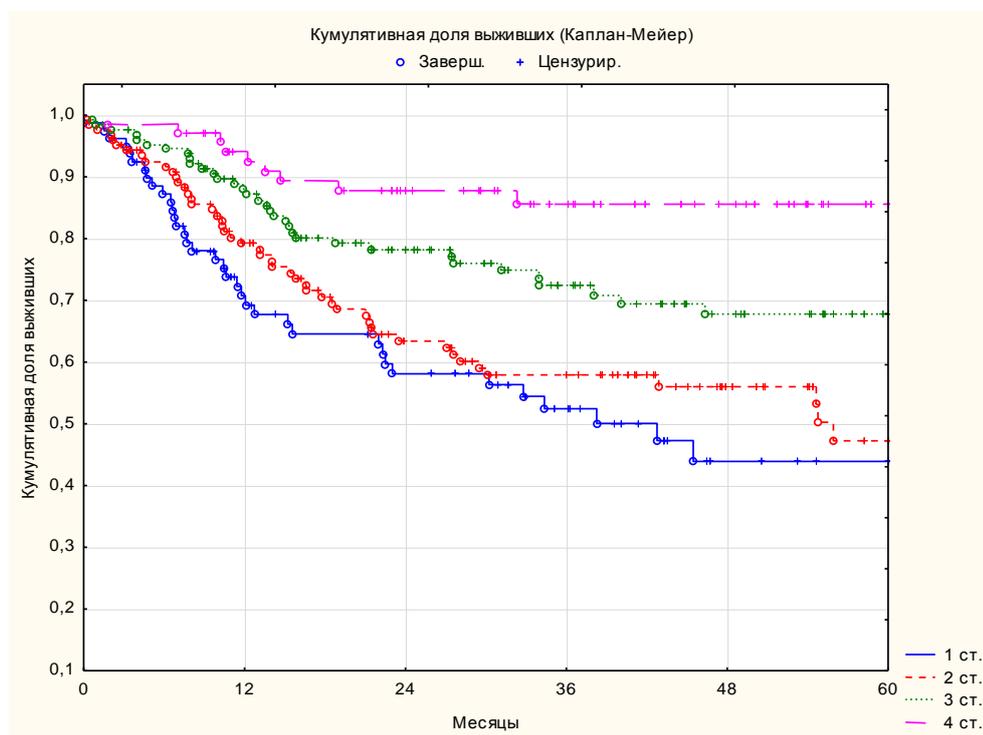


**Рисунок 29** - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от варианта неoadьювантной химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) у пациентов исследуемой группы

Результат анализа пятилетней безрецидивной выживаемости среди пациентов лечебных подгрупп («сэндвич» лечения и консолидирующая химиотерапия) исследуемой группы не определил достоверных различий (68,9% против 73,1%;  $p=0,480$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,02-0,06).

Для оценки влияния степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли на показатели пятилетней безрецидивной выживаемости проведен анализ у пациентов изучаемых групп.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли показана на рисунке 30.



**Рисунок 30** - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли

Безрецидивная пятилетняя выживаемость у пациентов с полным клинико-морфологическим патоморфозом в опухоли составила 85,6%, с третьей степенью лечебного патоморфоза - 67,9%, а с первой и второй степенью лечебного патоморфоза - 43,9% и 47,5% соответственно. При сравнительном анализе определены достоверные различия между пациентами с третьей и четвертой степенями выраженности лечебного патоморфоза в опухоли по сравнению с первой и второй степенями лечебного патоморфоза в опухоли ( $p < 0,001$ , ОР 0,02 95% ДИ 0,06-0,15).

Таким образом, степень выраженности патоморфоза в опухоли после неoadьювантного лечения связана с лучшим показателем безрецидивной выживаемости. В свою очередь, исследуемая группа демонстрирует выше уровень достижения полного лечебного патоморфоза в опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема выбора наиболее эффективного метода лечения местнораспространенного рака прямой кишки продолжает оставаться актуальной во всем мире. Данное обстоятельство связано с высоким уровнем смертности данной категории пациентов.

В 2018 году в России зарегистрировано 30969 новых случаев рака прямой кишки, что на 1051 случай больше, чем в 2017 году. Прирост заболеваемости составил 3,5%. Смертность от рака прямой кишки в 2018 году составила 16289 новых случаев.

Большинство авторов высокий уровень смертности связывают с относительно длительным бессимптомным течением заболевания, поздней диагностикой и, тем самым, наличием значительного количества местнораспространенных форм, при которых выполнение только хирургического вмешательства приводит к высокой частоте местного рецидива и системного прогрессирования.

Следуя общей тенденции развития хирургической науки, онкопроктология на рубеже XIX и XX века столкнулась с проблемой отсутствия весомых успехов в улучшении выживаемости больных местнораспространенным раком прямой кишки. Эти факты явились предпосылкой для разработки и внедрения в клиническую практику различных вариантов комбинированных и комплексных программ лечения.

Основой комбинированного лечения является ионизирующее излучение совместно с хирургическим лечением. Начальный этап использования комбинированного лечения доказал его преимущество по сравнению с только хирургическим лечением, сократив частоту локальных рецидивов.

Адьювантная химиотерапия является одним из важнейших компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Прежде всего это обусловлено частотой развития отдаленных метастазов, которая у данной категории пациентов остается высокой.

Последующие шаги в улучшении результатов лечения были направлены на разработку вариантов усиления действия лучевой терапии. Исследованы различные способы модификации эффективности ионизирующего излучения, заключающиеся в изменении режимов фракционирования дозы, а также совместного использования химических средств модуляции эффекта лучевой терапии.

В доступной литературе последних лет подходы к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки постоянно совершенствуются. Наиболее привлекательной и перспективной представляется стратегия последовательного использования в неоадьювантном периоде химиолучевой терапии и химиотерапии. Именно суммация и взаимное усиление эффектов всех составляющих лечебной схемы, может способствовать дальнейшему улучшению отдаленных результатов лечения столь сложной категории больных.

Более чем за тридцатилетний период деятельности отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отношении лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, определение оптимальной стратегии лечения послужило предметом нашего интереса и инициирования настоящего исследования. Этот опыт начинается с использования хирургического метода и завершается применением комплексных, высокотехнологичных программ лечения. Критическая оценка достигнутых результатов позволила сформулировать основные методологические подходы к лечению больных данной категории.

Исследование, проведенное в отделение колопроктологии Научного медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России основано на результатах обследования, лечения и наблюдения 653 больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки. У всех больных диагноз был подтвержден при гистологическом и/или цитологическом исследовании биопсийного материала. В зависимости от варианта лечения пациенты были разделены на четыре группы.

Контрольные группы:

а) в первую группу включено 239 пациентов, которым выполнялось первым этапом хирургическое лечение. Данная группа представляет собой первоначальный опыт лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки. В эту группы были отобраны пациенты согласно результатам патоморфологического исследования, подтверждающего местную распространенность опухолевого процесса прямой кишки;

б) во вторую группу (ХЛТ) включено 89 пациентов, которым проведен неоадьювантный пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии, до СОД 52-56 изоГр, на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно в течение всего курса лечения. Операция выполнялась через 7 недель;

с) в третью группу (ХЛТ+ОК) включено 160 пациентов, которым проведен неоадьювантный пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии, до СОД 50-56 изоГр, на фоне применения капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно и три введения оксалиплатина 50 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю в течение курса лучевой терапии. Операция выполнялась через 7-8 недель.

Объем операции зависел от степени распространенности остаточной опухоли в прямой кишке.

В контрольные группы неоадьювантного лечения были включены пациенты за период с 2003 г. по 2012 г.

Исследуемая группа (ХЛТ+СарОх) включила 165 пациентов, за период с 2013 г. по 2018 г. Данная группа сочетала неоадьювантную дистанционную химиолучевую терапию в дозе 52-56 изоГр на фоне приема капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки ежедневно с 1 по 5 дни недели в течение всего курса лечения и дополнительные неоадьювантные последовательные курсы химиотерапии в режиме СарОх (оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день и капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь два

раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней); использовалось два варианта ее применения:

а) лечебная подгруппа №1 включает 106 пациентов с консолидирующей химиотерапией. Всем больным данной группы в периоде ожидания, после окончания химиолучевой терапии, через 7 дней, была проведена консолидирующая химиотерапия от 2 до 4 курсов лечения в режиме CapOx;

б) лечебная подгруппа №2 включает в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич» лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной химиотерапии в режиме CapOx и от 1 до 2 курсов консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная химиолучевая терапия.

В исследуемой и контрольных группах неoadьювантной терапии общим и определяющим являлось проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза перед началом лечения.

Адьювантная химиотерапия (АХТ) в исследуемой и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

Следует отметить, что 4 (1,67%) из 239 пациентов хирургической группы, была ранее сформирована колостома, в связи с развившейся кишечной непроходимостью.

В контрольных группах неoadьювантной терапии химиолучевое лечение выполнено 249 пациентам (89 больным из группы ХЛТ и 160 пациентам из группы ХЛТ+ОК): 10 (11,23%) из 89 больных и 18 (11,25%) из 160 пациентам была сформирована колостома; что позволило этим больным провести курс неoadьювантной терапии.

В исследуемой группе лечение проведено 165 больным, из них до начала неoadьювантного лечения были стомированы 19 (11,51%) больных. В последующем всем пациентам проведена химиолучевая терапия с дополнительными последовательными неoadьювантными циклами химиотерапии.

После окончания неoadьювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое в исследуемой группе обязательно включало выполнение МРТ органов малого таза. По завершению обследования в контрольных группах хирургическое лечение выполнено больным с ХЛТ – 88 пациентам и с ХЛТ+ОК - 157.

В исследуемой группе в зависимости от полученных результатов проведенного обследования, дальнейшая тактика лечения отличалась:

1) при возможности выполнения R0 резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки;

2) при сомнительной R0 резекции проводились дополнительные курсы химиотерапии от 6 до 8 циклов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Конечной целью курсов химиотерапии являлось повышение регрессии опухоли и обеспечение R0 операции. По завершению неoadьювантных курсов химиотерапии пациентам повторно выполнялось МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии и проводилось хирургическое лечение;

3) при полном клиническом ответе в опухоли пациентам с высокой мотивацией к органосохраняющему лечению была продолжена химиотерапия от 6 до 8 курсов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Целью дополнительных циклов химиотерапии, являлась консолидация полного клинического ответа в опухоли. В последующем этим больным выполнялась трансанальная микрохирургическая операция или динамическое наблюдение.

Тождественность характеристик основных факторов опухолевой прогрессии в изучаемых группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки позволила нам провести сравнительный анализ этих групп.

Анализ частотного распределения токсических проявлений среди пациентов в группах неoadьювантного лечения показал, что значительно чаще токсичность регистрировалась в группе с ХЛТ+CapOx по сравнению с ХЛТ, составив 61,21% и

46,07% соответственно ( $p=0,020$ ). Достоверных различий с группой ХЛТ+ОК не определено (52,50%;  $p=0,112$ ).

Анализ больных в лечебных подгруппах исследуемой группы в отношении частоты преобладания побочных эффектов лечения не определил статистически значимых различий (60,28% против 62,71%;  $p=0,768$ ).

Клинически значимая токсичность (третьей степени) в группе с ХЛТ зарегистрирована у 11,24% пациентов; из группы с ХЛТ+ОК - у 18,13% и у 23,64% больных в группе с ХЛТ+СарОх. Статистически значимые различия определены между группами больных с ХЛТ и с ХЛТ+СарОх ( $p=0,010$ ). Угрожающая жизни токсичность зарегистрирована лишь в группе больных с применением протокола с ХЛТ+ОК, составив 1,25% наблюдений.

В исследуемой группе пациентов достоверно чаще регистрировалась гематологическая токсичность (11,52% против 4,49% и 5,63%;  $p=0,003$ ) и нейротоксичность (8,48% против 0%;  $p=0,021$ ) по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК. При этом данные виды токсичности достоверно чаще развивались после лечения с использованием шести – восьми курсов неоадьювантной химиотерапии по сравнению с двумя – четырьмя циклами лечения (25% против 6,67% и 9,68%;  $p=0,017$  и 15,91% против 5,56% и 6,45%;  $p=0,016$ ).

Побочные эффекты лучевой терапии в исследовании встречались у пациентов исследуемой и контрольных групп неоадьювантного лечения в частотном интервале от 13,94% до 21,25%. Проведенный сравнительный анализ не показал статистически значимых различий между больными исследуемой и контрольными группами неоадьювантного лечения ( $p=0,762$ ).

Сравнительный анализ лучевых повреждений слизистых органов малого таза в зависимости от режима фракционирования дозы ЛТ не определил достоверных различий между режимами гипофракционирования и классическим фракционированием дозы лучевой терапии (19,11% против 16,67%;  $p=0,526$ ).

Анализ степени выраженности лучевых повреждений слизистых органов малого таза не определил достоверных различий между исследуемой и контрольными группами неоадьювантного лечения ни при первой и второй

степенями выраженности (12,73% против 17,98% и 17,5%;  $p=0,138$ ), ни при третьей степени выраженности (1,21% против 2,25% и 3,75%;  $p=0,071$ ).

Показатель смертности после неоадьювантного лечения составил: в группе пациентов с ХЛТ - 1,12%, с ХЛТ+ОК - 1,25% и с ХЛТ+СарОх - 0,61%. Проведенный межгрупповой сравнительный анализ не определил достоверных различий в частоте смертности ( $p=0,362$ ). Запланированное неоадьювантное лечение было проведено в группе с ХЛТ+СарОх у 99,39%, с ХЛТ у 98,88% и с ХЛТ+ОК у 98,75% пациентов. Различия между группами не достоверны ( $p=0,273$ ).

Таким образом, в исследуемой группе токсичность коррелирует с количеством курсов неоадьювантной химиотерапии и при использовании двух - четырёх циклов неоадьювантной химиотерапии, лечение переносится удовлетворительно и не приводит к развитию тяжелых осложнений.

Анализ изучаемых групп неоадьювантного лечения в отношении регрессии опухоли свидетельствует о большей частоте в исследуемой группе пациентов как с частичной (64,63%;  $p=0,001$ ), так и с полной (12,8%;  $p<0,001$ ) регрессией опухоли по сравнению с контрольными группами неоадьювантного лечения, где показатели данных значений составили в группе с ХЛТ 52,27% и 0% соответственно и в группе с ХЛТ+ОК 56,33% и 0,63% соответственно.

При изучении исследуемой группы в отношении полного клинического ответа в опухоли установлено, что между подгруппами с консолидирующей химиотерапией и «сэндвич» лечением достоверных различий не определено (14,29% против 10,17%;  $p=0,387$ ). Значительно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался после химиолучевой терапии, интегрированной четырьмя курсами химиотерапии, по сравнению с двумя циклами лечения (21,21% против 7,14%;  $p=0,008$ ). При этом режим фракционирования дозы лучевой терапии достоверно не влиял на частоту полного клинического ответа в опухоли (11,54% против 13,39%;  $p=0,740$ ). Достоверно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался у больных при исходной глубине инвазии Т3(MRF+), по сравнению с Т4 опухолями (26,98% против 3,96%;  $p<0,001$ ), и

существенно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы 13,56% и 17,65% соответственно, чем при низкой степени дифференцировки аденокарциномы - 6,90%.

Медиана интервала времени от окончания химиолучевой терапии до операции или контрольного обследования (для пациентов с полным клиническим ответом) в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения различались: в группе с ХЛТ - 7,4 недели, с ХЛТ+ОК – 7,9 недель и с ХЛТ+СарОх - 15,1 недели. Различия в интервалах между группами обусловлены временным периодом методики лечения. Проведенный корреляционный анализ зависимости интервала времени и сокращения протяженности опухоли свидетельствует о наличии прямой зависимости между увеличением интервала времени и относительной степенью уменьшения протяженности опухоли. При сравнительном анализе приведенных показателей выявлена корреляционная зависимость (коэффициент корреляции 0,318).

В изучаемых группах неoadьювантного лечения полный лечебный патоморфоз в опухоли, подтвержденный морфологическим исследованием, достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе (17,48%;  $p=0,021$ ) по сравнению с контрольными неoadьювантными группами лечения: с ХЛТ - 7,95% и с ХЛТ+ОК - 8,28%.

Достоверно чаще полный лечебный патоморфоз у больных с индексом Т4 регистрировался в группе с ХЛТ+СарОх (15,46%) по сравнению с ХЛТ (1,72%;  $p=0,001$ ) и с ХЛТ+ОК (4,21%;  $p=0,004$ ). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения с индексом Т3(MRF+) по частоте полного лечебного патоморфоза в первичной опухоли не определено: в группе с ХЛТ+СарОх (21,74%), с ХЛТ+ОК (14,52%;  $p=0,169$ ) и с ХЛТ (20,00%;  $p=0,427$ ).

У больных с индексом N+ полный лечебный патоморфоз регистрировался в 2 раза чаще в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами

неoadьювантного лечения (11,49% против 4,55% и 5,33% соответственно;  $p=0,071$ ).

Анализ выраженности лечебного патоморфоза в опухоли в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы определил, что при низкой степени существенно чаще полный лечебный патоморфоз регистрировался в группах с ХЛТ+СарОх (7,41%) и с ХЛТ+ОК (8,57%) по сравнению с группой с ХЛТ (0%). При умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы определено достоверное преобладание частоты полного лечебного патоморфоза в опухоли у пациентов в исследуемой группе по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (19,83% против 8,20% и 9,86%, соответственно;  $p=0,019$ ).

Режим фракционирования дозы лучевой терапии достоверно не влиял на выраженность лечебного патоморфоза первой, второй, третьей и четвертой степени выраженности в опухоли ( $p=0,127$ ).

Анализ влияния варианта неoadьювантной химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) на частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли не определил достоверных различий между лечебными подгруппами (16,98% против 17,78%;  $p=0,903$ ).

Значительно чаще полный лечебный патоморфоз в опухоли, подтвержденный морфологическим исследованием, регистрировался после применения четырёх курсов неoadьювантной химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения (38,71% против 13,48%;  $p=0,003$ ). Увеличение количества курсов неoadьювантной химиотерапии от 6 до 8 циклов лечения у категории пациентов с недостаточной регрессией опухоли позволило у 13,04% больных исследуемой группы достигнуть полного морфологического ответа в опухоли.

Таким образом, исследуемая группа лечения, объединившая в неoadьювантном периоде химиолучевую терапию и дополнительные курсы химиотерапии, демонстрирует статистически значимое преимущество по частоте полного клинического и полного лечебного патоморфоза в опухоли и соответственно высокие показатели регрессии стадии. Так при анализе изменения стадии опухоли было определено, что окончательная стадия опухоли,

соответствующая критериям T0N0, регистрировалась достоверно чаще в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами неoadьювантного лечения (28,05% против 7,95% и 8,86%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

При общем количестве пациентов (в представленном исследовании 653 человека) хирургическое лечение выполнено 633 больным. Шестнадцать (2,45%) больных в связи с достигнутым полным клиническим ответом опухоли воздержались от хирургического лечения и четыре (0,61%) больных выбыли из дальнейшего анализа после окончания предоперационной терапии: это было сопряжено с развитием токсичности и обострением интелкурентных заболеваний.

Успешность радикальной операции в значительной степени зависит от местной распространенности опухоли. Достоверно чаще R0 резекции выполнялись в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (98,66% против 88,70%, 94,32%, 92,36%;  $p = 0,050$ ). Во всех изучаемых группах R1 резекция была ассоциирована с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, составив частотный интервал 8,70% - 32,61%.

Сохранение естественного замыкательного аппарата прямой кишки, является приоритетным направлением клинической онкопроктологии, что непосредственно отражается на социально-психической и семейной адаптации, а также трудовой реабилитации пациентов. Проведенный сравнительный анализ определил, что достоверно чаще в исследуемой группе выполнялась резекция прямой кишки (19,51% против 0,93% - 6,67%;  $p < 0,001$ ) и трансанальная эндоскопическая операция (4,88% против 0%;  $p = 0,020$ ), характеризующиеся наиболее выгодными функциональными результатами.

Органосохраняющее лечение – современное направление в лечении больных, достигших полного клинического ответа, обусловленное развитием современных лечебных технологий. Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с полным клиническим ответом подразумевает активный мониторинг, с осуществлением инструментального и клинического контроля, в условиях рефересных центров при наличии опытной мультидисциплинарной команды

врачей имеющих клинический опыт оценки эффекта лечения. Особое внимание в отношении органосохраняющего лечения, заслуживают два лечебных протокола: ХЛТ+СарОх, где частота сохранения прямой кишки составила 14,43% и была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с протоколом ХЛТ+ОК (1,15%). В группе с ХЛТ пациентов, подвергшихся органосохраняющему лечению, не было.

Оперативные вмешательства при раке прямой кишки считаются обширными и травматичными, что сопряжено с повышенным риском развития осложнений, которые могут быть разделены на интраоперационные и послеоперационные.

Интраоперационные осложнения зарегистрированы:

- 1) у 30 (4,74%) больных, из них в хирургической группе - у 15 (6,28%);
- 2) с ХЛТ - у 5 (5,68%);
- 3) с ХЛТ+ОК - у 6 (3,82%);
- 4) с ХЛТ+СарОх - у 4 (2,68%) пациентов.

При сравнительном анализе получены достоверные различия между исследуемой и хирургической группой лечения (2,68% против 6,28% соответственно;  $p = 0,040$ ). Наиболее частыми осложнениями у больных в хирургической группе были:

- 1) перфорация опухоли - 10 (4,18%) и кровотечение - 5 (2,09%) пациентов;
- 2) в группе с ХЛТ ранение мочевого пузыря - 3 (3,41%) пациента, кровотечение и ранение уретры по 1 больному (1,14%);
- 3) в группе с ХЛТ+ОК перфорация опухоли и ранение мочеточника по 2 пациента (1,27%), кровотечение и ранение уретры по 1 больному (0,64%);
- 4) в исследуемой группе - кровотечение, ранение мочеточника, уретры и мочевого пузыря составили по 1 пациенту (0,67%). Все осложнения, возникшие во время операции, были своевременно ликвидированы.

Послеоперационные осложнения, развивающиеся в течение первых 30 суток с момента операции, являются наиболее частыми. В исследовании

послеоперационные осложнения зарегистрированы у 173 (27,33%) пациентов и распределились следующим образом (классификация Clavien-Dindo):

- a) I степень - у 26 (10,88%) пациентов из группы хирургического лечения; у 9 (10,23%) пациентов из группы с ХЛТ; у 7 (4,46%) пациентов из группы с ХЛТ+ОК и у 10 (6,71%) пациентов исследуемой группы;
- b) II степень - у 30 (12,55%) пациентов из группы хирургического лечения; у 10 (11,36%) пациентов из группы с ХЛТ; у 12 (7,64%) пациентов из группы с ХЛТ+ОК и в группе с ХЛТ+CapOx было 15 (10,07%) больных;
- c) IIIa степень - у 3 (1,26%) больных из группы хирургического лечения; в группе с ХЛТ было 2 (2,27%) больных; в группе с ХЛТ+ОК было 5 (3,18%) больных и в исследуемой группе осложнения этой градации не регистрировались;
- d) IIIb степень - 15 (6,28%) пациентов было в группе хирургического лечения; в группе с ХЛТ у 1 (1,14%) пациента; в группе с ХЛТ+ОК было 8 (5,10%) больных; в группе с ХЛТ+CapOx было 2 (1,34%) пациента;
- e) IVa степень - 2 (0,84%) больных из группы хирургического лечения; в группе с ХЛТ осложнений данной категории не было; в группе с ХЛТ+ОК было 2 (1,27%) пациента и в группе с ХЛТ+CapOx у 3 (2,01%) пациентов;
- f) IVb степень - 2 (0,32%) пациента и только из группы с ХЛТ+ОК;
- g) V степень - 6 (2,51%) пациентов из группы хирургического лечения; 1 (1,14%) пациент из группы с ХЛТ; 2 (1,27%) больных из группы с ХЛТ+ОК и в исследуемой группе послеоперационных летальных исходов зарегистрировано не было.

Достоверно чаще послеоперационные осложнения развивались у пациентов хирургической группы (34,31% наблюдений) по сравнению с контрольной группой ХЛТ+ОК (24,20%;  $p=0,032$ ) и исследуемой группой (20,13%;  $p=0,009$ ). Данные различия можно объяснить усовершенствованием подходов к

периоперационному ведению пациентов. Достоверных различий между исследуемой группой и контрольными группами неoadьювантного лечения не определено (20,13% против 26,14% и 24,20% соответственно;  $p=0,521$ ).

Анализ частоты послеоперационных осложнений у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы свидетельствует об отсутствии достоверных различий (14,81% против 23,16%;  $p=0,213$ ).

Несостоятельность швов межкишечного анастомоза, после резекции прямой кишки заслуживает отдельного внимания, поскольку считается специфичным и тяжелым послеоперационным осложнением. Данное осложнение регистрировалось у 52 (8,21%) из 633 пациентов. В группе хирургического лечения у 33 (13,81%) больных, с ХЛТ - у 7 (7,95%), с ХЛТ+ОК - у 6 (3,82%) и в исследуемой группе (ХЛТ+СарОх) - у 6 (4,03%) пациентов. Достоверные различия определены между группой хирургического лечения в сравнении с исследуемой и группой с ХЛТ+ОК (13,81% против 4,03% и 3,82%;  $p=0,001$ ). Следовательно, дополнительные циклы неoadьювантной химиотерапии не являлись основополагающей причиной развития несостоятельности межкишечного анастомоза.

В настоящем исследовании было изучено 653 историй болезней пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. После химиолучевой терапии 4 (0,61%) пациента выбыли из исследования по разным причинам. Таким образом, для объективного изучения отдаленных результатов лечения соответствует 649 (99,39%) больных.

Одним из наиболее важных отдаленных показателей лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки является частота локорегионарных рецидивов.

Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 88 (13,56%) из 649 пациентов. После сфинктеросохраняющего лечения рецидивы развились у 52 (8,01%) пациентов, из них у 22 (42,31%) больных рецидивная опухоль определялась внутри просвета кишки и у 30 (57,69%) пациентов внекишечно. После выполненной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки

рецидивы, которые располагались в проекции удаленной прямой кишки, зарегистрированы у 36 (5,55%) пациентов.

При сравнительном анализе пациентов в исследуемой и контрольных группах лечения в отношении частоты рецидивов определено, что достоверно реже рецидивы развивались у больных в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (4,27% против 22,59%, 11,36% и 10,76% соответственно;  $p=0,023$ ). Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах лечения показал, что достоверно чаще рецидивы регистрировались у больных после хирургического лечения по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (22,59% против 11,36% и 10,76% соответственно;  $p=0,032$ ).

Достоверных различий, в отношении частоты развития рецидивов, между лечебными подгруппами исследуемой группы не установлено, что свидетельствует об идентичной эффективности используемых программ лечения (4,76% против 3,39%;  $p=0,676$ ).

Из 649 пациентов, включенных в анализ, 16 пациентов с полным клиническим ответом после неoadьювантной терапии воздержались от проведения хирургического лечения. Из них у 1 (6,25%) больного после 9 месяцев наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли. В связи, с чем была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При сроке наблюдения 48 месяцев дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса у этого больного не зарегистрировано. Другие 15 пациентов находятся под наблюдением с регулярными контрольными осмотрами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При медиане наблюдения 36,5 месяцев локального прогрессирования опухолевого процесса не определено.

Проведенный однофакторный анализ показал, что к основным факторам риска развития рецидива у больных изучаемых групп относятся:

- a) статус краев резекции ( $p<0,001$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,02-0,07);
- b) регионарные лимфатические узлы ( $p=0,001$ , ОР=0,01, 95% ДИ 0,02-0,07);
- c) степень дифференцировки аденокарциномы ( $p<0,001$ , ОР=0,02, 95%

ДИ 0,02-0,07);

d) степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли (для групп неoadьювантного лечения) ( $p < 0,001$ , OR=0,01, 95% ДИ 0,03-0,08).

При рассмотрении частоты рецидивов в изучаемых группах в зависимости от факторов риска определено, что при негативных краях резекции (R0) достоверные различия определены между больными в группах хирургического лечения и ХЛТ+СарОх (4,08% против 19,34%;  $p=0,001$ ). При позитивных краях резекции (R1) местный рецидив развивался в частотном интервале от 40% до 50% во всех группах лечения, что достоверно выше, чем при негативных краях резекции ( $p=0,002$ ). Следовательно, позитивный край резекции является самостоятельным независимым фактором достоверно увеличивающий риск развития рецидива.

У пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах достоверно реже местный рецидив регистрировался в исследуемой группе (ХЛТ+СарОх) по сравнению с контрольными группами лечения (5,75% против 15,91% - 27,78%;  $p=0,054$ ). При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах достоверно реже рецидивы развивались в группе с ХЛТ+СарОх и контрольных группах неoadьювантного лечения по сравнению с больными в хирургической группе (2,6% - 6,82% против 16,81%;  $p=0,036$ ).

При низкой степени дифференцировки аденокарциномы в группе пациентов с ХЛТ+СарОх частота рецидивов составила 10,34%, что на 7% ниже, чем в группе с ХЛТ (17,65%), на 12% ниже, чем в группе с ХЛТ+ОК (22,86%) и в 4 раза меньше, чем в группе хирургического лечения (41,67%). Однако проведенный сравнительный анализ показал, что статистически значимые различия определяются только между пациентами исследуемой и группой хирургического лечения (10,34% против 41,67%;  $p=0,003$ ). При умеренно- и высокодифференцированной аденокарциноме частота рецидивов у пациентов в группе с ХЛТ+СарОх составила 2,96%, что достоверно ниже, чем в хирургической группе (17,80%;  $p < 0,001$ ) и в группе с ХЛТ (9,86;  $p=0,036$ ).

У больных в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения при третьей - четвёртой степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли частота рецидивов составила частотный интервал от 0% до 3,95%, что значительно ниже по сравнению с больными первой и второй степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли, где частотный интервал рецидивов составил от 7,25% до 17,07% ( $p < 0,001$ ).

Результат проведенного многофакторного анализа показал, что негативным прогностическим влиянием на развитие рецидивов обладают два признака:

1) наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,001$ , OR=0,01, 95% ДИ 0,03-0,12);

2) низкая степень дифференцировки аденокарциномы ( $p=0,033$ , OR=0,03, 95% ДИ 0,01-0,11).

В свою очередь применение схемы с ХЛТ+СарОх в неoadьювантном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки с негативными факторами прогноза, позволяет значительно снизить частоту локорегионарного рецидивирования.

Несмотря на отсутствие прогностического влияния вида операции и локализации опухоли на риск развития рецидива, нам показалось целесообразным провести анализ частоты рецидивов у пациентов изучаемых групп после сфинктеросохраняющих операций с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. Результат проведенного анализа показал, что после выполнения сфинктеросохраняющих операций с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки достоверные различия прослеживаются между исследуемой и хирургической группами лечения (4,65% против 40,63%;  $p=0,002$ ). Несмотря на сокращение частоты рецидивов в исследуемой группе в 2 раза, достоверных различий между исследуемой и контрольными группами неoadьювантного лечения не определено (4,65% против 10% и 12%;  $p=0,090$ ).

После выполнения комбинированных операций достоверно чаще рецидивы регистрировались в хирургической группе лечения по сравнению с пациентами исследуемой группы (31,58% против 7,14%;  $p=0,013$ ). Несмотря на преимущество

по частоте местных рецидивов в исследуемой группе на 4% по сравнению с группой ХЛТ+ОК и на 14,5% с группой ХЛТ, достоверных различий не определено (7,14% против 11,11% и 21,74%;  $p=0,062$ ).

Таким образом, у больных с местнораспространенным раком прямой кишки благоприятные условия для выполнения сфинктеросохраняющих и комбинированных операций создает схема неoadьювантного лечения с ХЛТ+СарОх.

Для объективной оценки примененной тактики лечения проведен анализ зависимости влияния адьювантной химиотерапии и количества курсов неoadьювантной химиотерапии на частоту развития местных рецидивов.

Результат показал, что у больных после хирургического лечения без АХТ рецидивы развились у 24,16% пациентов, а с АХТ на 4% ниже - у 20% больных ( $p=0,232$ ).

У пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК без АХТ рецидивы развились у 13,04% и 11,34% соответственно, что на 3,5% и 1,5% выше, чем у больных с ХЛТ и АХТ (9,52%;  $p=0,301$ ) и с ХЛТ+ОК и АХТ (9,84%;  $p=0,382$ ).

В исследуемой группе, при использовании в неoadьювантном периоде ХЛТ с нХТ (2 курса), рецидивы зарегистрированы у 11,11% пациентов, а ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ - у 3,7%. Различия не достоверны ( $p=0,102$ ).

У пациентов с лечебными тактиками ХЛТ с нХТ (4 курса), и ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ рецидивов к настоящему времени не зарегистрировано. У больных с ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) рецидивы развились у 2,27%. Различия между этими группами не достоверны ( $p=0,156$ ).

Проведенный межгрупповой анализ показал, что достоверно реже рецидивы развивались у больных с лечебными тактиками ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) по сравнению с ХЛТ, с ХЛТ+ОК и хирургическим лечением (0% и 2,27% против 24,16%, 13,04% и 11,34%;  $p=0,011$ ).

При анализе пациентов, которым проводилось адьювантное лечение определено, что достоверно реже рецидивы регистрировались у пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ по сравнению с хирургическим

лечением и АХТ, с ХЛТ и АХТ и с ХЛТ+ОК и АХТ (0% против 20%, 9,52% и 9,84%;  $p=0,018$ ).

Факторный анализ исследуемой группы определил, что ни режим фракционирования дозы (гипофракционирование, классическое фракционирование) ( $p=0,231$ ,  $OR=0,01$ , 95% ДИ 0,01-0,04), ни режим химиотерапии (консолидирующая химиотерапия, «сэндвич» лечение) ( $p=0,135$ ,  $OR=0,01$ , 95% ДИ 0,01-0,05) не влияли на частоту развития местного рецидива. Единственным прогностическим негативным влиянием обладает один признак - два цикла неoadьювантной химиотерапии ( $p=0,025$ ,  $OR=0,03$ , 95% ДИ 0,01-0,11).

При анализе частоты метастазов, которые в исследовании диагностированы у 189 (29,12%) из 649 больных, у 40 (21,16%) пациентов метастазы развились в сочетании с локорегионарным рецидивом. Основной процент составили метастазы в печень - 107 (56,61%), легкие 41 (21,69%), а так же симультанное поражение печени и легких, которое встречалось у 8 (4,23%) больных.

В изучаемых группах метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе с ХЛТ+СарОх (18,29%) по сравнению с хирургической группой (37,24%;  $p < 0,001$ ), группой с ХЛТ (31,82%;  $p=0,015$ ) и с ХЛТ+ОК (26,58%;  $p=0,037$ ). Достоверных различий между лечебными подгруппами исследуемой группы не установлено, что свидетельствует об идентичной эффективности используемых программ лечения (19,05% против 16,95%;  $p=0,456$ ).

Из 649 пациентов, включенных в анализ, 16 пациентов, достигших полного клинического ответа в опухоли, после неoadьювантной терапии воздержались от проведения хирургического лечения. Из них у 1 (6,25%) больного, в исследуемой группе, на сроке наблюдения 15 месяцев был диагностирован солитарный метастаз в легкое, при этом, локального роста первичной опухоли установлено не было. Этому больному была выполнена торакоскопическая резекция легкого. При сроке наблюдения за этим пациентом в течение 35 месяцев дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается.

Проведенный однофакторный анализ показал, что к основным факторам, влияющим на возникновения отдаленных метастазов у больных местнораспространенным раком прямой кишки, относятся:

а) концентрация опухолевого маркера СА199 ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,03$ , 95% ДИ 0,08-0,19);

б) глубина инвазии опухоли ( $p = 0,005$ ,  $OR = 0,02$ , 95% ДИ 0,02-0,09);

в) регионарные лимфатические узлы ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,02$ , 95% ДИ 0,09-0,16);

г) степень дифференцировки аденокарциномы ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,02$ , 95% ДИ 0,09-0,18);

д) экстрамуральная венозная инвазия сосудов параректальной клетчатки ( $p = 0,001$ ,  $OR = 0,02$ , 95% ДИ 0,04-0,13);

е) степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли (для групп неoadьювантного лечения) ( $p = 0,001$ ,  $OR = 0,02$ , 95% ДИ 0,03-0,11).

При рассмотрении частоты отдаленных метастазов в изучаемых группах в зависимости от факторов риска определено, что во всех изучаемых группах у больных с повышенной концентрацией маркера СА 199 частота метастазов значимо была выше, чем у больных с нормальными показателями маркера СА 199. В группе с ХЛТ частота метастазов у больных с нормальными показателями маркера составила 21,43%, а у пациентов с повышенной концентрацией маркера 55,55% ( $p = 0,004$ ). В группе с ХЛТ+ОК у больных с нормальными показателями маркера метастазы развились у 24,74% пациентов, а с повышенной концентрацией у 57,89% пациентов ( $p = 0,003$ ). В исследуемой группе у больных с нормальными показателями маркера метастазы зарегистрированы у 16,54% пациентов, а с повышенным уровнем у 31,82% пациентов ( $p = 0,072$ ). Проведенный межгрупповой сравнительный анализ определил, что у больных с повышенной концентрацией маркера СА 199 до начала лечения схема с использованием ХЛТ+СарОх достоверно снижает риск развития отдаленных метастазов (31,82% против 55,55% и 57,89%;  $p = 0,052$ ). Достоверных различий между исследуемой и контрольными группами лечения среди больных с нормальным уровнем маркера СА 199 не определено ( $p = 0,067$ ).

При метастазах в регионарных лимфатических узлах статистически значимые различия наблюдаются у пациентов исследуемой и хирургической группами лечения (28,74% против 52,38%;  $p < 0,001$ ). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами с применением неоадьювантного лечения не установлено (28,74% против 40,91% и 36%;  $p = 0,123$ ). Однако, несмотря на отсутствие статистических различий, отмечено снижение частоты развития отдаленных метастазов в исследуемой группе на 12% по сравнению с ХЛТ и на 7% по сравнению с ХЛТ+ОК. При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах отдаленные метастазы достоверно реже развивались у пациентов в группе лечения с ХЛТ+СарОх по сравнению с контрольными группами лечения (6,49% против 18,07% - 22,73%;  $p = 0,007$ ).

При наличии экстрамуральной венозной инвазии достоверно реже метастазы регистрировались в группе лечения с ХЛТ+СарОх по сравнению с больными ХЛТ (21,15% против 35,19%;  $p = 0,033$ ) и ХЛТ+ОК (21,15% против 36,67%;  $p = 0,054$ ). При отсутствии экстрамуральной венозной инвазии сосудов параректальной клетчатки достоверных различий между больными исследуемой группы и контрольными группами с применением неоадьювантного лечения не определено ( $p = 0,395$ ).

При глубине инвазии опухоли Т4 достоверные различия определены между больными исследуемой и группами хирургического лечения и ХЛТ (21,78% против 39,02% и 34,48%;  $p = 0,045$ ). При глубине инвазии опухоли Т3(MRF+) достоверные различия определены лишь между пациентами групп исследуемой и хирургического лечения (12,7% против 35,34%;  $p = 0,001$ ).

При низкой степени дифференцировки аденокарциномы отдаленные метастазы достоверно реже развивались в группе с ХЛТ+СарОх по сравнению с контрольной хирургической и ХЛТ группами лечения (27,59% против 72,92% и 58,82%;  $p = 0,016$ ). При умеренно- и высокодифференцированных аденокарциномах частота метастазов у пациентов в исследуемой группе

составила 16,30%, что достоверно ниже, чем в хирургической группе (28,27%;  $p=0,004$ ) и в группе с ХЛТ+ОК (24,39;  $p=0,053$ ).

Частота отдаленных метастазов у больных в исследуемой и контрольных группах неoadьювантного лечения при третьей - четвертой степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли составила 12,63% и 17,11% соответственно, что достоверно ниже по сравнению с больными первой – второй степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли 26,09% и 38,71% соответственно ( $p=0,001$ ).

Проведенный многофакторный анализ определил, что прогностическим негативным влиянием на развитие метастазов обладают три признака:

- 1) повышенная концентрация опухолевого маркера СА199 ( $p=0,001$ ,  $OR=0,03$ , 95% ДИ 0,05-0,17);
- 2) наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ( $p=0,009$ ,  $OR=0,02$ , 95% ДИ 0,01-0,11);
- 3) наличие экстрамуральной венозной инвазии сосудов параректальной клетчатки ( $p=0,002$ ,  $OR=0,02$ , 95% ДИ 0,01-0,12).

На основании проведенного анализа, схема неoadьювантного лечения с ХЛТ+СарОх у больных местнораспространенным раком прямой кишки с негативными факторами прогноза позволяет значительно снизить частоту отдаленных метастазов в этой группе, по сравнению с контрольными группами лечения.

Системной химиотерапии отведена значительная роль в профилактике отдаленного метастазирования у больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки. Анализ зависимости влияния адьювантной химиотерапии и количества курсов неoadьювантной химиотерапии на частоту развития отдаленных метастазов показал, что у пациентов хирургического лечения с АХТ частота отдаленных метастазов с тенденцией к достоверности была на 10% ниже, чем в группе хирургического лечения без АХТ (40,94% против 31,11%;  $p=0,060$ ).

У больных с лечебной тактикой ХЛТ и АХТ частота метастазов составила 26,19%, что на 10% ниже, чем у пациентов с ХЛТ (36,96%). Однако различия не

достоверны ( $p=0,137$ ). У пациентов с ХЛТ+ОК отдаленные метастазы зарегистрированы у 27,84%, а с ХЛТ+ОК и АХТ у 24,59% больных. Различие составляет 3% и не носит достоверный характер ( $p=0,325$ ).

У больных с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (2 курса) частота метастазов составила 27,78%, а ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ – 16,67% ( $p=0,109$ ).

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) метастазы развились у 15,38%. Следовательно, увеличение числа неoadьювантных курсов химиотерапии до четырёх циклов лечения снизило частоту метастазов на 12% по сравнению с двумя курсами неoadьювантной химиотерапии. При этом добавление АХТ к ХЛТ с нХТ (4 курса) существенно не отразилось на частоте метастазов – 17,65%.

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) метастазы развились у 13,64%, тем самым продемонстрировав идентичные показатели по сравнению с больными, которым была проведена ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ (15,38% и 17,65%;  $p=0,361$ ).

Межгрупповой сравнительный анализ показал, что лечебные тактики ХЛТ с нХТ (4 курса) и ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) лечения продемонстрировали достоверное преимущество по частоте снижения отдаленных метастазов по сравнению с лечебными тактиками в контрольных группах лечения без АХТ ( $p=0,041$ ). При сравнительном анализе с контрольными группами, где проводилась АХТ достоверных различий не определено ( $p=0,245$ ). Однако отмечается преимущество в снижении частоты метастазов на 7%.

Анализ выживаемости в изучаемых группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки является необходимым компонентом оценки достоинств и отрицательных сторон избранного метода.

Общая пятилетняя выживаемость у больных в группе с ХЛТ+СарОх составила 90,6%. Тогда как у пациентов контрольных групп общая пятилетняя выживаемость составила в группе хирургического лечения – 52,2%, в группе с ХЛТ – 71,8% и в группе с ХЛТ+ОК – 78,2%. Преимущество по показателю общей выживаемости между пациентами исследуемой группы и контрольных групп

лечения превышают 11% и носят достоверные различия ( $p=0,008$ , ОР 0,02, 95% ДИ 0,04-0,11). При сравнении контрольных групп достоверно выше общая выживаемость наблюдается у пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с группой хирургического лечения ( $p=0,019$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,11-0,23). Однако, при анализе общей пятилетней выживаемости у пациентов в группах с ХЛТ и с ХЛТ+ОК достоверных различий не определено ( $p=0,388$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,04-0,06).

Скорректированная пятилетняя выживаемость у больных в исследуемой группе составила 91,7%, а у пациентов контрольных групп лечения: хирургической группы - 62,5%; с ХЛТ – 74,4% и с ХЛТ+ОК – 84,9%. Различия по показателям скорректированной выживаемости между исследуемой и контрольными группами статистически достоверны ( $p=0,044$ , ОР 0,02, 95% ДИ 1,17-1,23). При сравнительном анализе скорректированной выживаемости в контрольных группах лечения определено достоверное преимущество у пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с пациентами хирургической группы ( $p=0,004$ , ОР 0,03, 95% ДИ 1,13-1,23). Достоверных различий между пациентами с ХЛТ и с ХЛТ+ОК не определено ( $p=0,140$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,04-0,07).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость у больных в группе с ХЛТ+СарОх составила 71,4%, а у пациентов в группе хирургического лечения – 46,7%, с ХЛТ – 56,8% и с ХЛТ+ОК - 65,7%. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество по показателю безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой группы по сравнению с хирургической группой ( $p=0,001$ , ОР 0,02 95% ДИ 0,17-0,28), группой с ХЛТ ( $p=0,012$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,04-0,16). Несмотря на различия между исследуемой группой и группой с ХЛТ+ОК на 5,5% достоверных различий не определено ( $p=0,120$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,03-0,13).

При сравнении контрольных групп достоверные различия определены между пациентами с ХЛТ и с ХЛТ+ОК по сравнению с группой хирургического лечения ( $p=0,053$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,05-0,17). При анализе выживаемости в группах пациентов с ХЛТ и с ХЛТ+ОК достоверных различий не определено ( $p=0,079$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,03-0,09).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость у пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) составила 83,5%, ХЛТ с нХТ (2 курса) - 59,8%, ХЛТ - 53,5% и ХЛТ+ОК - 61,3%.

Межгрупповой сравнительный анализ определил наличие достоверных различий между пациентами с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) по сравнению с ХЛТ с нХТ (2 курса) ( $p=0,052$ , ОР 0,04 95% ДИ 0,05-0,21), с ХЛТ ( $p=0,028$ , ОР 0,04 95% ДИ 0,07-0,23), с ХЛТ+ОК ( $p=0,053$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,04-0,17).

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,4%. При хирургическом лечении и АХТ выживаемость составила 38,6%, ХЛТ и АХТ - 60,9%, ХЛТ+ОК и АХТ - 71,8% и ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ - 71,8%.

Межгрупповой сравнительный анализ определил наличие достоверных различий лишь между лечебными тактиками ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ и хирургическим лечением и АХТ ( $p=0,001$ , ОР 0,03 95% ДИ 0,04-0,17). Достоверных различий по сравнению с ХЛТ и АХТ ( $p=0,091$ , ОР 0,04 95% ДИ 0,05-0,21), с ХЛТ+ОК и АХТ ( $p=0,301$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,01-0,13) и с ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ ( $p=0,097$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,02-0,12) не установлено. Однако, несмотря на отсутствие статистических различий, отмечается увеличение безрецидивной выживаемости на 10,5%.

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 76,8%. Достоверных различий с пациентами ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ, а так же ХЛТ с нХТ (4 курса) не определено ( $p=0,367$ , ОР 0,05, 95% ДИ 0,05-0,11).

Анализ пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии у пациентов исследуемой группы не определил достоверных различий (71,4% против 72,1%;  $p=0,522$ , ОР 0,04, 95% ДИ 0,04-0,09).

Анализ пятилетней безрецидивной выживаемости среди пациентов лечебных подгрупп («сэндвич» лечение и консолидирующая химиотерапия)

исследуемой группы не определил достоверных различий (68,9% против 73,1%;  $p=0,480$ , ОР 0,03, 95% ДИ 0,02-0,06).

Анализ влияния степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли на показатели пятилетней безрецидивной выживаемости показал, что у больных с полным клинико-морфологическим патоморфозом в опухоли выживаемость составила 85,6%. При третьей степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли - 67,9%, а при первой и второй степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли - 43,9% и 47,5% соответственно. При сравнительном анализе определены достоверные различия между пациентами с третьей и четвертой степенями выраженности лечебного патоморфоза в опухоли по сравнению с первой и второй степенями выраженности лечебного патоморфоза в опухоли ( $p < 0,001$ , ОР 0,02 95% ДИ 0,06-0,15).

Подводя итог проведенного анализа, можно отметить, что исследуемая группа, объединившая в неoadьювантном периоде химиолучевую терапию и химиотерапию, продемонстрировала приемлемый профиль клинически-значимой токсичности, высокую частоту достижения полного клинического и морфологического патоморфоза. Тем самым, показав существенное преимущество по частоте снижения отдаленных метастазов, местных рецидивов и улучшения пятилетней общей и безрецидивной выживаемости, по сравнению с контрольными группами лечения.

Базовой моделью разработанного в онкологическом отделении колопроктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России комплексного метода лечения послужили два протокола неoadьювантного лучевого лечения с применением капецитабина и капецитабина в сочетании с оксалиплатином. Учитывая недостаточность канцероцидного действия используемых схем лечения, для усиления локального и системного контроля опухолевого процесса в схему неoadьювантной терапии были включены полноценные курсы химиотерапии в режиме CapOx. Методика защищена патентом на изобретение №2578855 от 01.03.2016 г. «Способ лечения местнораспространенного рака прямой кишки» [30].

К несомненным плюсам разработанной комплексной программы лечения следует отнести раннее начало системной цитостатической терапии, что принципиально важно для профилактики прогрессирования латентных (субклинических) опухолевых очагов, снижения биологической активности опухолевых клеток и риска интраоперационной диссеминации. В случае отсутствия ответа опухоли на химиолучевую терапию, проведение неоадьювантной системной химиотерапии предоставляет возможность усилить воздействие на первичную опухоль. Для пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки подобный подход представляется наиболее логичным и обоснованным. По итогам выполнения исследования была достигнута поставленная цель и предложена новая комплексная стратегия лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки (Таблица 89).

**Таблица 89** - Комплексная стратегия лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки

Неоадьювантное лечение	Контрольное обследование и сроки	Алгоритм лечебной тактики после неоадьювантного лечения
<p>- <u>Химиолучевая терапия</u> (лучевая терапия СОД 52-56 изоГр + капецитабин 825 мг/м<sup>2</sup>, 2 раза в день, 1-5 дни недели); &amp; - <u>Химиотерапия</u> (четыре курса СарОх в режимах «сэндвич» или консолидирующего лечения).</p>	<p>МРТ малого таза (8-12 недель)</p>	<p><u>I. Резекция R0 возможна:</u> а) Операция ± АХТ <u>II. Резекция R0 сомнительна:</u> а) Химиотерапия (СарОх до 8 курсов лечения) б) Операция <u>III. Полный клинический ответ:</u> 1. Операция ± АХТ 2. Химиотерапия (СарОх 4 курса лечения): а) трансанальная эндоскопическая операция</p>

У больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки эффективной неоадьювантной программой лечения следует считать последовательное использование химиолучевой терапии, как основной компонент лечения и химиотерапии. В случае кишечной непроходимости перед неоадьювантной терапией необходимо рассмотреть вопрос о колостомии.

Лучевая терапия проводится в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, СОД 52-56 Гр на зоны регионарного метастазирования и на первичную опухоль (ежедневно, 5 раз в неделю). Альтернативным режимом фракционирования дозы лучевой терапии является гипофракционирование с РОД 4Гр, СОД 40 Гр, что эквивалентно 56 изоГр мелкофракционного облучения. В качестве радиомодификатора лучевой терапии используется препарат фторпиримидинового ряда - капецитабин (825 мг/м<sup>2</sup>, 2 раза в день, 1-5 дни недели).

Неoadьювантная химиотерапия проводится в количестве четырех курсов по схеме CapOx (оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день и капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней) в режимах «сэндвич» или консолидирующего лечения. Количество курсов неoadьювантной химиотерапии ограничено не только показателями токсичности и эффективности, но и оптимальным интервалом для выполнения операции – 8-12 недель.

После окончания курса неoadьювантного лечения повторно выполняется МРТ малого таза, оценивается регрессия и резектабельность опухоли.

При возможной R0 резекции показано выполнение радикальной операции, вид и объем которой определяется с учетом локализации и степени распространенности опухоли.

При сомнительной R0 резекции целесообразно продолжить химиотерапию в режиме CapOx до 8 курсов лечения, с учетом показателей токсичности, с последующей оценкой эффекта лечения и проведением радикального хирургического лечения.

В случае полного клинического ответа в опухоли, показано выполнение радикальной операции. При высокой мотивации пациента к органосохраняющему лечению, возможно продолжить химиотерапию в режиме CapOx до 8 курсов лечения, с учетом показателей токсичности, с последующим выполнением трансанальной эндоскопической операции.

Адьювантная химиотерапия проводится на основании результатов патоморфологического исследования, суммарно до 6 месяцев (включая и длительность неоадьювантного лечения).

Предложенный алгоритм лечебной тактики после неоадьювантного лечения был представлен для систематизирования комплексного метода, придав ему определенную законченность и однозначность решений.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексная программа лечения, объединившая в неоадьювантном периоде химиолучевую и химиотерапию, продемонстрировала достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов (4,27% против 22,59%, 11,36%, 10,76%;  $p=0,032$ ), отдаленных метастазов (18,29% против 37,24%, 31,82%, 26,58%;  $p=0,037$ ), за счет чего достигнуто увеличение пятилетней общей выживаемости до 90,6% по сравнению с контрольными группами (52,2%, 71,8%, 78,2%;  $p=0,008$ ).

2. Эффективность исследуемой комплексной программы лечения подтверждена показателями полного клинического ответа (12,8% против 0%, 0,63%;  $p<0,001$ ) и полного лечебного патоморфоза в опухоли (17,48% против 7,95%, 8,28%;  $p=0,021$ ). Значительно чаще полный клинический ответ (21,21% против 7,14%;  $p=0,008$ ) и полный лечебный патоморфоз (38,71% против 13,48%;  $p=0,003$ ) регистрировался после химиолучевой терапии в сочетании с четырьмя неоадьювантными курсами химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения.

3. Интеграция в неоадьювантную химиолучевую программу лечения дополнительных циклов химиотерапии позволила увеличить частоту выполнения R0 резекций (98,66% против 88,70%, 94,32%, 92,36%;  $p=0,050$ ), не увеличив частоту послеоперационных осложнений (20,13% против 34,31%, 26,14%, 24,2%) и послеоперационную летальность (0% против 2,51%, 1,14%, 1,27%) по сравнению с больными в контрольных группах лечения.

4. Частота полной и частичной регрессии опухоли, достигнутой в исследуемой группе, по сравнению с контрольными группами лечения, в частности при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, достоверно увеличили частоту органосохраняющего лечения (14,43% против 1,15% и 0%;  $p<0,001$ ) и выполнения функционально выгодных сфинктеросохраняющих операций – резекции прямой кишки (19,51% против 0,93%, 6,67%, 2,6%;  $p<0,001$ ) и трансанальной эндоскопической операции (4,88% против 0%;  $p=0,020$ ).

5. Полный лечебный патоморфоз в опухоли является прогностическим

фактором, влияющим на увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости ( $p < 0,001$ , ОР 0,02 95% ДИ 0,06-0,15), благодаря снижению частоты локорегионарных рецидивов (1,49%) и отдаленных метастазов (7,46%).

6. Частота клинически значимой токсичности в исследуемой группе составила 23,64%, что достоверно выше, чем в группе с ХЛТ (11,24%;  $p = 0,010$ ). Увеличение токсичности обусловлено преобладанием в исследуемой группе гематологической ( $p = 0,003$ ) и нейротоксичности ( $p = 0,021$ ), которые значительно чаще развивались после использования от 6 до 8 курсов лекарственной терапии по сравнению с двумя - четырьмя циклами лечения ( $p = 0,016$ ). Смертность после неoadьювантного лечения в исследуемой группе составила 0,61% и достоверно не различалась по сравнению с контрольными группами (1,12%, 1,25%;  $p = 0,362$ ).

7. Оптимальной стратегией лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки является, неoadьювантный пролонгированный курс химиолучевой терапии и четыре курса химиотерапии по схеме CapOx в режимах консолидирующего или «сэндвич» лечения, и по показаниям адьювантная химиотерапия. Данная комплексная стратегия лечения продемонстрировала приемлемый профиль токсичности, выраженный локальный и системный контроль опухолевого процесса, что позволило увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость до 83,5%, по сравнению с контрольными группами (38,6% - 71,8%).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ЛТ	– лучевая терапия
ХТ	– химиотерапия
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХЛТ+ОК	– химиолучевая терапия с оксалиплатином
ХЛТ+СарОх	– химиолучевая терапия и оксалиплатин, капецитабин
5-ФУ	– 5 фторурацил
Гр	– грей
БАР	– брюшно-анальная резекция прямой кишки
БПЭ	– брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
РПК	– резекция прямой кишки
ТЭМ	– трансанальная эндоскопическая микрохирургия
ТЭО	– трансанальная эндоскопическая операция
EMVI	– экстрамуральная венозная инвазия
АХТ	– адьювантная химиотерапия
нХТ	– неoadьювантная химиотерапия
МRF	– мезоректальная фасция
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ДВ-МРТ	– диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РЭА	– раковый эмбриональный антиген
АФП	– $\alpha$ -фетопротеин
ТМЭ	– тотальная мезоректумэктомия
СОД	– суммарная очаговая доза
РОД	– разовая очаговая доза
СА 19-9	– раковый антиген
БВ	– безрецидивная выживаемость

СВ	– скорректированная выживаемость
ОВ	– общая выживаемость
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ФКС	– фиброколоноскопия
СарОх	– капецитабин и оксалиплатин
ОК	– оксалиплатин
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Абелев, Г.И. Канцерогенез: Руководство / Г.И. Абелев, А.Д. Альтштейн, Г.А. Белицкий и др. – М.: Медицина, 2004. – 574 с.
- 2 Абелевич, А.И. Выбор способа операций при раке прямой кишки / А.И. Абелевич, В.А. Овчинников, Г.А. Серопян // Хирургия. – 2004. – №4. – С. – 30-33.
- 3 Александров, В.Б. Рак прямой кишки / В.Б. Александров. – М.: Вуз. кн., 2001. – 207 с.
- 4 Бабинцев, А.В. Сравнительная характеристика методов лучевой диагностики метастазов в регионарных тазовых лимфоузлах / А.В. Бабинцев, В.Ю. Сухов, К.Л. Заплатников и др. // Невский радиологический форум «Новые горизонты». – СПб., 2007. – С. 529-530.
- 5 Барсуков, Ю.А. Возможности сфинктеросохраняющего лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 4. – С. 21-25
- 6 Бердов, Б.А. Тотальная мезоректумэктомия в лечении больных резектабельным раком прямой кишки / Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Д.В. Ерыгин // Колопроктология. – 2008. – №3. – С. 4-10.
- 7 Блинова, Г.А. Внутрстеночное распространение рака прямой кишки и его значение для клиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Галина Андреевна Блинова. – Л., 1956. – 13 с.
- 8 Вельяминов, Н.А. О вылуцивании прямой кишки с предварительной или одномоментной колостомой: дис. ... д-ра мед. наук / Николай Александрович Вельяминов. – СПб., 1889 – С. 120.
- 9 Винник, Ю.А. Результаты хирургического лечения рака прямой кишки / Ю.А. Винник, А.С. Куцый, А.Е. Котенка и др. // Клінічна хірургія. – 2000. – № 2., - С. 165.
- 10 Воробьев, Г.И. Хирургия рака толстой кишки. В кн.: 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева / Г. И. Воробьев. – М.: Триада-Х, 2004. – С. 331-345.

11 Галахин, К.А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К.А. Галахин, Е.Г. Курик. – Киев: Книга-плюс, 2000. – 176 с.

12 Голдобенко Г.В. Рак желудка-кишечного тракта – проблемы лучевой терапии / Голдобенко Г.В., Канаев С.В., Кныш В.И., с соавт. // Вопросы онкологии. – 1999. - №2., - С.198-201.

13 Демин, В.Н. Рациональные границы операции при раке ободочной и прямой кишок / В.Н. Демин. – Л.: Медицина, 1964. – 207 с.

14 Казакевич, В.И. Ультразвуковое исследование внутриволостным датчиком при местно-распространенном раке прямой кишки / В. И. Казакевич, Л.А. Митина, Л.А. Вашакмадзе и др. // Колопроктология. – 2004. – №1. – С. 11-14.

15 Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 249 с.

16 Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак прямой кишки. Ассоциация онкологов России. – М., 2018. – 52 с.

17 Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. / Лавникова Г.А. // Вестник АМН СССР. – 1976. – 6. – С. 13–19.

18 Леоненкова, Н. В. Роль трансректального ультразвукового исследования в выборе тактики лечения больных при раке прямой кишки / Н.В. Леоненкова, Г.И. Гафтон, В.В. Егоренков и др. // Амбулаторная хирургия.– 2006.– №2.– С. 49-51.

19 Литтман, И. Оперативная хирургия / И. Литтман. – Издательство академии наук Венгрии, 1985. – 1136 с.

20 Майстренко, Н.А. Онкомаркеры в диагностике злокачественных опухолей пищеварительного тракта / Н.А. Майстренко, Ал.А. Курыгин, Г.Н. Хрыков // Вестник хирургии. – 2002. – Т.161. – №4. – С. 102-106.

21 Матвеев, В.Е. Комплексная лучевая диагностика рака прямой и ободочной кишок: дис. ... канд. мед. наук 14.00.19/ ВячеславЕвгеньевич Матвеев. – СПб., 2004. – 147 с.

22 Муллабаева, С. М. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы) / С. М. Муллабаева, Т. С. Понкротова // Проблемы репродукции. – 2005. – №3. – С. 65-79.

23 Мяукина, Л.М. Диагностические возможности и особенности применения колоноскопии с увеличением / Л.М. Мяукина, А.В. Филин, О.Б. Ткаченко // Клиническая эндоскопия. – 2007. – №2. – С. 26-32.

24 Невольских, А.А. Современные подходы к лечению больных резектабельным раком прямой кишки: дис. ... д-ра мед. Наук 14.01.12 / Алексей Алексеевич Невольских. – М., 2011. – 216 с.

25 Невольских, А.А. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки / А.А. Невольских, Б.А. Бердов, Ю.Е. Неборак // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №5. – С. 5-10.

26 Невольских, А.А. Опухлеассоциированные антигены в ответной реакции местно-распространенного рака прямой кишки на различные дозы лучевого лечения / А.А. Невольских, Н.Г. Минаева, Е.М. Паршков и др // Невский радиологический форум «Новые горизонты». – СПб., 2007. – С. 677-678.

27 Пережогин, Е.В. Дооперационное стадирование рака прямой кишки и выбор объема радикальных вмешательств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.00.27 / Евгений Викторович Пережогин. – СПб., 2003. – 37 с.

28 Петров, В.П. Лечебная тактика при раке прямой кишки / В.П. Петров, Г.В. Лазарев, С.Н. Переходов // Хирургия. – 2000. – №1. – С. 37-40.

29 Рапопорт Я.Л. Проблема патоморфоза. / Рапопорт Я.Л. // Архив патологии. – 1962. - 24 (2). – С. 3—11.

30 Расулов А. О., Кузьмичёв Д. В., Гордеев С. С., Ткачев С. И., Федянин М. Ю., Глебовская В. В., Алиев В. А., Мамедли З. З., Кулушев В. М., Тамразов Р. И. / Расулов А. О. // «Способ лечения местнораспространенного рака прямой кишки» патент на изобретение №2578855. – 2016. – С. 9

31 Рыжих, А.Н. Атлас операций на прямой и толстой кишках / А.Н. Рыжих. – М.: Медучпособие, 1968. – 335 с.

32 Секачева, М.И. Скрининг колоректального рака в России / М.И. Секачева, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т.13. – № 4. – С. 44-49.

33 Сидоров, Д.В. Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.12 / Сидоров Дмитрий Владимирович. – М., 2011. – 36 с.

34 Торопов, В.Ю. Возможности эндоректальной ультразвуковой томографии в диагностике и оценке степени местной распространенности рака прямой кишки: дис. канд. мед. наук / В.Ю. Торопов. – М., 2004. – 108 с.

35 Файн, С.Н. Распространение рака прямой кишки по стенке и за ее пределы / С.Н. Файн, Ю.М. Славин // Новейшие достижения проктологии. – 1966. – Вып. 4. – С. 84-95.

36 Холдин, С.А. Профилактика рецидивов и метастазов при радикальных операциях по поводу рака прямой и сигмовидной кишки / С.А. Холдин // Труды Всероссийской конференции по проктологии. – М., 1965. – С. 16-23.

37 Холдин, С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки / С.А. Холдин. – Л.: Медицина, 1977. – 504 с.

38 Шалимов, А.А. Хирургия кишечника / А.А. Шалимов, В.Ф. Саенко. – Киев: «Здоров'я», 1977. – 248 с.

39 Aghili, M. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer: preliminary results / M. Aghili, S. Sotoudeh, R. Ghalehtaki et al. // Radiat Oncol. J. – 2018. – Vol. 36. – №1. – P. 17-24.

40 André, T. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial. / T. André, C. Boni, M. Navarro et al. // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 3109-3116.

41 Andre, T. Multicenter international study of oxaliplatin / 5-fluorouracil / leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer / T. Andre, C. Boni, L. Mounedji-Boudiaf et al. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2343-2351.

42 Arimoto, A. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer / A. Arimoto, K. Uehara, T. Tsuzuki et al. // *Int J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 20(5). – P. 935-942.

43 Baik, S.H. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer / S. H. Baik, N.K. Kim, Y.C. Lee et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – № 2. – P. 462-469.

44 Bernstein, T.E. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer / T.E. Bernstein, B.H. Endreth, P. Romundstad et al. // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 1348-1357.

45 Bernstein, T.E. What is a Safe Distal Resection Margin in Rectal Cancer Patients Treated by Low Anterior Resection Without Preoperative Radiotherapy? / T.E. Bernstein, B.H. Endreth, P. Romundstad et al. // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14. – № 2. – P. 48-55.

46 Betge, J. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting / J. Betge, M.J. Pollheimer, R.A. Lindtner et al. // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118(3). – P. 628.

47 Betge, J. Vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: predictors of outcome in colorectal cancer / J. Betge, C. Langner // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2011. – Vol. 74. – P. 516.

48 Biilow, S. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. A prospective study with matched historic controls / S. Biilow, I.J. Christensen, H. Harling et al. // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 974-980.

49 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 et al. // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235. – №. 4. – P. 449-457.

50 Birgisson, H. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: longterm followup of the Swedish rectal cancer trial / H. Birgisson, L. Pålman, U. Gunnarsson et al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol.23. – №. 34. – P. 8697-8705.

51 Blomqvist, L. Rectal adenocarcinoma: assessment of tumour involvement of the lateral resection margin by MRI of resected specimen / L. Blomqvist, C. Rubio, T. Holm et al. // *Br. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 72(853). – P. 18-23.

52 Borg, C. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study / C. Borg, T. André, G. Manton et al. // *Ann Oncol.* – 2014. – Vol. 25(11). P. 2205-2210.

53 Bosset, J. F. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921 / J. F. Bosset, G. Calais, L. Mineur et al. // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5620-5627.

54 Bosset, J. F. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: longterm results of the EORTC 22921 randomised study / J. F. Bosset, G. Calais, L. Mineur et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 184-90.

55 Bosset, J.F. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials / J.F. Bosset, J. C. Horiot // *Eur. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – № 5. – P. 770-774.

56 Bosset, J.F. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer / J. F. Bosset, L. Collette, G. Calais et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – №. 11. – P. 1114-1123.

57 Bosset, J.F. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial / J.F. Bosset, V. Magnin, P. Maingon et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 46. – P. 323-327.

58 Bouzourene, H. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy / H. Bouzourene, F.T. Bosman, W. Seelentag et al // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94 (4). – P. 1121-1130.

59 Braendengen, M. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer / M. Braendengen // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26(22). – P. 3687-3694.

60 Breugom, A. J. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study / A. J. Breugom, CBM van den Broek, W. van Gijn et al. // *Eur J Cancer*. - 2013. – V. 49 (Suppl 3).

61 Brown, G. Clinical Staging: CT and MRI / G. Brown, D. Shwetal, F. Taylor // *Current Clinical Oncology: Rectal Cancer*. - 2010. – P. 21-35

62 Brown, G. Staging rectal cancer: endoscopic ultrasound and pelvic MRI / G. Brown // *Cancer Imaging*. - 2008. – Vol. 8. – P. 43-45.

63 Brown, G. Thin section MRI in multidisciplinary pre-operative decision making for patients with rectal cancer / G. Brown // *The British Journal of Radiology*. – 2005. – Vol. 78. – № 6. – P. 117-127.

64 Bujko, K. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer / K. Bujko, M.P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmejer et al. // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – № 10. – P. 1215-1223.

65 Bulow, S. National cohort study of long-course preoperative radiotherapy in primary fixedrectalcancer in Denmark / S. Bulow, L. H. Jensen, R. Altaf et al. // *Colorectal Dis.* – 2010. – P. 12.

66 Buyse, M. Adjuvant therapy of colorectal cancer / Buyse, M., Leleniuch-Jacquotte A., Chalmess T. // *JAMA*. – 1988. – Vol. 259. – P. 3571-3578.

67 Camma, C. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis / C. Camma, M. Giunta, F. Fiorica et al. // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284. – №.8. – P. 1008-1015.

68 Capirci, C. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients / C. Capirci, V. Valentini, L. Cionini et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72. – № 1. – P. 99-107.

69 Carlsen, E. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer / E. Carlsen, E. Schlichting, I. Guldvog et al // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – №.4. P. – 526-529.

70 Ceelen, W. Preoperative chemora-diation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / W. Ceelen, K. Fierens, Y. van Nieuwenhove et al. // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 124. – №12. – P. 2966-2272.

71 Cercek, A. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation / A. Cercek, M. Weiser et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 5. – P. 3649.

72 Cercek, A. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer / A. Cercek, K.A. Goodman, C. Hajj et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2014. - Vol. 12. – №.4. – P. 513-519.

73 Chan, C.L. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour / C.L. Chan, E. L. Bokey, P.H. Chapuis et al. // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – № 1. – P. 105-112.

74 Chand, M. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer / M. Chand,R.I. Swift, P.P. Tekkis et al. // *Br J Cancer.* –2014. Jan 7. – Vol. 110. – №1. – P. 19-25.

75 Chari, R.S. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum / R.S. Chari, D.S Tyler., M.S. Anscher et al.// *Ann. Surg.* - 1995. – Vol. 221. – P. 778-786.

76 Chau, I.Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer / I. Chau., G. Brown, D. Cunningham et al. // *J Clin Oncol.* –2006. – Vol. 24. – P. 668-674.

77 Chen, G. Causes of reccurence in low rectal carcinoma after low anastomosis operation / G. Chen // *Clin J Med Officers.* – 2010. – Vol. 38(4). – P. 503.

78 Cheng, H. Lateral Lymph Node Dissection with Radical Surgery versus Single Radical Surgery for Rectal Cancer: a Meta-analysis / H. Cheng, Z. Deng, Z. J Wang et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12(10). – P. 2517.

79 Chiang, J.M. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy / J.M. Chiang, P. S. Hsieh, J. S. Chen et al // World J SurgOncol. – 2014. – Vol. 12. – P. 197.

80 Cionini, L. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative hemoradiation in rectal cancer / L. Cionini, A. Sainato, A. De Paoli et al. // Radiother Oncol. – 2010. – Vol. 96 (Suppl 1). – P. 113.

81 Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira et al. // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250(2). – P. 187.

82 Cole, P.P. The intramural spread of rectal carcinoma / P.P. Cole // Br. Med. J. – 1913. – Vol. I. – P. 431-433.

83 Collette, L. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracilbased chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group / L. Collette, J. F. Bosset, M. den Dulk et al. // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 4379-86.

84 Collette, L. Patients with R0 resection of T3-4 rectal cancer after preoperative radio or radiochemotherapy: does anybody benefit of post-operative LV/5-FU chemotherapy? Further results of EORTC trial 22921 / L. Collette, G. Calais, L Mineur. et al. // Eur J Cancer. – 2005. – Vol. 3. – №170 (Suppl 1). – 607 p.

85 Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – № 9290. – P. 1291-1304.

86 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03., - 2010. - 194 P.

87 Corman, M.L. Colon and Rectal Surgery. 5th ed. / M.L. Corman // Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. - 2005. – 1743 p.

88 Cox J. D. RTOG/EORTC Radiation Toxicity Grading "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for

Research and Treatment of Cancer (EORTC)."/ Cox JD et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1995. - 31(5). – P. 1341-1346.

89 Crane, C.H. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer / C.H. Crane, J.M. Skibber, E.H. Birnbaum et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 57. – P. 84-89.

90 Das, P. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation / P. Das, M. E. Delclos, J.M. Skibber et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2010. - Vol. 77. №1. – P. 60-65.

91 Delaney, C.P. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers / C.P. Delaney, I.C. Lavery, A. Brenner et al. // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236. – № 2. – P. 203-207.

92 Dellas, K. Analysis of bevacizumab-based preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer on surgery-associated spectrum of complications / K. Dellas, J. Buller, G. J. Görtz et al. // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21(4). – P. 1352-1360.

93 Dellas, K. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer / K. Dellas, T. Höhler, T. Reese et al. // Radiat Oncol. – 2013. – Vol.15 (4). – P. 90.

94 Den Dulk, M. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial / M. den Dulk, C. A. Marijnen, H. Putter et al. // Ann. Surg. – 2007. - Vol. 246. – № 1. – P. 83-90.

95 Dewdney, A. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C) / A. Dewdney, D. Cunningham, J. Taberero et al. // Journal of Clinical Oncology 30. – 2012. – Vol. 14. – P. 1620-1627.

96 Dexin, Jiao. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study / Jiao Dexin , Rui Zhang,Zhiqiang Gong et al. // Chin J Cancer Res. – 2015. – Vol. 27. – P. 588-596.

97 Dias, A. Transanal endoscopic microsurgery: indications, results and controversies / A.R. Dias, C.S. R. Nahas, C.F.S. Marques et al. // Techniques in Coloproctology. – 2009. – Vol. 13(2). – P. 105-111.

98 Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240. – P. 205.

99 Dixon, C. F. Surgical removal of lesions occurring in sigmoid and recto-sigmoid / C.F. Dixon // Am. J. Surg. – 1939. – Vol. 46. – P. 12-17.

100 Dixon. C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid / C.F. Dixon // Ann. Surg. – 1948. – Vol. 128. – P. 425-442.

101 Doerr W. Uber Pathomorphose / Doerr W. // Arztl Wschr. – 1956. – P. 121-128

102 Dresen, R.C. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors / R. C. Dresen, E. E. Peters, H. J. Rutten et al. // Eur J SurgOncol. – 2009. – Vol. 35. – P. 1071.

103 Dworak, O. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy / O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann // Int J Colorectal Dis. – 1997. - Vol.12. – P. 19-23.

104 Echenique, I. A proposed approach for the selection of the proper surgical therapy to obtain an adequate margin of resection in locally advanced ultra-low rectal cancer after modern preoperative CRX management / I. Echenique, F. Cabanillas, V. Texi-dor et al. // Bol. Asoc. Med. P. R. – 2009. – Vol. 101. – №.2. – P. 53-55.

105 Eich, H.T. Neoadjuvant radiochemotherapy and surgery for advanced rectal cancer: prognostic significance of tumor regression / H.T. Eich, A. Stepien, C. Zimmermann et al // Strahlenther Onkol. – 2011. – Vol. 187. – P. 225-230.

106 Eisenhauer E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline / Eisenhauer E.A. P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij. // EUROPEAN JOURNAL OF CANCER – 2009. – 45. – P. 228 – 247

107 Elshazly, W.G. Preoperative concomitant radiotherapy with oral capecitabine in advanced rectal cancer within 6 cm from anal verge / W.G. Elshazly, M. Farouk, M. Samy // Int. J. Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 24. – № 4. – P. 401-407.

108 Elwanis, M.A. Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial / M.A. Elwanis, D.W. Maximous, M.I. Elsayed et al // World J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 7. – P. 52.

109 Fan Wen-Hua. Patterns of recurrence in patients achieving pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer / Fan Wen-Hua, Xiao Jian, An Xin et al. // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – August 2017. – Vol. 143. – № 8. – P. 1461-1467.

110 Ferenschild, F. T. Total mesorectal excision for rectal cancer in an unselected population: quality assessment in a low volume center. Int. / F.T. Ferenschild, I. Dawson, J.H de Wilt. et al. // J. Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 24. – № 8. – P. 923-929.

111 Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent et al. // Eur J Cancer. – 2013. – Vol. 49 (6). – P. 1374-1403.

112 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 et al // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 859-865.

113 Fiorica, F. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature

data / F. Fiorica, F. Cartei, A. Licata et al. // *Cancer Treat. Rev.* – 2010. – Vol. 36. – № 7. – P. 539-549.

114 Fitzgerald, T. L. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: adherence to evidence-based guidelines in clinical practice / T.L. Fitzgerald, T. Biswas, K. O'Brien et al. // *World J Surg.* – 2013. – Vol. 37. – P. 639.

115 Folkesson, J. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate / J. Folkesson, H. Birgisson, L. Pahl-man et al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23. – № 24. – P. 5644-5650.

116 Francini, G. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer / G. Francini, R. Petrioli, L. Lorenzini et al. // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106. – P. 899-906.

117 Francois, Y. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial / Y. Francois, C.J. Nemoz, J. Baulieux et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – № 8. – P. 2396.

118 Frileux, P. Surgical treatment of rectal cancer: results of a strategy for selective preoperative radiotherapy / P. Frileux, G. Burdy, P. Aegerter et al. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 934-940.

119 Frykholm, G. J. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis. Colon Rectum* / G.J. Frykholm, B. Glimelius, L. Pahlman. - 1993. - Vol. 36. - P. 564-572.

120 Gambacorta, M.A. Sphincter preservation in four consecutive phase II studies of preoperative chemoradiation: analysis of 247 T3 rectal cancer patients / M.A. Gambacorta, V. Valentini, C. Coco et al. // *Tumori.* – 2007. – Vol. 93. – № 2. – P. 160-169.

121 Gao, Y. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer / Y. Gao, X. Zhang, X. An et al. // *Strahlenther Onkol.* – 2014. – Vol. 190. – P. 158-164.

122 Gao, Y.H. Neoadjuvant Sandwich Treatment With Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. / Y.H. Gao, J.Z. Lin, X. An et al. – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1153-1160.

123 Garcia-Aguilar, J. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME / J. Garcia-Aguilar, J. Marcet, T. Coutsoftides et al. – 2011. – Vol. 29. – № 15, suppl. 3514.

124 Garcia-Aguilar, J. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial / J. Garcia-Aguilar, D.D. Smith, K. Avila et al. // Ann Surg. – 2011. – Vol. 254. – P. 97-102.

125 Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312. – № 23. – P. 1465-1472.

126 Gatta, G. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-89 / G. Gatta, J. Faivre, R. Capocaccia et al. // Eur. J. Cancer. – 1998. – Vol. 34. – P. 2176-2183.

127 Gavioli, M. Preoperative therapy for lower rectal cancer and modifications in distance from anal sphincter. Int. / M. Gavioli, L. Losi, G. Luppi et al. // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 69. – № 2. – P. 370-375.

128 Gentile, M. Evaluation of DOWNSTAGING as leading concept in sphincter-saving surgery for rectal cancer after preoperative radio-chemotherapy (Preop RCT) / M. Gentile, L. Bucci, D. Cerbone et al. // Ann. Ital. Chir. – 2003. – Vol. 4. – № 5. – P. 555-558.

129 Gérard, J. P. «Cancer du rectum». Thé saurus National de Cancérologie Digestive / J.P. Gérard, T. André, F. Bibeau et al. – Le Comité de pilotage (COPIL) du TNCD, 2016. – P.51

130 Gérard A. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and

Treatment of Cancer (EORTC) / A.Gérard, M. Buyse, B. Nordlinger et al. // *Ann Surg.* – 1988 Nov. – Vol. 208(5). – P. 606-614.

131 Gérard, J.P. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203 / J.P. Gérard, T. Conroy, F. Bonnetain et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – № 28. – P. 4620-4625.

132 Glimelius, B. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer / B. Glimelius, H. Grönberg, t J. Järhul // *Acta Oncol.* - 2003. - Vol. 42. - № 5-6. – P. 476-492.

133 Glimelius, B. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / B. Glimelius, L. Pahlman, A. Cervantes//*Ann Oncol.* - 2018. – P. 19.

134 Glynn-Jones, R. Chronicle: Results of a randomized phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (Xelox) versus control / R. Glynn-Jones, N. Counsell, P. Quirke et al. //*Ann Oncol.* - 2014. Apr 8. – 3 123-127.

135 Goh, V. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis / V. Goh, A. R. Padhani & S. Rasheed // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8(3). – P. 245-255.

136 Gollins, S.W. Preoperative downstaging chemo-radiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NCCOG-2) / S.W. Gollins, S. Myint, S. Susnerwala. et al. // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 101(6). – P. 924-934.

137 Goonetilleke, K. S. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer / K. S. Goonetilleke, A. K. Siriwardena //*Eur J Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 33 (3). – C. 266-270.

138 Gosens, M. J. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma / M. J. Gosens, R.A. Klaassen, I. Tan-Go et al. //*Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6617.

139 Grann, A. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer / A.

Grann, B.D. Minsky, A.M. Cohen et al. // *Dis Colon Rectum*. – 1997. – Vol. 40. – P. 515-522.

140 Gresham, G. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation / G. Gresham, C. Speers, R. Woods et al // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30 (suppl 34; abstr 461).

141 Grinnell, R.S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid / R.S. Grinnell // *Surg Gynecol. - Obstet*. 1954. – Vol. 99. – № 4. - P. 421-430.

142 Gualdi, G.F. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings / G.F. Gualdi, E. Casciani, A. Guadalaxara et al. // *Dis Colon Rectum*. - 2000. - Vol. 43(3). – P. 338-345.

143 Guinet, C. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer / C. Guinet, J.N. Buy, M.A. Ghossain et al. // *Arch Surg*. - 1990. – Vol. 125(3). – P. 385-388.

144 Habr-Gama, A. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period / A. Habr-Gama, R.O. Perez, J. Sabbaga et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1927-1934.

145 Habr-Gama, A. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation / A. Habr-Gama, R.O. Perez, G.P. Sao Juliao et al // *Semin. Radiat. Oncol*. – 2011. – Vol. 21. – № 3. – P. 234-239.

146 Habr-Gama, A. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations / A. Habr-Gama, R.O. Perez, D.R. Kiss et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51. – № 60. – P. 1703-1707.

147 Haider, M.A. DW-MRI for disease characterization in the pelvis// *Diffusion-Weighted MR Imaging/ M.A. Haider, Y. Amoozadeh, K.S. Jhaveri// Applications in the Body*. - Springer, 2009. – P. 143-156.

148 Halefoglou, A. M. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer / A. M. Halefoglou, S.

Yildirim, O. Avlanmis et al. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14(22). – P. 3504-3510.

149 Haller, D. G. Fluorouracil, leuco-vorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: for-year results of INT-DO89 / D. G. Haller, P.G. Catalano, J.S. MacDonald et al. – *Proc. ASCO*, 1997. – Vol. 16. – P. 940.

150 Hansen, M.H. Locally recurrent rectal cancer in Norway / M.H. Hansen, L. Balteskard, L.M. Dorum et al. // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 1176.

151 Heald, R.J. A new approach to rectal cancer / R. J. Heald // *Br. J. Hosp. Med.* – 1979. – Vol. 22. – P. 277-281.

152 Heald, R.J. Abdominoperineal excision of the rectum: an endangered operation [Norman Nigro Lectureship] / R.J. Heald, R. K. Smedh, A Kald. et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 747-751.

153 Heald, R.J. Rectal Cancer: The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997 / R.J. Heald, M. Chir, J. Brendan Moran et al. // *Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 133(8). – P. 894-899.

154 Heald, R.J. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / R.J. Heald, R.D. Ryall // *Lancet.* – 1986. – Vol. 1. – P. 1479.

155 Heald, R.J. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas: a multivariate analysis of clinicopathologic features / R.J. Heald, E.M. Husband, R. D. Ryall // *Cancer.* – 1993. – Vol. 72. – P. 1806.

156 Heald, R.J. The 'Holy Plane' of rectal surgery / R.J. Heald // *J. R. Soc. Med.* – 1988. – Vol. 81. - № 9. – P. 503-508.

157 Heald, RJ. The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence? / R. J. Heald, EM. Husband, R. D. Ryall // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69. – № 10. – P. 613-616.

158 Hermanek, P. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery / P. Hermanek, T. Junginger // *Tech. coloproctol.* – 2005. – Vol. 9. – № 3. – P. 193-199.

159 Herzog, U. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? / U. Herzog, M. von Flüe, P. Tondelli et al. // *Dis Colon Rectum.* - 1993. – Vol. 36(2). – P. 127-34.

160 Hiinerbein, M. Endorectal ultrasound in rectal cancer / M. Hiinerbein // *Colorectal Dis.* – 2003. – Vol. 5. – № 5. – P. 402-405.

161 Hiotis, S.P. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients / S.P. Hiotis, S.M. Weber, A.M. Cohen et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194. – P. 131-135.

162 Hofheinz, R. D. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial / R. D. Hofheinz, F. Wenz, S. Post et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 579-88.

163 Hohenberger, P. Locoregional recurrence of rectal cancer: biological and technical aspects of surgical failure / P. Hohenberger // *Recent Results Cancer Res.* – 1998. – Vol. 146. – P. 127-40.

164 Holm, T. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer / T. Holm, A. Ljung, T. Haggmark et al. // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94. – P. 232-238.

165 How, P. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era / P. How, O. Shihab, P. Tekkis et al. // *Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 149-155.

166 Hughes, T.G. Intramural spread of colon carcinoma. A pathologic study / T.G. Hughes, E.P. Jenevein., E. Poulos // *Am. J. Surg.* – 1983. – Vol. 146. – № 6. – P. 697-699.

167 Hyams, D.M. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multi-modality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03 / D.M. Hyams, E.P. Mamounas, N. Petrelli // *Dis. Colon Rectum.* – 1997. – Vol. 40. – № 2. – P. 131-139.

168 Ichikawa, T. High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer / T. Ichikawa, S.M. Erturk, U. Motosugi et al. // *Am. J. Roentgenoljgy.* – 2006. – Vol. 187(1). – P. 181.

169 International multicenter pooled analysis of colon cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. - Lancet, 1995. – Vol. 345. – P. 939-944.

170 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 et al. // Eur J Surg Oncol. – 2010. – Vol. 36. – P. 1061-1165.

171 Jalil, O. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer / O. Jalil, L. Claydon, T. Arulampalam et al. // Gastrointest Cancer. - 2014. – P. 219-236.

172 James, R.D. / Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus / R.D. James // Dis. Colon. Rectum. – 2007. – 637 p.

173 Janjan, N.A. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience / N.A. Janjan, V.S. Khoo, J. Abbruzzese et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 44. – № 5. – P. 1027-1038.

174 Jatzko, G.R. Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence / G.R. Jatzko, M. Jagoditsch, P.H. Lisborg et al. //Eur. J. Surg. Oncol. – 1999. – Vol. 25. – P. 284.

175 Joye, I. The role of diffusion-weighted MRI and (18) F-FDG PET/CT in predicting a pathological complete response after radiotherapy for rectal cancer: a systematic review / I. Joye et al.// Radiator Oncol. - 2014. – P. 158-165.

176 Kang, J. Circumferential resection margin involvement in stage III rectal cancer patients treated with curative resection followed by chemoradiotherapy: A surrogate marker for local recurrence? / J. Kang, H. Kim, H. Hur et al // Yonsei Med J. – 2013. – Vol. 54. – P. 131.

177 Kapiteijn, E. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands / E. Kapiteijn, H. Putter, C.J.H. van de Velde et al. // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 89. – P. 1142-1149.

178 Kapiteijn, E. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands / E. Kapiteijn, C. A. Marijnen, A.C. Colenbrander et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1998.– Vol. 24. – P. 528-535.

179 Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer / E. Kapiteijn, C.A. Marijnen, I. D. Nagtegaal et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – № 9. – P. 638-646.

180 Kashida, H. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management / H. Kashida, S.E. Kudo // *Int J Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-8.

181 Katsuhiko, N. Diffusion-weighted single Shot Echo Planar Imaging of rectal cancer using a sensitivity-encoding technique / N. Katsuhiko, Y. Kuroki, S. Kuroki, et al. // *Jpn J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 34. – № 10. – P. 620-626.

182 Kelly, S.B. Northern Region Colorectal Cancer Audit Group. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery / S.B. Kelly, S.J. Mills, D. M. Bradburn et al. // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98. – № 4. – P. 573-581.

183 Kennecke, H. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial / H. Kennecke, S. Berry, R. Wong et al. // *Eur J Cancer.* – 2012. – Vol. 48. – P. 37-45.

184 Keum, M.A. Clinicopathologic factors affecting recurrence after curative surgery for stage I colorectal cancer / M. A. Keum, S.B. Lim, S.A. Kim // *J. Korean Soc. Coloproctol.* – 2012. – Vol. 28. – № 1. – P. 49.

185 Kim, N.K. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer / N.K. Kim, M.J. Kim, S.H. Yun et al. // *Dis Colon Rectum.* - 1999. – Vol. 42. – № 6. P. – 770-775.

186 Kim, N.K. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival / N.K. Kim, S.H. Baik, J.S. Seong et al // *Ann Surg.*– 2006. – Vol. 244. – № 6. – P. 1024-1030.

187 King, A.D. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging / A.D. King, A.T. Ahuja, D.K. Yeung et al. // *Radiol.* – 2007. – Vol. 245. – P. 806-813.

188 Kirwan, W.O. Determining safe margin of resection in low anterior resection for rectal cancer / W.O. Kirwan, J. Drumm, J.M. Hogan et al. // *Br. J. Surg.* – 1988. – V. 75. – № 7. – P. 720.

189 Klessen, C. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. / C. Klessen, P. Rogalla, M. Taupitz // *Eur Radiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 379-389.

190 Koeberle, D. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer / D. Koeberle, R. Burkhard, R. von Moos et al. // *Br J Cancer.* – 2008. – V. 98. – P. 1204-1209.

191 Koprowski, H. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma / H. Koprowski, M. Herlyn, Z. Stepkowski et al. // *Science.* – 1981. – Vol. 212 (4490).

192 Kosinski, L. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies / L. Kosinski, A. Habr-Gama, K. Ludwig et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62. – № 3. – P. 173-202.

193 Koukourakis, M.I. Hypofractionated accelerated radiotherapy, cytoprotection and capecitabine in the treatment of rectal cancer: a feasibility study / M.I. Koukourakis, C. Simopoulos, M. Pitiakoudis et al. // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28. – № 5B – P. 3035-3040.

194 Kraemer, M. Identifying rectal carcinoma with distal submucosal spread / M. Kraemer, F. Seow-Choen, J.M.S. Ho et al. // *Colorectal Disease.* – 2000. – Vol. 2. – P. 294-297.

195 Krook, J.E. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma / J.E. Krook C.G., Moertel, L.L. Gunderson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – № 11. – P. 709-715.

196 Kuo, L.J. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? / L.J. Kuo, M.C. Liu, J.J. Jian // *Ann Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14(10). – P. 2766.

197 Kurtev, P. Is there an alternative approach to abdominoperineal resection for the treatment of very low lying rectal cancer? Five-year results / P. Kurtev, V. Dimitrov, G. Kurteva et al. // *J. BUON.* – 2003. – Vol. 8. – № 1. – P. 23-26.

198 Kuru, B. Prognostic factors affecting local recurrence and survival for operable rectal cancers / B. Kuru, M. Camlibel, S. Dinç et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2002. – Vol. 21. – P. 329.

199 Kwak, J.Y. Oncologically safe distal resection margins in rectal cancer patients treated with chemoradiotherapy / J.Y. Kwak, C.W. Kim, S. B. Lim et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 16. – P. 1947.

200 Kwee, T.C. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology / T.C. Kwee, T. Takahara, R. Ochiai et al. // *Eur Radiol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1937-1952.

201 Land, S.R. Compliance with patient-reported outcomes in multicenter clinical trials: methodologic and practical approaches / S.R. Land, M.W. Ritter, J.P. Costantino et al. – 2007. – P. 5113-5120.

202 Landry, J.C. Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204 / J.C. Landry, Y. Feng, R.S. Prabhu et al // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 29. – P. 106.

203 Latkauskas, T. Initial results of a randomised controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long term chemoradiotherapy both with delayed surgery / T. Latkauskas, H. Pauzas, I. Gineikiene et al. // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14. – № 3. – P. 294-298.

204 Lauric, J.A. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and fluorouracil / J.A. Lauric, C. G. Moertel, T.R. Fleming et al // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1447-1456.

205 Law, W.L. Impact of total mesorectal excision on the results of surgery of distal rectal cancer / W.L. Law, K.W. Chu // Br. J. Surg. – 2001. – Vol. 88. – № 12. – P. 1607-1612.

206 Lazorthes, F. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis / F. Lazorthes, P. Chiotasso, R.A. Gamagami et al. // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84. – P. 1449-1451.

207 Leite, J.S. Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer / J.S. Leite, S.C. Martins, J. Oliveira et al. // Colorectal Dis. – 2011. – Vol. 13. – P. 381.

208 Leong, Q.M. Emergency Hartmann's procedure: morbidity, mortality and reversal rates among Asians / Q.M. Leong, D.C. Koh, C.K. Ho // Tech Coloproctol. – 2008. – № 12. – P. 21-25.

209 Lezoche, E. Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery / E. Lezoche, M. Guerrieri, A.M. Paganini et al. // Br J Surg. – 2005. – Vol. 92. – P. 1546-1552.

210 Liebig, C. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer / C. Liebig, G. Ayala, J. Wilks et al. // J. Clinical Oncol. – 2009. – Vol. 27. – № 31. – P. 5131.

211 Locker, G. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer / G. Locker, S. Hamilton, J. Harris et al. // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – № 33. – P. 5313-5327.

212 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 et al. // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11. – № 9. – P. 835-844.

213 MacFarlane, J.K. Mesorectal excision for rectal cancer / J.K. MacFarlane, R. D. Ryall, R. J. and Heald // The lancet. – 1993. – Vol. 341. – № 8843. – P. 457-460.

214 Mackay, G. Is pre-operative radiotherapy necessary in T-T rectal cancer with TME? / G. Mackay, M. Downey, R.G. Molloy et al. // Colorectal Dis. – Vol. 8. – № 1. – P. 34-36.

215 Madsen, P.M. Distal intramural spread of rectal carcinomas / P.M. Madsen, J. Christiansen // *Dis. Colon Rectum*. – 1986. – Vol. 29. – № 4. – P. 279-282.

216 Maffione, A.M. Early predictive response of 18 F-FDG PET. CT during preoperative therapy with local advanced rectal cancer: a systematic review. / A.M. Maffione, S. Chondrogiannis, C. Capirci et al. – 2018. – P. 170-175.

217 Mandard A.M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. // *Cancer*. – 1994. - 73 (11). – P. 2680–2686.

218 Maréchal, R. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study / R. Maréchal, B. Vos, M. Polus et al. // *Ann Oncol*. – 2012. – Vol. 23. – P. 1525-30.

219 Marr, R. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision / R. Marr, K. Birbeck, J. Garvican et al. // *Ann. Surg*. – 2005. – Vol. 242. – P. 74-82.

220 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 // *Br. J. Surg*. – 2012. – Vol. 99. – № 7. – P. 918-928.

221 Matsumoto, T. Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy without Radiation for Rectal Cancer / T. Matsumoto, S. Hasegawa, M. Zaima et al. // *United European Gastroenterol J*. - 2014. – Vol. 2 (1). – A132-A605.

222 McDermott, F.T. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients / F.T. McDermott, E.S.R. Hughes, E. Pihl et al // *Br. J. Surg*. – 1985. – Vol. 72. – P. 34.

223 Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer // *Lancet*. – 1996. – Vol. 48(9042). – P. 1605-1610.

224 Mendenhall, W.M. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with

adjuvant radiation therapy / W.M. Mendenhall, R. R. Million, W.W. Pfaff // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1983. – Vol. 9. – № 7. – P. 977-985.

225 Miles, W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon / W.E. Miles // *Lancet.* – 1908. – Vol. 2. – P. 1812-1813.

226 Moertel, C.G. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report / C.G. Moertel, T.R. Fleming, J.S. MacDonald et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 321-326.

227 Morita, T. Current status of autonomic nervepreserving surgery for mid and low rectal cancers / T. Morita, A. Murata, M. Koyama et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2003. – Vol. 46. – P. 78-80.

228 Moynihan, B. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum / B. Moynihan // *Surg Gynecol Obstet.* – 1908. – Vol. 6(463). – P. 6-8.

229 Mulla, M.G. MRI in T staging of rectal cancer: How effective is it? / M.G. Mulla, R. Deb, R. Singh // *Indian J Radiol Imaging.* - May, 2010. – Vol. 20. - Issue 2.

230 Nagtegaal, I. D. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? / I. D. Nagtegaal, P. Quirke // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 303.

231 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. Marijnen, E. Klein Kranenbarg et al. // *American Journal of Surgical Pathology.* – 2002. – Vol. 26. – № 3. – P. 350-357.

232 Nagtegaal, I.D. Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection / I.D. Nagtegaal, C.J. van de Velde, C.A. Marijnen et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 36. P. – 9257-9264.

233 Nakagoe, T. Distal intramural spread is an independent prognostic factor for distant metastasis and poor outcome in patients with rectal cancer: a multivariate analysis / T. Nakagoe, E. Yamaguchi, K Tanaka et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10. – № 2. – P. 163-170.

234 Nash, G.M. Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection / G.M. Nash, A. Weiss, R. Dasgupta et al. // *Dis. Colon Rectum*. –2010. –Vol. 53. –№ 10. – P. 1365.

235 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Rectal Cancer*. - 2018. – 27 p.

236 Ngan, S. Y. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. / S. Y. Ngan, B. Burmeister, R. J. Fisher et al. // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30. – P. 3827-3833.

237 Nogue, M. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study / M. Nogue, A. Salud, P. Vicente et al. // *Oncologist*. – 2011. – Vol. 16. – P. 614-620.

238 Nyasavajjala, S.M. Neoadjuvant chemo-radiotherapy and rectal cancer: can the UK watch and wait with Brazil? / S.M. Nyasavajjala, A.G. Shaw, A.Q. Khan et al. // *Colorectal Dis*. - 2010. – Vol. 12. – № 1. – P. 33-36.

239 O`Connel, M. An Intergroup trial of intensive course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer / M. O`Connel, J. Mailliard, J.S. MacDonald et al. // *Proc.SCO*. – 1993. – Vol. 12. – P. 190.

240 Okuyama, T. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study / T. Okuyama, S. Sameshima, E. Takeshita et al. // *World J Surg Oncol*. - 2018. - Vol. 16 (1). - P. 105.

241 Onozawa, H. Significance of preoperative radiotherapy and lateral lymph node dissection for locally advanced rectal cancer – a comparative study involving different hospitals / H. Onozawa, S. Hatano, T. Matsuzawa // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2014. – Vol. 41. – № 12. – P. 1557.

242 Pacelli, F. Improved outcomes for rectal cancer in the era of preoperative chemoradiation and tailored mesorectal excision: a series of 338 consecutive cases / F. Pacelli, A.M. Sanchez, M. Covino et al. // *Am. Surg*. – 2013. – Vol. 79. – P. 151.

- 243 Pa'hلمان, L. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial / L. Pa'hلمان, B. Glimelius // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 211. – P. 187-195.
- 244 Park, I.J. Prognostic value of serum tumor antigen CA 19-9 after curative resection of colorectal cancer / I.J. Park, G.S. Choi, S.H. Jun // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29. – №10. – P. 4303-4308.
- 245 Park, J.H. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer / J.H. Park, S.M. Yoon, C.S. Yu et al. // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – № 16. – P. 3703-3712.
- 246 Park, S. W. Additional 4-week capecitabine during the resting periods after 6-week neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term oncologic outcomes / S.W. Park, J.S. Kim, J.Y. Kim et al. // *Ann Surg Treat Res.* – 2018. – Vol. 94. – № 6. – P. 306-311.
- 247 Pasetto, L.M. Role of neoadjuvant treatment in cT3N0M0 rectal cancer / L.M. Pasetto, M.L. Friso, S. Pucciarelli et al. // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28. – № 6B. – P. 4129-4135.
- 248 Paty, P.B. Treatment of rectal cancer by low anterior resection with coloanal anastomosis / P.B. Paty, W. E. Enker, A. M. Cohen et al. // *Ann. Surg.* – 1994. - Vol. 219. – № 4. – P. 365-373.
- 249 Peeters, K.C., Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma / K.C. Peeters, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal et al. // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – № 5. – P. 693-701.
- 250 Penfold, J.B. A comparison of restorative resections for carcinoma of the middle third of the rectum with abdominoperineal excision / J.B. Penfold // *Aust N Z J Surg.* – 1974. – Vol. 44. – № 4. – P. 354-356.
- 251 Peng, J. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect / J. Peng, W. Sheng, D. Huang et al. // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – № 7. – P. 1415-1421.

252 Perez, K. A phase II study of complete neoadjuvant therapy in rectal cancer (CONTRE): The Brown University Oncology Group / K. Perez, V. Pricolo, M. Vrees et al. // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 335.

253 Petersen, S. H. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure / S. H. Petersen, H. Harling, L. T. Kirkeby et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. – 54 p.

254 Petrelli, F. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies / F. Petrelli, G. Sgroi, E. Sarti et al. // *Ann urg.* - 2016. – Vol. 263(3). – P. 458-464.

255 Pilipshen, S. J. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer / S.J. Pilipshen, M. Heilweil, S.H. Quan et al. // *Cancer.* – 1984. – Vol. 53. – № 6. – P. 1354-1362.

256 Piso, P. Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: a single institution experience with 337 consecutive patients / P. Piso, M.H. Dahlke, P. Mirena et al. // *J. Surg. On-col.* – 2004. – Vol. 86. – №. 3. – P. 115-121.

257 Pollett, W.G. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum / W.G. Pollett, R.J Nicholls. // *Ann. Surg.* – 1983. – Vol. 198. – № 2. – P. 159-163.

258 Popek, S. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radio-therapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? // S. Popek, V.L. Tsikitis // *J. World. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – № 7. – P. 848-854.

259 Pucciarelli, S. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome/ S. Pucciarelli, P. Toppan, M. L. Friso et al.// *Dis Colon Rectum.* - 2004. - Vol. 47. - P. 798-807.

260 Queiroz, M.A. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI): An update and initial experience at HC-FMUSP / M.A. Queiroz, F.G.

Barbosa,C.A. Buchpiguel et al.// Rev Assoc Med Bras. - 2018. - Vol. 64 (1). - P. 71-84.

261 Quer, E.A. Retrograde intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid: a microscopic study / E.A. Quer, D.C. Dahlin, C.W. Mayo // Surg. Gynecol. Obstet. – 1953. – Vol. 96. – №. 1. – P. 24-30.

262 Quirke, P. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision / P. Quirke, P. Durdey, M.F. Dixon et al. // Lancet. - 1986. - Vol. 2. – № 8514. – P. 996-999.

263 Radcliffe, A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? / A. Radcliffe // Colorectal Dis. - 2006. - Vol. 8. - № 3. - P. 160-167.

264 Ralf-Dieter, Hofheinz. Chemora-diotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. / Hofheinz Prof Wenz Frederik , MDProf Post Stefan. - 2012. - Vol. 13. - № 6. - P. 579-588.

265 Ramamoorthy, S.L. Surgical treatment of rectal cancer / S.L. Ramamoorthy, J.W. Fleshman // Hematol. Oncol. Clin. North Amer. - 2002. - Vol. 16. - №4. – P. 927-946.

266 Rich, T.A. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer / T.A. Rich, J.M. Skibber, J.A. Ajani et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1995. - Vol. 32. - P. 1025-1029.

267 Rich, T. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery / T. Rich, L.L. Gunderso., R. Lew et al. // Cancer. - 1983. - Vol. 52. - № 7. - P. 1317-1329.

268 Rodel, C. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. / C. Rodel, T. Liersch, H. Becker et al. // Lancet Oncol. - 2012. - Vol. 13. - P. 679-687.

269 Roh, M.S. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 / M.S. Roh, L.H. Colangelo, M.J. O'Connell et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - Vol. 27. - № 31. - P. 5124-5130.

270 Roh, M.S. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum / M.S. Roh, G.A. Yothers, M.J. O'Connell et al. // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29. - № 9. - P. 3503.

271 Rubbia-Brandt, L. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery / L. Rubbia-Brandt, E. Giostra, C. Brezault et al. // *Ann Oncol.* - 2007. - Vol. 18. - № 2. - P. 299-304.

272 Rullier, A. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma / A. Rullier, C. Laurent, V. Vendrely et al. // *Am J Surg Pathol.* - 2005. - Vol. 29. - № 5. - P. 602-606.

273 Russo, S. The «watch-and-wait» approach for rectal cancer: are outcomes improved with more limited T stage and routine use of MRI for staging? / S. Russo, W. Blackstock // *Oncology J.* - 2013. - Vol. 27. - № 10. - P. 976-977.

274 Salerno, G. From bench to bed side: The concept of total mesorectal excision for rectal cancer / G. Salerno, I. R. Daniels, R. J. Heald // *Eur Surg.* - 2005. - Vol. 37. - № 4. - P. 238-244.

275 Sanghera, P. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response / P. Sanghera, D.W. Wong, C.C. McConkey et al. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. - 2008. - Vol. 20. - № 2. - P. 176-183.

276 Sato, H. Who can get the beneficial effect from lateral lymph node dissection for Dukes C rectal carcinoma below the peritoneal reflection / H. Sato, K. Maeda, M. Maruta et al. // *Dis. Colon Rectum.* - 2006. - Vol. 49. - P. 3.

277 Sauer, R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - V. 351. - P. 1731-1740.

278 Schaffzin, D.M. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer / D.M. Schaffzin, W.D. Wong // Clin Colorectal Cancer. - 2004. - Jul;4(2). - P. 124-32.

279 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 et al. // J Clin Oncol. - 2014. - Vol. 32. - № 6. - P. 513-518.

280 Scott, N. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumor spread in the mesorectum distal to rectal cancer / N. Scott, P. Jacson, T. Al-Jaberi et al. // Br. J. Surg. - 1995. - Vol. 82. - P. 1031.

281 Sebag-Montefiore, D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG CO 16): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R.J. Stephens, R. Steele et al. // Lancet. - 2009. - Vol. 373. - № 9666. - P. 811-820.

282 Seehaus, A. Magnetic resonance and extramural vascular invasion in patients with rectal cancer and liver metastases / A. Seehaus, C. Vaccaro, M. Quadrelli et al. // Acta Gastroenterol Latinoam. - 2015. - Mar; 45(1). - P. 31-36.

283 Shi, Q. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration / Q. Shi, A. Sobrero, A. Shields et al // Journal of Clinical Oncology. - 2017. - Vol. 35. - P. 18.

284 Silberfein, E. Long-Term Survival and Recurrence Outcomes Following Surgery for Distal Rectal Cancer / E. Silberfein, K. Kattapogu, C. Hu et al. // Ann. Surg. Oncol. - 2010. - Vol. 17. - № 11. - P. 2863-2869.

285 Sinha, R. Diagnostic value of multidetector row CT in rectal cancer staging: comparison of multiplanar and axial images with histopathology / R. Sinha, R. Verma, A. Rajesh et al. // Clin Radiol. - 2006. - Vol. 61(11). - P. 924-931.

286 Smith, N. J. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer / N. J. Smith, Y. Barbachano, A. R. Norman et al // Br. J. Surg. - 2008. - Vol. 95(2). - P. 229.

287 Sollenberger, L.L. Is preoperative colonoscopy necessary in carcinoma of the colon and rectum? / L.L. Sollenberger, T. E. Eisenstat, R.J. Rubin et al. // Amer. Surg. -1988. - Vol. 54. - № 2. - P. 113-115.

288 Stelzner, S. Extended abdominoperineal excision vs. standard abdominoperineal excision in rectal cancer - a systematic overview / S. Stelzner, C. Koehler, J. Stelzer et al // Int. J. Colorectal Dis. - 2011. - Vol. 26. - № 10. – P. 1227-1240.

289 Stewart, B. World Cancer Report / B. Stewart, C. Wild // IARC Nonserial Publication. - 2014. - 630 p.

290 Stipa, F. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography / F. Stipa, D.B. Chessin, J. Shia et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol.13. - № 8. - P. 1047-1053.

291 Sugihara, K. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: oncologic and functional outcome / K. Sugihara, Y. Moriya, T. Akasu et al. // Cancer. - 1996. - Vol. 78. - P. 1871.

292 Sun, Z. Adjuvant Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Improves Survival in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer / Z. Sun, B. Gilmore, M.A. Adam et al. // Dis Colon Rectum.- 2017. – Vol. 60(10). – P. 1050-1056.

293 Takahashi, T. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer / T. Takahashi, M. Ueno, K. Azekura et al. // Dis Colon Rectum. - 2000. - Vol. 43. - P. 59.

294 Tang, J. Long-Term Outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) Concomitant with Neoadjuvant Radiotherapy and Extended to the Resting Period in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer / J. Tang, X. Wu, Y. Bai et al. // J Cancer.- 2018. - Apr 6;9(8). - P. 1365-1370.

295 Tatli, S. Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI / S. Tatli, K.J. Mortele, E.L. Breen et al. // J Magn Reson Imaging. - 2006. - Apr;23(4). - P. 534-40.

296 Taylor, F.G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer / F.G. Taylor, R. I. Swift, L. Blomqvist // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2008. - Vol. 191. - № 6. - P. 1827-1835

297 The Beyond TME Collaborative // *Br J Surg.* - 2013. - Vol. 100 (8). - P. 1009-1014.

298 The International Agency for Research on Cancer. – Globocan, 2008: Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#BOTH> (accessed: 28.01.2018).

299 Tilney, H.S. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery / H.S. Tilney, S. Rasheed, J.M. Northover et al // *Dis. Colon Rectum.* - 2009. - Vol. 52. - № 10. - P. 1723-1729.

300 Türler, A. Role of transanal endoscopic microsurgery in the palliative treatment of rectal cancer / A. Türler ,H. Schäfer ,H. Pichlmaier // *Scand J Gastroenterol.* – 1997. - Jan;32(1). - P. 58-61.

301 Ueno, H. Potential Prognostic Benefit of Lateral Pelvic Node Dissection for Rectal Cancer Located Below the Peritoneal Reflection / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi et al. // *Ann Surg.* - 2007. - Vol. 245(1). – P. 80.

302 Valentini, V. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) / V. Valentini, C. Aristei, B. Glimelius et al // *Radiother. Oncol.* - 2009. - Vol. 92. - № 2. – P.148-163.

303 Van Gijn, W. Dutch Colorectal Cancer Group. 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. Marijnen, I. D. Nagtegaal et al. // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – № 6. - P. 575-582.

304 Vestermark, L. W. High-dose radiotherapy with oral UFT/ folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial / L. W. Vestermark, H. A. Jensen et al. // *Acta Oncol.* - 2012. - Vol. 51(3). - P. 311-317.

305 Videtic, G.M. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer / G.M. Videtic, B.J.

Fisher, F.E. Perera et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1998. – Vol. 42. - № 2. - P. 319-24.

306 Visser, O. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam / O. Visser, R. Bakx, F.A. Zoetmulder et al. // *J. Surg. Oncol.* - 2007. - Vol. 95. - № 6. - P. 447-454.

307 Wang, C. Mesorectal spread and micrometastasis of rectal cancer studied with large slice technique and tissue microarray / C. Wang, Z.G. Zhou, Z. Wang et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 91. - P. 167.

308 Wang, C.C. Neoadjuvant bevacizumab and chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: early outcome and technical impact on toxicity / C.C. Wang, J.T. Liang, C.L. Tsai et al. // *World J Surg.* - 2014. - Vol. 12. -P. 329.

309 Wang, Z. Microscopic spread of low rectal cancer in regions of the mesorectum: detailed pathological assessment with whole-mount sections / Z. Wang, Z. Zhou, C. Wang et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2005. - Vol. 20. - № 3. – P. 231.

310 Washington, M.K. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum / M.K. Washington, J. Berlin, L.J. Branton et al.

311 Weiser, M.R. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection / M.R. Weiser, H.M. Quah, J. Shia et al // *Ann. Surg.* - 2009. - Vol. 249. - № 2. - P. 236-242.

312 West, N.P. European Extralevator Abdomino-perineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominopereineal excision for low rectal cancer / N.P. West, C. Anderin, K.J. Smith et al. // *Br. J. Surg.* - 2010. - Vol. 97. - № 4. - P. 588-599.

313 Wibe, A. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer / A. Wibe, P.R. Rendedal, E. Svensson et al. // *Br. J. Surg.* - 2002. - Vol. 89. - P. 327-334.

314 Wibe, A. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer - implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national

audit / A. Wibe, B. Moller, J. Norstein et al // Dis. Colon Rectum. - 2002. - Vol. 45. - №7. - P. 857-866

315 Wibe, A. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure of rectal cancer of the lower rectum: anterior vs abdominoperineal resection / A. Wibe, A. Syse, E. Anersen et al. // Dis. Colon Rectum. - 2004. - Vol. 47(1). - P. 48-58.

316 Wiegering, A. Value of FDG-PET/CT for the treatment of rectal cancer, Chirurg / A. Wiegering et al. - 2014. – Vol. 85(6). – P. 487-492.

317 Williams, N.S. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival / N.S. Williams, M.F. Dixon, D. Johnston // Br. J. Surg. - 1983. - Vol. 70. - № 3. - P. 150-154.

318 Williams, N.S. The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer / N.S. Williams // Br. J. Surg. - 1984. - Vol. 71. - № 8. - P. 575-581.

319 Winawer, S. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale - update based on new evidence / S. Winawer, R. Fletcher, D. Rex et al // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 124. - № 2. – P. 544-560.

320 Wolmark, N. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer. Results from NSABP Protocol C-01 / N. Wolmark, B. Fisher, M. Rockette et al. // J NCI. - 1988. - Vol. 80. - P. 30-36.

321 Wolmark, N. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer / N. Wolmark, M. Rockette, B. Fisher et al. // J. Clin. Oncol. - 1993. - Vol. 11. - P. 1879-1887.

322 Wong, R.K. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma / R.K. Wong, V. Tandan, S. De Silva et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. - 112 p.

323 Wu, Z.Y. Prognostic value of lateral lymph node metastasis for advanced low rectal cancer / J. Wan, J. H. Li et al. // World J. Gastroenterology. - 2007. - Vol. 7. - P. 6048.

- 324 Wu, Z.Y. Risk factors of local recurrence after curative resection in patients with locally advanced rectal cancer / Z.Y. Wu // J. BUON. - 2012. - Vol. 17(2). - P. 291.
- 325 Xiao, J. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial / J. Xiao, Z. Chen, W. Li et al. // Cancer Chemother Pharmacol. – 2015. - Jul;76(1). - P. 21-27.
- 326 Yonemura, Y. Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients/ Y. Yonemura, K. Kinoshita, T. Fujimura et al. // Hepatogastroenterology. - 1996. - Vol. 43. - P. 1260-1272.
- 327 Yufeng, R. The Optimal Application of Transrectal Ultrasound in Staging of Rectal Cancer Following Neoadjuvant Therapy: A Pragmatic Study for Accuracy Investigation/ R. Yufeng, Y. Jinning. - 2018.
- 328 Zampino, M.G. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer / M.G. Zampino, E. Magni, M.C. Leonardi et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2009. - Vol. 75. - P. 421-427.
- 329 Zbar, A.P. Henri Albert Hartmann (1860–1952): colorectal master / A.P. Zbar // Tech Coloproctol. - 2008. - № 12. - P. 175-179.