

На правах рукописи

КУЗЬМИЧЕВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

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

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Барсуков Юрий Андреевич

Официальные оппоненты:

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий абдоминальным хирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Правосудов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «01» октября 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23).


С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24) и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «.....».....2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Проблема выбора наиболее эффективного метода лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки продолжает оставаться актуальной во всем мире. Данное обстоятельство связано с высоким уровнем смертности данной категории больных. 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 (Каприн А.Д., 2018).

Большинство авторов исследований связывают высокий уровень смертности с относительно длительным бессимптомным течением заболевания, поздней диагностикой и тем самым наличием значительного количества местнораспространенных форм рака - «опухоли, для удаления которых в объеме R0 резекции, по результатам предоперационной МРТ, необходимо расширение объема резекции за пределы мезоректального слоя», при которых, выполнение только хирургического вмешательства, приводит к высокой частоте местного рецидива и системного прогрессирования (Bhangu A., 2013).

Следуя общей тенденции развития хирургической науки, на рубеже XIX и XX века онкологическая проктология 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 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 (Folkesson, J., 2005).

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 (Dexin, J, 2015; Bosset, J, 2005).

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 (Gérard, J.P., 2016; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018).

Основной проблемой, связанной с проведением адьювантной химиотерапии, 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.

В доступной литературе последних лет подходы к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки постоянно совершенствуются. Наиболее привлекательной и перспективной представляется стратегия последовательного использования в неoadьювантном 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.

Цель исследования

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 терапией.

7. Выбор оптимальной стратегии лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки на основании оценки эффективности различных схем лечения.

Методы и методология исследования

Исследование основано на анализе базы данных 653 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н.Трапезникова 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 неoadьювантной 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 неoadьювантной 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).

Научная новизна

Заключается в том, что впервые представлен большой клинический материал по изучению традиционных и современных подходов к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки.

1. Обоснована целесообразность интенсификации неоадьювантной терапии;
2. Исследованы варианты (консолидирующая химиотерапия и «сэндвич» лечение) и количество курсов неоадьювантной химиотерапии;
3. Сформулирована оптимальная комплексная стратегия лечения, объединившая в неоадьювантном периоде химиолучевую терапию и четыре цикла химиотерапии в режиме CapOx на примере исследуемой группы;
4. Продемонстрирована 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

Работы представлена клинически апробированной новой высокоэффективной и безопасной стратегией комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, показавшая 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.

Личный вклад

Автор лично провел критический анализ отечественной и иностранной литературы, посвященной проблеме хирургического, комбинированного и комплексного лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки. Принимал непосредственное участие в обследовании и лечении больных, включенных в работу, самостоятельно выполнял хирургические вмешательства. Статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, оформление работы, обоснованность научных положений, выводов сформулированных в диссертации произведены автором лично. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: от постановки задач, их реализации до обсуждения полученных данных в научных публикациях и докладах.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») и области исследований п.5. «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии» и п.6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков,

гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексное лечение больных с местнораспространенным раком прямой кишки должно включать неoadъювантный пролонгированный курс химиолучевой терапии до СОД 52-56 изоГр на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда (капецитабин в дозе 825 мг/м², 4 курса химиотерапии в режиме CapOx) и адъювантную химиотерапию, с учетом результатов гистологического исследования операционного материала;

2. Неoadъювантная 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 неoadъювантная 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 неoadъювантную 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 неoadъювантном 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.

Внедрение результатов исследования

Разработанная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки апробирована и внедрена в практику онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 17 декабря 2019 года с участием онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (гепатопанкреатобиллиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №13, онкологического отделения лекарственных методов лечения №1 (химиотерапевтического), онкологического отделения лекарственных методов лечения №2 (химиотерапевтического), онкологического отделения лекарственных методов лечения №3 (химиотерапевтического), онкологического дневного стационара (химиотерапевтического), отделения эндоскопического, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиологического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, из них 14 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 1 патент РФ.

Объём и структура работы

Диссертационная работа изложена на 253 страницах машинописного текста,

иллюстрирована 89 таблицами и 30 рисунками; состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы (список использованных литературных источников содержит 329 наименований, из них 291 - иностранный автор).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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 группу 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/м² 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/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно и три введения оксалиплатина 50 мг/м² 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 неoadъювантного 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 неoadъювантную дистанционную химиолучевую терапию в дозе 52-56 изоГр на фоне приема капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки ежедневно с 1 по 5 дни недели в течение всего курса лечения и дополнительные неoadъювантные последовательные курсы химиотерапии в режиме СарОх (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² внутривенно капельно в первый день и капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м² 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 СарОх;

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 СарОх и от 1 до 2 курсов консолидирующей химиотерапии в режиме СарОх с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная химиолучевая терапия.

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

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

Следует отметить, что 10 (11,23%) больным из группы ХЛТ, 18 (11,25%) из группы ХЛТ+ОК и 19 (11,51%) пациентам из группы ХЛТ+СарОх была ранее

сформирована колостома, в связи с развившейся кишечной непроходимостью, что позволило этим больным провести курс неoadьювантной терапии.

После окончания неoadьювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое обязательно включало выполнение МРТ органов малого таза. По завершению обследования хирургическое лечение выполнено 88 пациентам из группы ХЛТ и 157 больным из группы ХЛТ+ОК.

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.

Среди включенных в исследование 653 пациентов с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки было 367 мужчин (56,2%) и 286 женщин (43,8%).

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

Средний возраст пациентов в группах лечения составил: хирургическая – 56,7 лет, с ХЛТ – 59,9 лет, с ХЛТ+ОК – 55,9 лет и с ХЛТ+CapOx – 56,5 лет.

В исследовании высокодифференцированная аденокарцинома встречалась у семидесяти семи (11,8%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – 446 (68,3%) больных и низкодифференцированная аденокарцинома – 130 (19,9%) пациентов. Наиболее часто во всех группах встречались больные с аденокарциномой умеренной степени дифференцировки, в интервале от 64,85% до 72,12%.

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. В изучаемых группах опухоли с локализацией в нижеампулярном отделе прямой кишки, составили частотный интервал от 51,46% до 59,39%.

В большинстве случаев в исследуемой и контрольных группах больных продольный размер опухоли был 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+СарОх – 6,9 см.

Количество больных с глубиной инвазии опухоли Т3 с инфильтрацией мезоректальной фасции (MRF+) составило 41,7%, а с глубиной инвазии Т4 (58,3%).

Чаще у пациентов исследуемой и контрольных групп неoadьювантного лечения опухоль была представлена глубиной инвазии Т4 (60,62% - 66,29%; $p=0,043$) по сравнению с хирургической группой лечения (51,46%).

У 48,7% пациентов локорегионарных метастазов в лимфатических узлах до начала лечения не было выявлено и у 51,3% больных были диагностированы метастазы в регионарных лимфатических узлах. Достоверных различий среди пациентов исследуемой и контрольных групп по признаку поражения регионарных

лимфатических узлов не определено ($p=0,744$).

Экстрамуральная венозная инвазия сосудов параректальной клетчатки определялась у 173 (54,06%) из 320 больных; у ста сорока семи больных (45,94%) экстрамуральной венозной инвазии не было выявлено. Достоверных различий по частоте экстрамуральной венозной инвазии у пациентов исследуемой и контрольных групп не определено ($p=0,962$).

Лучевая терапия в режиме гипофракционирования проведена у 238 (57,49%) пациентов, а в режиме классического фракционирования у 176 (42,51%) больных.

Неoadьювантная химиотерапия в исследуемой группе в режиме консолидирующей химиотерапии 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 лечения проведено 14 (23,73%) пациентам, четыре курса – 25 (42,37%) и от шести до восьми циклов – 20 (33,90%) больным.

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.

Из 633 больных у 545 (86,1%) пациентов операции были выполнены из лапаротомного доступа и у 88 (13,9%) пациентов из лапароскопического доступа.

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

Из 166 больных, после резекции прямой кишки, превентивно стомировано 90 (54,22%) пациентов и 76 (45,78%) пациентам формирование превентивной стомы не производилось. Чаще пациентам формировалась превентивная колостома - 58 (64,44%), илеостома была сформирована у 32 (35,56%) больных.

Из 653 пациентов включенных в исследование, адъювантная химиотерапия была проведена 225 (34,45%) пациентам и 424 (64,93%) больным адъювантная химиотерапия не проводилась. В группе хирургического лечения адъювантная химиотерапия была проведена у 90 (37,66%) больных. В группе с ХЛТ и с ХЛТ+ОК у 42 (38,13%) и 61 (47,19%) пациентов соответственно. В исследуемой группе у 71 (43,03%) пациента. Достоверных различий между исследуемой и контрольными группами не определено ($p=0,325$).

Тождественность характеристик основных факторов опухолевой прогрессии в изучаемых группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки позволила нам провести сравнительный анализ этих групп.

Медиана наблюдения за пациентами в контрольных группах составила частотный интервал от 61,7 до 77,5 месяцев, в исследуемой группе - 58,7 месяцев, что позволяет получить оценку пятилетних показателей выживаемости.

Результаты исследования

Анализ частотного распределения токсических проявлений среди пациентов в группах неадъювантного лечения показал, что достоверно чаще токсичность регистрировалась в группе с ХЛТ+СарОх 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 токсичности 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 ХЛТ+ОК - у 18,13% и у 23,64% больных в группе 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 неoadъювантной 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 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 ($p=0,762$).

Сравнительный анализ лучевых повреждений слизистых органов малого таза в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии 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 неoadъювантного лечения ни при первой и второй степенями выраженности (12,73% против 17,98% и 17,50%; $p=0,138$), ни при третьей степени выраженности (1,21% против 2,25% и 3,75%; $p=0,071$).

Показатель смертности после неoadъювантного 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 неoadъювантное 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 неoadъювантной химиотерапии и при использовании от 2 до 4 циклов неoadъювантной химиотерапии, лечение переносится удовлетворительно и не приводит к развитию тяжелых осложнений.

Анализ изучаемых групп неoadъювантного 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 неoadъювантного 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 (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристики ответа опухоли в исследуемой и контрольных группах неoadъювантного лечения согласно классификации RECIST

RECIST критерии	Лечебные группы			Кол-во больных
	ХЛТ (%)	ХЛТ+ОК (%)	ХЛТ+CapOx (%)	
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

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 T3(MRF+), по сравнению с T4 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 неoadъювантного 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).

Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза в опухоли выполнена у 388 (93,72%) из 414 пациентов исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения.

В изучаемых группах неoadъювантного 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 неoadъювантными группами лечения: с ХЛТ - 7,95% и с ХЛТ+ОК - 8,28% (Таблица 2).

Таблица 2 - Морфологические характеристики степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли у 388 больных исследуемой и контрольных групп неoadъювантного 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

Достоверно чаще полный лечебный патоморфоз у больных с индексом T4 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 неoadъювантного лечения с индексом T3(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 неoadъювантного 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения (38,71% против 13,48%; $p=0,003$). Увеличение количества курсов неoadъювантной 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 неоадьювантном 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 неоадьювантного лечения (28,05% против 7,95% и 8,86%, соответственно; $p < 0,001$).

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 нижеампулярном отделе прямой кишки, составив частотный интервал от 8,70% до 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 у 30 (4,74%) больных, из них:

- 1) 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.

Все осложнения, возникшие во время операции, были своевременно ликвидированы.

Послеоперационные осложнения в исследовании зарегистрированы у 173 (27,33%) пациентов и распределились следующим образом (классификация Clavien-Dindo):

а) 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;

б) 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+СарОх было 15 (10,07%) больных;

в) 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+СарОх 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+СарОх 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.

Анализ частоты послеоперационных осложнений у больных в лечебных подгруппах исследуемой группы свидетельствует об отсутствии достоверных различий (14,81% против 23,16%; $p=0,213$).

Для объективного изучения отдаленных результатов лечения соответствует 649 (99,39%) больных, так как четыре (0,61%) пациента после химиолучевой терапии выбыли из исследования по разным причинам.

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 в группе хирургического лечения по сравнению с ХЛТ и с ХЛТ+ОК (22,59% против 11,36% и 10,76%, соответственно; $p=0,032$) (Таблица 3).

Таблица 3 - 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

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 неоадьювантной 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.

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 (2,60% - 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 и четвертой 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 неoadъювантном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки с негативными факторами прогноза, позволяет снизить частоту локорегионарного рецидивирования.

После сфинктеросохраняющих операций с локализацией опухоли в нижне-ампулярном отделе прямой кишки местные рецидивы достоверно чаще развивались в хирургической группе лечения по сравнению с исследуемой (40,63% против 4,65%; $p = 0,002$). Достоверных различий между исследуемой и контрольными группами неoadъювантного лечения, несмотря на сокращение частоты рецидивов в исследуемой группе в 2 раза, не определено (4,65% против 10% и 12%; $p = 0,090$).

После выполнения комбинированных операций достоверно чаще местные 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 неoadъювантного лечения с ХЛТ+СарОх.

Для объективной оценки примененной тактики лечения проведен анализ зависимости влияния адъювантной химиотерапии и количества курсов неoadъювантной 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 ХЛТ с АХТ (9,52%; $p=0,301$) и ХЛТ+ОК с 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 ХЛТ с нХТ (6-8 курсов) рецидивы развились у 2,27%. Различия между этими группами не достоверны ($p=0,156$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота местных рецидивов 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

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, 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 (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 неоадьювантной 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%; $p=0,037$) (Таблица 5).

Таблица 5 - 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

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 неоадьювантной 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 сроки 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:

- a) концентрация опухолевого маркера СА199 ($p < 0,001$, ОР=0,03, 95% ДИ 0,08-0,19);
- b) глубина инвазии опухоли ($p = 0,005$, ОР=0,02, 95% ДИ 0,02-0,09);
- c) регионарные лимфатические узлы ($p < 0,001$, ОР=0,02, 95% ДИ 0,09-0,16);
- d) степень дифференцировки аденокарциномы ($p < 0,001$, ОР=0,02, 95% ДИ 0,09-0,18);
- e) экстрамуральная венозная инвазия сосудов параректальной клетчатки ($p = 0,001$, ОР=0,02, 95% ДИ 0,04-0,13);
- f) степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли (для групп неoadьювантного лечения) ($p = 0,001$, ОР=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 группах у больных с повышенной концентрацией маркера СА 199 частота развития метастазов была выше. 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 неoadьювантного лечения не установлено (28,74% против 40,91% и 36%; $p=0,123$). Однако, несмотря 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%; $p=0,007$).

При 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 достоверных различий между больными исследуемой группы и контрольными группами с применением неoadьювантного 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 и четвертой степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли составила 12,63% и 17,11% соответственно, что достоверно ниже по сравнению с больными первой и 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).

Таким образом, неoadьювантное лечение с применением 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 с 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 ХЛТ+ОК с 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 неоадьювантных курсов химиотерапии до четырёх циклов лечения снизило частоту метастазов на 12% по сравнению с двумя курсами неоадьювантной 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%; $p=0,361$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота отдаленных метастазов 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

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 ле-

чебными 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%.

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 ХЛТ - 71,8% и в группе ХЛТ+ОК - 78,2% (Рисунок 1).

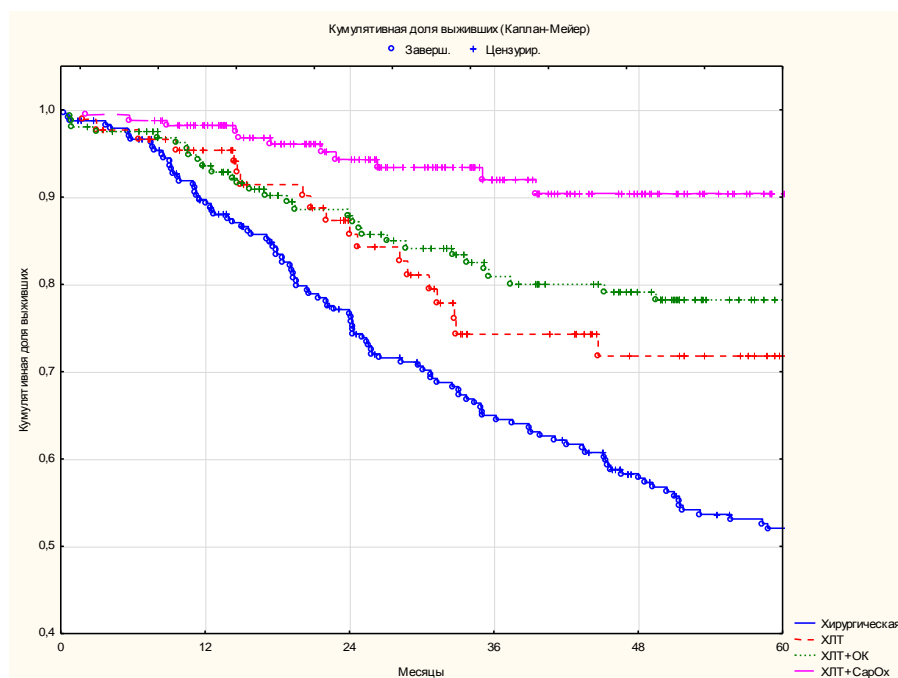


Рисунок 1 - Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных

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).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость у больных в группе с ХЛТ+СарОх

составила 71,4%, а у пациентов в группе хирургического лечения – 46,7%, ХЛТ – 56,8% и ХЛТ+ОК - 65,7% (Рисунок 2).

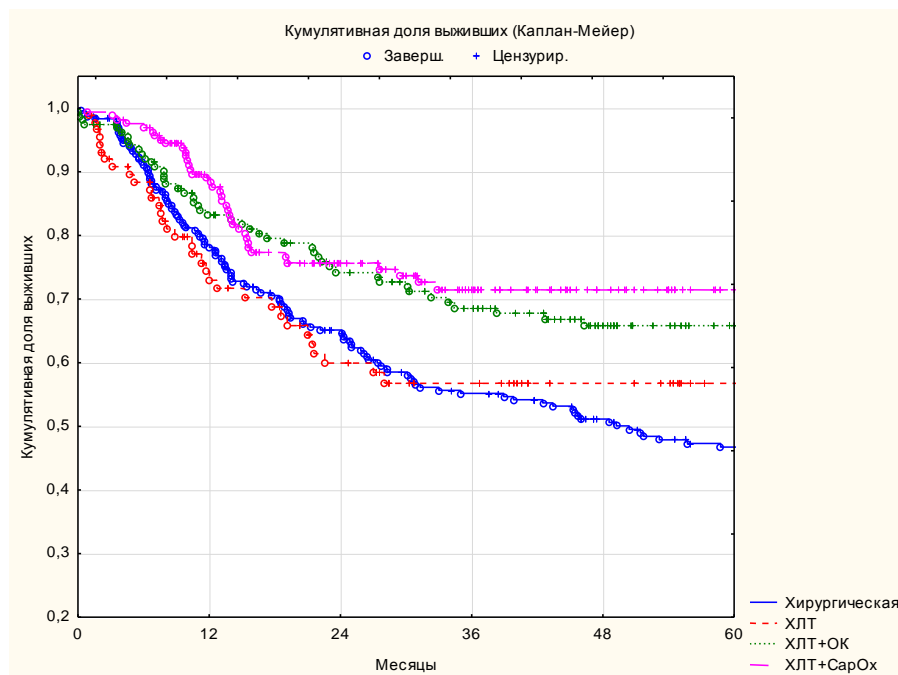


Рисунок 2 - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных

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 анализе контрольных групп достоверные различия определены между пациентами ХЛТ и ХЛТ+ОК по сравнению хирургическим лечением ($p=0,053$, 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).

Скорректированная пятилетняя выживаемость у больных в исследуемой группе составила 91,7%, а у пациентов контрольных групп: хирургическая - 62,5%; ХЛТ – 74,4% и ХЛТ+ОК – 84,9%. Различия 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 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%.

У пациентов с лечебной тактикой ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,4%. При хирургическом лечении с АХТ выживаемость составила 38,6%, ХЛТ с АХТ - 60,9%, ХЛТ+ОК с АХТ - 71,8% и ХЛТ с нХТ (2 курса) и АХТ - 71,8% (Рисунок 3).

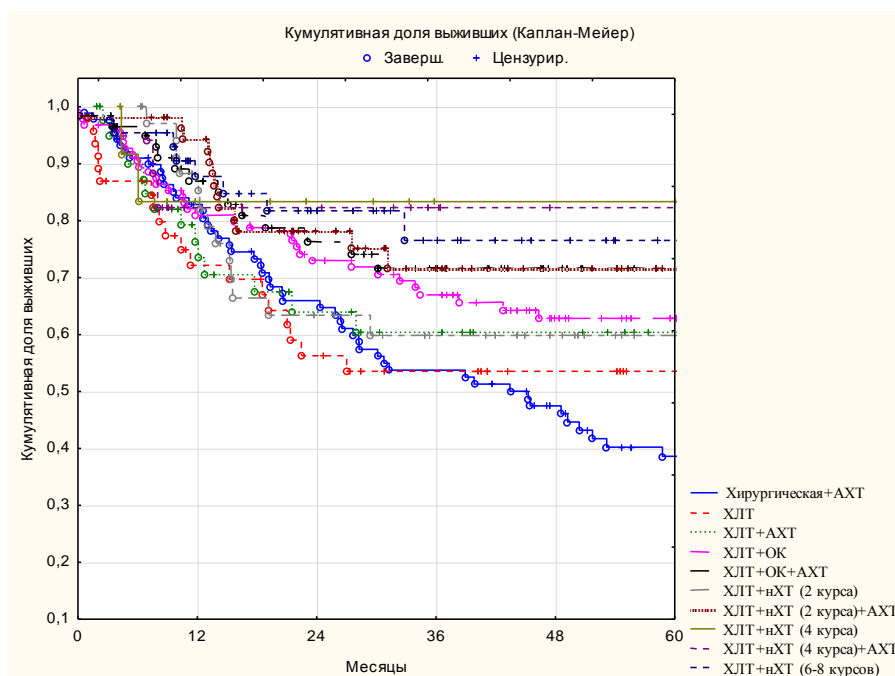


Рисунок 3 - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от тактики лечения

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).

При сравнительном анализе лечебных тактик с применением адъювантного лечения достоверные различия определены лишь между лечебными тактиками ХЛТ с нХТ (4 курса) и АХТ и хирургическим лечением с 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), ХЛТ+ОК и АХТ ($p=0,301$, ОР 0,04, 95% ДИ 0,01-0,13) и 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).

Анализ влияния степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли на показатели пятилетней безрецидивной выживаемости показал, что у больных с полным клиничко-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 (Рисунок 4).

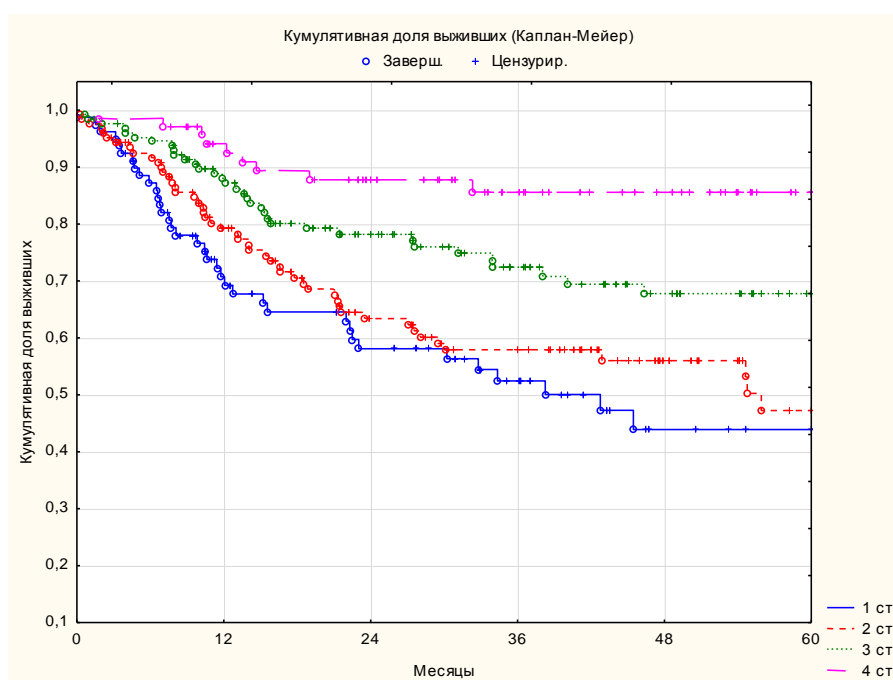


Рисунок 4 - Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли

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).

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).

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.

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 неoadьювантной 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 7).

Таблица 7 – Комплексная стратегия лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки

Неoadьювантное лечение	Контрольное обследование и сроки	Алгоритм лечебной тактики после неoadьювантного лечения
<p>- <u>Химиолучевая терапия</u> (лучевая терапия СОД 52-56 изоГр + капецитабин 825 мг/м², 2 раза в день, 1-5 дни недели); & - <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</u> <u>возможна:</u> а) Операция ± АХТ <u>II. Резекция R0</u> <u>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 неoadьювантной программой лечения следует считать последовательное использование химиолучевой терапии, как основной компонент лечения и химиотерапии. В случае кишечной непроходимости перед неoadьювантной 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/м², 2 раза в день, 1-5 дни недели).

Неoadьювантная химиотерапия проводится в количестве четырех курсов по схеме CapOx (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² внутривенно капельно в первый день и капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м² 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 неoadьювантного лечения).

Предложенный алгоритм лечебной тактики после неoadьювантного лечения был представлен для систематизирования комплексного метода, придав ему определенную законченность и однозначность решений.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная программа лечения, объединившая в неoadьювантном 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 неoadьювантными курсами химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения.

3. Интеграция в неoadьювантную 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 нижеампулярном 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 ($p<0,001$, OR 0,02 95% ДИ 0,06-0,15), благодаря снижению частоты

локорегинарных 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 СарОх 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Барсуков, Ю.А. Эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки в сочетании с использованием локальной гипертермии и метронидазола / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, В.Ф. Царюк, С.С. Гордеев, и др. // Вопросы онкологии. – 2011. - Т. 57. – №3. - С. 373-377

2. Балясникова, С.С. Возможности стандартных режимов магнитно-резонансной томографии совместно с диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографией в оценке местной распространенности рака прямой кишки / С.С. Балясникова, Е.Л. Дронова, А.Б. Лукьянченко, Б.И. Долгушин, Д.В. Кузьмичев, и др. // Онкологическая колопроктология. - 2013. - № 1.

- С. 17-29.

3. Гордеев, С.С. Возможно ли сужение показаний к предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки? / С.С. Гордеев, Т. Пу, Д.В. Кузьмичев, А.О. Расулов, Ю.А. Барсуков, и др. // Колопроктология. -2014. – Т. 48. – №2. - С. 39-47.

4. Балясникова, С.С. Роль магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки / С.С. Балясникова, Ю.Э. Сураева, Б.И. Долгушин, Д.В. Кузьмичев, Ю.А. Барсуков, и др. // Колопроктология. - 2014. - №1. - С. 4-13.

5. Малихов, А.Г. Выбор метода лечения больных нижеампулярным раком прямой кишки / А.Г. Малихов, Ю.А. Барсуков, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина. – 2015. – Т. 26 – №1. –С. 29-34.

6. Малихов, А.Г. Прогностическое значение лечебного патоморфоза в терапии больных раком прямой кишки / А.Г. Малихов, Ю.А. Барсуков, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, А.Г. Перевощиков // Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина. – 2015. – Т.26 – №2. - С. 30-34.

7. Кузьмичев, Д.В. Неoadьювантная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, А.О. Расулов, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2016. – Т.61. – №2. - С. 58-64.

8. Расулов, А.О. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки / А.О. Расулов, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, Д.Х. Худоеров, Н.А. Козлов, и др. // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т.6 – №6. - С. 13-17.

9. Гордеев, С.С. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки / С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Д.В. Кузьмичев, А.О. Расулов, Ю.А. Барсуков, и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т.61 – №6. – С. 57-63.

10. Кузьмичев, Д.В. Предварительные результаты применения предоперационной химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией у

пациентов местнораспространенным раком прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, А.О. Расулов, В.А. Алиев, А.В. Польшовский, С.И. Ткачев, и др. // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63. – №6. – С.900-906.

11. Гордеев, С.С. Метод реконструкции промежностных ран после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Обзор литературы. / С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Д.В. Кузьмичев, Р.И. Тамразов, А.О. Расулов // Онкологическая колопроктология. - 2017. – Т.7. – №2. - С.53-59.

12. Федянин, М.Ю. Роль адьювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования / М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, и др. // Онкологическая колопроктология. - 2018. – Т.8. – №2. - С.24-37.

13. Кузьмичев, Д.В. Современные возможности применения неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, С.И. Ткачев, А.А. Анискин // Онкологическая колопроктология. - 2018. – Т.8 – №3. - С. 36-41.

14. Кузьмичев, Д.В. Эволюция неоадьювантного и адьювантного компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.А. Анискин, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64. – №3. – С. 63-74.

15. Расулов, А.О. Способ лечения местнораспространенного рака прямой кишки» / Расулов А.О., Кузьмичев 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. // Патент на изобретение № 2578855. – 2015.