

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

На правах рукописи

МАМЕДЛИ ЗАМАН ЗАУР ОГЛЫ

**СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ГРУППЫ
ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Москва — 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология.....	14
1.2 Некоторые аспекты диагностики, стадирования рака прямой кишки.....	14
1.3 Дополнительные клинические факторы негативного прогноза.....	17
1.4 Выделение рака прямой кишки группы «промежуточного риска»	19
1.5 Варианты лечения рака прямой кишки группы «промежуточного риска»	21
1.6 Неoadьювантная химиотерапия без лучевой терапии в лечении рака прямой кишки.....	23
1.7 Тактика «наблюдения и ожидания»	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1 Дизайн исследования	30
2.2 Диагностика до начала лечения.....	36
2.3 Лучевая и химиолучевая терапия	37
2.4 Химиотерапия.....	38
2.5 Оценка эффекта неoadьювантного лечения	39
2.6 Хирургическое лечение и патологоанатомическое исследование удалённых препаратов.....	40
2.7 Наблюдение после хирургического лечения.....	41
2.8 Наблюдение в рамках протокола «наблюдения и ожидания».....	42
2.9 Оценка функциональных результатов лечения	43
2.10 Методы статистического анализа.....	43
2.11 Набор в исследуемые группы	45
ГЛАВА 3. РОЛЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	49
3.1 Общая характеристика исследуемой группы.....	49
3.2 Переносимость неoadьювантного лечения	51
3.3 Оценка эффекта предоперационного лечения	56

3.4 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения	66
3.5 Соблюдение режима послеоперационного лечения.....	71
3.6 Отдалённые результаты лечения рака прямой кишки у пациентов группы «промежуточного» риска	73
3.7 Функциональные результаты лечения в зависимости от проведения НАХТ..	118
3.8 Анализ экономической эффективности проведения НАХТ.....	118
ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАКТИКИ «НАБЛЮДЕНИЯ И ОЖИДАНИЯ» ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ ГРУППЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА..	
4.1 Общая характеристика исследуемой группы.....	122
4.2 Переносимость неoadъювантного лечения	125
4.3 Оценка эффекта предоперационного лечения	126
4.4 Повторный рост опухоли у пациентов, включённых в программу «наблюдения и ожидания»	138
4.5 Оценка точности предоперационного стадирования в группе хирургического лечения	145
4.6 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения	146
4.7 Отдалённые результаты лечения рака прямой кишки у пациентов группы «промежуточного» риска	149
4.8 Функциональные результаты лечения	159
4.9 Анализ экономической эффективности использования протокола «наблюдения и ожидания»	160
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	
5.1 Терминология	163
5.2 Оценка регрессии опухоли с использованием МРТ малого таза.....	164
5.3 Использование НАХТ вместо ЛТ в качестве предоперационного	167
лечения рака прямой кишки.....	167

5.4 Функциональные результаты лечения рака прямой кишки в зависимости от вида неoadъювантной терапии.....	170
5.5 Органосохраняющее лечение рака прямой кишки с использованием тактики «наблюдения и ожидания».....	171
ВЫВОДЫ	177
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	180
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	182
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Рак прямой кишки (РПК) — одно из наиболее распространённых онкологических заболеваний как в России, так и во всём мире [11, 136]. Исторически, после проведения классических исследований начала 2000-х годов, Swedish Rectal Cancer Trial и Dutch TME trial [89], стандартом лечения для большинства случаев неметастатического рака прямой кишки стало проведение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) с последующей операцией, выполняемой по методике тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). После операции адъювантную химиотерапию (ХТ) назначали по показаниям. Однако, благодаря развитию методов предоперационной диагностики, в первую очередь — магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, неметастатический рак прямой кишки был разделён на прогностические подгруппы, в которых возможна как интенсификация, так и деэскалация интенсивности предоперационного лечения [53, 138]. Классическим примером такого деления является впервые использованное в европейских клинических рекомендациях Европейского Общества Онкологов (ESMO): на группы хорошего («good»), плохого («bad») и крайне негативного («ugly») прогноза [70]. Мы позволили себе вольный перевод этих терминов, более близкий для восприятия на русском языке — «хороший», «промежуточный» и «плохой».

Тактика лечения в группах «хорошего» и «плохого» прогноза по сей день не подразумевает вариаций. В группе «хорошего» прогноза достаточно только хирургического лечения, в группе «плохого» — обязательно проведение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ), предпочтительно в сочетании с периоперационной химиотерапией, при условии хорошей переносимости лечения пациентом. В отношении группы «промежуточного» прогноза, напротив, остаётся множество нерешённых вопросов. Критериями отбора являются либо наличие негативных прогностических факторов (поражение регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ) и другие), либо локализация опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, когда близость к циркулярной границе

резекции (ЦГР) определяется не столько местным распространением опухоли, сколько анатомическими особенностями зоны её локализации. Выполнение резекции в объёме R0 при этом исходно возможно во всех случаях. Однако проведение только хирургического лечения может быть связано либо с высоким риском диссеминации опухолевого процесса, либо с получением неудовлетворительных функциональных результатов, выполнением калечащих операций. Рутинное же проведение ХЛТ, по аналогии с группой «плохого» прогноза, может быть избыточно (учитывая исходную выполнимость R0 резекции), повышать вероятность развития мочеполовых нарушений, синдрома низкой передней резекции и даже метакронных злокачественных новообразований (ЗНО) малого таза [99, 121]. Перспективным направлением является использование неoadьювантной химиотерапии (НАХТ), которая потенциально позволяет достичь регрессии опухоли до операции и не имеет долгосрочных побочных эффектов лечения, характерных для ХЛТ. Однако использование НАХТ без лучевой терапии (ЛТ) до сих пор мало изучено, мировой опыт ограничен отдельными публикациями, до сих пор не стандартизованы ни схемы лечения, ни показания к применению, что ограничивает её применение рамками клинических исследований [83, 125].

С другой стороны, проведение ХЛТ у пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки с относительно небольшой распространённостью опухолевого процесса позволяет, в ряде случаев, достичь полного клинического ответа на лечение, что является единственным шансом для пациентов избежать формирования постоянной колостомы [50]. Вопросы определения показаний к использованию той или иной методики и персонализации лечения пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного» прогноза до сих пор изучаются и являются предметом настоящей работы.

Опыт использования НАХТ без сочетания с ХЛТ при раке прямой кишки крайне ограничен. Имеются отдельные публикации, в которых описывается опыт подобного лечения, при этом использовали различные схемы лечения: два курса ХТ FOLFIRI [83], шесть курсов ХТ FOLFOX+бевацизумаб [125], четыре курса ХТ

САРОХ [88] и другие. При этом частота достижения полного ответа на лечение составляла от 0 [82] до 35% [42], во всех, кроме одного исследования, численность исследуемой группы не превышала 50 человек [51, 52]. Таким образом, отсутствует единая стратегия назначения НАХТ пациентам раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

Опыт использования тактики «наблюдения и ожидания» в лечении рака прямой кишки основывается преимущественно на данных многоцентровых регистров [59, 122]. При этом среди специалистов до сих пор нет единого мнения относительно критериев определения полного клинического ответа на лечение [98], необходимости выполнения тотальной биопсии зоны опухолевого рубца [111, 114, 139], отсутствует стандартизация подхода к селекции пациентов и выбору конкретной схемы лечения [119].

Цель исследования

Сформировать стратегию лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза» с учётом онкологических, функциональных и экономических факторов.

Задачи исследования

1 Сформировать оптимальные критерии оценки эффекта предоперационного лечения рака прямой кишки на основании данных магнитно-резонансной томографии.

2 Провести сравнительный анализ частоты ответа на лечение при использовании НАХТ и ЛТ, оценить возможность отказа от ЛТ при проведении НАХТ.

3 Установить влияния метода предоперационного лечения на риск развития послеоперационных осложнений при раке прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

4 Изучить влияние вида предоперационного лечения рака прямой кишки на приверженность пациентов к адъювантной химиотерапии.

5 Установить прогностические факторы общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

6 Провести сравнительный анализ функциональных результатов лечения при использовании различных методов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

7 Провести сравнительный анализ материальных затрат на использование различных методов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

8 Разработать оптимальный метод определения полного клинического ответа рака прямой кишки на лечение для использования в рамках программы «наблюдения и ожидания».

9 Провести сравнительный анализ риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с повторным ростом рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» и у пациентов с только хирургическим лечением.

10 Провести сравнительный анализ отдалённых результатов лечения пациентов, получавших хирургическое лечение рака прямой кишки и лечение в рамках протокола «наблюдения и ожидания».

Научная новизна

Сформированы критерии оценки эффекта предоперационного лечения рака прямой кишки и методы оценки полного клинического ответа рака прямой кишки на ХЛТ с использованием МРТ малого таза и видеоректоскопии. Разработана оригинальная шкала прогнозирования вероятности достижения стойкого полного клинического ответа раком прямой кишки на ХЛТ в рамках программы «наблюдения и ожидания».

На основании оценки непосредственных и отдалённых результатов комбинированного лечения разработаны принципы применения НАХТ у больных раком прямой кишки. Установлены риски и преимущества применения НАХТ без ЛТ и лечения в рамках программы «наблюдения и ожидания» у пациентов раком

прямой кишки группы «промежуточного прогноза» с точки зрения хирургических, онкологических и функциональных результатов лечения.

Выполнен медико-экономический анализ различных методов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза», позволяющий оценить целесообразность их внедрения в условиях российского здравоохранения.

Теоретическая и практическая значимость

Персонализация лечения пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» расширяет возможности индивидуального подхода к лечению, повышает вероятность достижения высоких функциональных результатов у пациентов трудоспособного возраста без ущерба онкологическому радикализму. Разработанные критерии диагностики ответа рака прямой кишки на предоперационное лечение, в том числе разработанная шкала прогнозирования стойкого полного клинического ответа на лечения позволяют выработать оптимальный подход к мониторингу эффективности лечения. Проведённый медико-экономический анализ позволяет рационально подходить к внедрению новых методов лечения в различных клинических центрах.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование с использованных данных архива клиники онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2005-2020 гг. Работа состоит из двух частей. В первой части проводили оценку сравнительной эффективности неoadъювантной ЛТ и НАХТ у больных РПК группы «промежуточного прогноза» с локализацией опухоли в средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки. Во второй части сравнивали эффективность лечения по программе «наблюдения и ожидания» и хирургического лечения у больных РПК группы «промежуточного прогноза» с локализацией опухоли ниже 7 см от анокутанной линии, без поражения регионарных лимфатических узлов и мезоректальной фасции.

Обследование больных РПК проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации Онкологов России (АОР) [18], оно включало сбор анамнеза и клинический осмотр, оценку функционального статуса и сопутствующих заболеваний (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), консультацию терапевта, ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей). С целью клинического стадирования выполняли компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием, магнитно-резонансная томографию (МРТ) малого таза. В качестве прогностического и для мониторинга эффективности лечения определяли онкомаркер раковый эмбриональный антиген (РЭА).

Основными критериями включения были:

- гистологически верифицированный рак прямой кишки;
- данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов и/или локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки;
- из исследования исключали пациентов с поражением ЦГР.

В группе НАХТ проводили четыре курса ХТ по схеме САРОХ, затем оценку эффекта лечения по данным МРТ малого таза. При наличии частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса проводили хирургическое лечение и четыре курса адьювантной ХТ САРОХ, при прогрессировании — ХЛТ и операцию. В контрольной группе проводили ЛТ 5x5 Гр, операцию и восемь курсов ХТ САРОХ (селективно, после консультации химиотерапевта).

В группе «наблюдения и ожидания» проводили ХЛТ СОД 50-52 Гр и два курса консолидирующей ХТ капецитабином, в контрольной группе — только хирургическое лечение.

Операции выполняли как с использованием открытого, так и лапароскопического доступа. Во всех случаях операции выполнялись с использованием техники ТМЭ и высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии.

При оценке ответа опухоли на лечение использовали шкалы RECIST [128], mrTRG [118, 152], Dworak [57], шкалу оценки эндоскопической картины ответа рака прямой кишки на ХЛТ van der Sande [146]. Для оценки побочных эффектов ХТ и ХЛТ использовали классификацию NCI-CTCAE версия 5.0 [63], для оценки послеоперационных осложнений — классификацию Clavien-Dindo [48].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 26). Для сравнения качественных критериев использовали χ -квадрат тест, таблицы 2x2, двухсторонний р, для сравнения непараметрических критериев — тест Манна-Уитни. Для сравнительной оценки выживаемости использовали метод Kaplan-Meier, log-rank тест. Многофакторный анализ проводили с использованием методики логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1 Использование НАХТ предпочтительно по сравнению с ЛТ у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» за счёт улучшения функциональных результатов лечения и повышения приверженности проведению полного курса адъювантной ХТ.

2 Использование тактики «наблюдения и ожидания» у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» обеспечивает схожие с хирургическим лечением отдалённые онкологические результаты, но повышает риск развития послеоперационных осложнений в случае необходимости выполнения операции из-за роста опухоли.

3 Выбор метода лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза» имеет минимальное влияние на общие затраты ведения пациента, что позволяет широко внедрять в практику все изученные стратегии.

4 С точки зрения достижения высоких функциональных результатов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза» оптимально использование тактики «наблюдения и ожидания» по сравнению с хирургическим лечением и НАХТ по сравнению с предоперационной ЛТ.

5 Использование НАХТ вместо ЛТ у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» позволяет добиться более высоких

показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) за счёт повышения приверженности пациентов к проведению полного курса адьювантной ХТ.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертационной работы лежат в основе ряда проектов Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР) и продолжающихся клинических исследований РОСКР, предложенные методики применяются как в федеральных, так и в региональных клинических центрах. Разработанные способы проведения НАХТ и лечения рака прямой кишки в рамках протокола «наблюдения и ожидания» защищены двумя патентами Российской Федерации (РФ) на изобретения [17, 19].

Достоверность представленных в диссертации данных подкреплена современными методами статистического анализа. Для оценки отдалённых результатов лечения медиана прослеженности в исследуемых группах составила более четырёх лет.

Апробация диссертации состоялась «19» ноября 2021 года на совместной научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 (онкоурологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения № 1 (химиотерапевтического), онкологического отделения лекарственных методов лечения № 2 (химиотерапевтического), отделения медицинской реабилитации НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» № Минздрава России.

Материалы исследования доложены на следующих научных форумах:

- форум «Инновационная онкология», г. Москва 9-11 сентября 2021 г. Тема доклада «Стратегия использования неоадьювантной химиотерапии при раке прямой кишки»;

- XXV конгресс RUSSCO 9-12 ноября 2021 г. Тема доклада «Эволюция взглядов на «полный ответ» рака прямой кишки после химиолучевой терапии».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология

Рак прямой кишки является одним из распространённых онкологических заболеваний, его доля составляет 5% в общей структуре онкологической заболеваемости в России. При этом он одинаково часто встречается у мужчин и у женщин: в 2018 году число заболевших составило 15605 и 15364 соответственно. Несмотря на наличие эффективных стандартизованных методов лечения, его доля остаётся высокой и в структуре онкологической смертности и составляет 5,5%. В России в 2018 году от рака прямой кишки умерло 8453 мужчины и 7836 женщин. Средний возраст заболевших — 66,6 лет, без значимых различий у мужчин и у женщин. Заболеваемость имеет тенденцию к постоянному росту, за 10 лет данный показатель увеличился на 22,72%.

Средний возраст умерших от рака прямой кишки в России — 69,4 года. Смертность имеет незначительную тенденцию к снижению: за 10 лет на 6,3%, за один год на 0,65% [11].

1.2 Некоторые аспекты диагностики, стадирования рака

прямой кишки

Все основные методы лечения неметастического рака прямой кишки — короткий и пролонгированный курсы лучевой терапии, хирургическое лечение, химиотерапия — хорошо известны и отработаны уже не одно десятилетие. Однако, правильная селекция пациентов для каждого из этих подходов до сих пор представляет значительные сложности.

Исторически первые попытки разделить неметастатический рак прямой кишки на клинические подгруппы основывались преимущественно на данных пальцевого исследования прямой кишки. Примерами таких классификаций была разработанная Nicholls с соавт. в 1985 году классификация рака прямой кишки, согласно которой все опухоли прямой кишки подразделяются на подвижные (mobile), ограниченно подвижные (tethered) и фиксированные (fixed) [115]; классификация Hahnloser с соавт., в которой выделяли опухоли F0 — не

фиксированные, F1 — фиксированные с одной стороны, F2 — фиксированные с двух сторон, F3 — фиксированные с трёх сторон [78]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина была предложена классификация местнораспространённого рака прямой кишки, основанная на сочетании клинических данных о локализации, протяжённости и клинической стадии опухоли. Согласно этим параметрам пациентов разделяли на три группы в зависимости от исходной вероятности выполнения резекции в объёме R0 [7]. Разработку данной классификации можно считать одним из важных этапов в ограничении числа субъективных критериев при стратификации групп риска.

Появление качественной МРТ диагностики позволило в значительной мере объективизировать подклассификацию неметастатического рака прямой кишки и сделать её более воспроизводимой. Первым значительным шагом было внедрение подклассификации T3 рака прямой кишки в зависимости от глубины инвазии мезоректальной клетчатки: T3a — опухоли с глубиной инвазии менее 1 мм, T3b — 1-5 мм, T3c — 5-15 мм, T3d — более 15 мм [132]. Тем не менее, воспроизводимость данного критерия также подвергается критике. Так, китайские исследователи обратили внимание, что толщина мезоректума в значительной мере определяется анатомическими особенностями пациента и может быть очень вариабельной [150]. Gu C. с соавт. предложили оценивать глубину инвазии относительно общей толщины мезоректума, однако данный метод пока не был валидирован и не находит широкого применения [73]. В той или иной форме большинство специализированных клиник используют субклассификацию T3, основанную на данным МРТ малого таза для клинического стадирования. Эти классификации до сих пор не получили официального статуса, хотя многие специалисты настаивают на необходимости их включения в международную систему TNM [159].

Другим важным аспектом клинического стадирования является определение поражения регионарных лимфатических узлов. МРТ малого таза позволяет определять целый спектр признаков злокачественного поражения лимфатических узлов. Одним из наиболее распространённых и самый воспроизводимый из этих

критериев — размер лимфатического узла. Однако даже в отношении этого простого параметра исследователи не смогли прийти к единому мнению, универсальный согласованный показатель отсутствует. Так, Grone J. с соавт. отмечают, что минимальный размер, который позволяет достоверно разделить пациентов на группы с наличием и отсутствием метастатического поражения лимфатического узла — 7,2 мм. При этом данный показатель позволяет корректно идентифицировать только 68,3% поражённых лимфоузлов [71]. С другой стороны, Doyon F. с соавт. говорят о возможности использования размера более 5 мм для определения метастатического поражения узла с точностью 83% [55].

Другие МР-признаки метастатического поражения лимфатических узлов демонстрировали более высокие показатели точности в клинических исследованиях. К ним относят неровность краёв, смешанный сигнал. Ряд исследователей говорят о возможности достижения чувствительности МРТ 85%, специфичности 97% [37]. Однако эти критерии основаны на субъективном анализе и потенциально больше подвержены вариациям в зависимости от квалификации интерпретирующего снимки специалиста.

Более сложным критерием является анализ диффузно взвешенных изображений, который исходно использовался только в качестве дополнительного субъективного фактора определения поражения лимфатических узлов, но со временем получил количественную оценку и считается незаменимым многими специалистами [103, 127]. Однако отсутствие единой общепринятой валидированной шкалы по-прежнему лимитирует применение метода с точки зрения врача-исследователя.

В результате, несмотря на несколько сотен проведённых исследований, ряд авторов по-прежнему говорят о том, что оценку лимфатических узлов по данным МРТ можно значительно удешевить, заменив её на «подбрасывание монеты» [36]. Ряд исследователей подвергает сомнению оптимальность селекции пациентов для различных видов предоперационного лечения только на основании данных МРТ о поражении лимфатических узлов [49].

В связи с такой разнородностью данных выбор критериев поражения мезоректальных лимфатических узлов остаётся уникальным в каждой клинике и является одним из скрытых факторов, которые снижают воспроизводимость клинических исследований по лечению рака прямой кишки и обычно ускользают от внимания аналитиков и рецензентов.

1.3 Дополнительные клинические факторы негативного прогноза

Стадирование по критериям cT и cN не является единственным, которые принимают во внимание современные онкологи при определении тактики лечения больных раком прямой кишки. Всё большее клиническое значение придаётся новым определяемым по МРТ прогностическим признакам, в первую очередь — экстрамуральной сосудистой (лимфоваскулярной) инвазии (ЛВИ).

Исходно данный параметр определялся только патологоанатомами и считался одним из значимых прогностических факторов, в том числе требующим назначения адъювантной химиотерапии даже у пациентов со второй стадией заболевания [70]. Со временем данный критерий начали определять на МРТ. Smith N.J. соавт. предложили выделять четыре степени ЛВИ по данным МРТ:

- 0 степень — отсутствие узлового роста за пределы мышечной оболочки, отсутствие сосудов, прилежащих к зоне опухолевой инвазии;
- 1 степень — минимальное экстрамуральное распространение/узловое распространение, но вне близости сосудистых структур;
- 2 степень — распространение вблизи экстрамуральных сосудов, но эти сосуды обычного калибра, в них отсутствует чёткий опухолевый сигнал в пределах сосуда;
- 3 степень — сигнал промежуточной интенсивности в пределах сосудов, контур и калибр этих сосудов лишь слегка расширен;
- 4 степень — очевидное нарушение контура сосудов или узловая инвазия сосуда с чётко определяемым опухолевым сигналом.

Сами авторы отметили снижение трёхлетней БРВ при наличии ЛВИ 3-4 степени с 74% до 35% ($p < 0,001$) [134]. Прогностическая значимость данной

шкалы неоднократно подтверждалась в других работах. Так, Tripathy P. с соавт. отметили, что у пациентов с синхронными метастазами достоверно чаще отмечается ЛВИ 4 степени (ОР 9,429; $p=0,044$) [142]. Cho M.S. с соавт. на основании анализа данных 359 пациентов отметили достоверное снижение пятилетней БРВ с 80,8 до 57,8% ($p=0,005$), при этом преимущественно у пациентов был повышен риск именно системного прогрессирования заболевания [45]. Схожие результаты были получены и другими авторами [74, 156].

Kim С.Н. с соавт. ставят вопрос о том, что клинические данные о наличии ЛВИ должны быть показаниями для интенсивной индукционной химиотерапии [93]. Однако недостаток доказательных данных об эффективности данного подхода препятствует его широкому внедрению в клиническую практику. Другие исследователи предполагают, что наличие ЛВИ может быть дополнительным показанием к ХЛТ, однако обоснованность данного подхода вызывает сомнения, т.к. ЛВИ в первую очередь указывает на риск системного, а не локального прогрессирования [135]. Хотя наличие фиброза и регрессия ЛВИ после ХЛТ связаны с лучшим прогнозом у пациентов [44].

Таким образом, ЛВИ является достоверным фактором негативного прогноза, который возможно определить по МРТ, его наличие, вероятно, требует интенсификации предоперационного лечения, однако накопленных данных недостаточно для определённых рекомендаций. Кроме того, достоверность определения ЛВИ по МРТ тоже значительно различается у разных авторов. По данным мета-анализа 14 исследований, чувствительность определения ЛВИ по МРТ составляет 61%, специфичность — 87%, при этом авторы отмечают значительную гетерогенность данных (Q-тест, $p < 0,01$) [94].

Ещё одним дополнительным прогностическим фактором является определение опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке. Частота встречаемости может достигать 40% [106]. Опухолевые депозиты рассматривают как разновидность экстрамуральной сосудистой инвазии 4 степени, когда распространяющиеся опухолевые очаги приобретают способность к узловому

росту. Характерным признаком является способность прерывать ход венозных сосудов (в отличие от метастазов в лимфатических узлах) [29].

Также МРТ позволяет определять долю слизистого компонента в структуре опухоли. У пациентов с долей слизистого компонента в структуре опухоли более 20% отмечается достоверно более низкий ответ на ХЛТ [113].

1.4 Выделение рака прямой кишки группы «промежуточного риска»

Исследования наиболее высокой степени доказательности по предоперационному лечению больных раком прямой кишки были построены с минимальной стратификацией пациентов по группам риска [61, 148]. Фактически, мы с высоким уровнем убедительности можем говорить о том, что лучше всем пациентам проводить неoadъювантную (химио)лучевую терапию, чем всем её не проводить [26]. При этом в рамках клинических исследований ЛТ демонстрирует только усиление локального контроля, но не увеличение выживаемости [107], в то время как данные анализа популяционного регистра SEER говорят о положительном влиянии на оба данных параметра [26, 157]. Определение описанных в предыдущих разделах прогностических показателей было недоступно на момент проведения данных работ.

С повышением точности предоперационной диагностики в клинических рекомендациях начали выделять группу больных раком прямой кишки «промежуточного риска» (ESMO). Это пациенты с наличием ряда негативных прогностических факторов (преимущественно — поражение регионарных лимфатических узлов), но расположением выше нижеампулярного отдела и отсутствием поражения мезоректальной фасции. Ряд исследователей продемонстрировали возможность достижения высоких показателей локального контроля при чисто хирургическом лечении данной когорты больных [46, 138]. Однако эти данные имеют невысокую степень доказательности и были получены только в высокоспециализированных клиниках. Другие специалисты говорят о невозможности отказа от лучевой терапии для всех клиник до появления данных более высокой степени доказательности [101, 110]. Клинические рекомендации

поддерживают возможность как хирургического, так и комбинированного лечения, оставляя решение на усмотрение онкологического консилиума [70]. Разработка единого стандартизованного подхода к лечению данной подгруппы пациентов, определение наиболее оптимальной тактики лечения является одной из приоритетных задач.

Единое общепринятое определение рака прямой кишки «промежуточного риска» отсутствует. Рассмотрим наиболее распространённые клинические рекомендации.

Термин «рак прямой кишки промежуточного риска» впервые появился в клинических рекомендациях ESMO. Авторы относят к нему cT3a/b опухоли с признаками поражения регионарных лимфатических узлов, но отсутствием поражения мезоректальной фасции, вне зависимости от локализации в прямой кишки. Клинические рекомендации допускают использование любой лечебной тактики на усмотрение специалиста, от хирургического лечения до НАХТ. Важным условием является только отсутствие ЛВИ (EMVI-) [70].

В клинических рекомендациях NCCN не используется термин «промежуточный риск», однако в алгоритме принятия решений о тактике лечения присутствует группа с похожими критериями. Принципиальные отличия в выделении этой группы — отсутствие больных нижеампулярным раком прямой кишки, включение любых пациентов с клиническими признаками поражения регионарных лимфатических узлов, вне зависимости от cT, в критериях не учитывается наличие ЛВИ (считается, что метод недостаточно стандартизован для включения в алгоритм принятия решений). Отказ от лучевой терапии не допускается, но присутствует множество опций по проведению неoadьювантной химиотерапии до или после лучевой терапии, вплоть до тотальной НАХТ [32].

В клинических рекомендациях AOP пациентам с клинической стадией cTлюбаяN1-2M0 рекомендуется рассматривать вопрос о проведении различных вариантов неoadьювантной химиотерапии, на усмотрение лечащего врача [18]. В этом аспекте подход к лечению аналогичен описанному в рекомендациях NCCN.

Примечательно, что во всех трёх рекомендациях тактика лечения пациентов с другими стадиями заболевания описана более точно и не допускает подобных вариаций. Подходы к лечению в международных рекомендациях отличаются несмотря на то, что все они основаны на данных одних и тех же исследований. Это объясняется дефицитом доказательной информации. При этом дефицит наблюдается не в отношении редкого заболевания, а в отношении наиболее распространённых стадий одного из наиболее распространённых онкологических заболеваний в мире. Это является обоснованием проведения новых исследований в данной области. Эти данные в дальнейшем послужили отправной точкой в определении критериев включения в рамках данной диссертационной работы. К группе «промежуточного риска» мы отнесли пациентов, в отношении которых в клинических рекомендациях появляются как данные о возможности отказа от НАХТ, так и данные о возможном преимуществе проведения, без единого установленного стандарта лечения.

1.5 Варианты лечения рака прямой кишки группы «промежуточного риска»

Следует детальнее рассмотреть обоснования использования каждого из описанных в клинических рекомендациях лечебного подхода.

Впервые вопрос об отказе от неoadьювантной лучевой терапии у пациентов без поражения мезоректальной фасции, с наличием изменённых лимфатических узлов, возник после публикаций группы MERCURY [53]. Авторы показали высокую точность МРТ в клиническом стадировании рака прямой кишки и возможность достижения хорошего локального контроля после хирургического лечения. При тщательной селекции в группе пациентов, всем из которых, согласно действовавшему на момент проведения исследования клиническим рекомендациям, была бы показана (химио)лучевая терапия, достигнута частота рецидивов всего 3% [138]. Подобные результаты были воспроизведены и другой группой исследователей под руководством Cho S.H. В рамках исследований «случай-контроль» они продемонстрировали частоту рецидивов 2% у больных раком прямой кишки cT3a/b вне зависимости от поражения регионарных

лимфатических узлов [46]. Недостатком обоих исследований является их ретроспективный характер. Нигде в клинической практике метод лечения с уровнем доказательности А не сменяли другим на основании только ретроспективных исследований. Кроме того, данные получены только из высокоспециализированных клиник с высоким качеством хирургического лечения и тщательным контролем качества МРТ. Воспроизводимость результатов МРТ мы уже обсуждали выше. Основной вывод, который можно сделать из проведённых работ — технически отказ от ЛТ возможен, но экстраполировать полученные данные на широкую клиническую практику можно только после получения данных более высокой степени доказательности.

Также в клинических рекомендациях рассматривается использование тотальной НАХТ в сочетании с ЛТ. Основное преимущество данного подхода — повышение доли пациентов, получающих адъювантную химиотерапию в полном объёме. Также обсуждается потенциальное преимущество за счёт раннего начала системной терапии, но этот факт может быть достоверно установлен только в рамках рандомизированных исследований [62, 153].

Термин тотальной НАХТ по-разному интерпретируется исследователями. Так, Zhu S. с соавт. в рамках ретроспективного анализа сравнили 372 пациентов, которые получали тотальную неоадъювантную терапию с ХЛТ и 707 пациентов, которые получали только ХЛТ. При этом тотальной неоадъювантной терапией называли любую ХТ, которая проводилась в течение двух или более месяцев до ЛТ. Консолидирующая ХТ в рамках исследования не использовалась. Авторы не нашли различий в частоте полных морфологических ответов и отдалённых результатов лечения между группами [158]. Cersek A. с соавт. использовали аналогичное определение тотальной неоадъювантной химиотерапии в своём ретроспективном анализе. При этом пациенты, получавшие консолидирующую ХТ, были исключены из исследования. Авторы отметили достоверно более высокую частоту полных морфологических ответов (36% в группе неоадъювантной химиотерапии с ХЛТ и 21% в группе ХЛТ), более высокую частоту завершения шести и более курсов адъювантной химиотерапии

(подавляющему большинству пациентов лечение проводилось по схеме FOLFOX) [41].

Zhang J. с соавт. при обобщённом анализе данных двух проспективных исследований второй фазы под тотальной НАХТ подразумевали сочетание как индукционной, так и консолидирующей ХТ. Пациентам в исследуемой группе проводили один курс индукционной полихимиотерапии (ПХТ) mFOLFOX6, три курса mFOLFOX6 на фоне ЛТ, четыре курса консолидирующей ХТ mFOLFOX6. Авторы отметили достоверное увеличение частоты полных морфологических ответов с 15,2% до 34,2% ($p < 0,005$). При этом увеличилась и частота развития нейтропении 3-4 степени — с 8,9% до 30,4% ($p = 0,0007$) [154]. Развитие нейтропении может повлечь необходимость отсрочки хирургического лечения за пределы рекомендованного интервала. Однако данные о частоте увеличения интервала после ХЛТ не были представлены в данной публикации.

Данные мета-анализа 28 исследований (из них 25 — проспективных) говорят о более вероятном влиянии НАХТ на частоту полных морфологических ответов. Обобщённые данные демонстрируют повышение вероятности достижения полного ответа на 39% (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,08-1,81; $p = 0,01$). Однако данных о повышении ОВ и/или БРВ получено не было [120]. Следует учитывать, что, как и в описанных выше исследованиях, в рамках данного мета-анализа рассматривались исследования с различными схемами НАХТ. Оптимальный режим до сих пор остаётся неизвестен. Несмотря на большое количество исследований, все они имеют невысокий уровень доказательности. И, несмотря на быстрое проникновение НАХТ в сочетании с ЛТ в клинические рекомендации, многие ведущие эксперты предостерегают от её широкого использования из-за отсутствия убедительных данных о повышении ОВ, но появлении дополнительных рисков осложнений и даже 0,5% летальности [67].

1.6 Неoadьювантная химиотерапия без лучевой терапии

в лечении рака прямой кишки

Другим вопросом является возможность замены ЛТ на ХТ. При таком подходе можно будет как избежать дополнительных рисков острых осложнений

(оба метода по отдельности имеют сопоставимую вероятность развития осложнений), так и избежать ряда поздних осложнений, характерных для ЛТ, но не ХТ [26, 149]. Возможность снижения риска рецидива рака прямой кишки за счёт использования ХТ уже изучена, но может ли этот метод действительно обеспечить схожие с ЛТ показатели локального контроля заболевания [97]? Использование данного подхода ещё менее изучено, чем тотальная неoadьювантная терапия. Доступен ряд исследований, преимущественно основанный на ретроспективном анализе небольших групп пациентов [47, 95]. Несмотря на то, что во всех работах использовали схожие по эффективности оксалиплатин-содержащие схемы химиотерапии, результаты очень вариабельны. Одним из важных суррогатных маркёров эффективности и предиктором лучшего локального контроля является частота достижения полного морфологического ответа на лечения. Данный показатель в опубликованных работах варьируется от 3,8% до 35%, он представлен в таблице 1 [47, 58, 79, 95, 126, 140, 143].

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

Автор, год	N	Стадии	Химиотерапия	Токсичность 3-4, %	pCR, %	Выживаемость
Cienfuegos J.A. et al., 2020 [47]	27	II-III	неизвестно	–	14,8	3 л ОБ 85% 3 л БРВ 84,7%
Koizumi M. et al., 2018 [95]	30	II-III	6xFOLFOX6	23,3	6,7	3 л БРВ 77,5%
GEMCAD 0801 trial.[58]	28	II-III	4x CAPOX+bev	50,0	15,0	–
Schrag D. et al., 2014 [126]	32	II-III	6xFOLFOX+bev	–	25,0	4 л БРВ 84%
N-SOG 03 (2013) [140, 143]	32	II-III	4x CAPOX+bev	25,0	13,0	5 л ОБ 81,3%
Cercek A. et al., [43]	20	II-IV	6xFOLFOX/ FOLFOX+bev	–	35,0	–

Автор, год	N	Стадии	Химиотерапия	Токсичность 3-4, %	pCR, %	Выживаемость
Ishii Y. et al., [83]	26	II-III	2xFOLFIRI	3,8	3,8	5 л ОБ 84% 5 л БРВ 74%
Hasegawa J. et al., 2013 [79]	25	T4 or N+	4x CAPOX+bev	—	4,0	—
CORONA I [88]	41	II-III	4x CAPOX	24,4	12,2	
BACCHUS [69]	20	II-III	6xFOLFOX+bev или 6xFOLFOXIRI+b ev	65	5	2 л БРВ 75%
FOWARC [51, 52]	495	II-III	4-6xFOLFOX	9,2	6,6	3 л БРВ 73,5%

Единственным проспективным рандомизированным исследованием было FOWARC, однако в данной работе НАХТ использовалась во всех трёх исследуемых группах, отсутствие группы контроля со стандартным (с точки зрения европейских или американских клинических рекомендаций) лечением не позволяет экстраполировать его результаты на клиническую практику [51, 52].

Представленные в остальных работах данные крайне разнородны. В шести исследованиях использовали бевацизумаб, который ранее не продемонстрировал эффективности в рамках адьювантной терапии [92]. Рациональность его использования на дооперационном этапе может быть оспорена, особенно учитывая, что основное доказанное преимущество этого подхода — повышение приверженности к адьювантному лечению [67].

При использовании схожих схем лечения — три месяца оксалиплатин-содержащих схем химиотерапии — частота полных морфологических ответов варьирует от 4% [79] до 25% [126]. Столь высокая гетерогенность может объясняться только низким качеством анализа в некоторых работах.

Другой проблемой является отсутствие достоверных данных об осложнениях НАХТ. Следует учитывать, что мы рассматриваем группу пациентов

с резектабельным раком прямой кишки, для которых основной метод лечения — хирургический, и данный метод с высокой вероятностью может обеспечить выздоровление пациентов. Дополнительные методы терапии не должны мешать проведению операции. Безусловно, частоту осложнений 3 - 4 степени в пределах 10%, как в исследовании FOWARC [51, 52] и R-NAC-01 [82] можно считать приемлемой. Но риск развития тяжёлых осложнений 50%, как было продемонстрировано в GEMCAD 0801 [58] при использовании аналогичной терапии, уже является необоснованным.

В исследовании VACCHUS авторы сделали попытку интенсификации НАХТ за счёт использования трёхкомпонентной схемы лечения с добавлением бевацизумаба. Исследование было прекращено досрочно из-за высокой токсичности. При этом в группе интенсивной химиотерапии полный ответ был отмечен только у двух из десяти пациентов [69]. Это говорит о необходимости осторожного подхода к усилению предоперационных схем лечения.

Таким образом, накопленный мировой опыт использования НАХТ пока не позволяет сформулировать единых обоснованных рекомендаций к её использованию. Проведение новых научных работ является актуальным.

1.7 Тактика «наблюдения и ожидания»

В предыдущем разделе мы рассмотрели тактику лечения пациентов, которые были отнесены в группу «промежуточного» риска преимущественно по причине подозрения на поражение регионарных лимфатических узлов по данным клинического стадирования. Однако существует группа больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки, которых также можно отнести к промежуточной степени риска, но уже по причине локализации опухоли. ЗНО даже сравнительно небольшого размера с отсутствием или минимальными признаками распространения за пределы мышечного слоя стенки кишки при локализации ниже 7 см от анокутанной линии всё равно оказываются в непосредственной близости от мышц тазового дна. У пациентов может быть хороший прогноз и, потенциально, возможно даже будет отказаться от использования комбинированного лечения, но при этом сохранение сфинктерного

аппарата будет либо технически невозможно, либо будет связано с низкими функциональными результатами лечения.

В подобных ситуациях в рамках клинических исследований рассматривается использование органосохраняющего лечения, так называемой тактики «наблюдения и ожидания». Несмотря на то, что данная стратегия долгое время не поддерживалась клиническими рекомендациями, а её использование до сих пор допускается только для узкоспециализированных подразделений, работающих в рамках мультидисциплинарных команд [32], по данным опроса, до 80,8% специалистов поддерживают её использование в рутинной практике [81]. При этом специалисты, широко практикующие данный подход, предостерегают от завышения показаний к его использованию и указывают на возможные дополнительные риски для пациентов [33].

Первое клиническое исследование, демонстрирующее возможность использования тактики «наблюдения и ожидания» у больных раком прямой кишки, было выполнено в 2004 году в Бразилии группой авторов под руководством А.Набр-Гама [76]. Несмотря на активную критику, спустя несколько лет большинство крупных клиник в том или ином объёме начали использовать эту стратегию в своей практике [33].

Стандартизация и повышение качества рутинной предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки позволили добиться полного морфологического ответа у 13,7-19,5% пациентов, в зависимости от интервала до хирургического лечения [102]. Преимущество проведения хирургического лечения в данной группе является сомнительным. Основной вопрос, на который ищут ответа исследователи — частота продолженного роста опухоли у пациентов, у которых клинически устанавливают полный ответ на лечение и наличие дополнительных рисков при условии проведения хирургического лечения на фоне роста опухоли.

По данным мета-анализа 23 исследований с общим количеством 867 пациентов, продолженный рост в течение двух лет наступает только у 15,7% пациентов. Авторы сравнили отдалённые результаты лечения у пациентов с

продолженным ростом после попытки использования тактики «наблюдения и ожидания» и у пациентов с полным патоморфологическим ответом на лечение после ХЛТ и операции и не нашли различий ни в частоте рецидивов (ОР 1,46; 95% ДИ 0,7-3,05), ни в ОВ (ОР 0,73; 95% ДИ 0,35-1,51), ни в опухолевоспецифичной выживаемости (ОР 0,87; 95% ДИ 0,38-1,99). Однако БРВ была выше в хирургической группе — ОР 0,47; 95% ДИ 0,28-0,78). В анализ не входили данные 4,6% пациентов, которые отказались от операции при диагностике продолженного роста после наблюдения [54]. Возможное повышение частоты отказа от потенциально радикального лечения — одна из нерешённых проблем данного подхода. В исследовании Smith J.J. с соавт. ретроспективно сравнили результаты лечения 113 пациентов, которым использовали тактику «наблюдения и ожидания» и 136 с полным морфологическим ответом после операции. Только у 22 из 113 пациентов развился продолженный рост опухоли. Но отдалённые результаты в этой группе, в отличие от данных мета-анализа Dossa F. с соавт., были достоверно хуже, чем после хирургического лечения [133]. В мета-анализе Kong J.C. с соавт. авторы отмечают, что хирургическое лечение было возможно только у 83,8% пациентов с продолженным ростом опухоли после наблюдения. И, хотя отдалённые результаты лечения не отличались в хирургической группе и группе «наблюдения и ожидания», необходим поиск путей сокращения числа больных, которые не получают необходимое хирургическое лечение [96].

Другой проблемой является отсутствие единых критериев отбора пациентов для использования тактики «наблюдения и ожидания». Все проанализированные исследования и мета-анализа представляют данные очень гетерогенной группы пациентов. Обобщение опыта не позволяет сформулировать единые воспроизводимые показания для использования данного подхода [33].

Одним из путей повышения частоты полных ответов на лечение и увеличения числа пациентов, которым возможно предложить тактику «наблюдения и ожидания», является НАХТ. Nabr-Gama A. с соавт. в отобранной группе пациентов демонстрировали возможность достижения полного

клинического ответа у половины пациентов за счёт добавления шести курсов ХТ по схеме Мейо к ХЛТ [77]. Однако подобных результатов не удалось получить ни в одном крупном исследовании по тотальной НАХТ, где перевод пациентов на тактику «наблюдения и ожидания» не был основной целью работы [120].

С целью преодоления описанных проблем весь мировой опыт использования тактики «наблюдения и ожидания» суммируется в международной базе данных. Эти данные можно приравнять к популяционным, и они могут в ряде случаев даже в большей степени отражать реальные результаты, чем данные рандомизированных клинических исследований. При анализе 1009 пациентов из 47 центров частота продолженного роста составила 25,2%. При этом в 97% случаев продолженный рост был легко доступен для диагностики и локализовался внутри просвета кишки. Авторы отмечают, что только в единичных случаях у пациентов с продолженным ростом опухоли, ситуация была неоперабельна, частота метастазирования, составила 8%, пятилетняя ОВ — 85% [147].

Накопленные данные говорят о необходимости выработки единого алгоритма отбора пациентов для использования тактики «наблюдения и ожидания» и их последующего наблюдения. Возможность избежать калечащей операции потенциально может быть одним из наиболее значимых достижений онкопроктологии. Обоснованное и максимально безопасное внедрение новой стратегии лечения требует проведения дополнительных исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Основой для диссертационной работы послужили данные архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2005-2020 гг. Диссертационная работа состоит из двух частей. С целью разработки персонализированного подхода к лечению больных раком прямой кишки промежуточного риска мы разделили их на две подгруппы в зависимости от цели предоперационного лечения: усиления локального и (потенциально) системного контроля или достижение полного ответа на лечение.

В первую очередь необходимо дать определение раку прямой кишки группы промежуточного прогноза. В качестве ориентира мы использовали клинические рекомендации ESMO, где данный термин впервые был употреблён [70]. В эту группу включены случаи заболевания, когда опухоль исходно резектабельна и не вовлекает потенциальную циркулярную линию резекции, но при этом имеет ряд факторов негативного прогноза, которые могут обуславливать высокий риск дальнейшего прогрессирования заболевания.

Более точно критерии включения можно сформулировать следующим образом:

- гистологически верифицированный РПК;
- данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов при локализации опухоли выше 5 см от анокутанной линии. Поражение регионарных лимфатических узлов при более низкой локализации опухоли расценивается уже как признак заболевания высокого риска, предоперационная ХЛТ необходима во всех подобных случаях, и они не будут рассмотрены в рамках данной работы. Поражение регионарных лимфоузлов остаётся фактором высокого риска прогрессирования заболевания и показанием к проведению предоперационной ХЛТ [31, 70]. Тем не менее, точность предоперационного МРТ в определении статуса регионарных лимфатических узлов остаётся сравнительно низкой, а качество интерпретации очень субъективно и варьируется в различных центрах, что приводит как к избыточному назначению ЛТ пациентам с ложноположительными результатами, так и недостаточному лечению пациентов

с ложноотрицательными результатами. Таким образом, в отсутствии более совершенных методов клинического стадирования, наличие изменённых лимфатических узлов по данным МРТ является безусловным фактором негативного прогноза и показанием к предоперационному лечению, однако возможность замены ЛТ методами с более низкой вероятностью долгосрочных побочных эффектов является актуальным;

- распространение опухоли на складку тазовой брюшины без признаков поражения мезоректальной фасции. Стенка прямой кишки по передней полуокружности в зоне складки тазовой брюшины практически лишена окружающей жировой клетчатки, и инвазия брюшины может отмечаться даже при сравнительно небольших размерах опухоли. Тем не менее, данный критерий (сТ4а) является признаком заболевания промежуточного риска;

- локализация опухоли ниже 7 см от анокутанной линии при глубине инвазии опухоли не дальше мышечного слоя (сТ2) или с минимальными признаками инвазии жировой клетчатки (сТ3а) и отсутствии МРТ-признаков поражения регионарных лимфатических узлов (сN0). В большинстве случаев рак нижнеампулярного отдела прямой кишки относится к группе заболеваний высокого риска и требует обязательного проведения курсов пролонгированной ХЛТ. При наличии опухолей небольшого размера возможно рассмотреть только хирургическое лечение, однако оно обычно предполагает выполнение только калечащих операций. Тактика лечения в подобных ситуациях полностью не стандартизована и их можно объективно относить к группе заболеваний промежуточного риска.

Из исследования были исключены следующие пациенты:

- пациенты с поражением мезоректальной фасции по данным МРТ малого таза. Поражение мезоректальной фасции во всех случаях расценивалось как признак заболевания группы высокого риска и служило показанием для проведения пролонгированных курсов ХЛТ. Альтернативные варианты лечения не допускались;

- наличие метастатического заболевания;

- первично-множественные злокачественные новообразования (синхронные или метастатические, за исключением рака кожи);

- ВИЧ-инфекция;

- возраст старше 80 лет;

- невозможность выполнения МРТ с целью клинического стадирования;

- беременность и лактация;

- наличие индивидуальных противопоказаний к проведению лучевой терапии, химиотерапии фторпиримидинами и оксалиплатином;

- острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение шести месяцев до планируемой даты начала лечения;

- нестабильная стенокардия в течение трёх месяцев до скрининга;

- клинически значимые нарушения сердечного ритма;

- систолическое артериальное давление <85 мм рт. ст.;

- ЧСС <50 уд. в мин;

- систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.;

- клинически значимые заболевания ЦНС в анамнезе на момент скрининга; предшествующая полинейропатия 2 степени и выше;

- текущая инфекция или другое тяжелое, или системное заболевание, повышающее риск осложнений терапии;

- уровень гемоглобина ниже 90 г/л;

- количество нейтрофилов ниже $2,0 \times 10^9$ /л;

- количество тромбоцитов ниже 120×10^9 /л;

- креатинин выше 150 мкмоль/л.

В первой части работы рассматривается тактика лечения пациентов, у которых факторы негативного прогноза обуславливали в первую очередь риск локального и системного прогрессирования заболевания. Это пациенты с локализацией опухоли выше 5 см от анокутанной линии и наличием следующих критериев: cN1-2 и/или cT4a. Данные пациенты потенциально являются кандидатами для проведения адъювантной химиотерапии, при условии

подтверждения клинической стадии при послеоперационном патологоанатомическом исследовании удалённого препарата. При этом стандартной тактикой является начало лечения с проведения предоперационной ЛТ с целью усиления локального контроля. Достижение регрессии опухоли не является целью лечения, т.к. исходно мезоректальная фасция не поражена и риск выполнения резекции R1 низкий. В исследуемой группе назначали четыре курса предоперационной ПХТ CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в день 1, капецитабин 2000 мг/м^2 в сутки, два приёма внутрь (дни 1-14, интервал между курсами 21 день), затем повторно выполняли МРТ малого таза. В случае частичного ответа или стабилизации заболевания проводили хирургический этап лечения, затем четыре курса адъювантной ХТ по аналогичной схеме. В случае локального прогрессирования заболевания проводили курс дистанционной ЛТ РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м^2 два раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии. Через восемь – десять недель выполняли повторно МРТ малого таза для оценки эффекта, затем хирургическое лечение. Контрольная группа была составлена ретроспективно по принципу «случай-контроль». Материалом для контрольной группы послужили данные архива клиники за 2005-2020 годы. Пациентам в контрольной группе проводили курс предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр за пять сеансов в течение недели, затем проводили хирургическое лечение в течение восьми недель. Методы проведения лучевой терапии были различные в разные годы. До 2010 года преимущественно использовали трёхмерную конформную лучевую терапию (3D-CRT), после 2013 года – лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). Адъювантную химиотерапию назначали по схеме CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в, первый день; капецитабин 2000 мг/м^2 в сутки, два приёма внутрь (дни 1-14, интервал между курсами 21 день) в течение шести месяцев, только в случае подтверждения по данным послеоперационного патологоанатомического исследования наличия факторов негативного прогноза (pN1-2 и/или pT4a и/или признаки лимфоваскулярной или периневральной инвазии).

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

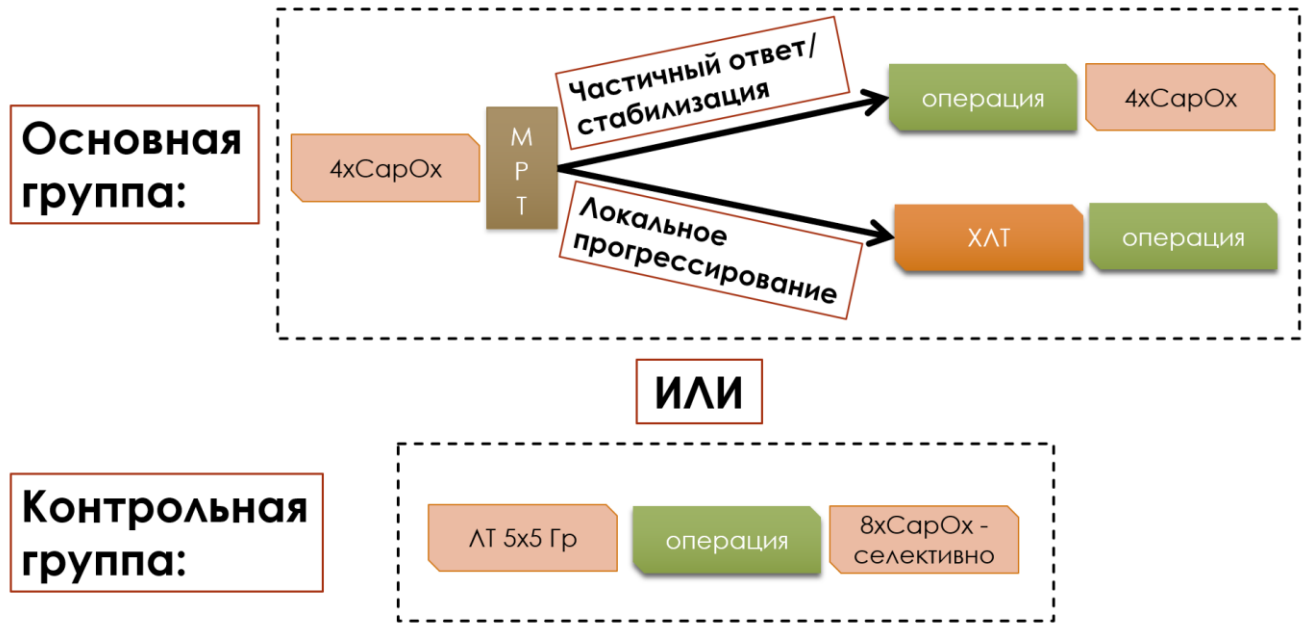


Рисунок 1 — Дизайн исследования неoadьювантной химиотерапии при раке прямой кишки группы промежуточного риска

Во второй части работы рассматривается возможность проведения органосохраняющего лечения рака прямой кишки у больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки без признаков поражения регионарных лимфатических узлов и мезоректальной фасции. В исследование включались пациенты с локализацией опухоли ниже 7 см от анокутаной линии, сT2-T3a, без клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Онкологический прогноз в данной группе пациентов исходно благоприятный, однако хирургическое лечение связано со значительным снижением качества жизни из-за высокой частоты выполнения ультранизких резекций или экстирпаций прямой кишки [64, 66, 141]. Нашей целью было изучить эффективность и обоснованность интенсификации предоперационного лечения с целью попытки достижения полного клинического ответа и отказа от радикальной операции. При этом проведение предоперационной ХЛТ обычно не требуется для достижения оптимального локального контроля. В исследуемой группе пациентам проводили курс дистанционной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 50 Гр

на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м^2 в два раза в сутки внутрь в дни ЛТ. В исследуемой группе использовали лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). В периоде «ожидания» проводилось два курса консолидирующей ХТ препаратом капецитабин $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ в течение 14 дней, интервал между курсами 21 день. Через 10-12 недель выполняли повторно МРТ малого таза и видеоректоскопию для оценки эффекта. При наличии полного клинического ответа на лечения (отсутствие определяемой опухоли, отсутствие МРТ-признаков остаточной опухоли) проводили трансанальное эндоскопическое полнослойное удаление зоны опухоли для верификации полного морфологического ответа на лечения. При наличии остаточной опухоли стадией pT1sm2 и выше проводили низкую резекцию или экстирпацию прямой кишки. При наличии остаточной опухоли стадией pT1sm1 или отсутствии остаточной опухоли продолжали динамическое наблюдение. В контрольной группе проводили только хирургическое лечение (ультранизкую резекцию или экстирпацию прямой кишки), адъювантную химиотерапию — по показаниям, при значительном расхождении данных патологоанатомического исследования удалённого препарата и данных клинического стадирования (pN1-2 и/или pT4 и/или признаки лимфоваскулярной или периневральной инвазии). Материалом для контрольной группы также служили данные архива клиники за 2005-2020 год (Рисунок 2).

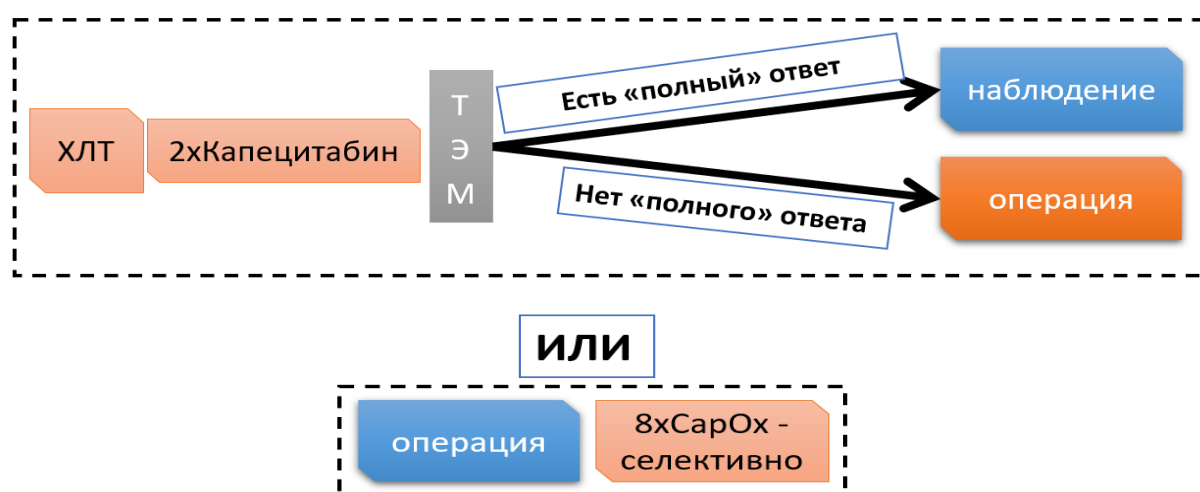


Рисунок 2 — Дизайн исследования органосохраняющего лечения рака прямой кишки

2.2 Диагностика до начала лечения

Как следует из представленного дизайна исследования, одним из наиболее значимых вопросов была корректная селекция пациентов и клиническое стадирование.

Для стадирования по критерию cM всем пациентам выполняли КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Для стадирования по критериям cT и cN выполняли МРТ малого таза с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Т. Внутривенное контрастирование не применяли. Толщина срезов составляла 3 мм.

Мы использовали классификацию, предложенную группой MERCURY, для детального стадирования глубины инвазии рака прямой кишки в мезоректальную клетчатку [72]:

- T3a — инвазия в мезоректальную клетчатку менее 1 мм;
- T3b — инвазия в мезоректальную клетчатку 1-5 мм;
- T3c — инвазия в мезоректальную клетчатку 5-15 мм;
- T3d — инвазия в мезоректальную клетчатку более 15 мм.

Это позволило нам более точно выделить группу пациентов «промежуточного прогноза». Также все снимки МРТ пересматривали два независимых специалиста, в контрольной группе снимки МРТ были пересмотрены ретроспективно для уточнения стадирования.

В заключении МРТ обязательно оценивались следующие параметры:

- диаметр опухоли в наибольшем измерении;
- расстояние от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли;
- размер и МР-признаки поражения мезоректальных, наружных и внутренних подвздошных, obturatorных лимфатических узлов;
- наличие лимфоваскулярной инвазии;
- наличие поражения мезоректальной фасции;
- наличие поражения тазовой брюшины.

Отрицательный результат по любому из этих параметров также должен был быть задокументирован.

В качестве прогностического фактора оценивали онкомаркер РЭА до и после лечения.

Дополнительная диагностика для исключения сопутствующих заболеваний включала: общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, ЭКГ, спирометрию, ЭХОКГ, УЗИ вен нижних конечностей, ЭГДС.

2.3 Лучевая и химиолучевая терапия

Пациенты получали лучевую терапию 5x5 Гр или пролонгированный курс ХЛТ.

Вне зависимости от выбранного режима ЛТ, объём облучения был стандартный и включал прямую кишку с опухолью, пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. Всем пациентам, включённым в исследование, выполняли 3D-планирование с использованием технологии конформной лучевой терапии. План облучения формировали после предлучевой топометрической подготовки с обязательным использованием КТ и МРТ исследований. Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролируется с помощью системы портальной визуализации. Лечение проводили ежедневно, пять раз в неделю, фотонами энергией 6-18 МэВ.

В исследуемой группе пациенты, у которых было отмечено локальное прогрессирование после проведённой НАХТ, а также пациенты, которым планировалось лечение с использованием тактики «наблюдения и ожидания», получали курс пролонгированной химиолучевой терапии.

Лучевую терапию проводили с РОД 1,8-2 Гр до СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования, СОД 50-54 Гр на первичную опухоль и поражённые лимфатические узлы. Перерывы в курсе лучевой терапии не допускались, могли быть обоснованы только некупируемыми на фоне адекватной сопроводительной терапии осложнениями 3 – 4 степени по классификации NCI-CTCAE или RTOG. ЛТ проводили на фоне ХТ капецитабином, который пациенты принимали ежедневно в дозировке 825 мг/м² два раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии. Индукционную и консолидирующую ХТ не проводили.

В контрольной группе пациентам группы «промежуточного риска» проводили «короткий» курс лучевой терапии 5x5 Гр: РОД 5 Гр до СОД 25 Гр в указанном выше объёме.

2.4 Химиотерапия

Как неоадьювантную, так и адьювантную химиотерапию проводили по одной схеме — САРОХ. При начале лечения всегда использовали стандартные дозировки препаратов: пациенты принимали капецитабин в дозе 2000 мг/м² в сутки, два приёма внутрь в дни 1-14. Капецитабин принимали после еды с интервалом 12 часов. В первый день курса лечения пациенты также получали внутривенную инфузию оксалиплатина 130 мг/м² в/в. Перед введением оксалиплатина проводили премедикацию дексаметазоном 12 мг в/в и ондансентроном 8 мг в/в. Курс ХТ повторяли каждые три недели.

При возникновении токсичности 3 – 4 степени дозы препаратов редуцировали: капецитабина до 1800 мг/м² в сутки в два приёма внутрь, оксалиплатина — до 100 мг/м² в/в. Интервал между курсами не увеличивали. При возникновении гематологической токсичности 3 – 4 степени (по классификации NCI-CTCAE) после третьего курса НАХТ четвёртый курс не проводили, учитывая высокий риск длительного сохранения гематологической токсичности и необходимости отсрочки операции. В остальных случаях руководствовались общими принципами проведения химиотерапевтического лечения, коррекции доз и сопроводительной терапии.

Хирургическое лечение планировали через две - три недели после завершения последнего курса НАХТ. При развитии на фоне НАХТ различных осложнений, ожидали их купирования или регрессии до первой степени до проведения хирургического лечения, в таком случае допускалось увеличение интервала более трёх недель с момента окончания последнего курса химиотерапии.

Развитие аллергических реакций или кардиальной токсичности на фоне НАХТ расценивали как противопоказание к лечению, в такой ситуации

отказывались от продолжения химиотерапии, проводили предоперационную лучевую или химиолучевую терапию.

2.5 Оценка эффекта неoadьювантного лечения

Основным методом оценки эффекта предоперационного лечения было МРТ малого таза. Снимки МРТ пересматривались независимым специалистом. Помимо описанных в пункте 2.2 критериев дополнительно указывали:

- степень регрессии опухоли (по критериям RECIST v.1.1) [151];
- степень наличия фиброза в структуре опухоли.

Для оценки доли фиброза в структуре опухоли использовали шкалу mrTRG [118, 152]:

- mrTRG1 — отсутствуют признаки остаточной опухоли (100% фиброз);
- mrTRG2 — плотная фиброзная ткань с гипоинтенсивным сигналом с минимальными признаками остаточной опухоли (фиброз 75-100%);
- mrTRG3 — более 50% фиброзных или слизистых изменений на месте опухоли с участками смешанного сигнала, соответствующими опухолевой ткани, доля фиброза больше доли остаточной опухолевой ткани (фиброз 50-75%);
- mrTRG4 — минимальные признаки фиброзных изменений или наличия слизи на месте опухоли, доля опухолевой ткани больше доли фиброза (фиброз 25-50%);
- mrTRG5 — вид опухоли схож с исходным видом, без явных признаков фиброзных изменений (фиброз <25%).

При наличии полного ответа на лечение — дополнительно обязательно выполняли видеокOLONOSKOPIЮ с фотографической фиксацией зоны опухоли и оценкой ответа на лечение по шкале van der Sande M.E. с соавт. [146]. Рутинно колоноскопию не повторяли.

Также выполняли повторный анализ на онкомаркер РЭА — данный показатель в дальнейшем использовали как прогностический.

2.6 Хирургическое лечение и патологоанатомическое исследование удалённых препаратов

Хирургическое лечение проводили в соответствии с принципами, описанными R.J.Heald [80]. Допускалось использование как открытого, так и лапароскопического хирургического доступа. Допускалось выполнение как тотальной, так и парциальной мезоректумэктомии. Выбор объёма хирургического вмешательства был на усмотрение оперирующего хирурга. Допустимыми объёмами были:

- резекция прямой кишки;
- низкая резекция прямой кишки;
- обструктивная резекция прямой кишки;
- брюшно-анальная резекция прямой кишки;
- экстирпация прямой кишки.

Мобилизацию селезёночного изгиба ободочной кишки выполняли по усмотрению оперирующего хирурга. Формирование превентивной стомы и вид превентивной стомы (трансверзостома или илеостома) также было на усмотрение оперирующего хирурга.

При выполнении открытой операции мобилизовали сигмовидную кишку латеро-медиально, выделяли у основания нижнюю брыжеечную артерию. Клетчатку удаляли от уровня аорты, сам сосуд пересекали у основания, либо непосредственно выше уровня отхождения левой ободочной артерии — на усмотрение оперирующего хирурга. Нижнюю брыжеечную вену пересекали на уровне пересечения артерии, либо у нижнего края поджелудочной железы — также на усмотрение оперирующего хирурга. Мобилизацию прямой кишки последовательно выполняли по задней, передней, боковым окружностям, сохраняя интактной мезоректальную фасцию. Дистальное пересечение кишки осуществляли линейными сшивающими аппаратами. Минимальной дистальной границей резекции считали 2 см по стенке кишки, 5 см по мезоректальной клетчатке (при выполнении парциальной мезоректумэктомии), при технической

возможности, если это не требовало изменения плана операции, старались обеспечить дистальную границу резекции не менее 5 см.

Общие принципы выполнения лапароскопических операций были аналогичны открытым. Стандартно использовали три троакара в дополнение к оптическому: в правой подвздошной области, правой боковой области, в проекции планируемой зоны формирования превентивной трансверзостомы. Для мобилизации использовали ультразвуковой скальпель и монополярный крючок. При мобилизации использовали режим коагуляции со спреем. При лапароскопическом доступе брыжейку сигмовидной кишки мобилизовали медиолатерально, остальные этапы были аналогичны таковым при открытом доступе.

Изучение удалённого препарата проводили по методике, описанной P. Quirke [40]. Заключение патологоанатомического исследования удалённого препарата обязательно должно было содержать следующую информацию:

- стадию урТ удалённой опухоли (глубину врастания в окружающие ткани);
- наличие или отсутствие поражения циркулярной границы резекции;
- наличие или отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов, количество изученных и поражённых лимфатических узлов;
- наличие или отсутствие ЛВИ;
- расстояние от нижнего полюса опухоли до дистальной границы резекции и от верхнего полюса опухоли до проксимальной границы резекции;
- степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak (при условии проведения предоперационного лечения).

2.7 Наблюдение после хирургического лечения

Контрольное обследование всем пациентам выполняли каждые три месяца в течение трёх лет после завершения лечения и каждые шесть месяцев в срок до пяти лет после завершения лечения. Наблюдение после пятилетнего срока не было строго регламентировано, для каждого пациента определяли индивидуально. Во время каждого осмотра выполняли осмотр хирурга-онколога, анализ на онкомаркер РЭА и УЗИ брюшной полости и малого таза. Один раз в год

дополнительно выполняли КТ грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, колоноскопию. На усмотрение консультирующего врача могли быть назначены дополнительные обследования.

2.8 Наблюдение в рамках протокола «наблюдения и ожидания»

Наблюдение пациентов с полным клиническим ответом после ХЛТ отличалось от тех, кому было выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Каждые три месяца в течение первых трёх лет после завершения ХЛТ выполняли МРТ малого таза и видеокколоноскопию с фотодокументацией визуальной картины зоны первичной опухоли.

Эндоскопический осмотр производили только в белом свете. Вид резидуальной опухоли классифицировали по градации, предложенной van der Sande M.E. с соавт. [146]:

- плоский белый шрам;
- плоская белая язва до 1 см;
- большая плоская язва;
- язва с неровными краями;
- аденоматозная масса;
- опухолевая язва.

При оценке эффекта через три месяца после завершения ХЛТ наблюдение продолжали, если эндоскопическая картина опухоли попадала в одну из первых трёх групп: плоский белый шрам, плоская белая язва до 1 см или большая плоская язва. При оценке через шесть месяцев после завершения ХЛТ наблюдение продолжали только при наличии плоского белого шрама. Биопсию выполняли на усмотрение врача-эндоскописта, данная процедура не была рутинной. Данные МРТ малого таза расценивали как дополнительные, в первую очередь — для оценки состояния мезоректальных и тазовых лимфатических узлов, но не первичной опухоли.

Первым пациентам, включённым в программу «наблюдения и ожидания», через три месяца после завершения ХЛТ выполняли трансанальное эндоскопическое иссечение участка стенки прямой кишки в зоне опухоли.

Использовали операционный ректоскоп фирмы Karl Storz. Пациента на операционном столе располагали таким образом, чтобы зона резекции оказалась на шести часах условного циферблата. Хирургический набор включал следующие инструменты: зажим, иглодержатель, монополярный крючок (все инструменты из стандартного набора для эндоскопических операций). Перед началом процедуры выполняли разметку линии резекции на расстоянии не менее 5 мм от видимой границы зоны изменений стенки кишки. Выполняли полностенное иссечение участка стенки прямой кишки с использованием монополярного крючка. Дефект стенки кишки всегда ушивали самозатягивающейся нитью (V-lock или аналоги).

2.9 Оценка функциональных результатов лечения

Функцию запирающего аппарата после проведённого лечения оценивали по шкале Wexner [86], от 0 до 20 баллов присваивали по каждому из пяти параметров (в зависимости от частоты встречаемости): недержание твёрдого стула, недержание жидкого стула, недержание газов, изменение образа жизни, использование прокладок. Таким образом, максимальное количество баллов составляло 20 — полная инконтиненция, минимальное — 0 (полное сохранение функции удержания кала). Опросник заполняли однократно, не ранее чем через шесть месяцев после завершения ХЛТ (в группе «наблюдения и ожидания»), радикальной операции без формирования превентивной стомы или закрытия превентивной кишечной стомы. Опросник заполняли при очной консультации в рамках контрольного обследования, либо в процессе телефонного опроса пациента.

2.10 Методы статистического анализа

Статистическую обработку материала производили с использованием программы SPSS (IBM SPSS Statistics версия 26).

При сборе материала использовали следующие общепринятые шкалы:

- 1) классификация ECOG для оценки функционального статуса [30];
- 2) классификация ASA для оценки степени анестезиологического риска хирургических вмешательств [60];

3) классификация UICC TNM седьмое издание для стадирования рака прямой кишки [85]. Рак прямой кишки у пациентов, получавших лечение после принятия восьмой версии классификации, дополнительно стадировали в соответствии с правилами седьмой, чтобы обеспечить сопоставимость с данными остальной группы. Изменения новой классификации не были принципиальны в отношении критериев, которые мы анализировали в рамках нашей работы;

4) классификация группы MERCURY для субстадирования критерия T3 на дооперационном этапе [72];

5) классификация RECIST версии 1.1 для оценки рентгенологического ответа на предоперационное лечение [128];

6) классификация Dworak для оценки степени лечебного патоморфоза [57];

7) классификация NCI-CTCAE версия 5.0 для оценки побочных эффектов предоперационного лечения [63];

8) классификация Clavien-Dindo для оценки послеоперационных осложнений [48]. Оценивали все осложнения, произошедшие в течение 30 суток после операции.

Сравнение качественных критериев проводили с использованием теста χ -квадрат с поправкой Йетса на непрерывность, для малых выборок — точный тест Фишера. Использовали таблицы 2x2. Всегда использовали двухсторонний p . Для сравнения непараметрических критериев независимых выборок использовали тест Манна-Уитни.

Для оценки выживаемости использовали метод Kaplan-Meier. Общую выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до даты последнего контакта с пациентом (телефонного или очного) или смерти. БРВ оценивали от даты начала лечения до даты последнего контакта с пациентом, при котором установлено отсутствие проявлений заболевания, даты диагностики прогрессирования заболевания или даты смерти. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали с использованием теста log rank. При проведении анализа прогностических факторов выживаемости использовали метод Cox регрессии. При проведении анализа прогностических факторов, влияющих на

параметры, закодированные бинарным методом, использовали логистическую регрессию. Всегда использовали доверительный интервал 95%.

Дизайн части исследования, посвящённого роли НАХТ при раке средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки группы промежуточного риска — «non-inferiority» исследование. Нашей основной задачей была демонстрация возможности отказа от использования предоперационной ЛТ без ущерба онкологическим результатам лечения. При этом мы ожидали улучшения отдалённых результатов лечения за счёт более высокой частоты соблюдения режима адъювантной химиотерапии, но оставили это для вторичной цели работы. Мы рассчитали необходимый объём исследуемой группы по методу Jung S.H. с соавт [87]. Мы вычислили, что при прогнозируемом повышении пятилетней ОВ с 80% (исторические данные клиники) до 90% (ожидаемые в исследуемой группе) при наборе материала более пяти лет и прослеженности не менее 40 месяцев и допустимой границе ОР 1,1; ошибке первого типа 0,05 и ошибке второго типа 80%; для исключения ухудшения ОВ в исследуемой группе нам необходимо будет включить не менее 110 пациентов.

2.11 Набор в исследуемые группы

Набор в исследуемую группу НАХТ при раке средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки группы «промежуточного» прогноза проводили следующим образом (Рисунок 3).

Исследуемую группу набирали в течение семи лет. После идентификации 182 историй болезни пациентов, которым лечение начинали с НАХТ, мы исключили 15 пациентов, которые получили более четырёх курсов НАХТ или получали НАХТ, отличную от схемы CAPOX, для создания гомогенной исследуемой группы. Также мы исключили пять пациентов в возрасте старше 80 лет, которым, по решению онкологического консилиума, учитывая хороший функциональный статус, возможно было проведение НАХТ, однако они не соответствовали заранее обозначенным в исследовании критериям включения. Также мы исключили 17 пациентов, у которых при пересмотре МРТ малого таза

исходная стадия была cT2-3N0, также по причине несоответствия критериям включения.

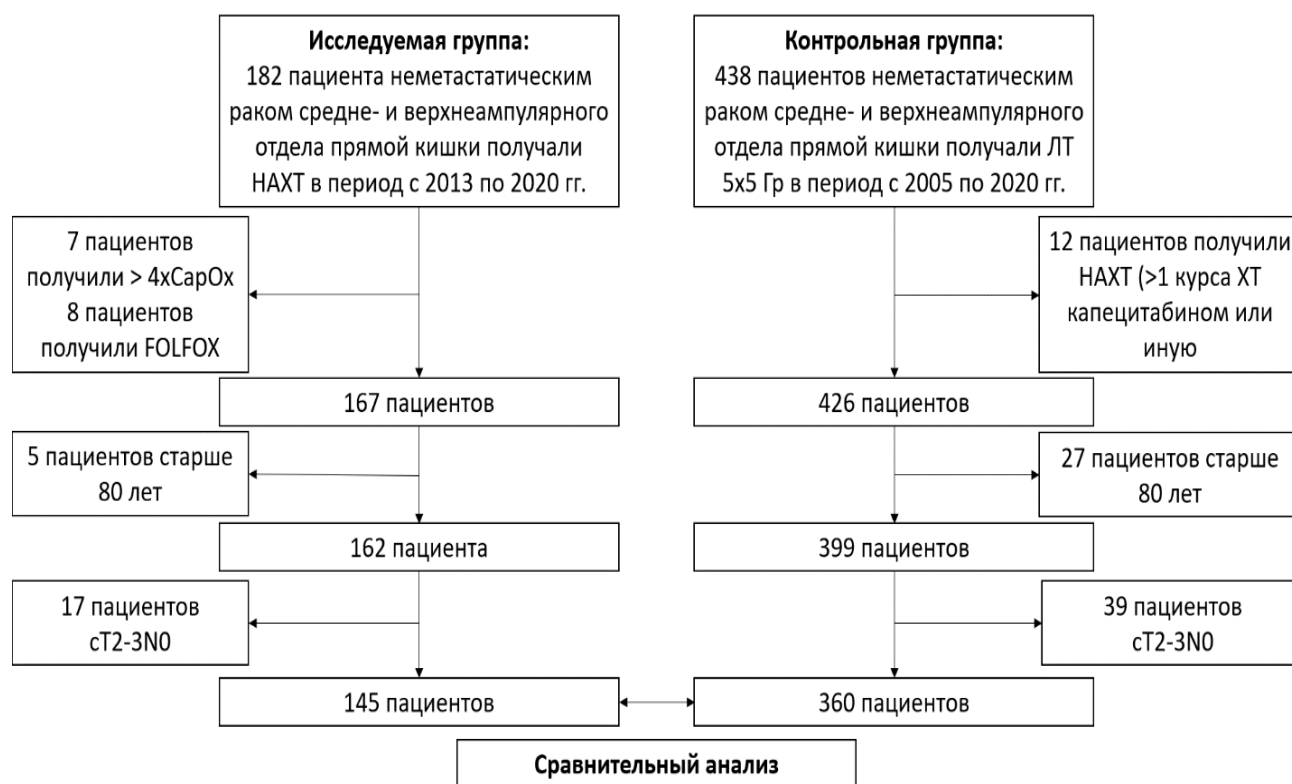


Рисунок 3 — Набор пациентов в исследование НАХТ при раке прямой кишки группы промежуточного риска

В контрольную группу были включены пациенты за более длительный период наблюдения — 15 лет. Было исключено 12 пациентов, которые получали более интенсивную ХТ до операции, также исключили 27 пациентов в возрасте старше 80 лет 39 пациентов с клинической стадией cT2-3N0, по причине несоответствия критериям включения.

В исследование органосохраняющего лечения рака прямой кишки мы отбирали пациентов, которым исходно было возможно проведение чисто хирургического лечения (Рисунок 4).

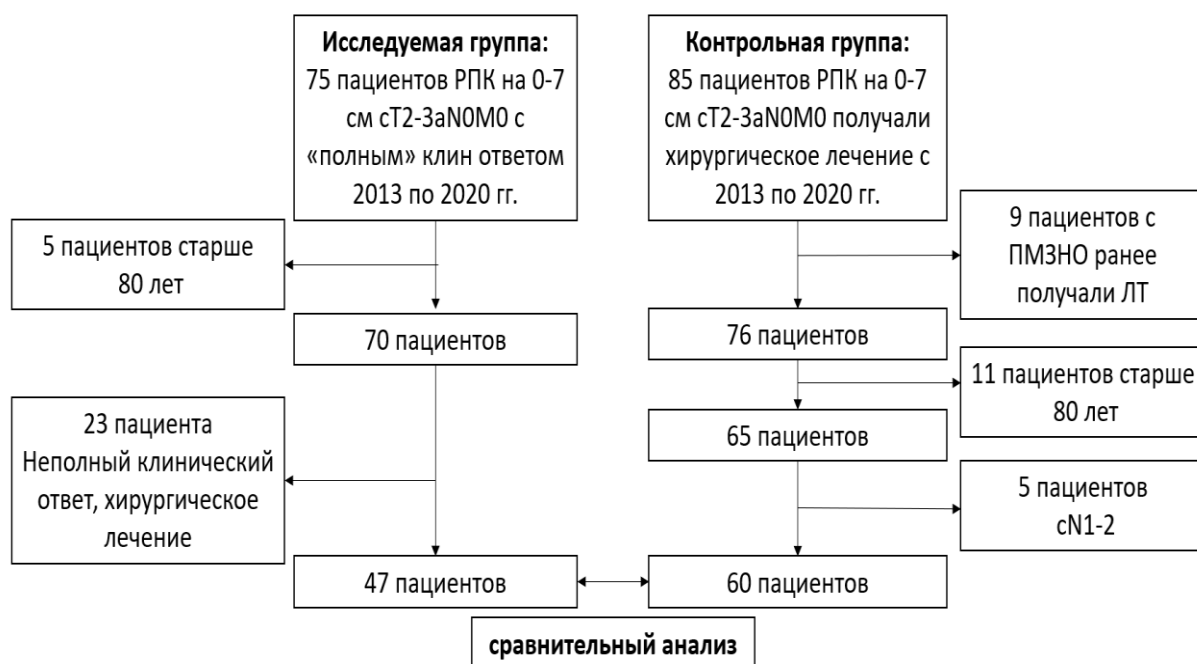


Рисунок 4 — Набор пациентов в исследование органосохраняющего лечения рака прямой кишки

Исходно 75 пациентам с ранним раком дистальных отделов прямой кишки была проведена ХЛТ. После исключения пяти пациентов старше 80 лет, осталось 70 пациентов. Из них только у 47 (67,1%) мы констатировали полный клинический ответ на лечение. Этим пациентам было предложено динамическое наблюдение в рамках программы «наблюдения и ожидания». В контрольную группу мы отбирали пациентов, которым при схожей клинической стадии заболевания было проведено хирургическое лечение на первом этапе. Мы исключили 9 пациентов, у которых ранее была проведена ЛТ по поводу другого ЗНО, 11 пациентов старше 80 лет и 5 пациентов, у которых были клинические данные о поражении регионарных лимфатических узлов.

Полный клинический ответ на лечение – всегда случайное событие, т.к. до сих пор не разработаны воспроизводимые прогностические критерии, позволяющие предсказать чувствительность к химиотерапии. В связи с этим с этической точки зрения невозможно подобрать идеально сопоставимые группы для оценки эффективности тактики «наблюдения и ожидания», пациенты в группе сравнения неизбежно будут лишены возможности выбора метода лечения,

имеющего значительное влияние на их качество жизни. Нашей задачей была оценка безопасности продолжения динамического наблюдения у пациентов с уже выявленным полным клиническим ответом (что отражает ключевой вопрос принятия решения в реальной клинической практике), и мы выбрали наиболее сопоставимую контрольную группу пациентов из материала архива клиники.

ГЛАВА 3. РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

3.1 Общая характеристика исследуемой группы

В исследование было включено 145 пациентов, которым проводили НАХТ. В контрольную группу было включено 360 пациентов с аналогичными клиническими стадиями заболевания и локализацией опухоли, которые получали предоперационную лучевую терапию 5x5 Гр. Медиана возраста в исследуемой группе составила 61 год (от 28 до 78 лет), в контрольной — 58 лет (от 28 до 80 лет) ($p=0,07$). Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика пациентов

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество	360	145	–
Пол			
Мужской	186 (51,7%)	74 (51,0%)	0,922
Женский	174 (48,3%)	71 (49,0%)	
Шкала ECOG			
0	288 (80,0%)	116 (80,0%)	0,295
I	58 (16,1%)	27 (18,6%)	
II	14 (3,9%)	2 (1,4%)	
cT			
T2	53 (14,07%)	16 (11,0%)	0,224
T3	183 (50,8%)	68 (46,9%)	
T4a	124 (34,4%)	61 (42,1%)	
cN			
N0	79 (21,9%)	24 (16,6%)	0,469
N+	315 (87,5%)	123 (84,8%)	

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Локализация опухоли			
Среднеампулярный отдел	225 (62,5%)	90 (62,1%)	1,000
Верхнеампулярный отдел	135 (37,5%)	55 (37,9%)	
Степень дифференцировки			
Высокая	32 (8,9%)	20 (13,8%)	0,182
Умеренная	309 (85,8%)	115 (79,3%)	
Низкая	19 (5,3%)	10 (6,9%)	

Как следует из таблицы 2, исследуемые группы были сопоставимы по всем основным характеристикам, которые могли повлиять на планируемое лечение, вид операции и прогноз заболевания. У подавляющего большинства пациентов как в исследуемой, так и в контрольной группах был удовлетворительный функциональный статус (ECOG 0-1). У 84,8% пациентов в исследуемой и у 87,5% пациентов в контрольной группах по данным МРТ определялись поражённые регионарные лимфатические узлы. У большинства пациентов как в исследуемой, так и в контрольной группах — у 62,1% и у 62,5% соответственно — опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки.

Дополнительно в качестве прогностических параметров оценивались определяемая по данным МРТ малого таза ЛВИ и степень повышения онкомаркера РЭА. С учётом распределения показателей РЭА в исследуемой группе было произведено деление на следующие категории: нормальный уровень РЭА, повышение РЭА до двух норм, повышение РЭА более двух норм. Учитывая, что включались только пациенты без отдалённых метастазов, показатели РЭА были относительно низкими, выше пяти норм РЭА отмечался только у 11 пациентов, что не позволило внести дополнительную прогностическую

категорию. Информация о дополнительных прогностических критериях представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Дополнительные прогностические критерии

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
ЛВИ			
Есть	183 (50,8%)	93 (64,1%)	0,008
Нет	177 (49,2%)	52 (35,9%)	
РЭА			
Норма	234 (65,0%)	80 (55,2%)	0,295
До 2 норм	55 (15,3%)	21 (14,5%)	
Более 2 норм	71 (19,7%)	44 (30,3%)	

В данных таблицы 3 можно отметить достоверно более высокую частоту ЛВИ по данным МРТ в исследуемой группе. Мы это наблюдение связываем не с более негативными прогностическими характеристиками пациентов, а с повышением качества МРТ малого таза. Пациенты в исследуемой группе получали лечение в более поздний временной период, при этом качество описания МРТ в клинике повышалось с накоплением опыта и большим акцентированием внимания на важность диагностики ЛВИ за последние пять лет. Можно сделать важный вывод, что, даже при исходно высоком качестве интерпретации данных МРТ малого таза в условиях высокоспециализированной клиники, набор опыта и прохождения кривой обучения играет большую роль в определении ЛВИ. Степени повышения онкомаркера РЭА в исследуемых группах достоверно не различались.

3.2 Переносимость неоадьювантного лечения

Для того, чтобы рассмотреть вопрос о возможности перехода от неоадьювантной лучевой терапии к НАХТ в первую очередь было необходимо убедиться в отсутствии дополнительных рисков для пациентов и сопоставимости профиля токсичности лечения. Несмотря на то, что проведение ХТ ожидаемо

будет необходимым в послеоперационном периоде и используемые схемы хорошо изучены, развитие тяжёлых осложнений до операции потенциально может создавать дополнительные риски для пациентов как с точки зрения вероятности развития периоперационных осложнений, так и возможной отсрочки необходимого хирургического вмешательства.

Все зарегистрированные проявления негематологической токсичности перечислены в таблице 4.

Таблица 4 — Негематологические осложнения неoadьювантного лечения (NCI-CTCAE)

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Максимальная регистрируемая негематологическая токсичность			
5	0	1 (0,7%)	$<0,0001$
4	0	2 (1,4%)	
3	14 (3,9%)	5 (3,4%)	
2	31 (8,6%)	10 (6,9%)	
1	20 (5,6%)	35 (24,1%)	
0	295 (81,9%)	92 (63,4%)	
Диарея			
3	13 (3,6%)	2 (1,4%)	$0,8800$
2	21 (5,8%)	4 (2,8%)	
1	13 (3,6%)	12 (8,3%)	
0	313 (86,9%)	127 (87,6%)	
Рвота			
2	3 (0,8%)	4 (2,8%)	$0,0030$
1	2 (0,6%)	6 (4,1%)	
0	355 (98,6%)	135 (93,1%)	
Тошнота			
3	5 (1,4%)	1 (0,7%)	$<0,0010$
2	17 (4,7%)	5 (3,4%)	

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
1	10 (2,8%)	35 (24,1%)	<0,0010
0	328 (91,1%)	104 (71,7%)	
АЛТ			
2	0	1 (0,7%)	<0,001
1	1 (0,3%)	7 (4,8%)	
0	359 (99,7%)	137 (94,5%)	
АСТ			
2	0	1 (0,7%)	<0,001
1	1 (0,3%)	8 (5,5%)	
0	359 (99,7%)	136 (93,8%)	
Периферическая нейропатия			
3	0	1 (0,7%)	<0,0001
2	0	2 (1,4%)	
1	0	16 (11,0%)	
0	360 (100,0%)	126 (86,9%)	
Кардиологическая токсичность			
5	0	1 (0,7%)	0,020
4	0	2 (1,4%)	
Проктит			
2	31 (8,6%)	10 (6,9%)	0,001
1	20 (5,6%)	35 (24,1%)	
0	309 (85,8%)	100 (69,0%)	
Цистит			
2	20 (5,6%)	9 (6,2%)	0,002
1	18 (5,0%)	22 (15,2%)	
0	322 (89,4%)	114 (78,6%)	

Как следует из таблицы 4, проведение ХТ ожидаемо привело к более высокой частоте побочных эффектов лечения. В первую очередь такие различия произошли за счёт тех видов осложнений, которые практически отсутствуют после проведения курса лучевой терапии 5x5 — тошноты, рвоты, повышения АЛТ, АСТ, периферической нейропатии. Однако клиническое значение имеют только осложнения 3 – 4 степени, которые могут создавать угрозу здоровью и служить причиной изменения плана лечения. Наиболее опасными при этом являются отмеченные проявления кардиотоксичности — впервые выявленная нестабильная стенокардия у двух пациентов и острый инфаркт миокарда, приведший к летальному исходу, у одного пациента — во всех случаях в исследуемой группе. При этом регистрировались все нежелательные события, произошедшие в период от начала неоадьювантного лечения до операции, вне зависимости от наличия установленной взаимосвязи между лечением и осложнением. Тем не менее, достоверная более высокая частота подобных событий в исследуемой группе явилась поводом для детального анализа и более строгой селекции пациентов. Принципиальное значение имеет сравнительная оценка частоты клинически значимых осложнений 3 – 4 степени. В этом плане достоверных различий между группами не отмечено: 8 (5,5%) в исследуемой группе и 14 (3,9%) в контрольной ($p=0,47$). Таким образом, основной вывод из анализа данных негематологической токсичности состоит в необходимости тщательного кардиологического обследования перед селекцией пациентов для данного вида лечения. Данных о более высоком риске проведения НАХТ по сравнению с ЛТ не получено.

Анализ гематологической токсичности в исследуемых группах представлен в таблице 5.

Гематологическая токсичность также крайне редко отмечалась в контрольной группе, т.к. мало предпосылок для развития подобного вида осложнений после курса ЛТ 5x5 Гр. Важно, что был отмечен только один случай токсичности 3 степени — тромбоцитопении, что, безусловно, не было статистически достоверным ($p=0,287$).

Таблица 5 — Гематологические осложнения неoadьювантного лечения (NCI-CTCAE)

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Максимальная регистрируемая гематологическая токсичность			
3	0	1 (0,7%)	<0,001
2	3 (0,8%)	5 (3,4%)	
1	2 (0,6%)	11 (7,6%)	
0	355 (98,6%)	128 (88,3%)	
Лейкопения			
2	3 (0,8%)	1 (0,7%)	0,005
1	2 (0,6%)	7 (4,8%)	
0	355 (98,6%)	137 (94,5%)	
Нейтропения			
2	1 (0,3%)	3 (2,1%)	0,005
1	2 (0,6%)	5 (3,4%)	
0	357 (99,2%)	137 (94,5%)	
Тромбоцитопения			
3	0	1 (0,7%)	<0,001
2	0	1 (0,7%)	
1	0	10 (6,9%)	
0	360 (100,0%)	133 (91,7%)	

Мы можем заключить, что клинические значимые риски гематологической токсичности при проведении предлагаемого режима НАХТ отсутствуют.

Мы проанализировали общую частоту побочных эффектов лечения в исследуемых группах (Таблица 6).

Таблица 6 — Максимально регистрируемые осложнения неoadъювантного лечения (NCI-CTCAE)

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
5	0	1 (0,7%)	<0,001
4	0	2 (1,4%)	
3	14 (3,9%)	6 (4,1%)	
2	34 (9,4%)	11 (7,6%)	
1	20 (5,6%)	36 (24,8%)	
0	292 (81,1%)	89 (61,4%)	

Несмотря на достоверно более высокую частоту осложнений в исследуемой группе, частота осложнений 3 – 4 степени не имела достоверных различий ($p=0,249$).

3.3 Оценка эффекта предоперационного лечения

Основным инструментом оценки эффекта предоперационного лечения была шкала RECIST (Таблица 7).

Таблица 7 — Оценка эффекта неoadъювантного лечения по шкале RECIST

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Полный ответ	12 (3,3%)	4 (2,8%)	<0,001
Частичная регрессия (>30%)	150 (41,7%)	67 (46,2%)	
Стабилизация	198 (55,0%)	66 (45,5%)	
Прогрессирование	0	8 (5,5%)	

Сравнение эффективности ЛТ и НАХТ не было основной целью данного анализа, т.к. оба метода лечения используются для снижения риска прогрессирования заболевания, но не достижения объективного ответа (учитывая исходную резектабельность и отсутствие поражения мезоректальной фасции по критериям включения в исследование). В первую очередь необходимо было оценить безопасность вариантов неoadъювантного лечения по показателям риска

прогрессирования заболевания на фоне предоперационного лечения. Как следует из таблицы 7, общая частота достижения частичного и полного ответа была недостоверно выше в исследуемой группе — 71 (49%) и 162 (45%), $p=0,43$. При этом случаи прогрессирования на фоне неoadьювантного лечения отмечались только в исследуемой группе — у 5,5% пациентов. Прогрессирование по данным RECIST служило обоснованием для дополнительного проведения ХЛТ. В последующем мы представим данные анализа корреляции данных RECIST и частоты морфологического ответа на проведенное лечение. Прогрессирование на фоне НАХТ расценивалось как негативный прогностический фактор, таким пациентам проводилась в дальнейшем ХЛТ, а показатели лечебного патоморфоза у этих восьми пациентов в дальнейшем не учитывались при сравнении групп ЛТ и НАХТ. Их судьба в дальнейшем будет прослежена не только в рамках общей исследуемой группы, но и в отдельных анализах.

Также мы оценили изменение клинической стадии по критерию T в исследуемой группе (Таблица 8).

Таблица 8 — Снижение стадии cT после неoadьювантного лечения в исследуемой группе

Исходная стадия cT	Стадия cT после неoadьювантного лечения				
	cT0	cT1	cT2	cT3	cT4
T2	0	1 (33,3%)	15 (51,7%)	0	0
T3	5 (100,0%)	1 (33,3%)	9 (31,0%)	49 (89,1%)	4 (7,5%)
T4a	0	1 (33,3%)	5 (17,2%)	5 (9,3%)	50 (92,6%)

Как следует из таблицы 8, полного клинического ответа по данным МРТ удалось достичь только у пяти пациентов (3,4%), у всех исходные стадии были cT3. Ещё у троих пациентов (2%) в исследуемой группе достигнут почти полный клинический ответ — патологический МР-сигнал определялся только на уровне подслизистого слоя стенки прямой кишки. Увеличение cT стадии по данным МРТ отмечено только у четверых пациентов — у всех с исходной стадией cT3 (2,7%). Всего снижение стадии cT после НАХТ удалось добиться у 27 (18,6%) пациентов:

у одного пациента (6,3%) с исходной стадией сT2, у 15 (22,1%) с исходной стадией сT3 и у 11 (18%) с исходной стадией сT4.

Исчезновение признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ малого таза отмечено у 52 из 123 (42,3%) с исходной стадией сN1-2. Случаев прогрессирования по критерию сN не отмечено.

Мы также проанализировали частоту снижения стадии у пациентов в контрольной группе. Использование пролонгированного интервала до операции позволило достигать снижения стадии сT2 и после короткого курса ЛТ (Таблица 9).

Таблица 9 — Снижение стадии сT после неoadьювантного лечения в контрольной группе

Исходная стадия сT	Стадия сT после неoadьювантного лечения				
	сT0	сT1	сT2	сT3	сT4
T2	2 (66,7%)	3 (23,1%)	47 (53,4%)	0	0
T3	0	2 (15,4%)	14 (15,9%)	167 (86,1%)	1 (1,6%)
T4a	1 (33,3%)	8 (61,5%)	21 (25,6%)	11 (6,2%)	83 (98,8%)

Полного клинического ответа после курса ЛТ 5x5 Гр удалось добиться только у 3 (0,8%) пациентов в контрольной группе: у двух пациентов с исходной стадией сT2 и у одного пациента с исходной стадией сT4a. Снижение стадии до сT1 отмечено у 13 (3,6%) пациентов. Только у одного пациента (0,3%) отмечено прогрессирование заболевания на фоне проведения ЛТ. Всего снижение стадии сT после ЛТ 5x5 Гр удалось добиться у 62 (17,2%) пациентов: у пяти пациентов (9,6%) с исходной стадией сT2, у 16 (8,7%) с исходной стадией сT3 и у 41 (33,1%) с исходной стадией сT4.

Исчезновение признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ малого таза отмечено у 220 из 315 (83%) с исходной стадией сN1-2. Случаев прогрессирования по критерию сN не отмечено.

Таким образом, по критерию снижения стадии сT (27 (18,6%) и 62 (17,2%), $p=0,7$) достоверных различий между исследуемыми группами не отмечено, а по

параметру cN — в контрольной группе снижение стадии отмечалось достоверно чаще — у 204 (56,7%) и 52 (35,9%) пациентов соответственно.

Однако критерий снижения стадии по данным МРТ будет иметь клиническое значение только при условии высокой корреляции с результатами окончательного патологоанатомического исследования. Мы изучили достоверность связи МРТ-стадирования по критерию усТ с данными морфологического исследования урТ в обеих группах пациентов, данные представлены в таблице 10).

Таблица 10 — Соотношение данных МРТ-стадирования по критерию сТ с данными послеоперационного патологоанатомического исследования

Клиническая стадия усТ	Стадия урТ после неoadьювантного лечения				
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
T0	5 (16,1%)	0	3 (2,6%)	0	0
T1	9 (29,0%)	4 (36,4%)	2 (1,8%)	1 (0,3%)	0
T2	10 (32,3%)	5 (45,5%)	80 (70,2%)	16 (5,3%)	0
T3	3 (9,7%)	2 (18,2%)	16 (14,0%)	210 (69,5%)	0
T4a	4 (12,9%)	0	13 (11,4%)	75 (24,8%)	45 (100%)

Совпадение клинической и патологоанатомической стадии отмечено у 344 (68,4%) пациентов. Гиподиагностика (занижение клинической стадии) было у 22 (4,4%) пациентов, гипердиагностика (завышение клинической стадии) — у 137 (27,2%). Наиболее опасна с точки зрения клинициста именно гиподиагностика клинической стадии, однако общее число таких случаев невелико, и у 16 из 22 пациентов с гиподиагностикой сложности были дифференцированы стадий T2 и T3, что не оказывало принципиального влияния на дальнейшее принятие клинических решений. Гипердиагностика потенциально имеет значение при решении вопроса о возможности использования тактики «наблюдения и ожидания» у пациентов с полным клиническим ответом на лечение (это было неактуально в данной исследуемой группе, т.к. хирургический этап лечения планировали выполнить всем

пациентам). В нашей группе у 27 из 31 (87,1%) пациентов с полным морфологическим ответом первичной опухоли на лечение (у одного пациента был полный ответ первичной опухоли и лечебный патоморфоз 3 степени в лимфатических узлах) по данным МРТ отмечались признаки инвазивного роста, включая четырёх пациентов, у которых клиническая стадия до операции была сформирована как сT4. Это отражает низкую диагностическую способность МРТ дифференцировать фиброз и жизнеспособную опухолевую ткань.

Данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов после лечения также не всегда коррелировали с данными патологоанатомического заключения в исследуемых группах, данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Соотношение данных МРТ-стадирования по критерию cN с данными послеоперационного патологоанатомического исследования

усN	pN	
	pN0	pN1-2
усN0	305 (86,9%)	17 (11,2%)
усN1-2	46 (13,1%)	135 (88,8%)

Как следует из таблицы 11, гиподиагностика по критерию усN отмечалась чаще, чем по критерию усT — в 11,2 и 4,4% случаев соответственно.

Мы подсчитали чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное предиктивные значения частичного критерия усN в отношении данных урN:

- чувствительность 88,8% (95% ДИ 82,4-93,2%);
- специфичность 86,9% (95% ДИ 82,8-90,2%);
- положительное предиктивное значение 74,6% (95% ДИ 67,4-80,6%);
- отрицательное предиктивное значение 94,7% (95% ДИ 91,5-96,8%);
- точность 87,5% (95% ДИ 84,3-90,2%).

Дополнительным критерием оценки, который стал доступен благодаря совершенствованию технологий МРТ-диагностики, является оценка степени фиброза в структуре опухоли по шкале mrTRG (Таблица 12).

Таблица 12 — Оценка степени фиброза в структуре опухоли по данным МРТ после неoadьювантного лечения

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
mrTRG1-2	80 (22,2%)	49 (33,8%)	0,062
mrTRG3	145 (40,3%)	49 (33,8%)	
mrTRG4	84 (23,3%)	30 (20,7%)	
mrTRG5	51 (14,2%)	17 (11,7%)	

Как следует из таблицы 12, распределение степеней фиброза по данным МРТ после неoadьювантного лечения достоверно не различалось в исследуемых группах. Данный критерий является сравнительно новым и пока не используется в широкой клинической практике для принятия решений. Мы оценили корреляцию степени фиброза в опухоли по данным МРТ с оценкой ответа на лечение по критериям RECIST в обеих исследуемых группах, данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Корреляция степени фиброза в структуре опухоли по данным МРТ с показателями по критериям RECIST

mrTRG	RECIST			
	прогрессирование	стабилизация	частичный ответ	полный ответ
mrTRG5	2 (25,0%)	45 (17,0%)	20 (8,9%)	0
mrTRG4	5 (62,5%)	88 (33,3%)	46 (20,5%)	0
mrTRG3	1 (12,5%)	90 (34,1%)	87 (38,8%)	0
mrTRG1-2	0	41 (15,5%)	71 (31,7%)	9 (100%)

Как следует из таблицы 13, степень фиброза опухоли по данным МРТ незначительно коррелировала с критериями RECIST. Так, у 20 из 224 (8,9%) пациентов с частичным ответом опухоли на лечение (регрессия более 30%) отсутствовали признаки фиброза в структуре опухоли, ещё у 46 (20,5%) они были минимальны. При этом у 41 из 264 пациентов (15,5%), у которых размеры

опухоли не изменялись, отмечались выраженные (>75%) фиброзные изменения в её структуре. Наиболее значительная корреляция отмечалась лишь в редких случаях полного клинического ответа по данным МРТ — у всех девяти пациентов отмечались выраженные фиброзные изменения в структуре опухоли, а также в случаях прогрессирования — у всех восьми пациентов отмечалось отсутствие или минимальные признаки фиброзных изменений.

Для того, чтобы определить, какой из показателей — RECIST или mrTRG — имеет более высокое клиническое значение, мы проанализировали связь этих показателей с определяемой по результатам патологоанатомического исследования удалённого препарата степенью лечебного патоморфоза. В таблице 14 представлены данные анализа связи показателей критерия RECIST с показателями лечебного патоморфоза по шкале Dworak. Данный анализ выполнен только для 503 из 505 пациентов, т.к. один пациент отказался от операции, и один пациент умер до операции от острого инфаркта миокарда, лечебный патоморфоз в этих двух случаях оценить было невозможно; данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Корреляция степени лечебного патоморфоза с показателями по критериям RECIST в исследуемых группах

Лечебный патоморфоз	RECIST			
	прогрессирование	стабилизация	частичный ответ	полный ответ
I	0	88 (33,3%)	31 (13,9%)	0
II	6 (85,7%)	145 (54,9%)	110 (49,3%)	7 (77,8%)
III	0	27 (10,2%)	59 (26,5%)	0
IV	1 (14,3%)	4 (1,5%)	23 (10,3%)	2 (22,2%)

Как следует из таблицы 14, критерии RECIST не были надёжными предикторами высокой степени лечебного патоморфоза. Так из 232 пациентов с частичным или полным ответом на лечение по данным RECIST, у 148 (63,7%) были лишь минимальные, клинически незначимые (I-II) показатели лечебного патоморфоза. Мы подсчитали чувствительность, специфичность, точность,

положительное и отрицательное предиктивные значения частичного или полного ответа по шкале RECIST в отношении достижения клинически значимых (III-IV) показателей лечебного патоморфоза по шкале Dworak:

- чувствительность 72,4% (95% ДИ 63,2-80,1%);
- специфичность 61,7% (95% ДИ 56,7-66,6%);
- положительное предиктивное значение 36,2% (95% ДИ 30,1-42,8%);
- отрицательное предиктивное значение 88,2% (95% ДИ 83,6-91,7%);
- точность 64,2% (95% ДИ 59,9-68,4%).

Таким образом, критерии RECIST позволяют относительно эффективно предсказывать только отсутствие эффекта от предоперационного лечения. У значительного числа пациентов по данным МРТ не отмечалось уменьшения размеров опухоли при наличии выраженного морфологического ответа на лечение.

Аналогичный анализ был проведён и в отношении определяемой по данным МРТ степени фиброза в структуре опухоли для обеих исследуемых групп, данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Корреляция степени лечебного патоморфоза с показателями mrTRG

Лечебный патоморфоз	mrTRG			
	mrTRG5	mrTRG4	mrTRG3	mrTRG1-2
I	42 (64,6%)	36 (25,9%)	38 (21,3%)	3 (2,5%)
II	23 (35,4%)	96 (69,1%)	104 (58,4%)	45 (37,2%)
III	0	7 (5,0%)	30 (16,9%)	49 (40,5%)
IV	0	0	6 (3,4%)	24 (19,8%)

Как следует из таблицы 15, степень фиброза по данным МРТ также не всегда коррелировала с показателями морфологического ответа (оценка которого также основана на определении степени фиброза в структуре опухоли. Так, у 48 из 121 (39,7%) пациентов с выраженными фиброзными изменениями в структуре опухоли по данным МРТ при морфологическом исследовании удалённого

препарата не отмечалось клинически значимых показателей лечебного патоморфоза. Мы подсчитали чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное предиктивные значения наличия по данным МРТ больше 75% фиброза в структуре опухоли в отношении достижения клинически значимых (III-IV) показателей лечебного патоморфоза по шкале Dworak:

- чувствительность 62,9% (95% ДИ 53,5-71,7%);
- специфичность 87,6% (95% ДИ 83,9-90,7%);
- положительное предиктивное значение 60,3% (95% ДИ 53-67,2%);
- отрицательное предиктивное значение 88,7% (95% ДИ 86,1-90,9%);
- точность 81,9% (95% ДИ 78,3-85,2%).

Таким образом, определяемая по данным МРТ степень фиброза имеет несколько меньшую чувствительность в отношении определения степени лечебного патоморфоза опухоли, однако более высокую специфичность, точность и положительное предиктивное значение. Тем не менее, данные показатели пока далеки от оптимальных, необходимо изучения возможностей улучшения данных показателей с ростом кривой обучения специалистов по диагностике.

Также был проведён сравнительный анализ частоты достижения лечебного патоморфоза между двумя исследуемыми группами (два пациента, которым не были выполнены операции, были исключены из анализа в исследуемой группе). Сравнительная оценка степени лечебного патоморфоза приведена в таблице 16.

Таблица 16 — Сравнительная оценка степени лечебного патоморфоза

Степень	Контрольная группа N=360	Исследуемая группа N=143	p
I	103 (28,6%)	16 (11,2%)	<0,0001
II	180 (50,0%)	88 (61,5%)	
III	61 (16,9%)	25 (17,5%)	
IV	16 (4,4%)	14 (9,8%)	

Как следует из таблицы 16, распределение показателей лечебного патоморфоза достоверно различалось между исследуемыми группами. Следует

отметить, что в данной таблице оценивается эффективность разработанного лечебного подхода с использованием НАХТ, но не самой НАХТ. То есть в исследуемой группе учитываются пациенты, которым после оценки эффекта предоперационного лечения по данным МРТ была дополнительно проведена ХЛТ. Частота достижения лечебного патоморфоза 3 – 4 степени достоверно не различалась между группами: 39 (27,3%) и 77 (21,3%), ($p=0,16$). Частота достижения полного лечебного патоморфоза была достоверно выше в группе НАХТ: 14 (9,8%) и 16 (4,4%), ($p=0,034$).

Если попытаться оценить эффективность НАХТ без учёта проведённой ХЛТ и условно расценить пациентов, у которых было выявлено прогрессирование после НАХТ как имеющих лечебный патоморфоз I степени, то распределение между исследуемыми группами по данному показателю будет выглядеть так, как представлено в таблице 17.

Таблица 17 — Сравнительная оценка степени лечебного патоморфоза без учёта ХЛТ в исследуемой группе

Степень	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
I	103 (28,6%)	23 (16,1%)	0,01
II	180 (50,0%)	82 (57,3%)	
III	61 (16,9%)	25 (17,5%)	
IV	16 (4,4%)	13 (9,1%)	

Как следует из таблицы 17, при подсчёте без учёта вклада эффекта ХЛТ, в исследуемой группе общие тенденции остаются прежними - частота лечебного патоморфоза III - IV степени достоверно не различается между группами: 38 (27,3%) и 77 (21,3%), ($p=0,24$), частота полного лечебного патоморфоза достоверно выше в исследуемой группе: 13 (9,1%) и 16 (4,4%), ($p=0,05$).

3.4 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения

Хирургическое лечение было проведено всем 360 (100%) пациентам в контрольной группе и 143 (98,6%) пациентам в исследуемой группе. Один пациент в исследуемой группе умер от острого инфаркта миокарда до хирургического лечения и ещё один отказался от операции. Таким образом, в разделе по хирургическому лечению представлен сравнительный анализ результатов лечения 143 пациентов исследуемой и 360 пациентов контрольной группы.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 18.

Таблица 18 — Сравнительная характеристика выполненных операций в исследуемых группах

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество пациентов	360	143	—
Мезоректумэктомия			
Тотальная	200 (55,6%)	102 (71,3%)	0,0010
Парциальная	160 (44,4%)	41 (28,7%)	
Хирургический доступ			
Открытый	360 (100,0%)	60 (42,0%)	<0,0001
Лапароскопический	0	83 (58,0%)	
Операция			
Сфинктеросохраняющая	318 (88,3%)	135 (94,4%)	0,0090
Операция Гартмана	7 (1,9%)	5 (3,5%)	
Брюшно-промежностная экстирпация	35 (9,7%)	3 (2,1%)	
Превентивная стома			
Нет	189 (59,4%)	42 (29,4%)	<0,0001
Колостома	2 (0,6%)	46 (32,2%)	
Илеостома	127 (39,9%)	55 (38,5%)	

Отмеченные в таблице 18 различия между исследуемыми группами мы в первую очередь связываем с изменением принятых в клинике подходов к хирургическому лечению, но не с использованием того или иного метода неoadьювантной терапии. В контрольную группу вошли пациенты, которые получали лечение в более ранний временной период. С этим связано и отсутствие лапароскопических операций в этой группе. Более высокую частоту выполнения парциальных мезоректумэктомий мы также связываем с особенностями техники операций при различных хирургических доступах. При использовании лапароскопического доступа хирурги чаще выполняли тотальную мезоректумэктомию в связи со сложностями определения оптимальной дистальной границы резекции при отсутствии пальпаторного контроля. Более низкая частота использования превентивных стом в контрольной группе связана с использованием техники брюшно-анальной резекции, не подразумевающей использования превентивной стомы. В исследуемой группе в похожих ситуациях старались отказаться от выполнения брюшно-анальных резекций в пользу низких чрезбрюшных резекций с максимальным сохранением культи прямой кишки.

Безусловно, все отмеченные различия могли повлиять на результаты хирургического лечения и были в дальнейшем включены в модели многофакторных анализов.

В первую очередь нас интересовало возможное влияние предоперационного лечения на риск послеоперационных осложнений, результаты представлены в таблице 19.

Как следует из таблицы 19, послеоперационной летальности в контрольной группе не было, в исследуемой группе один пациент (0,7%) умер в раннем послеоперационном периоде от острого инфаркта миокарда, различия по летальности не были статистически достоверны. Общая частота осложнений была достоверно выше в контрольной группе ($p=0,002$). При этом различия отмечались преимущественно за счёт более высокой частоты тяжёлых осложнений III-IV степени: она составила 49 (13,6%) и 3 (2,1%) в контрольной и исследуемой группе соответственно ($p=0,0002$).

Таблица 19 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Степень (Clavien-Dindo)	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
0	249 (69,2%)	119 (83,2%)	0,002
I	21 (5,8%)	10 (7,0%)	0,002
II	16 (4,4%)	4 (2,8%)	
IIIА	25 (6,9%)	6 (4,2%)	
IIIВ	40 (11,1%)	3 (2,1%)	
IVА	9 (2,5%)	0	
IVВ	0	0	
V	0	1 (0,7%)	0,280

Осложнениями I степени считались любые изменения в стандартном течении послеоперационного периода, которые не требовали дополнительных медицинских вмешательств и не имели клинического значения. Например, эпизоды лихорадки без установленной причины, не приведшие к назначению антибактериальной терапии, обильная лимфоррея, требовавшая отсрочки удаления дренажа и т.д. Вероятно, истинная частота подобных осложнений выше, однако они редко документируются в историях болезни.

В исследуемой группе осложнениями второй степени были атония мочевого пузыря (n=2) и раневые инфекции (n=2). В контрольной группе — атония мочевого пузыря (n=9), послеоперационная пневмония (n=3), раневые инфекции (n=4).

Все осложнения IIIА степени в исследуемой группе были связаны с развитием асимптомной несостоятельности анастомоза, требовавшей пролонгированного использования дренажей, назначения антибактериальной терапии, без выполнения повторных операций. В контрольной группе таких наблюдений было восемь, ещё у шести пациентов отмечался абсцесс в полости малого таза без клиничко-рентгенологических признаков несостоятельности

анастомоза, ещё у семи пациентов были раневые инфекции, требовавшие вскрытия, дренирования без общего наркоза.

Большинство осложнений III степени и выше были связаны с несостоятельностью межкишечного анастомоза. Это все три подобных осложнений в исследуемой группе, 33 осложнения III степени и семь осложнений IVA степени в контрольной группе. В контрольной группе также отмечались две эвентрации и два случая кишечной непроходимости, потребовавшие выполнения повторного хирургического вмешательства, а также перфорация тонкой кишки с развитием перитонита и тромбоэмболия лёгочной артерии, приведшая к развитию дыхательной недостаточности.

Общая частота развития несостоятельности межкишечного анастомоза также была выше в контрольной группе: 50 (13,9%) и 10 (6,9%) соответственно ($p=0,033$).

Более низкую частоту осложнений в исследуемой группе мы в первую очередь связываем с совершенствованием хирургической техники и различными временными периодами проведения лечения. С целью исключения влияния фактора временного периода на риск развития осложнений мы провели многофакторный анализ риска послеоперационных осложнений, в котором учли фактор срока проведения лечения, разбив его на пятилетние периоды.

Для начала мы оценили роль основных прогностических факторов в развитии послеоперационных осложнений III-V степени в рамках однофакторного анализа (Таблица 20).

Таблица 20 — Однофакторный анализ риска послеоперационных осложнений

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Пол	0,854	0,534-1,367	0,511
Возраст	0,977	0,956-1,000	0,049
ECOG	0,920	0,563-1,500	0,738
ASA	0,721	0,465-1,119	0,144

Фактор	ОР	95%ДИ	p
cT	0,722	0,510-1,020	0,065
Отдел прямой кишки	1,340	0,810-2,100	0,274
Вид предоперационного лечения (НАХТ или ЛТ)	0,291	0,146-0,580	<0,001
Время начала лечения	0,496	0,390-0,629	<0,001
Хирургический доступ	0,215	0,077-0,605	0,004
Тотальная или парциальная	0,514	0,321-0,824	0,006
Сфинктеросохраняющая операция	0,468	0,777-1,732	0,469

Таким образом, при однофакторном анализе достоверное влияние на риск послеоперационных осложнений III степени и выше оказывали следующие характеристики: возраст пациентов, вид предоперационного лечения, срок проведения лечения, хирургический доступ, выполнение тотальной или парциальной мезоректумэктомии. Все эти критерии были включены в многофакторный анализ риска послеоперационных осложнений и представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Многофакторный анализ риска послеоперационных осложнений

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Возраст	0,549	0,968-1,017	0,549
Вид предоперационного лечения (НАХТ или ЛТ)	2,741	0,783-9,600	0,115
Время начала лечения	0,446	0,304-0,655	<0,001
Хирургический доступ	0,450	0,121-1,676	0,234
Тотальная или парциальная мезоректумэктомия	0,825	0,490-1,388	0,468

При многофакторном анализе только временной период проведения лечения имел достоверное влияние на риск развития тяжёлых послеоперационных

осложнений, что подтверждает наше предположение о том, что они связаны преимущественно с эволюцией хирургической техники. Таким образом, мы можем заключить, что выбор метода предоперационного лечения не должен влиять на риск осложнений после операции.

Резекцию в объёме R0 удалось выполнить большинству пациентов: 142 (99,3%) в исследуемой группе и 352 (97,8%) в контрольной ($p=0,457$).

3.5 Соблюдение режима послеоперационного лечения

Одним из возможных преимуществ адъювантной химиотерапии является повышение частоты соблюдения режима адъювантного лечения. Отсутствие контроля за проведением послеоперационной химиотерапии остаётся нерешённой проблемой. В рутинной практике пациенты получают рекомендации направляются к онкологу по месту жительства. На практике как по субъективным (нежелание пациента, семейные обстоятельства), так и объективным причинам (послеоперационные осложнения, обострение сопутствующих заболеваний) многие это лечение не получают. Это может значимо влиять на отдалённые результаты лечения, особенно учитывая, что адъювантная химиотерапия показана всем пациентам в группе «промежуточного» прогноза.

Мы провели анализ того, какое количество пациентов получали все шесть месяцев (восемь курсов химиотерапии CAPOX) адъювантного лечения в исследуемой и контрольной группах, данные представлены в таблица 22.

Таблица 22 — Сравнительный анализ частоты соблюдения режима адъювантной терапии в исследуемых группах

Число курсов адъювантной ХТ CAPOX	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
< 4 курсов	193 (53,6%)	1 (0,7%)	<0,0001
4-7 курсов	79 (21,9%)	30 (21,0%)	
8 курсов	88 (24,4%)	112 (78,3%)	

Как следует из таблицы 22, проведение неoadъювантной химиотерапии позволило значительно повысить частоту соблюдения режима лечения: полный курс (8 курсов химиотерапии CAPOX) адъювантной терапии получили 78,3% пациентов, половину курса (4 курса химиотерапии CAPOX) — ещё 21%. Различия с контрольной группой были статистически достоверны ($p < 0,0001$). Тем не менее, следует учитывать изменение подходов к назначению адъювантной химиотерапии с течением времени. Тем пациентам, у которых в контрольной группе после ЛТ 5x5 Гр исчезали признаки поражения регионарных лимфатических узлов, адъювантную химиотерапию могли не назначать, т.к. данный подход стал обязательным в клинических рекомендациях лишь в более позднее время. Поэтому мы провели аналогичный анализ, в котором сравнили пациентов из исследуемой группы с пациентами контрольной группы pN1-2 (Таблица 23).

Таблица 23 — Сравнительный анализ частоты соблюдения режима адъювантной терапии у pN1-2 пациентов

Число курсов адъювантной ХТ CAPOX	Общая длительность адъювантного лечения	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
< 4 курсов	менее 3 месяцев	16 (14,0%)	1 (0,7%)	<0,0001
4-7 курсов	3 месяца	32 (28,1%)	30 (21,0%)	
8 курсов	6 месяцев	66 (57,9%)	112 (78,3%)	

Пациентов в контрольной группе, у которых определялось поражение регионарных лимфатических узлов при патологоанатомическом исследовании операционного материала, было 114. Частота проведения всех восьми курсов адъювантной химиотерапии CAPOX у них была выше, чем в общей контрольной группе, но всё ещё достоверно ниже, чем в исследуемой — 66 (57,9%) и 112 (78,3%) соответственно ($p < 0,001$).

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

Медиана наблюдения составила 40,6 месяцев (от 0,6 до 199,6 месяцев; 38,5 месяцев в исследуемой и 43,2 месяца в контрольной группе). За это время рецидивы развились у троих пациентов (2,1%) в исследуемой и у 11 (3,1%) пациентов в контрольной группе ($p=0,766$), метастазы – у 14 (9,7%) пациентов в исследуемой и у 62 (17,2%) пациентов в контрольной группе ($p=0,038$).

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 90,3%, в контрольной группе — 81,3% ($p=0,209$), диаграмма представлена на рисунке 5.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 82,4%, в контрольной группе — 70,3% ($p=0,064$), данные представлены на рисунке 6.

Мы провели однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели общей и безрецидивной выживаемости во всей исследуемой группе, чтобы в дальнейшем включить их в модель многофакторного анализа и оценить роль метода неoadъювантного лечения с учётом возможных дополнительных персональных особенностей пациента.

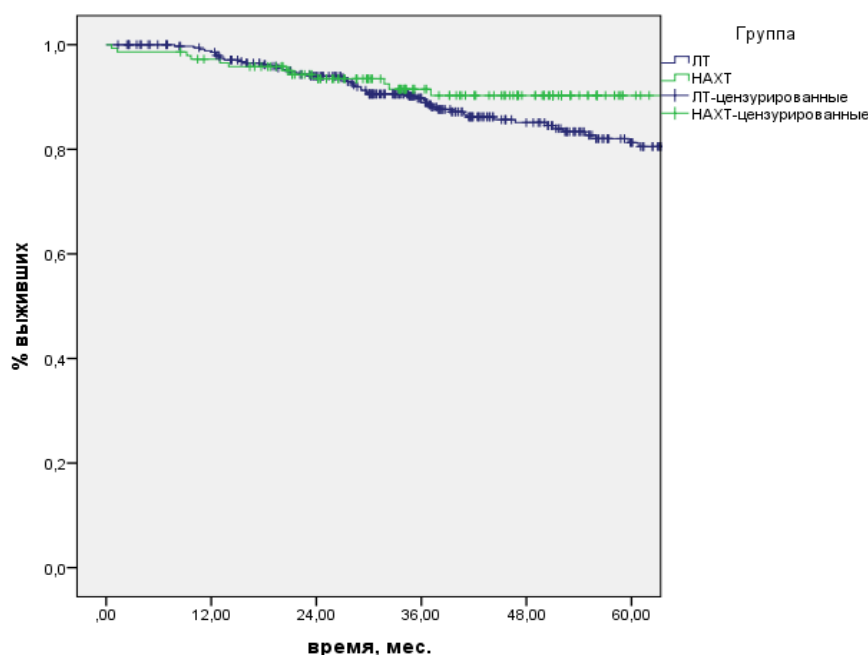


Рисунок 5 — ОВ в зависимости от вида предоперационного лечения (ЛТ – лучевая терапия, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия)

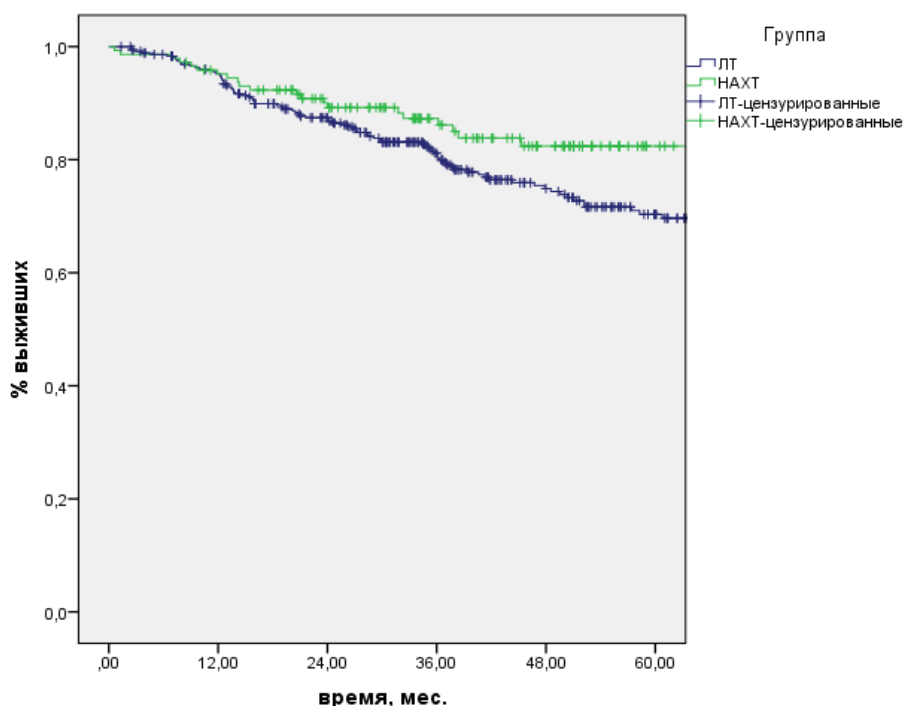


Рисунок 6 — БРВ в зависимости от вида предоперационного лечения (ЛТ – лучевая терапия, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия)

Несмотря на сравнительно небольшое количество пациентов в исследуемой группе с ASAIII, данный критерий является важным и универсальным и был включен в наш анализ (Таблица 24).

Таблица 24 — Анализ влияния показателя ASA на отдалённые результаты лечения

ASA	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
ASAI-II (N=445)	82,400	72,100
ASAIII (N=60)	90,800	86,100
p	0,116	0,064
OR	0,638	0,684
95% ДИ	0,357-1,138	0,453-1,032

Пациенты с уровнем ASA выше III не включались в исследование. Отдалённые результаты лечения пациентов групп ASA I-II и ASA III достоверно

не отличались друг от друга, что говорит об обоснованности проведения комбинированного лечения данной когорте пациентов с раком прямой кишки группы промежуточного риска при условии должной предоперационной подготовки.

Графически данные общей выживаемости представлены на рисунке 7.

Общая пятилетняя выживаемость в группе ASA I-II составила 82,4%, в группе ASA III — 90,8%. Статистически данные показатели не различались ($p=0,116$). Аналогичные данные были получены и в отношении БРВ (Рисунок 8).

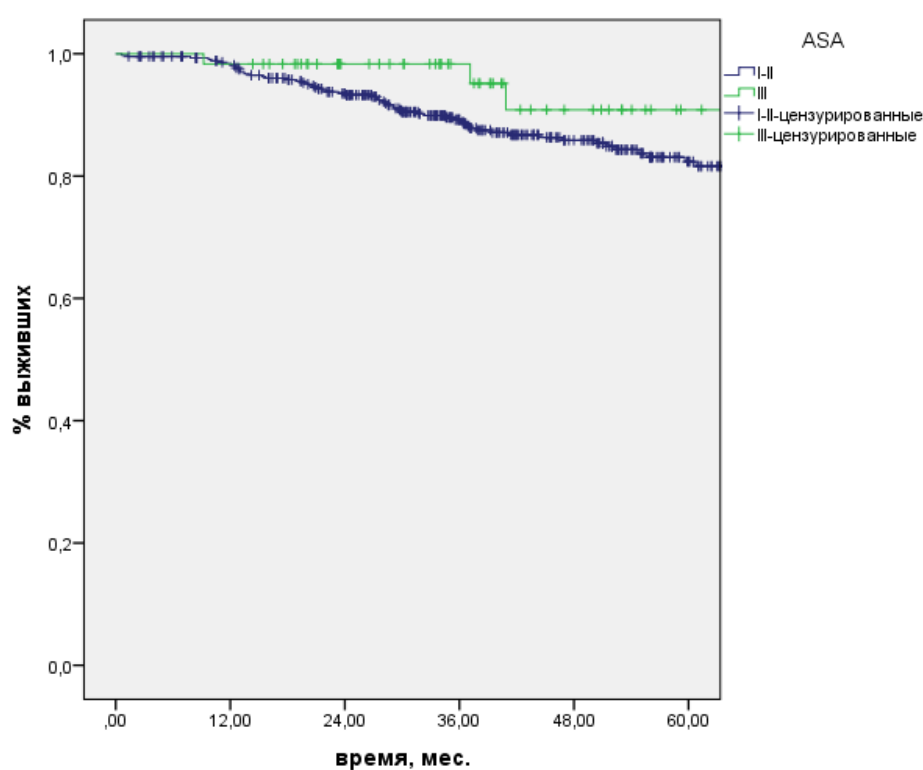


Рисунок 7 — ОБ в зависимости от критерия ASA

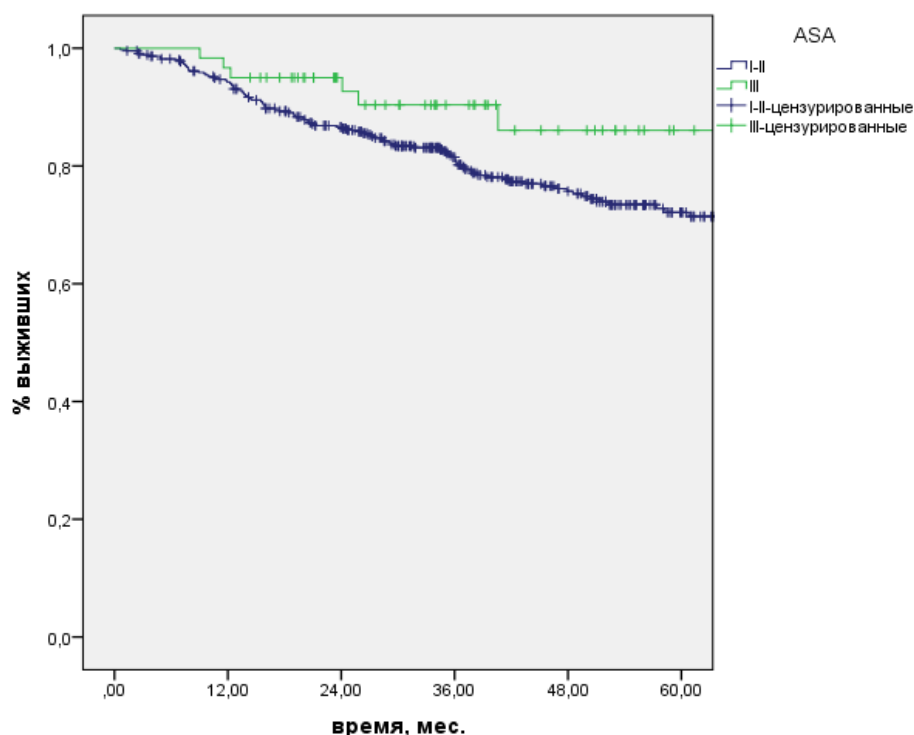


Рисунок 8 — БРВ в зависимости от критерия ASA

Общая пятилетняя выживаемость в группе ASA I-II составила 72,1%, в группе ASA III — 86,1%, различия также не были достоверны.

Также мы проанализировали влияние степени дифференцировки опухоли (G1-3) на отдалённые результаты лечения (Таблица 25).

Таблица 25 — Анализ влияния степени дифференцировки опухоли на отдалённые результаты лечения

Степень дифференцировки	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Высокая (N=52)	91,100	84,500
Умеренная (N=424)	82,100	72,000
Низкая (N=29)	87,500	76,400
p	0,485	0,201
OR	1,176	1,360
95% ДИ	0,637-2,173	0,849-2,177

У подавляющего большинства пациентов в исследуемых группах степень дифференцировки опухоли была определена как умеренная. Это могло повлиять

на данные сравнительного анализа. Достоверных различий не было отмечено ни по показателям ОВ (Рисунок 9), ни БРВ (Рисунок 10).

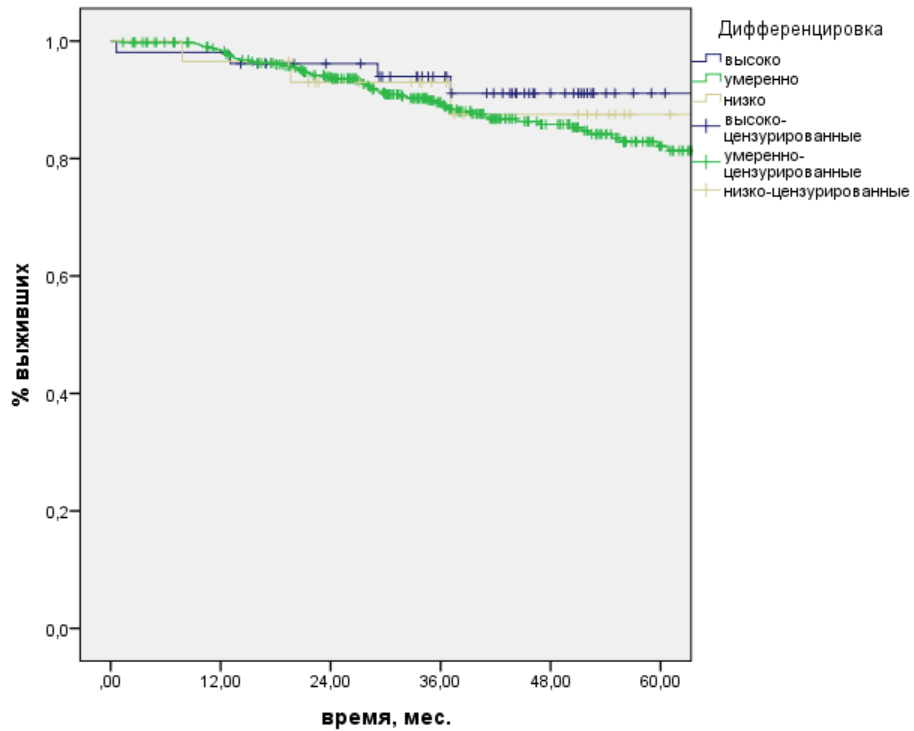


Рисунок 9 — ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

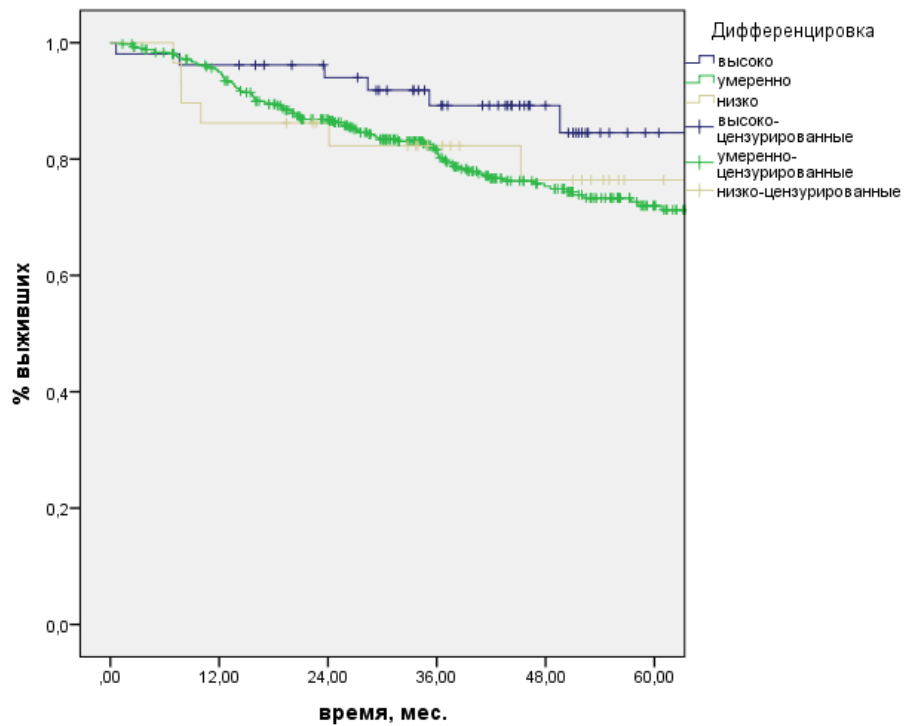


Рисунок 10 — БРВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Наиболее высокие показатели пятилетней ОВ были у пациентов с высокой степенью дифференцировки опухоли — 91,1%, однако различия не были статистически достоверны с другими группами ($p=0,485$).

Пятилетняя БРВ также была выше у пациентов с высокой степенью дифференцировки опухоли (84,5%), также без достоверных различий с остальными группами ($p=0,201$).

Была проанализирована прогностическая значимость локализации опухоли в средне- или верхнеампулярном отделе прямой кишки (Таблица 26).

Таблица 26 — Анализ влияния локализации опухоли на отдалённые результаты лечения

Локализация	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Среднеампулярный (N=315)	83,700	73,400
Верхнеампулярный (N=190)	82,600	73,900
p	0,802	0,959
ОР	1,065	0,990
95% ДИ	0,651-1,741	0,670-1,462

Локализация опухоли в средне- или верхнеампулярном отделе прямой кишки не оказывала влияния на отдалённые результаты лечения. График ОВ представлен на рисунке 11, БРВ — на рисунке 12.

Отмечены минимальные различия в показателях пятилетней ОВ между группами — 83,7% и 82,6%, без статистической достоверности ($p=0,802$).

Аналогичные данные были получены в отношении пятилетней БРВ — 73,4% и 73,9%, различия не достоверны ($p=0,959$).

Одним из включённых в анализ параметров была клиническая стадия по критерию Т (Таблица 27).

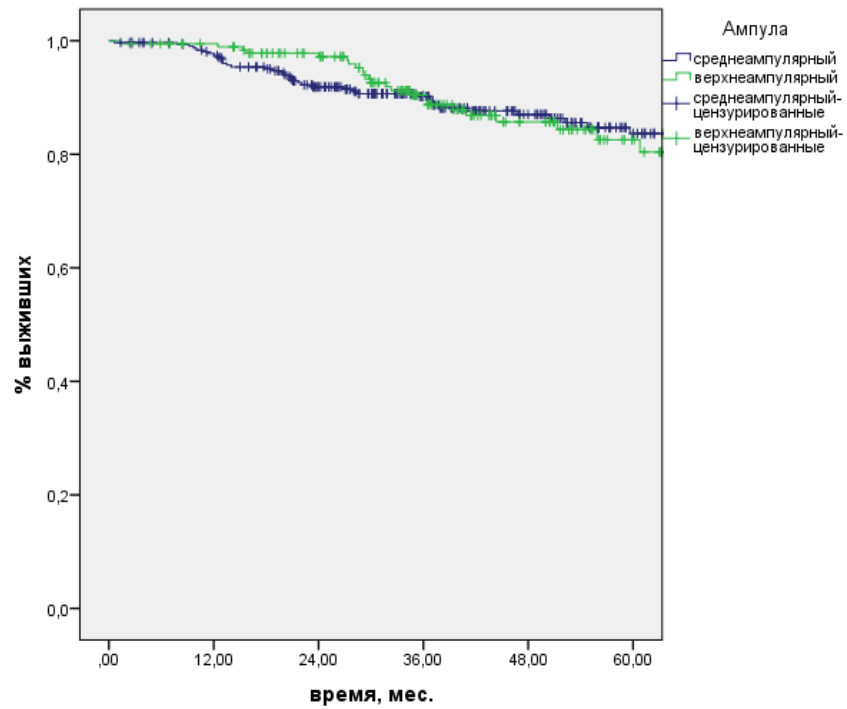


Рисунок 11 — ОВ в зависимости от локализации опухоли

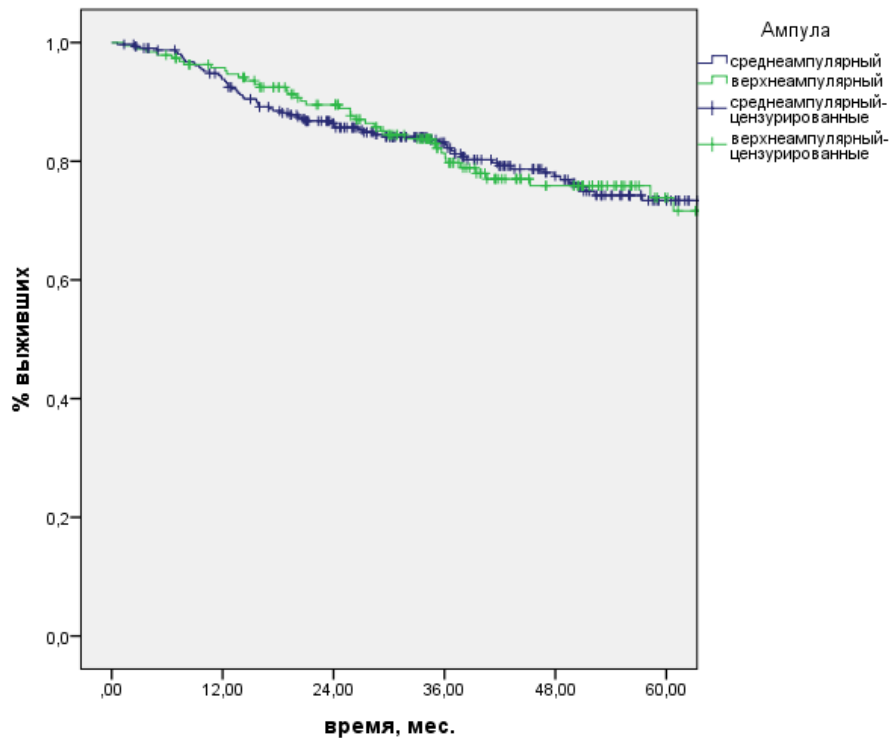


Рисунок 12 — БРВ в зависимости от локализации опухоли

Таблица 27 — Анализ влияния клинической стадии сТ на отдалённые результаты лечения

сТ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
сТ2 (N=68)	90,800	86,600
сТ3 (N=252)	79,200	69,400
сТ4а (N=185)	85,600	74,800
p	0,014	0,0150
ОР	1,750	0,372
95% ДИ	1,010-3,066	0,157-0,881

Клиническая стадия по критерию была достоверным прогностическим фактором как в отношении ОВ, так и БРВ. График ОВ в зависимости от клинической стадии по критерию Т представлен на рисунке 13.

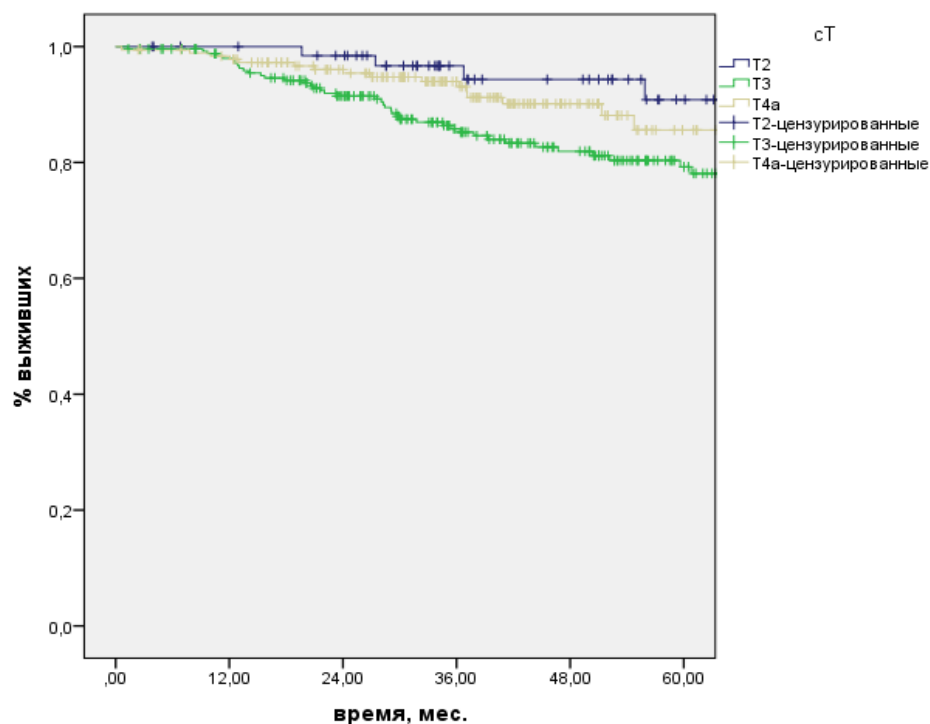


Рисунок 13 — ОВ в зависимости от клинической стадии сТ

Наиболее высокие показатели ОВ были в группе пациентов с клинической стадией сТ2. Показатели ОВ в группе сТ3 были ниже, чем в группе сТ4а. Следует отметить, что с клинической точки зрения различия между этими группами минимальны. В группу сТ4а включали пациентов с признаками инвазии тазовой брюшины. Данный вид распространения встречается практически у всех пациентов с верхнеампулярным раком прямой кишки, располагающимся по её передней полуокружности. Это объясняется анатомическими особенностями — истончением мезоректальной клетчатки в данной зоне. Опухоль сТ3, располагающаяся по задней полуокружности кишки может иметь значительно большие размеры и иметь потенциально более негативный прогноз, несмотря на более низкий критерий сТ. Схожие тенденции отмечены и в отношении БРВ (Рисунок 14).

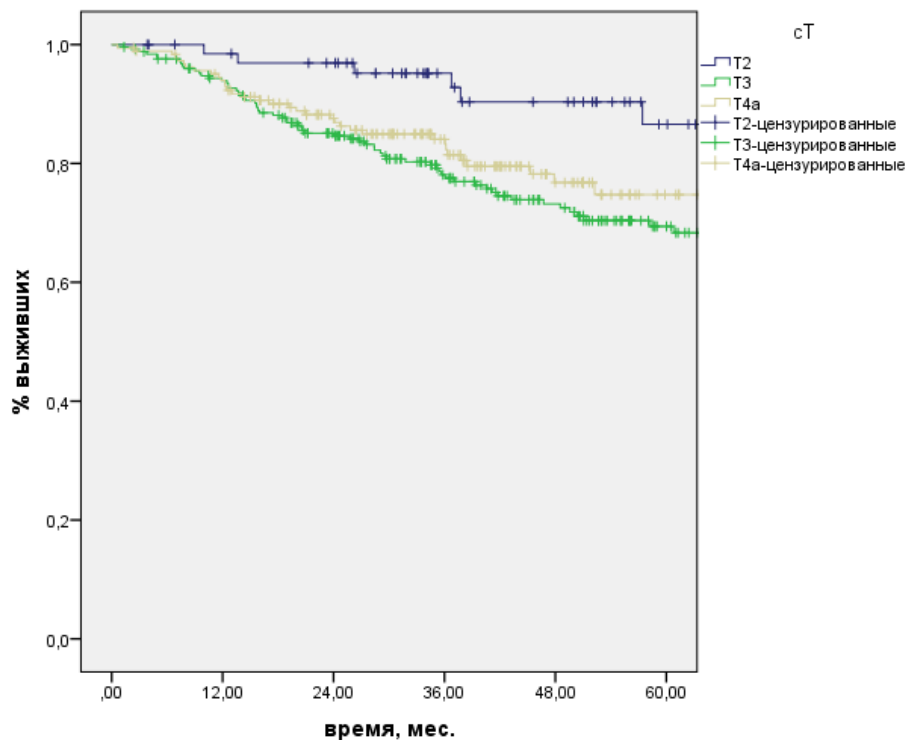


Рисунок 14 — БРВ в зависимости от клинической стадии сТ

Наиболее высокий показатель пятилетней БРВ отмечен в группе пациентов с клинической стадией сТ2 — 86,6%.

По аналогии с критерием сТ было проанализировано и прогностическое значение клинических данных о поражении регионарных лимфатических узлов (сN), данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Анализ влияния клинической стадии сN на отдалённые результаты лечения

сN	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
сN0 (N=67)	91,300	83,200
сN1-2 (N=438)	81,800	71,800
p	0,319	0,055
ОР	1,485	1,928
95% ДИ	0,679-3,250	0,974-3,815

Данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов не коррелировали с показателями ОБ, хотя и демонстрировали выраженную тенденцию к связи с БРВ ($p=0,055$). Это, вероятно, связано с более низкой чувствительностью МРТ в отношении диагностики поражения лимфатических узлов по сравнению с оценкой глубины инвазии опухоли.

График ОБ в зависимости от критерия сN представлен на рисунке 15.

Отмеченная тенденция к более высокой общей выживаемости пациентов без клинических данных о поражении регионарных лимфатических узлов не достигла статистической достоверности — 91,3 и 81,8% соответственно ($p=0,319$). График БРВ представлен на рисунке 16.

Различия в показателях БРВ были близки к статистической достоверности: 83,2% и 71,8% ($p=0,055$).

Учитывая возможность несовпадения клинической и патологоанатомической стадии заболевания, мы дополнительно проанализировали влияние данных параметров на результаты лечения. В таблице 29 представлен анализ ОБ и БРВ в зависимости от патологоанатомической стадии по критерию рТ.

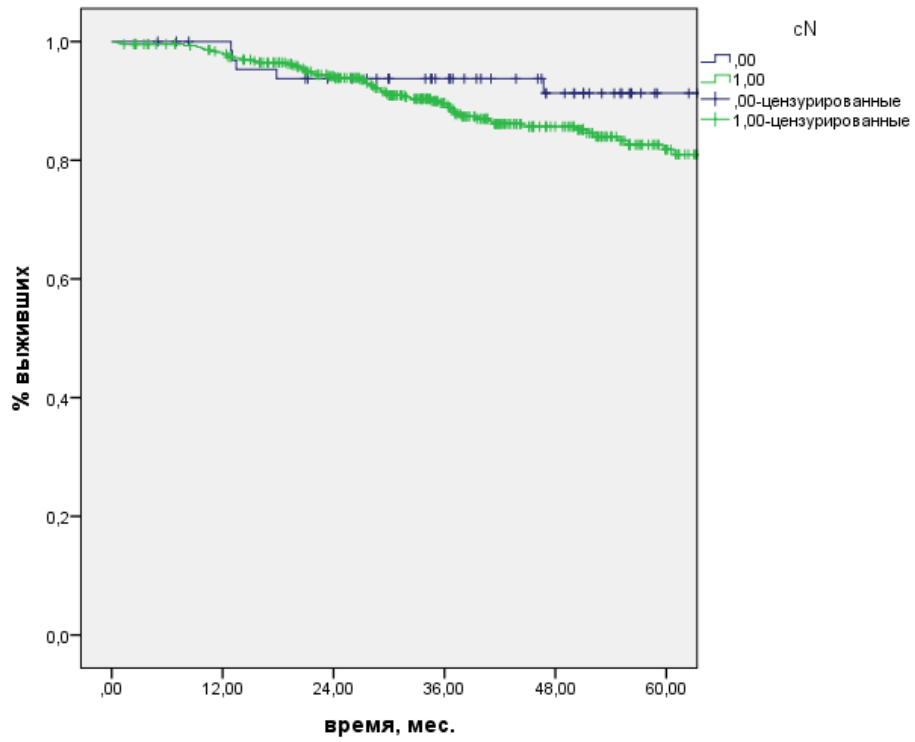


Рисунок 15 — ОВ в зависимости от клинической стадии cN

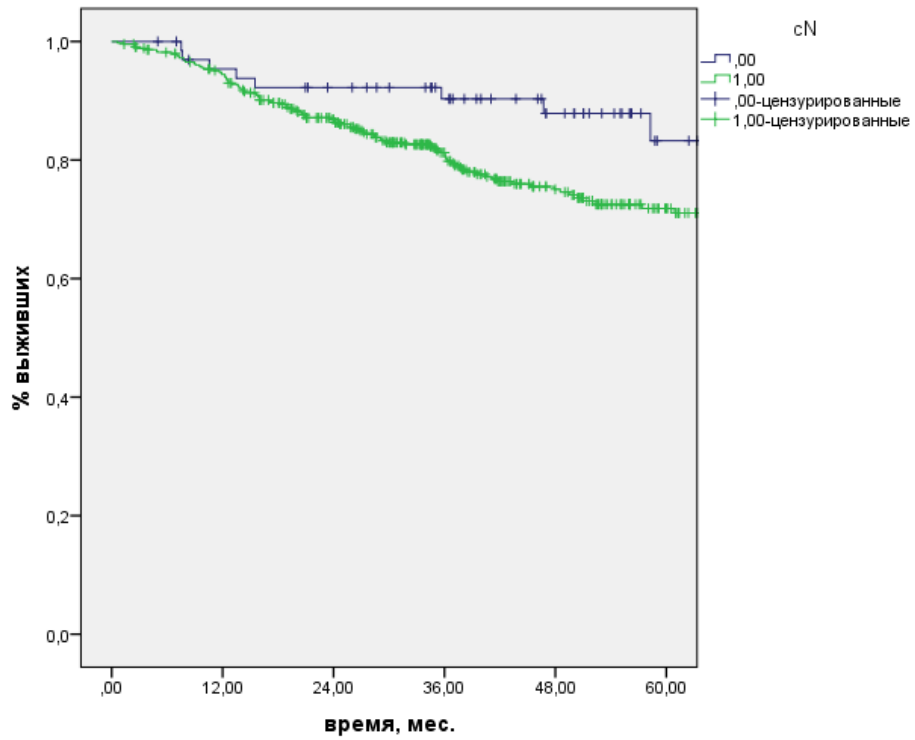


Рисунок 16 — БРВ в зависимости от клинической стадии cN

Таблица 29 — Анализ влияния стадии по критерию pT на отдалённые результаты лечения

pT	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
pT0-1 (N=42)	97,200	94,3000
pT2 (N=114)	90,100	88,7000
pT3 (N=302)	79,700	65,1000
pT4 (N=45)	83,100	82,5000
p	0,007	<0,0001
ОР	1,608	1,7270
95% ДИ	1,102-2,346	1,2930-2,3060

Стадия по критерию pT является принятым прогностическим критерием, что нашло подтверждение и в нашем исследовании. Мы трактуем отмеченную тенденцию к более высокой выживаемости пациентов со стадией pT4 со сравнением с pT3 как следствие селекции группы пациентов и анатомической особенности конкретной области. Пациенты с исходной стадией T4 попадали в исследование только при наличии признаков инвазии тазовой брюшины. Как уже было описано выше, в данной локализации это не обязательно отражает запущенность опухолевого процесса и не отражает общую характеристику всех пациентов с T4 колоректальным раком, для которых была разработана классификация. Изменение ОВ в зависимости от стадии pT4 наглядно представлено на рисунке 17.

При условии регрессии опухоли до стадии pT0-1 пятилетней ОВ удалось достигнуть у 97,2% пациентов. График БРВ представлен на рисунке 18.

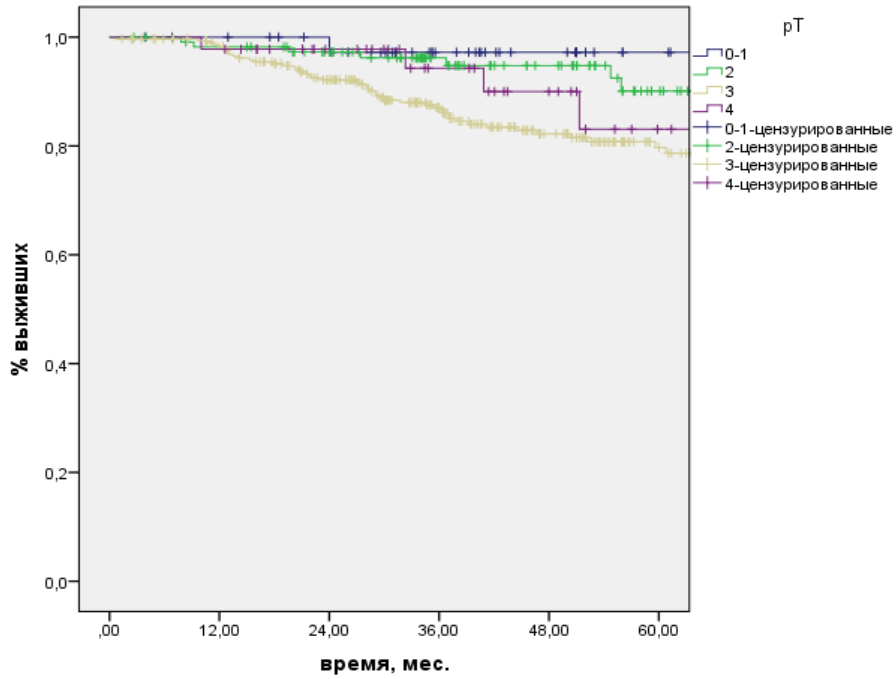


Рисунок 17 — ОБ в зависимости от стадии по критерию pT

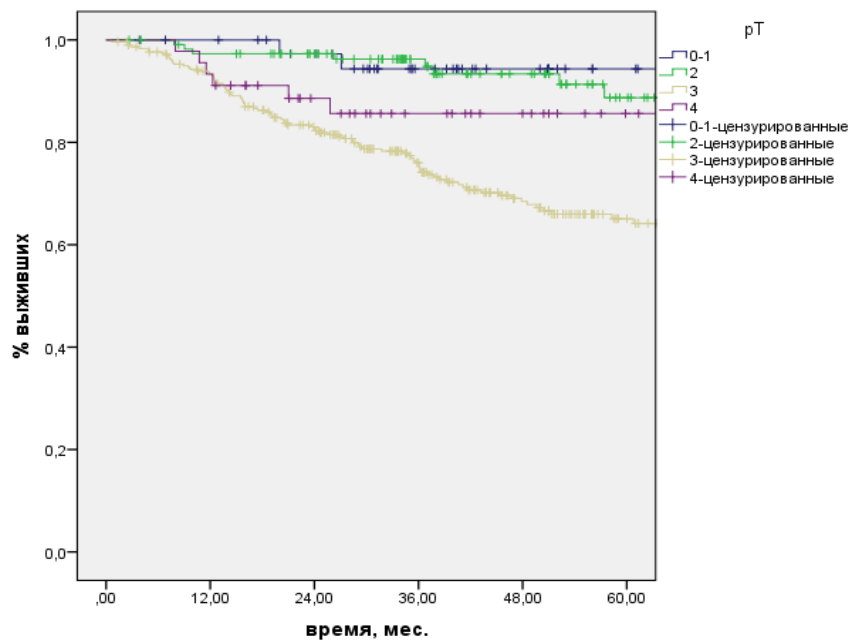


Рисунок 18 – БРВ в зависимости от стадии по критерию pT

Пятилетняя БРВ также была наиболее высокой в группе пациентов pT0-1 — 94,3%.

Также мы проанализировали выживаемость в зависимости от поражения лимфатических узлов по данным окончательного патологоанатомического исследования (Таблица 30).

Таблица 30 — Анализ влияния стадии по критерию pN на отдалённые результаты лечения

pN	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
pN0 (N=351)	86,400	80,8000
pN1-2 (N=152)	75,800	57,7000
p	0,021	<0,0001
ОР	1,785	2,7260
95% ДИ	1,085-2,935	1,8650-3,9850

В отличие от данных клинического стадирования по критерию N, данные послеоперационного морфологического исследования о поражении регионарных лимфатических узлов достоверно коррелировали как с ОВ ($p=0,021$), так и с БРВ ($p < 0,0001$) (Рисунок 19).

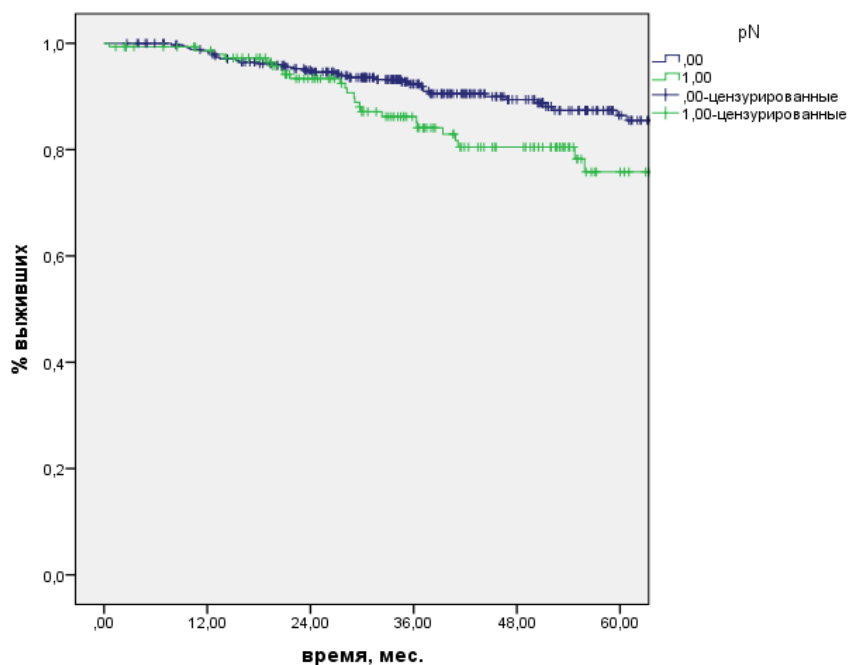


Рисунок 19 — ОВ в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

Пятилетняя ОВ составила 86,4% у пациентов без поражения регионарных лимфоузлов и 75,8% у пациентов с pN1-2. Различия были ещё более выражены на графике БРВ (Рисунок 20).

Пятилетняя БРВ составила 80,8% и 57,7% при отсутствии и наличии поражения регионарных лимфатических узлов соответственно.

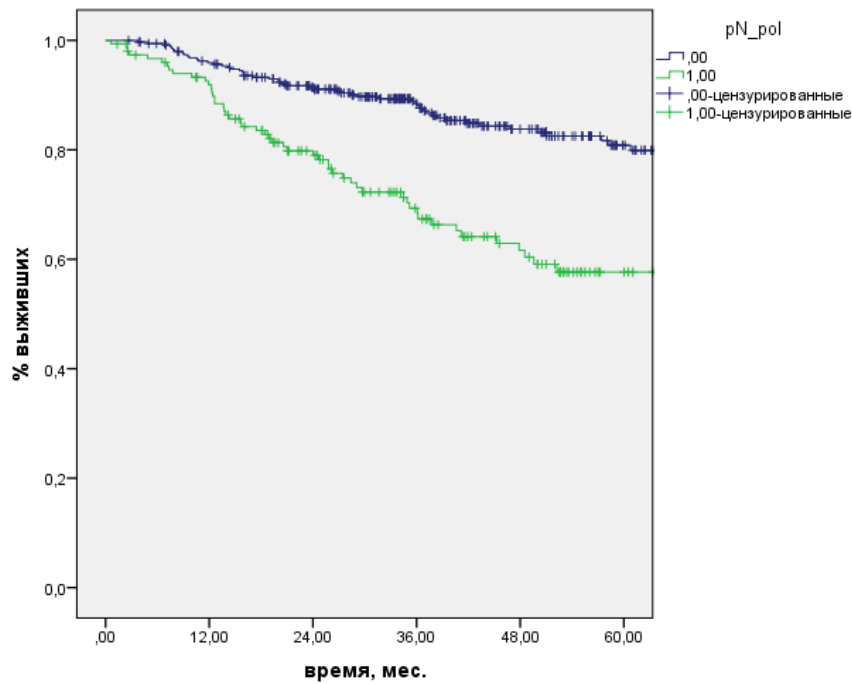


Рисунок 20 — БРВ в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

С точки зрения прогноза заболевания важна не только стадия, но и чувствительность к предоперационному лечению. Мы проанализировали соответствующие параметры в рамках нашего анализа.

В таблице 31 представлен анализ влияния снижения стадии по критерию T на отдалённые результаты лечения.

Таблица 31 — Анализ влияния снижения стадии по критерию T на отдалённые результаты лечения

Снижение стадии по критерию T	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=415)	82,500	71,900
Да (N=89)	86,200	83,600
p	0,138	0,084
ОР	0,535	0,581
95% ДИ	0,231-1,239	0,311-1,084

Ранее мы уже анализировали различные методы оценки ответа опухоли на предоперационное лечение. Наиболее важны те критерии, которые будут иметь прогностическое значение в отношении отдалённых результатов лечения. Тенденция к более высокой ОВ и БРВ у пациентов со снижением стадии по критерию T не достигла статистической достоверности ($p=0,138$ и $p=0,581$ соответственно). Это отражено на графиках ОВ (рисунок 21) и БРВ (рисунок 22).

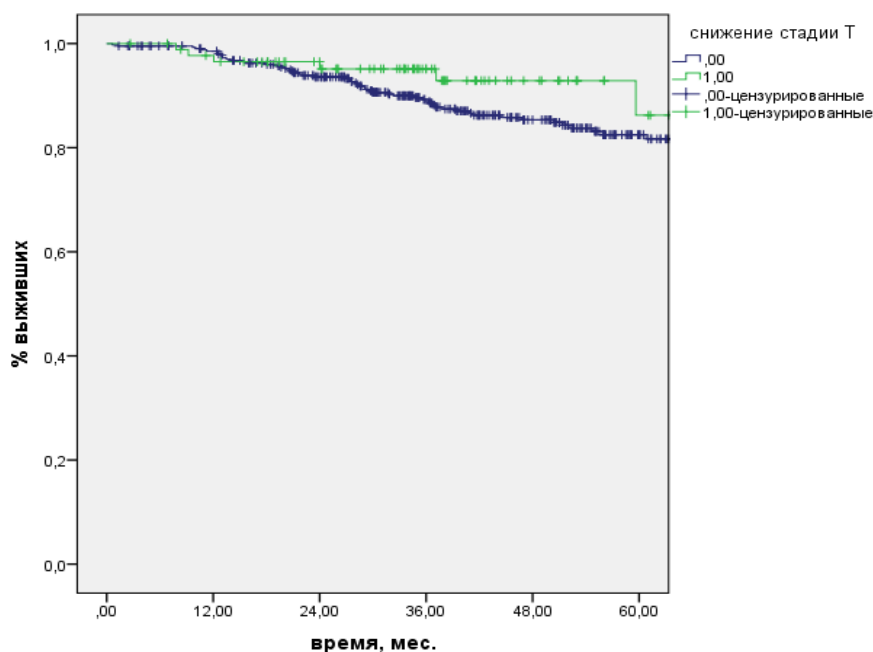


Рисунок 21 — ОВ в зависимости от снижения стадии по критерию T

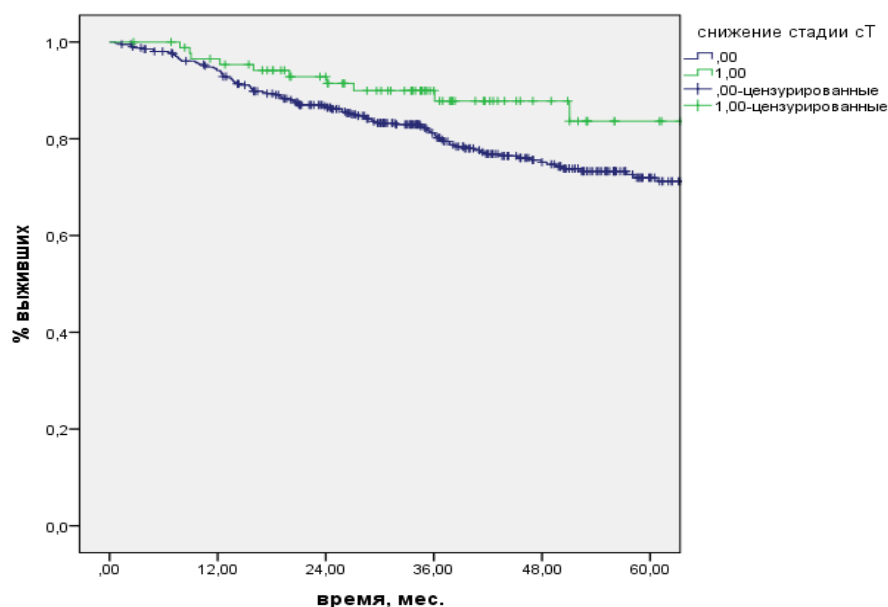


Рисунок 22 — БРВ в зависимости от снижения стадии по критерию Т

Различия в БРВ составили всего 8,3% и также не были достоверны ($p=0,084$).

Также мы проанализировали влияние исчезновения признаков поражения регионарных лимфатических узлов (Таблица 32).

Таблица 32 — Анализ влияния снижения стадии по критерию N на отдалённые результаты лечения

Снижение стадии по критерию N	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=249)	81,800	66,100
Да (N=256)	84,600	80,800
p	0,367	0,001
OR	0,801	0,530
95% ДИ	0,495-1,298	0,359-0,782

Исчезновение признаков поражения регионарных лимфатических узлов сложно для трактовки. Как мы показали выше, даже при условии качественной

диагностики в специализированном учреждении не удаётся добиться стопроцентной точности исследования. Так, мы не отметили различий в показателях ОВ у пациентов с регрессией поражения регионарных лимфоузлов (Рисунок 23), но отметили достоверное повышение БРВ в той же группе (Рисунок 24).

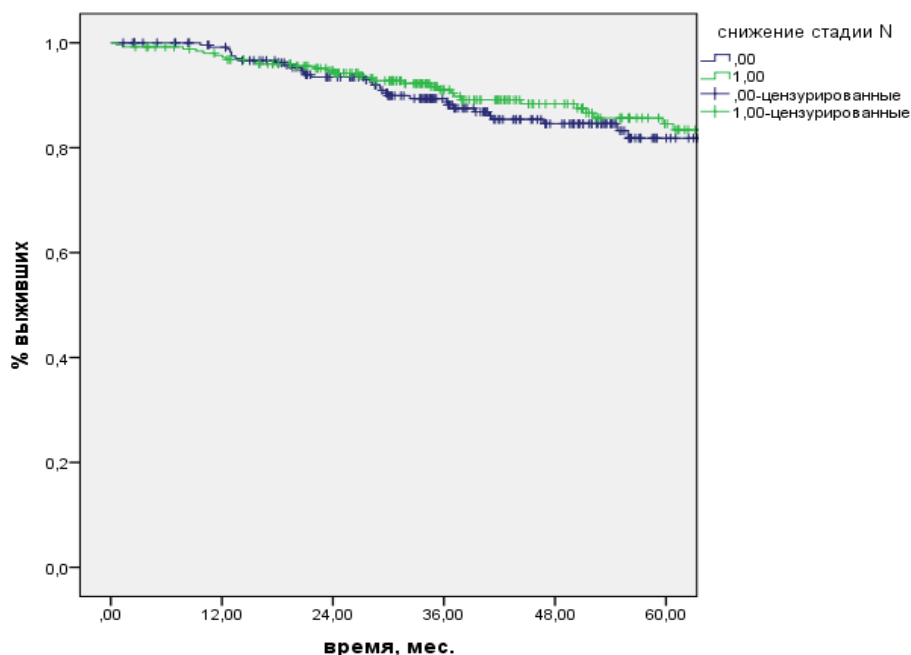


Рисунок 23 — ОВ в зависимости от снижения стадии по критерию N

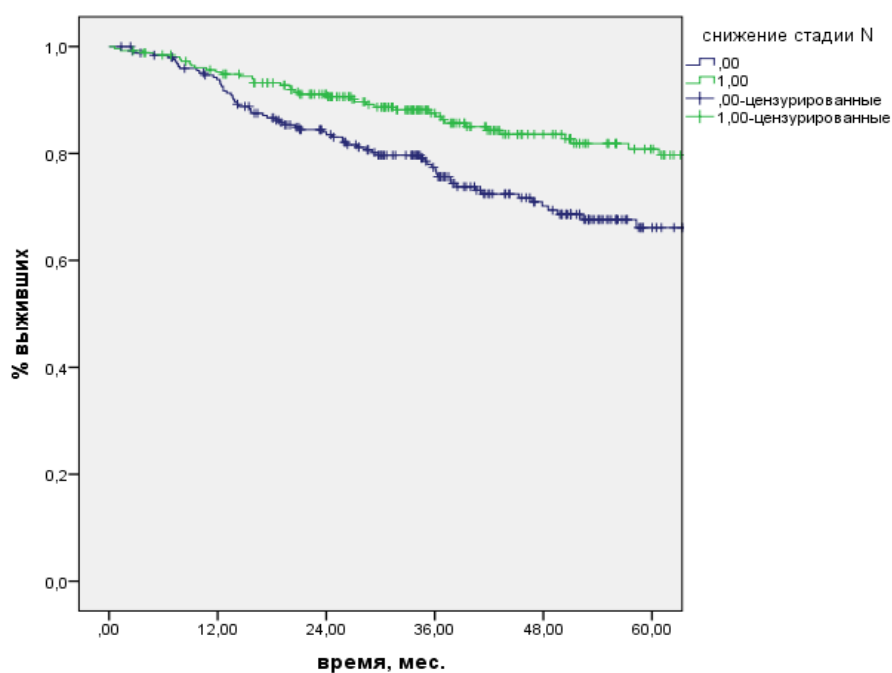


Рисунок 24 — БРВ в зависимости от снижения стадии по критерию N

Различий в показателях пятилетней давности ОВ не отмечено – 81,8 и 84,6% (p=0,367).

Однако отмечена достоверно более высокая пятилетняя БРВ у пациентов, у которых исчезают определявшиеся до начала лечения признаки поражения регионарных лимфатических узлов — 66,1% и 80,8% соответственно (p=0,001).

Мы проанализировали отдалённые результаты лечения в зависимости от степени фиброза опухоли после предоперационного лечения по данным МРТ (Таблица 33).

Таблица 33 — Анализ влияния степени фиброза в структуре опухоли по данным МРТ на отдалённые результаты лечения

mrTRG	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
mrTRG5 (N=21)	76,600	70,900
mrTRG4 (N=57)	77,100	65,100
mrTRG3 (N=94)	86,900	77,300
mrTRG1-2 (N=86)	89,700	79,100
p	0,001	0,002
ОР	0,647	0,743
95% ДИ	0,504-0,831	0,613-0,900

В отличие от снижения стадии по критериям Т и N, МРТ-признаки нарастания доли фиброза в структуре опухоли достоверно коррелировали как с ОВ (Рисунок 25), так и с БРВ (Рисунок 26).

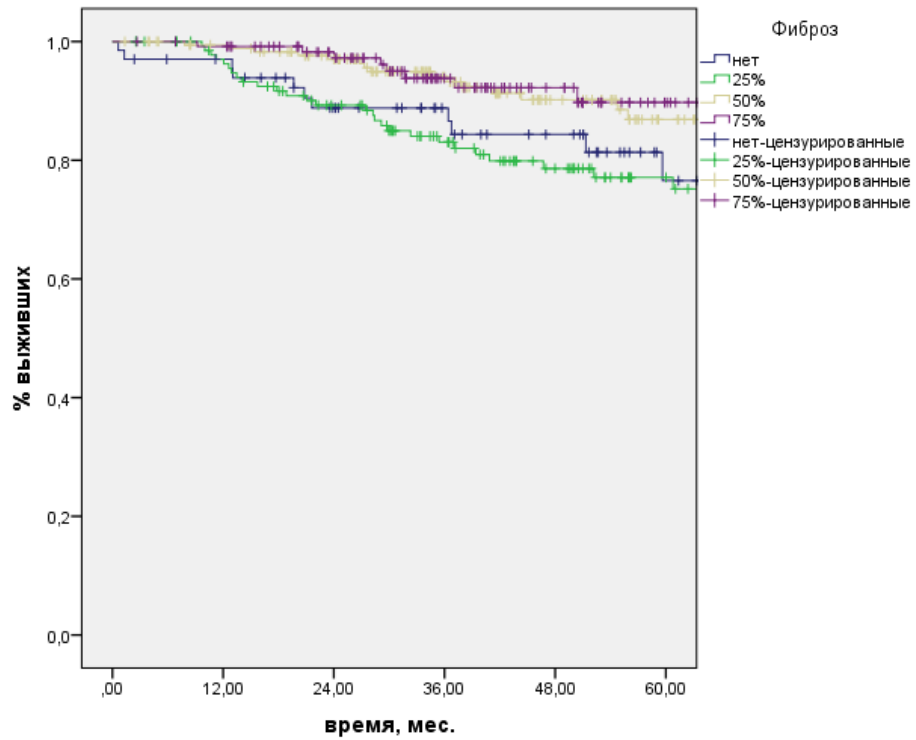


Рисунок 25 — ОВ в зависимости от степени mTTRG

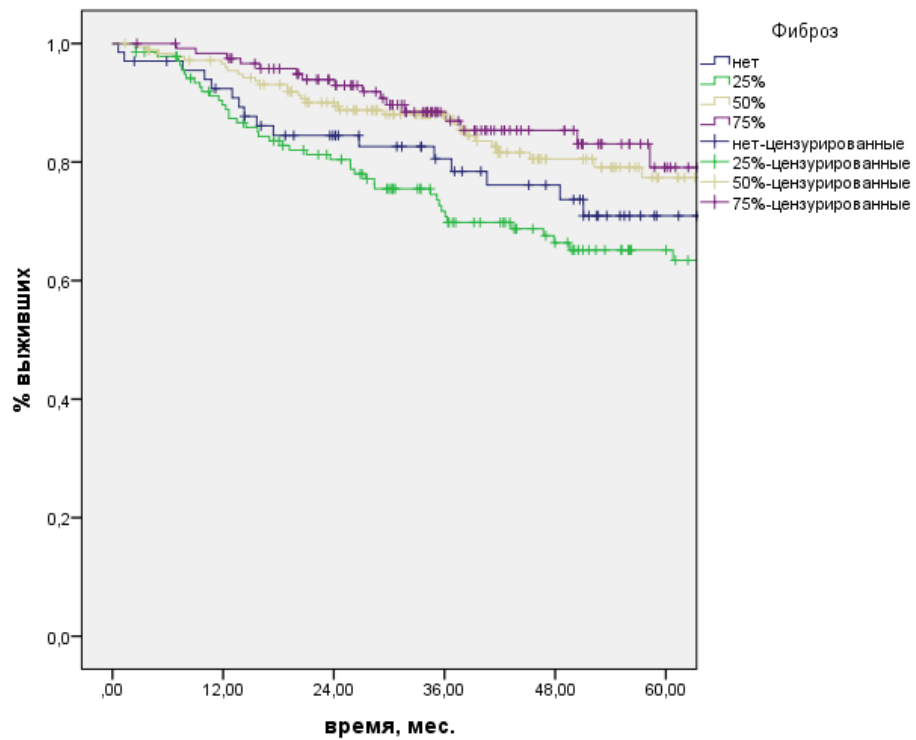


Рисунок 26 — БРВ в зависимости от степени mTTRG

Пятилетняя ОВ пропорционально увеличивалась в зависимости от МРТ признаков фиброза: наиболее низкие показатели были при mrTRG5 0-25% (76,6-77,1%), наиболее высокий — при mrTRG1-2 (89,7%).

Аналогичная тенденция отмечена и в отношении пятилетней БРВ: наиболее низкие показатели в группах mrTRG5 фиброза (65,1-77,3%), наиболее высокие — при mrTRG1-2 (79,1%).

Общепринятым критерием, отражающим ответ на лечение, является оценка изменения размеров опухоли по критериям RECIST. Анализ выживаемости в зависимости от этого параметра представлен в таблице 34.

По данным нашей работы, критерий RECIST достоверно коррелировал с ОВ, но не БРВ. График ОВ представлен на рисунке 27.

Были отмечены только минимальные отличия в пятилетней ОВ у пациентов со стабилизацией и объективным ответом по критериям RECIST — 81,9 и 86,6% соответственно. Прогрессирование было отмечено лишь у небольшого числа пациентов, для них рассчитаны показатели актуаральной пятилетней выживаемости, она составила всего 50%. Аналогичные данные были получены и в отношении БРВ (Рисунок 28).

Таблица 34 — Анализ влияния ответа на лечение по критериям RECIST на отдалённые результаты лечения

RECIST	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Прогрессирование (N=8)	50,000	50,000
Стабилизация (N=264)	81,900	72,500
Объективный ответ (N=233)	86,600	76,500
p	0,001	0,063
OR	0,610	0,778
95% ДИ	0,380-0,979	0,539-1,123

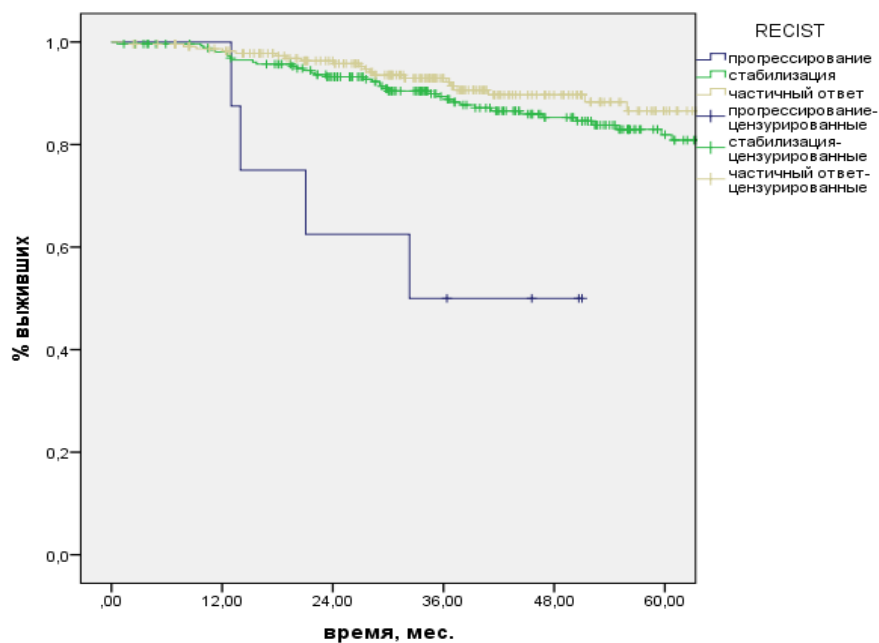


Рисунок 27 — ОБ в зависимости от ответа на лечение по критериям RECIST

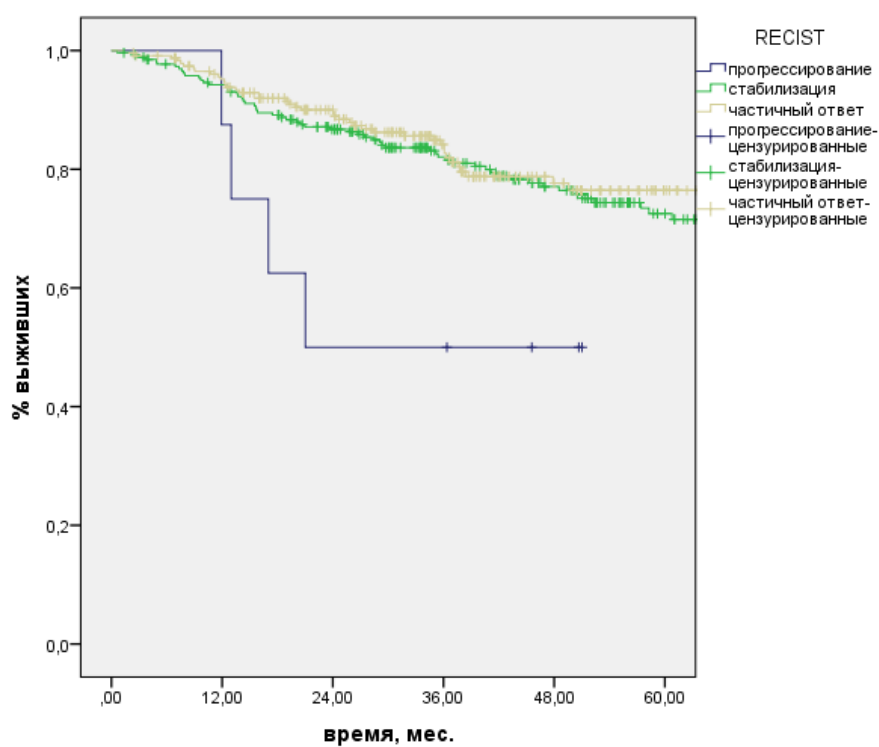


Рисунок 28 — БРВ в зависимости от ответа на лечение по критериям RECIST

Пятилетняя актуарияльная БРВ при локальном прогрессировании также составляла 50%, по сравнению с 72,5-76,5% при стабилизации и объективном ответе опухоли на лечение.

Наиболее часто оцениваемым параметром ответа на лечение и потенциально имеющим наиболее высокое прогностическое значения является частота достижения полного морфологического ответа (pCR). В таблице 35 представлен анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от данного критерия.

Как следует из таблицы 35, наличие полного морфологического ответа на лечение достоверно влияло только на БРВ. На графике ОВ можно видеть тенденцию к более высоким результатам лечения (Рисунок 29).

Таблица 35 — Анализ влияния полного морфологического ответа опухоли (pCR) на отдалённые результаты лечения

pCR	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=473)	83,000	72,600
Да (N=30)	96,400	96,400
p	0,184	0,030
ОР	0,285	0,151
95% ДИ	0,039-2,059	0,021-0,92

Исследуемая группа пациентов с pCR относительно невелика, потенциально при дальнейшем наборе данных отмеченные различия могли бы достичь статистической достоверности. Различия на графике БРВ более выражены (Рисунок 30).

Пятилетняя БРВ составила 96,4% и 72,6% при наличии и отсутствии полного морфологического ответа опухоли на лечение, соответственно.

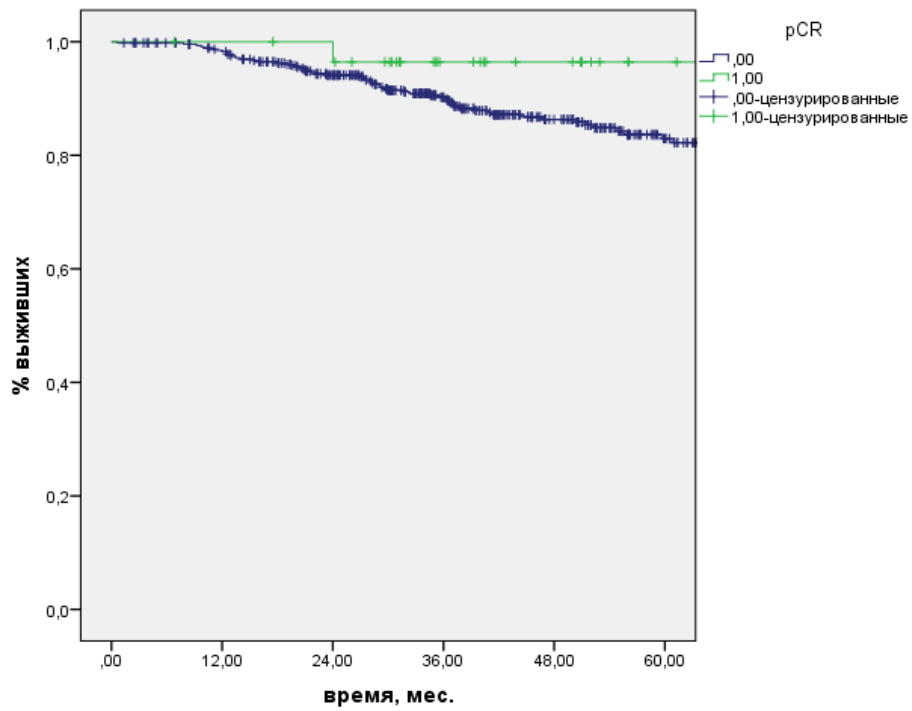


Рисунок 29 — ОВ в зависимости от полного морфологического ответа опухоли (pCR)

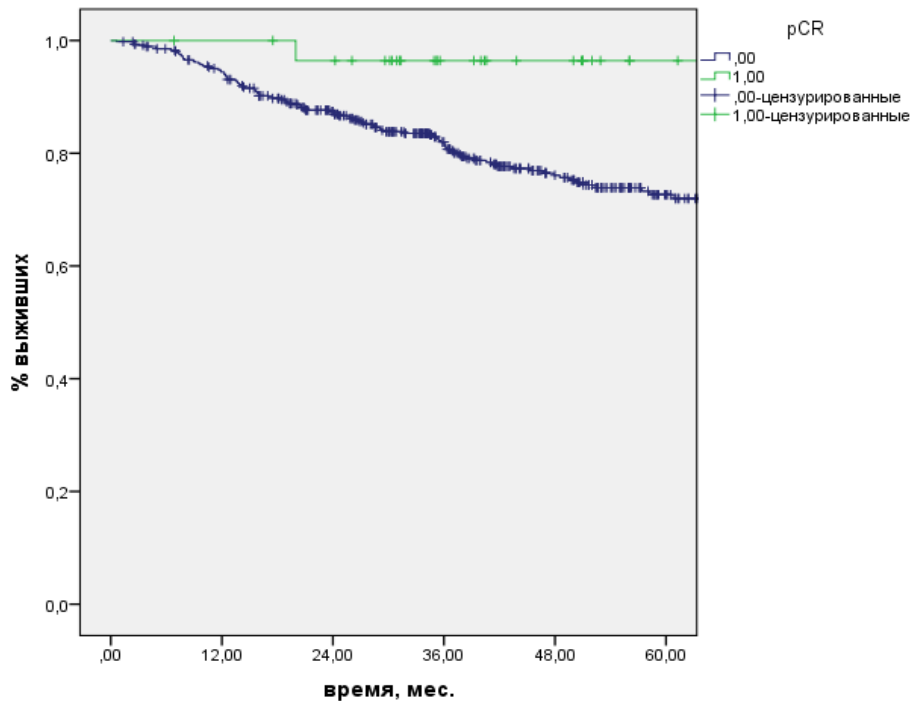


Рисунок 30 — БРВ в зависимости от полного морфологического ответа опухоли (pCR)

У 13 (9,4%) пациентов был полный морфологический ответ после НАХТ. Только у одного из этих пациентов (7,7%) в дальнейшем отмечено прогрессирование заболевания. Из 16 пациентов с полным морфологическим ответом после ЛТ прогрессирование не отмечено ни в одном случае ($p=0,45$).

Таким образом, мы можем говорить о том, что полный морфологический ответ является одинаково благоприятным фактором, вне зависимости от того, каким методом он был достигнут.

Также было проанализировано влияние повышения маркера РЭА на отдалённые результаты лечения (Таблица 36).

Таблица 36 — Анализ влияния исходного повышения онкомаркера РЭА на отдалённые результаты лечения

РЭА	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Норма (N=314)	88,7000	84,1000
До 2 норм (N=76)	90,0000	75,5000
Более 2 норм (N=115)	61,9000	42,2000
p	<0,0001	<0,0001
ОР	1,8570	2,0350
95% ДИ	1,4210-2,4280	1,6490-2,5120

Исследуемая группа была разделена на пациентов с повышением уровня РЭА более и менее двух норм, с целью создания сопоставимых когорт пациентов. Данный параметр имел достоверное прогностическое значение как в отношении ОВ, так и БРВ ($p < 0,0001$). На графике ОВ можно видеть отсутствие различий при нормальном уровне РЭА или его повышении не более чем в два раза относительно верхней были связаны с достоверно худшим прогнозом пациентов (Рисунок 31).

При повышении границы нормативных значений, но более высокие значения РЭА более чем в два раза относительно верхней границы нормативных

значений пятилетия ОВ снижалась до 61,9%. Схожую тенденцию можно наблюдать и на графике БРВ (Рисунок 32).

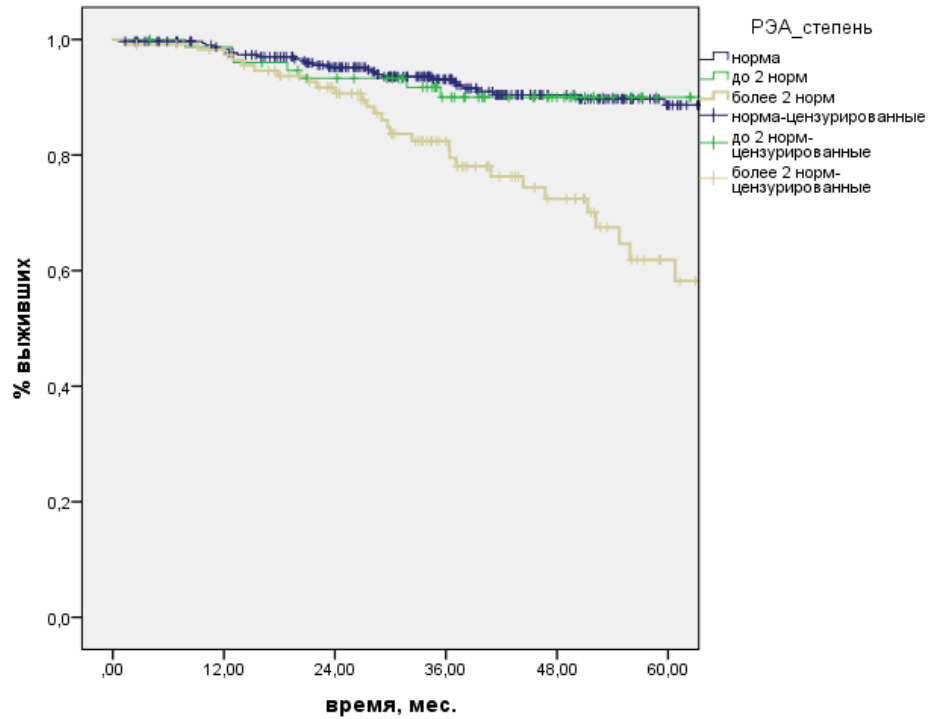


Рисунок 31 — ОВ в зависимости от исходного повышения онкомаркера РЭА

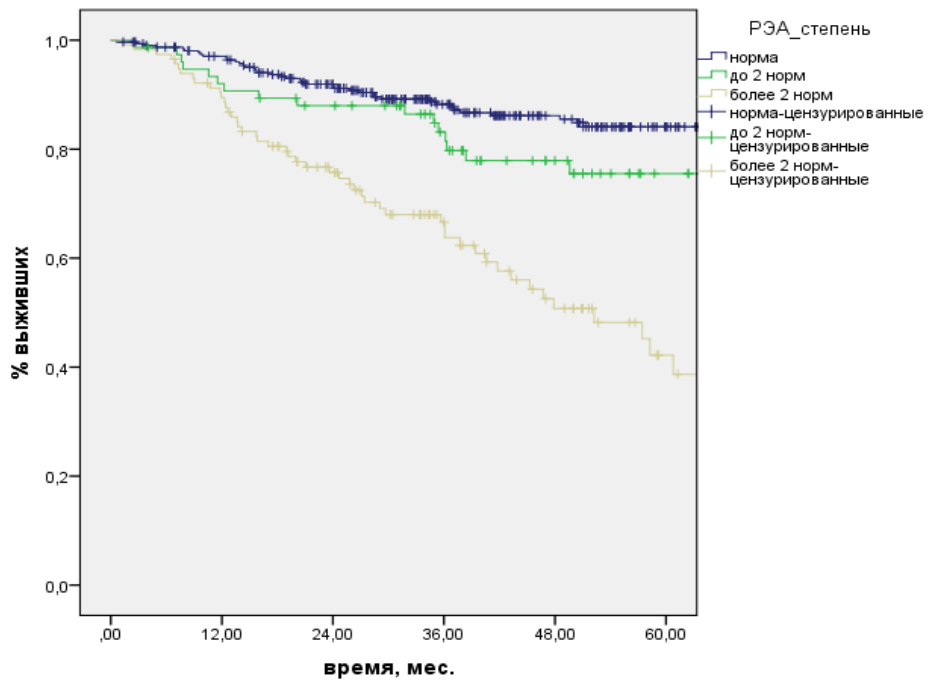


Рисунок 32 — БРВ в зависимости от исходного повышения онкомаркера РЭА

Пятилетняя БРВ в группе с наиболее значимым повышением РЭА составила всего 42,2%.

Также мы проанализировали отдалённые результаты лечения в зависимости от особенностей выполнения операции и послеоперационного периода. В частности, в зависимости от хирургического доступа (Таблица 37).

Таблица 37 — Анализ влияния хирургического доступа на отдалённые результаты лечения

Доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Открытый (N=420)	82,100	71,900
Лапароскопический (N=83)	93,100	85,500
p	0,135	0,066
ОР	0,504	0,547
95% ДИ	0,201-1,260	0,285-1,051

Как открытые, так и лапароскопические операции выполняли одни и те же бригады хирургов. Выбор хирургического доступа зависел в большей степени от временного периода, в котором была выполнена операция и индивидуальными особенностями пациента (в частности, предшествующие лапаротомии). Данный показатель предсказуемо не оказывал влияния на отдалённые результаты лечения. Это отражено на графиках ОВ (Рисунок 33) и БРВ (Рисунок 34).

Тенденция к более высоким показателям пятилетней ОВ была в группе лапароскопической хирургии, что, вероятно, в первую очередь объясняется тем, что в этой группе чаще оказывались пациенты, которым проводили лечение в более поздний временной период.

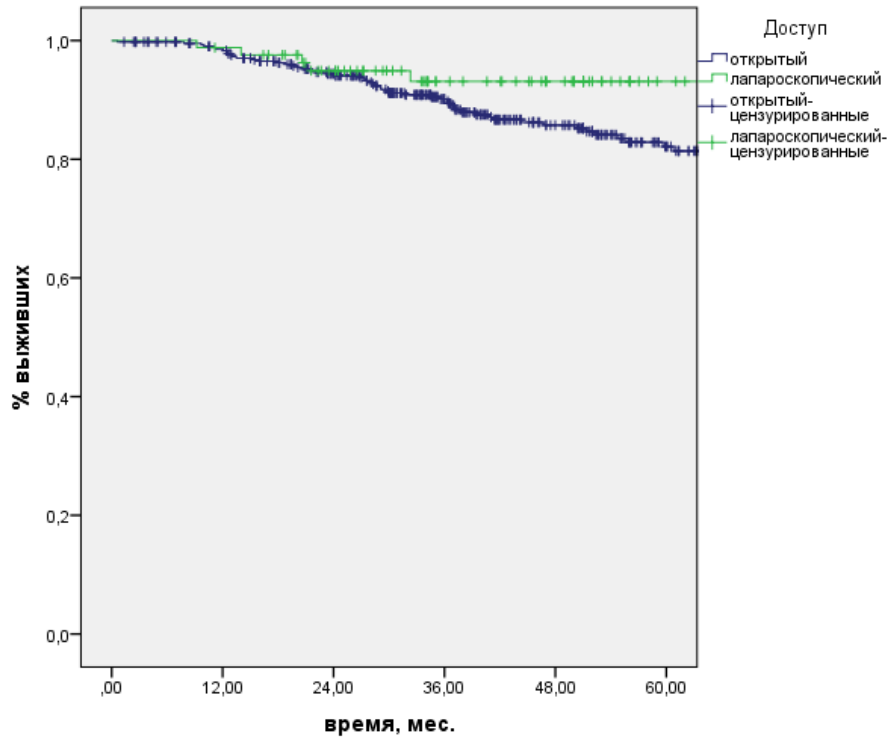


Рисунок 33 — ОВ в зависимости от хирургического доступа

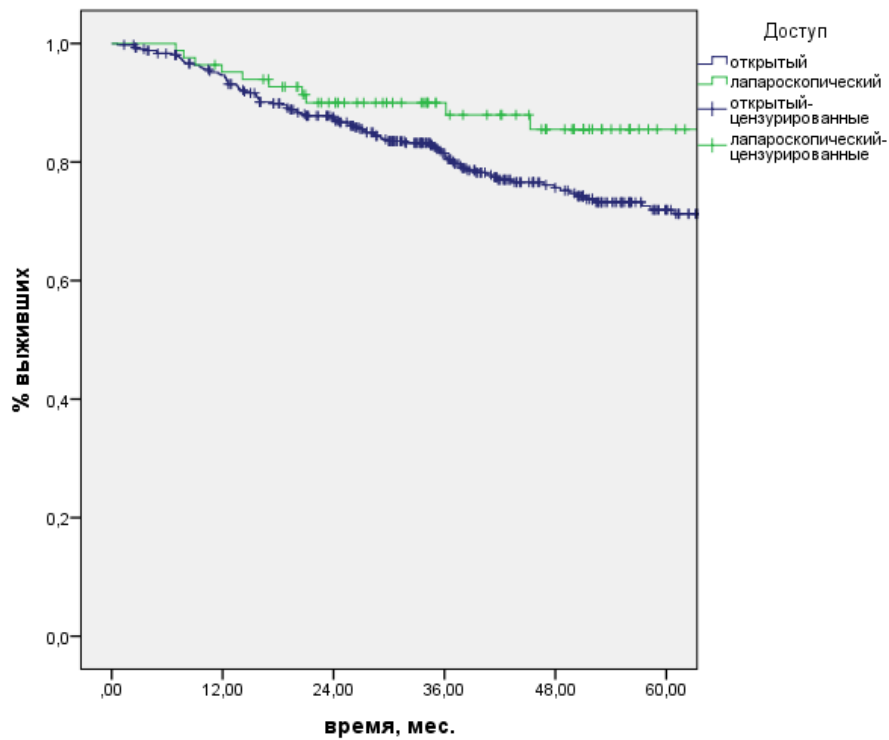


Рисунок 34 — БРВ в зависимости от хирургического доступа

Как видно на графике БРВ, более высокие показатели также были в группе лапароскопической хирургии, но они не достигли статистически достоверных значений ($p=0,066$).

Мы проанализировали отдалённые результаты лечения в зависимости от объёма операции на прямой кишке — выполнения ТМЭ или парциальной мезоректумэктомии (ПМЭ) (Таблица 38).

Таблица 38 — Анализ влияния выполнения тотальной или парциальной мезоректумэктомии на отдалённые результаты лечения

Мезоректумэктомия	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Тотальная (N=302)	85,300	75,600
Парциальная (N=201)	81,300	71,400
p	0,334	0,528
ОР	0,786	0,884
95% ДИ	0,482-1,282	0,604-1,295

Выбор объёма операции в пользу ТМЭ или парциальная мезоректумэктомия ПМЭ определялся в первую очередь локализацией опухоли, а также индивидуальным решением оперирующего хирурга. Однако правила достижения оптимального дистального хирургического клиренса в клинике были универсальными и, как следует из таблицы 38, при соблюдении данного условия объём мезоректумэктомии не влиял на отдалённые результаты лечения. Это можно наглядно видеть на графиках ОВ (Рисунок 35) и БРВ (Рисунок 36).

Кривые ОВ практически не различались ($p=0,334$).

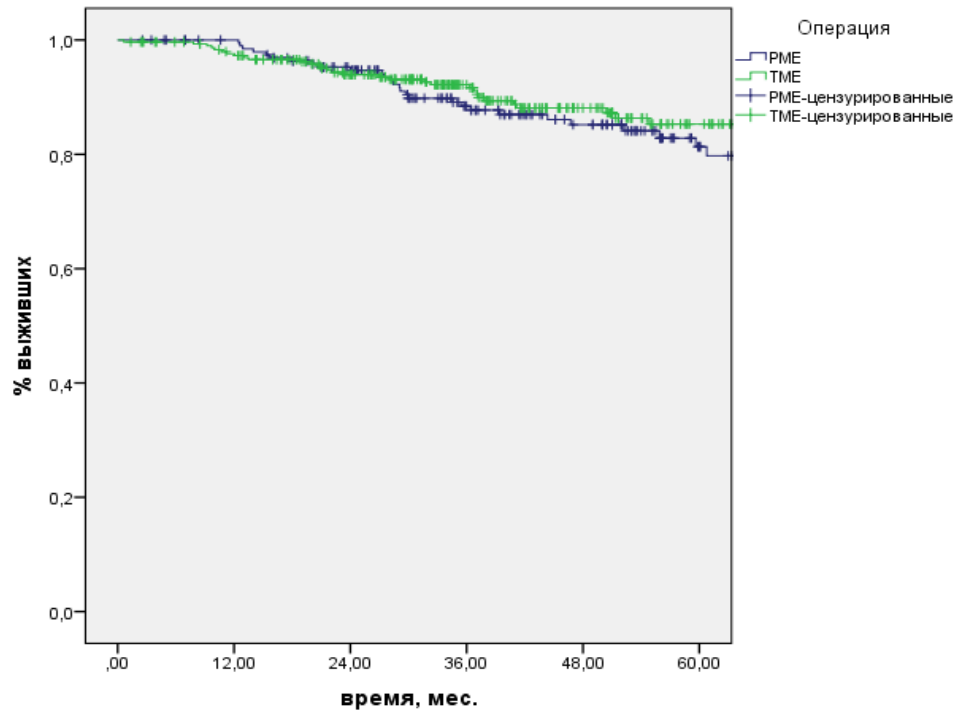


Рисунок 35 — ОВ в зависимости от выполнения ТМЭ или ПМЭ

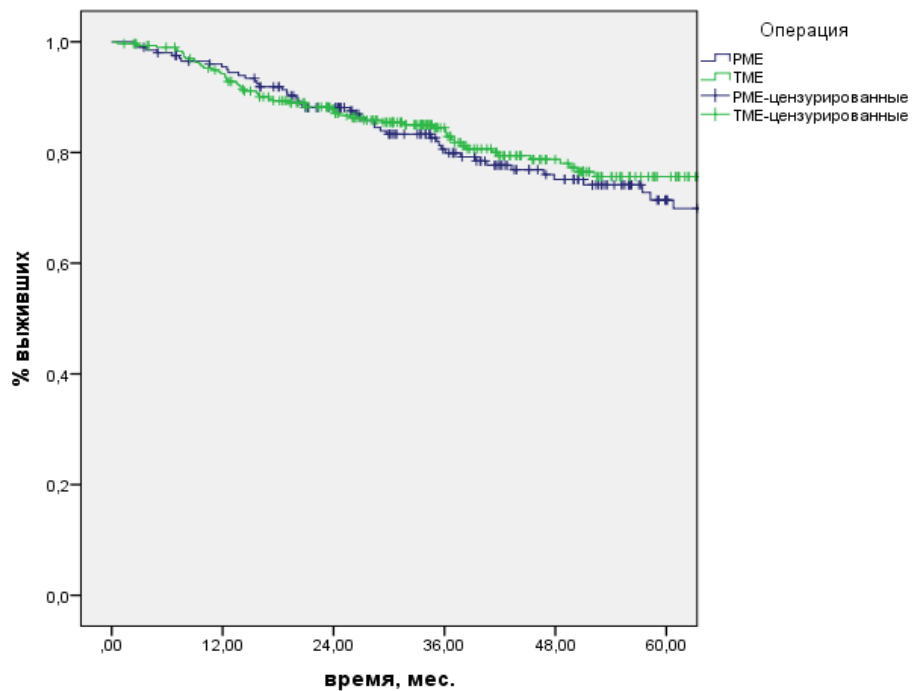


Рисунок 36 — БРВ в зависимости от выполнения ТМЭ или ПМЭ

Аналогичную картину можно видеть и на графике БРВ — отсутствие различий между кривыми выживаемости ($p=0,528$). Можно сделать вывод, что ПМЭ можно выполнять всегда, когда это не мешает достижению онкологически адекватной дистальной границе резекции (принятая в клинике — 2 см по стенке кишки и 5 см по мезоректальной клетчатке).

Также была проанализирована выживаемость в зависимости от выполнения операция с сохранением или без сохранения сфинктерного аппарата (Таблица 39).

Таблица 39 — Анализ влияния выполнения сфинктеросохраняющих операций на отдалённые результаты лечения

Сфинктеросохраняющая операция	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=50)	73,400	64,900
Да (N=453)	84,700	74,800
p	0,019	0,048
ОР	0,488	0,596
95% ДИ	0,265-0,899	0,354-0,999

Как следует из таблицы 39, как ОВ, так и БРВ были достоверно выше после сфинктеросохраняющих операций. Это объясняется объективной селекцией пациентов для подобных операций. Данное наблюдение отражено на графиках общей (Рисунок 37) и безрецидивной выживаемости (Рисунок 38).

Пятилетняя ОВ составила 84,7% после сфинктеросохраняющих операций и 73,4% после операций без сохранения сфинктерного аппарата ($p=0,019$).

Пятилетняя БРВ также была на 10% выше в группе сфинктеросохраняющих операций ($p=0,048$).

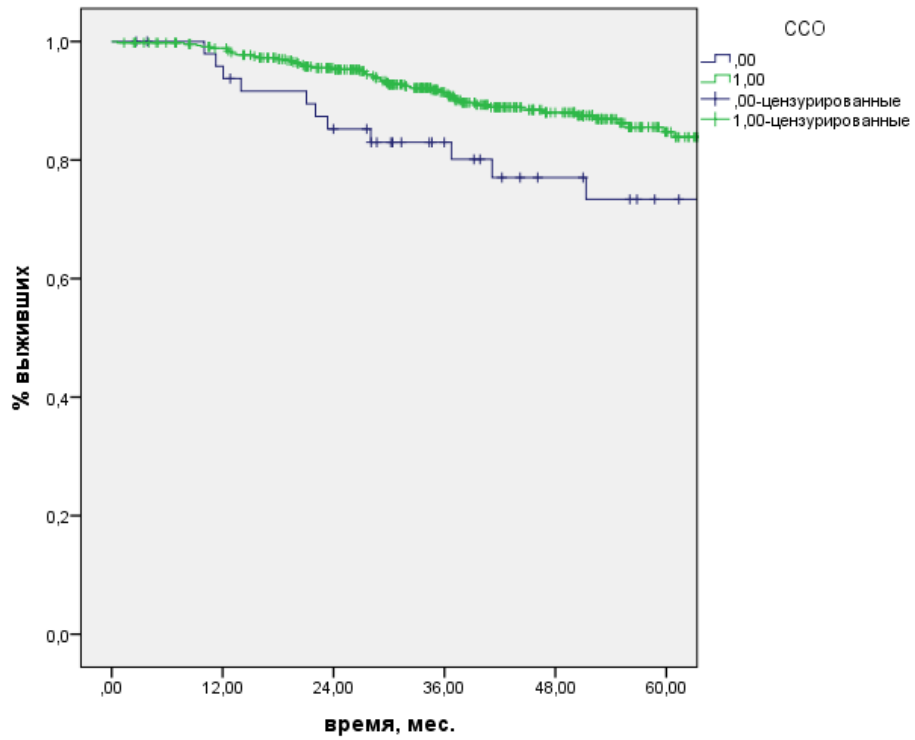


Рисунок 37 — ОБ в зависимости от выполнения сфинктеросохраняющих операций

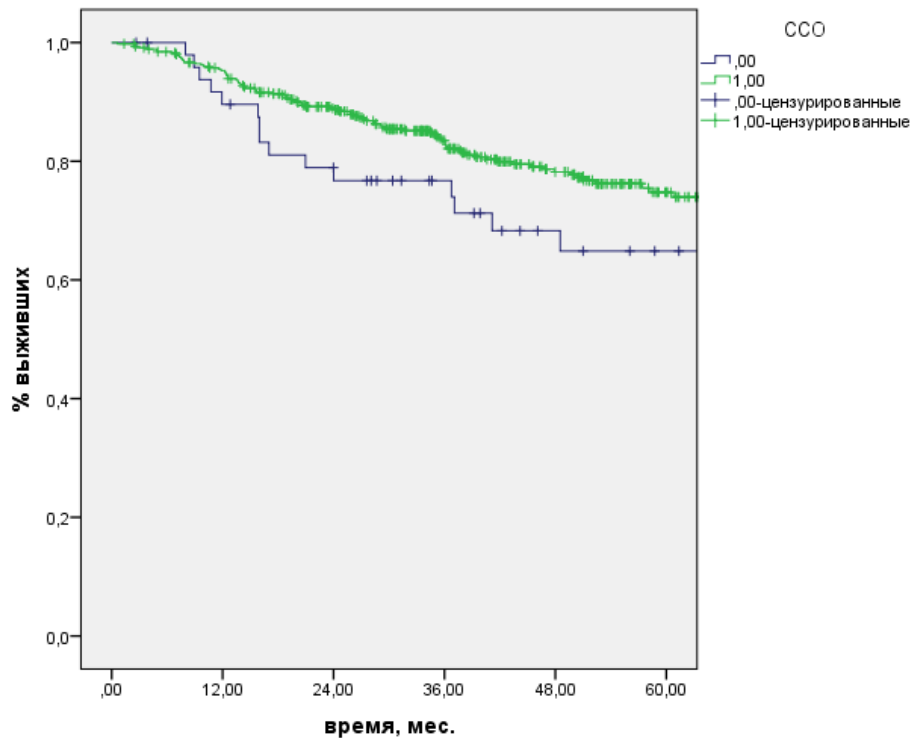


Рисунок 38 — БРВ в зависимости от выполнения сфинктеросохраняющих операций

С точки зрения прогноза заболевания значение имеют не только технические особенности выполнения операций, но и их непосредственные результаты. Мы проанализировали отдалённые результаты лечения в зависимости от развития у пациентов несостоятельности межкишечного анастомоза (Таблица 40). В данный анализ были включены только данные пациентов, которым были выполнены операции с формированием межкишечного анастомоза.

Таблица 40 — Анализ влияния выполнения развития несостоятельности межкишечного анастомоза на отдалённые результаты лечения

Несостоятельность анастомоза	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=444)	84,200	73,400
Да (N=59)	80,200	75,900
p	0,881	0,479
ОР	1,053	0,805
95% ДИ	0,535-2,074	0,441-1,470

В нашей группе пациентов развитие несостоятельности межкишечного анастомоза не влияло на показатели ОВ и БРВ. Можно видеть пересечение кривых на графике ОВ (Рисунок 39).

Пятилетняя ОВ составила 80,2 и 84,2% при наличии и отсутствии несостоятельности анастомоза соответственно ($p=0,881$). Схожая тенденция видана и на графике БРВ (Рисунок 40).

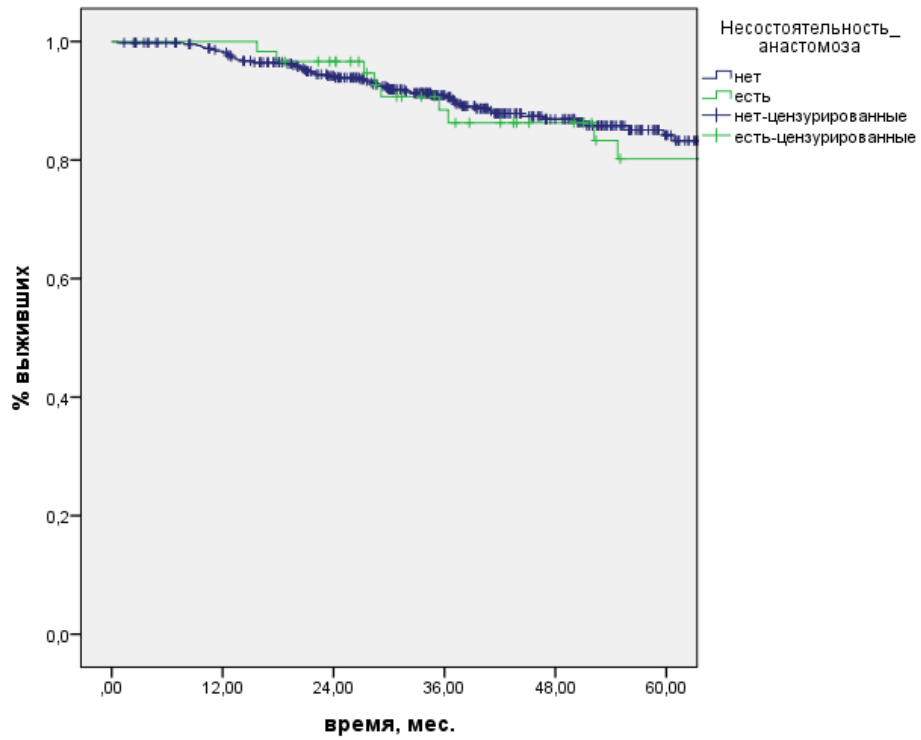


Рисунок 39 — ОВ в зависимости от развития несостоятельности межкишечного анастомоза

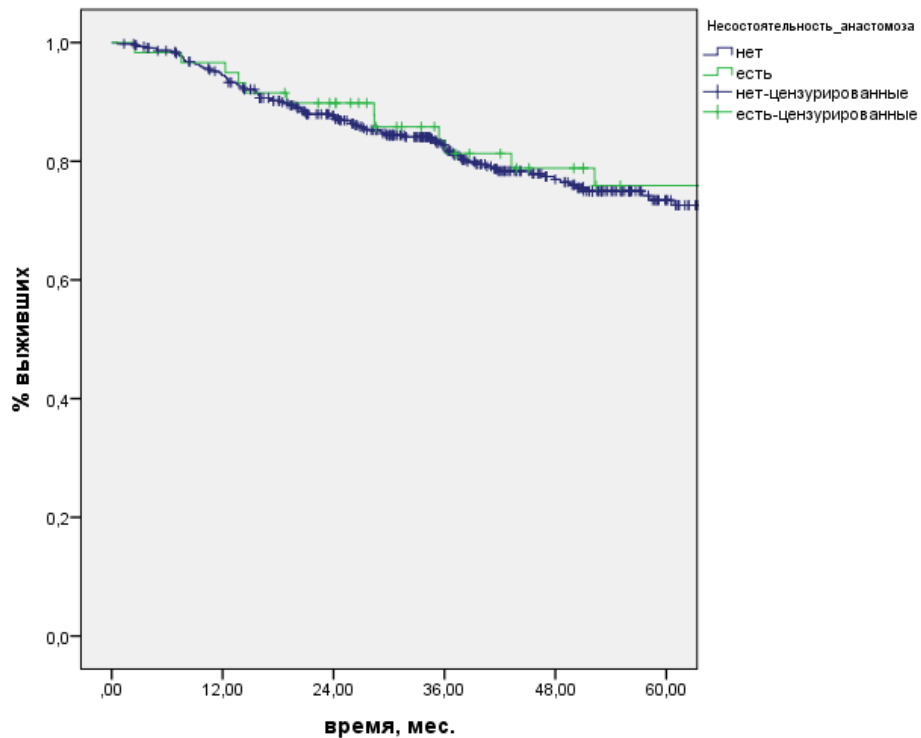


Рисунок 40 — БРВ в зависимости от развития несостоятельности межкишечного анастомоза

Пятилетняя БРВ составила 75,9% и 73,4% соответственно.

В общей группе пациентов только у девяти резекция была выполнена в объёме R1. Тем не менее, мы включили данный фактор в анализ, учитывая его потенциально высокую прогностическую значимость (Таблица 41).

Таблица 41 — Анализ влияния выполнения резекции в объёме R0 на отдалённые результаты лечения

R0/R1	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
R0 (N=494)	83,800	74,300
R1 (N=9)	70,000	46,700
p	0,364	0,040
ОР	1,898	2,734
95% ДИ	0,464-7,766	1,007-7,427

Группа пациентов, у которых отмечено поражение границы резекции по данным патологоанатомического исследования удалённого препарата, была слишком малочисленна для объективного сравнения. Тем не менее на графике ОВ можно видеть выраженную тенденцию к худшим результатам лечения (Рисунок 41).

Пятилетняя ОВ составила 83,8% и 70% при R0 и R1 резекции соответственно (Рисунок 42).

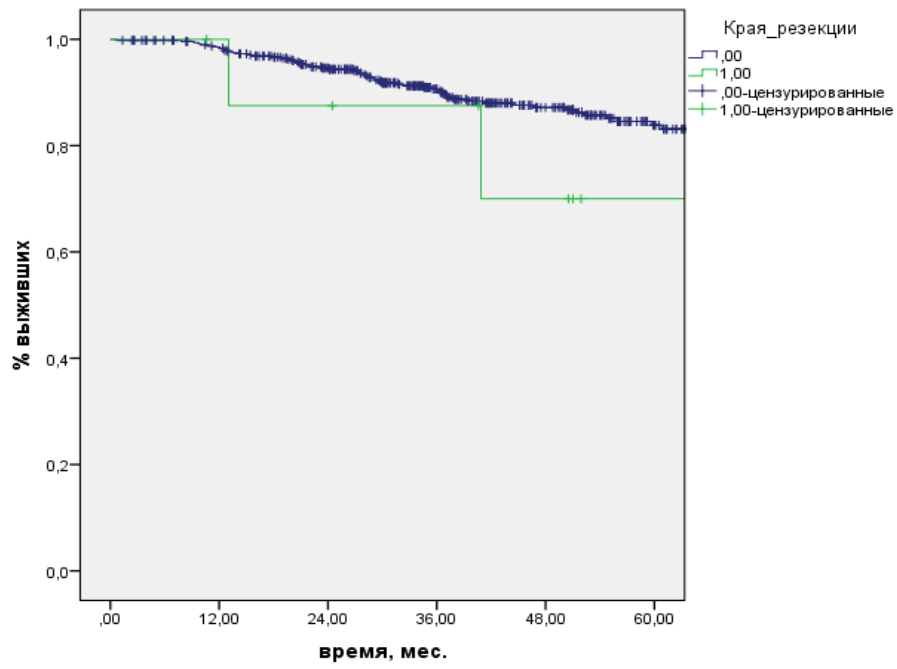


Рисунок 41 — ОВ в зависимости от выполнения резекции в объёме R0

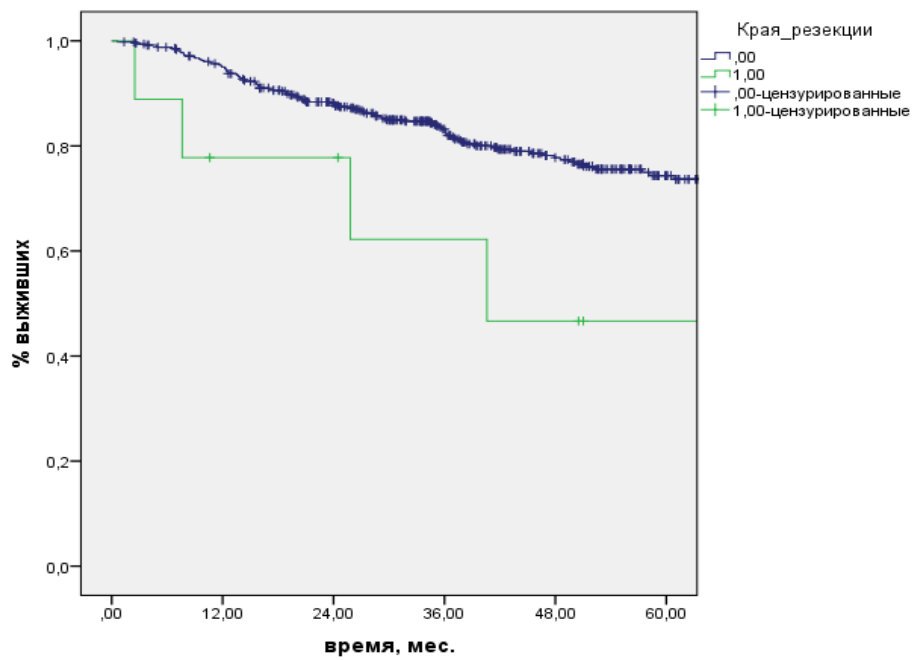


Рисунок 42 — БРВ в зависимости от выполнения резекции в объёме R0

Данная тенденция достигла статистической достоверности при сравнении показателей БРВ ($p=0,04$).

Важным потенциальным преимуществом НАХТ является потенциальное повышение числа пациентов, которые получают адъювантную химиотерапию в полном объёме. Мы проанализировали отдалённые результаты лечения у тех, кто не смог получить адъювантную химиотерапию, получил три или шесть месяцев адъювантного лечения (Таблица 42).

Таблица 42 — Анализ влияния проведения адъювантной ХТ на отдалённые результаты лечения

Адъювантная ХТ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=194)	75,8000	59,8000
3 месяца (N=109)	88,4000	85,3000
6 месяцев (N=200)	90,2000	83,2000
p	<0,0001	<0,0001
ОР	0,5910	0,5830
95% ДИ	0,4350-0,8040	0,4610-0,7390

Проведение адъювантной химиотерапии имеет доказанную эффективность при колоректальном раке (КРР), что нашло отражение в результатах нашей работы. На графике ОВ можно видеть выраженное ухудшение результатов лечения в группе пациентов, которым по тем или иным причинам не удалось провести адъювантную химиотерапию (Рисунок 43).

Показатели пятилетней ОВ были схожи при проведении трёх и шести месяцев адъювантного лечения (88,4% и 90,2% соответственно). Однако при отсутствии адъювантного лечения данный показатель снижался до 75,8%. Учитывая, что в группе НАХТ все пациенты по умолчанию получали до операции третьего месяца НАХТ с высокой частотой соблюдения плана лечения, это наблюдение может служить обоснованием для более широкого распространения

предлагаемой методики. Схожие результаты можно видеть и на графике БРВ (Рисунок 44).

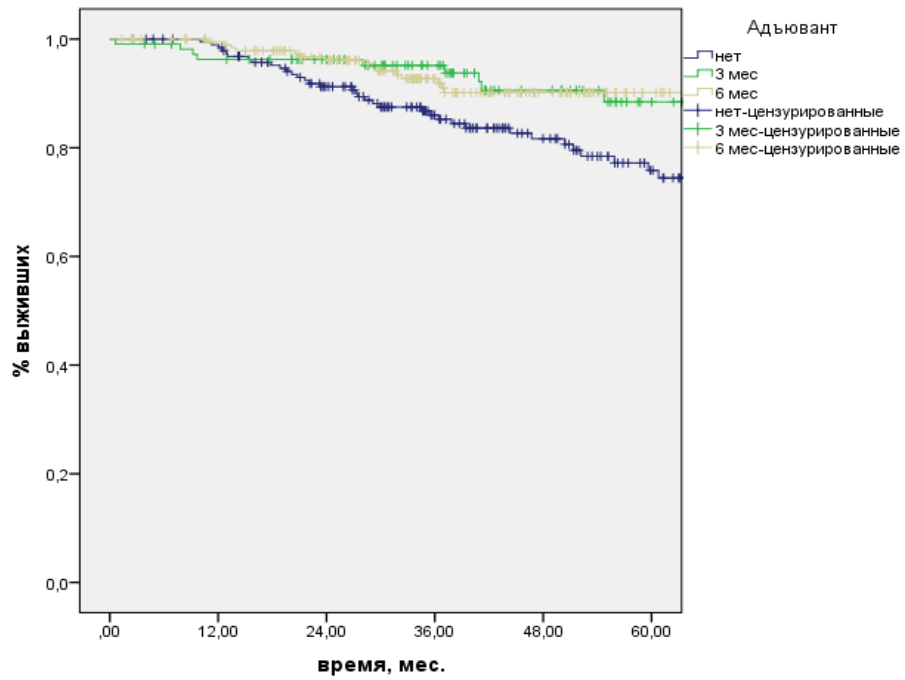


Рисунок 43 — ОВ в зависимости от объёма проведения адъювантной ХТ

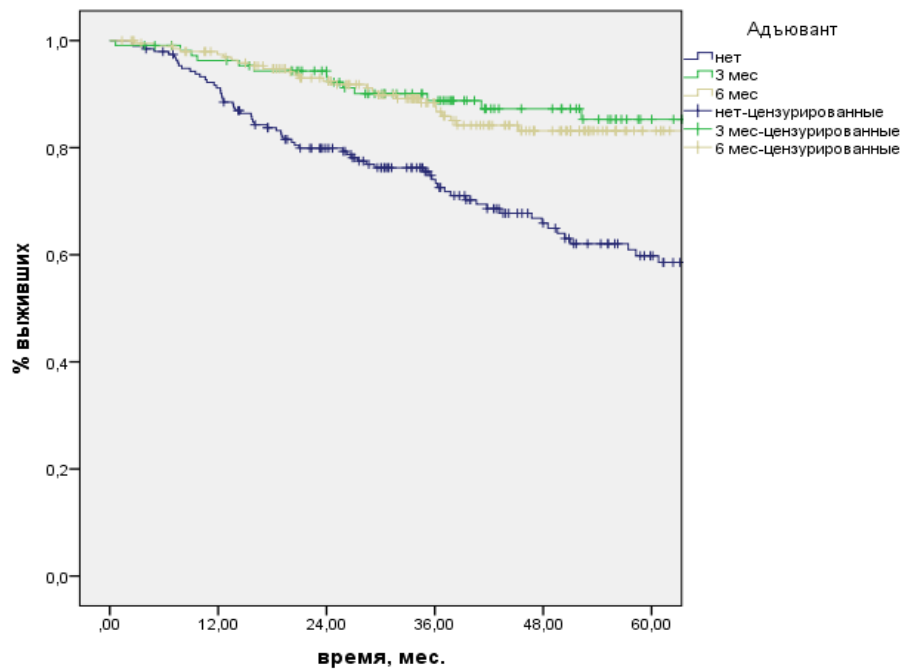


Рисунок 44 — БРВ в зависимости от объёма проведения адъювантной ХТ

Пятилетняя БРВ у пациентов, не получивших адъювантное лечение, снижалась с 83,2-85,3% до 59,8%.

Несколько из оцененных нами прогностических критериев были актуальны только для исследуемой группы. Так, мы проанализировали отдалённые результаты лечения в зависимости от развития осложнения 3-4 степени в процессе НАХТ (Таблица 43).

Таблица 43 — Анализ влияния осложнений 3-4 степени в процессе НАХТ на отдалённые результаты лечения

Осложнения 3-4 степени	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=482)	84,300	74,400
Да (N=23)	36,600	55,600
p	0,004	0,001
ОР	3,257	2,932
95% ДИ	1,396-7,600	1,476-5,823

Осложнения 3-4 степени на фоне НАХТ отражали плохую переносимость данного лечения и частую невозможность соблюдения плана лечения. Результаты несоблюдения плана лечения мы представили выше. У пациентов с плохой переносимостью НАХТ были достоверно ниже показатели как ОВ (Рисунок 45), так и БРВ (Рисунок 46).

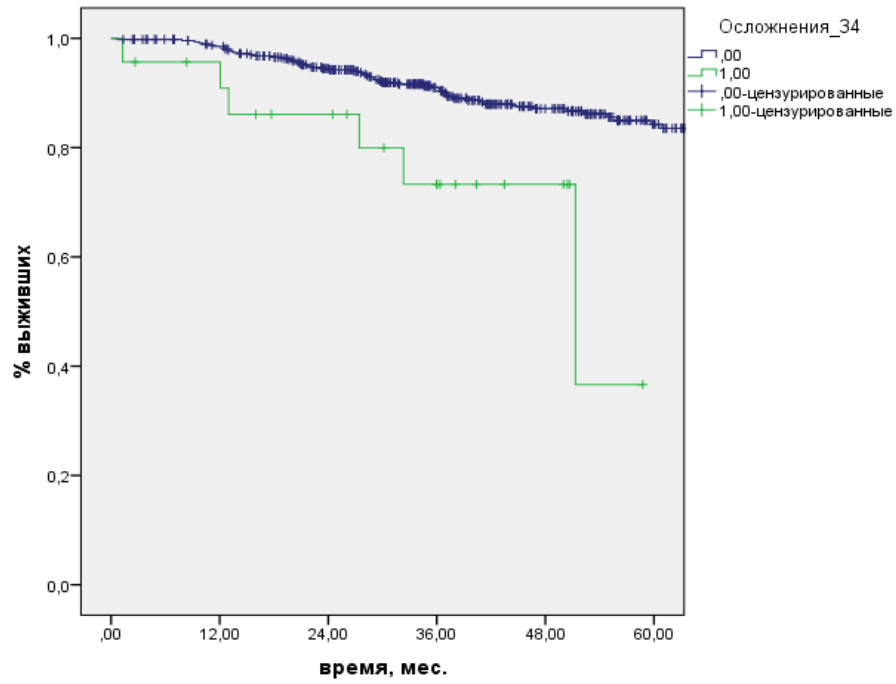


Рисунок 45 — ОВ в зависимости от осложнений 3-4 степени в процессе НАХТ

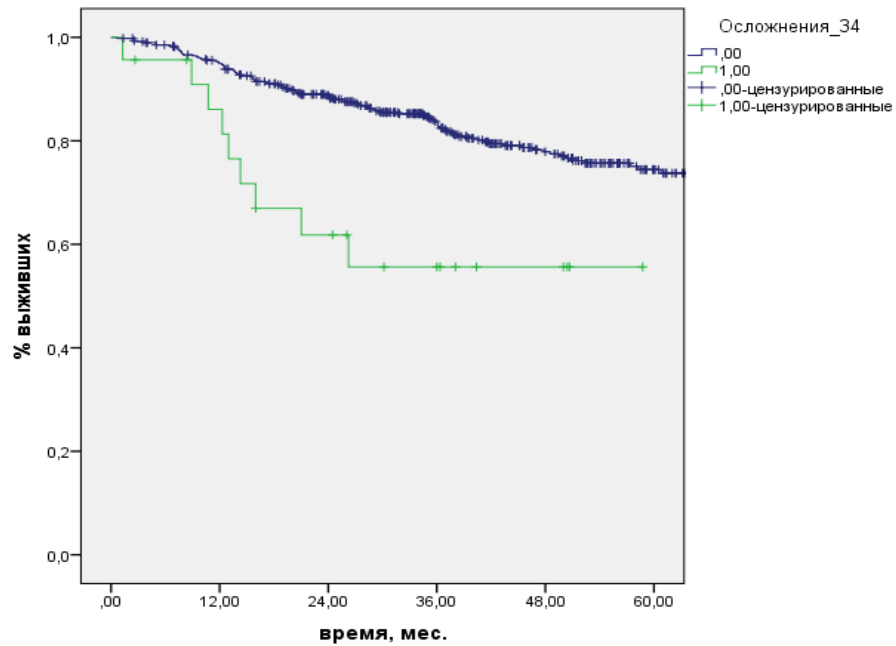


Рисунок 46 — БРВ в зависимости от осложнений 3-4 степени в процессе НАХТ

Пятилетняя ОВ снижалась с 84,3 до 36,6% в группе пациентов с осложнениями 3-4 степени.

Пятилетняя БРВ снижалась с 74,4% до 55,6% ($p=0,001$).

Проведение НАХТ имеет много потенциальных преимуществ. Пациенты, у которых отмечается локальное прогрессирование на фоне химиотерапевтического лечения, могут иметь более негативный прогноз.

В исследуемой группе было восемь таких пациентов. Из них один пациент отказался от операции, через шесть месяцев отмечен перитонеальный канцероматоз, пациент умер от прогрессирования заболевания. Ещё у троих пациентов отмечено прогрессирование заболевания в сроки 12, 13 и 17 месяцев после операции. Остальные четыре пациента живы без признаков прогрессирования, сроки наблюдения 36, 45, 50 и 51 месяц после операции. У одного из этих пациентов был достигнут полный морфологический ответ после ХЛТ, несмотря на прогрессирование на фоне НАХТ. У остальных шести пациентов, которым после локального прогрессирования на фоне НАХТ была выполнена ХЛТ и операция, были только слабые проявления лечебного патоморфоза II степени.

Анализ отдалённых результатов лечения у пациентов с локальным прогрессированием и без локального прогрессирования на фоне НАХТ представлен в таблице 44.

Таблица 44 — Анализ влияния локального прогрессирования рака прямой кишки после НАХТ на отдалённые результаты лечения

Прогрессирование после НАХТ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет (N=137)	93,0000	84,600
Да (N=8)	50,0000	50,000
p	<0,0001	0,002
ОР	9,2430	4,631
95% ДИ	2,7780-30,7530	1,555-13,789

Прогрессирование после НАХТ в исследуемой группе отмечалось редко, но было связано с достоверным ухудшением отдалённых результатов лечения.

Общая пятилетняя выживаемость пациентов с локальным прогрессированием на фоне НАХТ составила 50%, без прогрессирования — 93% (Рисунок 47).

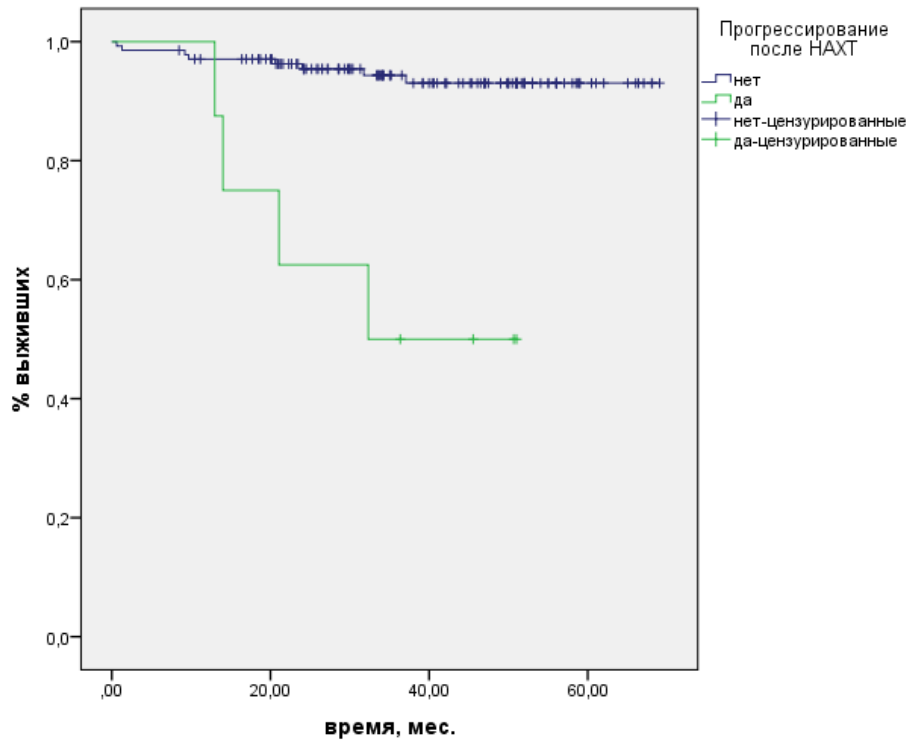


Рисунок 47 — ОВ в зависимости от локального прогрессирования рака прямой кишки после НАХТ

Учитывая малочисленность группы с локальным прогрессированием после НАХТ и неполной прослеженностью, было возможно определение только актуарильных показателей ОВ.

Были также определены актуарильные показатели БРВ, - локальное прогрессирование на фоне НАХТ было связано с негативным прогнозом (Рисунок 48).

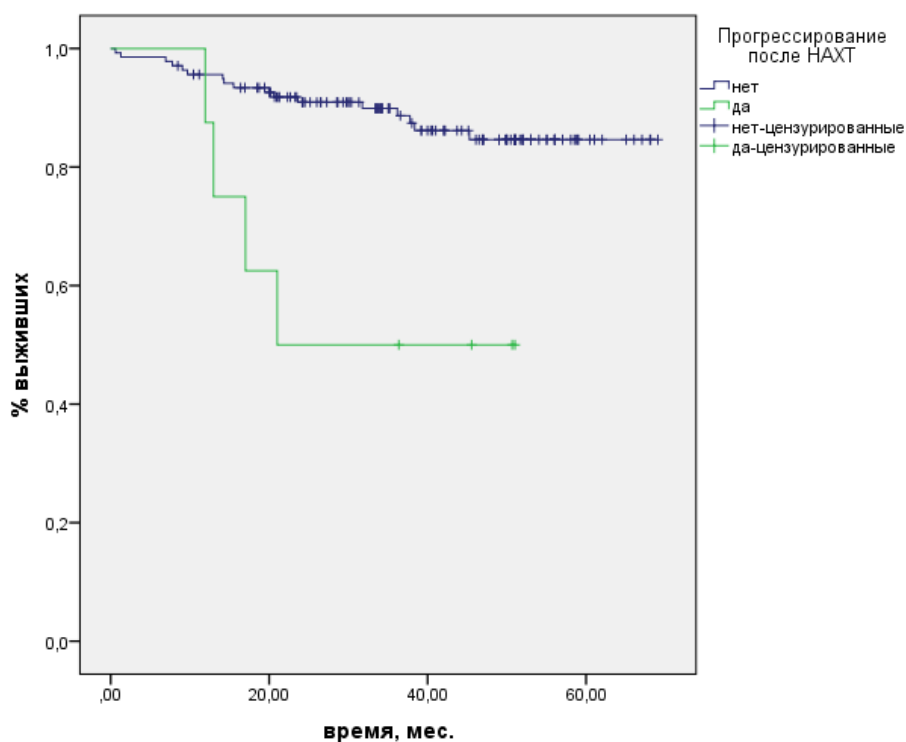


Рисунок 48 — Безрецидивная выживаемость в зависимости от локального прогрессирования рака прямой кишки после НАХТ

Таким образом, на основании однофакторного анализа мы выделили следующие параметры, которые достоверно влияют на общую выживаемость пациентов:

- клиническая стадия по критерию T;
- морфологическая стадия по критериям T и N;
- ответ на лечения по показателям степени фиброза в структуре опухоли и по критериям RECIST;
- выполнение сфинктеросохраняющих операций;
- проведение адъювантной химиотерапии;
- наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ;
- прогрессирование заболевания на фоне НАХТ.

Эти параметры, наряду с видом предоперационного лечения, были включены в многофакторный анализ (Таблица 45).

Таблица 45 — Многофакторный анализ параметров ОВ

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Вид предоперационного лечения	1,029	0,408-2,593	0,9520
cT	0,911	0,543-1,526	0,7230
pT	1,427	0,843-2,414	0,1850
pN	1,891	1,082-3,304	0,0250
mrTRG	0,814	0,611-1,084	0,1590
RECIST	0,647	0,385-1,086	0,0990
РЭА	1,737	1,307-2,309	<0,0001
Сфинктеросохраняющая операция	0,409	0,214-0,782	0,0070
Адьювантная химиотерапия	0,609	0,399-0,929	0,0210
Осложнения НАХТ	1,326	0,446-3,943	0,6110
Прогрессирование после НАХТ	28,912	1,395-599,121	0,0300

Как следует из приведённого анализа, при многофакторном анализе прогностическое влияние подтвердили только следующие критерии:

- стадия заболевания по критерию pN;
- степень повышения онкомаркера РЭА;
- выполнение сфинктеросохраняющей операции, прогрессирование после НАХТ;
- проведение адьювантной химиотерапии.

Проведение на дооперационном этапе НАХТ или ЛТ достоверно не влияло на общую выживаемость. Тем не менее, само проведение адьювантной химиотерапии было важным фактором общей выживаемости.

На основании однофакторного анализа мы выделили следующие параметры, которые достоверно влияют на БРВ пациентов:

- клиническая стадия по критерию T;
- морфологическая стадия по критериям T и N;

- ответ на лечения по показателям mrTRG;
- наличие полного морфлогического ответа (pCR) и снижение стадии N;
- выполнение резекции в объёме R0;
- выполнение сфинктеросохраняющих операций;
- проведение адьювантной химиотерапии;
- наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ;
- прогрессирование заболевания на фоне НАХТ.

Эти параметры, наряду с видом предоперационного лечения, были включены в многофакторный анализ (Таблица 46).

Таблица 46 — Многофакторный анализ параметров БРВ

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Вид предоперационного лечения	1,335	0,674-2,642	0,4070
cT	1,020	0,698-1,489	0,9200
pT	1,441	0,932-2,227	0,1000
pN	3,194	1,869-5,458	<0,0001
Снижение стадии N	0,805	0,479-1,355	0,4150
mrTRG	1,018	0,811-1,277	0,8790
РЭА	1,989	1,582-2,502	<0,0001
R0	1,217	0,420-3,527	0,7180
Выполнение сфинктеросохраняющей	0,500	0,289-0,865	0,0130
pCR	0,310	0,035-2,74	0,2920
Адьювантная химиотерапия	0,446	0,317-0,629	<0,0001
Осложнения НАХТ	1,473	0,642-3,376	0,3600
Прогрессирование после НАХТ	2,481	0,449-13,704	0,2970

При многофакторном анализе своё влияние на БРВ подтвердили:

- стадия по критерию pN;
- степень повышения РЭА;

- выполнение сфинктеросохраняющей операции;
- проведение адьювантной химиотерапии.

Вид предоперационного лечения не имел достоверного влияния на БРВ.

3.7 Функциональные результаты лечения в зависимости от проведения НАХТ

Функциональные результаты лечения по шкале Wexner мы оценивали не ранее, чем через шесть месяцев после закрытия превентивной коло- или илеостомы или после радикальной операции без формирования превентивной кишечной стомы. Из анализа были исключены пациенты, которым выполняли обструктивные резекции прямой кишки и брюшно-промежностная экстирпация. Таким образом, анализ был проведён у 135 (94,4%) пациентов в исследуемой и у 318 (88,3%) в контрольной группе. Сумма баллов по шкале Wexner составила шесть (от 1 до 18 баллов) и восемь (от 1 до 19 баллов) соответственно ($p=0,021$).

Таким образом, функциональные результаты были достоверно лучше в группе НАХТ.

Однако при сравнении группы пациентов, которым потребовалась ХЛТ после НАХТ с группой ЛТ результаты были в пользу группы ЛТ: 10 (от 8 до 16 баллов) и 8 (от 1 до 19 баллов) соответственно ($p=0,024$). Также результаты в этой группе были достоверно хуже, чем в группе НАХТ без ХЛТ: 10 (от 8 до 16 баллов) и 5,5 (от 1 до 18 баллов) соответственно ($p=0,027$).

3.8 Анализ экономической эффективности проведения НАХТ

Мы провели анализ финансовых затрат на лечение в двух исследуемых группах на основании тарифов, которые были актуальны в клинике на момент проведения анализа. Расчёт проводился на основании актуальных пакетных тарифов медицинских услуг в рамках клинико-статистические группы (КСГ) с учётом повышающих коэффициентов федеральной клиники. Данный анализ даёт только ориентировочное представление об экономических преимуществах той или иной схемы лечения для клиники, учитывая часто меняющиеся тарифы.

Однако общий порядок различий государственных затрат на тот или иной метод лечения должен быть более объективным.

Для расчётов затрат государственного здравоохранения на проведение того или иного метода лечения использовали цифры из тарифов обязательное медицинское страхование (ОМС) по системе КСГ за 2020 год с учётом коэффициентов федерального учреждения.

Таким образом, тарифы составляли:

– 48 649 рублей 00 копеек за проведение химиотерапии по схеме САРОХ в условиях дневного стационара (в условиях круглосуточного стационара — 99 209 рублей 00 копеек; однако в расчёт брался именно тариф дневного стационара, где наиболее часто проводят данную схему лечения);

– 35 436 рублей 00 копеек за проведение курса ЛТ 5x5 Гр. (Данный тариф является в значительной мере убыточным для клиники, не отражает истинных затрат на проведение лечения и его использование неэффективно. Тем не менее, он был актуален в 2020 году и был включён в наш анализ);

– 237 720 рублей 00 копеек за проведение курса ХЛТ;

– 288 855 рублей 00 копеек за проведение хирургического этапа лечения — резекции прямой кишки, вне зависимости от хирургического доступа. (В 2020 году по системе КСГ установлен единый тариф на проведение открытых и лапароскопических резекций прямой кишки. Данная система делает невыгодным для клиники проведение лапароскопических операций в связи с их более высокой себестоимостью (что снижает маржинальность тарифа КСГ). В дальнейшем анализе мы ориентировались на стоимость операций, выполняемых из традиционного открытого доступа);

– 165 915 рублей 00 копеек — тариф КСГ на закрытие превентивной коло-или илеостомы. (Мы рассчитывали стоимость с учётом той доли пациентов, которым потребовалось формирование временной стомы в нашей исследуемой группе).

Таким образом, с точки зрения государственных затрат стоимость лечения в исследуемой группе составляет:

- проведение 8 курсов ПХТ САРОХ - 389 192 рубля 00 копеек;
- проведение ХЛТ потребовалось 5,5% пациентов - 13 075 рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);
- проведение хирургического лечения — 288 855 рублей 00 копеек;
- превентивная коло- или илеостома была сформирована 224 (44,4%) пациентам (учтены данные в общей группе) - 73 666 рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента).

Мы расценивали, что риск прогрессирования опухолевого процесса и программа мониторинга эффективности лечения будут одинаковыми в исследуемых группах, поэтому не закладывали их в анализ.

Таким образом, общая стоимость лечения в исследуемой группе составила 764 788 рублей 00 копеек.

Стоимость лечения в контрольной группе составляла:

- курс ЛТ 5x5 Гр — 35 436 рубля 00 копеек;
- проведение хирургического лечения — 288 855 рублей 00 копеек;
- превентивная коло- или илеостома была сформирована 224 (44,4%) пациентам (учтены данные в общей группе) - 73 666 рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);
- проведение адъювантной химиотерапии - 137 580 рублей 00 копеек. (При условии корректного проведения лечения адъювантная химиотерапия показана всем пациентам группы «промежуточного прогноза» после предоперационной ЛТ. Таким образом, стоимость должна быть аналогичной исследуемой группе — 389 192 рубля 00 копеек. По факту в нашей контрольной группе 88 (24,4%) пациентов получили восемь курсов адъювантной химиотерапии и 79 (21,9%) — четыре курса адъювантной химиотерапии).

При условии проведения запланированного объёма химиотерапии всем пациентам в контрольной группе, стоимость лечения будет выше на

35 436 рублей 00 копеек (стоимость проведения ЛТ), за исключением 13 075 рублей 00 копеек (усреднённая стоимость проведения ХЛТ на одного пациента, которая есть только в исследуемой группе) — итого повышение стоимости составит 22 361 рубль 00 копеек.

Если учитывать фактическую стоимость лечения в контрольной группе, она составит 535 537 рублей 00 копеек (это на 229 251 рубль 00 копеек дешевле, чем лечение в исследуемой группе, за счёт низкого соблюдения режима адъювантной химиотерапии).

ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАКТИКИ «НАБЛЮДЕНИЯ И ОЖИДАНИЯ» ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ ГРУППЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА

4.1 Общая характеристика исследуемой группы

В исследование было включено 47 пациентов, которым на основании результатов контрольной МРТ малого таза через три месяца после завершения курса ХЛТ была предложена тактика «наблюдения и ожидания» и которые согласились с предложенной тактикой лечения. В контрольную группу было включено 60 пациентов с аналогичными клиническими стадиями заболевания и локализацией опухоли, которые получали только хирургическое лечение. Медиана возраста в исследуемой группе составила 59 лет (от 29 до 75 лет), в контрольной — 61,5 лет (от 30 до 79 лет) ($p=0,3$). Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 47.

Таблица 47 — Характеристика пациентов

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество пациентов	60	47	—
Пол			
Мужской	26 (43,3%)	25 (53,2%)	0,3350
Женский	34 (56,7%)	22 (46,8%)	
Шкала ECOG			
0	8 (13,3%)	10 (21,3%)	0,1750
I	46 (76,7%)	36 (76,6%)	
II	6 (10,0%)	1 (2,1%)	
cT			
T2	42 (70,0%)	37 (78,7%)	0,3780
T3a	18 (30,0%)	10 (21,3%)	

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	р
Локализация опухоли			
Нижнеампулярный отдел	7 (11,7%)	30 (63,8%)	<0,0001
Среднеампулярный отдел	53 (88,3%)	17 (36,2%)	
Степень дифференцировки			
Высокая	25 (41,7%)	10 (21,3%)	0,0190
Умеренная	33 (55,0%)	30 (63,8%)	
Низкая	2 (3,3%)	7 (14,9%)	

Как видно из таблицы 47, исследуемые группы были не очень многочисленны, что мы компенсировали тщательной селекцией пациентов. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, клинической стадии (на основе данных МРТ малого таза). Обращаем внимание, что у всех пациентов с клинической стадией сТ3а опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки. Допустимость чисто хирургического лечения даже при сТ2 раке нижнеампулярного отдела прямой кишки является спорной, подобное решение каждый раз принимали на консилиуме индивидуально. С этим связано и достоверное различие в числе пациентов с локализацией опухоли ниже 5 см от анокутанной линии: в подобных ситуациях более обосновано использование тактики «наблюдения и ожидания», учитывая потенциально калечащий характер возможной операции, а допустимость чисто хирургического лечения — наоборот, спорна. Тем не менее, подобное формирование контрольной группы было наиболее оптимальным без риска нарушения этических норм исследования. Аналогичная ситуация и в отношении степени дифференцировки опухоли в сравниваемых группах. При формировании исследуемой группы ориентировались в первую очередь на клинический ответ после ХЛТ, без учёта степени дифференцировки опухоли. При решении вопроса о проведении хирургического

лечения без предоперационной ХЛТ на консилиуме учитывали все возможные прогностические факторы, в том числе и степень дифференцировки.

Информация о дополнительных прогностических критериях представлена в таблице 48.

Таблица 48 — Дополнительные прогностические критерии

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Протяжённость опухоли			
0-2 см	5 (8,3%)	6 (12,8%)	0,045
2-4 см	25 (41,7%)	28 (59,6%)	
4-6 см	24 (40,0%)	13 (27,7%)	
>6 см	6 (10,0%)	0	
ЛВИ			
Есть	9 (15,0%)	0	0,005
Нет	51 (85,0%)	47 (100,0%)	
РЭА			
Норма	57 (95,0%)	47 (100,0%)	0,254
Выше нормы	3 (5,0%)	0	

Как следует из таблицы 48, в исследуемую группу отбирали пациентов с меньшим размером опухоли. У пациентов с размером опухоли более 6 см в контрольной группе не отмечалось глубокой инвазии стенки кишки, рак развивался на фоне ворсинчатых опухолей. Тем не менее, в исследуемой группе подобных пациентов не было. Также не было пациентов с лимфоваскулярной инвазией и повышением онкомаркера РЭА. Это не было требованием для включения в исследование, данные следует трактовать как случайное наблюдение в относительно небольшой выборке.

4.2 Переносимость неоадьювантного лечения

Переносимость стандартного курса ХЛТ раком прямой кишки хорошо изучена. Тем не менее, мы должны были проанализировать данный критерий и возможное влияние развития осложнений на дальнейшее течение заболевания в рамках протокола «наблюдения и ожидания».

Анализ токсичности в исследуемой группе представлен в таблице 49.

Таблица 49 — Осложнения неоадьювантного лечения (NCI-CTCAE)

Степень	N	%
Максимальная регистрируемая токсичность		
2	8	17,0
1	39	83,0
0	0	0
Диарея		
2	3	6,4
1	10	21,3
0	34	72,3
Проктит		
2	7	14,9
1	39	83,0
0	1	2,1
Тошнота		
2	2	4,3
1	4	8,5
0	41	87,2
Цистит		
2	1	2,1
1	11	23,4
0	35	74,5

Степень	N	%
Кожные реакции		
1	39	83,0
0	8	17,0
Лейкопения		
2	1	2,1
1	6	12,8
0	40	85,1
Нейтропения		
1	4	8,5
0	43	91,5

Как видно из таблицы 49, осложнений ХЛТ выше второй степени не наблюдалось. Ни одному пациенту не потребовалось делать перерыв в курсе ХЛТ. Не было осложнений, которые потенциально могли повлиять на дальнейшее принятие клинических решений.

4.3 Оценка эффекта предоперационного лечения

Как уже обсуждалось при описании методов исследования, основным методом диагностики полного клинического ответа была эндоскопическая картина зоны опухоли и данные пальцевого ректального исследования. Оценка эффекта лечения при первом осмотре по классификации van der Sande представлена в таблице 50.

Таблица 50 — Оценка эффекта неoadьювантного лечения по данным видеоректоскопии

Эндоскопическая картина опухоли	N	%
Плоский белый рубец	34	72,3
Плоская белая язва до 1 см	10	21,3
Большая плоская язва	3	2,8

Пациенты с эндоскопической картиной «язвы с неровными краями», «аденоматозной массы» и «опухолевой язвы» не были включены в исследование, им было предложено хирургическое лечение. У подавляющего большинства пациентов — 72,3% — после ХЛТ была эндоскопическая картина «плоского белого рубца», которая является наиболее благоприятной по приведённой классификации. Полное отсутствие изменений при видеоректоскопии также классифицировали как «плоский белый рубец», учитывая отсутствие альтернативных критериев в приведённой классификации. Вероятно, в подобных случаях видеоректоскопию не успевали выполнять до полной эпителизации рубца. Пример подобных изменений приведён на рисунках 49, 50.

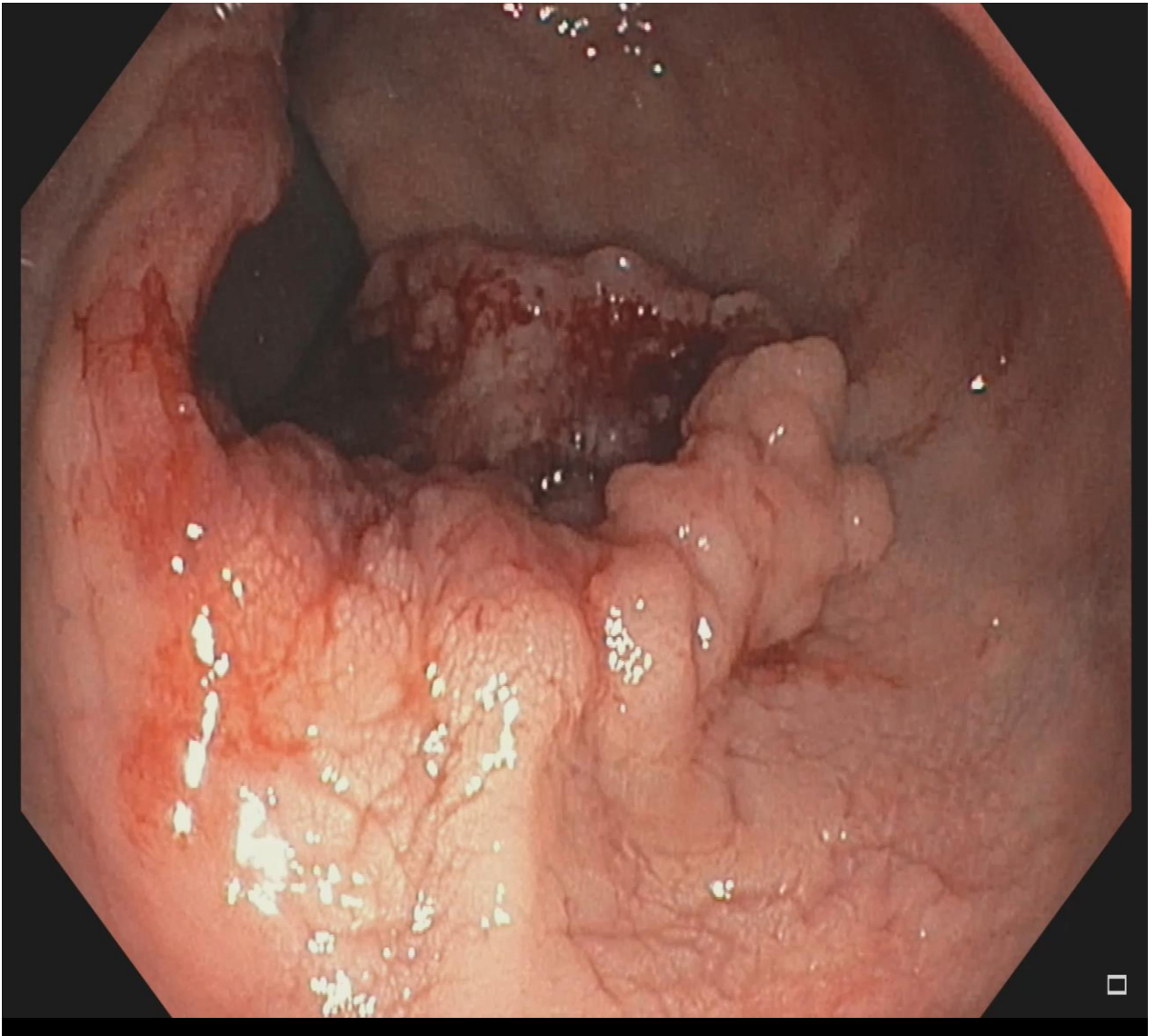


Рисунок 49 — Исходная эндоскопическая картина опухоли пациента А

На рисунке 49 представлена эндоскопическая картина рака прямой кишки у пациента А до начала лечения. По задней полуокружности кишки определяется опухоль смешанного типа роста с приподнятыми краями, изъязвлением в центре, занимающая половину окружности прямой кишки. Нижний полюс опухоли на 7 см от анокутанной линии. Клиническая стадия сТ3aN0M0.

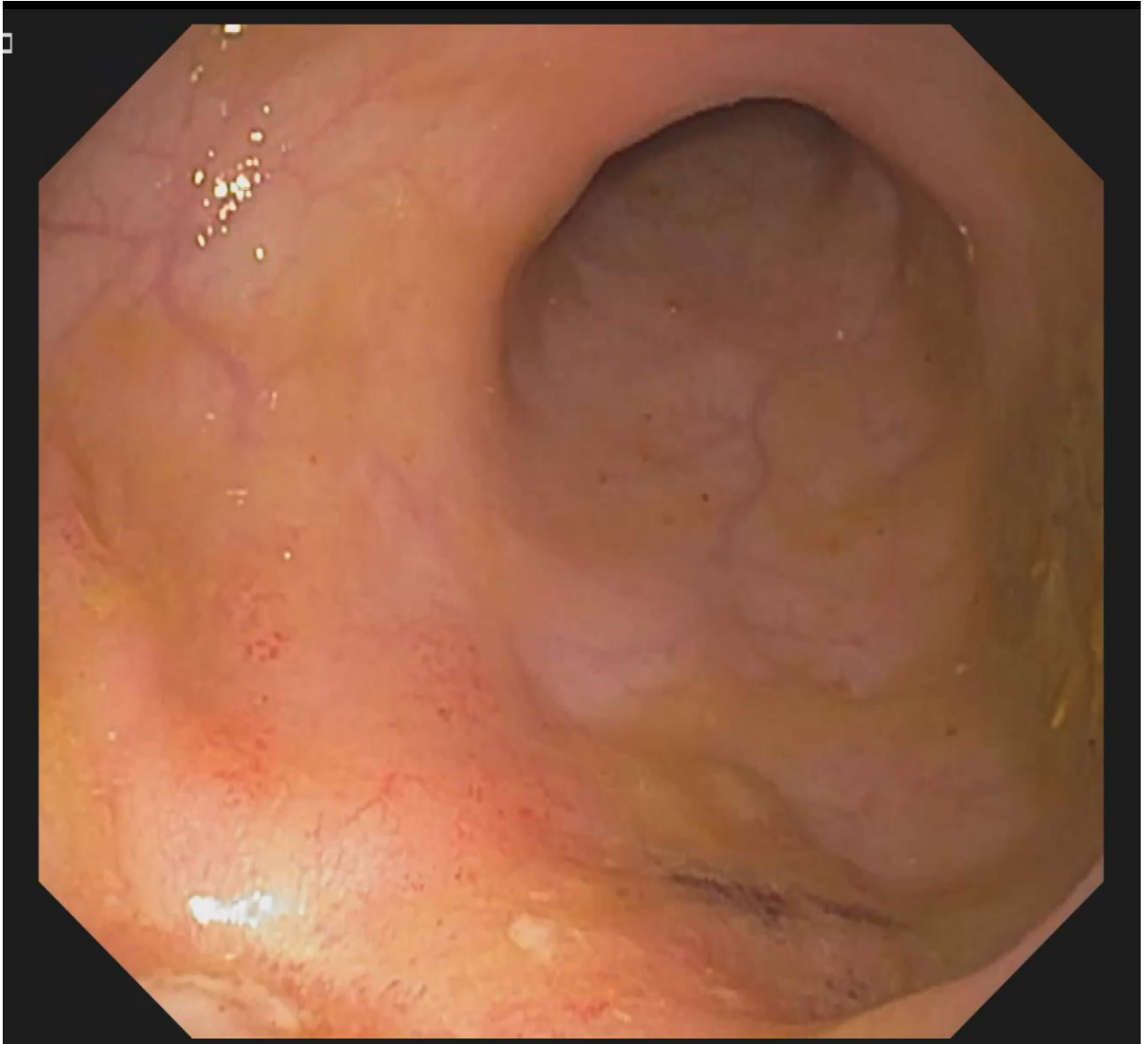


Рисунок 50 — Эндоскопическая картина опухоли пациента А через 14 недель после завершения курса ХЛТ СОД 50 Гр

На рисунке 50 представлена эндоскопическая картина того же пациента. Ни опухоли, ни рубца на том же участка кишки не отмечается. Определяется

нарушение складок слизистой, единичные сосуды с признаками телеангиэктазии (проявления проктита после проведённой лучевой терапии).

Классическая картина регрессии опухоли до «плоского белого рубца» представлена на рисунках 51, 52.

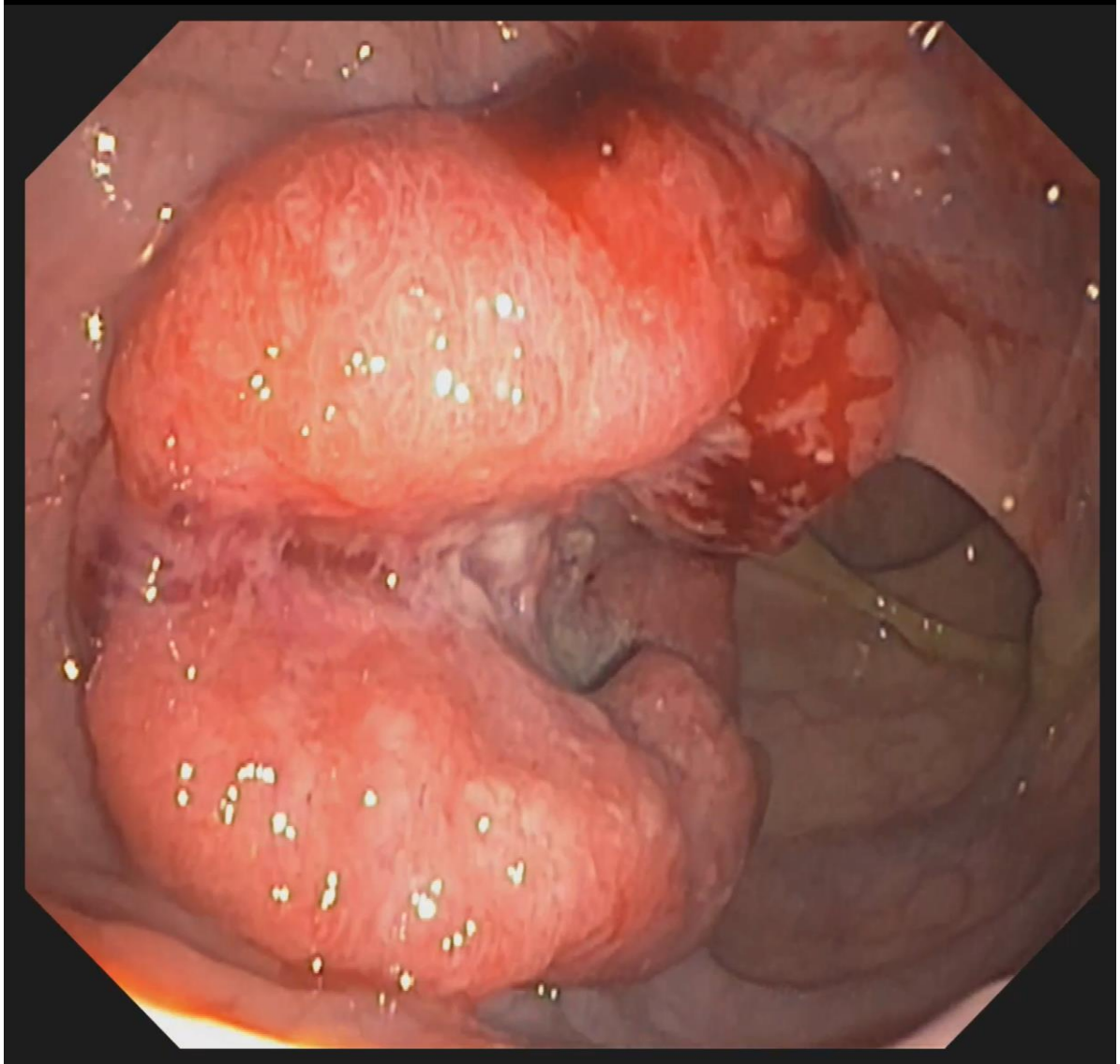


Рисунок 51 — Исходная эндоскопическая картина опухоли пациента В

На рисунке 51 представлена эндоскопическая картина рака прямой кишки у пациента В. На 4 см от анокутанной линии определяется массивная опухоль, преимущественно экзофитного типа роста. Несмотря на большой внутрикишечный компонент, по данным МРТ малого таза, глубина инвазии в пределах мышечного слоя. Клиническая стадия cT2N0M0.

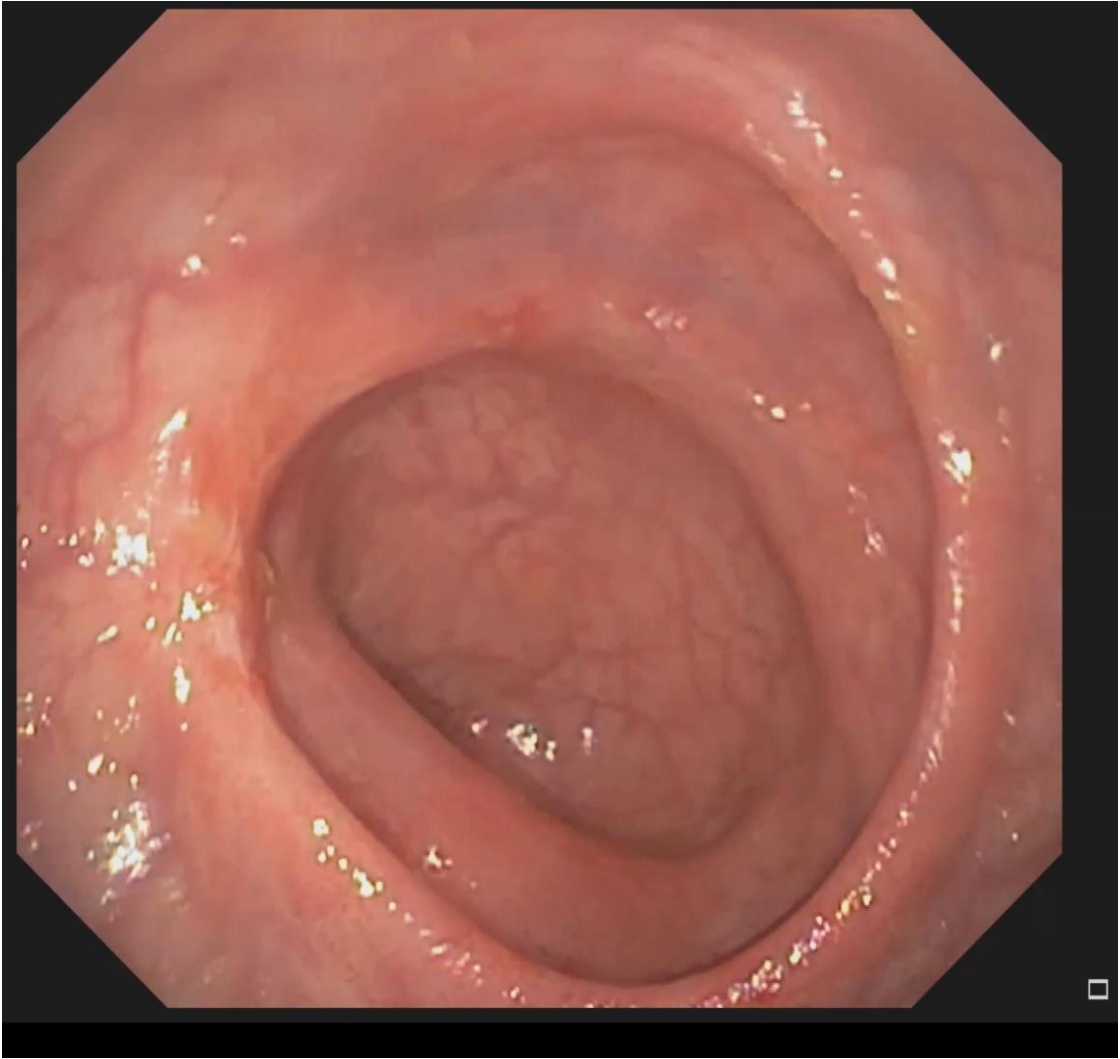


Рисунок 52 — Эндоскопическая картина опухоли пациента В через 12 недель после завершения курса ХЛТ СОД 50 Гр

Пациенту В был проведён курс ХЛТ СОД 50 Гр, два курса консолидирующей химиотерапии капецитабином. При повторной видеоректоскопии (Рисунок 52) по правой окружности прямой кишки на месте первичной опухоли плоский белый рубец диаметром до 1,5 см.

У десяти пациентов (21,3%) эндоскопическая картина расценена как «плоская белая язва до 1 см». Эндоскопические фотографии пациента с данной формой ответа на лечение представлены на рисунках 53, 54.

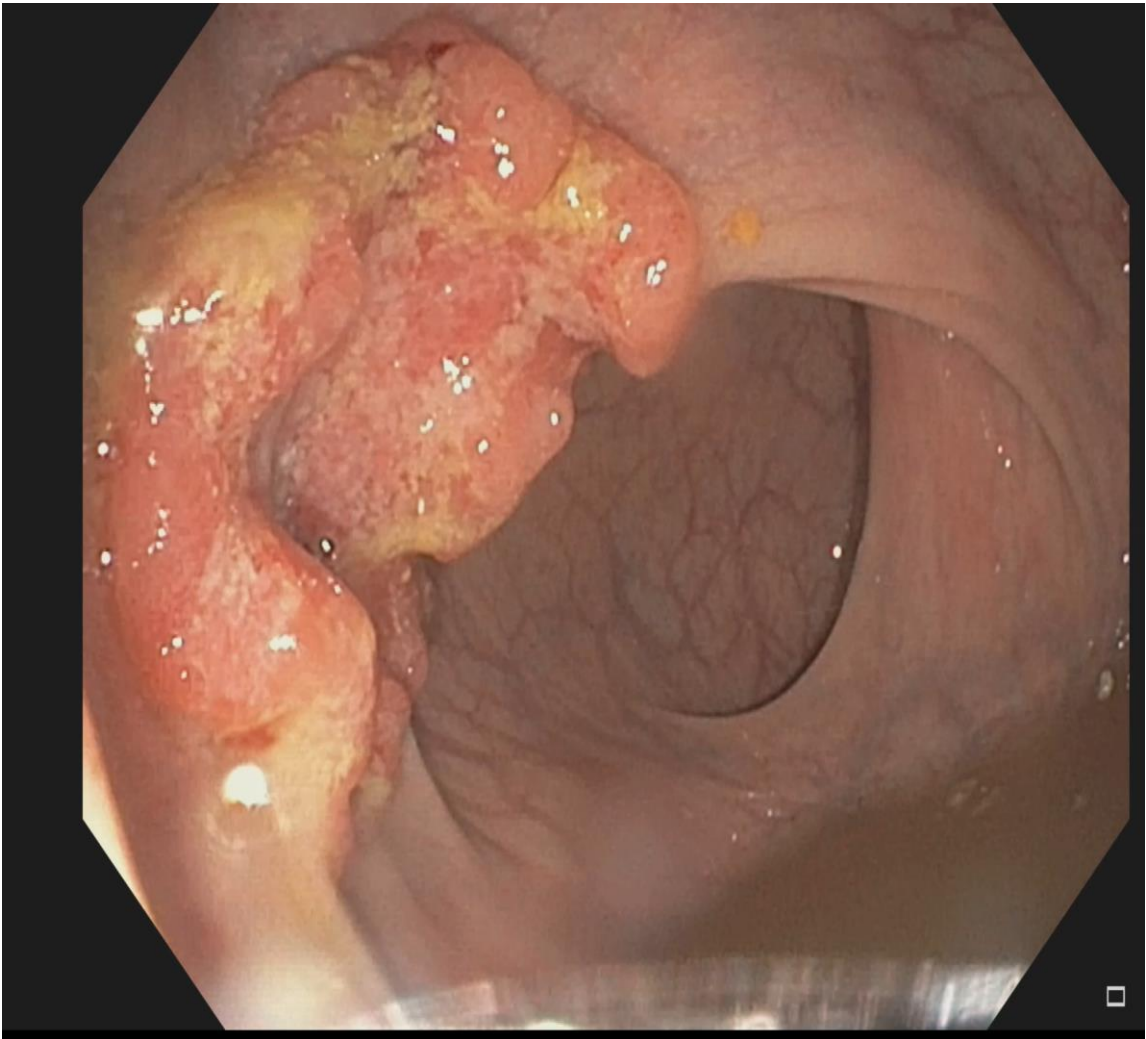


Рисунок 53 — Исходная эндоскопическая картина опухоли пациента С

На рисунке 53 представлена исходная эндоскопическая картина рака прямой кишки у пациента С. Опухоль располагалась на 4 см от анокутанной линии по передне-правой полуокружности кишки. Опухоль смешанного типа роста, с подрытыми краями и изъязвлением в центре. По данным МРТ малого таза глубина инвазии в пределах мышечного слоя стенки кишки, данные за поражение регионарных лимфатических узлов отсутствуют, клиническая стадия cT2N0M0. Пациенту в дальнейшем был проведён курс ХЛТ СОД 50 Гр, два курса консолидирующей химиотерапии капецитабином. Повторная видеоректоскопия выполнена через 13 недель после последнего сеанса лучевой терапии (Рисунок 54).

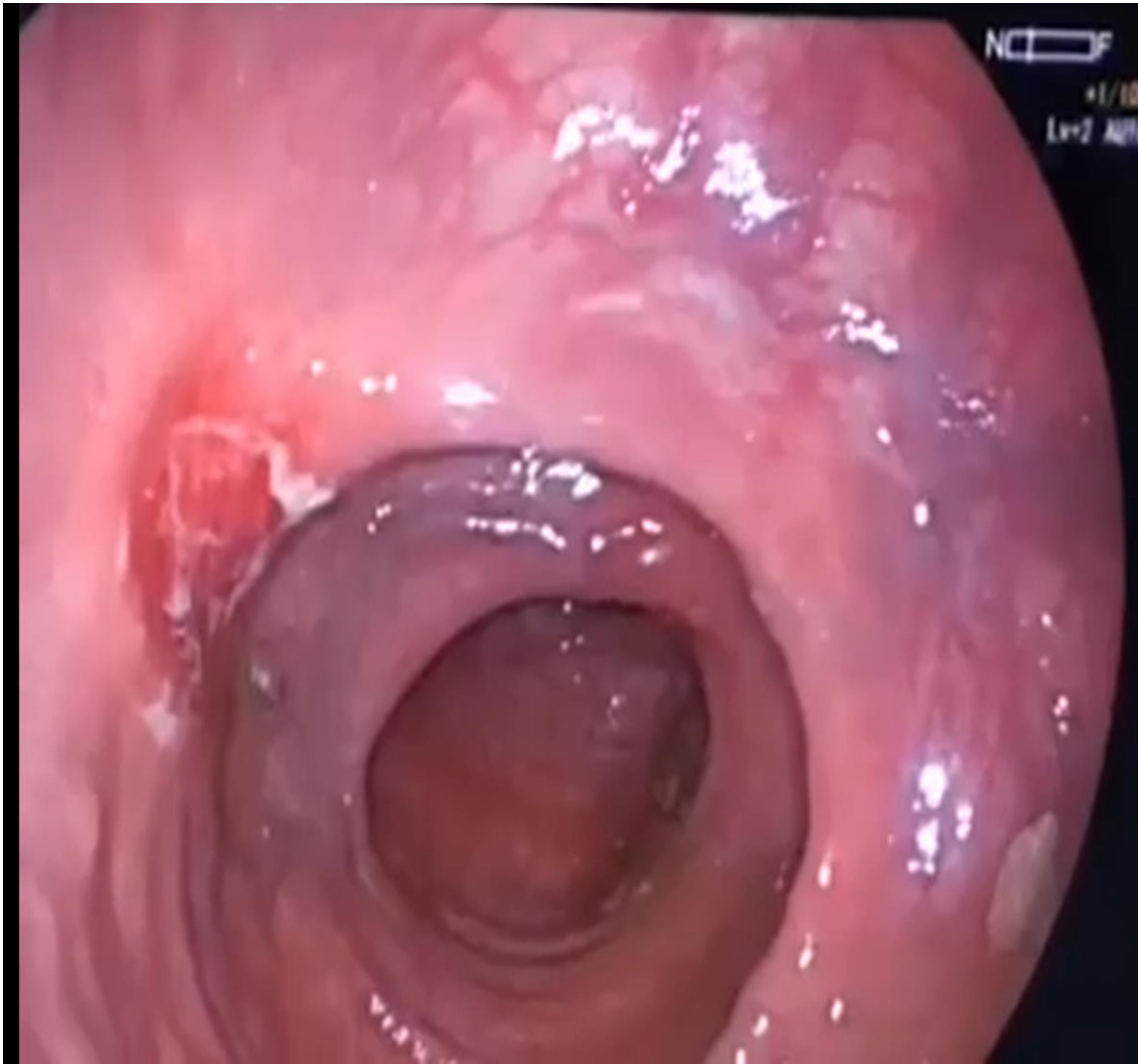


Рисунок 54 — Эндоскопическая картина опухоли пациента С через 13 недель после завершения курса ХЛТ СОД 50 Гр

На рисунке 54 представлена эндоскопическая картина изменений в зоне первичной опухоли у пациента С через 13 недель после завершающего сеанса ХЛТ. В зоне первичной опухоли определяется плоский язвенный дефект до 1 см в диаметре. Ситуация расценена как проявление полного клинического ответа рака прямой кишки на лечение.

У троих пациентов эндоскопическая картина была трактована как «большая плоская язва», эти пациенты в дальнейшем были подвергнуты более активному наблюдению.

Интересным нам представился анализ ответа опухоли на лечение по критериям RECIST, который не всегда коррелировал с результатами видеоректоскопии (Таблица 51).

Таблица 51 — Оценка эффекта неоадьювантного лечения по шкале RECIST

Степень	N	%
Полный ответ	18	38,3
Частичная регрессия (>30%)	19	40,4
Стабилизация	10	21,3

Полный или частичный ответ был достигнут у 37 (78,7%) пациентов. Следует отметить, что у 10 (21,3%) пациентов, несмотря на благоприятную эндоскопическую картину, по данным МРТ была отмечена только стабилизация опухолевого процесса.

Также мы оценили изменение клинической стадии по критерию T в исследуемой группе (Таблица 52).

Таблица 52 — Снижение стадии cT после неоадьювантного лечения в исследуемой группе

Исходная стадия cT	Стадия cT после неоадьювантного лечения			
	cT0	cT1	cT2	cT3a
T2	14 (29,8%)	8 (17,0%)	15 (31,9%)	0
T3a	4 (8,5%)	1 (2,1%)	4 (8,5%)	1 (2,1%)

Дифференциальная диагностика фиброзных изменений после проведённой ХЛТ и жизнеспособной опухолевой ткани представляет значительные трудности. Так, у 19 (40,4%) пациентов, включённых в группу «наблюдения и ожидания», в заключении МРТ сохранялась клиническая стадия cT2, у 1 (2,1%) — cT3a. При этом регрессии опухоли до cT0 с одинаковой частотой удавалось добиться при исходной стадии cT2 и cT3a (14(37,8%) и 4 (40%), p=1).

Также мы оценивали эффект лечения по степени фиброза в структуре опухоли по шкале mrTRG (Таблица 53).

Таблица 53 — Оценка степени фиброза в структуре опухоли у пациентов, включённых в программу «наблюдения и ожидания»

Степень	N	%
mrTRG1	7	14,9
mrTRG2	34	72,3
mrTRG3	6	14,9

Специалисты по МРТ-диагностике стараются избегать констатации стопроцентного фиброза в зоне опухоли, учитывая высокий риск субъективной трактовки. Тем не менее, подобное заключение было установлено у семи пациентов. Чаще всего изменения у пациентов с полным клиническим ответом трактовались как mrTRG2. Только у шести пациентов ответ на лечение трактовался как неполный по данному критерию. На рисунках 55 и 56 представлены изображения МРТ малого таза пациента, у которого после ХЛТ картина видеоректоскопии соответствовала «плоскому белому рубцу», но при этом степень фиброза на МРТ оценена как mrTRG3.



Рисунок 55 — МРТ малого таза пациента D до начала ХЛТ

Исходно у пациента определялась опухоль на трёх - восьми часах условного циферблата в виде утолщения стенки прямой кишки в пределах мышечного слоя. Был проведён курс ХЛТ СОД 50 Гр, затем два курса консолидирующей химиотерапии капецитабином. Повторно МРТ малого таза выполнено через 13 недель после завершения курса ХЛТ. Аналогичный срез МРТ малого таза после лечения представлен на рисунке 56.



Рисунок 56 — МРТ малого таза пациента D через 13 недель после завершения курса ХЛТ

На рисунке 56 видны выраженные фиброзные изменения в структуре опухоли, также на трёх - восьми часах условного циферблата. Несмотря на это, степень фиброза оценена как mrTRG3, т.к. преимущественно на трёх - шести часах сохраняются участки сигнала, характерного для остаточной опухоли. Несмотря на заключение МРТ, учитывая эндоскопическую картину «плоского белого рубца» и данные клинического осмотра, принято решение о продолжении наблюдения. Пациент наблюдается ещё два года без признаков повторного роста опухоли.

Также первым 18 пациентам, включённым в программу «наблюдения и ожидания», для верификации полного ответа на лечение было выполнено трансанальное эндоскопическое удаление зоны опухолевого рубца в течение шести месяцев после включения в протокол «наблюдения и ожидания». В дальнейшем трансанальная эндоскопическая операция (ТЭО) выполняли только при подозрении на продолженный рост опухоли — таких пациентов было пять.

Из 18 пациентов, которым рутинно выполняли ТЭО после ХЛТ, остаточная опухоль была выявлена у 3 (16,7%): pT2 у двоих пациентов и pT1sm1 у одного пациента. Пациенту с остаточной опухолью pT1sm1 ТЭО было выполнено как радикальное лечение, продолжено динамическое наблюдение, в течение четырёх лет прогрессирования не отмечено. Одному пациенту с остаточной опухолью pT2 было выполнено радикальное хирургическое лечение (ТМЭ), пациент наблюдается в течение пяти лет, без признаков прогрессирования. Другой пациент с остаточной опухолью pT2 отказался от радикальной операции, продолжено динамическое наблюдение. Пациент умер через три года от острого инфаркта миокарда, при этом признаков прогрессирования заболевания не отмечено.

Ни у одного из оставшихся 15 пациентов с отсутствием опухолевых клеток по результатам гистологии после ТЭО в последующем не развился повторный рост опухоли. Тем не менее, вследствие локальных изменений тканей после ТЭО дальнейший мониторинг с использованием МРТ малого таза был значительно затруднён. Также после ТЭО были отмечены специфичные осложнения: расхождение швов у двоих пациентов (11,1%), у одного из них (5,6%) - с дальнейшим развитием параректального абсцесса. У обоих пациентов не было признаков остаточной опухоли. При этом у всех троих пациентов, у которых остаточная опухоль была верифицирована, её наличие было заподозрено ещё по данным видеоректоскопии: пальпируемое образование было у двоих пациентов, у третьего — исходно отмеченная картина плоского белого рубца при видеоректоскопии трансформировалась в картину плоской язвы. В связи с этим в

дальнейшем ТЭО выполняли только при наличии подозрения на наличие остаточной опухоли.

У всех пяти пациентов, которым выполняли ТЭО с подозрением на продолженный рост опухоли, он был подтверждён. Из них одному пациенту была в дальнейшем выполнена операция в радикальном объёме (ТМЭ) — с морфологической стадией pT3 (пациент наблюдается в течение двух лет без дальнейших признаков прогрессирования), у другого пациента была морфологическая стадия pT1sm1, но одновременно с остаточной опухолью были выявлены множественные метастазы в лёгких, в связи с чем операцию не выполняли, назначили системную химиотерапию. Остальные три пациента (pT2, pT1sm2 и pT1sm3) отказались от предложенной радикальной операции, было продолжено интенсивное наблюдение. Все трое наблюдаются в течение двух с половиной - трёх лет без признаков прогрессирования заболевания.

4.4 Повторный рост опухоли у пациентов, включённых в программу «наблюдения и ожидания»

Повторный рост опухоли отмечен у 15 (31,9%) пациентов в сроки от трёх месяцев (в случае рутинного выполнения ТЭО) до 19,1 месяца после принятия решения о включении пациентов в протокол «наблюдения и ожидания». У 10 (21,3%) пациентов продолженный рост опухоли был выявлен в срок от 3 месяцев до 6,5 месяцев после решения вопроса о включении данных пациентов в программу наблюдения и ожидания. В отношении этих пациентов мы, вероятнее всего, должны констатировать некорректную постановку диагноза полного клинического ответа, нежели отсроченный рецидив заболевания (Таблица 54).

Таблица 54 — Данные обследования пациентов с ранним развитием продолженного роста опухоли в рамках программы «наблюдения и ожидания»

Пациент	Ректоскопия	RECIST	усТ	mrTRG	ЛВИ
1	плоская язва < 1 см	частичный ответ	T2	3	нет
2	плоская язва < 1 см	частичный ответ	T2	2	нет

Пациент	Ректоскопия	RECIST	усТ	mrTRG	ЛВИ
3	плоская язва < 1 см	частичный ответ	T2	2	нет
4	плоская язва < 1 см	полный ответ	0	2	нет
5	плоский белый рубец	частичный ответ	T3a	3	нет
6	плоский белый рубец	частичный ответ	T2	3	нет
7	большая плоская язва	стабилизация	T2	2	нет
8	плоская язва < 1 см	частичный ответ	T1	2	нет
9	плоская язва < 1 см	стабилизация	T1	2	нет
10	плоская язва < 1 см	частичный ответ	T1	2	нет

При решении вопроса о включении пациентов в программу «наблюдения и ожидания» мы в первую очередь ориентировались на данные видеоректоскопии и пальцевого ректального исследования. Как видно из таблицы 54, по отдельности каждый из проанализированных критериев не противоречил наличию у пациентов полного ответа на лечение. Исключение может составлять только пациент под номером пять — это был единственный случай в исследуемой группе, когда у пациента, включённого в протокол «наблюдения и ожидания», клиническая стадия после ХЛТ по данным МРТ малого таза была сТ3а. Наряду с ограниченными проявлениями фиброза в структуре опухоли и наличием язвенного дефекта по данным видеоректоскопии это могло позволить исходно заподозрить наличие остаточной опухоли. Можно отметить также пациента под номером один, у которого ни один из проанализированных параметров не позволял говорить о полном ответе на лечение и пациента под номером семь, у которого сохранялась большая плоская язва в зоне опухоли. У пациента под номером четыре, напротив, был набор благоприятных прогностических данных, за исключением наличия язвы, а не рубца в зоне опухоли, что, однако, не позволило избежать продолженного роста опухоли.

Ещё у пяти пациентов повторный рост опухоли отмечен в течение 8,3 - 19,1 месяца после включения пациентов в программу «наблюдения и ожидания». Следует отметить, что прогрессирования в срок более 19,1 месяца не отмечено ни у одного пациента. Данные обследований суммированы в таблице 55.

Таблица 55 — Данные обследования пациентов с поздним развитием продолженного роста опухоли в рамках программы «наблюдения и ожидания»

Пациент	Ректоскопия	RECIST	усТ	Фиброз	ЛВИ
11	плоский белый рубец	частичный ответ	T2	3	нет
12	большая плоская язва	стабилизация	T2	2	нет
13	плоская язва < 1 см	частичный ответ	T1	2	нет
14	плоская язва < 1 см	полный ответ	0	1	нет
15	плоский белый рубец	частичный ответ	T2	3	нет

При анализе таблицы 56 обращает на себя внимание только оценка эффекта лечения по RECIST как «стабилизация» у пациента под номером 12, что нехарактерно для полного клинического ответа на лечение, наличие е него большой плоской язвы, а также низкая оценка степени фиброза в структуре опухоли у пациентов под номерами 11 и 15.

Для объективной оценки прогностической ценности каждого из проанализированных критериев, мы провели сравнительный анализ их показателей в подгруппах пациентов со стойким полным ответом на лечение (n=32) и пациентов с повторным ростом опухоли в рамках программы наблюдения и ожидания (n=15).

В первую очередь мы оценивали различия в эндоскопической картине заболевания (Таблица 56).

Как следует из представленных в таблице 56 данных, мы были правы, уделяя ключевое внимание эндоскопической картине при оценке ответа на лечение. У пациентов, у которых в дальнейшем развивался повторный рост опухоли, достоверно реже была картина «плоского белого рубца», только у них

встречались плоские язвы более 1 см в диаметре. Тем не менее, эндоскопическая картина не может быть единственным предиктором полного ответа: так, у семи пациентов (46,7%) повторный рост опухоли развился, несмотря на исходную картину плоской белой язвы.

Таблица 56 — Сравнительная оценка данных видеоректоскопии в зависимости наличия стойкого полного ответа на лечение

Эндоскопическая картина опухоли	Стойкий полный ответ N=32	Повторный рост опухоли N=15	p
Плоский белый рубец	28 (87,5%)	6 (40,0%)	0,002
Плоская белая язва до 1 см	4 (12,5%)	7 (46,7%)	
Большая плоская язва	0	2 (13,3%)	

Мы дополнительно провели сравнительную оценку данных об ответе на лечение по критериям RECIST (Таблица 57).

Таблица 57 — Оценка эффекта неоадьювантного лечения по шкале RECIST в зависимости наличия стойкого полного ответа на лечение

Степень	Стойкий полный ответ N=32	Повторный рост опухоли N=15	p
Полный ответ	16 (50,0%)	2 (13,3%)	0,025
Частичная регрессия (>30%)	9 (28,1%)	10 (66,7%)	
Стабилизация	7 (21,9%)	3 (20,0%)	

Также мы оценили роль оценки клинической стадии по критерию T после неоадьювантного лечения в сравниваемых группах (Таблица 58).

Таблица 58 — Стадия сТ после неоадьювантного лечения в зависимости наличия стойкого полного ответа на лечение

Стадия сТ после неоадьювантного лечения	Стойкий полный ответ N=32	Повторный рост опухоли N=15	р
T0	16 (50,0%)	2 (13,3%)	0,064
T1	5 (15,6%)	4 (26,7%)	
T2	11 (34,4%)	8 (53,3%)	
T3a	0	1 (6,7%)	

Распределение значений по критериям RECIST также достоверно различалось у пациентов, у которых в дальнейшем ответ на лечение был стойким и у тех, у кого отмечался повторный рост опухоли. Однако прогностическое значение имело только наличие исходного полного ответа: такая картина была у 16 (50%) пациентов со стойким полным ответом и только у двоих пациентов (13,3%) в дальнейшем отмечен продолженный рост.

Различия по распределению значений критерия сТ после неоадьювантного лечения не достигли статистической достоверности в исследуемых группах. Кроме того, относительные различия отмечены только по частоте достижения сТ0, что во всех случаях совпадало с констатацией полного ответа по критериям RECIST. Мы сделали вывод об отсутствии дополнительного прогностического значения данного критерия. Снижение стадии сТ также не коррелировало со стойкостью ответа на лечение: оно отмечено у 23 (71,9%) пациентов со стойким полным ответом и у восьми пациентов (53,3%), у которых в дальнейшем отмечен повторный рост опухоли ($p=0,322$).

Мы оценили корреляцию исходного определяемой по данным МРТ степени фиброза в структуре опухоли со стойкостью полного ответа, а также эффект лечения по степени фиброза в структуре опухоли (Таблица 59).

Таблица 59 — Оценка степени фиброза в структуре опухоли в зависимости наличия стойкого полного ответа на лечение

Степень	Стойкий полный ответ N=32	Повторный рост опухоли N=15	р
mrTRG1	6 (18,8%)	1 (6,7%)	0,012
mrTRG2	25 (78,1%)	9 (60,0%)	
mrTRG3	1 (3,1%)	5 (33,3%)	

Как следует из таблицы 60, только у одного пациента с низкой степенью фиброза в структуре опухоли после ХЛТ в дальнейшем отмечен стойкий ответ на лечение и только у одного пациента со стопроцентным фиброзом опухоли по данным МРТ отмечен в дальнейшем повторный рост опухоли.

Таким образом, эндоскопическая картина зоны опухоли, данные оценки регрессии по критериям RECIST и данные оценки степени фиброза в структуре опухоли позволяли предположить наличие стойкого полного ответа на лечение. Значимость этих параметров, кроме RECIST, была подтверждена при многофакторном анализе (Таблица 60).

Таблица 60 — Многофакторный анализ параметров, отражающих достижение полного клинического ответа на ХЛТ

Параметр	ОР	95% ДИ	р
Эндоскопическая картина	1,234	0,004-0,187	<0,0001
RECIST	0,750	0,297-1,899	0,5440
mrTRG	0,170	0,032-0,896	0,0370

Однако по отдельности любое значение этих параметров не позволяло исключить риска повторного роста опухоли. Мы предложили прогностическую

модель, в рамках которой начисляли баллы за следующие положительные прогностические параметры:

- по одному баллу за наличие стопроцентного фиброза в структуре опухоли и полного клинического ответа по критериям RECIST — данные параметры крайне редко наблюдались у пациентов с повторным ростом опухоли в дальнейшем;
- один балл за сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и фиброза более 75% в структуре опухоли;
- один балл за сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и частичного или полного ответа на лечение.

Результаты лечения в зависимости от накопленной суммы баллов по предложенной шкале представлены в таблице 61.

Таблица 61 — Оценка вероятности достижения стойкого полного клинического ответа на лечение с использованием оригинальной шкалы

Сумма баллов	Стойкий полный ответ N=32	Повторный рост опухоли N=15	p
0	3 (9,4%)	9 (60,0%)	<0,0001
1	4 (12,5%)	5 (33,3%)	
2	9 (28,1%)	1 (6,7%)	
3	10 (31,3%)	0	
4	6 (18,8%)	0	

Как следует из таблицы 61, предложенная шкала позволила с более высокой точностью, чем любой из отдельно проанализированных параметров, предсказать развитие полного клинического ответа на лечение. Так, повторный рост опухоли не развился ни у одного пациента с суммой баллов три и более (в эту категорию попали 16 (50%) пациентов со стойким полным ответом на лечение) и только у одного пациента (6,7%) с суммой баллов два и более (в эту категорию уже попали 25 (78,1%) пациентов со стойким клиническим ответом). Предложенная шкала

может использоваться как дополнительный инструмент прогнозирования полного ответа на лечения.

4.5 Оценка точности предоперационного стадирования в группе хирургического лечения

Отбор пациентов для хирургического лечения без предоперационной ХЛТ при раке прямой кишки требует высокого качества предоперационной диагностики. Однако ни один из субъективно оцениваемых методов диагностики не может давать стопроцентно точного результата. Мы оценили корреляцию данных МРТ малого таза и послеоперационного морфологического исследования при стадировании по критерию сТ (Таблица 62).

Таблица 62 — Соотношение данных МРТ-стадирования по критерию сТ с данными послеоперационного патологоанатомического исследования

сТ	рТ		
	T1	T2	T3
T2	1 (2,4%)	40 (95,2%)	1 (5,6%)
T3a	0	1 (5,6%)	17 (95,2%)

Как следует из таблицы 62, полное совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов отмечено у 57 (95%) пациентов, стадия была завышена у одного пациента (1,7%), занижена — у двоих (3,3%).

Данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов может играть ключевое значение при выборе тактики предоперационного лечения, мы проанализировали эти данные в нашей хирургической группе. У восьми пациентов (13,3%) было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов при морфологическом исследовании, что отражает наличие дополнительных факторов риска при использовании только хирургического подхода в лечении рака прямой кишки.

4.6 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения

Вопрос о безопасности и эффективности хирургического лечения в случае повторного роста опухоли у пациентов, находящихся в программе «наблюдения и ожидания», является одним из основных, отражающих безопасность этого подхода. В нашей исследуемой группе повторный рост опухоли отмечен у 15 (31,9%) пациентов, из них девяти (60%) было выполнено радикальное хирургическое лечение, одному (6,7%) выполнено ТЭО как радикальная процедура в связи с наличием опухоли T1sm1, одному (6,7%) пациенту лечение ограничено ТЭО в связи с развитием синхронных нерезектабельных метастазов. Однако четыре пациента (26,7%) отказались от предложенного радикального лечения; у них операция была ограничена ТЭО не по решению врачебного консилиума, а в связи с отказом от операции с формированием постоянной колостомы. Несмотря на то, что ни у одного из них в дальнейшем не развился рецидив заболевания, при использовании тактики «наблюдения и ожидания» мы должны учитывать изменение психологического настроения пациента и более высокий риск отказа от операции даже в случае её необходимости.

Для анализа результатов радикального хирургического лечения остаётся лишь небольшая группа из девяти пациентов. Тем не менее, мы должны оценить тенденции вероятности развития послеоперационных осложнений в сравнении с группой только хирургического лечения.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 63.

Выбор хирургического доступа всегда был на усмотрение оперирующего хирурга. Тем не менее, у оперированных пациентов в исследуемой группе достоверно чаще выбирали открытый доступ. У всех пяти пациентов, оперированных с использованием лапаротомного доступа, ранее была выполнено ТЭО. Мы установили, что поводом для отказа от лапароскопической операции были послеоперационные изменения после ТЭО и риск вовлечения на этом фоне циркулярной границы резекции. В связи с этим хирурги отдавали предпочтение

открытому доступу. Это также послужило одной из причин отказа от использования ТЭО для верификации полного ответа на лечение. В остальном характер выполненных операций достоверно не различался между группами.

Таблица 63 — Сравнительная характеристика выполненных операций в исследуемых группах

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество пациентов	60	9	–
Хирургический доступ			
Открытый	1 (1,7%)	5 (55,6%)	<0,0001
Лапароскопический	59 (98,3%)	4 (44,4%)	
Операция			
Сфинктеросохраняющая	57 (95,0%)	7 (77,8%)	0,1240
Брюшно-промежностная экстирпация	3 (5,0%)	2 (22,2%)	
Превентивная стома			
Нет	5 (8,3%)	0	0,1270
Колостома	11 (18,3%)	0	
Илеостома	41 (68,3%)	7 (77,8%)	

В первую очередь нас интересовало наличие различий в частоте послеоперационных осложнений. Анализ представлен в таблице 64.

Таблица 64 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Степень (Clavien-Dindo)	Контрольная группа N=60	Исследуемая группа N=9	p
0	44 (73,3%)	6 (66,7%)	0,690
I	1 (1,7%)	0	0,007
II	11 (18,3%)	0	
IIIА	1 (1,7%)	3 (33,3%)	

Степень (Clavien-Dindo)	Контрольная группа N=60	Исследуемая группа N=9	p
IIIВ	2 (3,3%)	0	0,007
IVА	1 (1,7%)	0	

Осложнений, связанных с развитием полиорганной недостаточности (IVB степени) и послеоперационной летальности, не было. Общая частота развития осложнений достоверно не различалась между группами. Тем не менее, в исследуемой группе была выше частота тяжёлых осложнений (IIIА степени и выше): три (33,3%) по сравнению с четырьмя (6,7%), $p=0,004$. Рассмотрим структуру осложнений в сравниваемых группах более детально.

В исследуемой группе осложнения отмечены у троих пациентов (у всех связаны с развитием несостоятельности анастомоза под прикрытием илеостомы, потребовавшей повторного дренирования без общего наркоза). У одного из этих пациентов также отмечался длительный парез кишечника. Следует отметить высокую частоту развития несостоятельности межкишечного анастомоза в исследуемой группе: осложнение развилось у троих из семи (42,9%) пациентов, которым были выполнены сфинктеросохраняющие операции по сравнению с тремя из 57 (5,3%) в контрольной группе (ОР 8,14; 95%ДИ 2,01-32,84; $p=0,05$).

В контрольной группе отмечены следующие осложнения:

- I степени — эпизод лихорадки в послеоперационном периоде, купированный без лечения;

- II степени — раневая инфекция ($n=2$), атония мочевого пузыря ($n=3$), парез кишечника, требовавший консервативного лечения ($n=5$), парез кишечника в сочетании с атонией мочевого пузыря ($n=1$);

- IIIА степени — несостоятельность колоректального анастомоза, лечение без повторной операции ($n=1$);

- III степени — несостоятельность колоректального анастомоза, потребовавшая повторного хирургического лечения (n=1) и тонкокишечная непроходимость на фоне ущемления петли тонкой кишки в ушитой тазовой брюшине (n=1);

- IV степени — несостоятельность межкишечного анастомоза, потребовавшая повторной операции, пребывания пациента в ОРИТ, осложнившаяся развитием дыхательной недостаточности (n=1).

Резекцию в объёме R0 удалось выполнить всем пациентам в обеих исследуемых группах.

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

Медиана наблюдения составила 45 месяцев (от 6,6 до 110,8 месяцев: 40,4 месяца в исследуемой группе и 49,3 месяца в контрольной группе). За это время в исследуемой группе у двоих пациентов (4,3%) развились метастазы (у одного — по брюшине, у второго — в печени). Первый пациент умер от диссеминации опухолевого процесса, при этом у него сохранялся стойкий местный полный ответ на лечение. Вторым пациентом умер — в процессе второй линии химиотерапии, при этом диссеминация опухолевого процесса у него совпала с повторным ростом опухоли. Была выполнена ТЭО, после проведения которой местного рецидива не наблюдалось. Местных рецидивов (в том числе после ТЭО у пациентов, отказавшихся от радикального хирургического лечения по поводу повторного роста опухоли) не отмечено.

В контрольной группе метастазы развились у четырёх (6,7%) пациентов, рецидивы — у двоих (3,3%) (у одного из них синхронно с метастазами).

Частота прогрессирования опухолевого процесса достоверно не различалась между группами: 2(4,3%) и 5 (8,3%), $p=0,46$. Также достоверно не отличалась частота развития метастазов: 2 (4,3%) и 4 (6,7%), $p=0,69$. Не различалась частота рецидивов: 0 и 2 (3,3%), $p=0,5$.

Мы проанализировали число пациентов, которым не потребовалось формирование колостомы в исследуемой и контрольной группе в течение всего периода наблюдения: 45 (95,7%) пациентов в группе «наблюдения и ожидания» и 57 (95%) в группе хирургического лечения. Результаты достоверно не различались ($p=0,615$). Более подробно результаты по частоте сохранения сфинктерного аппарата представлены на рисунке 57.

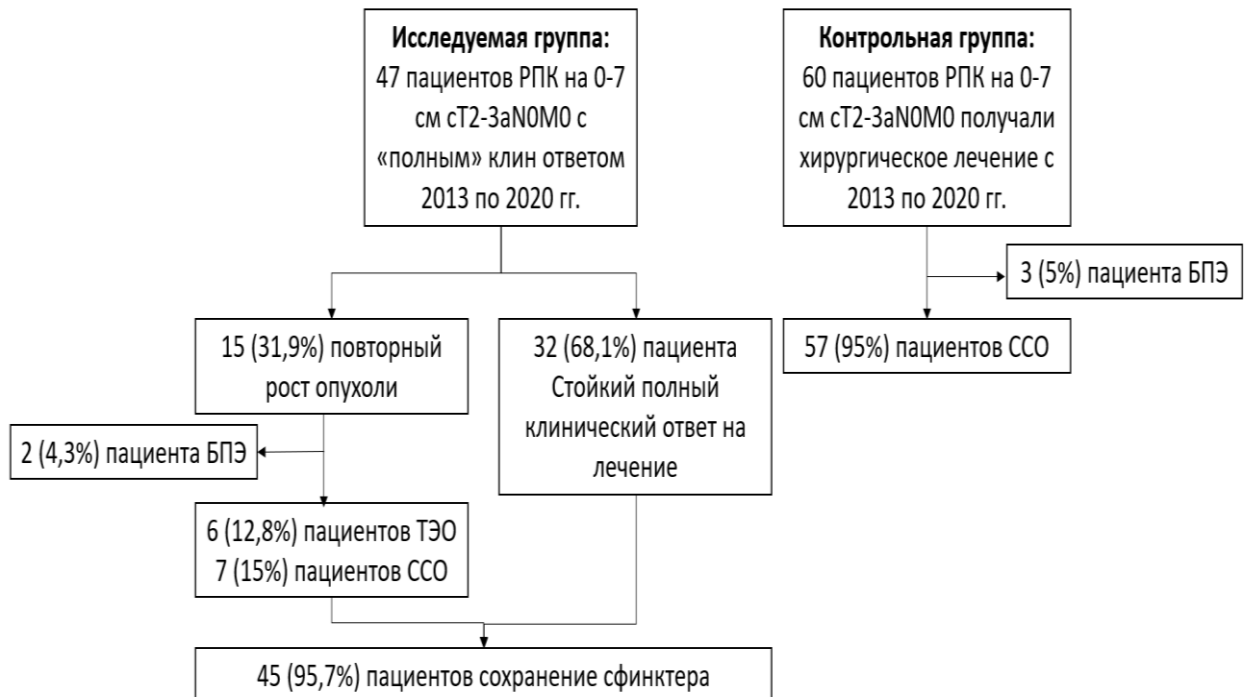


Рисунок 57 — Частота сохранения сфинктерного аппарата в исследуемых группах (БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; РПК – рак прямой кишки; ССО – сфинктеросохраняющие операции)

Как следует из представленных на рисунке 57 данных, использование тактики «наблюдения и ожидания» позволило выполнить органо- или сфинктеросохраняющее лечение у подавляющего большинства пациентов, в том числе у 13 из 15 (86,7%) пациентов с повторным ростом опухоли. Прямое сравнение по частоте проведения лечения с сохранением сфинктерного аппарата будет некорректно, т.к. группы достоверно различались по частоте локализации опухоли в нижеамулярном отделе прямой кишки (30 (63,8%) в группе

«наблюдения и ожидания» и семи (11,7%) в группе хирургического лечения, $p < 0,0001$). Учитывая невозможность набора более сопоставимой контрольной группы без нарушения этики проведения исследований (только хирургическое лечение недопустимо у большинства пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе), мы можем только предполагать, что при равных условиях преимуществе по частоте сохранения сфинктерного аппарата должно было быть в группе «наблюдения и ожидания». Следует, однако, отметить, что вероятность достижения хороших функциональных результатов у семи пациентов (15%) в исследуемой группе, которым были выполнены сфинктеросохраняющие операции после ХЛТ ниже, чем у 57 (95%) пациентов, прошедших хирургическое лечение на первом этапе в контрольной группе.

Если учитывать 23 пациента, которые были исключены из исследуемой группы по причине отсутствия полного клинического ответа на ХЛТ и проведения хирургического лечения (Рисунок 4), то результаты по частоте сохранения сфинктерного аппарата также останутся сопоставимыми. Из 23 пациентов, которым после ХЛТ было проведено хирургическое лечение, девяти (39,1%) была выполнена экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (следует учитывать, что именно низкая локализация и тесная связь с леваторами исходно были показаниями для проведения ХЛТ в этой группе).

Таким образом, среди 70 пациентов, получивших ХЛТ по поводу раннего рака дистальных отделов прямой кишки 38 (54,2%) было проведено органосохраняющее лечение и ещё 21 (30%) – сфинктеросохраняющее лечение (14 сразу после ХЛТ и семь с локальным прогрессированием после включения в программу «наблюдения и ожидания»). Операции с формированием постоянной колостомы были необходимы 11 (15,7%) пациентам. При сравнении с контрольной группой (11(15,7%) и 3(5%)) различия были недостоверны ($p=0,09$) даже без учёта того, что в контрольной группе у 53 (88,3%) пациентов опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки.

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 89,2%, в контрольной группе — 95,7% ($p=0,778$) (Рисунок 58).

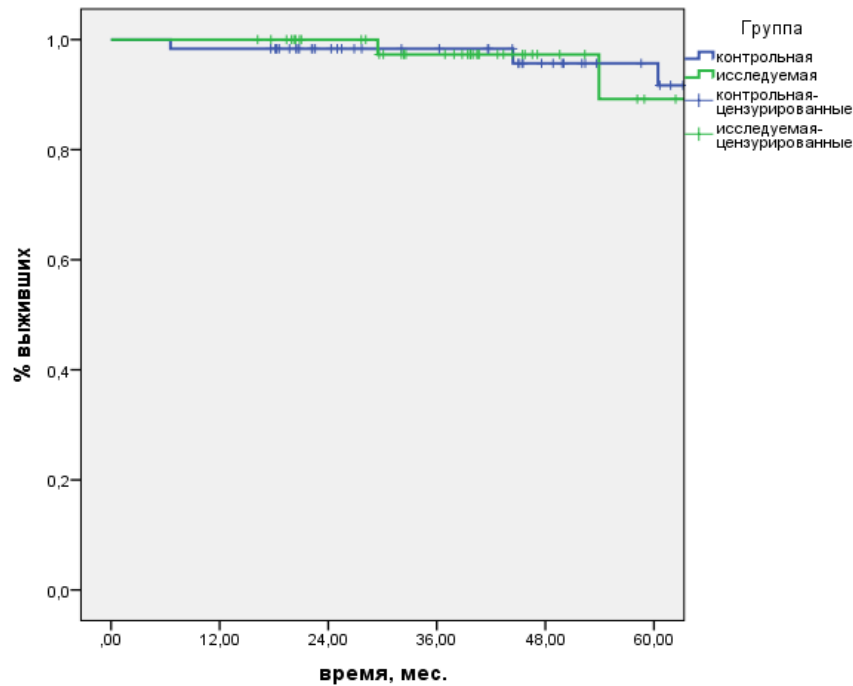


Рисунок 58 — ОВ в группе «наблюдения и ожидания» и хирургического лечения

Как следует из рисунка 58, ОВ не различалась у пациентов, которым было выполнено только хирургическое лечение и у тех, кого лечили по протоколу «наблюдения и ожидания». График БРВ представлен на рисунке 59.

Пятилетняя БРВ в исследуемой группе составила 85,2%, в контрольной группе — 85,2% ($p=0,632$).

Исследуемые группы достоверно различались по критериям протяжённости опухоли ($p=0,045$) и наличия лимфоваскулярной инвазии ($p=0,005$). Мы проанализировали отдалённые результаты лечения с учётом этих критериев, для оценки возможности их влияния на итоговые результаты.

График ОВ в зависимости от протяжённости опухоли представлен на рисунке 60.

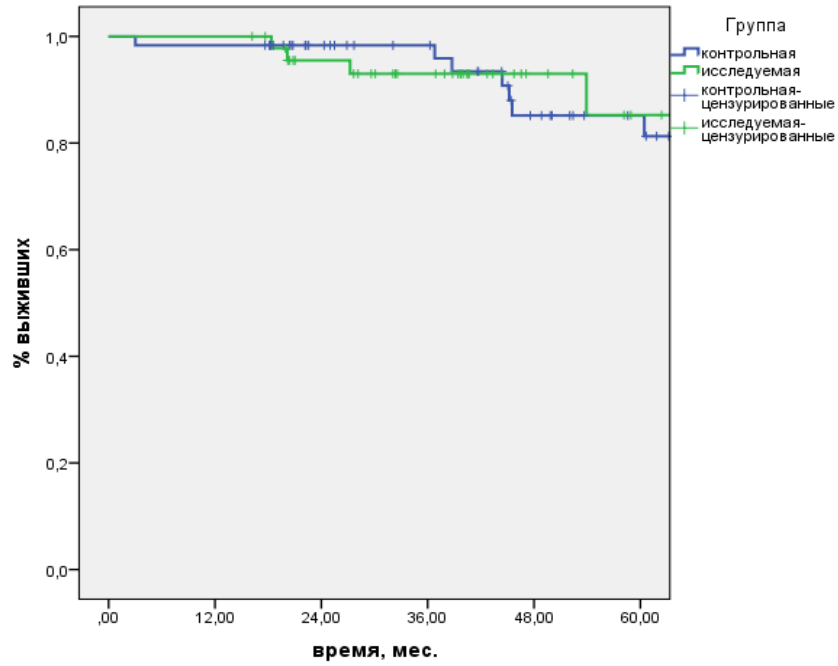


Рисунок 59 — БРВ в группе «наблюдения и ожидания» и хирургического лечения

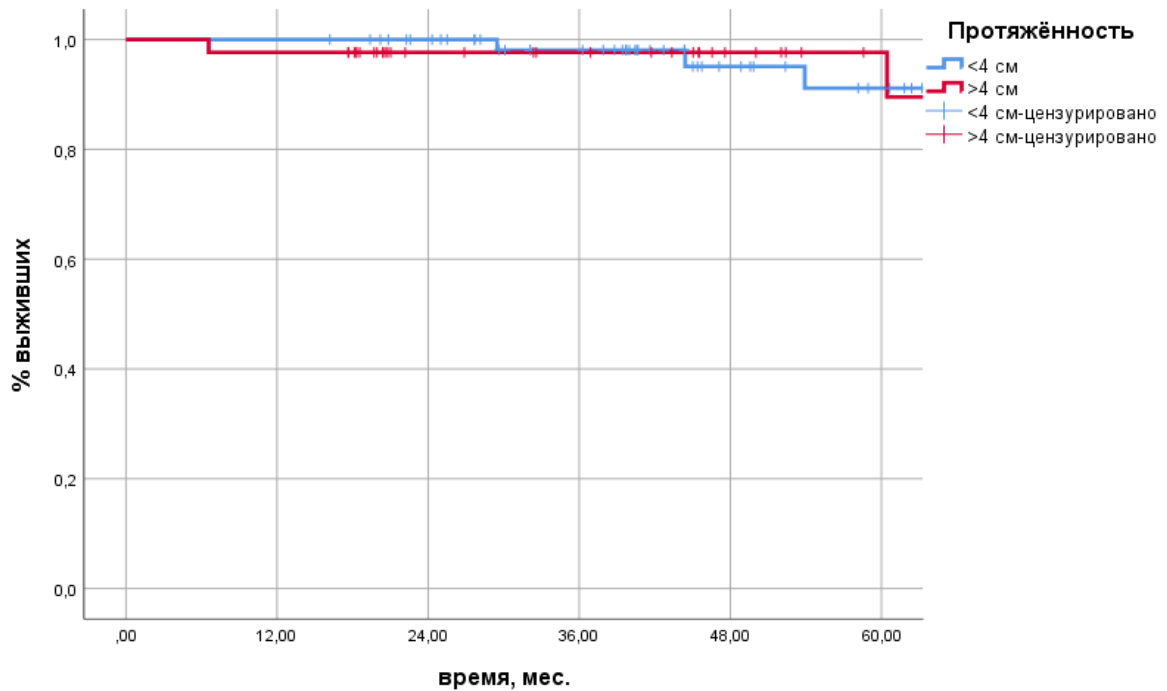


Рисунок 60 — ОВ в зависимости от протяжённости опухоли

Пятилетняя ОВ пациентов с протяжённостью опухоли менее 4 см составила 91,1%, с протяжённостью опухоли более 4 см – 89,5% ($p=0,896$).

График БРВ в зависимости от протяжённости опухоли представлен на рисунке 61.

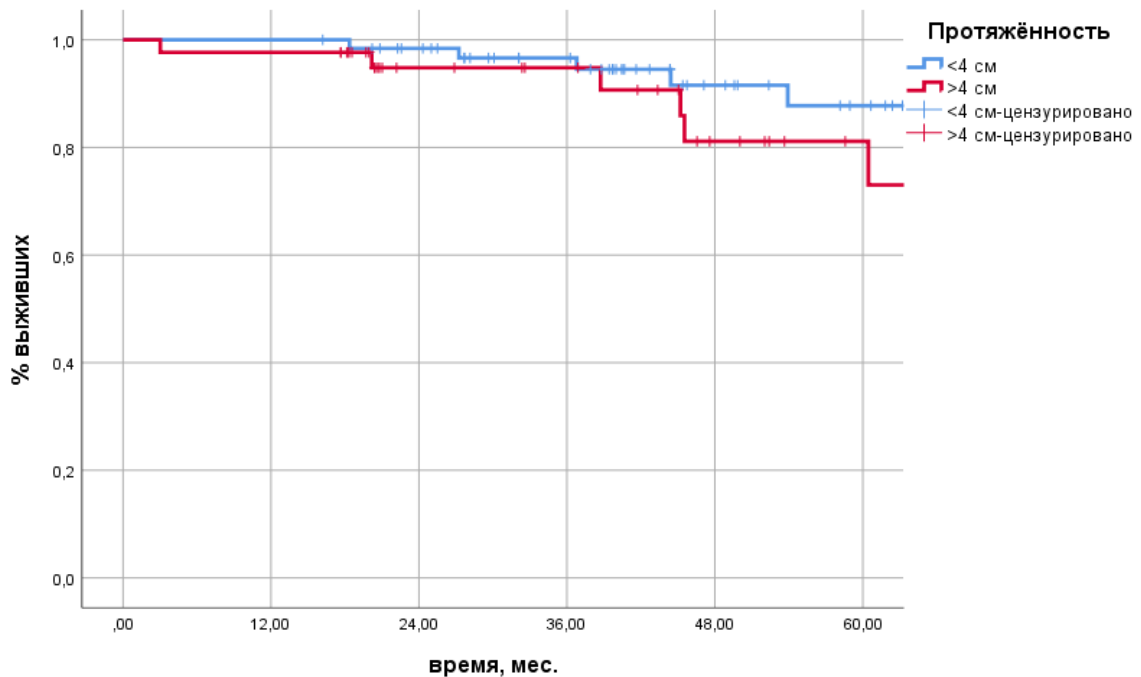


Рисунок 61 — БРВ в зависимости от протяжённости опухоли

Пятилетняя БРВ пациентов с протяжённостью опухоли менее 4 см составила 87,8%, с протяжённостью опухоли более 4 см – 73% ($p=0,187$).

Таким образом, протяжённость опухоли достоверно не влияла ни на ОВ, ни на БРВ в исследуемой когорте пациентов.

График ОВ в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии представлен на рисунке 62.

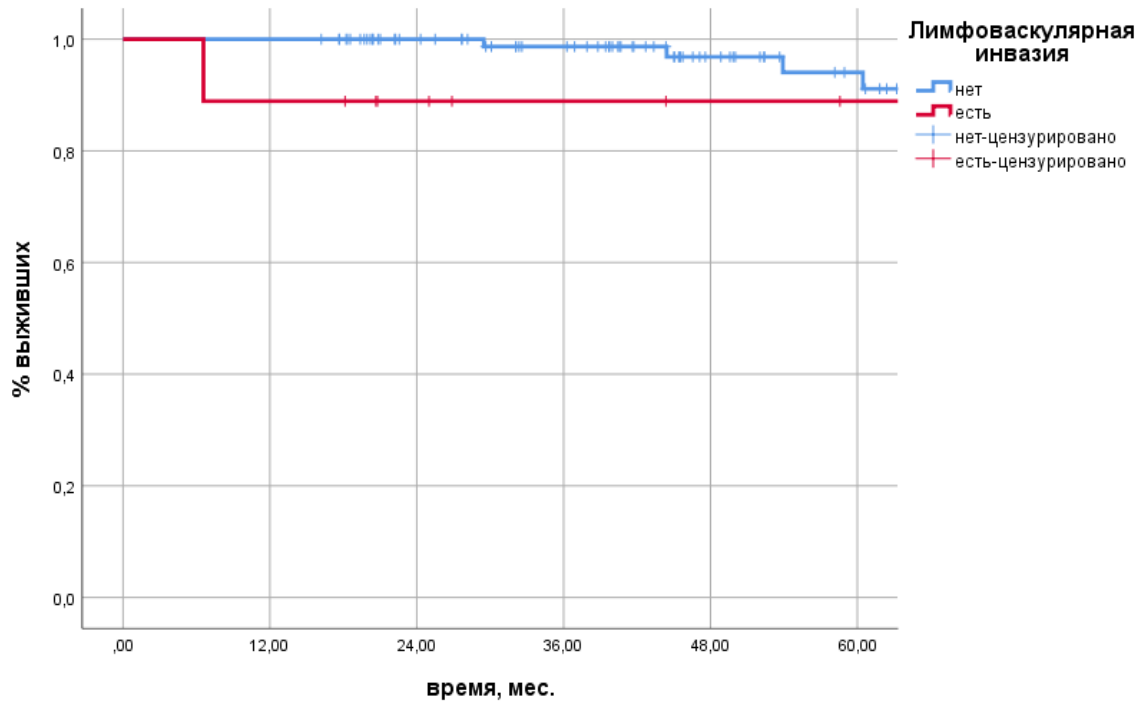


Рисунок 62 — ОВ в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии

Пятилетняя ОВ пациентов с отсутствием лимфоваскулярной инвазии составила 94,1%, с наличием лимфоваскулярной инвазии – 88,9% ($p=0,114$).

График БРВ в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии представлен на рисунке 63.

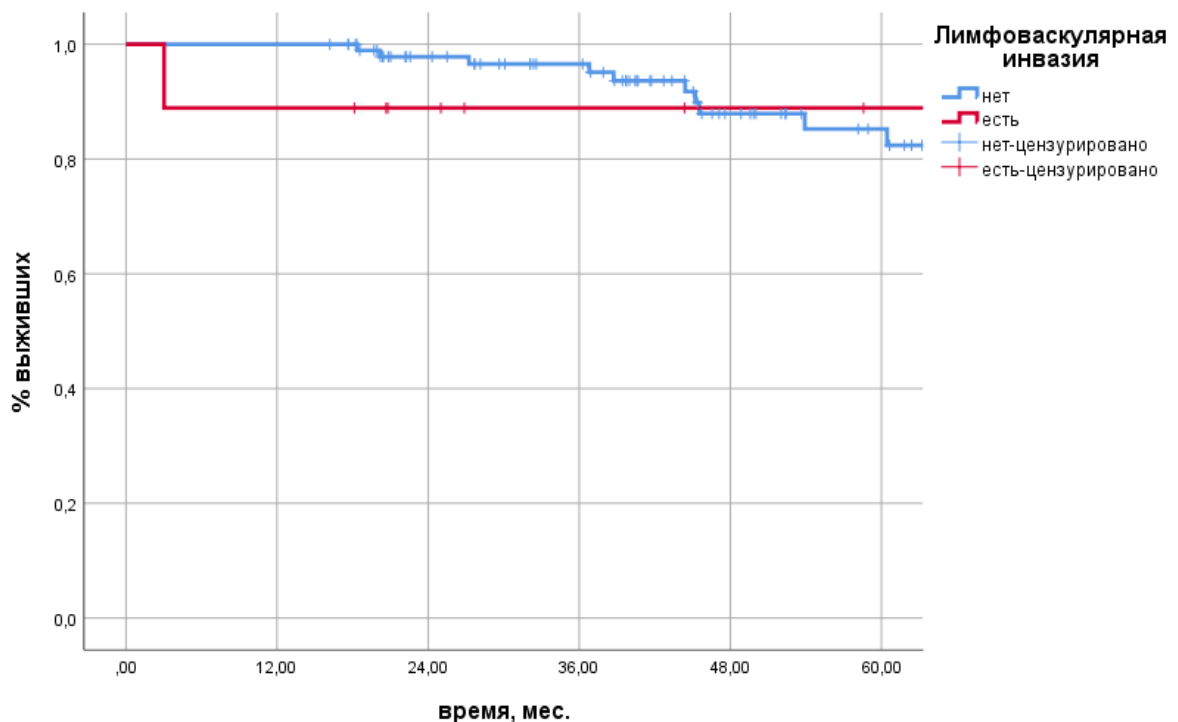


Рисунок 63 — БРВ в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии

Пятилетняя БРВ пациентов с отсутствием лимфоваскулярной инвазии составила 85,2%, с наличием лимфоваскулярной инвазии – 88,9% ($p=0,547$).

Таким образом, отмеченные различия между исследуемым группами по протяжённости опухоли и наличию лимфоваскулярной инвазии не повлияли на отдалённые результаты лечения.

Мы также сравнили отдалённые результаты лечения пациентов, у которых был стойкий полный клинический ответ на лечение и у которых отмечался повторный рост опухоли. График ОВ представлен на рисунке 64.

В каждой из групп произошло только по одному контрольному событию, пятилетняя ОВ составила 75 и 95,8% в исследуемой и контрольной группах соответственно, различия не были статистически достоверны ($p=0,638$). Также мы проанализировали БРВ в этих группах (Рисунок 65).

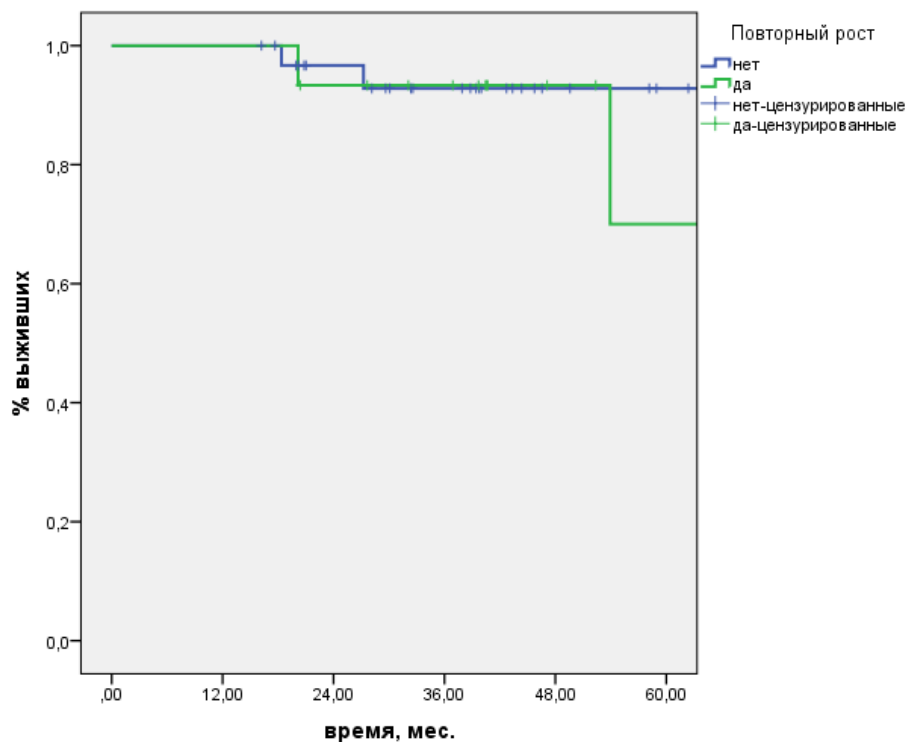


Рисунок 64 — ОВ в зависимости от развития повторного роста опухоли

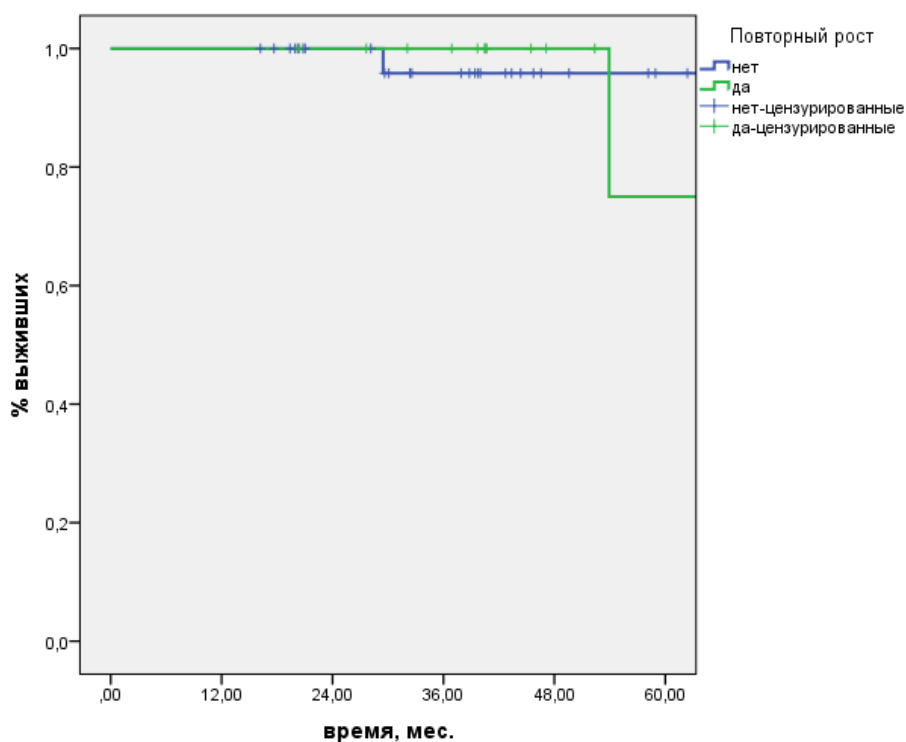


Рисунок 65 — БРВ в зависимости от развития повторного роста опухоли

Пятилетняя БРВ также достоверно не различалась у пациентов со стойким полным клиническим ответом и продолженным ростом опухоли: 70 и 92,8% ($p=0,498$). Следует отметить малое количество контрольных событий и общие хорошие результаты лечения в исследуемой группе. На большем клиническом материале тенденция к худшим результатам лечения при развитии повторного роста опухоли могла бы стать статистически достоверной.

Мы также сравнили результаты лечения в группе с повторным ростом опухоли с группой хирургического лечения. График ОВ представлен на рисунке 66.

Как следует из рисунка 53, развитие повторного роста опухоли не ухудшало показатели ОВ по сравнению с группой исходно хирургического лечения. Пятилетняя ОВ составила 75 и 95,7% соответственно ($p=0,584$). В этих же группах был проведён анализ БРВ (Рисунок 67).

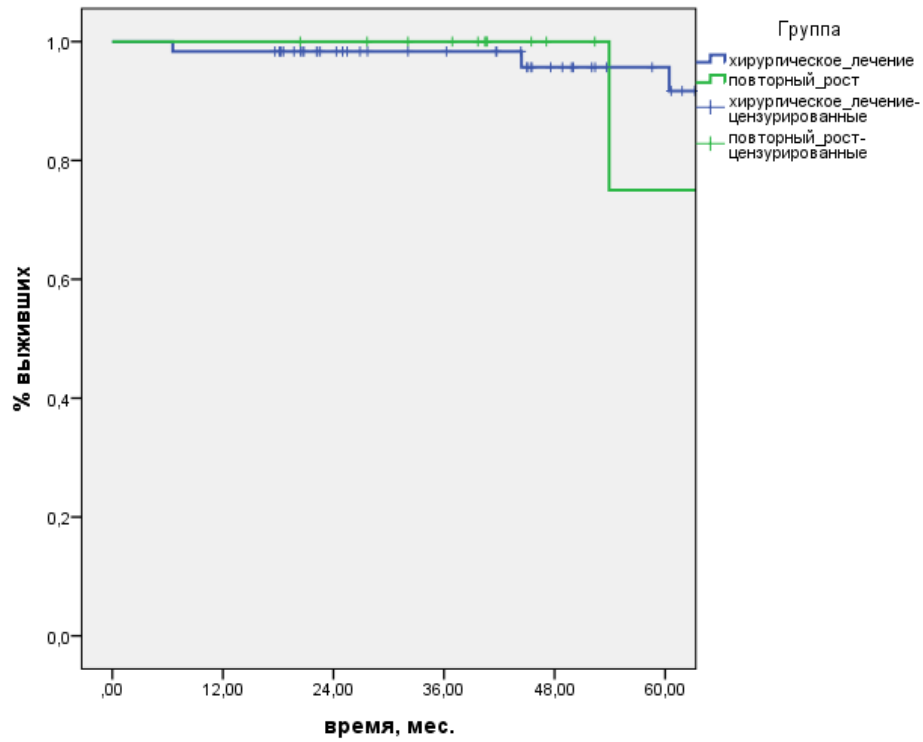


Рисунок 66 — ОВ в группах повторного роста опухоли и хирургического лечения

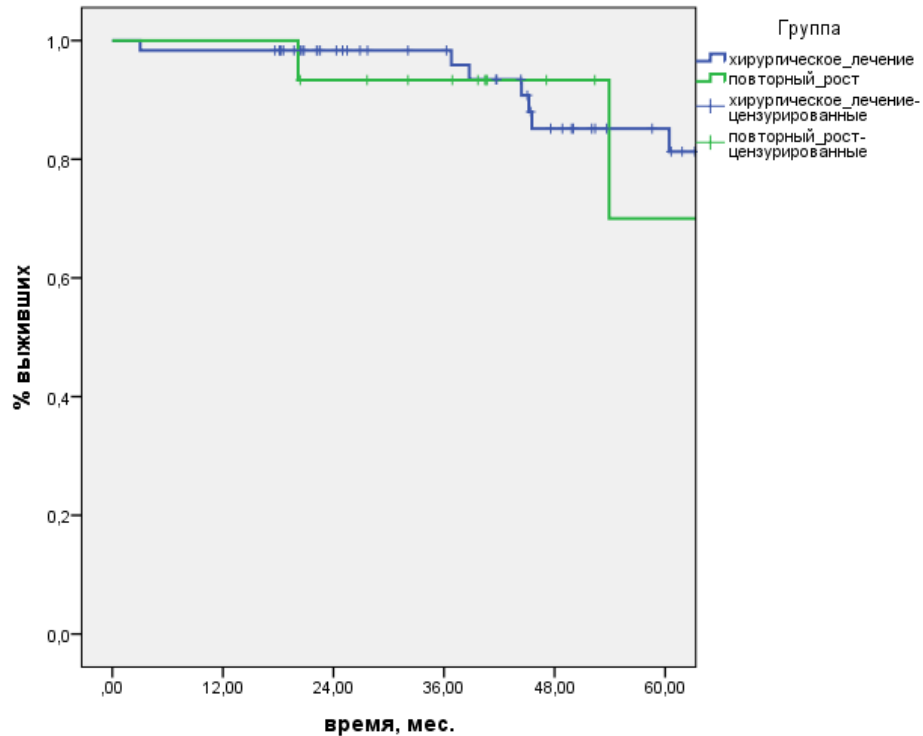


Рисунок 67 — БРВ в группах повторного роста опухоли и хирургического лечения

Пятилетняя БРВ составила 70% и 85,2% в группе повторного роста и хирургического лечения соответственно ($p=0,71$).

Таким образом, отдалённые результаты лечения были схожи при исходно хирургическом лечении и при выполнении операций по поводу продолженного роста в рамках программы «наблюдения и ожидания». Эти результаты были получены даже с учётом того, что четыре пациента согласились только на органосохраняющую операцию в объёме ТЭО вместо предложенной ТМЭ.

4.8 Функциональные результаты лечения

Мы использовали шкалу Wexner для оценки степени анальной инконтиненции. Оценку проводили после завершения лечения, не ранее чем через шесть месяцев после завершения ХЛТ или ТЭО в группе «наблюдения и ожидания» и не ранее чем через шесть месяцев после закрытия прерентивной кишечной стомы или радикальной операции без формирования прерентивной стомы в группе хирургического лечения. Мы оценили медианы суммы баллов по шкале Wexner для трёх групп: группа наблюдения и ожидания со стойким полным клиническим ответом или хирургическим лечением в объёме ТЭО, группа наблюдения и ожидания с повторным ростом опухоли и последующим проведением радикальной операции, группа хирургического лечения. Пациенты, которым были выполнены операции в объёме экстирпации прямой кишки (пять человек) были исключены из анализа.

Результаты составили один (от 0 до 6 баллов) в группе «наблюдения и ожидания» со стойким ответом на лечение, 11 (от 8 до 16 баллов) в группе «наблюдения и ожидания» после радикального хирургического лечения, пять (от 3 до 16 баллов) в группе хирургического лечения. Различия были достоверны между всеми группами: в группе «наблюдения и ожидания» между пациентами со стойким клиническим ответом и тем, кому выполнили операцию ($p<0,0001$); между группами только хирургического лечения и хирургического лечения после «наблюдения и ожидания» ($p=0,0010$), группами «наблюдения и ожидания со стойким клиническим ответом и хирургического лечения» ($p<0,0001$).

Также мы проанализировали функциональные результаты в группе «наблюдения и ожидания» в зависимости от выполнения ТЭО: сумма баллов по шкале Wexner составила 1 (от 0 до 6 баллов) и 1 (от 0 до 3 баллов), соответственно ($p=0,653$).

Таким образом, наилучшие функциональные результаты были у пациентов в группе «наблюдения и ожидания», которым не потребовалось выполнения радикальной операции, наихудшие — у пациентов с повторным ростом в группе «наблюдения и ожидания», которым потребовалось радикальное хирургическое лечение. Выполнение ТЭО не влияло на функциональные результаты лечения.

4.9 Анализ экономической эффективности использования протокола «наблюдения и ожидания»

Из проведённого анализ можно заключить, что использование тактики «наблюдения и ожидания» в отобранной группе больных раком прямой кишки «промежуточного прогноза» представляет перспективную альтернативу чисто хирургическому лечению. Это может быть единственным шансом пациента сохранить образ тела и избежать инвалидности. Однако мы должны также учитывать и стоимость подобного лечения, чтобы корректно оценить все риски и преимущества.

В группе хирургического лечения затраты составили:

- 288 855 рублей 00 копеек — тариф КСГ на проведение радикального хирургического лечения по поводу рака прямой кишки;
- 165 915 рублей 00 копеек — тариф КСГ на закрытие превентивной коло- или илеостомы. В нашей группе пациентов превентивные стомы были сформированы 86,7% пациентов: $165\,915,00 \times 0,867 = 143\,848$ рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);
- 48 649 рублей 00 копеек — тариф КСГ на проведение химиотерапии по схеме CAPOX в условиях дневного стационара. За счёт неточностей дооперационной диагностики в нашей группе данное лечение потребовалось

13,3% пациентов, всего 8 курсов: $48\,649,00 \times 8 \times 0,133 = 51\,763$ рубля 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента).

Таким образом, общая стоимость лечения в хирургической группе составила: $288\,855,00 + 143\,848,00 + 51\,763,00 = 484\,466$ рублей 00 копеек.

Мы не учитывали стоимость лечения осложнений (учитывая, что этот показатель может значительно варьировать в разных клиниках), стоимость лечения случаев прогрессирования (по данным нашего анализа, риск прогрессирования одинаков в исследуемых группах), стоимость послеоперационного мониторинга (также значительно варьирует в клиниках, необходим в обеих исследуемых группах, в дальнейшем мы будем учитывать только стоимость дополнительных по отношению к прописанным в клинических рекомендациях обследований в группе «наблюдения и ожидания»).

В группе «наблюдения и ожидания» затраты составили:

- 237 720 рублей 00 копеек тариф КСГ на проведение курса ХЛТ;
- 288 855 рублей 00 копеек — тариф КСГ на проведение радикального хирургического лечения по поводу рака прямой кишки. (Мы провели расчёт исходя исходя из наиболее безопасного для пациентов сценария — проведение радикального хирургического лечения всем пациентам с повторным ростом опухоли. Выполнение ТЭО в нашей исследуемой группе следует рассматривать как индивидуальное решение в рамках разработки инновационной методики лечения и, несмотря на успех данного подхода в отдельных наших наблюдениях, мы пока не можем рекомендовать его для широкой практики. Таким образом, радикальное хирургическое лечение может понадобиться 31,9% пациентов (по данным анализа в нашем исследовании): $288\,855,00 \times 0,319 = 92\,145$ рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента));

- 165 915 рублей 00 копеек — тариф КСГ на закрытие превентивной коло-или илеостомы. Превентивная стома была сформирована 7 (14,9%) пациентам в нашей исследуемой группе: $165\,915,00 \times 0,149 = 24\,721$ рубль 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);

– 48 649 рублей 00 копеек — тариф КСТ на проведение химиотерапии по схеме CAPOX в условиях дневного стационара. Адьювантная химиотерапия после радикального хирургического лечения в исследуемой группе была проведена 3 (6,4%) пациентам: $48\,649,00 \times 8 \times 0,064 = 24\,908$ рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);

– 5 500 рублей 00 копеек — тариф ОМС на выполнение МРТ малого таза. Данный вид диагностики значительно чаще требуется для мониторинга эффективности лечения в исследуемой группе по сравнению с контрольной, мы заложили дополнительно стоимость 10 x МРТ малого таза — 55 000 рублей 00 копеек;

– 5850 рублей 00 копеек — тариф ОМС на выполнение толстокишечной эндоскопии. Также значительно чаще используется для мониторинга в исследуемой группе. Заложена стоимость 10 процедур — 58 500 рублей 00 копеек.

Таким образом, стоимость лечения в группе «наблюдения и ожидания» составила: $237\,720,00 + 92\,145,00 + 24\,721,00 + 24\,908,00 + 55\,000,00 + 58\,500 = 492\,994$ рубля 00 копеек.

Таким образом, стоимость лечения в обеих группах была сопоставимой (в исследуемой группе - дороже на 8 528 рублей 00 копеек).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

5.1 Терминология

Приступая к обсуждению полученных результатов, мы сочли нужным в первую очередь остановиться на применении некоторых терминов, использованных в данной работе, т.к. они являются сравнительно новыми для российской медицины и до сих пор не были стандартизованы.

В иностранной литературе принят термин «watch and wait», который отражает использование стратегии лечения рака прямой кишки без этапа радикального хирургического лечения. «Watch and wait» подразумевает проведение пациенту ХЛТ, не исключает проведение индукционной и консолидирующей ХТ и, самое главное — наличие стандартизированной программы регулярных контрольных обследований пациента. Мы были первыми и, на момент публикации работы, остаёмся единственными представителями России в консорциуме международной базы данных IWWD. Из-за сравнительно небольшого опыта применения данной стратегии в нашей стране отсутствует общепринятый перевод термина, обозначающего данную стратегию лечения. В опубликованных работах авторы либо не переводят иностранный термин [12], что нельзя считать полностью корректным с лингвистической точки зрения, либо предлагают термин «активное динамическое наблюдение» [1, 21], что уводит нас достаточно далеко от оригинальной структуры названия. В тексте диссертационной работы мы использовали термин, максимально приближенный к оригинальному — тактика «наблюдения и ожидания». Мы предлагаем данную формулировку из-за наличия прямой аудиовизуальной ассоциации с оригинальным текстом, что позволит избежать потенциальной путаницы при интерпретации результатов.

Более сложным для перевода термином является «regrowth», который отражает продолжение роста рака прямой кишки после исходной регрессии на фоне ХЛТ. В Российской терминологии распространены два термина, потенциально применимые в данной ситуации — «рецидив» и «продолженный

рост» опухоли. Тем не менее, использование каждого из них может привести к двойному толкованию результатов. Так, рецидивом принято называть возврат заболевания в локорегионарной зоне после проведённого радикального лечения. При этом рецидив может возникать в любом месте в пределах зоны локорегионарного метастазирования, вне зависимости от исходного наличия там опухолевого узла, в то время как «regrowth» — обозначает только рост исходно определявшихся очагов заболевания. Рецидив подразумевает исходное проведение радикального метода лечения. До сих пор отсутствует консенсус, можно ли считать тактику «наблюдения и ожидания» исходно радикальной, т.к. полный клинический ответ на лечение — случайное событие, в отношении которого до сих пор не выработано достаточно точных прогностических факторов. Использование термина «продолженный рост» также нельзя считать корректным, т.к. он подразумевает возврат заболевания в течение 6 месяцев после радикального лечения. «Regrowth» может произойти в любой период наблюдения, вопрос радикализма лечения обсуждался выше. В связи с этим в тексте диссертации мы предложили термин «повторный рост» опухоли, ранее не использовавшийся в отечественной литературе и наиболее полно, с нашей точки зрения, отражающий смысл первоисточника.

5.2 Оценка регрессии опухоли с использованием МРТ малого таза

МРТ малого таза стало основным методом оценки распространённости рака прямой кишки как до, так и после лечения [8]. Все современные стратегии лечения в значительной степени основываются на возможности стратификации пациентов по различным МРТ-параметрам в определённые прогностические подгруппы [25]. При этом интерпретация данных МРТ после проведённого лечения представляет наибольшую сложность [9].

В нашей работе мы изучили все доступные параметры, которые могут отражать ответ опухоли на лечение.

Данные о корреляции МРТ-данных о регрессии опухоли с отдалёнными результатами лечения в нашей работе схожи с полученными другими авторами.

Так, в нашем исследовании mrTRG достоверно коррелировало с пятилетней БРВ: 79,1% при mrTRG1-2 и 65,1-70,9% при mrTRG4-5 (65,1-70,9%) ($p=0,002$). Достоверная корреляция с трёхлетней БРВ также была выявлена в работе Patel U. с соавт. на основании анализа данных исследования GEMCAD-0801 (88% и 50%, $p=0,001$), при этом различия были более выражены. В том же исследовании не было обнаружено связи ответа на лечения по критериям RECIST с трёхлетней БРВ (75% и 66,7%; $p=0,79$). Тем не менее, тенденция была к более высоким результатам в группе mrTRG [117]. В нашей работе различия в пятилетней БРВ в зависимости от ответа на лечение по критериям RECIST также не были достоверными, хотя тенденция к различиям и была сильнее (76,5% и 50%, $p=0,063$).

Данные о корреляции ответа опухоли на лечение с показателями ОБ и БРВ имеют более научный, нежели практический интерес, т.к. после операции у нас уже появляется информация об истинном, морфологическом ответе на лечение. Значительно более важным для клинициста является понимание, насколько достоверно он может судить о наличии или, наоборот, отсутствии эффекта лечения при анализе данных МРТ. Данные нашей работы говорят об отсутствии одного наиболее информативного критерия ответа на лечение и о необходимости комплексного анализа полученных данных. Так, о наличии ответа на лечение наиболее достоверно можно было судить по критериям mrTRG (положительное предиктивное значение 60,3%), хотя и этот показатель следует признать весьма низким. Критерии RECIST никак не позволяют судить о наличии регрессии опухоли — положительное предиктивное значение составило всего 36,2%. Зато об отсутствии ответа на лечение мы можем с наибольшей уверенностью сказать как на основании данных RECIST, так и mrTRG — отрицательное предиктивное значение 88,2 и 88,7% соответственно. Характерная особенность данных МРТ, полученных в нашем исследовании — тенденция к гипердиагностике распространённости опухолевого процесса — подтверждалась также и в отношении снижения стадии по критерию T (гипердиагностика cT у 27,2%

пациентов), снижения стадии по критерию cN (гипердиагностика у 13,1% пациентов). Полученные нами данные коррелируют с опубликованными в литературе: так, в исследовании Sclafani F. с соавт., чувствительность и специфичность МРТ малого таза в определении полного морфологического ответа на лечение составили 74,4 и 62,8% соответственно. В нашей работе аналогичные показатели составили 87,6 и 62,9% [129]. В отдельных небольших работах авторам удавалось добиться более высоких результатов. Так, Rengo M. с соавт. на основании анализа данных 65 пациентов сообщили о возможности достижения чувствительности 78,3%, специфичности 97,6%, положительного предиктивного значения 94,7% и отрицательного предиктивного значения 89,1% в отношении полного ответа рака прямой кишки на ХЛТ [123]. Тем не менее, подобные результаты пока не удавалось получить в более крупных работах [131], что, вероятно, отражает высокую роль субъективного фактора специалиста, которая до сих пор не поддается стандартизации. С клинической точки зрения гипердиагностика несёт значительно меньше рисков, чем гиподиагностика, что отражается в достигнутых нами высоких отдалённых результатах лечения. Тем не менее, вопрос достоверного определения регрессии опухоли на фоне неоадьювантного лечения остаётся до конца не решённым и требует дальнейшего изучения.

Перспективы развития диагностики связаны не только с совершенствованием методики получения изображений МРТ, но и с сочетанием данных МРТ и новых прогностических маркеров, таких как циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Так, Kahakoo S. с соавт. удалось доказать достоверную связь определяемой в крови циркулирующей опухолевой ДНК и степенью фиброза в структуре опухоли после ХЛТ (mrTRG) [91].

На необходимость сочетания данных МРТ и видеоректоскопии при оценке полного ответа на лечения уже указывали другие авторы, однако единой методики и шкалы оценки так и не было разработано [75, 108].

Мы предложили метод оценки ответа на лечение, основанный на комбинации стандартизованных критериев: van der Sande, RECIST и mrTRG и достигли 93,3% точности в прогнозировании полного клинического ответа на лечение, что значительно превышало информативность каждого из этих методов по отдельности. Особенное значение мы придаём отсутствию субъективных факторов в предлагаемой нами шкале. Это ни в коем случае не означает возможность отказаться от проведения пальцевого ректального исследования, но даёт клиницистам и членам онкологического консилиума возможность использования более стандартизованных объективных показателей в дополнение к данным клинического осмотра. При условии валидации данных критериев мы сможем завершить многолетнюю дискуссию о необходимости наличия в клинике «пальца А.Набр-Гама'ы» для безопасного внедрения методики наблюдения и ожидания [105].

5.3 Использование НАХТ вместо ЛТ в качестве предоперационного лечения рака прямой кишки

О потенциальных преимуществах отказа от рутинного проведения предоперационной ЛТ при раке прямой кишки мы писали ещё во вступлении к данной работе. Несмотря на привлекательность данного подхода, количество исследований и публикаций, посвящённых данному вопросу в мировой литературе, до сих пор ограничено [34]. В первую очередь это связано с неизвестными рисками, связанными с радикальным изменением плана лечения. Так, в систематическом обзоре 2020 года не было найдено даже трёх исследований с одинаковыми режимами НАХТ [34].

Вы выбрали режим CAPOX как технически наиболее простой и воспроизводимый, так как для нас была важна возможность экстраполяции наших результатов на широкую клиническую практику. Мы не рассматривали добавление к схеме лечения иринотекана и таргетных препаратов, т.к. они не показали эффективность в качестве адъювантной терапии и неэффективны в отношении микрометастазов [27, 28]. Учитывая исходную резектабельность рака

прямой кишки у всех наших пациентов, такой метод усиления плана лечения мог бы только повысить частоту токсических реакций. Мы остановились на продолжительности адьювантной химиотерапии: три месяца, основываясь на данных об оптимальности данного объёма лечения для большинства больных колоректальным раком [84]. При сокращении продолжительности данного лечения мы бы с меньшей вероятностью могли добиться объективного ответа на момент операции.

Несмотря на то, что достижение регрессии опухоли не является основной целью при исходно резектабельном раке прямой кишки, данный показатель косвенно отражает эффективность лечения и может служить в роли прогностического фактора. Мы продемонстрировали, что, с точки зрения достижения лечебного патоморфоза, проведение НАХТ равноэффективно стандартному лечению с использованием предоперационной ЛТ 5x5 Гр ($p=0,24$). Частота достижения полного морфологического ответа на лечение в нашем исследовании составила 9,1% в группе НАХТ, что является средним показателем среди опубликованных работ [34]. В наиболее близких по дизайну исследованиях [88, 144] аналогичный показатель составлял 10,3-12,2%, но при этом отмечалась и значительно более высокая частота осложнений третьей степени и выше: 15,0-31,0% по сравнению с 6,2% в нашей работе. Сложно интерпретировать столь выраженные различия в токсичности при использовании стандартизированной схемы химиотерапии. В данной ситуации следует ориентироваться на данные нашей работы как более доказательные и со значительно большей исследуемой группой. Следует признать, что достижимые при использовании только НАХТ показатели лечебного патоморфоза ниже, чем таковые после ХЛТ (11,4-21,8% в различных исследованиях) [35, 39, 65, 100, 137]. Тем не менее, данный показатель является суррогатным в отношении эффективности противоопухолевого лечения.

Наиболее значимым результатом, продемонстрированным в нашей работе, было повышение БРВ при использовании НАХТ: пятилетняя БРВ составила 82,4% и 70,3% в группах НАХТ и ЛТ 5x5 Гр соответственно, трёхлетняя БРВ

87,6% и 80,5% соответственно. Результаты схожи с полученными другими авторами: трёхлетняя БРВ составляла 84,7% при использовании НАХТ в исследовании Cienfuegos J.A. с соавт. Опубликованные данные по трёхлетней БРВ после ХЛТ несколько ниже полученных нами: от 70,7% до 78%; однако, безусловно, полноценное сравнение возможно только в рамках рандомизированного исследования [47, 68, 104, 130]. При многофакторном анализе мы установили, что только факт проведения пациенту полного курса ХТ, но не метод предоперационного лечения обеспечил отмеченное повышение БРВ. Поэтому на основании полученных данных мы можем говорить, что НАХТ улучшает БРВ в первую очередь за счёт повышения приверженности НАХТ. Частота соблюдения полноценного курса химиотерапевтического лечения при использовании НАХТ составляет более 90% во всех проанализированных работах [58, 79, 88, 143]. Для сравнения, по данным регистра США менее 50% больных раком прямой кишки получают адьювантную ХТ в полном объёме [109]. Таким образом, повышение приверженности лечению может быть одним из ключевых преимуществ применения НАХТ.

Главным условием для возможности широкого распространения НАХТ в клинической практике является отсутствие дополнительных рисков для пациента. Помимо обсужденных выше острых осложнений, значение имеет влияние на течение послеоперационного периода. В нашей работе такой связи не было обнаружено: ОР 2,74 (95% ДИ 0,78-9,6; $p=0,115$). Важно отметить, что операции всегда выполняли после купирования возможных побочных эффектов лечения. Другие авторы также не отмечали повышения риска развития послеоперационных осложнений при использовании НАХТ [51, 69].

Нерешённым вопросом является и то, является ли срок проведения НАХТ «упущенным временем» для пациентов, которые оказываются нечувствительными к данному виду лечения и не создаёт ли это для них дополнительных рисков. Мы склонны считать, что это отражает лишь исходную прогностическую группу их заболевания и требует в дальнейшем более активного

мониторинга эффективности лечения. Тем не менее, в нашей работе таких пациентов было всего 5,5%, что говорит о высокой эффективности НАХТ. Говорить о наличии рисков НАХТ у данной подгруппы мы не можем из-за её малочисленности. Тем не менее, четверо из восьми пациентов с прогрессированием на фоне НАХТ в нашей исследуемой группе наблюдаются без признаков заболевания на протяжении более трёх лет. Возможная интенсификация режима НАХТ, вероятно, не решит проблему наличия пациентов с прогрессированием на фоне этого лечения. В работе Zhang J. с соавт., несмотря на использование трёхкомпонентной схемы FOLFOXIRI, 14 из 106 (13,2%) пациентов потребовалось дополнительное проведение ЛТ или ХЛТ [155].

Накопленные нами результаты говорят о безопасности данного подхода у отобранной группы пациентов, возможности достижения частоты полных морфологических ответов на лечение, сопоставимых с таковыми после ЛТ и ХЛТ, а также высокой частоте соблюдения пациентами режима лечения [5, 15, 16]. Однако безопасное внедрение данного подхода в клинику требует качественной диагностики, особенно с использованием эндоскопии и МРТ [3, 6].

5.4 Функциональные результаты лечения рака прямой кишки в зависимости от вида неoadьювантной терапии

Наша работа является первой опубликованной, в которой анализируются функциональные результаты лечения после проведения НАХТ. Мы использовали с этой целью наиболее популярную и общепринятую шкалу Wexner [86]. Отрицательное влияние предоперационной ЛТ на функцию запирающего аппарата прямой кишки изучено и неоднократно обсуждалось в литературе [2, 10, 13, 14, 22]. По данным норвежского регистра, при медиане наблюдения 4,8 лет у больных раком прямой кишки, получавших предоперационную ЛТ, чаще отмечается недержание жидкого стула (49% против 15%, $p < 0,001$), твёрдого стула (44% против 16%, $p < 0,001$), необходимость использования прокладок (52% против 13%, $p < 0,001$) [38]. Влияние ЛТ на вероятность развития функциональных нарушений и синдрома низкой передней резекции подтверждается и в более

современных работах: ОР 2,82 (95% ДИ 1,22-6,53, $p=0,016$) по данным Dulskas A. с соавт. [56], достоверна более высокая частота анальной инконтиненции через год после операции ($p=0,032$) по данным Kauff D. с соавт. [90].

Нарушение функции запирающего аппарата прямой кишки при использовании НАХТ менее вероятно, т.к. данный метод лечения не должен приводить к развитию фиброза тканей вне зоны опухоли. Тем не менее, этот факт необходимо было доказать на клиническом материале, что и было представлено в нашей работе. Отказ от рутинного использования ЛТ позволил достоверно ($p=0,021$) понизить медиану суммы баллов по шкале Wexner на два, что для многих пациентов может означать полноценный возврат к привычному образу жизни. Использование методов электромиостимуляции в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина позволило дополнительно снизить функциональные последствия хирургического лечения [4]. Дальнейшее совершенствование данных результатов лежит исключительно в сфере техники проведения хирургических вмешательств и требует отдельного обсуждения.

5.5 Органосохраняющее лечение рака прямой кишки с использованием тактики «наблюдения и ожидания»

Метод органосохраняющего лечения рака прямой кишки с использованием предоперационной ХЛТ известен с 2004 года [76], тем не менее безопасность его широкого внедрения в клиническую практику до сих пор широко обсуждается, чёткие критерии отбора пациентов для подобного лечения не сформулированы [1, 12, 20, 24].

В первую очередь мы должны обратить внимание на риски данного подхода. В нашей работе в группе «наблюдения и ожидания» у 15 (31,9%) пациентов отмечен повторный рост опухоли. Обращает на себя внимание то, что четыре пациента (26,7%) с повторным ростом опухоли отказались в дальнейшем от предложенной радикальной операции. Частота отказа от лечения высока в данной подгруппе и больных и по данным других исследователей. Так, по данным мета-анализа 23 исследований, в которые в общей сложности было включено

867 пациентов, у 15,7% отмечен повторный рост опухоли. Из них 4,6% (всего 17 пациентов) не была выполнена операция. Пятнадцать из семнадцати пациентов отказались от операции, т.е. это была доминирующая причина перевода пациентов на паллиативное лечение [54]. Мы не можем исключить, что психологический настрой пациента, которому проводится лечение в рамках программы «наблюдения и ожидания» влияет на принятие подобных решений, несмотря на информированное согласие о рисках данного подхода. Высокую вероятность отказа от операции в случае повторного роста опухоли мы расцениваем как один из рисков данного метода лечения, который до сих пор не обсуждается в литературе. Частота повторного роста опухоли в нашем исследовании в два раза выше, чем по данным мета-анализа. Мы это объясняем особенностями учёта случаев повторного роста. К нему мы относили все случаи выявления клеток аденокарциномы после ХЛТ, в том числе в пределах слизистой, когда удаление возможно методом ТЭО. При этом в нашей работе допускалось выполнение ТЭО в течение трёх месяцев после ХЛТ, что считается слишком ранним сроком оценки эффекта [81]. Следует так же отметить, что ни у одного из четырёх пациентов в нашем исследовании, отказавшихся от радикальной операции после выявления клеток аденокарциномы в препарате после ТЭО не развился повторный рост опухоли. Это послужило обоснованием для применения в клинике более активной выжидательной тактики в случаях, когда после ХЛТ и ТЭО рост опухоли ограничен только слизистой и подслизистым слоем. Если мы будем учитывать как повторный рост опухоли только те случаи, когда лечение не было ограничено ТЭО, то его частота составит 9 (19,1%), что значительно ближе к показателям, отмеченным по данным мета-анализа [54].

При хирургическом лечении повторного роста отдалённые результаты лечения идентичны тем, которых возможно достигнуть при исходно хирургическом лечении раннего рака прямой кишки. Мы подтвердили это в нашей работе при анализе как ОВ ($p=0,584$), так и БРВ ($p=0,71$). Аналогичные данные ранее были представлены и другими авторами [96].

Часть нашего исследования, посвящённая изучению программы «наблюдения и ожидания», имеет ряд ограничений в связи с ретроспективным дизайном и невозможностью подбора полностью сопоставимых групп пациентов. Все возможные варианты лечения обсуждались при первичном обращении. Пациенты, которые исходно были кандидатами на выполнение операции без сохранения сфинктерного аппарата, чаще соглашались на проведение ХЛТ с целью попытки достижения полного клинического ответа на лечение. Этически недопустимо было выбирать для пациентов вариант лечения без их полного информированного согласия, поэтому мы сконцентрировались на оценке безопасности продолжения динамического наблюдения у тех, кто уже обратился с полным клиническим ответом. В группе сравнения были пациенты, у которых наиболее вероятным было достижение высоких функциональных результатов за счёт исключения потенциально избыточной в условиях высокоспециализированной клиники ХЛТ (учитывая рутинный контроль качества мезоректумэктомии и высокую квалификацию хирургов). Проведённый анализ как онкологических, так и функциональных результатов, обосновывает безопасность тактики «наблюдения и ожидания» при РПК группы «промежуточного прогноза».

Лечение в рамках программы «наблюдения и ожидания» позволило избежать операции 38 из 47 (80,9%) пациентам, у которых после ЛТ был отмечен полный клинический ответ на лечение; при этом 38 из 70 пациентов (54,3%), исходно обратились в клинику с ранними формами РПК «промежуточного прогноза». Это согласуется как с международными, так и опубликованными нами ранее данными [23, 59].

Таким образом, мы можем заключить, что вероятность стойкого сохранения полного клинического ответа высока у пациентов после проведения ХЛТ по поводу РПК «промежуточного прогноза». Однако при исходном обращении в клинику шансы на полный клинический ответ и его отсутствие равны, что требует корректного информирования пациентов при выборе тактики лечения.

Таким образом, мы можем заключить, что лечение в рамках протокола «наблюдения и ожидания» безопасно с точки зрения достижения оптимальных онкологических результатов при условии согласия пациента на операцию в случаях продолженного роста опухоли.

В нашей исследуемой группе у пациентов, которым потребовалось выполнение хирургического вмешательства после попытки «наблюдения и ожидания» достоверно повышалась частота послеоперационных осложнений, частота развития несостоятельности анастомоза повышалась с 5,3 до 42,9% ($p=0,05$). Безусловно, столь высокие цифры были получены только у малочисленной подгруппы пациентов, однако этот факт требует тщательного анализа. Однако сравнительный анализ риска осложнений у пациентов с повторным ростом опухоли не публиковался другими авторами и не представлен ни в последних мета-анализах, ни в более современных работах [54, 116, 145]. Полученные нами данные должны будут сравниваться с результатами других авторов по мере их накопления.

Мы отметили сопоставимые затраты на хирургическое лечение рака прямой кишки и лечение в рамках протокола «наблюдения и ожидания». При этом экономическая эффективность органосохраняющего лечения потенциально значительно выше за счёт меньшего влияния на трудоспособность и меньшей доли инвалидизации пациентов. Преимущества тактики «наблюдения и ожидания» по данному критерию были отмечены в условиях американской системы здравоохранения [112, 124].

Таким образом, наши данные говорят о безопасности и эффективности органосохраняющего лечения рака прямой кишки. Основными рисками, которые следует учитывать при планировании данного вида лечения, являются потенциальный отказ пациента от операции в случае продолженного роста и повышенный риск послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы мы рассмотрели стратегию лечения одной из наиболее распространённых форм рака прямой кишки – группы промежуточного прогноза. Учитывая особенности анатомии малого таза, в качестве определяющих критериев данной группы были использованы не только классические (глубина инвазии опухоли, наличие поражённых регионарных лимфатических узлов), но и связанные с локализацией опухоли (мы выбрали критерий 7 см из-за близости к мышцам тазового дна и близости мезоректальной фасции к стенке кишки в данной зоне). Таким образом были сформированы подгруппы «промежуточного прогноза»: связанные с негативными факторами (поражение регионарных лимфатических узлов, инвазия тазовой брюшины) и связанные с локализацией опухоли (близость к мышцам тазового дна, обусловленная преимущественно анатомическими особенностями, но не местной распространённостью опухоли). В нашей работе мы продемонстрировали воспроизводимость и клиническое значение такого деления, оно может быть рекомендовано в широкой клинической практике.

Нами была продемонстрирована возможность замены предоперационной лучевой или химиолучевой терапии на неоадьювантную химиотерапию без ущерба онкологическим результатам лечения и при сопоставимых затратах на лечение, отсутствии дополнительных рисков периоперационных осложнений. Более того, данный подход позволил увеличить БРВ в рамках исследования. Подобный подход открывает новые опции персонализации лечения и улучшает функциональные результаты у ряда пациентов. Ключевым вопросом является необходимость качественного стадирования и рестадирования в процессе предоперационной терапии. На репрезентативном клиническом материале мы установили оптимальную тактику использования существующих шкал оценки эффекта лечения: RECIST (наиболее высокое положительное предиктивное значение) и mrTRG (наиболее высокое отрицательное предиктивное значение), что может быть использовано при обсуждении тактики лечения пациентов в

рамках мультидисциплинарных команд и при интерпретации результатов МРТ малого таза.

Органосохраняющее лечение рака прямой кишки является наиболее привлекательной опцией для многих пациентов, потенциально позволяющей избежать калечащих операций. Широкое применение данной методики долгое время было ограничено отсутствием воспроизводимых критериев диагностики полного клинического ответа на лечение. В рамках данной диссертационной работы собран и проанализирован первый и наиболее крупный в России опыт данной лечебной методики. Была разработана и внедрена в практику клиники оригинальная шкала оценки эффекта ХЛТ, позволяющая прогнозировать полный клинический ответ с вероятностью 93,3%. Данная шкала может быть рекомендована для более широкого применения. Была доказана безопасность проведения лечения с использованием программы «наблюдения и ожидания» в условиях высокоспециализированных центров и возможность достижения эквивалентных показателей ОВ ($p=0,778$) и БРВ ($p=0,632$) без выполнения калечащих операций.

Полученные в диссертационной работе данные позволяют оптимизировать тактику лечения пациентов РПК группы «промежуточного прогноза» и раскрывают возможности индивидуального подхода к решению данной проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокой чувствительностью (72,4%) и отрицательным предиктивным значением (88,2%) при оценке эффекта предоперационного лечения обладают критерии RECIST, наиболее высокой специфичностью (87,6%) и положительным предиктивным значением (60,3%) — МРТ-оценка доли фиброза в структуре опухоли (mrTRG). Оценка снижения стадии по критерию cT связана с высоким риском гипердиагностики (27,2%), но не гиподиагностики (4,4%) клинической стадии опухоли. Оценка снижения стадии по критерию cN связана с высоким риском как гиподиагностики (11,2%), так и гипердиагностики (13,1%) стадии заболевания. Наиболее достоверным методом оценки наличия ответа опухоли на лечения является шкала mrTRG, отсутствия ответа на лечение — шкала RECIST. Оценка снижения стадии по критерию cN связана с высоким риском гиподиагностики поражения регионарных лимфатических узлов (11,2%).

2. Частота достижения клинически значимой регрессии опухоли достоверно не различается при использовании НАХТ и ЛТ ни по критериям RECIST (71 (49%) и 162 (45%), $p=0,43$), ни по критериям mr-TRG (98 (67,6%) и 225 (62,5%), $p=0,3$), ни при оценке лечебного патоморфоза по шкале Dworak 38 (27,3%) и 77 (21,3%), ($p=0,24$). Прогрессирование на фоне НАХТ отмечается у 5,5%, что требует дополнительного проведения ХЛТ. Частота полного лечебного патоморфоза достоверно выше в исследуемой группе: 13 (9,1%) и 16 (4,4%), ($p=0,05$).

3. Выбор метода лечения в пользу НАХТ или ЛТ не влияет на риск послеоперационных осложнений при раке прямой кишки: ОР 2,74 (95% ДИ 0,78-9,6; $p=0,115$).

4. Использование НАХТ позволяет достоверно повысить вероятность соблюдения режима адъювантной химиотерапии: 66 (57,9%) и 112 (78,3%), $p<0,0001$.

5. Проведение НАХТ позволяет достичь достоверно более высокой пятилетней БРВ по сравнению с использованием предоперационной ЛТ (82,4% и

70,3%, $p=0,064$) за счёт повышения приверженности пациентов к химиотерапевтическому лечению.

Факторами, влияющими на ОВ были:

- стадия заболевания по критерию pN;
- степень повышения онкомаркера РЭА;
- выполнение сфинктеросохраняющей операции;
- прогрессирование после НАХТ;
- проведение адъювантной химиотерапии.

Факторами БРВ были:

- стадия по критерию pN;
- степень повышения РЭА;
- выполнение сфинктеросохраняющей операции;
- проведение адъювантной химиотерапии.

6. Наилучших функциональных результатов возможно добиться при проведении органосохраняющего лечения рака прямой кишки: медиана суммы баллов по шкале Wexner 1. При необходимости проведения предоперационного лечения с точки зрения функциональных результатов оптимально проведение только НАХТ: сумма баллов по шкале Wexner шесть по сравнению с восьмью после ЛТ ($p=0,021$). Наихудшие функциональные результаты отмечаются у пациентов с повторным ростом опухоли в рамках программы «наблюдения и ожидания» — сумма баллов по шкале Wexner 11.

7. Различия в стоимости лечения при использовании НАХТ и предоперационной ЛТ не являются экономически значимыми при условии соблюдения пациентами полного курса адъювантной химиотерапии. Различия в стоимости лечения хирургического лечения рака прямой кишки и лечения в рамках протокола «наблюдения и ожидания» также минимальны.

8. Достижение стойкого полного клинического ответа можно прогнозировать с вероятностью 93,3% при наличии двух и более из следующих критериев по данным видеоректоскопии и МРТ малого таза:

- полное замещение опухоли фиброзной тканью (mrTRG1);
- полный ответ по критериям RECIST;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и фиброза более 75% в структуре опухоли;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и частичного или полного ответа на лечение.

Рутинное проведение тотальной биопсии с использованием ТЭО нецелесообразно у пациентов раком прямой кишки, наблюдающихся в рамках программы «наблюдения и ожидания».

9. Риск развития клинически значимых послеоперационных осложнений достоверно выше у пациентов с повторным ростом рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» по сравнению с хирургическим лечением ($p=0,004$), за счёт более высокой частоты развития несостоятельности межкишечного анастомоза (3 (42,9%) и 3 (5,3%), $p=0,05$).

10. Лечение рака прямой кишки в рамках протокола «наблюдения и ожидания» позволяет достичь сопоставимых с хирургическим лечением отдалённых результатов — как по показателям ОВ ($p=0,778$), так и БРВ ($p=0,632$). При этом органосохраняющее лечение удается провести у 54,2% пациентов, которые исходно получают курс ХЛТ по поводу cT2-3aN0M0 рака дистальных отделов прямой кишки. Результаты хирургического лечения повторного роста рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» также не ухудшают показатели ОВ и БРВ по сравнению с хирургическим лечением: $p=0,584$ и $p=0,71$ соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование НАХТ рекомендуется рассматривать как альтернативу предоперационной ЛТ при раке прямой кишки группы «промежуточного прогноза». Условием для проведения данного лечения является наличие качественной предоперационной диагностики и возможность детального клинического стадирования на основании данных МРТ малого таза. Возможным показанием для проведения НАХТ может служить низкая вероятность соблюдения пациентом режима адъювантной ХТ.

2. Рекомендуется использовать комплекс инструментов, но не одну выбранную шкалу, для оценки эффекта предоперационного лечения. Так, наиболее высоким положительным предиктивным значением обладает шкала mrTRG, наиболее высоким отрицательным предиктивным значением — шкала RECIST.

3. У социально активных пациентов трудоспособного возраста, страдающих раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза», следует отдавать предпочтение проведению лечения с использованием НАХТ (при локализации опухоли в верхне- и среднеампулярном отделах и наличии данных МРТ малого таза о поражении регионарных лимфатических узлов) и лечению с использованием тактики «наблюдения и ожидания» (при дистальной локализации опухоли в прямой кишке), т.к. данные методики с наиболее высокой вероятностью могут обеспечить высокие функциональные результаты и сохранение привычного образа жизни, без ущерба онкологическому радикализму и при сопоставимых финансовых затратах на лечение.

4. При диагностике полного клинического ответа рака прямой кишки на проведённую ХЛТ рекомендуется использовать следующие критерии:

- полное замещение опухоли фиброзной тканью (mrTRG1);
- полный ответ по критериям RECIST;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и фиброза более 75% в структуре опухоли;

- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и частичного или полного ответа на лечение.

Сочетание двух и более из перечисленных критериев позволяет с высокой вероятностью прогнозировать полный клинический ответ на лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ESMO	— Европейское общество онкологов
IMRT	— лучевая терапия с модуляцией интенсивности
IWWD	— International Watch and Wait Database
3D-CRT	— трёхмерная конформная лучевая терапия
АОР	— Ассоциации онкологов России
БРВ	— безрецидивная выживаемость
в/в	— внутривенно
Гр	— грей
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	— злокачественное новообразование
и/о	— интраоперационные
ИМТ	— индекс массы тела
КРР	— колоректальный рак
КТ	— компьютерная томография
КСГ	— клинико-статистическая группа
ЛВИ	— лимфоваскулярная инвазия
ЛТ	— лучевая терапия
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НАХТ	— неoadъювантная химиотерапия
ОВ	— общая выживаемость
ОГ	— операция Гартмана
ОМС	— обязательное медицинское страхование
ОР	— отношение рисков
ОШ	— отношение шансов
п/о	— послеоперационные
ПГ	— правосторонняя гемиколэктомия
ПМЭ	— парциальной мезоректумэктомии

ПР	— передняя резекция
ПХТ	— полихимиотерапия
РОД	— разовая очаговая доза
РОСКР	— Российское общество специалистов по колоректальному раку
РПК	— рак прямой кишки
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
РФ	— Российская Федерация
СОД	— суммарная очаговая доза
ТМЭ	— тотальная мезоректумэктомия
ТЭО	— трансанальная эндоскопическая операция
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХЛТ	— химиолучевая терапия
ХТ	— химиотерапия
ЦГР	— циркулярная граница резекции
ЦНС	— центральная нервная система
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭХОКГ	— эхокардиография
ЭГДС	— эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Афанасьев, С. Органосохраняющее лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. / С. Афанасьев А. Добродеев, А. Августинович, А. Тарасова, М. Волков, У. Урмонов, А. Димча, Ж. Старцева, Д. Плаксеева, А. Усова // Вопросы онкологии. - 2019. - Т.65. - №6. - С. 850-854.

2 Байтимиров, А. Функциональные результаты и качество жизни больных после сфинктеросохраняющих резекций при раке прямой кишки. / А.Байтимиров, И. Аглуллин // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005 - №2. - С. 55-56.

3 Балясникова, С.С. Роль магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки. / С.С. Балясникова Ю. Сураева, Б., Долгушин Ю. Барсуков, З. Мамедли, А. Польшинский, Д. Кузьмичев // Колопроктология. - 2014. - №S1. - С. 4-13.

4 Барсуков, Ю. Электромиостимуляция в лечении инконтиненции у больных раком прямой кишки после брюшно-анальной резекции./ Ю. Барсуков З. Мамедли, А. Николаев, В. Кулушев, С. Поздняков // Тазовая хирургия и онкология. - 2012. - №1. - С. 11-15.

5 Гордеев С.С. Варианты неоадьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 2013. - 24 с.

6 Гордеев, С. Возможно ли сужение показаний к предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки? (обзор литературы). / С. Гордеев, З. Мамедли, А. Николаев, В. Кулушев, С. Поздняков // Колопроктология. - 2014. - №2 (48) С. 39-48

7 Гордеев, С. Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака-время изучать новую стратегию лечения? / С. Гордеев, А. Расулов, З. Мамедли, В. Алиев, В. Кулушев // Вопросы онкологии. - 2014. - 60. №1. - С. 18-24.

8 Гришко, П.Ю. Современный взгляд на принципы диагностики и лечения рака прямой кишки по данным МРТ (обзор литературы). / П.Ю.Гришко С. С.

Балясникова, Д. В. Самсонов, А. В. Мищенко, А. М. Карачун, И.В. Правосудов // Медицинская визуализация. - 2019. - №2. - С. 7-26.

9 Дайнеко, Я. Оценка эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ изображений. / Я.Дайнеко, Т. Березовская, А. Невольских, З. Шавладзе // Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития. Сборник материалов секции молодых ученых. - Томск.: Издательство Томского университета, 2019. - С.83-86

10 Доманский, А. Влияние различных вариантов предоперационного облучения на функциональные результаты нервосохранивающих операций по поводу рака прямой кишки. / А. Доманский, Д. Самсонов, К. Лебедев // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. - 2015. - Т16. - №4. - С. 1035-1048.

11 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 "НМИРЦ Минздрава России, 2019. - С. 250.

12 Кит, О. Полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение: тактика./ О. Кит, Ю. Геворкян, Н. Солдаткина, М. Гусарева, Д. Харагезов, А. Милакин, С. Ильченко // Вопросы онкологии. - 2017. - Т.6 - 3. №6. - С. 838-842.

13 Колесник, Е. Влияние лучевой терапии на анальный сфинктер и функциональные результаты лечения рака прямой кишки. / Е. Колесник, А. Безносенко // Евразийский онкологический журнал. - 2015. - №3 - С. 59-65.

14 Коротких, Н.Н. Функциональные результаты колопластики у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки // Монография. - 2009. - 110 с.

15 Кочкина, С. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза. / С. Кочкина, С. Гордеев, З. Мамедли. // Тазовая хирургия и онкология. - 2020. - Т.10. - №2. - С. 42-46.

16 Кузьмичев, Д. Современные возможности применения неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. / Д. Кузьмичев, З. Мамедли, А. Польшинский, Ж. Мадьяров, С. Ткачев, А. Анискин // Тазовая хирургия и онкология. - 2018. - Т8. - №3. - С. 36-41

17 Патент № 2701143 Российская Федерация, МПК А61N 5/10 (2006.01), А61К 31/7068 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01). Способ лечения рака прямой кишки с использованием персонализированного подхода : № 2018141532 : заявл. 26.11.2018 : опубл. 25.09.2019 / Мамедли З. З., Гордеев С. С., Кузьмичев Д. В., Овчинникова А. И., Кочкина С. О., Козлов Н. А., Ахвердиева Г. И., Трякин А. А., Федянин М. Ю. ; заявитель ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России. - 4 с.

18 Мамедли, З.З. Рак прямой кишки. /З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, Е. Артамонова // Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России. Электронный ресурс: www.oncology-association.ru (дата обращения 05.05.2020). - 2020

19 Патент № 2740361 Российская Федерация, МПК А61N 5/10 (2006.01), А61К 31/7068 (2006.01), А61К 31/282 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01). Способ органосохраняющего лечения операбельного рака прямой кишки : № 2020126066 : заявл. 31.07.2020 : опубл. 13.01.2021 / Мамедли З. З., Кочкина С. О., Худоеров Д. Х., Гордеев С. С., Кузьмичев Д. В., Малихова О. А., Козлов Н. А., Лаптева М. Г. ; заявитель ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России. - 5 с

20 Мошуров, И. Выбор тактики ведения пациента после достижения полного морфологического ответа опухоли на проведенную неоадьювантную терапию. / И. Мошуров, Д. Головков, А. Цурикова, С. Малев, М. Быковцев, Д. Суховерков // Колопроктология. - 2020. - 19. - №S1. - С. 30-31.

21. Орехов, И. Комбинированное лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки с использованием пролонгированной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии. /

И. Орехов, А. Невольских, Д. Ерыгин, Л. Петров, Т. Березовская, Ю. Михалева, Г. Рухадзе, Т. Почуев // *Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития. Сборник материалов секции молодых ученых.* - Томск.: Издательство Томского университета, 2019. - С.171-173.

22 Попов, А. Рак прямой кишки: непосредственные результаты сфинктеросохраняющих операций при различных режимах предоперационной лучевой терапии. / А. Попов, А. Захарченко // *Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию СамГМУ.* - 2014. - С.38

23 Расулов, А. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки. / А. Расулов, З. Мамедли, Д. Кузьмичев, Д. Худоев, Н. Козлов, Ю. Сураева, С. Балясникова. // *Тазовая хирургия и онкология.* - 2016. - №4. - С. 13-17.

24 Романенко, С. Тактика "Watch-and-Wait" как органосохраняющая методика при раке прямой кишки. / С. Романенко, Е. Пополитов, Г. Мальгин, Н. Веремьев // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины.* - 2020. - С. 226-227.

25 Хубезов, Д. Эффективность МРТ в дооперационном стадировании рака прямой кишки. / Д. Хубезов, К. Пучков, Н. Колесникова // *Колопроктология.* - 2009. - №2. - С. 38-41.

26 Abraha, I. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma. / I. Abraha, C. Aristei, I. Palumbo, M. Lupattelli, S. Trastulli, R. Ciocchi, R. De Florio, V. Valentini // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2018. - №10. - P. CD002102.

27 Alberts, S.R. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. / S. R. Alberts, D. J. Sargent, S. Nair, M. R. Mahoney, M. Mooney, S. N. Thibodeau, T. C. Smyrk, F. A. Sinicrope, E. Chan, S. Gill // *Jama.* - 2012. - Т.307. - №13. - P. 1383-1393.

28 Allegra, C.J. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. / C. J. Allegra, G. Yothers, M. J. O'Connell, S. Sharif, N. J. Petrelli, S. H. Lopa, N. Wolmark // J Clin Oncol. - 2013. - Vol. 31. №3. - P. 359-64

29 Athanasakis, E. Newly recognized extratumoral features of colorectal cancer challenge the current tumor-node-metastasis staging system. / E. Athanasakis, S. Xenaki, M. Venianaki, G. Chalkiadakis, E. Chrysos // Ann Gastroenterol. - 2018. - Vol.31. - №5. - P. 525-534.

30 Azam, F. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. / F. Azam, F. Latif M., A. Farooq, S. H. Tirmazy, S. AlShahrani, S. Bashir, N. Bukhari // Case Rep Oncol. - 2019. - Vol.12. - №3. - P. 728-736.

31 Benson, A. B. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020./ A.B. Benson, A. P. Venook, M. M. Al-Hawary, M. A. Arain, Y. J. Chen, K. K. Ciombor, S. Cohen, H. S. Cooper, D. Deming, I. Garrido-Laguna, J. L. Grem, A. Gunn, S. Hoffe, J. Hubbard, S. Hunt, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W. A. Messersmith, J. Meyerhardt, E. D. Miller, M. F. Mulcahy, S. Nurkin, M. J. Overman, A. Parikh, H. Patel, K. Pedersen, L. Saltz, C. Schneider, D. Shibata, J. M. Skibber, C. T. Sofocleous, E. M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C. G. Willett, A. Johnson-Chilla, L. A. Gurski // J Natl Compr Canc Netw. - 2020. - Vol.18. №7. - P. 806-815.

32 Benson, A.B. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology./ A. B. Benson, A. P. Venook, M. M. Al-Hawary, L. Cederquist, Y. J. Chen, K. K. Ciombor, S. Cohen, H. S. Cooper, D. Deming, P. F. Engstrom, J. L. Grem, A. Grothey, H. S. Hochster, S. Hoffe, S. Hunt, A. Kamel, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W. A. Messersmith, J. Meyerhardt, M. F. Mulcahy, J. D. Murphy, S. Nurkin, L. Saltz, S. Sharma, D. Shibata, J. M. Skibber, C. T. Sofocleous, E. M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C. G. Willett, E. Wuthrick, K. M. Gregory, L. Gurski, D. A. Freedman-Cass // J Natl Compr Canc Netw. - 2018. - Vol.16. - №7. - P. 874-901.

33 Bernier, L. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. / L. Bernier, S. Balyasnikova, D. Tait, G. Brown // *Curr Colorectal Cancer Rep.* - 2018. - Vol.14. - №2. -P. 37-55.

34 Bhudia, J. Neoadjuvant chemotherapy without radiation in colorectal cancer. / J. Bhudia, Jyotsna Bhudia, R. Glynne-Jones, T. Smith, M.Hall // *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* - 2020. - Vol.33.- №5. -P. 287-297.

35 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, P. Maingon, L. Radosevic-Jelic, A. Daban, E. Bardet, A. Beny, A. Briffaux, L. Collette // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol.23. - №24. - P. 5620-7.

36 Brouwer, N.P.M. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? / N. P. M. Brouwer, R. C. H. Stijns, V. Lemmens, I. D. Nagtegaal, R. G. H. Beets-Tan, J. J. Futterer, P. J. Tanis, R. H. A. Verhoeven, J. H. W. de Wilt // *Eur J Surg Oncol.* - 2018. - Vol. 44. - №8. - P. 1241-1246.

37 Brown, G. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. / G. Brown, C. J. Richards, M. W. Bourne, R. G. Newcombe, A. G. Radcliffe, N. S. Dallimore, G. T. Williams // *Radiology.* - 2003. - Vol. 227. - №2. - P. 371-7.

38 Bruheim, K. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. / K. Bruheim, M. G. Guren, E. Skovlund, M. J. Hjermstad, O. Dahl, G. Frykholm, E. Carlsen, K. M. Tveit // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2010. - Vol. 76. - №4. - P. 1005-11.

39 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, W. Michalski, M. Bebenek, M. Kryj // *Br J Surg.* - 2006. - Vol. 93. - №10. - P. 1215-23.

40 Campa-Thompson, M. Pathologic processing of the total mesorectal excision. / M. Campa-Thompson, R. Weir, N. Calcetera, P. Quirke, S. Carmack // *Clin Colon Rectal Surg.* - 2015. - Vol. 28. - №1. - P.43-52.

41 Cercek, A. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. / Cercek, A., C. S. D. Roxburgh, P. Strombom, J. J. Smith, L. K. F. Temple, G. M. Nash, J. G. Guillem, P. B. Paty, R. Yaeger, Z. K. Stadler, K. Seier, M. Gonen, N. H. Segal, D. L. Reidy, A. Varghese, J. Shia, E. Vakiani, A. J. Wu, C. H. Crane, M. J. Gollub, J. Garcia-Aguilar, L. B. Saltz, M. R. Weiser // JAMA Oncol. - 2018. - Vol.4. - №6. - P. e180071.

42 Cercek, A. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. / A. Cercek, M. Weiser, K. Goodman, D. Reidy, W. Wong, J. Guillem, L. Temple, D. Schrag, P. Paty, L. Saltz // Journal of Clinical Oncology. - 2010. - №28(15_suppl). - P. 3649-3649.

43 Cercek, A. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. / A Cercek, M. Weiser, K. Goodman, D. Reidy // J Clin Oncol (Meeting Abstracts). - 2010. - №28 (15S Suppl, May 20 Supplement). - 297s (Abstr 3649).

44 Cho, M.S. MRI-based EMVI positivity predicts systemic recurrence in rectal cancer patients with a good tumor response to chemoradiotherapy followed by surgery. / M. S. Cho, Y. Y. Park, J. Yoon, S. Y. Yang, S. H. Baik, K. Y. Lee, I. Y. Kim, N. K. Kim // J Surg Oncol. - 2018. - Vol. 117. - № 8. - P. 1823-1832.

45 Cho, S.H. Long-term outcomes of surgery alone versus surgery following preoperative chemoradiotherapy for early T3 rectal cancer: A propensity score analysis. / S.H. Cho, G. S. Choi, G. C. Kim, A. N. Seo, H. J. Kim, W. H. Kim, K. M. Shin, S. M. Lee, H. Ryeom, S. H. Kim // Medicine (Baltimore). - 2017. - Vol. 96. - №12. - P. e6362.

46 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, I. Chau, G. Brown // Br J Cancer. - 2014. - Vol.110. - № 1. - P. 19-25.

47 Cienfuegos, J.A. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. / J.A. Cienfuegos, J. Rodríguez, J. Baixauli, A. Chopitea, A. García-Consuegra, M. Abengózar, C. J. Sánchez, J. L. Hernández //

Oncologic outcomes. Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. - 2019. - P.112.

48 Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira, J. N. Vauthey, D. Dindo, R. D. Schulick, E. de Santibanes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J. L. Cameron, M. Makuuchi // Ann Surg. - 2009. - Vol.250. - №2. - P. 187-96.

49 Danihel, L. Significance of MRI in rectal carcinoma therapy optimization - correlation of preoperative T- and N-staging with definitive histopathological findings. / L. Danihel, Jr., L. Danihel, Sr., M. Rajcok, K. Mosna, V. Belan, I. Varga, M. Schnorrer // Neoplasma. - 2019. - Vol. 66. - № 3. - P. 494-498.

50 Dattani, M. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. / M. Dattani, R. J. Heald, G. Goussous, J. Broadhurst, G. P. Sao Juliao, A. Habr-Gama, R. O. Perez, B. J. Moran // Ann Surg. - 2018. - Vol.268. - № 6. - P. 955-967.

51 Deng, Y. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. / Y. Deng, P. Chi, P. Lan, L. Wang, W. Chen, L. Cui, D. Chen, J. Cao, H. Wei, X. Peng, Z. Huang, G. Cai, R. Zhao, Z. Huang, L. Xu, H. Zhou, Y. Wei, H. Zhang, J. Zheng, Y. Huang, Z. Zhou, Y. Cai, L. Kang, M. Huang, J. Peng, D. Ren, J. Wang // J Clin Oncol. - 2019. - 37(34). - P. 3223-3233.

52 Deng, Y. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. / Y. Deng, P. Chi, P. Lan, L. Wang, W. Chen, L. Cui, D. Chen, J. Cao, H. Wei, X. Peng, Z. Huang, G. Cai, R. Zhao, Z. Huang, L. Xu, H. Zhou, Y. Wei, H. Zhang, J. Zheng, Y. Huang, Z. Zhou, Y. Cai, L. Kang, M. Huang, J. Peng, D. Ren, J. Wang // J Clin Oncol. - 2016. - 34(27). - P. 3300-7.

53 Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. // *BMJ*. - 2006. - 333(7572). - P. 779.

54 Dossa, F. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. / F. Dossa, T. R. Chesney, S. A. Acuna, N. N. Baxter // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. - 2017. - 2(7). - P. 501-513.

55 Doyon, F. Clinical relevance of morphologic MRI criteria for the assessment of lymph nodes in patients with rectal cancer. / F. Doyon, U. I. Attenberger, D. J. Dinter, S. O. Schoenberg, S. Post, P. Kienle // *Int J Colorectal Dis*. - 2015. - 30(11). - P. 1541-6.

56 Dulskas, A. Long-term bowel dysfunction following low anterior resectio. / A. Dulskas, P. Kavaliauskas, L. Pilipavicius, M. Jodinskas, M. Mikalonis, N. E. Samalavicius // *Sci Rep*. - 2020. - 10(1). - P. 11882.

57 Dworak, O. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. / O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann // *Int J Colorectal Dis*. - 1997. - 12(1). - P. 19-23.

58 Fernandez, L.M. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. / L.M. Fernandez, G. P. Sao Juliao, N. L. Figueiredo, G. L. Beets, M. J. M. van der Valk, R. R. Bahadoer, D. E. Hilling, E. Meershoek-Klein Kranenbarg, A. G. H. Roodvoets, A. G. Renehan, C. J. H. van de Velde, A. Habr-Gama, R. O. Perez, W. International, C. Wait Database // *Lancet Oncol*. - 2021. - 22(1). - P. 43-50.

59 Fernandez-Martos, C. Neoadjuvant capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial / C. Fernandez-Martos, R. Estevan, A. Salud [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2012. — Jan. — 30.

60 Fielding-Singh, V. Impact of the Addition of Examples to the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. / V. Fielding-Singh, M. D. Willingham, T. Grogan, J. P. Neelankavil // *Anesth Analg.* - 2020. - 130(3). - P. e54-e57.

61 Folkesson, J. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. / J. Folkesson, H. Birgisson, L. Pahlman, B. Cedermark, B. Glimelius, U. Gunnarsson // *J Clin Oncol.* - 2005. - 23(24). - P. 5644-50.

62 Franke, A.J. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. / A.J. Franke, H. Parekh, J. S. Starr, S. A. Tan, A. Iqbal, T. J. George, Jr. // *Clin Colorectal Cancer.* - 2018. - 17(1). - P. 1-12.

63 Freitas-Martinez, A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. / A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* - 2021. - 112(1). - P. 90-92.

64 Gavaruzzi, T. Quality of life after surgery for rectal cancer. / T. Gavaruzzi, F. Giandomenico, P. Del Bianco, L. Lotto, A. Perin, S. Pucciarelli // *Recent Results Cancer Res.* - 2014. - 203. - P. 117-49.

65 Gerard, J.P. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. / J.P. Gerard, T. Conroy, F. Bonnetain, O. Bouche, O. Chapet, M. T. Closon-Dejardin, M. Untereiner, B. Leduc, E. Francois, J. Maurel, J. F. Seitz, B. Buecher, R. Mackiewicz, M. Ducreux, L. Bedenne // *J Clin Oncol.* - 2006. - 24(28). - P. 4620-5.

66 Giandomenico, F. Quality of life after surgery for rectal cancer: a systematic review of comparisons with the general population. / F. Giandomenico, T. Gavaruzzi, L. Lotto, P. Del Bianco, A. Barina, A. Perin, S. Pucciarelli // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2015. - 9(9). - P. 1227-42.

67 Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown,

C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold, E. G. Committee // *Ann Oncol.* - 2018. - 29(Suppl 4). - P. iv263.

68 Glynne-Jones, R. TNT in rectal cancer may not be the new testament? / R. Glynne-Jones // *EClinicalMedicine.* - 2019. - 16. - P. 4-5.

69 Glynne-Jones, R. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). / R. Glynne-Jones, M. R. Hall, A. Lopes, S. Pearce, V. Goh, S. Bosompem, J. Bridgewater, I. Chau, H. Wasan, B. Moran, L. Melcher, N. P. West, P. Quirke, W. L. Wong, S. Beare, N. Hava, M. Duggan, M. Harrison // *Heliyon.* - 2018. - 4(9). - P. e00804

70 Glynne-Jones, R. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. / R. Glynne-Jones, N. Counsell, P. Quirke, N. Mortensen, A. Maraveyas, H. M. Meadows, J. Ledermann, D. Sebag-Montefiore // *Ann Oncol.* - 2014. - 25(7). - P. 1356-1362.

71 Grone, J. Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging. / J. Grone, F. N. Loch, M. Taupitz, C. Schmidt, M. E. Kreis // *J Gastrointest Surg.* - 2018. - 22(1). - P. 146-153.

72 Group, M.S. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. / M.S. Group // *Radiology.* - 2007. - 243(1). - P. 132-9.

73 Gu, C. Clinical significance of the EMD/mesorectum ratio of T3 mid-low rectal cancer: A retrospective observational study. / C. Gu, X. Yang, X. Zhang, E. Zheng, X. Deng, T. Hu, Q. Wu, L. Bi, B. Wu, M. Su, Z. Wang // *Medicine (Baltimore).* - 2018. - 97(48). - P. e13468.

74 Gu, C. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion, mesorectal extension, and lymph node status in clinical T3 mid-low rectal cancer. / C. Gu, X. Yang, X. Zhang, E. Zheng, X. Deng, T. Hu, Q. Wu, L. Bi, B. Wu, M. Su, Z. Wang // *Sci Rep.* - 2019. - 9(1). - P. 12523.

75 Haak, H.E. The evaluation of follow-up strategies of watch-and-wait patients with a complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer. / H.E. Haak, J. Zmuc, D. M. J. Lambregts, R. G. H. Beets-Tan, J. Melenhorst, G. L. Beets, M. Maas, C. Dutch Watch-and-Wait // *Colorectal Dis.* - 2021. - 23(7). - P. 1785-1792.

76 Habr-Gama, A. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. / A. Habr-Gama, R. O. Perez, W. Nadalin, J. Sabbaga, U. Ribeiro, Jr., A. H. Silva e Sousa, Jr., F. G. Campos, D. R. Kiss, J. Gama-Rodrigues // *Ann Surg.* - 2004. - 240(4). - P. 711-7; discussion 717-8.

77 Habr-Gama, A. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? / A. Habr-Gama, J. Sabbaga, J. Gama-Rodrigues, G. P. Sao Juliao, I. Proscurschim, P. Bailao Aguilar, W. Nadalin, R. O. Perez // *Dis Colon Rectum.* - 2013. - 56(10). - P. 1109-17.

78 Hahnloser, D. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. / D. Hahnloser, H. Nelson, L. L. Gunderson, I. Hassan, M. G. Haddock, M. J. O'Connell, S. Cha, D. J. Sargent, A. Horgan // *Ann Surg.* - 2003. - 237(4). - P. 502-8.

79 Hasegawa, J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer. / T. Mizushima, H. M. Kim, Y. Miyake, H. Takemoto, H. Tamagawa, S. Noura, M. Ohue, M. Fujii, Y. Fujie // *American Society of Clinical Oncology.* - 2013. - Vol.31, №4. - P. 566.

80 Heald, R.J. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. / R.J. Heald, B. J. Moran, R. D. Ryall, R. Sexton, J. K. MacFarlane // *Arch Surg.* - 1998. - 133(8). - P. 894-9.

81 Huh, J.W. Current Status of "Watch-and-Wait" Rectal Cancer Treatment in Asia-Pacific Countries. / J.W. Huh, K. Maeda, Z. Liu, X. Wang, A. C. Roslani, W. Y. Lee // *Ann Coloproctol.* - 2020. - 36(2). - P. 70-77.

82 Ichikawa, N. Preoperative FOLFOX in resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study. / N. Ichikawa, S. Homma, T. Funakoshi, M. Hattori, M. Sato, Y. Kamiizumi, K. Omori, M. Nomura, R. Yokota, M. Koike, H. Kon, K. Takeda, H. Ishizu, K. Hirose, D. Kuraya, T. Ishikawa, R. Murata, H. Iijima, F. Kawamata, T. Yoshida, Y. Ohno, N. Minagawa, N. Takahashi, A. Taketomi // *Surg Today*. - 2019. - 49(8). - P. 712-720.

83 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, K. Okabayashi, H. Ochiai, K. Moritani, M. Watanabe, Y. Kitagawa // *Eur J Surg Oncol*. - 2010. - 36(11). - P. 1061-5.

84 Iveson, T. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). / A. F. Sobrero, T. Yoshino, I. Sougklakos, F.-S. Ou, J. P. Meyers, Q. Shi, M. P. Saunders, R. Labianca, T. Yamanaka // *American Society of Clinical Oncology*. - 2019. - Vol.37. - №15. - P.3501.

85 Jessup, J.M. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. / J.M. Jessup, L. L. Gunderson, F. L. Greene, M. K. Washington, C. C. Compton, L. H. Sobin, B. Minsky, R. M. Goldberg, S. R. Hamilton // *Annals of Surgical Oncology*. - 2011. - 18(6). - P. 1513-1517.

86 Jorge, J.M. Etiology and management of fecal incontinence. / J.M. Jorge, S.D. Wexner // *Dis Colon Rectum*. - 1993. - 36(1). - P. 77-97.

87 Jung, S.H. On sample size calculation for comparing survival curves under general hypothesis testing. / S.H. Jung, S.C. Chow // *J Biopharm Stat*. - 2012. - 22(3). - P. 485-95.

88 Kamiya, T. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study. / T. Kamiya, K. Uehara, G. Nakayama, K. Ishigure, S. Kobayashi, K. Hiramatsu, H. Nakayama, K. Yamashita, E. Sakamoto, Y. Tojima, S. Kawai, Y.

Kodera, M. Nagino, Nagoya Surgical Oncology G., the Chubu Clinical Oncology G. // Eur J Surg Oncol. - 2016. - 42(6). - P. 829-35

89 Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. / E. Kapiteijn, C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal, H. Putter, W. H. Steup, T. Wiggers, H. J. Rutten, L. Pahlman, B. Glimelius, J. H. van Krieken, J. W. Leer, C. J. van de Velde // N Engl J Med. - 2001. - 345(9). - P. 638-46.

90 Kauff, D.W. Fecal incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer-impact of potential risk factors and pelvic intraoperative neuromonitoring. / D.W. Kauff, Y. D. S. Roth, R. S. Bettzieche, W. Kneist / World J Surg Oncol. - 2020. - 18(1). - P. 12.

91 Khakoo, S. MRI Tumor Regression Grade and Circulating Tumor DNA as Complementary Tools to Assess Response and Guide Therapy Adaptation in Rectal Cancer. / S. Khakoo, P. D. Carter, G. Brown, N. Valeri, S. Picchia, M. A. Bali, R. Shaikh, T. Jones, R. Begum, I. Rana, A. Wotherspoon, M. Terlizzo, K. von Loga, E. Kalaitzaki, C. Saffery, D. Watkins, D. Tait, I. Chau, N. Starling, M. Hubank, D. Cunningham // Clin Cancer Res. - 2020. - 26(1). - P. 183-192.

92 Kim, C.H. Clinical Outcomes of Patients With Locally Advanced Rectal Cancer With Persistent Circumferential Resection Margin Invasion After Preoperative Chemoradiotherapy. / C. H. Kim, S. S. Yeom, H. D. Kwak, S. Y. Lee, J. K. Ju, Y. J. Kim, H. R. Kim // Ann Coloproctol. - 2019. - 35(2). - P. 72-82.

93 Kim, T.H. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. / T.H. Kim, S. Woo, S. Han, C. H. Suh, H. A. Vargas // AJR Am J Roentgenol. - 2019. - 213(3). - P. 575-585.

94 Kim, B.J. The role of targeted agents in the adjuvant treatment of colon cancer: a meta-analysis of randomized phase III studies and review. / B.J. Kim, J. H. Jeong, J. H. Kim, H. S. Kim, H. J. Jang // Oncotarget. - 2017. - 8(19). - P. 31112-31118.

95 Koizumi, M. Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer. / M. Koizumi, T. Yamada, S.

Shinji, Y. Yokoyama, G. Takahashi, T. Iwai, K. Takeda, K. Hara, K. Ohta, E. Uchida, H. Yoshida // *In Vivo*. - 2018. - 32(4). - P. 937-943.

96 Kong, J.C. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. / J.C. Kong, G. R. Guerra, S. K. Warriar, R. G. Ramsay, A. G. Heriot // *Dis Colon Rectum*. - 2017. - 60(3). - P. 335-345.

97 Kusters, M. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. / M. Kusters, V. Valentini, F. Calvo, R. Krempien, G. Nieuwenhuijzen, H. Martijn, G. Doglietto, E. Del Valle, F. Roeder, M. Buchler // *Annals of oncology*. - 2010. - 21(6). - P. 1279-1284.

98 Lambregts, D.M. Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. / D.M. Lambregts, M. Maas, F. C. Bakers, V. C. Cappendijk, G. Lammering, G. L. Beets, R. G. Beets-Tan // *Dis Colon Rectum*. - 2011. - 54(12). - P. 1521-8.

99 Lange, M.M. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. / M.M. Lange, M. den Dulk, E. R. Bossema, C. P. Maas, K. C. Peeters, H. J. Rutten, E. Klein Kranenbarg, C. A. Marijnen, C. J. van de Velde // *Br J Surg*. - 2007. - 94(10). - P. 1278-84.

100 Latkauskas, T. Initial results of a randomized 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, R. Janciauskiene, E. Juozaityte, Z. Saladzinskas, A. Tamelis, D. Pavalkis // *Colorectal Dis*. - 2012. - 14(3). - P. 294-8.

101 Lee, J.B. Upfront radical surgery with total mesorectal excision followed by adjuvant FOLFOX chemotherapy for locally advanced rectal cancer (TME-FOLFOX): an open-label, multicenter, phase II randomized controlled trial / J.B. Lee,

H.S. Kim, I. Jung [et al.] // *Trials*. — 2020. — Apr/ 7. — Vol. 21, N 1. — P. 320. doi: 10.1186/s13063-020-04266-6..

102 Lefevre, J.H. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer / J.H. Lefevre, Y. Parc, E. Tiret [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2015. — Dec. — Vol. 262, N 6. — P. e116. doi: 10.1097/SLA.0000000000000771.

103 Liang, H.Q. Efficacy and safety of consolidation chemotherapy during the resting period in patients with local advanced rectal cancer / H-Q. Liang, Z-Y. Dong, Z-J. Liu [et al.] // *Oncology Letters*. — 2019. — Dec. — Vol. 17, N 2. — P. 1655-1663. doi:[10.3892/ol.2018.9804](https://doi.org/10.3892/ol.2018.9804)

104 Liang, C-Y. Multiple mathematical models of diffusion-weighted magnetic resonance imaging combined with prognostic factors for assessing the response to neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in locally advanced rectal cancer / C-Y. Liang, M-D. Chen, X-X. Zhao [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2019. — Jan. — Vol. 110. — P. 249-255. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.12.005. Epub 2018 Dec 6.

105 Lopez-Campos, F. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions / F. Lopez-Campos, M. Martin-Martin, R. Fornell-Perez [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Aug 7. — Vol. 26, N 29. — P. 4218-4239. doi: 10.3748/wjg.v26.i29.4218.

106 Lord, A. The Current Status of Nodal Staging in Rectal Cancer / A. Lord, N. D'Souza, A. Shaw [et al.] // *Current Colorectal Cancer Reports*. — 2019. — Vol. 15, N 5. — P. 143-148.

107 Ma, B. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients / B. Ma, P. Gao, H. Wang [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2017. — Sep. 1. — Vol.141, N 5. — P. 1052-1065. doi: 10.1002/ijc.30805. Epub 2017 Jun 8.

108 Maas, M. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and

MRI: Selection for Organ-Saving Treatment / M. Maas, D.M.J. Lambregts, P.J. Nekemans [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. — 2015. — Nov. — Vol. 22, N 12. — P. 3873-3880. doi: 10.1245/s10434-015-4687-9. Epub 2015 Jul 22.

109 Mari, G.M. Compliance to Adjuvant Chemotherapy of Patients Who Underwent Surgery for Rectal Cancer: Report from a Multi-institutional Research Network / G.M. Mari, D. Maggioni, J. Crippa [et al.] // *World Journal of Surgery*. — 2019. — June. — Vol. 43, N 1. — P. 2544-2551. doi: [10.1007/s00268-019-05060-5](https://doi.org/10.1007/s00268-019-05060-5)

110 Martella, A. The Selective Use of Radiation Therapy in Rectal Cancer Patients / A. Martella, C. Willett, M. Palta [et al.] // *Current Oncology Reports*. — 2018. — Vol. 20, N 6. — P. 43.

111 Martens, M.H. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer / M.H. Martens, M. Maas, L.A. Heijnen [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2016. — Aug 10. — Vol. 108, N 12. djw171. doi: 10.1093/jnci/djw171. Print 2016 Dec.

112 Miller, J.A. Cost-Effectiveness and Quality-Adjusted Survival of Watch and Wait After Complete Response to Chemoradiotherapy for Rectal Cancer / J.A. Miller, H. Wang, D.T. Chang, E.L. Pollom // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2020. — Aug. 1. — Vol. 112, N 8. — P. 792-801. doi: 10.1093/jnci/djaa003.

113 Miyakita, H. Mucinous components assessed by magnetic resonance imaging in primary rectal cancer tissue before and after chemoradiotherapy and tumor response / H. Miyakita, S. Sadahiro, T. Ogimi [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. — 2018. — Aug. — Vol. 33, N 8. — P. 1135-1138. doi: 10.1007/s00384-018-3047-1. Epub 2018 Apr 26.

114 Nessar, G. "Watch and wait" approach in rectal cancer patients following complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy does not compromise oncologic outcomes / G. Nessar, A.E. Demirbag, H.C. Mısırlıoğlu, S. Sezer // *Turkish Journal of Gastroenterology*. — 2019. — Nov. — Vol. 30, N 11. — P. 951-956. bdoi: 10.5152/tjg.2019.18984.

115 Nicholls, R.J. Clinical local staging of rectal cancer / R.J. Nicholls, O.J. Galloway, A.Y. Mason [et al.] // *British Journal of Surgery*. — 1985. — 72 (Suppl.) — S. 51-52.

116 On, J. Systematic review and meta-analysis on outcomes of salvage therapy in patients with tumour recurrence during 'watch and wait' in rectal cancer / J. On, J. Shim, E.H. Aly // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. — 2019. — Sep. — Vol. 101, N 7. — P. 441-452. doi: 10.1308/rcsann.2019.0018. Epub 2019 Mar 11.

117 Patel, U.B. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer / U.B.Patel, G. Brown, H. Rutten [et al.]// *Annals of Surgical Oncology*. — 2012. — Sep. — Vol. 19, N 9. — P. 2842-52. doi: 10.1245/s10434-012-2309-3. Epub 2012 Apr 24.

118 Patel, U.B. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial / U.B. Patel, G. Brown, I. Machado [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2017. — Feb 1. — Vol. 28, N 2. — P. 344-353. doi: 10.1093/annonc/mdw616.

119 Peacock, O. "Watch and Wait" for complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer / O. Peacock, G.J. Chang / *Minerva Chirurgica*. — 2019. — Sept. — Vol. 74, N 6. — P. 481-495. DOI:[10.23736/S0026-4733.19.08184-7](https://doi.org/10.23736/S0026-4733.19.08184-7)

120 Petrelli, F. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes / F. Petrelli, F. Trevisan, M. Cabiddu [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2020. — Mar. — Vol. 271, N 3. — P. 440-448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.

121 Pucciarelli, S. Health-related quality of life, faecal continence and bowel function in rectal cancer patients after chemoradiotherapy followed by radical surgery / S. Pucciarelli, P. Del Bianco, F. Efficace [et al.] // *Support Care Cancer*. — 2010. — May. — Vol. 18, N 5. — P. 601-8. doi: 10.1007/s00520-009-0699-y. Epub 2009 Jul 23.

122 Renehan, A.G. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis / A.G. Renehan, L. Malcomson, R. Emsley et al. // *Lancet Oncology*. — 2016. — Feb. — Vol. 17, N 2. — P. 174-183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2. Epub 2015 Dec 17.

123 Rengo, M. Magnetic resonance tumor regression grade (MR-TRG) to assess pathological complete response following neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer / M. Rengo, S. Picchia, S. Marzi [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Oct 10. — Vol. 8, N 70. — P. 114746-114755. doi:10.18632/oncotarget.21778. eCollection 2017 Dec 29.

124 Romesser, P.B. Nonoperative Management of Rectal Cancer Shows Cost-Effectiveness, but Can Comparative Effectiveness Be Established? / P.B. Romesser, G. Smith, C.H. Crane // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2020. — Aug 1. — Vol. 112, N 8. — P. 771-772. doi: 10.1093/jnci/djaa005.

125 Shin, R. Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer / R. Shin, S-Y. Jeong, H.Y. Yoo [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2012. — Dec. — Vol. 55, N 12. — P. 1220-1228. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826fea6a.

126 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.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2014. — Feb. — Vol. 32, N 6. — P. 513-518. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904. Epub 2014 Jan 13.

127 Schrag, D. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer / D. Schrag, M.R. Weiser, K.A. Goodman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts)*. — 2010. — 28 (15S Suppl, May 20 Supplement). — 263s (Abstr 3511).

128 Schurink, N.W. Diffusion-weighted imaging in rectal cancer: current applications and future perspectives / N.W. Schurink, D.M.J. Lambregts, R.G.H. Beets-

Tan // *British Journal of Radiology*. — 2019. — Apr. — Vol. 92, N 1096. — P. 20180655. doi: 10.1259/bjr.20180655. Epub 2019 Mar 5.

129 Schwartz, L.H. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee / L.H. Schwartz, S. Litiere, E.D. de Vries [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2016. — Jul. — Vol. 62. — P. 132-137. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081. Epub 2016 May 14.

130 Sclafani, F. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer / F. Sclafani, G. Brown, D. Cunningham [et al.] // *British Journal of Cancer*. — 2017. — Nov 7. — Vol. 117, N 10. — P. 1478-1485. doi: 10.1038/bjc.2017.320. Epub 2017 Sep 21.

131 Sebag-Montefiore, D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R.J. Stephens, R. Steele [et al.] // *Lancet*. — 2009. — Mar 7. — Vol. 373, N 9666. — P. 811-820. doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

132 Seo, N. Response Assessment with MRI after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Current Evidences / N. Seo, H. Kim, M.S. Cho, J.S. Lim // *Korean Journal of Radiology*. — 2019. — Jul. — Vol. 20, N 7. — P. 1003-1018. doi:10.3348/kjr.2018.0611.

133 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.] // *British Journal of Surgery*. — 2008. — Feb. — Vol. 95, N 2. — P. 229-236. doi: 10.1002/bjs.5917

134 Smith, J.J. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy / J.J. Smith, P. Strombom, O.S. Chow [et al.] // *JAMA Oncology*. — 2019. — Apr. 1. — Vol. 5, N 4. — P. e185896. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5896. Epub 2019 Apr 11.

135 Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J.

Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. — 2021. — May. — Vol. 71, N 3. — P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.

136 Sun, Y. Predictive value of MRI-detected extramural vascular invasion in stage T3 rectal cancer patients before neoadjuvant chemoradiation / Y. Sun, J. Li, L. Shen [et al.] // *Diagnostic Interventional Radiology*. — 2018. — May-Jun. — Vol. 24, N 3. — P. 128-134. doi: 10.5152/dir.2018.17286.

137 Tan, Y. Predictors and Risk Factors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Population-Based Analysis / Y. Tan, D. Fu, D. Li [et al.] // *Frontiers in Oncology*. — 2019. — June. — Vol. 9. — P. 497. doi:[10.3389/fonc.2019.00497](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00497)

138 Taylor, F.G. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study / F.G. Taylor, P. Quirke, R.J. Heald [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2011. — Apr. — Vol. 253(4). — P. 711-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.

139 Tokunaga, T. Feasibility of Transanal Local Excision Following Chemoradiation for Lower Rectal Cancer / T. Tokunaga, M. Nishi, J. Higashijima [et al.] // *Anticancer Research*. — 2017. — Oct. — Vol. 37, N 10. — P. 5617-5622. doi: 10.21873/anticanres.11996.

140 Tomida, A. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. / A. Tomida, K. Uehara, K. Hiramatsu, A. Maeda, E. Sakamoto, Y. Okada et al. // *Int J Clin Oncol*. - 2019. - 24(4). -P. 403-410.

141 Trenti, L. Quality of life and anterior resection syndrome after surgery for mid to low rectal cancer: A cross-sectional study. / L. Trenti, A. Galvez, S. Biondo, A. Solis, F. Vallribera-Valls, E. Espin-Basany, A. Garcia-Granero, E Kreisler.// *Eur J Surg Oncol*. - 2018. - 44(7). - P. 1031-1039.

142 Tripathi, P. Additional value of MRI-detected EMVI scoring system in rectal cancer: applicability in predicting synchronous metastasis. / P. Tripathi, W. Guo, S. Rao, M. Zeng, Hu D. // *Tumori*. - 2020. - P. 300891620901745.

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

144 Ueki, T. A feasibility study of neoadjuvant XELOX without radiotherapy for locally advanced lower rectal cancer. / T. Ueki, T. Manabe, S. Inoue, J. Ienaga, N. Yamanaka, T. Egami, M. Ishikawa, H. Konomi, A. Ikubo, K.A. Nagayoshi // *Anticancer research*. - 2016. - 36(2). - P. 741-747.

145 van Gijn, W. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. / W. van Gijn, C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal, E. M. Kranenbarg, H. Putter, et al. // *Lancet Oncol*. - 2011. - 12(6). - P. 575-82.

146 van der Sande, M.E. Predictive Value of Endoscopic Features for a Complete Response After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. / M.E. van der Sande, et al. // *Ann Surg*. - 2019. - Vol.274. - №6. - P.1056.

147 Van der Sande, M.E. Management and Outcome of Local Regrowths in a Watch-and-wait Prospective Cohort for Complete Responses in Rectal Cancer. / M.E. van der Sande, N. Figueiredo, G.L. Beets // *Ann Surg*. -2020. - Vol.274. - №6. - P.541

148 van der Valk, M.J.M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. / M.J.M. van der Valk, et al. // *Lancet*. - 2018. - Vol.391(10139). - P. 2537-2545.

149 Wiltink, L.M. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. / L.M. Wiltink, T. Y. Chen, R. A. Nout, E. M. Kranenbarg, M. Fiocco, S. Laurberg, van de Velde C. J., C. A. Marijnen // *Eur J Cancer*. - 2014. - 50(14). - P. 2390-8.

150 Wong, E.M. Limitation of radiological T3 subclassification of rectal cancer due to paucity of mesorectal fat in Chinese patients. / E.M. Wong, B. M. Lai, V. K. Fung, H. Y. Cheung, W. T. Ng, A. L. Law, A. Y. Lai, J. L Khoo. // Hong Kong Med J. - 2014. - 20(5). - P. 366-70.

151 Xiao, J. Tumor volume reduction rate is superior to RECIST for predicting the pathological response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation: Results from a prospective study. / J. Xiao, Y. Tan, W. Li, J. Gong, Z. Zhou, Y Huang., J. Zheng, Y. Deng, L. Wang, J. Peng, D. Ren, P. Lan, J. Wang // Oncol Lett. - 2015. - 9(6). - P. 2680-2686.

152 Yoen, H. Prognostic Value of Tumor Regression Grade on MR in Rectal Cancer: A Large-Scale, Single-Center Experience. / H. Yoen, Park H. E., Kim S. H., Yoon J. H., Hur B. Y., Bae J. S., Kim J. H., Oh H. J., Han J. K.// Korean J Radiol. - 2020. - 21(9). - P. 1065-1076.

153 Yoo, R.N. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Role of systemic chemotherapy. / R.N. Yoo, H.J. Kim // Ann Gastroenterol Surg. - 2019. - 3(4). - P. 356-367.

154 Zhang, X.Y. MRI of Extramural Venous Invasion in Locally Advanced Rectal Cancer: Relationship to Tumor Recurrence and Overall Survival. / X.Y. Zhang, S. Wang, X. T. Li, Y. P. Wang, Y. J. Shi, L. Wang, A. W. Wu, Y. S. Sun // Radiology. - 2018. - 289(3). - P. 677-685.

155 Zhang, J. Total neoadjuvant treatment versus chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: A propensity score analysis from two prospective phase II clinical trials. / J. Zhang, et al. // Book Total neoadjuvant treatment versus chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: A propensity score analysis from two prospective phase II clinical trials / Editor American Society of Clinical Oncology, 2018. - Vol.36/ - №15. - P.3600.

156 Zhang, J. Neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOXIRI without routine use of radiotherapy for locally advanced rectal cancer. / J. Zhang, M. Huang, Y. Cai,

Wang L., J. Xiao, P. Lan, H. Hu, X. Wu, J. Ling, J. Peng // *Clinical colorectal cancer*. - 2019. - 18(4). - P. 238-244.

157 Zhao, F. Neoadjuvant radiotherapy improves overall survival for T3/4N+ M0 rectal cancer patients: a population-based study of 20300 patients. / F. Zhao, J. Wang, Yu H., X. Cheng, X. Li, X. Zhu, X. Xu, J. Lin, X. Chen, S. Yan // *Radiation Oncology*. - 2020. - 15(1). - P. 1-11.

158 Zhu, S. Comparing outcomes following total neoadjuvant therapy and following neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. / S. Zhu, N.P. Brodin, K. English, N. Ohri, J. W. Chuy, L. N. Rajdev, R. Narang, S. Kalnicki, C. Guha, M. K. Garg, R. Kabarriti // *EClinicalMedicine*. - 2019. - 16. - P. 23-29.

159 Zinicola, R. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: a plea to the UICC and AJCC. / R. Zinicola, Pedrazzi G., Haboubi N., Nicholls R. J. // *Colorectal Dis*. - 2017. - 19(3). - P. 310.