

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

*На правах рукописи*

**АБДУЖАППАРОВ АБРОР СУЛАЙМАНОВИЧ**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОГО И  
ГИПОФРАКЦИОННОГО КУРСА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ  
НЕОАДЪЮВАНТНОМ ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ткачев Сергей Иванович**

доктор медицинских наук

**Алиев Вячеслав Афандиевич**

**МОСКВА – 2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТАРАТУРЫ.....	15
1.1. Определение.....	15
1.2. Эпидемиология рака прямой кишки .....	15
1.3. Международная гистологическая классификация рака прямой кишки .....	16
1.4. Стадирование рака прямой кишки .....	18
1.5. Лечение местнораспространённого рака прямой кишки .....	20
1.5.1. Хирургическое лечение .....	20
1.5.2. Предоперационная лучевая терапия .....	22
1.5.3. Неoadъювантная химиолучевая терапия .....	24
1.5.4. Послеоперационная лучевая и химиолучевая терапия .....	37
1.6. Принципы выбора объема облучения при лучевой терапии рака прямой кишки.....	38
1.7. Сравнения эффективности технологий лучевой терапии 3D CRT, IMRT, VMAT при неoadъювантной ХЛТ.....	41
1.8. Факторы прогноза возникновения локальных и регионарных рецидивов у больных с раком прямой кишки .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	49
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	49
2.2. Топометрическая подготовка и планирование 3D-конформной лучевой терапии .....	56
2.3. Методика проведения пролонгированного курса неoadъювантной ХЛТ.....	63
2.4. Схема проведения неoadъювантной системной химиотерапии.....	66
2.5. Принципы хирургического лечения больных .....	68
2.6. Методы статистического анализа.....	69
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	71
3.1. Общая характеристика непосредственных результатов терапии .....	71

3.2. Экономический анализ лечения и оценка пропускной способности оборудования при выборе методики радиотерапии .....	74
3.3. Клинический ответ опухоли на ХЛТ .....	77
3.4. Патоморфологический ответ опухоли на ХЛТ .....	83
3.5. Окончательное стадирование опухолевого процесса у больных МРРПК после хирургического этапа лечения .....	88
3.6. Ранние лучевые повреждения и гематологическая токсичность .....	89
ГЛАВА 4. ТРЕХЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	96
4.1. Частота возникновения местных рецидивов .....	96
4.2. Отдаленные метастазы у больных МРРПК в группах сравнения.....	100
4.3. Сравнительный анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных МРРПК в группах сравнения.....	105
4.4. Поздние лучевые повреждения.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	113
ВЫВОДЫ .....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Злокачественные новообразования прямой кишки относятся к группе лидирующих по распространенности и смертности онкологических заболеваний. В 2018 году в мире было зарегистрировано примерно 1,8 миллионов новых случаев заболевания колоректальным раком [24]. В России отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости и смертности от колоректального рака, так, в 2018 году было зарегистрировано более 30 тысяч больных с данным диагнозом [6]. Аденокарцинома прямой кишки является частным случаем колоректального рака, однако выделяется в отдельную нозологию не из-за своих биологических свойств, а из-за анатомических особенностей локализации, что требует совершенно иной подход к принципам лечения больных раком прямой кишки. Благоприятный исход лечения больных раком прямой кишки на ранних стадий не является трудной задачей, так как легко решается благодаря только хирургическому вмешательству. Гораздо большей проблемой является лечение больных раком прямой кишки поздних стадий (III и IV), который выявляется у 46,4% пациентов [7]. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак прямой кишки составляет 5.6% и занимает шестое место, (11,14 на 100 000 население) [6].

До 1980-х годов у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) были высокие показатели частоты развития, как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. Чтобы решить эту проблему, R.G. Heald предложил иссекать прямую кишку вместе с фасциальным футляром. В 1982 году такую технику он назвал «total mesorectal excision» (ТМЕ – тотальная мезоректумэктомия).

В настоящее время нет никаких сомнений, что лечение местнораспространенного рака прямой кишки представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов онкологов различного профиля [1, 2, 3, 14].

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [20] и Ассоциации Онкологов России (АОР) в настоящее время «золотым стандартом» лечения больных МРРПК является проведение курса лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами перед выполнением радикального хирургического вмешательства. При полноценной реализации такого подхода частота развития локальных рецидивов не превышает 5-10 %, а 5-летний показатель общей выживаемости больных достигает 76 % [17].

В исследовании FFCD 9203 (Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive) [41] было включено 773 пациентов с диагнозом МРРПК в стадии T3-4NxM0. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в группу А были включены пациенты, прошедшие предоперационный курс лучевой терапии в СОД 45 Гр, и в группу Б – пациенты, прошедшие предоперационный курс лучевой терапии в СОД 45 Гр в комбинации с химиотерапией (фторпиримидинами). Все пациенты в адьювантом этапе получили 4 курса химиотерапии (5-FU+LV). Результаты исследования показали, что статистически значимых различий не было выявлено между группами в частоте сфинктерсохраняющих операций ( $p=0,837$ ), но при этом у пациентов в группе предоперационной ХЛТ был более высокий уровень полного патоморфологического ответа (pCR) (11,4% против 3,6%,  $p<0,0001$ ) и более низкая частота местных рецидивов за пятилетний период наблюдения (8,1% против 16,5%,  $p=0,004$  ОР 0.50 (95% ДИ 0.31- 0.80)) по сравнению с группой больных получивших только предоперационную лучевую терапию. В показателях 5-летней общей выживаемости значимых различий между группами не было выявлено (67.9% против 67,4%;  $p=0.684$ , ОР 0,96 (95% ДИ 0,73-1,27)). В показателях 5-летней выживаемости без прогрессирования также не было выявлено значимых различий (55,5% против 59,4%,  $p>0,05$ ), в группе ЛТ по сравнению с группой ХЛТ (ОР 0,96; 95% ДИ, 0,77-1,20).

Целью выполнения НХЛТ является элиминация опухолевых клеток в стенке прямой кишки и в регионарных лимфатических узлах, а в идеале – достижение полного лечебного патоморфоза.

Однако результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований указывают что, если частота локорегионарных рецидивов была снижена до 4–8%, то 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни при местнораспространенным раке прямой кишки остаются невысокими – 60% [5, 96].

Дальнейшим направлением клинических исследований стал поиск более эффективных режимов предоперационной химиолучевой терапии.

С другой стороны, серия рандомизированных исследований [72, 103] продемонстрировала, что у пациентов с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной химиолучевой терапии были достигнуты достоверно лучшие 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни по сравнению с пациентами, у которых не был достигнут полный патоморфологический ответ: 83,3% против 65,6% ОР 0,44 (95% ДИ 0,34-0,57),  $p < 0,0001$ . Таким образом, целью последующих клинических исследований было увеличение частоты достижения полного патоморфологического ответа, которое предполагалось достичь за счёт включения новых противоопухолевых препаратов в схемы неoadъювантной химиолучевой терапии.

Так, в рандомизированном исследовании Grupo Cáncer de Recto III [38] пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки проводили комплексное лечение в объёме 4 курсов индукционной химиотерапии в режиме САРОХ, ХЛТ и оперативного вмешательства спустя 5-6 недель после окончания ХЛТ. Частота достижения полного патоморфологического ответа составила 14%, частота выполнения R0 резекций – 86%. Понижение стадии опухолевого процесса наблюдалось в 43% случаев. При медиане наблюдения в 22 месяца показатель выживаемости без прогрессирования составил 76%. У 19,6% пациентов в течение срока наблюдения было зафиксировано прогрессирование заболевания в виде развития отдалённых метастазов.

В клинических рекомендациях ассоциации онкологов России у больных МРРПК рекомендуется проведение пролонгированного курса дистанционной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами в

предоперационном периоде. Лучевую терапию рекомендуется проводить РОД 1,8–2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль (5 раз в неделю, фотонами энергии 6–18 МэВ). При исходно нерезектабельном раке прямой кишки (Т4b) с инвазией в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объеме R0 сомнительна, с целью достижения максимальной регрессии опухоли в условиях специализированных медицинских организаций рекомендуется лучевая терапия не менее СОД 50 Гр. При технической доступности использования линейных ускорителей в режиме многопольного облучения с защитой окружающих тканей с технологиями IMRT или VMAT суммарная очаговая доза может быть увеличена до 58 Гр.

При этом оптимизация курса НХЛТ при МРРПК лежит не только в плоскости поиска факторов достижения лучших показателей противоопухолевой эффективности, но и в поиске оптимального баланса между ними и социально-экономическими аспектами данного лечения.

Так, для локализованных опухолей прямой кишки принятой схемой НХЛТ в настоящее время является РОД 5 Гр до СОД 25 Гр за 5 дней, что позволяет провести предоперационное лучевое лечение в течение всего лишь одной недели, вместо традиционных 5-6. Однако такая методика ЛТ из-за невысокой дозы ионизирующего излучения не эффективна у пациентов с наличием факторов прогноза развития локорегионарного рецидива (Т3с-4, N+, CRM+).

При этом сокращение продолжительности курса ДЛТ переход на режимы гипофракционирования является явной тенденцией в современной радиационной онкологии, так как уменьшение числа фракций позволяет распределить ресурсы радиотерапевтического отделения в пользу большего числа нуждающихся в лучевой терапии пациентов. Но при этом сокращение числа сеансов не должно привести к ухудшению показателей противоопухолевой эффективности и к увеличению токсичности, ассоциированной с лечением.

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 2010 году при проведении пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии больным МРРПК была предложена новая методика лучевой терапии: гипофракционный курс (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, до СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 40 Гр – на первичную опухоль и лимфатические узлы с признаками метастатического поражения по данным МРТ. Современные математические радиобиологические модели указывают на эквивалентность изоэффективной СОД (BED) 56 иГр таковой при классическом фракционировании (1,8-2 Гр). Использование гипофракционного режима позволяет надеяться на более высокое канцерцидное действие ЛТ по сравнению со стандартной дозой ЛТ при пролонгированном мелкофракционном курсе, где СОД составляет 50,8 Гр. Преимуществом же гипофракционного курса над классическим курсом является его значительно меньшая продолжительность.

Накопленный опыт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России в лечении пациентов местнораспространенным раком прямой кишки позволяет нам провести сравнительный анализ эффективности и переносимости стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при пролонгированном курсе неoadьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки.

### **Цель исследования**

Сравнение эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при проведении неoadьювантного химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки для определения наиболее эффективной, менее токсичной и экономически выгодной методики радиотерапии.



## **Задачи исследования**

I. Оценить и сравнить непосредственные результаты пролонгированного курса НХЛТ по показателям клинического и патоморфологического ответа опухоли на неoadьювантную химиолучевую терапию в режиме гипофракционирования и стандартного фракционирования.

II. Оценить и сравнить частоту, а также степень выраженности ранних и поздних лучевых повреждений при использовании методики лучевой терапии в режиме гипофракционирования и стандартного фракционирования.

III. Оценить частоту и выраженность ранних и поздних негативных эффектов при использовании 3DCRT, IMRT и VMAT технологий лучевой терапии в пролонгированном курсе НХЛТ у больных местнораспространенным раком прямой кишки.

IV. Определить экономически наиболее эффективную методику радиотерапии в пролонгированном курсе НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки.

V. Оценить и провести сравнительный анализ трехлетних показателей частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при использовании лучевой терапии в режиме гипофракционирования и стандартного фракционирования в пролонгированном курсе НХЛТ.

## **Научная новизна**

Нами впервые сравнена эффективность и негативные побочные эффекты стандартного и гипофракционного курса лучевой терапии при использовании методики 3DCRT, IMRT и VMAT в неoadьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком прямой кишки. В гипофракционном курсе лучевой терапии за счет увеличения разовой дозы уменьшено количество фракций, благодаря чему сокращена длительность курса НХЛТ. Укрупнение фракций стало возможно за счет использования новых 3D технологий планирования ЛТ, позволяющих защитить окружающую здоровую ткань и

уменьшить лучевые повреждение. Гипофракционный курс позволяет подвести большую разовую очаговую дозу, что благоприятно влияет на патологический и клинический ответ при лучевой терапии радиорезистентной аденокарциноме прямой кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Освоение и внедрение гипофракционной методики лучевой терапии за счет сокращения количество сеансов лучевой терапии уменьшает продолжительность курса радиотерапии с 38 до 22 дней, что позволяет улучшить переносимость химиолучевой терапии и качество жизни больных, а также уменьшает эксплуатацию оборудования и экономит финансовые средства для его обслуживания. На основе анализа полученных результатов гипофракционная методика лучевой терапии будет внедрена при НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки в онкологических учреждениях России и стран СНГ.

### **Методы и методология исследования**

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. В исследование вошли 150 больные МРРПК, находившиеся на лечении в отделениях радиотерапии и хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2013 – 2017гг.

Данная работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 150 больных, которым по поводу местнораспространенного рака прямой кишки было проведено комплексное лечение, включающее пролонгированный курс НХЛТ. Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа включила 71 больной МРРПК, которым в рамках неoadьювантного этапа лечения был проведен курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на зону регионарного метастазирования и 40 Гр на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы и/или

область распространения опухоли в близлежащие структуры и органы) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). Во вторую группу (группа контроля) были включены 79 больных МРРПК, которым был проведен курс НХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования и СОД 50-58 Гр на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы и/или область распространения опухоли в близлежащие структуры и органы) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). В процессе исследования оценивались лабораторные, диагностические и клинические данные, общее состояние больных, морфологическая характеристика опухоли (гистологический тип и степень дифференцировки), величина разовой и суммарной очаговых доз, технологические аспекты выполнения радиотерапии на момент подготовки, к проведению ХЛТ. После завершения комплексного лечения больных МРРПК оценивались клинический и патоморфологический ответ опухоли, ранние и поздние лучевые повреждение а также трехлетние показатели частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Всем больным проводилось полное обследование: тщательно собран анамнез с оценкой клинических симптомов заболевания, их длительности и особенностей развития, данные гистологического исследования, пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

На основании рентгенологических и инструментальных методов исследования до начала курса НХЛТ определялась клиническая стадия опухолевого процесса. После оперативного вмешательства на основании результатов гистологического исследования выставлялся окончательный диагноз.

При разработке гипофракционного режима лучевой терапии выбор оптимальной дозы облучения был основан на линейно-квадратичной модели

(ЛКМ). Согласно этой модели, используя ЛКМ с соотношением для прямой кишки коэффициента  $\alpha/\beta = 3\text{Гр}$  для расчёта эквивалентной дозы при использовании гипофракционного режима применялась следующая формула:  $EQD2 = nd(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$  (n - количество фракций, d - доза за фракцию). Расчет показал, что подведенная доза на опухолевую ткань при гипофракционном режиме составила 56 иГр, которая по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 50-56 Гр).

Мы сочли этот режим фракционирования оптимальным, так как он обладает достаточно высоким противоопухолевым эффектом, в то же время дозовая нагрузка на нормальные ткани не превышает пороговых значений согласно рекомендациям группы QUANTEC (Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) 2010г.

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

Впервые на большом клиническом материале проведена сравнительная оценка эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки. Современные технологии лучевой терапии 3DCRT, IMRT и VMAT позволили разработать и внедрить новую методику гипофракционного режима ЛТ, с помощью которой можно подвести высокую дозу ионизирующего излучения на планируемые объёмы мишени, при этом позволяющая защитить окружающие здоровые ткани и уменьшить интенсивность лучевых повреждений.

Средняя продолжительность пролонгированного курса НХЛТ в основной группе, благодаря гипофракционному режиму составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p=0,0001$ . Также применение гипофракционного режима позволило сократить эксплуатацию линейного ускорителя в три раза (710 сеансов ЛТ против 2154), что позволит в будущем сократить финансовые расходы на ремонт и техническое обслуживание радиотерапевтических оборудований.

Проведение пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования не уступает в противоопухолевой эффективности (в частоте снижения клинической стадии опухоли и достижении полного клинического и лечебного ответа со стороны опухоли и поражённых лимфатических узлов) режиму классического фракционирования.

При сравнительной оценке степени выраженности клинического ответа и лечебного патоморфоза в исследуемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Полный клинический ответ по шкале TRG был отмечен у 2 (2,8%) больных основной группы и у 1 (1,3%) в группе контроля, а регрессия опухоли II-III степени была зафиксирована у 57 (80,3%) больных основной группы и у 59 (74,7%) в группе контроля,  $p > 0,05$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 15 (15,2%) в группе контроля,  $p = 0,916$ . Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) – в группе контроля,  $p = 0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у – 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p = 0,593$ .

Сравнительный анализ не выявил статистически значимого влияния выбранного режима (гипофракционирования или классического фракционирования) и технологии (IMRT или VMAT) лучевой терапии на частоту развития и степень выраженности I-III степени по шкале RTOG/EORTC ранних и поздних лучевых повреждений.

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

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке ретроспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объём и качество материала являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения

радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.  
Результаты исследования доложены на конгрессе:

«ESMO 20 World Congress on Gastrointestinal Cancer» 20-23 июня, 2018 г., г.  
Барселона;

Апробация диссертации состоялась 22 сентября 2020 года на совместной научной конференции отделений НИИ клинической и экспериментальной радиологии и НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТАРАТУРЫ

### 1.1. Определение

Рак прямой кишки (РПК) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом. Опухоли с дистальным расположением до  $\leq$  15 см от анального края (по данным жесткой ректоскопии) классифицируются как ректальные, а более проксимальные - как опухоли толстой кишки. В клинической практике и при описании результатов научных исследований рак прямой кишки разделяют на нижеампулярный (0-5 см от анокутанной линии), среднеампулярный (5-10 см от анокутанной линии), вышеампулярный (10-15 см от анокутанной линии).

Местнораспространённый рак прямой кишки (МРРПК) – это ограниченная в подвижности или неподвижная опухоль с вовлечением или разрушением собственной фасции (CRM +) за счет самой опухоли или метастатически пораженного лимфатического узла без явных признаков отдаленного метастазирования у больных, которым в связи с распространением процесса за пределы органа невозможно выполнить радикальную операцию без высокого риска развития местного рецидива. В рекомендациях ESMO определяющим признаком местнораспространённого рака прямой кишки является глубина инвазии опухоли в мезоректальную клетчатку более чем на 6 мм ( $>$  cT3b) и наличие инвазии экстрамуральных сосудов [43].

### 1.2. Эпидемиология рака прямой кишки

В 2018 г. в Российской Федерации впервые в жизни было выявлено 624 709 злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2017 г. составил 1,2%. [7]. Злокачественные новообразования прямой и ободочной кишки по своей распространенности и смертности относятся к лидирующей группе онкологических заболеваний. В 2018 году в мире зарегистрировано примерно 1,8 миллионов новых случаев заболевания колоректальным раком: 1 022 800 у мужчин и 817 000 у женщин. Почти 861 000 смертей было

зарегистрировано в 2018 году по данным Всемирной Организации Здравоохранения [24]. В России отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости и смертности от РПК, так в 2018 году в России зарегистрировано более 30 тысяч случаев, [6] в общей структуре онкологической заболеваемости РПК составляет 4,4%. РПК в поздних стадиях (III и IV) выявляется у 46,4% пациентов [7]. Среди мужского населения этот показатель достигает 5,3%, занимая шестое место после злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легких (17,4%), предстательной железы (14,5%), кожи (10,3%, с меланомой – 11,9%), желудка (7,6%), ободочной кишки (6,4%). Среди лиц женского пола РПК составляет 4,4%. За 2017 г. абсолютное число умерших от злокачественных новообразований составило 290 662 (2016 г. - 295 726; 2007 г. - 285 921), мужчины составили 53,6%, женщины - 46,4% [6]. В мужской и женской популяциях за последние 5 лет не наблюдается статистически значимого изменения абсолютного числа умерших от злокачественных новообразований. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак прямой кишки занимает шестое место и составляет 5.6%, (11,14 на 100 000 население) [6].

Большая часть больных (70-89%) поступают в стационар с голубиной инвазией опхоли – T<sub>3-4</sub> [Cohen S.M. et al., 2004; Барсуков Ю.А., 2008; Чиссов В.И., 2008], а опухоли в стадиях – T<sub>1-2</sub> чаще являются «случайными находками» при профилактических осмотрах. Основной пик заболеваемости РПК приходится на возрастную группу больных от 65 до 75 лет [8].

### **1.3. Международная гистологическая классификация рака прямой кишки**

Согласно международной гистологической классификация (ВОЗ, 2010) опухоли прямой кишки делятся на:

#### **I. Доброкачественные опухоли.**

- Трубоччатая аденома
- Ворсинчатая аденома
- Трубоччато-ворсинчатая аденома
- Аденоматозный полип



- Зубчатая дисплазия

**II. Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), связанная с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.**

- Железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени
- Железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени

**III. Рак<sup>1</sup>.**

- Аденокарцинома
- Муцинозная аденокарцинома<sup>2</sup>
- Перстневидноклеточный рак<sup>3</sup>
- Мелкоклеточный рак
- Плоскоклеточный рак
- Аденоплоскоклеточный рак
- Медуллярный рак<sup>4</sup>
- Недифференцированный рак

1 – Опухоли делятся на высоко- (более чем в 95% клеток определяются железистые структуры), умеренно- (железистые структуры определяются в 50-95% клеток), низкодифференцированные (железистые структуры определяются в 5-50% клеток) и недифференцированные (железистые структуры определяются в <5% клеток).

2 – Устанавливается, если >50% объёма опухоли представлено внеклеточной слизью. Всегда расцениваются как низкодифференцированные (G3).

3 – Устанавливается, если >50% внутриклеточного объёма представлено слизью. Всегда расцениваются как низкодифференцированные (G3).

4 – Опухоль всегда соответствует G3.

Согласно Классификации ВОЗ (2019), гистологическая градация аденокарциномы/рака (исключая нейроэндокринные новообразования) толстой кишки:

- становится двухступенчатой вместо ранее используемой четырехступенчатой: низкая степень злокачественности (включает карциномы G1-G2), высокая степень злокачественности (включает карциномы G3-G4);

- осуществляется на основании подсчета доли железистых структур в инвазивной опухоли (игнорируя мелкие кластеры и отдельные клетки инвазивного фронта);
- в случае неоднородного строения опухоли, оценка проводится по наименее дифференцированному компоненту (игнорируя мелкие кластеры и отдельные клетки инвазивного фронта);
- в целях преемственности рекомендуется временно указывать оба показателя (напр., аденокарцинома низкой степени злокачественности (G2)).

#### **1.4. Стадирование рака прямой кишки**

##### **Классификация стадии рака прямой кишки согласно 8-му изданию руководства по системе TNM (2017 г.).**

Символ **T** – указывает степень местного распространения опухоли.

**T<sub>x</sub>** – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

**T<sub>0</sub>** – признаков первичной опухоли нет.

**T<sub>is</sub>**– рак in situ: интраэпителиальная опухоль или прорастание в собственную пластинку слизистой оболочки.

**T<sub>1</sub>**– опухоль распространяется в подслизистую основу.

**T<sub>2</sub>**– опухоль распространяется на мышечную оболочку.

**T<sub>3</sub>**– опухоль прорастает через мышечную оболочку в субсерозную основу или адвентициальную оболочку.

**T<sub>4</sub>**– опухоль прорастает в окружающие органы и ткани или серозную оболочку при локализации в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки (покрытых брюшиной).

**T<sub>4a</sub>**– прорастание висцеральной брюшины.

**T<sub>4b</sub>**– прорастание напрямую в другие органы или структуры.

Символ **N** – указывает состояние регионарных лимфатических узлов (параректальных, брыжейки сигмовидной кишки, нижних брыжеечных, латеральных крестцовых, предкрестцовых, внутренних подвздошных, мыса крестца, верхних прямокишечных, средних прямокишечных, нижних прямокишечных).

**N<sub>x</sub>** – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

**N<sub>0</sub>**– поражения регионарных лимфатических узлов нет.

**N<sub>1</sub>**– метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах.

**N<sub>1a</sub>**– метастазы в 1-ом регионарном лимфатическом узле.

**N<sub>1b</sub>**– метастазы в 2-3 регионарных лимфатических узлах.

**N<sub>1c</sub>**– опухолевые депозиты в субсерозном слое, брыжейке или непокрытых брюшиной мягких тканях, без поражения регионарных лимфатических узлов.

**N<sub>2</sub>**– метастазы в 4-х регионарных лимфатических узлах и более.

**N<sub>2a</sub>**– метастазы в 4-6 регионарных лимфатических узлах.

**N<sub>2b</sub>**– метастазы в 7-и регионарных лимфатических узлах и более.

Символ **M** – указывает наличие отдаленных метастазов.

**M<sub>0</sub>**– отдаленных метастазов нет.

**M<sub>1</sub>**– наличие отдаленных метастазов.

**M<sub>1a</sub>**– метастазы, ограниченные одним органом (печень, легкое, яичник, нерегиональный лимфатический узел (узлы)) без метастазов в брюшину.

**M<sub>1b</sub>**– наличие отдаленных метастазов более чем в одном органе.

**M<sub>1c</sub>**– метастазирование в брюшину с или без вовлечения других органов.

Высококачественная МРТ позволяет дополнительно подклассифицировать T3 согласно рекомендациям, описанным в таблице 1 [122, 33].

**Таблица 1** - МРТ субклассификация - T3

<b>Глубина инвазии за пределами мышечной оболочки (в мм)</b>	
T3a	< 1
T3b	1-5
T3c	6-15
T3d	> 15

Эта подклассификация, основанная на оценке с использованием МРТ до принятия решения о лечении, является клинически ценной и может также использоваться в гистопатологической классификации, но не подтверждена и не включена ни в одну из версий TNM 5-7.

Распределение опухолевого процесса по клиническим стадиям представлено в таблице 2.

**Таблица 2 - Стадии рака прямой кишки**

<b>Стадия</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	0	0
<b>I</b>	T1-2	0	0
<b>II</b>	T3-4	0	0
<b>IIA</b>	T3	0	0
<b>IIB</b>	T4a	0	0
<b>IIC</b>	T4b	0	0
<b>III</b>	Любая T	N1-2	0
<b>IIIA</b>	T1-2	N1-1c	0
	T1	N2a	0
<b>IIIB</b>	T3-4a	N1-1c	0
	T2-3	N2a	0
	T1-2	N2b	0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	0
	T3-4a	N2b	0
	T4b	N1-2b	0
<b>IV</b>	Любая T	Любая N	1
<b>IVA</b>	Любая T	Любая N	M1a
<b>IVB</b>	Любая T	Любая N	M1b

## **1.5. Лечение местнораспространённого рака прямой кишки**

### **1.5.1. Хирургическое лечение**

Рак прямой кишки известен с 1376 года, когда его клинические проявления были описаны J. Arderne. Французский хирург J.Ch. Faget 9 июня 1739 года впервые произвел ампутацию прямой кишки по поводу РПК.

Позднее немецкий хирург J. Lisfranc в 1826 году впервые выполнил промежностную экстирпацию прямой кишки, а к 1830 году им было произведено уже 30 подобных операций. С этого времени хирургия РПК начала развиваться бурными темпами.

Первая брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки была произведена в январе 1907 года английским хирургом W. Miles [109, 117]. В 1923 в своей работе он сообщил об уменьшении числа рецидивов с 95% до 29,5% [12]. Внедрение в практику брюшно-промежностной экстирпации позволило улучшить отдалённые результаты лечения больных РПК, в связи с чем на долгие годы данная операция стала ведущей и практически единственной, выполняющейся при любой локализации опухоли в прямой кишке. К сожалению, данное оперативное пособие обладает рядом недостатков: значительная частота гнойно-воспалительных осложнений, нарушение функций мочеполовой системы и необходимость постоянной колостомы [11].

В 1932 году американский хирург W.W. Babcock выполнил операцию с протягиванием мобилизованной части прямой кишки через анальный сфинктер с оставлением избытка низведенной кишки и отсечением его через 10 дней. [13, 15, 18]. В 1961 году по предложению Н.Н. Петрова и С.А. Холдина операция «протягивания» получила название «брюшно-анальной резекции прямой кишки».

В 1948 году С.Ф. Dixon представил результаты лечения 400 больных РПК, прооперированных при помощи передней резекции (с сохранением непрерывности кишечника). Передняя резекция при РПК заменила брюшно-промежностный способ при расположении опухоли в средней и верхней трети прямой кишки [31].

До 1980-х годов у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) были высокие показатели частоты развития как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. Чтобы решить эту проблему, R.G. Heald предложил иссекать прямую кишку вместе с фасциальным футляром. В 1982 году такую технику он назвал «total mesorectal excision» (ТМЕ – тотальная мезоректумэктомия) [52, 53]. Результаты исследования хирургов из онкологического центра Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, США показали улучшение результатов 5-летнего локорегионарного контроля на 8,1% и 5-летнего показателя общей выживаемости на 68% у больных МРРПК после проведения ТМЭ [74, 86].

### 1.5.2. Предоперационная лучевая терапия

В 1914 году С.С. Symonds [105] сообщил о первом использовании предоперационной радиотерапии в качестве метода лечения РПК. В серии европейских рандомизированных исследований (РИ) сравнивались результаты лечения с проведением предоперационной радиотерапии с последующим хирургическим лечением с только хирургическим лечением. Так, А. Gerard et al. [40], сравнили эффективность лечения у пациентов, прошедших короткий курс предоперационной радиотерапии с суммарной очаговой дозой (СОД) 34,5 Гр за 15 фракций с последующим хирургическим вмешательством, с пациентами, которым проводилась только хирургическое лечение. Результаты исследования показали, что предоперационная лучевая терапия не повлияла на показатели пятилетней общей выживаемости (69,1% против 59,1%  $p=0,69$ ), но при этом отмечалось достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов в группе больных а предоперационной лучевой терапией (15% против 30%  $p=0,003$ ).

Северо-западная группа по лечению рака прямой кишки (Northwest Rectal Cancer Group) провела рандомизированное клиническое исследование для изучения эффективности предоперационной лучевой терапии, проводимой за неделю до операции, у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки. Исследование включало в себя 284 больных МРРПК, которым проводился короткий курс предоперационной радиотерапии в СОД 20 Гр за 4 фракции. В зону облучения включалась прямая кишка с мезоректальной клетчаткой. В течение одной недели после ЛТ осуществлялось оперативное лечение. Период наблюдения составил 96 месяцев. Результаты исследования показали достоверное снижение частоты местных рецидивов при комбинированном лечении до 12,8%, при хирургическом лечении – 36,5%, ( $p=0,0001$ ). Кроме этого, в группе больных, получивших предоперационную радиотерапию, отмечено существенное снижение общей смертности среди радикально оперированных больных (45,6% против 53,3%;  $p=0,334$ ) [75, 98].

Наиболее достоверные данные, повлиявшие на тактику лечения РПК, были получены в 1997 году в шведском исследовании рака прямой кишки SRCT [104],

в котором были рандомизированы 1168 пациентов для проведения короткого курса предоперационной радиотерапии в СОД 25 Гр за 5 фракций с последующей операцией или для только хирургического лечения. После пяти лет наблюдения частота местных рецидивов составила 11% (63 из 553 больных) в группе с предоперационной ЛТ и 27% (150 из 557 больных) в группе, получавшей только хирургическое лечение ( $p=0.001$ ). Эта разница отмечена при всех стадиях по Dukes. Показатели общей 5-летней выживаемости составила 58% в группе больных после радиотерапии и операции и 48% в хирургической группе ( $p=0.004$ ).

Голландскому исследованию Dutch trial [63] с включением 1861 пациентов не удалось продемонстрировать улучшение в показателях локального контроля при проведении операции ТМЕ. Пациенты получали короткий курс предоперационной радиотерапии с последующей операцией или только хирургическое лечение в объеме ТМЕ в двух исследуемых группах. Предоперационная крупнофракционная радиотерапия снизила частоту местных рецидивов за 2-х летний период с 8,2 до 2,4% ( $p<0,001$ ) и с 11,4 до 5,8% за 5 лет, но в рамках исследования не удалось увеличить общую выживаемость (63% против 64,3% за 5 лет,  $p=0,87$ ).

По данным Ю.А. Барсукова и соавт [4], применение короткого курса предоперационной радиотерапии (25 Гр за 5 фракций) позволяет достоверно снизить частоту рецидивов рака у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах с  $33,1\pm 4,3\%$  при только хирургическом лечении до  $13,8\pm 3,8\%$  при использовании предоперационного облучения, т.е. уменьшить этот показатель в 2,6 раза. Достоверного уменьшения частоты отдаленного метастазирования при использовании неoadьювантной лучевой терапии получено не было.

В 2017 году были опубликованы результаты крупного Шведского РИ III фазы (Stockholm III) [36], касающегося лечения больных МРРПК. В исследовании сравнивались группы пациентов, прошедших короткий курс лучевой терапии (ККЛТ) с оперативным вмешательством в течение одной недели против ККЛТ с

отсроченным оперативным вмешательством в течение 4-8 недель после завершения ЛТ. В период с 5 октября 1998 года по 31 января 2013 года было набрано и рандомизировано 840 пациентов. Из них 385 пациентов были рандомизированы в три группы: в первую группу вошли 129 пациентов, прошедших ККЛТ, во вторую - 128 пациентов с ККЛТ и с отсроченным хирургическим вмешательством, и в третью – 128 пациентов с пролонгированным курсом лучевой терапии (ПКЛТ) и отсроченным хирургическим вмешательством. Оставшиеся 455 пациентов были рандомизированы в две группы, из которых 228 вошли в группу ККЛТ и 227 пациентов - в группу ККЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством. В течение всего срока наблюдения локальные рецидивы были зафиксированы у 8 (2,24%) из 357 пациентов, прошедших ККЛТ, у 10 (2,82%) пациентов из 355, прошедших ККЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и у 7 (5,46) пациентов из 128, которые получали ПКЛТ (ОР ККЛТ против ККЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством 1,44 (95% ДИ 0,41-5,11); против ПКЛТ 2,24 (0,71-7,10),  $p=0,48$ ). Показатель 5-летней общей выживаемости составил 73% (95% ДИ 64-80) при ККЛТ, 76% (95% ДИ 67-83) при ККЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и 78% (95% ДИ 70-84) при ПКЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством,  $p=0,62$ . Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 65% (95% ДИ 56-73) в группе ККЛТ, 64% (95% ДИ 54-71) в группе ККЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и 65% (95% ДИ 56-73) в группе ПКЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством,  $p=0,92$ .

### **1.5.3. Неoadьювантная химиолучевая терапия**

Комплексное лечение, включающее неoadьювантную лучевую терапию в комбинации с химиотерапией, базирующейся на использовании фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизатора, с последующей операцией и адьювантной химиотерапией можно назвать современным стандартом лечения больных с МРРПК [16].



В исследовании EORTC 22921 [23] было рандомизировано 1011 пациентов с резектабельным дистальным РПК Т3-4 на 4 группы: в группу А были включены пациенты, получившие лучевую терапию с последующим хирургическим вмешательством (n=252), в группу Б – пациенты, получившие ХЛТ с последующим оперативным вмешательством (n=253), в группу В – пациенты, получившие лучевую терапию с последующим хирургическим вмешательством и адъювантную химиотерапию 4 курса (n = 253), в группу Г – пациенты, получившие ХЛТ, оперативное вмешательство и адъювантную химиотерапию 4 курса (n = 253). Лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования, РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр, 5 раз в неделю за 25 сеансов. Результаты исследования показали, что не было выявлено достоверной взаимосвязи между влиянием предоперационного и послеоперационного лечения на общую или безрецидивную выживаемость (p=0,43 и p=0,50 соответственно). Пятилетняя общая выживаемость составила 64,8% в двух группах (А и В), где была проведена предоперационная лучевая терапия, и 65,8% в двух группах (Б и Г), где была проведена предоперационная ХЛТ. Кривые выживаемости достоверно не различались (p=0.84). Отношение рисков (ОР) показателей смертности в группах предоперационной ХЛТ по сравнению с группами предоперационной лучевой терапии составило 1,02 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,83-1,26). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 63,2% в двух группах (А и Б), не получавших адъювантную химиотерапию, и 67,2% в двух группах (В и Г), получавших адъювантную химиотерапию (p=0,12). ОР показателей смертности в группах, получивших и не получивших адъювантную химиотерапию, составил 0,85 (95% ДИ 0,68-1,04). Пятилетние показатели безрецидивной выживаемости составили 54,4% в двух группах (А и В) предоперационной лучевой терапии и 56,1% в двух группах (Б и Г) предоперационной ХЛТ, кривые частоты безрецидивной выживаемости достоверно не различались (p=0,52). ОР показателей безрецидивной выживаемости в группах предоперационной ХЛТ по сравнению с группами предоперационной лучевой терапии составило 0,84 (95% ДИ 0,78-1,13). 5-летняя

частота безрецидивной выживаемости составила 52,2% в группах (А и Б) без адьювантного лечения и 58,2% в группах (В и Г) с адьювантным лечением ( $p=0,13$ ) с ОР 0,87 (95% ДИ 0,72-1,04) для адьювантной химиотерапии по сравнению с отсутствием адьювантной химиотерапии. Показатели частоты развития локального рецидива в течение 5 лет после операции в группе А составили 17,1% (95% ДИ, от 12,3 до 21,9), в группе Б - 8,7% (95% ДИ, 4,9-12,6), в группе В - 9,6% (95% ДИ, 5,7-13,5) и в группе Г - 7,6% (95% ДИ, 4,2-11,0),  $p=0,002$  для сравнения между группой, получавшей только предоперационную лучевую терапию, и тремя другими группами.

В исследовании FFCD 9203 (Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive) [41] были получены аналогичные результаты. Это исследование включило 773 больных РПК с локализацией опухоли в дистальном отделе прямой кишки с клинической стадией T3-4NxM0, рандомизированных в 2 группы: в группу А были включены пациенты, прошедшие предоперационный курс лучевой терапии в СОД 45 Гр, и в группу Б – пациенты, прошедшие предоперационный курс лучевой терапии с СОД 45 Гр в комбинации с химиотерапией (5-FU/LV). Все пациенты получили 4 цикла адьювантной химиотерапии с 5-FU. Не было выявлено различия между группами в частоте выполнения сфинктерсохраняющих операций ( $p=0,837$ ), но в группе с предоперационной ХЛТ был зарегистрирован более высокий уровень полного патоморфологического ответа (pCR) (11,4% против 3,6%,  $p<0,0001$ ) и более низкая 5-летняя частота местных рецидивов (8,1% против 16,5%,  $p=0,004$ ) по сравнению с группой с предоперационной лучевой терапией. В показателях общей выживаемости различий между группами не было (67,9% против 67,4%;  $p=0,684$ ). ОР смерти при ХЛТ по сравнению с лучевой терапией без химиотерапии составило 0,96 (95% ДИ 0,73-1,27).

В 2015 году были предоставлены финальные результаты мультицентрового РИ The German CAO/ARO/AIO-94 фазы III [92], где 1236 пациентов рандомизировали в две группы: в качестве контрольной группы ( $n=623$ ) были включены пациенты, получающие стандартное комбинированное лечение, состоящее из предоперационной лучевой терапии в СОД 50,4 Гр за 28 фракций в

комбинации с 5-ФУ инфузионно ( $1000 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 и 29-33 дни лучевой терапии) с последующим хирургическим вмешательством спустя 5-6 недель после окончания ХЛТ и четырьмя циклами болюсного введения фторурацила ( $500 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 и 29 дни); в исследуемой группе ( $n=613$ ) были пациенты, получающие предоперационную лучевую терапию с СОД 50,4 Гр за 28 фракций в комбинации с 5-ФУ инфузионно ( $250 \text{ мг/м}^2$  в 1–14 и 22–35 дни) и оксалиплатин ( $50 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8, 22 и 29 дни) с последующим хирургическим вмешательством спустя 5-6 недель после окончания ХЛТ и восемью циклами оксалиплатина ( $100 \text{ мг/м}^2$  в 1 и 15 дни), лейковорина ( $400 \text{ мг/м}^2$  в 1 и 15 дни) и 5-ФУ инфузионно ( $2400 \text{ мг/м}^2$  в 1-2 и 15-16 дни). Результаты исследования были следующими: медиана наблюдения составила 50 месяцев (диапазон 38-61), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 75,9% (95% ДИ 72,4-79,5) в исследуемой группе и 71,2% (95% ДИ 67,6-74,9) в контрольной группе (ОР 0,79, 95% ДИ 0,64-0,98;  $p=0,03$ ). Патоморфологический ответ (урT0N0) был зарегистрирован у 104 (17%) из 596 оперированных пациентов в исследуемой группе и у 81 (13%) из 615 оперированных пациентов в контрольной группе (ОР 1,41, 95% ДИ 1,03-1,94;  $p=0,031$ ). В целом в исследуемой группе умерли 96 пациентов, а в группе контроля - 106 (ОР 0,96, 95% ДИ 0,72-1,26), а 3-летняя общая выживаемость составила 88,7% (95% ДИ 86,0-91,3) в исследуемой группе и 88,0% (95% ДИ 85,3-90,7) в контрольной группе. 3-летняя частота местного и локального контроля после хирургического вмешательства составила 2,9% (95% ДИ 1,5-4,3) в исследуемой группе и 4,6% (95% ДИ 2,9-6,4) в группе контроля. 3-летняя частота отдаленного прогрессирования составила 18,5% (95% ДИ 15,2-21,7) в исследуемой группе и 22,4% (95% ДИ 19,1-25,8) в контрольной группе. Третья или выше степень ранней токсичности была зафиксирована у 144 (24%) из 607 пациентов в исследуемой группе и у 128 (20%) из 625 пациентов в группе контроля. Случаи токсичности 3 степени или выше со стороны желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы у 125 (21%) из 607 пациентов, которые получали ХЛТ на основе фторурацила и оксалиплатина, против 94 (15%) из 625 пациентов в группе контроля. Летальные исходы, связанные с лечением, имели

место у 4 (<1%) пациентов в исследуемой группе и у 2 (<1%) пациентов в группе контроля. Из 607 пациентов, получавших химиолучевую терапию с фторурацилом и оксалиплатином, побочные эффекты, связанные с лечением, привели к прерыванию лучевой терапии у 59 (10%) пациентов, снижению дозы лучевой терапии у 19 (3%) пациентов и одновременному снижению дозы химиотерапии у 92 (15%) пациентов. Из 625 пациентов, получавших химиолучевую терапию с 5-фторурацилом, у 42 (7%) пациентов было прервано ХЛТ, у 16 (3%) пациентов была снижена суммарная доза лучевого воздействия, и у 131 (21%) пациента также была снижена доза химиотерапевтических препаратов.

В исследовании Polish Colorectal Study Group [25] было рандомизировано 515 пациентов МРРПК на 2 группы: первая группа (основная) состояла из пациентов, прошедших короткий курс лучевой терапии (ККЛТ) в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр за 5 дней с последующим 3 циклами консолидирующей химиотерапии в режиме FOLFOX4 (n=261). Вторая группа (группа контроля) состояла из пациентов, прошедших пролонгированный курс химиолучевой терапии (ПКХЛТ) с РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр за 28 фракций, одновременно с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином (n=254). Интервал между завершением лучевой терапии/химиотерапии и операцией составил около 6 недель в обеих группах. Результаты показали, что возникновение 3–4 степени ранней токсичности в обеих группах были одинаковы  $p=0,547$ . Частота R0 резекции составила 77% (95% ДИ 72 -82) в основной группе и 71% (95% ДИ 65 -76) в группе контроля,  $p=0,07$  при отношении шансов 1,42 (95% ДИ 0,96-2,12). Частота pCR в основной группе составила 16% в группе контроля этот показатель составил 12%,  $p=0,17$ . Медиана наблюдения составила 35 месяцев. 3-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в основной группе и в группе контроля составили 73% против 65% (ОР = 0,73, 95% ДИ 0,53-1,01,  $P=0,046$ ) и 53% против 52% (ОР = 0,96, 95% ДИ 0,75-1,24,  $p=0,85$ ), соответственно. Частота локорегионарного рецидива и частота отдаленного метастазирования составила 22% против 21% (ОР = 1,04, 95% ДИ 0,67–1,38,  $p=0,82$ ) и 30% против 27% (ОР = 1,21, 95% ДИ 0,59–1,15,  $p=0,25$ ), соответственно.

Интересным и дискуссионным остается вопрос о выборе препаратов фторпиримидинового ряда для НХЛТ при МРРПК. В 2011 году в исследовании ASCO NASBP R-04 [94] было впервые произведено сравнение влияния 5-ФУ и капецитабина в предоперационной химиолучевой терапии больных раком прямой кишки. Его результаты показали отсутствие значимых различий в частоте pCR (18,8% против 22,2% соответственно,  $p=0,12$ ) и в частоте лучевых повреждений третьей и четвертой степени (11,2% и 10,8% соответственно,  $p=0,86$  между 5-FU и капецитабином), что подтверждает возможность альтернативного использования капецитабина в рамках предоперационной химиолучевой терапии МРРПК.

Опубликованное многоцентровое РИ III фазы (Rectum III) [55] также подтвердило эффективность капецитабина в адьювантной и неoadьювантной химио- и химиолучевой терапии у больных МРРПК. Его результаты показали, что при сравнении противоопухолевой эффективности капецитабина и 5-ФУ не было получено статистически значимых различий в 3-летних показателях ВБП (75% (95% ДИ 68–81) против 67% (95% ДИ 59–73),  $p=0,07$ ) и в частоте развития местных рецидивов (6% и 7%,  $p=0,67$ ), но при этом в группе капецитабина частота отдаленного метастазирования составила 19% (37 пациентов) против 28% (54 пациента), соответственно  $p=0,04$ . Показатели 5-летней общей выживаемости у больных получивших капецитабин были, выше чем в группе 5-ФУ, и составили 76% (95% ДИ 67-82) против 67% (95% ДИ 58-74);  $p=0,05$ . Таким образом, капецитабин может рассматриваться как адекватная альтернатива 5-ФУ на этапе адьювантной и неoadьювантной химиолучевой терапии у пациентов ММРПК.

В исследование Sung Uk Lee et al. [67] были представлены результаты лечения пациентов МРРПК, прошедших ПКХЛТ в комбинации с пероральным приёмом капецитабина (капецитабин 825 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в течение всего периода лучевой терапии) и иринотекана (40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 5 недель подряд). Результаты исследования показали, что частота уменьшения опухолевого процесса зафиксирована у 44,1% в группе капецитабина и в 48,6% случаев в группе капецитабина/иринотекана ( $p=0,538$ ). Частота патоморфологического регресса опухоли 3 и 4 степени после ПКХЛТ составила

28,6% в группе капецитабина и 37,5% в группе капецитабина/иринотекана ( $p=0,247$ ). Не было выявлено достоверных различий между двумя группами в показателях 5-летнего локального контроля (91,7% против 92,5%;  $p=0,875$ ), безрецидивной выживаемости (80,8% против 77,2%;  $p=0,685$ ) и общей выживаемости (88,4% против 90,4%;  $p=0,723$ ).

Добавление комбинации оксалиплатина и капецитабина в режим НХЛТ было изучено в РИ Jiao et al [30]. 206 пациентов были рандомизированы в две группы: в первой группе (экспериментальная группа,  $n=103$ ) были пациенты, получавшие оксалиплатин и капецитабин в комбинации с лучевой терапией, и во второй (контрольная группа,  $n=103$ ) – пациенты, получавшие капецитабин в комбинации с лучевой терапией. Все пациенты были оперированы через 6-10 недель после окончания курса ХЛТ и в последующем получали 6-8 курсов адъювантной химиотерапии в режиме mFOLFOX6. Результаты были следующими: трехлетняя общая выживаемость в экспериментальной и контрольной группе составила 90,29% против 86,41% ( $p>0,05$ ) соответственно, а трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 80,58% против 69,90% ( $p>0,05$ ) соответственно. Частота pCR составила 23,30% и 19,42% соответственно,  $p=0,497$ . Показатели 3-летнего локального контроля были 4,85% против 5,83% ( $p=0,694$ ), а показатели 3-летнего отдаленного метастазирования составляли 16,50% и 28,16%, соответственно ( $p=0,045$ ). Токсичность 3-4 степени со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдалась у 17 больных (16,50%) в экспериментальной группе по сравнению с 7 больными (6,80%) в контрольной группе,  $p=0,03$ . Кроме того, показатели общей ранней токсичности 3-4 степени показали значительную разницу между группами сравнения - 21,36% в экспериментальной группе и 10,68% в группе контроля ( $p=0,037$ ).

Исследования OIGIT-01 фазы II [44] продемонстрировали результаты трёхэтапного принципа предоперационного лечения больных МРРПК. На первом этапе проводилась индукционная химиотерапия капецитабином в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> в два приёма с интервалом 12 часов, 14 последовательных дней. На втором этапе проводилась ПКХЛТ с РОД 1,8 Гр до СОД 40,5 Гр и до 54 Гр при опухолях Т4 в

комбинации с капецитабином (825 мг/м<sup>2</sup> два раза в дни лучевой терапии), а на 3 этапе - два курса консолидирующей химиотерапии капецитабином в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> в два приёма с интервалом 12 часов, 14 последовательных дней. Пациенты были прооперированы спустя 2 недели после окончания консолидирующей химиотерапии. 3 курса адьювантной химиотерапии (капецитабин в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> в два приёма с интервалом 12 часов, 14 последовательных дней) назначались спустя 4-6 недель после проведенного оперативного вмешательства, pCR был зафиксирован у 17,5% больных, но суммарное снижение пораженных лимфатических узлов и размера опухолевого процесса составляли 77,7% и 79,3% соответственно. Медиана наблюдения составила 55 месяцев, и за этот период у 1 (1,6%) пациента развился локальный рецидив. Пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 64,0% (95% ДИ 63,89–64,11) и 69,5% (95% ДИ 69,39–69,61), соответственно.

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [20] НХЛТ с последующим ТМЕ в настоящее время рекомендуется в качестве стандарта лечения больных МРРПК.

В то время как частота локорегионарных рецидивов была снижена до 4–8%, 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни при МРРПК остаются невысокими – 60% [96]. Серия рандомизированных исследований (проанализированы отдаленные показатели у пациентов с и без pCR, включённых в исследования, представленных в 27 статьях в PubMed, Medline и Embase, основанных на 17 различных базах данных) продемонстрировала, что у пациентов с pCR после НХЛТ были достигнуты наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости без признаков болезни по сравнению с пациентами, у которых pCR не была достигнута (83,3% против 65,6% ОР 0,44; 95% ДИ 0,34-0,57; p<0,0001) [73, 103].

Полный или частичный клинический ответ опухоли на проведенную неоадьювантную терапию является благоприятным фактором, коррелирующим с увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости больных МРРПК [87]. Достижение такого ответа может позволить перевести часть исходно

нерезектабельных опухолей в резектабельное состояние [34]. Предоперационная химиолучевая терапия может повлиять как на объём жизнеспособной опухолевой массы в стенке прямой кишки, так и в поражённых лимфатических узлах, в том числе вызвав её полную элиминацию. Такая регрессия опухоли со снижением оценки категорий T и N по сравнению с предоперационными используется для оценки клинического ответа [107]. Уменьшение размеров опухоли стали рассматривать в качестве признака её радиочувствительности и важного прогностического фактора, коррелирующего с показателями выживаемости онкологических больных [95].

Целью последующих клинических исследований было увеличение частоты достижения полного клинического и патоморфологического ответа опухоли путем добавления новых противоопухолевых препаратов в схемы НХЛТ.

В рандомизированном исследовании (РИ) II фазы Grupo Cáncer de Recto III [38]. 108 пациентов с МРРПК были разделены на 2 группы: группа А (n = 52), в которой пациентам проводили курс ХЛТ с последующей операцией спустя 5-6 недель после его окончания и 4 циклами адъювантной химиотерапии в режиме CAPOX и группа Б (n= 56), пациентам которой проводили 4 курса индукционной химиотерапии в режиме CAPOX с последующей ХЛТ и оперативным вмешательством спустя 5-6 недель. Частота достижения pCR составила 13% в группе А и 14% в группе Б,  $p=0,94$ , частота выполнения R0 резекции – 87% против 86%, соответственно,  $p=0,40$ . Частота понижения стадии опухолевого процесса (определяется как более низкая патологическая стадия pT по сравнению с клинической стадией cT до лечения) составила 58% и 43%,  $p=0,13$ , соответственно. При среднем периоде наблюдения 22 месяца 18-месячные показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) составили 82% (95% ДИ, от 65% до 91%) для группы А и 76% (95% ДИ, от 61% до 86%) для группы Б. 18-месячные показатели общей выживаемости составили 89% (95% ДИ, от 76% до 96%) и 91% (95% ДИ, от 79% до 96%) для групп А и Б, соответственно. У шести пациентов в группе А было зафиксировано прогрессирование заболевания, в группе Б – у 11 пациентов,  $p=0,248$



R. Glynn-Jones et al [42] представил результаты рандомизированного исследования III фазы, в рамках которого 113 больным МРРПК был проведен курс неоадьювантный ХЛТ с последующим оперативным вмешательством. После выполнения хирургического этапа лечения пациенты были рандомизированы на две группы: в одну, группу исследования, вошли 54 больных, которым после выполнения хирургического вмешательства проводили от 2 до 6 циклов адьювантной химиотерапии по схеме CAPOX. В группу контроля вошли 59 больных, которым не проводилась адьювантная химиотерапия. Результаты исследования показали, что трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе исследования составила 78% против 71% в группе контроля,  $p=0.56$ , ОР 0,80 (95% ДИ от 0,38 до 1,69). Показатели трехлетней общей выживаемости составили 89% против 88%, соответственно,  $p=0,75$ , ОР 1,18 (95% ДИ от 0,43 до 3,26). С учетом небольшого количества включенных пациентов наблюдаемые улучшения в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не было статистически значимыми.

Стандартом комплексного лечения у больных резектабельным раком прямой кишки II-III стадии является проведение короткого предоперационного курса дистанционной лучевой терапии (ККЛТ) с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, либо пролонгированного курса химиолучевой терапии (ПКХЛТ) с РОД 1,8-2 Гр до СОД 50,4-50 Гр за 28/25 фракций, в комбинации с фторпиримидинами с последующим оперативным вмешательством.

Хотя ККЛТ и ПКХЛТ используется параллельно уже более 20 лет, остается неясным, какой режим предоперационной лучевой терапии обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля и улучшает отдаленные результаты. Два мета-анализа [70, 121] показали, что с точки зрения частоты выполнения сфинктер-сохраняющих операций, показателей локального контроля, острой токсичности III-IV степени, частоты резекции R0 и частоты снижения стадии заболевания ККЛТ так же эффективен, как и ПКХЛТ в лечении больных МРРПК.

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 [82] 326 пациентов были рандомизированы в

две группы: 163 пациента были отнесены в группу ККЛТ и 163 больных - в группу ПКХЛТ. Медиана наблюдения за пациентами составила 5,9 лет (диапазон от 3,0 до 7,8 лет). Трехлетние показатели частоты местного рецидива составили 7,5% для ККЛТ и 4,4% для ПКХЛТ (ОР 3,1 95% ДИ от -2,1 до 8,3;  $p=0.24$ ). При дистальной локализации опухоли (<5 см) у 6 (12,5%) из 48 больных в группе ККЛТ и у 1 (3,22%) из 31 больного в группе ПКХЛТ наблюдался локальный рецидив ( $p=0,21$ ). Пятилетняя частота отдаленного метастазирования составили 27% в группе ККЛТ и 30% в группе ПКХЛТ (log-rank  $p=0,92$ ; ОР для ПКХЛТ в отношении ККЛТ, 1,04; 95% ДИ, 0,69-1,56). Общая 5-летняя выживаемость составила 74% в группе ККЛТ и 70% в группе ПКХЛТ (log-rank  $p=0,62$ ; ОР, 1,12; 95% ДИ, 0,76-1,67). Различия в показателях частоты поздней токсичности в группах сравнения были статистически незначимы (оценку токсичности, возникшей в результате лучевой терапии, проводили по стандартам RTOG/EORTC). Токсичность 3 и 4 степень была зарегистрирована у 5,8% больных в группе ККЛТ и 8,2% в группе ПКХЛТ,  $p=0,53$ . Тем не менее, в другом РКИ, результаты которого были опубликованы Latkauskas et al. [62] в 2017 году, было произведено сравнение пятилетних результаты в группах ПКХЛТ ( $n=72$ ) и ККЛТ ( $n=68$ ). Данные исследования свидетельствуют, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 67% и 45%, соответственно, ( $p=0,013$ ) а 5-летней общей выживаемости— 79% и 62%, соответственно ( $p=0,015$ ). Интерпретируя данные исследования, можно сказать, что показатели 5-летней общей выживаемости и локального контроля статистически достоверно выше в группе ПКХЛТ, чем в группе ККЛТ.

Выше описанные РИ доказали, что пролонгированный курс неoadьювантной химиолучевой терапии больных МРРПК статистический значимо увеличивает показатели локо-регионарного контроля. Кроме того, уменьшение стадии опухолевого процесса может привести к полному клиническому ответу (сCR) (определяется как отсутствие ранее клинически обнаруживаемой первичной опухоли) или pCR (определяется как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток после полного патологического

исследования удаленного макропрепарата, pT0N0M0). Эти ситуации могут наблюдаться у 10–30% пациентов и могут быть отнесены к 0 стадии заболевания [45, 48, 54, 59, 71, 76].

Неoadъювантную лучевую терапию в комбинации с химиотерапией, базирующейся на использовании фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизатора, с последующей радикальной операцией в объеме ТМЕ и адъювантной химиотерапией можно назвать современным стандартом лечения больных с местнораспространенным РПК [10]. Однако после оперативного вмешательства у больных подвергшихся НХЛТ значительно увеличивается риск развития послеоперационных осложнений, таких, как длительная дисфункция мочевыделительной системы, половых органов и анальных сфинктеров.

При опухолевых поражениях низкой локализации (на расстоянии менее чем 5 см от аноректальной линии) обструктивные резекции прямой кишки, при которых требуется выведение временной или постоянной колостомы, создают значительное неудобство пациентам и понижают уровень качества жизни. В этих условиях была предложена альтернативная стратегия лечения, позволяющая избежать серьезных послеоперационных осложнений и при этом сохранить оптимальные онкологические результаты [102]. Данная стратегия у больных с pCR включает в себя полное локальное иссечение по всей толщине ранее определяемой опухоли (full-thickness local excision - FTLE) или активное динамическое наблюдение за пациентами, у которых не выполнялась хирургическое вмешательство (также известное, как стратегия активного наблюдения Watch and Wait). Стратегия FTLE может обеспечить проведение патоморфологической оценки эффективности ХЛТ [39, 57].

Альтернативная стратегия лечения Watch and Wait была предложена пациентам с cCR после окончания курса ХЛТ [49]. Вышеописанная стратегия ведения больных МРРПК имеет ряд преимуществ таких, как выполнение органосохраняющей операции с еще более низкой частотой послеоперационных осложнений и практически отсутствием дисфункциональных нарушений со стороны органов мочевыделительной и желудочно-кишечной систем [73]. Тем не

менее, включение пациентов в группу Watch and Wait требует наличия у больных эффекта на уровне cCR после окончания ПКХЛТ, так как в этом случае, вероятнее всего, выявляется полный лечебный патоморфоз [46]. Данная группа пациентов к сожалению имеет потенциальный риск развития локорегионарных рецидивов по причине сохранения остаточной опухоли (только микроскопически определяемой) как в стенке прямой кишки, так и в регионарных лимфатических узлах. По этой причине группа пациентов Watch and Wait остается под очень строгим динамическим наблюдением и находится в группе риска развития местного рецидива [50].

Основоположник методики Watch and Wait профессор из Бразилии Ангелита Хабр-Гама в 2004 году впервые представила особенности результатов лечения 71 больного раком прямой кишки [58]. Набор в группу активного наблюдения проводился с 1991 года, и в 2011 году количество наблюдаемых выросло до 90 пациентов. В 2014 году были опубликованы отдаленные результаты лечения больных, находящихся в группе активного наблюдения [47]. Частота локальных рецидивов составила 31% при медиане наблюдения 60 месяцев. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 69%, частота отдаленного метастазирования составила 14%. Показатели 5-летней общей выживаемости и безрецидивной выживаемости составили 91% и 68% соответственно.

Международное многоцентровое регистрационное исследование IWWD (International Watch & Wait Database) [110] представило результаты активного наблюдения 880 пациентов. Медиана наблюдения составила 3,3 года (95% ДИ 3,1-3,6). Двухлетняя частота развития локорегионарных рецидивов составила 25,2% (95% ДИ от 22,2 до 22,5%), 97% локальных рецидивов обнаружили в стенке кишечника. Отдаленные метастазы были диагностированы у 71 (8%) из 880 пациентов. Показатели 5-летней общей выживаемости достигли 85% (95% ДИ 80,9-87,7%), а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 94% (95% ДИ 91-96%).

#### 1.5.4. Послеоперационная лучевая и химиолучевая терапия

Прямое сравнение результатов проведения предоперационной и послеоперационной ХЛТ, которые опубликованные в мировой литературе, провести очень сложно, потому что режимы фракционирования и интервал до или после операции значительно различается в европейских и американских исследованиях и зависят от социально-экономической среды. Теоретически предоперационная ХЛТ обладает биологическими преимуществами, поскольку интактные кровеносные сосуды и более высокий уровень оксигенации могут способствовать повышению радиочувствительности опухоли более выраженному уменьшению её размеров в результате проводимого лечения, что повышает вероятность получения R0 резекции и частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций. Прогресс в диагностических методах визуализации сделал процесс определения клинической стадии онкологического процесса значительно более точным, и пациенты с местно-распространенными опухолями могут прогнозировать выгоду из предоперационной ХЛТ.

В трех РИ (Park J.H. et al., Robert J. et al., Roh M.S. et al.) сравнивались идентичные режимы ХЛТ до и после операции [84, 90, 93]. Однако два исследования прекратились раньше чем было запланировано по причине низкого уровня набора пациентов в исследуемые группы. Таким образом, исследование CAO/ARO/AIO-94 в Германии оказалось единственным РИ с достаточным количеством пациентов и достоверными результатами. Оно включало в себя 823 пациента с опухолями cT3-4 или N+ со средним периодом наблюдения практически 4 года, СОД составила 50,4 Гр при стандартном фракционировании с двумя циклами одновременной непрерывной инфузии 5-ФУ. Результаты исследования показали, что при неoadъювантной ХЛТ частота локо-регионарных рецидивов составила 13% против 6% после адъювантной ХЛТ ( $p=0,006$ ). Не наблюдалось значительного улучшения в показателях безрецидивной и общей выживаемости. Этот эффект сохранялся на протяжении 11 лет наблюдения (7,1% против 10,1%;  $p=0,048$ ). Другими преимуществами предоперационной ХЛТ были более высокая частота сфинктеросохраняющих операций и более низкие

показатели ранних и поздних осложнений. В двух других рандомизированных исследованиях также сообщалось о более благоприятных результатах в группах предоперационной ХЛТ, но в некоторых аспектах они отличались от исследования CAO/ARO /AIO- 94. В исследовании NSABP например не использовали ТМЕ в качестве стандартной хирургической техники, и в нем сообщалось о более высоких показателях безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших ХЛТ в предоперационном периоде (64,7% против 53,4% соответственно,  $p=0,011$ ), а также об отсутствии значимых различий в показателях локального контроля ( $p>0,05$ ) и сфинктеросохраняющих операциях ( $p=0,22$ ), тогда как корейское РИ представило более высокие показатели частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций у 68% пациентов, получавших ХЛТ в предоперационном периоде, против 42% у пациентов, получавших ХЛТ в послеоперационным периоде,  $p=0,008$ .

### **1.6. Принципы выбора объема облучения при лучевой терапии рака прямой кишки**

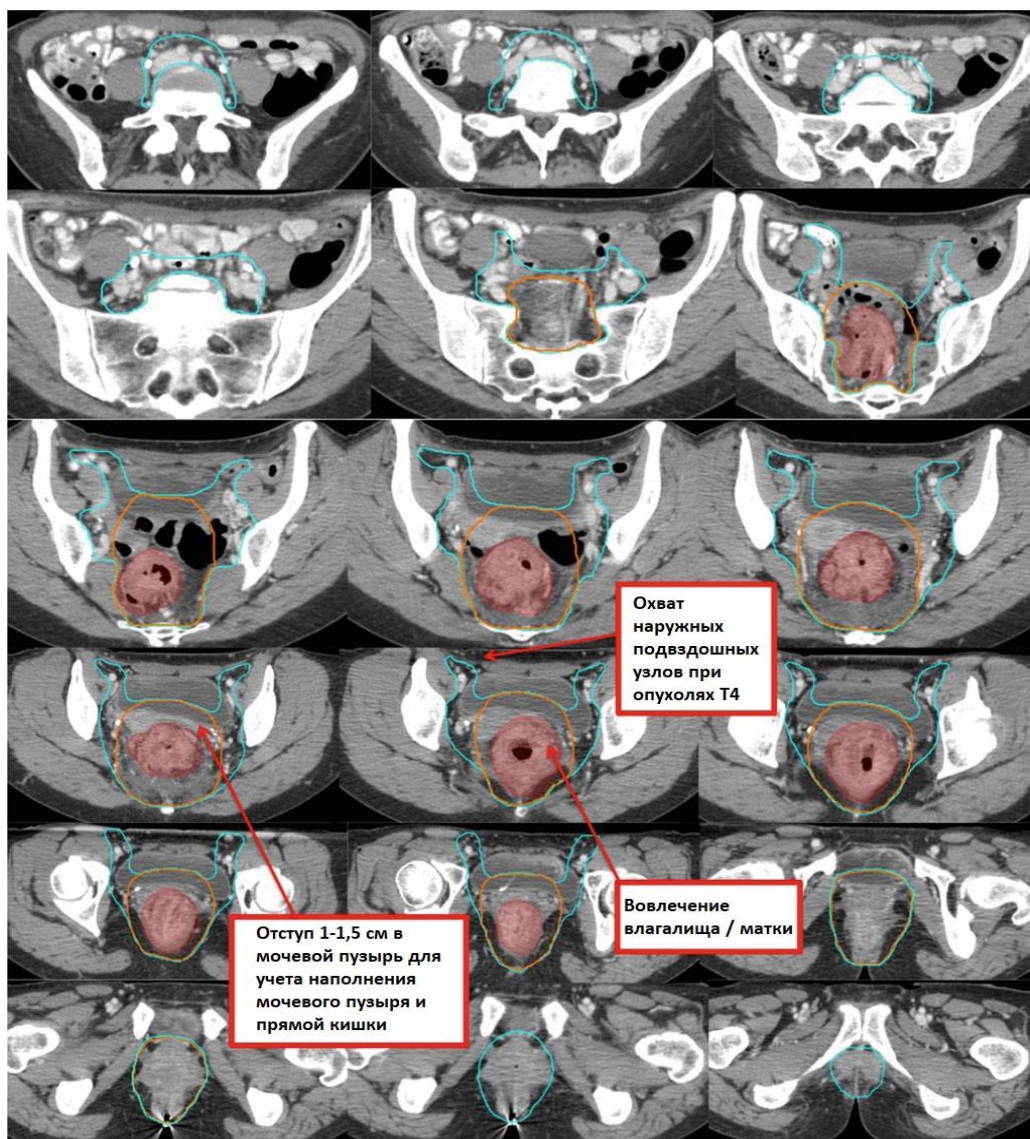
Планирование объема дистанционной лучевой терапии больных РПК базируется на рекомендациях протокола №62 International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) от 1999 года [58]. Данный документ подразумевает наличие следующих структур: GTV (Gross Tumor Volume) – видимый объем мишени, CTV (Clinical Target Volume) – клинический объем мишени, PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени, OAR (Organ at Risk) – органы риска (рисунок 1-2).

Mayerson и соавторы в 2009 году предложили принципы выбора объема облучения при РПК [91], которые представлены в таблице 3.

**Таблица 3** - Принципы планирования лучевой терапии рака прямой кишки

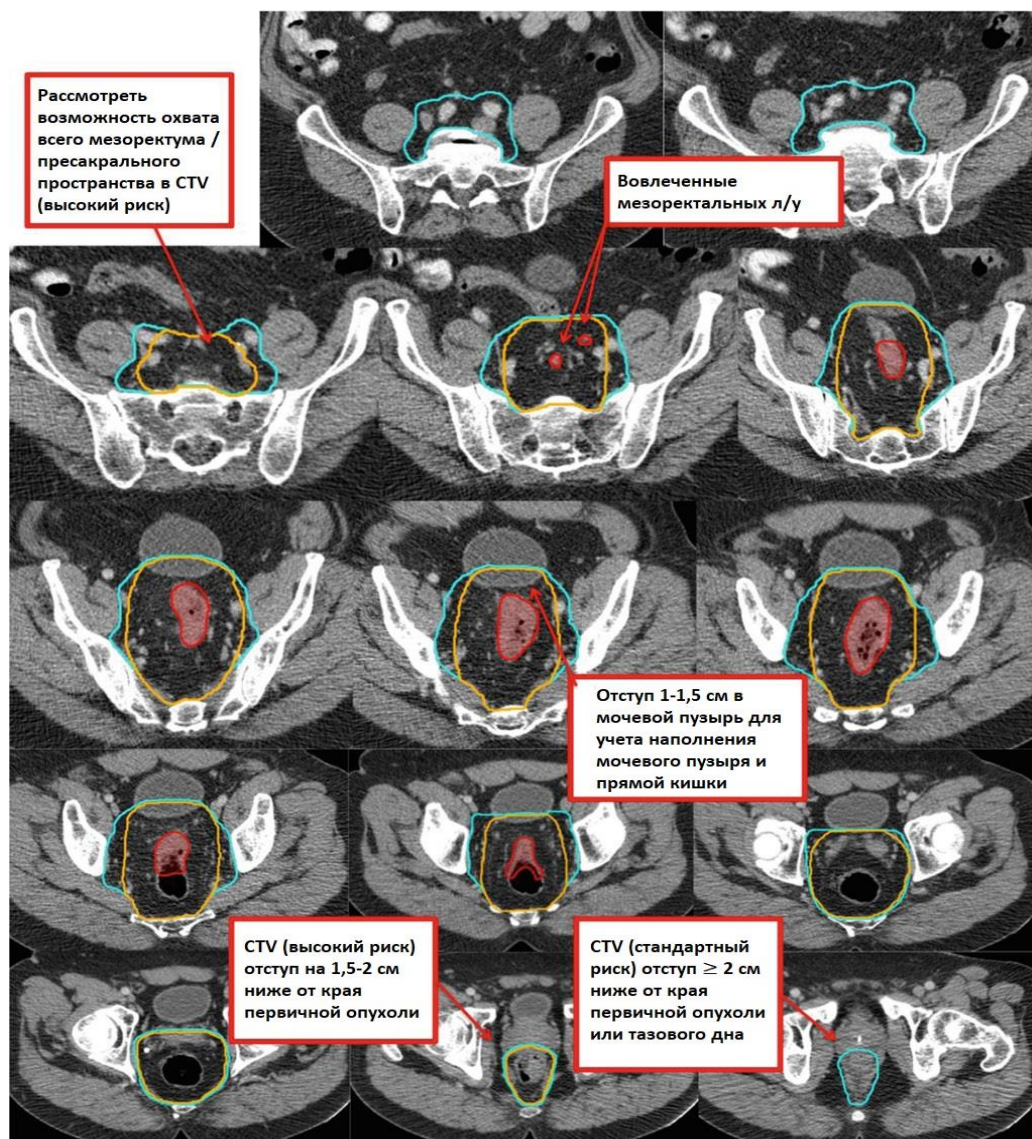
<b>Таргетный объём</b>	<b>Определение и описание</b>
Объём опухоли GTV (gross tumor volume)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичная опухоль: весь объём опухоли, определяемый по данным обследования</li> <li>• Регионарные лимфоузлы: включают в себя все лимфоузлы размером <math>\geq 1,5</math> см</li> </ul>

<p>Клинический объем высокого риска CTVHR (high-risk clinical target volume)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Включает в себя GTV с минимальным отступом вниз на 1,5–2 см, всю прямую кишку, брюшинный покров, пресакральное и ретросакральное пространство, но исключает незатронутые кости, мышцы или воздух</li> <li>• Следует добавить 1–2 см к границе вокруг областей инвазии опухоли в соседние органы</li> <li>• Следует рассмотреть захват всего пресакрального пространства и мезоректума</li> <li>• Должны быть включены любые видимые на КТ и МРТ мезоректальные лимфоузлы</li> </ul>
<p>Клинический объем стандартного риска CTV-SR (standard risk clinical target volume)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Охватывает весь мезоректум, правые и левые внутренние подвздошные лимфоузлы для T3 опухолей, правые и левые наружные лимфоузлы для T4 опухолей</li> <li>• Для опухолей T4 с распространением на соседние органы должно быть добавлено 1–2 см в сторону инвазии</li> <li>• Верхняя граница: вся прямая кишка, мезоректум (обычно до L5/S1) и, по крайней мере, на 2 см выше макроскопического распространения опухоли</li> <li>• Нижняя граница: CTV должен распространяться на дно таза или, по крайней мере, на 2 см ниже макроскопического распространения опухоли</li> <li>• Для покрытия лимфоузлов должна быть сделана граница 0,7 см вокруг подвздошных сосудов (за исключением мышц и костей)</li> <li>• Для покрытия наружных подвздошных сосудов (для T4 поражения) требуется расширить границу на 1 см в переднебоковом направлении</li> <li>• Любые соседние небольшие лимфоузлы должны быть включены в объем</li> <li>• Спереди должно быть добавлено 1–1,5 см на мочевой пузырь для учёта изменений заполнения мочевого пузыря и прямой кишки</li> <li>• Необходимо 1,8 см ширины объема между внешними и внутренними подвздошными сосудами для покрытия запирательных лимфоузлов</li> </ul>
<p>Планируемый объем PTV (planning target volume)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Каждый CTV + 0,5–1 см в зависимости от уровня подготовки врача, точности воспроизведения укладки, частоты обработки изображений, а также использования IGRT</li> </ul>



**Рисунок 1** - Пациентка с аденокарциномой прямой кишки T4N0 (инвазия в шейку матки). Аксиальные срезы, показывающие CTV стандартного риска (голубая линия) по отношению к CTV высокого риска (оранжевая линия) и GTV (красная линия). Обратите внимание, что в этом случае CTV стандартного риска включает регионарные л/у наружных подвздошных сосудов из-за T4





**Рисунок 2** - Пациентка с аденокарциномой прямой кишки T3N1. Аксиальные срезы, показывающие СТВ стандартного риска (голубая линия) по отношению к СТВ высокого риска (оранжевая линия) и GTV (красная линия). Обратите внимание, что СТВ высокого риска также включает регионарные л/у в мезоректальной клетчатке размерами более 1,5 см

### 1.7. Сравнения эффективности технологий лучевой терапии 3D CRT, IMRT, VMAT при неодьювантной ХЛТ

Такой локальный метод воздействия, как лучевая терапия, должен быть адаптирован с учетом его противоопухолевой эффективности и частотой возникновения ранних и поздних лучевых повреждений. Совсем недавно

стандартным методом планирования лучевой терапии больных МРРПК была 3D конформная лучевая терапия - 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT). В последние годы благодаря техническому усовершенствованию оборудования для подведения ионизирующего излучения в широкой клинической практике стали использовать современные методы лучевой терапии, такие, как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT - Intensity-modulated radiotherapy) [19].

Проведение лучевого лечения с применением усовершенствованных технологий подведения дозы ионизирующего излучения, а именно методика IMRT, стала золотым стандартом радикального лучевого лечения больных с опухолями тазовой локализации, в частности, больных раком предстательной железы, анального канала, прямой кишки [28, 81]. Использование IMRT позволяет достичь более высоких показателей индекса конформности и гомогенности, чем менее совершенные методики лучевой терапии. Несколько исследований сравнили дозиметрические параметры планов IMRT и 3D-конформной лучевой терапией в комплексном лечении больных раком прямой кишки. IMRT ассоциируется с подведением меньшей дозы ионизирующего излучения к тонкой кишке (медиана дозы 24,1 Гр против 28,6 Гр при 3D CRT) и мочевому пузырю (медиана дозы 38,3 Гр против 42,6 Гр при 3D CRT) [66, 111]. Это также привело к улучшению клинических результатов в виде уменьшения частоты развития ранней токсичности со стороны органов пищеварительной и мочевыделительной систем и кожи [56, 100]. Несмотря на преимущества планов технологии IMRT, 3DCRT все еще является рекомендованным техническим стандартом лучевого лечения больных раком прямой кишки в силу значительно большей стоимости радиотерапии при с применении IMRT-технологии [119].

В Швеции было проведено 2 крупных РИ (Birgisson et al и Pollack et al.) [35, 88], включивших в себя 1406 пациентов. Было доказано, что функция сфинктера ухудшается при неoadьювантной лучевой терапии больных РПК. При неoadьювантной радиотерапии до операции случаи анальной инконтиненции встречались почти в два раза чаще по сравнению с одним только хирургическим вмешательством – 26% и 57%,  $p=0,013$ , соответственно. К сожалению, в

исследованиях, которые сравнивали методику IMRT с 3D CRT, не была проанализирована последствия лучевой терапии и лучевая нагрузка на внутренние сфинктеры.

Современная методика лучевой терапии IMRT (а также её частный случай – VMAT (volume-modulated arc therapy)) позволяет значительно снизить среднюю дозу на анальные сфинктеры: 35,3 Гр для пациентов раком среднеампулярного отдела прямой кишки по сравнению 45 Гр при использовании 3D CRT [29]. IMRT позволяет сосредоточить более высокие дозы радиотерапии в опухоли, минимизируя дозу в окружающих нормальных тканях. По сравнению с традиционной 2D или 3D лучевой терапией IMRT показали схожее покрытие мишени при одновременном снижении дозы на тонкую кишку, мочевой пузырь, кости таза и головки бедренных костей.

В мета-анализе Hartley были рассмотрены 3157 больных раком прямой кишки, и было обнаружено, что применение IMRT имеет потенциал для увеличения дозы в области первичной опухоли и зоне регионарного метастазирования при уменьшении дозы излучения на здоровые органы [27, 51]. В исследовании VENA также сравнили результаты применения VMAT и IMRT у пациентов с МРРПК при неoadьювантной ХЛТ. Исследование показало, что при применении VMAT сохраняется такой же охват клинической мишени, как и IMRT, но при этом применение VMAT позволило снизить объемы и дозу излучения на тонкую кишку и мочевой пузырь, тем самым снижая токсичность ХЛТ и улучшая качество жизни пациента [114]. Это указывает на то, что VMAT может быть методом выбора при НХЛТ. В настоящее время считается необходимым проведение дополнительных исследований для доказательства данной гипотезы.

### **1.8. Факторы прогноза возникновения локальных и регионарных рецидивов у больных с раком прямой кишки**

В мировой литературе представлены данные о факторах риска, которые приводят к локальному рецидиву у пациентов раком прямой кишки после первичного хирургического вмешательства.

Одним из факторов прогноза, влияющим на риск развития локорегионарных рецидивов РПК после оперативного лечения, является степень инвазии опухоли в стенку кишки [22, 101]. Так, например, Keum et al. в 2012 году проанализировали 434 больных РПК I стадии, которым было проведено хирургическое лечение. Показатель безрецидивной выживаемости составил 95,4% [64]. Медиана времени до возникновения локального рецидива составила 33 месяца. При регрессионном анализе была показана достоверная взаимосвязь инфильтрация кишечной стенки с риском развития рецидива ( $p=0,02$ ).

При отсутствии активного лечения больных с рецидивами МРРПК медиана продолжительности жизни составляет около 8 месяцев. Без хирургического вмешательства, 5-летние показатели выживаемости не превышают 5%, а медиана продолжительности их жизни составляет 14 месяцев [83]. Правильное понимание факторов риска развития рецидивов РПК может позволить своевременно и эффективно скорректировать тактику лечения и улучшить его результаты.

Локализация рецидивов зависит от вида лечения. По данным M. Kusters et al. при хирургическом лечении в объеме ТМЭ 5-летний показатель частоты развития рецидивов составляет 11%, и развиваются они преимущественно в пресакральной области (3,6%) и в зоне анастомоза (2,7%). У пациентов, прошедших комбинированное лечение с предоперационной ХЛТ, частота развития рецидивов значительно снижается (до 4,6%), и структура их меняется: существенно уменьшается доля рецидивов в зоне анастомоза, наиболее частыми локализациями становятся пресакральные (2,0%) и латеральные (1,1%). В том же исследовании рецидивы в зоне промежности часто возникали после брюшно-промежностных экстирпаций без ХЛТ (5,1%), но не были выявлены ни у одного пациента, прошедшего комбинированное лечение. После пролонгированного курса ХЛТ и ТМЭ рецидивы также развиваются преимущественно в пресакральной области.

Еще одним фактором прогноза эффективности хирургического лечения больных РПК является состояние латерального края резекции (CRM – circumferential resection margins). Впервые его значение было показано в 1986 г.

P.Quirke et al. [89], которые, применив методику серийных срезов кишки в поперечном направлении, установили вовлечение латерального края резекции в опухолевый процесс у 27% больных после хирургического вмешательства. При последующем наблюдении у 85% из них были выявлены местные рецидивы (продолженный рост), тогда как у больных с отсутствием опухоли в крае резекции рецидивы возникли в 3% случаев ( $p < 0,001$ ). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что состояние CRM – важный показатель качества выполненной операции. При наличии CRM+ в послеоперационном периоде рекомендуется химиолучевая терапия. Показатели 5-летней выживаемости при данной распространенности процесса составляет 75,7%.

Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является частой причиной развития локорегионарного рецидива после хирургического лечения РПК [120]. Эти рецидивы, в первую очередь, возникают из пораженных метастазами лимфатических узлов параректальной клетчатки (узлов Герота) при неадекватном объеме выполненного оперативного вмешательства [60, 79, 80, 115]. Поэтому, учитывая данные особенности лимфогенного метастазирования РПК, возникает необходимость выполнения тотальной мезоректумэктомии особенно при локализации опухоли в средне- и нижеампулярном отделах прямой кишки [97, 99, 113]. Поражение экстрамезоректальной группы лимфатических узлов, расположенных вдоль наружных и внутренних подвздошных сосудов и в запирающей ямке, является вторым этапом лимфогенного метастазирования РПК и частота его может достигать 30% [77, 78, 106, 113]. В стандартный объем оперативного вмешательства при отсутствии предоперационных данных о вовлечении данной группы лимфатических узлов латеральная лимфодиссекция не входит. Следовательно, поражение экстрамезоректальных лимфатических узлов также может быть причиной возникновения локального рецидива [108].

Еще одним фактором прогноза эффективности лечения является степень дифференцировки опухоли [32, 65]. Так, Chen et al на основании анализа данных 306 больных, которые были прооперированы по поводу РПК, выявил, что

рецидивы развились в 18,4% случаев при низкодифференцированной форме рака, в 11,3% - при умереннодифференцированной форме и в 8,3% - при высокодифференцированной форме РПК [26].

F. Jörgren et al. в своей работе показали, что локализация опухоли также является фактором прогноза лечения больных РПК [61]. Авторы показали, что при локализации опухоли на уровне 0-5 см от переходной анальной складки частота рецидивов составила 10% после хирургического лечения, при локализации опухоли на расстоянии 6-10 см частота рецидивов составила 8%, а на 11-15см – 6%.

Кроме этого, во многих работах фигурирует тот факт, что наличие сосудистой, лимфогенной и перинеуральной инвазий также ассоциированы с риском увеличения частоты локорегионарного прогрессирования заболевания [21, 69, 118].

При отсутствии активного лечения больных с рецидивами МРРПК медиана продолжительности жизни составляет около 8 месяцев. Без хирургического вмешательства, 5-летние показатели выживаемости не превышают 5%, а медиана продолжительности их жизни составляет 14 месяцев [83]. Правильное понимание факторов риска развития рецидивов РПК может позволить своевременно и эффективно скорректировать тактику лечения и улучшить его результаты.

Локализация рецидивов зависит от вида лечения. По данным M. Kusters et al. при хирургическом лечении в объеме ТМЭ 5-летний показатель частоты развития рецидивов составляет 11%, и развиваются они преимущественно в пресакральной области (3,6%) и в зоне анастомоза (2,7%). У пациентов, прошедших комбинированное лечение с предоперационной ХЛТ, частота развития рецидивов значительно снижается (до 4,6%), и структура их меняется: существенно уменьшается доля рецидивов в зоне анастомоза, наиболее частыми локализациями становятся пресакральные (2,0%) и латеральные (1,1%). В том же исследовании рецидивы в зоне промежности часто возникали после брюшно-промежностных экстирпаций без ХЛТ (5,1%), но не были выявлены ни у одного пациента, прошедшего комбинированное лечение.

Таким образом, лечение больных местнораспространенного раком прямой кишки представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов онкологов различного профиля. В результате проведенных ранее многочисленных исследований комплексный подход, состоящий из неoadьювантной химиолучевой терапии с фторпиримидинами, последующей операции и адьювантной химиотерапии стала стандартом лечения больных МРРПК. При полноценной реализации такого подхода уровень локальных рецидивов не превышает 10 %, общая 5-летняя выживаемость больных с местно-распространенной формой заболевания достигает 60 %, Дальнейшим направлением клинических исследований в основном стал поиск более эффективных режимов предоперационной химиолучевой терапии.

Благодаря современным технологиям лучевого лечения частота лучевых повреждений со стороны органов риска, таких как мочевого пузыря, органов репродуктивной системы, головки и шейки бедренных костей на данный момент низкая, но частота лучевых повреждений со стороны внутренних сфинктеров по-прежнему высока. Было доказано, что функция сфинктера ухудшается при неoadьювантной лучевой терапии больных РПК. При неoadьювантной радиотерапии до операции, случаи анальной инконтиненции встречались почти в два раза чаще по сравнению с одним только хирургическим вмешательством – 26% и 57%,  $p=0,013$ , соответственно.

Тщательное изучение проблематики химиолучевого воздействия на неoadьювантном этапе лечения больных МРРПК в современной литературе, многими авторами указывается на отсутствие значимых различий в показателях онкологических результатов в зависимости от режима фракционирования дозы радиотерапии.

По данным литературы, основным вариантом гипофракционного режима лучевой терапии больных раком прямой кишки является, короткий курс предоперационной лучевой терапии (ККПЛТ) в СОД 25 Гр из расчета 5 Гр за фракцию в течение 1 недели с последующим немедленным хирургическим

вмешательством (<10 дней от первой радиационной фракции). Короткий курс с отсроченным хирургическим вмешательством является альтернативой традиционному короткому курсу ЛТ с немедленным хирургическим вмешательством, предлагающим сходные онкологические результаты. На практике существует широкий разброс сроков проведения операции (4–12 недель). Были проведены проспективные исследования, в одном из которых больные после пролонгированных курсов ХЛТ были рандомизированы между 6 и 12 неделями, а в другом 7 и 11 неделями выполнения операции после окончания курса ЛТ. Результаты показали, что более длительный интервал увеличивает частоту pCR (полный морфологический ответ) и не увеличивает частоту хирургических осложнений [37, 68].

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологи им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения больных МРРПК было предложена новая методика: гипофракционный курс (РОД 4 Гр, СОД 40 Гр, 3 фракции в неделю) неоадьювантной химиолучевой терапии по пролонгированной программе. Гипофракционированный курс по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 50-56 Гр). Согласно линейно-квадратичной модели (ЛКМ), при вычислении эквивалентной дозы на первичную опухоль для вышеуказанного гипофракционного курса при выборе значения  $\alpha/\beta=3$  Гр СОД соответствует 56 иГр.

Основываясь на этой ситуации, мы решили сравнить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных МРРПК, прошедших курс неоадьювантной химиолучевой терапии по пролонгированной программе в режиме гипофракционирования и в режиме классического фракционирования.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

Данная работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 150 больных местнораспространенным раком прямой кишки (сT<sub>3c-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>, с наличием экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI – extramural vascular invasion), положительной циркулярной границей резекции  $\leq 1$  мм (CRM+ - circumferential resection margin), которым в отделениях радиотерапевтического и колопроктологического ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2017 годы были проведены пролонгированный курс неoadъювантной химиолучевой терапии и последующее оперативное вмешательство.

Диагноз местнораспространённый рак прямой кишки был установлен на основании следующих диагностических манипуляций, исследований и анализов: пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

Для исключения наличия отдалённых метастазов пациентам назначались следующие инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости, а также забрюшинного пространства, либо компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием, рентгенография либо КТ органов грудной клетки, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ.

Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа включила 71 больного МРРПК, которым в рамках неoadъювантного этапа лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 40 Гр – на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы) в комбинации с

химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни).

Во вторую группу (группа контроля) были включены 79 больных МРРПК, которым был проведен курс НХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 50-58 Гр – на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни).

Для проведения лучевой терапии использовались линейные ускорители электронов (ЛУЭ) «Varian Clinac 2300 iX». Положение пациента на деку стола линейного ускорителя было на спине. Использовали специальные фиксирующие приспособления: подколенник и подголовник. Контроль положения пациента выполнялось с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ, Cone beam computed tomography).

Для оценки терапевтического эффекта была использована шкала оценки степени регрессии опухоли по данным МРТ (TRG, tumor regression grade) [85]:

TRG 1 – отсутствие МР-признаков наличия опухолевой ткани, или тотальное замещение объёма опухоли фиброзом;

TRG 2 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, более 50% первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;

TRG 3 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, от 25 до 50% первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;

TRG 4 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, менее 25% первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;

TRG 5 – отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

Для решения поставленных задач нами был разработан дизайн исследования, представленный на рисунке 3.



**Рисунок 3** - Дизайн исследования

В основной группе распределение по половому признаку было следующим: 27 женщин (38%) и 44 мужчины (62%). В группе контроля эти показатели составили 36 (45%) и 43 (55%) соответственно,  $p=0.443$ . Распределение больных по возрасту представлено в таблице 4.

**Таблица 4** - Распределение больных по возрасту

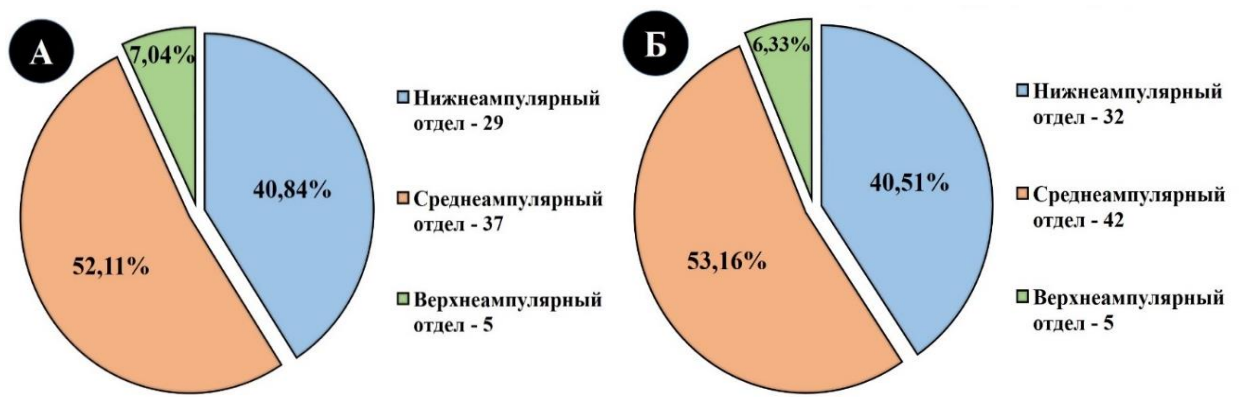
Показатель	Основная группа n=71(%)	средний возраст 58,14 (20-79)	Группа контроля n=79(%)	средний возраст 56,22 (24-82)	P
Возраст:					0,293
до 40	8 (11,3)		10 (12,7)		
41-50	8 (11,3)		9 (11,4)		
51-60	24 (33,8)		29 (36,7)		
61 и старше	31 (43,6)		31 (39,2)		

Как видно из таблицы 4, большинство пациентов в исследуемых группах были в возрастной группе 61 и старше. Количество пациентов в возрасте до 40 лет

составило 8 (11,3%) в основной группе и 10 (12,7%) – в группе контроля. В каждой группе оказалось по 31 пациенту старше 61 года, что составило 43,6 и 39,2% в основной и контрольной группе, соответственно. Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил  $57 \pm 2,06$  года.

У больных МРРПК локализация опухоли в прямой кишке является одним из важнейших факторов прогноза, который наряду со стадией опухолевого процесса определяет выбор тактики лечения.

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в отделах прямой кишки в группах сравнения представлено на рисунке 4.



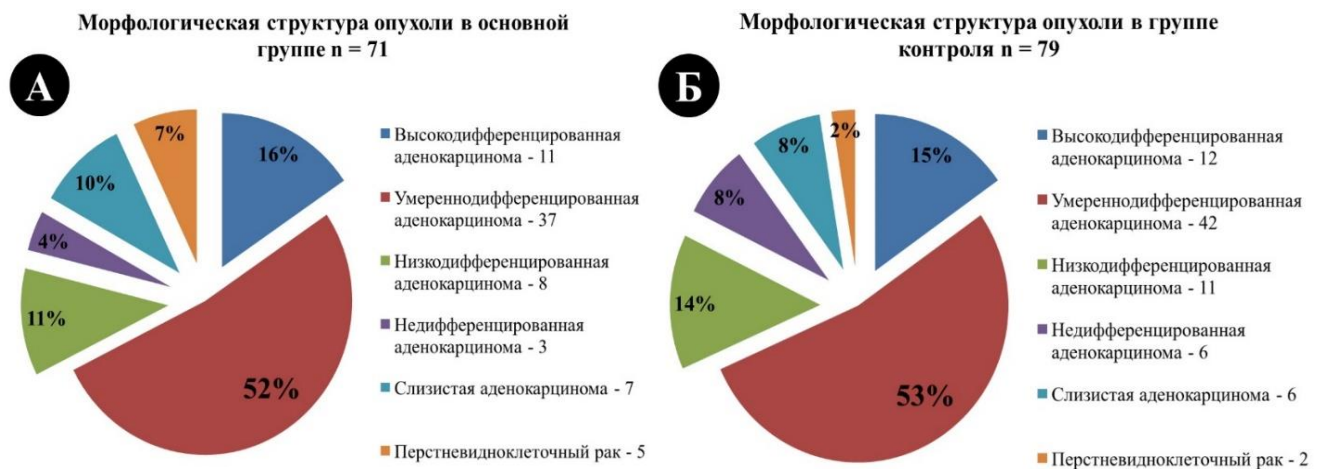
**Рисунок 4** - Распределение больных МРРПК в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке; А – основная группа, n=71; Б – группа контроля, n=79

Как видно из рисунка 4, у большинства больных в обеих группах опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки 52,1% в основной группе и 53,2% в группе контроля. В нижнеампулярном отделе прямой кишки у 29 больных (41%) и у 32 (40%) соответственно. Число больных с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе составило 5 (7%) и 5 (6%), соответственно. Статистически значимые различия в локализации опухоли в прямой кишке в сравниваемых группах отсутствовали,  $p > 0,05$ .

У всех пациентов опухоль прямой кишки была морфологически верифицирована. Степень дифференцировки опухолевых клеток была определена с учётом критериев международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 2010 г).

Анализ полученных данных всех больных показал, что высокодифференцированная аденокарцинома наблюдалась у 23 (15%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 79 (52%), низкодифференцированная аденокарцинома – у 19 (12%), недифференцированная аденокарцинома – у 9 (6%), слизистая (муцинозная) аденокарцинома – у 13 (9%), и перстневидноклеточный рак – у 7 (4%).

Распределение больных в соответствии с морфологическим строением опухоли представлено на рисунке 5.



**Рисунок 5** - Морфологическая структура и степень дифференцировки опухоли в основной группе (А) и в группе контроля (Б), n=150

Как видно из рисунка 5 у преобладающего количество больных в группах сравнения была верифицирована умереннодифференцированная аденокарцинома: 52% и 53%, соответственно. У 21% больных в основной группе и у 18% в группе контроля были верифицированы относительно редкие морфологические формы рака прямой кишки (недифференцированная аденокарцинома, слизистая аденокарцинома и перстневидноклеточный рак)

На основании рентгенологических и инструментальных методов исследования до начала ХЛТ определялась клиническая стадия опухолевого процесса. После оперативного вмешательства на основании результатов гистологического исследования выставлялся окончательный диагноз.

МРТ органов малого таза перед планированием химиолучевой терапии позволяет определить локализацию, протяжённость, глубину инвазии опухоли в стенку кишки/мезоректальную клетчатку, оценить состояние регионарных лимфатических узлов, а также выявить признаки их злокачественного поражения, вовлечение циркулярного края резекции – CRM за счет опухолевой инвазии или поражённых лимфатических узлов, и наличие инвазии экстрамуральных сосудов. Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность исследования. Внутривенное контрастирование не повышает информативность оценки распространённости опухоли [112]. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных РПК возможно только по результатам МРТ.

МРТ органов малого таза было выполнено всем пациентам перед началом курса неoadьювантной ХЛТ, интерпретация полученных результатов представлена в таблице 5.

**Таблица 5** - Результаты МРТ исследования органов малого таза у 150 пациентов в исследуемых группах

<b>Показатель</b>	<b>Основная группа n=71 (%)</b>	<b>Группа контроля n=79 (%)</b>	<b>P</b>
Расстояние до опухоли от анального края (мм):			
при нижнеампулярном отдел (среднее)	33,4±12,6	33,9±11,4	0,866
при среднеампулярном отдел (среднее)	71,5±14,5	65,9±10,6	0,054
при верхнеампулярном отдел (среднее)	109±9,5	103±1,8	0,243
Протяженность опухоли:			
от 2 до 5 см	23 (32,4)	27 (34,2)	0,818
более 5 см	48 (67,6)	52 (65,8)	
mrT:			
T3c	12 (16,9)	17 (21,5)	0,475
T3d	6 (8,4)	8 (10,1)	0,944
T4a	34 (47,9)	32 (40,5)	0,364
T4b	19 (26,8)	22 (27,8)	0,882

mrN:			
N0	7 (9,8)	5 (6,3)	0,622
N1	32 (45,1)	20 (25,3)	0,018
N2a	28 (39,4)	34 (43)	0,779
N2b	4 (5,6)	20 (25,3)	0,002
CRM +:	65 (91,5)	73 (92,4)	0,848
за счет самой опухоли	50 (70,4)	54 (68,3)	0,784
за счет мтс поражённого л/у	15 (21,1)	19 (24)	0,670
EMVI +:	53 (74,6)	57 (72,1)	0,730
Инфильтрация или прорастание в органы и структуры (T4b):			
в мочевого пузыря	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в предстательную железу	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в семенные пузырьки	3 (4,2)	4 (5,1)	0,885
в стенку шейки матки	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в стенку влагалище	6 (8,4)	6 (7,6)	0,914
в телу матки	2 (2,8)	4 (5,1)	0,777
в яичники	2 (2,8)	1 (1,3)	0,926
в леваторы, внутренние и наружные сфинктеры	9 (12,7)	12 (15,2)	0,836

Как видно из представленной таблицы 2.2, у всех больных дистальный край опухоли определялся на  $57,17 \pm 4,04$  мм от анокутанной линии. В основной и в группе контроля этот показатель составил  $58,9 \pm 3,14$  мм и  $55,3 \pm 2,52$  мм соответственно,  $p=0,437$ .

Опухоли с протяжённостью (в каудальном направлении) более 5 см определялись у 100 (67%) из 150 больных (68% в основной группе, 66% – в группе контроля,  $p=0,818$ ).

Прорастание висцеральной брюшины (T4a) в группах сравнения отмечалось у 34 (48%) больных против 32 (40%) соответственно,  $p=0,364$ . Прорастание или инфильтрация в рядом расположенные органы и структуры (T4b) отмечалось у 19 (27%) больных в основной группе и у 22 (28%) больных группы контроля,  $p=0,882$ .

Мр-признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (лимфатические узлы мезоректальной клетчатки и малого таза) были выявлены у 138 (92%) больных в исследуемых группах, из них у 64 (90%) – в основной группе и 74 (94%) – в группе контроля,  $p=0,622$ .

Количество пораженных лимфатических узлов играет важную роль при клиническом стадировании опухолевого процесса. В наших группах сравнения количество пораженных лимфатических узлов от 1 до 3 (N1) было выявлено у 32 (45%) больных в основной группе и у 20 (25%) в группе контроля,  $p=0,018$ . Количество пораженных лимфатических узлов от 4 до 6 (N2a) было выявлено у 28 (39%) и 34 (43%) больных, соответственно,  $p=0,779$ . Статистически значимые различия были определены среди больных с количеством пораженных лимфатических узлов более 7 (N2b): 4 (6%) пациента в основной группе и 20 (25%) – в группе контроля,  $p=0,002$ .

Таким образом, больные МРРПК в основной и контрольной группе были сопоставимы по основным критериям отбора.

## **2.2. Топометрическая подготовка и планирование 3D-конформной лучевой терапии**

Задачей лучевой терапии является подведение терапевтически эффективной дозы в мишень со снижением дозы в окружающих здоровых органах и тканях ниже значений, при превышении которых риск возникновения постлучевых повреждений становится неприемлемым.

Предлучевая подготовка больных к проведению ХЛТ занимает особое место для планирования объемов лучевого воздействия. Использование современных методов лучевой диагностики до начала ЛТ при раке прямой кишки, таких как МРТ, позволяет уточнить степень распространенности первичной опухоли, распространение ее в окружающую клетчатку, вовлечение регионарных лимфатических узлов. Эти данные служат основой для выбора объема лучевого воздействия. При этом важно соблюдение одинаковых условий положения



пациента на деке стола во время выполнения компьютерно-томографического исследования, и на лечебном столе ЛУЭ в процессе лучевой терапии.

После консультации больного и принятия решения о необходимости проведения НХЛТ выполнялись подготовка и проведение радиотерапевтического этапа лечения. Топометрическая подготовка, оконтуривание облучаемых объёмов, критических структур и проведение лучевого лечения всех больных, включенных в исследование, проводилось согласно одним и тем же принципам, изложенным ниже.

Подготовка пациентов к лучевой топометрии на компьютерном томографе начиналась за 5 дней до ее проведения. Для этого пациентам выдается специальная инструкция с информацией о подготовке к процедуре.

Инструкция состоит из 3 пунктов:

I пункт – общие правила: исключение из рациона питания продуктов, вызывающих газообразование – молока, чёрного хлеба, капусты, яблок, винограда, газированных напитков и т.д. Предпочтителен дробный приём пищи – часто и малыми порциями, каши должны быть сварены на воде, в рацион следует добавлять продукты, не раздражающие кишечник (сметана, сливки, сливочное масло). Нежирные сорта мяса и рыбы отвариваются или готовятся на пару. Ежедневно пациент должен выпивать примерно два-три литра жидкости (питьевая негазированная вода, компоты, морсы, травяные отвары, разбавленные водой соки из свеклы, тыквы, яблок, слабый зеленый чай). Необходимо нормализовать стул – стул должен быть регулярным, без запоров и диарей; возможно использование слабительных средств растительного происхождения, либо диеты с включением в рацион свёклы, растительного масла, чернослива.

II пункт – очищение кишечника: за день до исследования нужно принять 8 таблеток активированного угля (в течение дня) или симетикон (эспумизан) по схеме (при отсутствии противопоказаний). Вечером перед исследованием принять слабительное растительного происхождения (например, слаблен). В день исследования принять 2 таблетки активированного угля (запить небольшим

количеством воды), утром лёгкий завтрак (каша). Постричь волосы на лобковой области.

III пункт – предоставление информации лечащему врачу: амбулаторной карты с консультацией старшего научного сотрудника; дисков с записью исследований (МРТ, ПЭТ/КТ).

Больных укладывают на деку диагностического стола КТ в положении на спине с использованием фиксирующих приспособлений подколеника и подголовника. Топометрическая подготовка осуществлялась на основе многосрезового рентгеновского компьютерного исследования GE LightSpeed RT16 с шагом 2,5 или 3 мм на протяжении всей зоны мишени. Полученные данные МСКТ через специальную внутреннюю сеть попадают в электронную базу данных ARIA (информационно-управляющая онкологическая система для хранения и редактирования всех данных о пациенте, в том числе изображений). При помощи специальной программы трехмерного дозиметрического планирования Eclipse создаются нужные объёмы облучения. На каждом срезе врачом-радиотерапевтом выполняется «оконтуривание» органов мишени, критические органы и структуры, требующие защиты от лучевого воздействия.

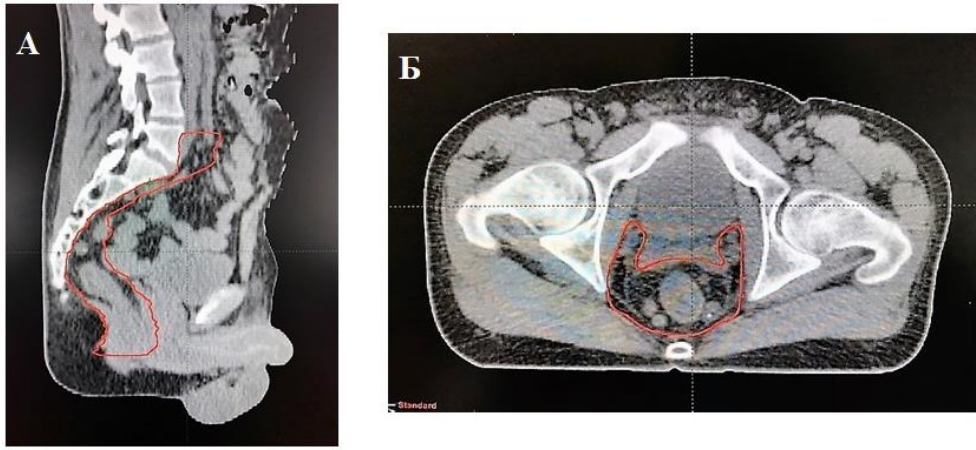
Границы объема лучевой терапии были следующие: верхняя граница на уровне L5, нижняя граница – на 3 см ниже дистального края первичной опухоли. Объёмы ионизирующего излучения были следующие: GTV (Gross Tumor Volume, общий объём опухоли) – весь объём опухоли и зону его клинического распространения, пораженные регионарные лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, КТ, ПЭТ-КТ). Объем лучевого воздействия CTV1 (Clinical Target Volume, клинический объём мишени) (рисунок 6) включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы: по ходу общих и внутренних подвздошных сосудов, а также запирательные. Критерием включения в объём CTV1 лимфатических узлов по ходу наружных подвздошных сосудов было распространение первичной опухоли на впереди лежащие органы: мочевого пузыря, простату, матку, влагалище. В объём лучевого воздействия CTV2 (рисунок 7), включающего в себя GTV с отступом от определяемых на МРТ

границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см и всю мезоректальную клетчатку, дополнительно был включен отступ 1 см во всех направлениях от пораженных лимфатических узлов. Планируемый объем облучения PTV (Planned Target Volume, планируемый объем мишени) – отступ для объемов PTV 1 и 2 составил 0,9-1 см во всех направлениях от обоих объемов CTV (рисунки 8).

Оконтуривание вышеуказанных объемов проводилось в соответствии с атласом оконтуривания Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: An RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Consensus Panel Contouring Atlas и с рекомендациями Ассоциации Онкологов России.

Для улучшения показателей локального контроля необходимо точно определить границы как самой опухоли, так и зоны возможного субклинического распространения опухолевых клеток. Это возможно достичь благодаря совмещению (fusion) полученных диагностических данных МРТ и МСКТ в специальной программе дозиметрического планирования (Eclipse) (рисунки 9).

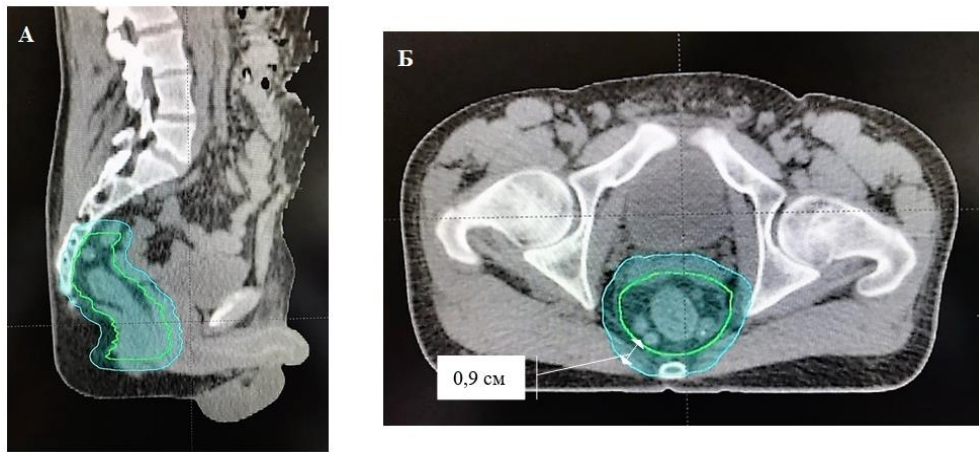
Анализ данных из электронной базы ARIA и архивных материалов отделения радиотерапевтического ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показал, что у всех пациентов в исследуемых группах объемы ионизирующего излучения CTV1 и CTV2 соответствовали стандартом Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas и рекомендациям ассоциации онкологов России.



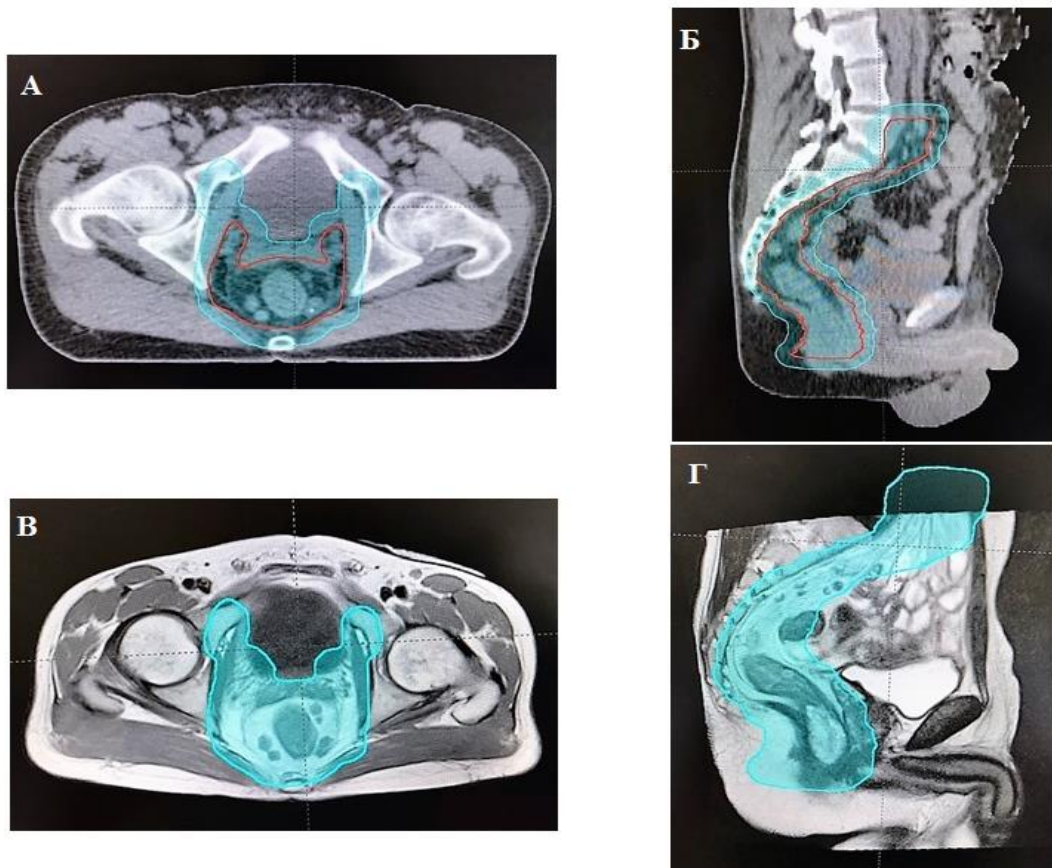
**Рисунок 6** - Объем лучевого воздействия СТВ1 А: на сагиттальном срезе МСКТ клинический объем СТВ1 включает весь мезоректум и все регионарные лимфатические узлы прямой кишки. Б: на аксиальном срезе, на уровне 2 см выше от m.puborectalis клинический объем СТВ1 включает первичную опухоль и мезоректальную клетчатку



**Рисунок 7** - Объем лучевого воздействия СТВ2 А: на сагиттальном срезе клинический объем СТВ2 с отступом дистально и проксимально на 2 см от границ GTV и вся мезоректальная клетчатка. Б: на аксиальном срезе стрелками обозначены пораженные лимфатические узлы мезоректальной клетчатки



**Рисунок 8** - Объем облучения PTV2 А: на сагиттальном срезе объем PTV2 с отступом на 1 см дистально и проксимально от границ CTV2. Б: на аксиальном срезе стрелкой обозначено расстояние между CTV2 и PTV2



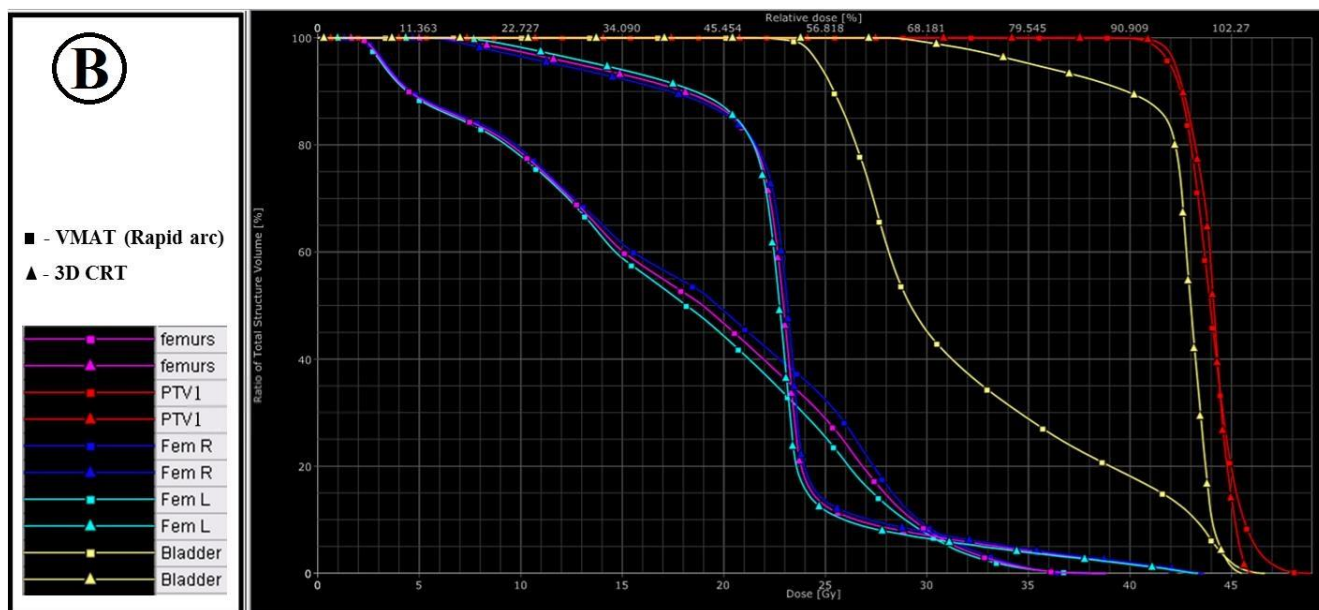
**Рисунок 9** - На верхних изображениях сагиттальные (А) и аксиальные (Б) срезы МСКТ с обозначенным объемом PTV1 с отступом от CTV1. На нижних изображениях (В и Г) сагиттальные и аксиальные срезы МРТ с обозначенным объемом PTV1 которые совмещенные с данными МСКТ при помощи специальной программы дозиметрического планирования (Eclipse)



Следующим этапом предлучевой подготовки являлся расчёт плана лучевой терапии, проводившийся медицинским физиком в той же планирующей системе Eclipse. При проведении лучевой терапии для всех включённых в исследование пациентов были использованы технологии VMAT, IMRT и 3D CRT. При оценке планов лучевого лечения оценивались нагрузки на следующие органы риска: мочевой пузырь, головки бедренных костей и тонкую кишку согласно рекомендациям QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic).

Методикой выбора на этапе лучевого лечения клинического объёма PTV1 была технология VMAT. Кроме этого технология VMAT по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией (рисунок 10) показала своё превосходство в достижении более конформного распределения дозы, благодаря которому не превышалась допустимая доза в органах риска. Статистически значимой разницы при выборе технологии для лучевой терапии пациентов на этапе лучевого лечения клинического объёма PTV2 между IMRT, VMAT и 3D-CRT не было.





**Рисунок 10** - Пример распределения дозы ионизирующего излучения у пациента Н., 59 лет, с диагнозом: рак прямой кишки, mT4N1M0. На рисунке А – представлен план дозного распределения PTV 1 с 95 % покрытием выполненной по технологии 3D CRT. На рисунке Б – план, выполненный с использованием технологии VMAT (Rapid arc). На рисунке В – представлена сравнительная гистограмма доза-объем (Dose-volume Histogram, DVH) двух технологий - 3D CRT и VMAT, где наглядно видно, что при 3D CRT средняя доза на мочевой пузырь выше, чем при VMAT и составила 42,30 Гр против 31,9 Гр при VMAT, соответственно. Полученные дозные нагрузки на органы риска не превышают рекомендуемые в QUANTEC

Доказано, что наполнение мочевого пузыря перед процедурой облучения позволяет уменьшить лучевую нагрузку на его стенки в среднем на 17 % в сравнении с опорожненным [9]. Эта рекомендация всегда использовалась при подготовке к проведению конформного облучения у больных в сравниваемых группах.

### 2.3. Методика проведения пролонгированного курса неoadьювантной ХЛТ

Новая методика пролонгированного курса ЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 40 Гр – на первичную опухоль) была

предложена отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения больных МРРПК на этапе неoadьювантной химиолучевой терапии. Гипофракционный режим лучевой терапии за счет сокращения количества сеансов лучевой терапии позволил уменьшить продолжительность курса радиотерапии в среднем до 22 календарных дней. Данная методика лучевой терапии в комбинации с капецитабином применялась у всех больных основной группы.

При разработке гипофракционного режима лучевой терапии выбор оптимальной дозы облучения был основан на линейно-квадратичной модели (ЛКМ). Согласно этой модели, используя ЛКМ с соотношением для прямой кишки  $\alpha/\beta = 3\text{Гр}$  при расчёте эквивалентной дозы при использовании гипофракционного режима применялась следующая формула:  $EQD2 = nd(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$  ( $n$  - количество фракций,  $d$  - доза за фракцию). Расчет показал, что подведенная доза на опухолевую ткань при гипофракционном режиме составила 56 иГр, которая по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию ( $1,8 \cdot 2 \text{ Гр} = 50\text{-}56 \text{ Гр}$ ).

Мы сочли этот режим фракционирования оптимальным, так как он обладает достаточно высоким противоопухолевым эффектом, в то же время дозовая нагрузка на нормальные ткани не превышает пороговых значений согласно рекомендациям группы QUANTEC.

Стандартная методика пролонгированного курса ЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракции в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 50-58 Гр – на первичную опухоль) в комбинации с капецитабином применялась у больных в группе контроля. Продолжительность данного курса радиотерапии в среднем составляла 38 календарных дней.

Режимы и дозы химиотерапии при пролонгированном курсе неoadьювантной ХЛТ по методикам классического и гипофракционирования была идентичная: капецитабин 1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма, ежедневно в будние дни.



Схемы пролонгированного курса ХЛТ в режиме гипофракционирования и классического фракционирования представлены на рисунке 11.

А

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	5
4 Гр + К	К	4 Гр + К	К	4 Гр + К		
6	7	8	9	10	11	12
4 Гр + К	К	4 Гр + К	К	4 Гр + К		
13	14	15	16	17	18	19
4 Гр + К	К	4 Гр + К	К	4 Гр + К		
20	21	22	23	24	25	26
4 Гр + К				4 Гр + К		
27	28	29	30	31		

Б

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	5
2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К		
6	7	8	9	10	11	12
2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К		
13	14	15	16	17	18	19
2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К		
20	21	22	23	24	25	26
2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К		
27	28	29	30	31		

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К		
3	4	5	6	7	8	9
2 Гр + К	2 Гр + К	2 Гр + К				
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	

**Рисунок 11** - На рисунке представлены схемы пролонгированного курса ХЛТ в режиме гипофракционирования (А) и классического фракционирования (Б) у больных МРРПК вошедших в исследование («к» означает приём капецитабина, а «2 Гр» или «4 Гр» - разовую очаговую дозу сеанса, выполненного в этот день)

Перед началом пролонгированного курса неоадьювантной ХЛТ для контроля гематологических показателей у всех пациентов производилось общий и биохимический анализы крови, контроль показателей производилось еженедельно.

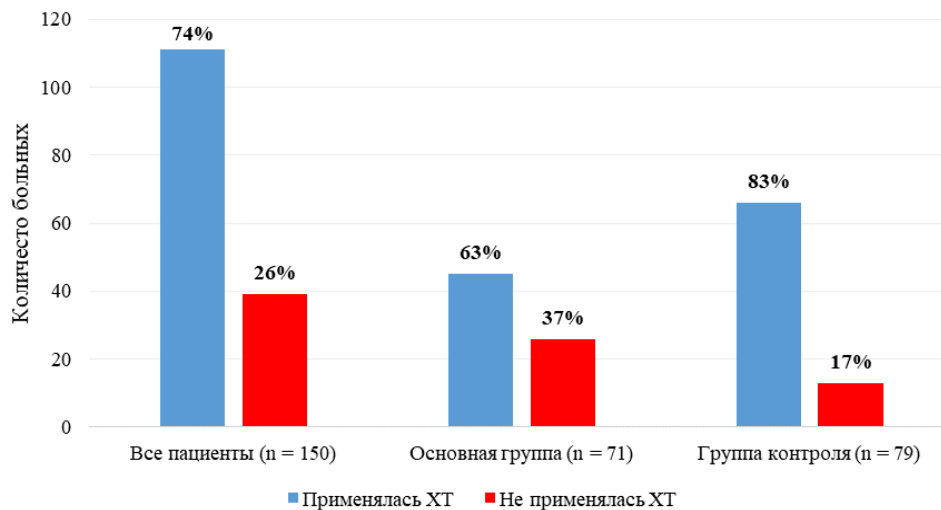
Курс лучевой терапии у всех пациентов начинался в интервале с понедельника до четверга включительно, в случае вынужденных перерывов продолжительность курса лучевой терапии удлинялась. Во избежание данного неблагоприятного фактора дата начала курса лучевой терапии с каждым пациентом обсуждалась индивидуально и корректировалась при необходимости.

## 2.4. Схема проведения неоадьювантной системной химиотерапии

В настоящее время неоадьювантная системная химиолучевая терапия представляет собой “золотой” стандарт в лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки. Несмотря на достижение хороших показателей локо-регионарного контроля заболевания за счет проведения предоперационной ХЛТ, показатели частоты развития отдалённых метастазов у таких пациентов остаются достаточно высокими.

В нашем исследовании в качестве неоадьювантной системной химиотерапии в режиме индукции, консолидации или комбинации обеих применялась схема CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки в два приёма внутрь в 1–14-й дни, начало очередного курса на 22-й день) 4-8 курсов.

В нашей работе у 111 (74%) из 150 больных применялась неоадьювантная системная химиотерапия. Распределение больных в зависимости от применения неоадьювантной системной химиотерапии представлено на рисунке 12.



**Рисунок 12** - Количество больных в зависимости от применения неоадьювантной системной химиотерапии в общей когорте больных МРРПК вошедших в исследование

В основной группе из 71 пациентов неоадьювантную системную химиотерапию получили 45 (63%), а в группе контроля – 66 (83%) из 79, p=0.005.

Распределение пациентов в зависимости от последовательности системной химиотерапии до или после окончания курса НХЛТ представлено в таблице 6.

**Таблица 6** - Распределение больных МРРПК в зависимости от режима неоадьювантной системной химиотерапии, n=111

Группы	Индукционная ХТ абс. (%)	Консолидирующая ХТ абс. (%)	Сочетанная абс. (%)	Всего
Основная группа	11 (24,4)	23 (51,1)	11 (24,4)	45
Группа контроля	9 (13,6)	28 (42,4)	29 (43,9)	66

При анализе представленных данных определено достоверное преобладание количества пациентов, получивших сочетанную химиотерапию (индукционная ХТ + консолидирующая ХТ) в контрольной группе (43,9%) по сравнению с основной группой (24,4%),  $p=0,036$ . Индукционная химиотерапия, как один из вариантов неоадьювантной химиотерапии, была применена у 11 (24,4%) больных основной группы и у 9 (13,6%) – в группе контроля, консолидирующая химиотерапия – у 23 (51%) и 28 (42,4%), соответственно.

Количество курсов системной химиотерапии в неоадьювантном периоде у больных сравниваемых групп представлены в таблице 7.

**Таблица 7** - Распределение пациентов МРРПК в сравниваемых группах по количеству курсов неоадьювантной системной химиотерапии, n=111

Количество курсов неоадьювантной химиотерапии	Основная группа (n=45) Абс (%)	Группа контроля (n=66) Абс (%)	Р
4 курса	16 (35,5)	18 (27,3)	0,353
6 курсов	18 (40)	22 (33,3)	0,473
8 курсов	11 (24,5)	26 (39,4)	0,101

Как видно из таблицы 3.2, четыре курса химиотерапии получили 16 (35,5%) пациентов основной группы и 18 (27,3%) – в группе контроля,  $p=0,353$ , шесть курсов – 17 (40%) и 22 (33,3%), соответственно,  $p=0,473$ , восемь циклов было проведено у 11 (24,5%) и 26 (39,4%), соответственно,  $p=0,101$ .

Таким образом, по количеству курсов неoadъювантной системной химиотерапии у больных МРРПК основной и контрольной группы значимой различий не было выявлено.

## **2.5. Принципы хирургического лечения больных**

Для оценки клинического ответа опухоли на НХЛТ всем пациентам спустя 4-6 недель после окончания курса ХЛТ была проведена контрольная МРТ органов малого таза. После проведения оценки клинического эффекта ХЛТ все пациенты были повторно обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный край резекции CRM+ или TRG3-5) пациентам рекомендовалось проведение 2-4 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме CAPOX с последующим хирургическим вмешательством.

Частота выполнения сфинктер-сохраняющих операций напрямую зависела от расстояния между дистальной границей опухоли и анокутанной линии. В мировой литературе имеются многочисленные доказательства того, что при проведении химиолучевой терапии вышеуказанное расстояние увеличивается.

С учётом важности данного фактора, мы изучили влияние пролонгированного курса НХЛТ на расстояние от дистальной границы опухоли до анокутанной линии у пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки.

Для этого у всех пациентов с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки при помощи полученных данных МРТ определялись дистальная граница опухоли и протяжённость опухоли по стенке прямой кишки. После окончания пролонгированного курса неoadъювантной ХЛТ перед выполнением оперативного вмешательства всем пациентам повторно выполнялась МРТ для оценки клинического ответа опухоли на проведенную терапию.

Всем 150 больным по завершении неоадьювантного этапа лечения спустя 8-14 недель (в среднем  $10,8 \pm 2,9$  недели) после окончания пролонгированного курса ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство.

## 2.6. Методы статистического анализа

Формирование базы данных и статистический анализ полученных результатов лечения 150 больных МРРПК, вошедших в исследование были проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц «Microsoft Excel» и программы статистического анализа MedCalc Statistical Software и IBM SPSS Statistics версии 22. Показатели общей выживаемости были рассчитаны из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования. Сведения о состоянии больных были получены из данных поликлинических карт, результатов запросов в онкологические диспансеры, районные поликлиники, отделы ЗАГС, паспортные столы и адресно-справочные службы.

Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение групп по факторам, представленным численными переменными, проводилась в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – U-критерий Mann–Whitney. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением p. Графики общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания производились по Каплан-Мейеру, для их сравнения применялся log-rank тест. Также для оценки роли определённого фактора в наличии или отсутствии определённого исхода использовался расчёт отношения шансов. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались достоверно статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таким образом, для комплексного лечения 150 больных местнораспространённым раком прямой кишки на неоадьювантном этапе были предложены два вида пролонгированного курса ХЛТ с или без применения неоадьювантной системной химиотерапии. Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы: основная группа, 71 больной МРРПК, которому был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 40 Гр – на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином, в группу контроля были включены 79 больных МРРПК, которым был осуществлён курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 50-58 Гр – на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином.

В качестве неоадьювантной системной химиотерапии в режиме индукции, консолидации или комбинации этих вариантов были предложены 4-8 курсов по схеме CAPOX (Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки в два приёма внутрь в 1–14-й дни, начало очередного курса на 22-й день).

Всем пациентам спустя 8-14 недель после завершения неоадьювантного этапа лечения было выполнено хирургическое вмешательство.

### **ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

#### **3.1. Общая характеристика непосредственных результатов терапии**

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов, которым по поводу местнораспространенного рака прямой кишки было проведено комплексное лечение, включающее пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии. Больные были разделены на две группы: основную – 71 больной МРРПК, которым в рамках неоадьювантного этапа лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования, РОД 4 Гр, СОД 40 Гр (56 иГр), за 10 фракций, в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). В группу контроля были включены 79 больных МРРПК, которым был осуществлён курс ХЛТ в режиме классического фракционирования, РОД 2 Гр, СОД 50-58 Гр, за 25-28 фракций, в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни).

Наиболее важными показателями оценки эффективности проведенного лечебного мероприятия являются непосредственные и отдаленные результаты лечения. В настоящее время предоперационная химиолучевая терапия в комбинации с фторпиримидинами является стандартом лечения больных МРРПК. В посвящённых данному вопросу научных работах доказана прямая связь между проведением ХЛТ и улучшением непосредственных результатов лечения. Интересным и дискуссионным остается вопрос о преимуществах различных режимов фракционирования пролонгированного курса неоадьювантной ХЛТ.

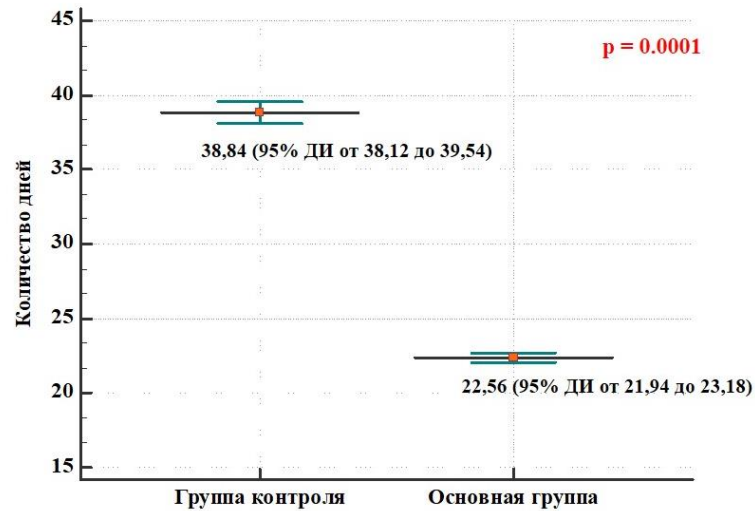
Однако пролонгированный курс неоадьювантной ХЛТ при МРРПК представляет собой значительное по объёму лучевое воздействие на структуры и органы малого таза, что в свою очередь может привести к появлению различных по степени выраженности лучевых повреждений, как ранних, так и поздних. Также пролонгированный курс лучевой терапии в комбинации с

фторпиримидинами у этой категории больных нередко сопровождается гематологической токсичностью. Возникновение вышеуказанных неблагоприятных явлений может привести к нежелательным перерывам в курсе лучевой терапии, что способно снизить противоопухолевый эффект лечения. Контроль и профилактика лучевых повреждений и гематологической токсичности являются важнейшими аспектами успешного и безопасного завершения курса ХЛТ.

При пролонгированном курсе неoadьювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования используется разовая очаговая доза 4 Гр, благодаря чему более высокая доза ионизирующего излучения подводится в планируемый объём мишени в сжатые сроки. В таком случае лечение проводится до суммарной очаговой дозы 32 Гр на зону регионарного метастазирования и 40 Гр (56 иГр) на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы и/или область распространения опухоли в близлежащие структуры и органы, что представляется достаточным при неoadьювантном курсе ХЛТ. Подведение СОД 40 Гр за 10 фракций сокращает длительность курса лечения. Использование больших РОД стало возможно за счет применения новых технологий трёхмерного планирования, позволяющих защитить окружающие здоровые ткани и уменьшить интенсивность лучевых повреждений.

Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p=0,0001$ . Таким образом, применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней (рисунок 13).





**Рисунок 13** - Продолжительность пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в сравниваемых группах

В нашем исследовании курс лучевой терапии у всех больных проходил непрерывно в два этапа. На первом этапе лечение (CTV1) в объём лучевого воздействия включались первичная опухоль, мезоректальная клетчатка и регионарные лимфатические узлы (лимфатические узлы по ходу общих и внутренних подвздошных сосудов, а также запираемые). У пациентов со стадией T4b и распространением опухолевого процесса на рядом лежащие органы и структуры (мочевой пузырь, предстательную железу, матка, влагалище) в объём лучевого воздействия дополнительно включали и лимфатические узлы по ходу наружных подвздошных сосудов. На втором этапе (CTV2) объём мишени сократился до первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов (основываясь на данных МРТ).

Использование новых технологий трёхмерного планирования и терапии, таких как лучевая терапия с модуляцией интенсивности – IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) – или её модификации – “объёмно-модулированной терапии арками” (VMAT (RapidArc)) – позволяет уменьшить дозу ионизирующего излучения в окружающих здоровых тканях и тем самым снизить частоту и интенсивность развития лучевых повреждений.

Методикой выбора для пациентов на первом этапе были технологии VMAT и IMRT, которые показали своё превосходство в достижении более конформного распределения дозы, со снижением её значений в органах риска по сравнению с 3D конформной лучевой терапией (3D CRT). Принципиальной разницы при выборе технологии для лучевой терапии пациентов на втором этапе лечения между IMRT, VMAT и 3D CRT не было выявлено.

В основной группе у 19 (28,2%) больных на первом этапе использовалась технология IMRT, а в группе контроля данная технология применялась у 22 (27,8%), у всех остальных пациентов была использована технология VMAT. Технология VMAT показала такой же охват клинической мишени, обеспечила конформность и гомогенность распределения дозы, позволила снизить среднюю дозу ионизирующего излучения в стенке мочевого пузыря, головках бедренных костей и в тонкой кишке, как и IMRT, но при этом применение VMAT позволило значительно сократить продолжительность сеанса лучевой терапии: с 10-20 до 5 минут.

### **3.2. Экономический анализ лечения и оценка пропускной способности оборудования при выборе методики радиотерапии**

В настоящее время отделение радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где высококвалифицированное лечение получает более 3 тысяч пациентов в год, является крупнейшим в стране.

Стоимость лучевого лечения зависит от индивидуальных особенностей клинического случая, вида использованных технологий радиотерапии, длительности и объема курса лучевой терапии, показанного пациенту. Проведение лучевой терапии на современном линейном ускорителе, требующего затрат на приобретение и обслуживание этого высокотехнологичного оборудования, а также связанных с большим объемом работы квалифицированных специалистов (лучевых терапевтов, медицинских физиков и

инженеров) оправдано выше, так как, несмотря на большую стоимость, эффективнее и безопаснее.

Согласно тарифу оплаты медицинской помощи по законченным случаям лучевого лечения злокачественных новообразований прямой кишки с применением высокотехнологичной медицинской помощи в рамках территориальной программы ОМС составляет 277 243 рублей (данная сумма актуальна на момент написания диссертационной работы).

В нашей работе был проведен анализ экономических аспектов лечения пациентов, а также оценена амортизация линейных ускорителей в зависимости от выбора технологии радиотерапии.

Так как оплата лучевого лечения осуществляется согласно вышеуказанному тарифу, выплачиваемая сумма является одинаковой как для методики гипофракционирования, так и для методики классического фракционирования.

Но при этом нагрузка на оборудование при использовании классического режима фракционирования увеличивается в 2,8 раза (при 28 сеансах лучевой терапии против 10 при гипофракционном курсе) и тем самым увеличивает вероятность технических поломок линейного ускорителя, что напрямую влияет на качество лечения.

Важно отметить тот факт, что потребность в лучевом лечении у больных МРРПК остается высокой. По этой причине использование гипофракционного режима, увеличившую пропускную способность оборудование, позволяет провести лучевое лечение большому числу пациентов и уменьшить сроки ожидания начала курса лучевой терапии.

Для определения наиболее эффективной с экономической точки зрения методики радиотерапии был произведен объективный анализ на следующем примере: пропускная способность одного линейного ускорителя была принята за 50 человек в день (рисунок 14). Оценивалась амортизация за 1 календарный год. Для заданных выше параметров количество пациентов, которым можно оказать высокотехнологическую медицинскую помощь в течение календарного года, составили 805 человек при режиме гипофракционирования и 470 человек при

режиме классического фракционирования, а нагрузка на линейные ускорители составила 8050 (из расчета количество сеансов лучевой терапии) и 13160, соответственно.



**Рисунок 14** - Пропускная способность линейного ускорителя, а также оценки амортизации оборудования в течение одного года в зависимости от методики радиотерапии

Таким образом, при использовании режима гипофракционирования на одном линейном ускорителе с пропускной способностью 50 пациентов в день в течение одного года можно пролечить на 42% больше пациентов, и при этом нагрузка на оборудование в 1,63 раза меньше по сравнению с классическим режимом фракционирования.

Проведение лечения 805 пациентов в режиме гипофракционирования приносит прибыль в объёме 223 180 615 ( $805 \times 277\,243 = 223\,180\,615$ ) рублей против 106 804 210 ( $470 \times 277\,243 = 106\,804\,210$ ) рублей при лечении 470 больных в режиме классического фракционирования.

Таким образом, использование гипофракционного режима при пролонгированном курсе неoadьювантной ХЛТ больных МРРПК с его более высокой пропускной способностью и меньшей нагрузкой на оборудования, а

также эквивалентными онкологическими результатами, может стать альтернативой классическому режиму фракционирования.

### 3.3. Клинический ответ опухоли на ХЛТ

Клинический ответ опухоли на терапию представляет собой изменение линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми методами исследования, и его оценка имеет ключевое значение для определения тактики дальнейшего лечения.

Оценка клинического ответа опухоли на неoadъювантную терапию основана на результатах клинико-инструментальных исследований, таких как: пальцевое исследование прямой кишки, колоноскопия и МРТ органов малого таза. МРТ является ведущим диагностическим методом, позволяющим оценить не только динамику изменения размеров опухоли, глубину инвазии, состояние регионарных лимфатических узлов, но и объём опухолевой ткани, замещённой фиброзной тканью (TRG – tumor regression grade).

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем 150 пациентам МРРПК спустя в среднем 7,2 (95% ДИ от 6,7 до 7,6) недель была проведена контрольная МРТ органов малого таза. Для оценки клинического эффекта была использована шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ (TRG). Результаты оценки клинического ответа на ХЛТ у больных в группах сравнения представлены в таблице 8.

**Таблица 8** - Степень регресса опухоли у пациентов после курса ХЛТ, n=150

Показатель	Основная группа n=71 Абс (%)	Группа контроля n=79 Абс (%)	P
TRG 1	2 (2,8)	1 (1,3)	0,926
TRG 2	22 (31)	17 (21,5)	0,187
TRG 3	35 (49,3)	42 (53,1)	0,636
TRG 4	11 (15,5)	15 (19)	0,573
TRG 5	1 (1,4)	4 (5,1)	0,430

Как видно из данных представленных в таблицы 8, положительная динамика в виде замещений опухолевой ткани фиброзом наблюдалось у 120

(80%) больных в сравниваемых группах. Полный клинический ответ был отмечен у 2 (2,8%) больных в основной группе и у 1 (1,3%) в группе контроля. У 116 больных в сравниваемых группах были зафиксированы II и III степени регресса опухоли по градации TRG у 57 (80,3%) больных в основной группе и 59 (74,7%) в группе контроля. Неудовлетворительная динамика в виде IV и V степени регресса опухоли по градации TRG была отмечена у 12 (16,9%) пациентов основной группы и у 19 (24%) – в группе контроля,  $p=0,281$ .

После оценки клинического эффекта ХЛТ все пациенты были повторно обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. В зависимости от результатов обследования дальнейшая тактика лечения варьировала: 1) при возможности выполнения R0 резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки; 2) при неудовлетворительным клиническим ответом на проведенную ХЛТ или сомнениях в возможности выполнения R0 резекции проводились от 2 до 4 курсов неoadьювантной химиотерапии в режиме CAPOX в зависимости от переносимости. По завершении неoadьювантной химиотерапии пациентам повторно выполнялась МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии и выполнялось хирургическое вмешательство.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями определил статистически значимое влияние курса неoadьювантной ХЛТ на параметры первичной опухоли, описывающие её регрессию (увеличение расстояния между дистальной границей опухоли и анокутанной линией, а также сокращение протяженности опухоли) (таблица 9).

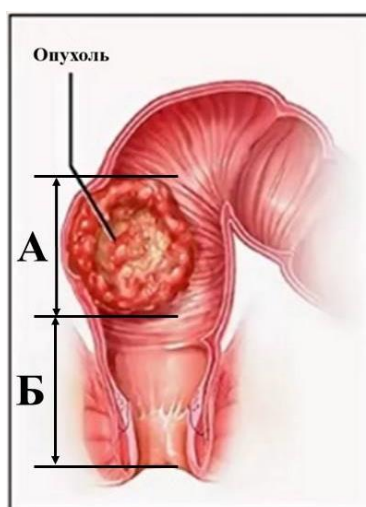
**Таблица 9** - Результаты дисперсионного анализа с повторными измерениями во всей когорте пациентов,  $n=150$

Показатель	Среднее	Станд. ошибка	95% ДИ	p
Расстояние между дистальной границей опухоли и анокутанной лини (мм):				

до ХЛТ	57,2	2,01	53,2-61,1	0,0001
после ХЛТ	66,1	2,29	61,6-70,7	
Протяженность опухоли (мм):				
до ХЛТ	60,6	1,42	57,8-63,4	0,0001
после ХЛТ	46,3	1,39	43,5-49,1	

При сопоставлении результатов МРТ, выполненных перед началом и после окончания курса НХЛТ у 137 (91,3%) из 150, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения протяженности самой опухоли и увеличения расстояния между опухолью и анальным краем,  $p=0,0001$ . При оценке влияния критериев внутригрупповых эффектов на сокращение протяженности опухоли при выборе режимов фракционирования статистически значимые различия не были выявлены,  $p=0,787$ . Идентичные результаты были получены при оценке влияния критериев внутригрупповых эффектов на увеличение расстояние от анального края до первичной опухоли,  $p=0,967$ .

Одним из важных результатов предоперационной химиолучевой терапии является повышение частоты выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, безусловно положительно влияющих на качество жизни пациента. Достижение регрессии опухоли в дистальном отделе прямой кишки увеличивает частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций (рисунок 15).



**Рисунок 15** - Схематичное изображение параметров, используемых для оценки регрессии опухоли в прямой кишки: А – протяженности опухоли; Б – расстояние между дистальной границей опухоли и анокутанной линией

В нашей работе так же были проанализированы результаты лечения 61 больных с локализацией опухоли в дистальных отделах прямой кишки путём сопоставления результатов МРТ, выполненных перед началом и после окончания курса ХЛТ. У 59 (96,7%) пациентов была отмечена положительная динамика в виде уменьшения самой опухоли и увеличения расстояния между опухолью и анальным краем. Сравнительный анализ параметров ответа опухоли на ХЛТ в сравниваемых группах представлен в таблицах 10 и 11.

**Таблица 10** - Сравнение параметров ответа опухоли у пациентов МРРПК с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, n=61

Показатель	Основная группа n=29		p	Группа контроля n=32		p
	До ХЛТ	После ХЛТ		До ХЛТ	После ХЛТ	
Расстояние между дистальной границей опухоли и анокутанной линии (мм)	До ХЛТ	После ХЛТ	0,026	До ХЛТ	После ХЛТ	0,002
	33,4±4,6	41,9±5,2		33,9±4	42,4±5,6	
Протяженность опухоли (мм)	До ХЛТ	После ХЛТ	0,004	До ХЛТ	После ХЛТ	0,023
	59,4±7,6	46±7,4		51,2±4,7	43,1±6,4	

Как видно из данных представленных в таблицы 10, МРТ органов малого таза, выполненная после проведения НХЛТ, показала, что расстояние между дистальной границей опухоли и анокутанной линией статистически значимо увеличилось в основной и контрольной группах,  $p=0,026$  и  $p=0,002$ , соответственно. Также проведение НХЛТ позволило достичь статистически значимого сокращения протяженности опухоли в основной и контрольной группах,  $p=0,004$  и  $p=0,023$ , соответственно.



**Таблица 11** - Сравнительный анализ параметров регрессии опухоли у пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, n=61

<b>Показатель</b>	<b>Основная группа n=29</b>	<b>Группа контроля n=32</b>	<b>p</b>
Среднее значение разницы расстояний между дистальной границей опухоли и анокутанной линией по данным МРТ после НХЛТ (мм)	8,5±3,7	8,5±5,11	0,862
Среднее значение разницы протяжённости опухоли по данным МРТ после НХЛТ (мм)	13,4±4,64	8,2±4,9	0,098

Оба режима фракционирования показали свою высокую противоопухолевую эффективность. Анализ результатов в сравниваемых группах не определил статистически значимых различий в отношении тех параметров, которые были избраны нами в качестве критериев ответа опухоли на химиолучевую терапию ( $p>0,05$ ).

Проведение пролонгированного курса неoadьювантной ХЛТ напрямую повлияло на частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций у пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. У 44 из 61 больных (72,1%) были выполнены сфинктеросохраняющие операции. Частота выполнения таких операции в основной группе составила 72,4% (21 больных), а в группе контроля – 71,9% (23 больных),  $p=0,812$ .

Одним из важных прогностических факторов эффективности комплексного лечения больных МРРПК является статус циркулярного края резекции.

Циркулярный край препарата может быть вовлечен в опухолевый процесс различными способами: непосредственным распространением первичной опухоли за счёт наличия в крае опухолевых депозитов, опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, распространением метастазов в лимфатических узлах. Следуя рекомендациям P.Quirke и M.Dixon, циркулярный край резекции в нашем исследовании расценивался как положительный при

расстоянии менее 1 мм от опухоли или опухолевых депозитов до собственной фасции прямой кишки.

Благодаря технологическому прогрессу в сфере лучевой диагностики, оценка статуса CRM стала возможной после введения МРТ в алгоритм диагностики опухолей прямой кишки.

В нашей работе было проанализировано влияние предоперационной ХЛТ на статус CRM путем сопоставления результатов МРТ перед началом курса ХЛТ с результатами МРТ, выполненной после окончания терапии.

Перед началом курса ХЛТ у 138 больных из 150 больных (92%), а именно 65 (91,5%) больных основной группы и 73 (92,4%) – группы контроля, статус CRM был положительным. Показатели статуса CRM перед началом и после окончания курса ХЛТ представлены в таблице 12.

**Таблица 12** - Статус CRM больных по данным МРТ перед началом и после окончания курса ХЛТ, n=150

Показатель	Основная группа n=71		p	Группа контроля n=79		p
	До ХЛТ Абс (%)	После ХЛТ Абс (%)		До ХЛТ Абс (%)	После ХЛТ Абс (%)	
CRM +	65 (91,5)	22 (31)	0,001	73 (92,4)	28 (35,4)	0,001

Как видно из таблицы 12, перед началом курса ХЛТ у 65 (91,5%) больных основной группы и у 73 (92,4%) группы контроля был положительный статус CRM,  $p=0,914$ . Для определения влияния пролонгированного курса неoadьювантной ХЛТ на статус CRM был выполнен статистический анализ критерия Вилкоксона.

Анализ статуса CRM у больных до и после окончания курса ХЛТ показал положительную динамику, как в основной, так и в группе контроля,  $p=0,001$ . После проведения пролонгированного курса ХЛТ число больных с положительным статусом CRM уменьшилось до 22 (31%) в основной группе и 28 (35,4%) – в контрольной,  $p=0,564$ .

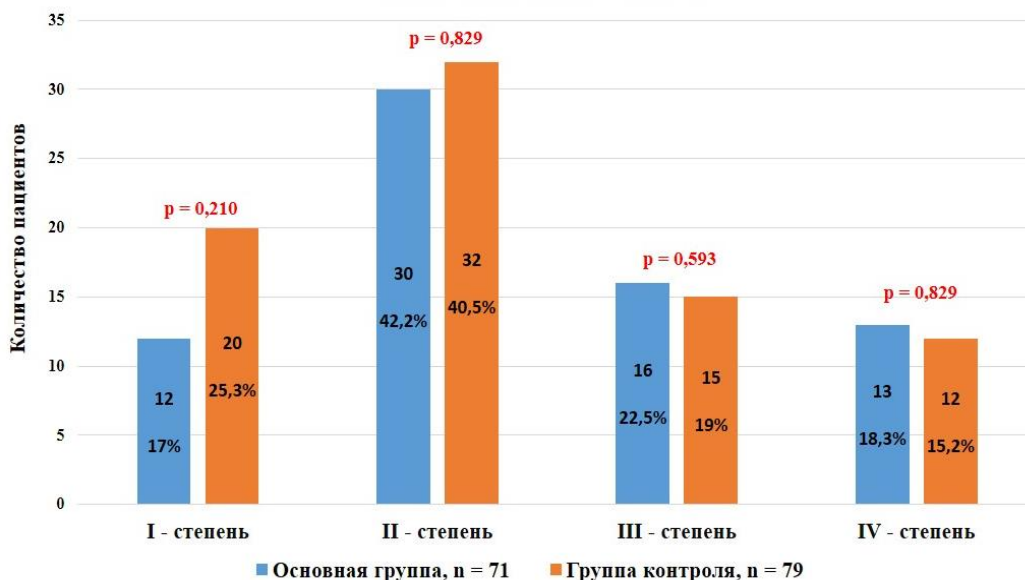
При анализе послеоперационного материала после проведенного курса НХЛТ у 20 (28,2%) больных в основной группе и у 25 (31,6%) в группе контроля ( $p=0,643$ ) была установлена стадия pT4. У всех пациентов, включённых в исследование, был проведен анализ результатов патоморфологического исследования послеоперационного материала, который показал, что все ранее проведенные операции были выполнены в радикальном объеме R0 (расстояние от края опухоли до латерального края резекции более 2 мм).

### **3.4. Патоморфологический ответ опухоли на ХЛТ**

Всем пациентам вошедших в исследование спустя 8-14 (в среднем  $10,8 \pm 2,9$  недели) недель после окончания пролонгированного курса ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. Для морфологической оценки степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли требуется гистологическое исследование удаленного хирургического препарата. Одним из важных аспектов нашего исследования было изучение степени лечебного патоморфоза после проведения НАХЛТ. Исследование степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли проводилось совместно с отделом патологической анатомии человека НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Для оценки степени лечебного патоморфоза была использована классификация морфологической оценки опухолевого ответа после проведения неоадьювантной ХЛТ у больных раком прямой кишки, предложенная в 1997 году О. Dworak и соавторами. В классификации выделены 5 степеней опухолевого ответа: степень 0 – отсутствие признаков регрессии опухоли; степень 1 – превалирование опухолевой ткани с очевидными признаками фиброза/васкулопатии (фиброз занимает менее 25% объема опухоли); степень 2 – фиброз занимает 25-50% объема опухоли; степень 3 – фиброз занимает более 50% объема опухоли; степень 4 – отсутствие опухолевых клеток (полный патоморфологический ответ).

Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза в опухоли выполнена у всех пациентов сравниваемых групп. На рисунке 16 представлено распределение пациентов МРРПК в группах сравнения в зависимости от степени лечебного патоморфоза.



**Рисунок 16** - Степень лечебного патоморфоза в опухоли по Dworak после неoadьювантной ХЛТ у 150 больных МРРПК в исследуемых группах

При сравнительной оценке степени выраженности лечебного патоморфоза в исследуемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) – в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 12 (15,2%) – в группе контроля,  $p=0,916$ .

Таким образом, НХЛТ в режиме гипофракционирования показала свою высокую эффективность получив у 29 (40,8%) больных III и IV степень лечебного патоморфоза против 27 (34,1%) больных которым проводилась НХЛТ в режиме классического фракционирования,  $p=0,4$ .

Нам было интересно изучить степень выраженности лечебного патоморфоза у больных в сравниваемых группах в зависимости от инвазии опухолевого процесса.

Морфологическая оценка степени выраженности лечебного патоморфоза у больных с опухолевой инвазией T3<sub>C-D</sub> (CRM+) представлена в таблице 13.

**Таблица 13** – Распределение больных с опухолевой инвазией T3<sub>C-D</sub> (CRM+) в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза после НХЛТ, n=43

Степень лечебного патоморфоза	Основная группа (n=18) Абс (%)	Группа контроля (n=25) Абс (%)	Р
I степень	2 (11,1)	4 (16)	0,665
II степень	5 (27,8)	7 (28)	0,743
III степень	6 (33,3)	8 (32)	0,813
IV степень	5 (27,8)	6 (24)	0,819

Таким образом, статистически значимые различия в отношении каждой из степеней лечебного патоморфоза у больных с опухолевой инвазией T3<sub>C-D</sub> (CRM+) в сравниваемых группах не были получены ( $p > 0,05$ ).

Морфологическая оценка степени выраженности лечебного патоморфоза у больных с опухолями T4 представлена в таблице 14.

**Таблица 14** - Распределение больных с опухолевой инвазией T4 в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза после НХЛТ, n=107

Степень лечебного патоморфоза	Основная группа (n=53) Абс (%)	Группа контроля (n=54) Абс (%)	Р
I степень	10 (18,9)	16 (29,6)	0,123
II степень	25 (47,2)	25 (46,3)	0,928
III степень	10 (18,9)	7 (13)	0,404
IV степень	8 (15)	6 (11,1)	0,382

Как видно из данных представленных в таблице 14, статистически значимые различия в отношении каждой из степеней лечебного патоморфоза у больных с опухолевой инвазией T4 в сравниваемых группах не были получены ( $p > 0,05$ ).

В обеих группах у больных при опухолевой инвазии T3<sub>C-D</sub> (CRM+) лечебный патоморфоз III - IV степени был зарегистрирован у 25 (58,1%) случаях против 31 (29%) случаях с опухолевой инвазией T4,  $p < 0,001$ .

Таким образом, у больных, вошедших в исследования опухолевая инвазия T3<sub>C-D</sub> (CRM+) коррелирует с более высокой частотой выраженности лечебного патоморфоза,  $p = 0,003$ .

Распределение степени выраженности лечебного патоморфоза у больных основной и контрольной группы в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлены в таблице 15.

**Таблица 15** – Распределение 150 больных МРРПК в зависимости от степени дифференцировки опухоли и выраженности лечебного патоморфоза

Степень лечебного патоморфоза	Основная группа (n=71)				Группа контроля (n=79)			
	Степень дифференцировки опухоли Абс. (%)				Степень дифференцировки опухоли Абс. (%)			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
I степень	0 (0)	5 (13,5)	6 (30)	1 (33,3)	0 (0)	9 (21,4)	9 (47,4)	2 (33,3)
II степень	1 (9,1)	17 (46)	10 (50)	2 (66,7)	2 (16,7)	19 (45,2)	7 (36,8)	4 (66,7)
III степень	3 (27,3)	9 (24,3)	4 (20)	0 (0)	4 (33,3)	8 (19,1)	3 (15,8)	0 (0)
IV степень	7 (63,6)	6 (16,2)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)

При анализе полученных данных частота встречаемости полного лечебного патоморфоза в исследуемых группах достоверно выше у больных с высокой степенью дифференцировки (G1) опухоли по сравнению с умереннодифференцированными (G2) опухолями: 56,5% против 15,2%, соответственно,  $p < 0,001$ . При низкодифференцированных (G3) и

недифференцированных (G4) опухолях ни у одного пациента не были зарегистрированы случаи полного лечебного патоморфоза. Сравнительный анализ в группе пациентов с третьей степенью лечебного патоморфоза не показал достоверных различий между больными с высокой (30,4%), умеренной (21,5%) и низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток (17,7%) ( $p>0,05$ ).

У больных в сравниваемых группах при степени дифференцировки опухоли G1-2 лечебный патоморфоз III - IV степени был зарегистрирован в 48% случаях против 14,6% больных при степени дифференцировки опухоли G3-4,  $p<0,001$ .

Таким образом, в сравниваемых группах при степени дифференцировки опухоли G1-2 коррелирует с более высокой частотой выраженности лечебного патоморфоза,  $p=0.001$ .

Зависимость степени выраженности лечебного патоморфоза у больных основной и контрольной групп от применения неoadьювантной химиотерапии представлена в таблице 16.

**Таблица 16** - Распределение больных в зависимости от применения неoadьювантной системной химиотерапии и выраженности лечебного патоморфоза у больных основной и контрольной групп

Степень лечебного патоморфоза	Основная группа (n=71)		Группа контроля (n=79)	
	Применялась	Не применялась	Применялась	Не применялась
I степень	7 (15,6%)	5 (19,3%)	17 (25,8%)	3 (23,1%)
II степень	22 (48,9%)	8 (30,7%)	25 (37,9%)	7 (53,8%)
III степень	11 (24,4%)	5 (19,3%)	14 (21,2%)	1 (7,7%)
IV степень	5 (11,1%)	8 (30,7%)	10 (15,1%)	2 (15,4%)
Всего	45 (100%)	26 (100%)	66 (100%)	13 (100%)

Интерпретируя полученные результаты, можно сказать что у 111 больных которым проводилась неoadьювантная системная химиотерапия у 25 (22,5%) больных был зарегистрирован III степень лечебного патоморфоза и у 6 (15,4%) из 39 больных которым не проводилась системная химиотерапия,  $p=0,344$ . Лечебный

патомофоз IV степени был зарегистрирован у 15 (13,5%) и у 10 (25,6%), соответственно,  $p=0,081$ .

Таким образом, добавления неоадьювантной системной химиотерапии статистически значимо не увеличило частоту достижения лечебного патоморфоза III и IV степени у больных МРРПК в сравниваемых группах.

### **3.5. Окончательное стадирование опухолевого процесса у больных МРРПК после хирургического этапа лечения**

Патоморфологическая оценка критериев T и N (урTN) после тотальной мезоректумэктомии у больных МРРПК, которым была выполнена НХЛТ, является важным прогностическим фактором. Для оценки эффективности пролонгированного курса неоадьювантного химиолучевого лечения нами проведен анализ установление окончательной стадии заболевания у больных в сравниваемых группах.

В анализ были включены все 150 (100%) пациентов сравниваемых групп. Окончательная стадия опухолевого процесса устанавливалась на основании данных патоморфологического исследования операционного материала.

Данные об окончательной стадии, а также о снижении стадии опухолевого процесса в сравниваемых группах представлены в таблице 17.

**Таблица 17** - Снижение клинической стадии и распределение пациентов по окончательной стадии опухоли в группах сравнения,  $n=150$

<b>Стадирование опухолевого процесса</b>	<b>Основная группа (n=71) Абс. (%)</b>	<b>Группа контроля (n=79) Абс. (%)</b>	<b>p</b>
Снижение клинической стадии:			
Нет снижения стадии	21 (29,6)	32 (40,5)	0,163
Есть снижения стадии	50 (70,4)	47 (59,5)	



Окончательная стадия опухолевого процесса (урTN):			
T <sub>0</sub> N <sub>0</sub>	11 (15,5)	9 (11,4)	0,462
T <sub>0</sub> N <sub>1-2</sub>	2 (2,8)	3 (3,8)	0,738
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub>	15 (21,1)	12 (15,2)	0,345
T <sub>1-2</sub> N <sub>1-2</sub>	3 (4,2)	3 (3,8)	0,894
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	10 (14,1)	19 (24)	0,123
T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub>	15 (21,1)	15 (19)	0,744
T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	5 (7,1)	6 (7,6)	0,897
T <sub>4</sub> N <sub>1-2</sub>	10 (14,1)	12 (15,2)	0,849

Как видно из таблицы 17, снижение клинической стадии опухолевого процесса было зарегистрировано у 70,4% больных основной группы и у 59,5% в группе контроля,  $p=0,163$ . При анализе полученных данных частота окончательной стадии опухолевого процесса при всех показателях (урTN) между группами сравнение не определило статистически значимых различий  $p>0,05$ .

Пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования не уступает таковому в режиме классического фракционирования в противоопухолевой эффективности, в частности, в частоте снижения клинической стадии опухоли и достижении полного лечебного ответа как со стороны опухоли, так и со стороны поражённых лимфатических узлов – урT<sub>0</sub>N<sub>0</sub>.

### 3.6. Ранние лучевые повреждения и гематологическая токсичность

Самые современные технические возможности современного радиотерапевтического оборудования не исключают возможности развития лучевых повреждений здоровых органов в зоне воздействия ионизирующего излучения. При проведении химиолучевой терапии у 14-80% больных МРРПК развиваются разной степени тяжести ранние лучевые повреждения со стороны прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища, которые ухудшают качество жизни

пациентов, приводят к вынужденным перерывам в лечении и в конечном итоге ухудшают онкологические результаты.

Усовершенствования в области радиационной техники, физики и достижения радиобиологии позволили значительно улучшить результаты лучевой терапии больных злокачественными новообразованиями. Однако у части из них во время и после окончания лечения могут развиваться лучевые повреждения различной степени тяжести.

Лучевые повреждения в области локального воздействия ионизирующего излучения делятся на ранние и поздние. Условно к ранним лучевым повреждениям относят изменения, развившиеся в процессе проведения лучевой терапии и или в течение 100 дней после ее окончания. Радиобиологическое обоснование этих сроков включает время, необходимое для восстановления сублетальных повреждений. Лучевые повреждения, которые появляются спустя 3 месяца после окончания лучевой терапии и позже, в том числе спустя годы, называют поздними лучевыми повреждениями.

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили оценку согласно шкале RTOG/EORTC (1985г.), гематологическая токсичность согласно критериям СТСАЕ (версия 4.03, 2010 г.). В наших наблюдениях ранние лучевые повреждения I-III степени тяжести были отмечены у 114 (76%) больных. Наиболее часто – у 84 (56%) больных – наблюдался ректит. Лучевой цистит и кожные реакции в перианальной области встречались у 34 (22,7%) и 40 (26,7%) соответственно. Лучевой вагинит встречались у 8 (5,3%) больных.

В таблице 18, предоставлены частота и степень тяжести ранних лучевых повреждений со стороны кожи и органов малого таза

**Таблица 18** - Частота и степень тяжести ранних лучевых повреждений со стороны кожи и органов малого таза у больных МРРПК, n=150

Показатель	Степень ранних лучевых повреждений в основной (группе n=71) Абс (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Ректит	26 (36,6)	9 (12,7)	2 (2,8)	0	37 (52,1)
Цистит	16 (22,5)	2 (2,8)	0	0	18 (25,3)

Кожные реакции	16 (22,5)	1 (1,4)	0	0	17 (23,9)
Вагинит	2 (2,8)	0	0	0	2 (2,8)
	<b>Степень ранних лучевых повреждений в группе контроля (n=79) Абс (%)</b>				<b>Всего (%)</b>
	I	II	III	IV	
Ректит	37 (46,8)	10 (12,7)	0	0	47 (59,5)
Цистит	16 (20,2)	3 (3,8)	0	0	19 (24)
Кожные реакции	20 (25,3)	3 (3,8)	0	0	23 (29,1)
Вагинит	4 (5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	6 (7,6)

Как видно из таблицы 18, в основной и контрольной группах чаще всего регистрировались случаи ректита у 37 (52,1%) и 47 (59,5%), соответственно,  $p=0,364$ . При этом ректит III степени тяжести был отмечен только у 2 (2,8%) больных основной группы, в то время как в группе контроля отсутствовал, точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,222  $p>0,05$ . Ранние лучевые повреждения со стороны органов репродуктивной системы отмечались у 2 (2,8%) пациенток основной группы и у 6 (7,6%) в группе контроля,  $p=0,354$ .

Гематологическая токсичность I-III степени во время ХЛТ была отмечена у 88 (58,7%) больных в общей когорте пациентов. Лейкопения и нейтропения наблюдалась у 57 (80,3%) больных в основной группе и у 61 (77,2%) в группе контроля; анемия и тромбоцитопения возникали намного реже – у 31 (43,7%) и 36 (45,6%) пациентов, соответственно.

С целью профилактики и раннего выявления гематологической токсичности мы изучали содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до начала, в период проведения и после окончания пролонгированного курса неодъювантной химиолучевой терапии.

В таблице 19, предоставлены частота встречаемости острой гематологической токсичности в сравниваемых группах во время курса ХЛТ.

**Таблица 19** - Частота развития и степень тяжести острой гематологической токсичности у больных МРРПК, n=150

Показатель	Степень тяжести острой гематологической токсичности в основной группе (n=71) Абс (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Анемия	16 (22,5)	3 (4,2)	0	0	19 (26,7)
Лейкопения	22 (31)	5 (7)	2 (2,8)	0	29 (40,8)
Нейтропения	23 (32,4)	5 (7)	0	0	28 (39,4)
Тромбоцитопения	11 (15,5)	1 (1,4)	0	0	12 (16,9)
	Степень тяжести острой гематологической токсичности в группе контроля (n=79) Абс (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Анемия	19 (24)	3 (3,8)	0	0	22 (27,8)
Лейкопения	25 (31,6)	6 (7,6)	3 (3,8)	0	34 (43)
Нейтропения	19 (24)	5 (6,3)	3 (3,8)	0	27 (34,2)
Тромбоцитопения	13 (16,4)	1 (1,3)	0	0	14 (17,7)

Как видно из таблицы 19, лейкопения III степени тяжести встречалась у 2 (2,8%) больных основной группы и у 3 (3,8%) в группе контроля соответственно,  $p=0,822$ . Нейтропения III степени тяжести была отмечена у 3 (3,8%) больных контрольной группы, в то время как в основной группе не была зарегистрирована ни у одного пациента, точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,247  $p>0,05$ . При анализе остальных показателей острой гематологической токсичности статистически значимых различий не было обнаружено,  $p>0,05$ .

Мы изучили частоту развития и степень выраженности ранних лучевых повреждений при использовании различных технологий лучевой терапии, таких как IMRT и VMAT. Сравнительный анализ полученных результатов в сравниваемых группах представлены в таблицах 20 и 21.

**Таблица 20** - Частота развития и степень тяжести острой гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений у пациентов основной группы в зависимости от выбора технологии ЛТ, n=71

Показатель (степень тяжести)	Современные 3D технологии лучевой терапии		p
	IMRT (n=19) Абс (%)	VMAT (n=52) Абс (%)	
<b>Гематологическая токсичность</b>			
Анемия (I-II)	3 (15,8)	13 (25)	0,399
Лейкопения (I-II)	5 (26,3)	22 (42,3)	0,341
Лейкопения (III)	0	2 (3,8)	0,441
Нейтропения (I-II)	5 (26,3)	23 (44,2)	0,275
Тромбоцитопения (I-II)	2 (10,5)	10 (19,2)	0,368
<b>Лучевые повреждения</b>			
Ректит (I-II)	7 (36,8)	28 (53,8)	0,317
Ректит (III)	1 (5,2)	1 (2)	0,479
Цистит (I-II)	3 (15,8)	15 (28,8)	0,247
Кожные реакции (I-II)	4 (21)	13 (25)	0,728
Вагинит (I)	1 (5,2)	1 (2)	0,479

Сравнительный анализ не выявил статистически значимого влияния избранной технологии лучевой терапии на частоту развития и выраженность гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений органов таза,  $p > 0,05$ .

**Таблица 21** - Частота развития и степень тяжести острой гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений у пациентов группы контроля в зависимости от выбора технологии ЛТ, n=79

Показатель (степень тяжести)	Современные 3D технологии лучевой терапии (абс)		p
	IMRT (n=22) Абс (%)	VMAT (n=57) Абс (%)	
<b>Гематологическая токсичность</b>			
Анемия (I-II)	4 (18,2)	18 (31,6)	0,363
Лейкопения (I-II)	8 (36,4)	23 (40,3)	0,946
Лейкопения (III)	1 (4,5)	2 (3,5)	0,832
Нейтропения (I-II)	7 (31,8)	17 (29,8)	0,921
Нейтропения (III)	2 (9)	1 (1,7)	0,154
Тромбоцитопения (I-II)	4 (18,2)	10 (17,5)	0,948
<b>Лучевые повреждения</b>			
Ректит (I-II)	12 (54,5)	35 (61,4)	0,764
Ректит (III)	5 (22,7)	14 (24,6)	0,864
Цистит (I-II)	5 (22,7)	18 (31,6)	0,618
Кожные реакции (I-II)	1 (4,5)	4 (7)	0,677
Вагинит (I)	1 (4,5)	0	0,619

Анализ результатов лечения больных в группе контроля также не определил статистически значимых различий в частоте развития и интенсивности побочных эффектов лечения в зависимости от технологий лучевой терапии ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, достоверных различий в показателях частоты и степени тяжести гематологической токсичности и лучевых повреждений у больных в группах сравнения не отмечены. При этом возникновение острых местных реакций отмечалось на одинаковых этапах ХЛТ.

В нашем исследовании курс ХЛТ был вынужденно прерван у 4 (2,7%) больных: у 2 (2,8%) в основной группе и у 2 (2,5%) в группе контроля,  $p = 0,914$ . В основной группе, вынужденные перерывы в обоих случаях возникли у пациентов, у которых были диагностировано ректиты II и III степени. У одного пациента перерыв составил 19, а у второго – 4 календарных дня. У обоих пациентов из группы контроля были аналогичные причины наступления вынужденных

перерывов в лечении, а их продолжительность составила 14 и 8 календарных дней.

Все ранние лучевые повреждения и гематологическая токсичность, возникшие во время НХЛТ, были своевременно выявлены и успешно устранены.

Таким образом, для комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки на неoadьювантном этапе были предложены два режима пролонгированного курса ХЛТ с или без применения неoadьювантной системной химиотерапии.

Продолжительность курса неoadьювантной ХЛТ в основной группе благодаря гипофракционному режиму удалось сократить в среднем на 2 недели,  $p=0,0001$

Результаты показателей клинического ответа опухоли и патоморфологического ответа опухоли при сравнительном анализе показали равнозначимую высокую противоопухолевую эффективность. Нужно отметить, что добавление неoadьювантной химиотерапии в режиме индукции, консолидации или сочетания обеих режимов не увеличило частоту патоморфологического ответа III и IV степени в сравниваемых группах.

Изучение послеоперационного макропрепарата показало, что при использовании пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в режимах гипофракционирования и классического фракционирования в обеих группах показали равнозначимый высокий противоопухолевый эффект в показателях снижение клинической стадии опухоли и полного лечебного ответа как со стороны опухоли так и со стороны лимфатических узлов урT<sub>0</sub>N<sub>0</sub>.

Анализ результатов токсичности неoadьювантного лечения показал, что применение режима гипофракционирования в НХЛТ не увеличивает частоту возникновения ранних лучевых повреждений и гематологических токсичностей, но при этом статистически достоверно сокращает продолжительность курса в среднем на две недели.

## **ГЛАВА 4. ТРЕХЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

В настоящем исследовании были проанализированы отдаленные результаты лечения 150 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (сT<sub>3c-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>), которым на неoadъювантном этапе был выполнен курс химиолучевой терапии в режимах классического фракционирования или гипофракционирования. В зависимости от режима фракционирования лучевой терапии пациенты были распределены на две группы (основная и контрольная группа).

Для объективного изучения отдаленных результатов лечения на ретроспективном материале в качестве основных оцениваемых показателей нами были избраны показатели частоты развития местных рецидивов, отдаленных метастазов, трёхлетние показатели общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования болезни а также развитие поздних лучевых повреждений.

### **4.1. Частота возникновения местных рецидивов**

Несмотря на полученные положительные результаты лечения больных МРРПК, развитие рецидивов остается серьезной проблемой. Даже при условии проведения ХЛТ и тотальной мезоректумэктомии при медиане наблюдения более 5 лет частота развития рецидивов составляет 4,7–8%.

После пролонгированного курса ХЛТ и ТМЭ рецидивы также развиваются преимущественно в пресакральной области.

В нашем исследовании мы провели анализ показателей локо-регионарного контроля заболевания у 150 больных, из которых при медиане наблюдения в 3 года у 6 (4%) были зарегистрированы местные рецидивы. При анализе исследуемых групп частота развития местных рецидивов в основной группе составила 4,2% против 3,8% в группе контроля,  $p=0,777$ . Частота развития местных рецидивов в зависимости от режима фракционирования представлена в таблице 22.



**Таблица 22** - Частота развития местных рецидивов рака прямой кишки в группах сравнения, n=150

Группы	Количество больных	Рецидивы	
		абс.ч.	%
Основная группа	71	3	4,2 %
Группа контроля	79	3	3,8 %
Всего	150	6	4 %

Как видно из представленной таблицы 22, показатели локо-регионарного контроля после предоперационной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования достоверно не различается от показателей химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования, 95,8% против 96,2%,  $p > 0,05$ .

Средний срок до возникновения местного рецидива составил  $23,17 \pm 3,45$  месяца после окончания курса ХЛТ. В основной группе этот показатель составил  $26,33 \pm 5,2$  месяца, а в группе контроля –  $20 \pm 4,7$  месяца,  $t = 0,901$ ,  $p = 0,419$ .

В зависимости от расположения опухоли выше или ниже уровня тазовой брюшины она может относиться к проксимальным (верхнеампулярный отдел) и дистальным (средне- и нижнеампулярный) отделам прямой кишки. Показания к проведению предоперационной ХЛТ при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки ограничены, в большинстве случаев она не рекомендуется. Такие рекомендации обусловлены тем, что во время хирургического вмешательства в объеме ТМЭ при такой локализации опухоли удается соблюсти все основные принципы хирургической абластики. При локализации опухоли в дистальных отделах прямой кишки соблюдение основных принципов хирургической абластики затруднительно. Тем самым объясняется более высокая вероятность развития локо-регионарного рецидива при такой локализации первичной опухоли.

Данные таблицы 23 дают представление о зависимости частоты развития местного рецидива от локализации опухоли в прямой кишке.

**Таблица 23** - Частота развития местных рецидивов в зависимости от локализации опухоли в исследуемых группах, n=150

Локализация Опухоли	Основная группа n=71		Группа контроля n=79	
	Всего	Рецидивы Абс (%)	Всего	Рецидивы Абс (%)
Дистальный отдел:				
Среднеампулярный отдел	37	2 (5,4)	42	3 (7,1)
Нижнеампулярный отдел	29	1 (3,4)	32	0 (0)
Проксимальный отдел (верхнеампулярный отдел)	5	0 (0)	5	0 (0)

Как видно из представленной таблицы 23, все локальные рецидивы, наблюдаемые нами в трёхлетний срок после окончания лечения, были выявлены у пациентов с опухолями в дистальных отделах прямой кишки. Статистически достоверные различия по частоте развития рецидивов у пациентов с опухолями дистальных отделов в основной группе и группе контроля получены не были: 8,8 % против 7,1 %,  $p > 0,05$ . Таким образом, показатели локального контроля после курса неoadьювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования у пациентов с низкой локализацией первичной опухоли достоверно не различались от токовых после ХЛТ в классическом фракционировании.

Важным фактором прогноза эффективности комплексного лечения является стадия опухолевого процесса. Нами была проанализирована и представлена в таблице 24 зависимость вероятности развития местного рецидива от исходной стадии опухолевого процесса в исследуемых группах.

**Таблица 24** - Частота развития местных рецидивов в исследуемых группах в зависимости от стадии опухолевого процесса, n=150

Группы	Стадия		
	II (%)	IIIВ (%)	IIIС (%)
Основная группа	0 из 7 (0)	2 из 29 (7)	1 из 35 (2,9)
Контрольная группа	0 из 5 (0)	1 из 27 (3,7)	2 из 47 (4,2)
Всего	0 из 12 (0)	3 из 56 (5,4)	3 из 82 (3,7)

Как видно из представленной таблицы 24 при II стадии опухолевого процесса ни у одного из пациентов в сравниваемых группах не было диагностировано местные рецидивы. При стадии опухолевого процесса IIIВ рецидивы диагностированы у 2 (7%) из 29 больных основной группы и у 1 (3,7%) из 27 в группе контроля,  $p=0,593$ . При стадии опухолевого процесса IIIС рецидивы диагностированы у 2,86 % и 4,2 % соответственно,  $p=0,766$ .

Одним из важных прогностических факторов риска возникновения локо-регионарных рецидивов после комплексного лечения больных МРРПК является CRM статус опухолевого процесса. С учетом CRM статуса опухолевого процесса проведен однофакторный дисперсионный анализ частоты возникновения локо-регионарных рецидивов рака в группах сравнения,  $F = 0,785$   $p=0,441$ .

Частота местных рецидивов в зависимости от CRM статуса опухолевого процесса представлены в таблице 25.

**Таблица 25** - Частота местных рецидивов у больных в исследуемых группах в зависимости от CRM статуса,  $n=150$

CRM (Абс.)	Группы		P
	Основная группа $n=71$ (%)	Группа контроля $n=79$ (%)	
CRM + (138)	3 (4,2)	3 (3,8)	0,894
CRM – (12)	0 (0)	0 (0)	

Как видно из таблицы 25, все случаи развития локальных рецидивов у всех пациентов по данным МРТ органов малого таза до начала неoadьювантного этапа лечения CRM статус опухолевого процесса был положительным.

Лечение рецидивов РПК представляет большую проблему для онкологов. Возможность проведения ЛТ у этих пациентов может быть ограничена предшествующим лучевым лечением. Повторные оперативные вмешательства также представляют значительную сложность.

В нашем наблюдении благодаря своевременному выявлению местных рецидивов, всем пациентам удалось выполнить R0-резекции при повторном хирургическом вмешательстве.

#### 4.2. Отдаленные метастазы у больных МРРПК в группах сравнения

Благодаря внедрению ХЛТ в комплексное лечение больных МРРПК были достигнуты удовлетворительные показатели локо-регионарного контроля заболевания. Но, несмотря на достигнутые успехи в отношении контроля первичной опухоли, частота развития отдалённых метастазов остается высокой. Рак прямой кишки метастазирует в регионарные и нерегионарные лимфатические узлы лимфогенным путем и в другие органы – гематогенным путем. Чаще всего отдаленными метастазами поражаются такие органы как печень и легкие, реже – головной мозг, кости и др.

В нашем исследовании отдаленные метастазы после проведенного комплексного лечения были диагностированы у 47 (31,3%) из 150 больных. Все метастазы возникли при медиане прослеженности  $15 \pm 3,6$  (от 5 до 42) месяцев.

В таблице 26 представлены данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных в исследуемых группах.

**Таблица 26** - Частота развития отдаленных метастазов у больных МРРПК в исследуемых группах, n=150

Группы	Всего больных	Метастазы	
		Абс.	%
Основная группа	71	20	28,2 %
Группа контроля	79	27	34,2 %

Как видно из таблицы 26 в основной группе отдалённые метастазы были диагностированы у 20 (28,2%) больных, а в контрольной – у 27 (34,2%),  $p=0,429$ . Для определения факторов риска развития отдаленных метастазов у больных с местнораспространенным раком прямой кишки был проведен однофакторный анализ в изучаемых группах.

Факторы риска развития отдаленных метастазов у пациентов МРРПК в сравниваемых группах показаны в таблице 27.

**Таблица 27** - Факторы риска развития отдаленных метастазов у пациентов в сравниваемых группах (однофакторный дисперсионный анализ)

Факторы		F	p	ОР	95% ДИ
Пол	муж жен	0,008	0,927	1,02	0,63-1,65
Возраст	51-82 20-50	0,664	0,416	1,28	0,69-2,39
N статус	N+ N-	6,115	<b>0,015</b>	4,36	0,65-9,12
Глубина инвазии опухоли (T)	T4 <sub>a-b</sub> T3 <sub>c-d</sub>	4,619	<b>0,033</b>	1,96	1-3,84
Дифференцировка опухоли	G3 – G4 G1 – G2	5,359	<b>0,022</b>	1,74	1,1-2,77
Степень лечебного патоморфоза	I-II степень III-IV степень	5,821	<b>0,017</b>	1,95	1,08-3,51
Локализация опухоли в прямой кишке	н/а с/а – в/а	0,769	0,374	0,79	0,48-1,32
CRM статус	CRM+ CRM-	0,024	0,877	0,935	0,4-2,16

Однофакторный дисперсионный анализ показал, что основными факторами, влияющими на вероятность возникновения отдаленных метастазов у больных в группах сравнения были следующие:

- Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N+): F=6,115, p=0,015, ОР=4,36 95% ДИ от 0,65 до 9,12;
- Глубина инвазии первичной опухоли (T4<sub>a-b</sub>): F=4,619, p=0,033, ОР=1,96 95% ДИ от 1 до 3,84;
- Степень дифференцировки опухолевых клеток (G3-4): F=5,359, p=0,022, ОР=1,74 95% ДИ от 1,1 до 2,77;
- Степень лечебного патоморфоза по данным анализа материала операции (I-II степень): F=5,821, p=0,017, ОР=1,95 95% ДИ от 1,08 до 3,51;

В таблице 28 представлены данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных МРРПК в зависимости от локализации опухолевого процесса в прямой кишке.

**Таблица 28** - Частота развития отдаленных метастазов у больных в исследуемых группах в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке, n=150

Локализация опухоли	Группы		
	Основная группа Абс. (%)	Группа контроля Абс. (%)	P
Верхнеампулярный отд.	1 из 5 (20)	1 из 5 (20)	1,000
Среднеампулярный отд.	12 из 37 (32,4)	17 из 42 (38,1)	0,600
Нижнеампулярный отд.	7 из 29 (24,1)	9 из 32 (28,1)	0,724

Как видно из представленной таблицы 28, при сравнительном анализе не было обнаружено статистически значимых различий в частоте выявления отдаленных метастазов между группами сравнения в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке (верхне, средне и нижнеампулярный отделы): 20%, 32,4% и 24,1 против 20%, 38,1 и 28,1, соответственно  $p > 0,05$ .

Частота развития отдаленных метастазов у больных в группах сравнение в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов представлена в таблице 29.

**Таблица 29** - Частота развития отдаленных метастазов у больных в сравниваемых группах в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов, n=150

Группы	Регионарные лимфатические узлы	
	N0 Абс. (%)	N+ Абс. (%)
Основная группа (n=71)	1 из 7 (14,3)	19 из 64 (29,7)
Группа контроля (n=79)	0 из 5 (0)	27 из 74 (36,5)

Из таблицы 29 видно, что частота развития отдаленных метастазов у пациентов при поражении регионарных лимфатических узлов значимо выше, чем

при отсутствии их поражения: 33,3% против 8,3%,  $p=0,046$ . В основной группе из 64 больных, у которых были поражены регионарные лимфатические узлы, у 19 (29,7%) были зафиксированы отдаленные метастазы, в группе контроля таких больных было 27 (36,5%) из 74 больных,  $p=0,399$ .

Частота развития отдаленных метастазов у больных в группах сравнения в зависимости от глубины инвазии опухоли (Т) представлена в таблице 30.

**Таблица 30** - Частота развития отдаленных метастазов у больных в сравниваемых группах в зависимости от глубины инвазии опухоли,  $n = 150$

Группы	Степень опухолевой инвазии	
	Т3 <sub>с-д</sub> Абс. (%)	Т4 <sub>а-в</sub> Абс. (%)
Основная группа (n=71)	2 из 18 (11,1)	18 из 53 (34)
Группа контроля (n=79)	6 из 25 (24)	21 из 54 (38,9)

Как видно из таблицы 30, частота развития отдаленных метастазов у пациентов со стадией опухоли Т4<sub>а-в</sub> достоверно выше, чем при стадии Т3<sub>с-д</sub>: 36,4% против 18,6%,  $p=0,034$ . В основной группе при опухолевой инвазии Т4<sub>а-в</sub> отдаленные метастазы были зафиксированы у 18 (34%) из 53 больных, в группе контроля – у 21 (38,9%) из 54 больных, соответственно,  $p=0,597$ . В основной группе при опухолевой инвазии Т3<sub>с-д</sub> отдаленные метастазы были выявлены у 2 больных (11,1%) из 18, в группе контроля – у 6 (24%) из 25 больных, соответственно,  $p=0,284$ .

Частота развития отдаленных метастазов рака у больных в группах сравнения в зависимости от дифференцировки опухоли (G) представлена в таблице 31.

**Таблица 31** - Частота развития отдаленных метастазов у больных в сравниваемых группах в зависимости от дифференцировки опухоли,  $n=150$

Группы	Дифференцировка опухоли	
	G1-G2 Абс. (%)	G3-G4 Абс. (%)
Основная группа (n=71)	10 из 50 (20)	10 из 21 (47,6)
Группа контроля (n=79)	16 из 58 (27,6)	9 из 21 (42,9)

Как видно из таблицы 31, частота развития отдаленных метастазов у пациентов с дифференцировкой опухоли G3-G4 достоверно выше, чем при степени дифференцировки G1-G2: 45,2% против 24,1%,  $p=0,031$ . В основной группе при дифференцировке опухоли G1-G2 у 10 (20%) из 50 больных было зарегистрировано появление отдаленных метастазов, в группе контроля – у 16 (27,6%) из 58 больных, соответственно,  $p=0,354$ . В основной группе при степени дифференцировки опухоли G3-G4 у 10 (47,6%) из 21 больных за период наблюдения были выявлены отдаленные метастазы, в группе контроля – у 9 (42,9%) из 21 больных, соответственно,  $p=0,757$ .

Частота развития отдаленных метастазов у больных в группах сравнения в зависимости от степени лечебного патоморфоза в материале операции представлена в таблице 32.

**Таблица 32** - Частота отдаленных метастазов у больных в сравниваемых группах в зависимости от степени лечебного патоморфоза,  $n=150$

Группы	Степень лечебного патоморфоза	
	I-II степень Абс. (%)	III-IV степень Абс. (%)
Основная группа (n=71)	14 из 42 (33,3)	6 из 29 (21,4)
Группа контроля (n=79)	22 из 52 (42,3)	5 из 27 (18,5)

Как видно из данных таблицы 32, частота развития отдаленных метастазов у пациентов с лечебным патоморфозом I-II степени достоверно выше, чем у пациентов с лечебным патоморфозом III-IV степени: 38,3% против 20%,  $p=0,018$ . В основной группе среди пациентов с лечебным патоморфозом I-II степени у 14 (33,3%) из 42 больных было зарегистрировано появление отдаленных метастазов, в группе контроля - у 22 (42,3%) из 52 больных, соответственно,  $p=0,374$ . В основной группе у пациентов с лечебным патоморфозом III-IV степени у 6 (21,4%) из 29 больных в периоде наблюдения были выявлены отдаленные метастазы, в группе контроля у - 5 (18,5%) из 27 больных, соответственно,  $p=0,839$ .



При этом не было получено достоверных различий в частоте развития метастазов в основной и контрольной группах при анализе любого из вышеперечисленных и исследованных факторов.

#### 4.3. Сравнительный анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных МРРПК в группах сравнения

Показатели общей выживаемости у больных МРРПК являются одним из основных критериев оценки эффективности проведенного комплексного лечения. Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины. Медиана наблюдения за всеми 150 пациентами составила 36 (95% ДИ от 35 до 38,5) месяцев.

Показатели общая трехлетней выживаемость больных в сравниваемых группах представлена на рисунке 17.

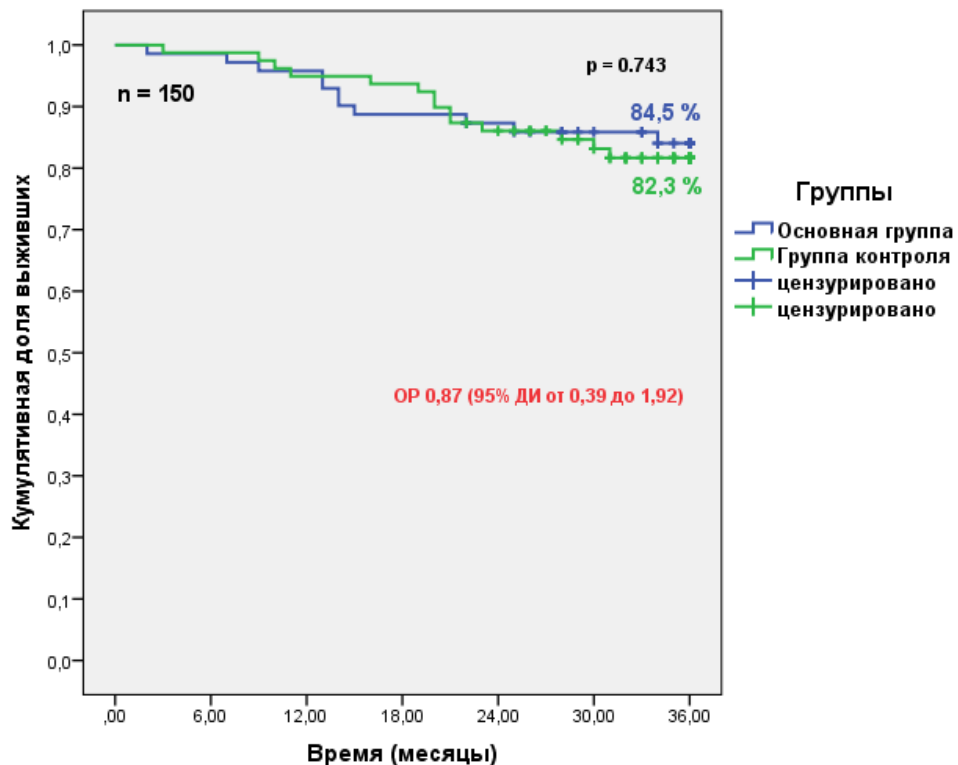


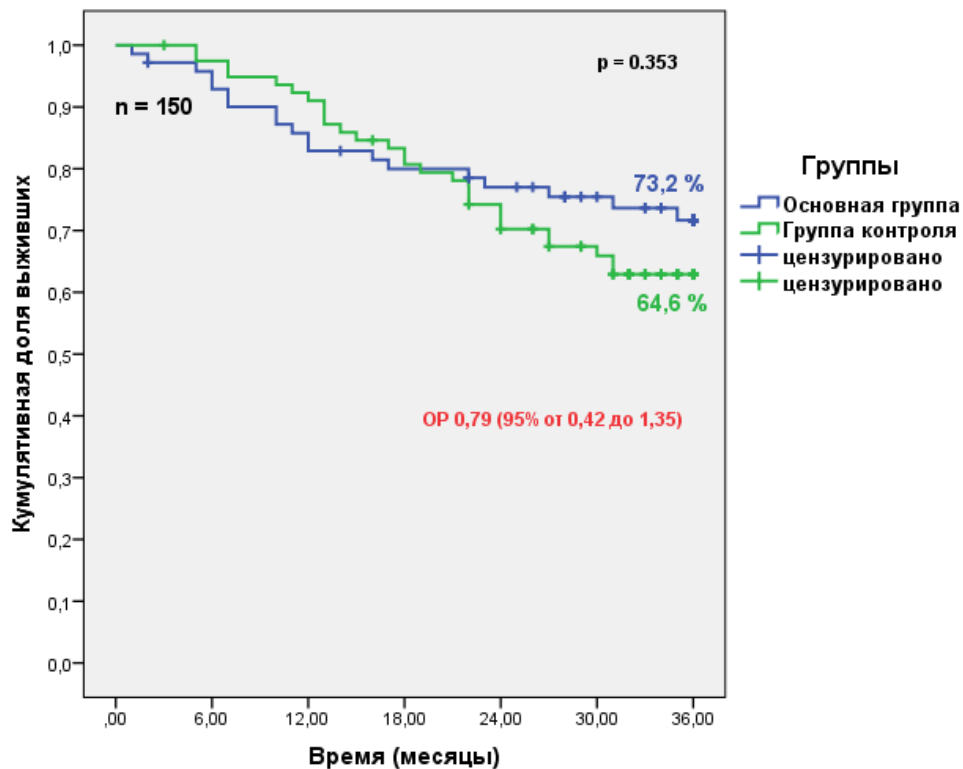
Рисунок 17 - Общая трехлетняя выживаемость больных в сравниваемых группах

Сравнительный анализ данных не показал достоверных различий в трёхлетних показателях общей выживаемости между основной и контрольной группами. Среди больных основной группы она составила 84,5%, тогда как у пациентов в группе контроля – 82,3%, (Log-Rank test:  $p=0,743$ , ОР 0,87, 95% ДИ 0,39-1,92).

**Выживаемость без признаков прогрессирования болезни** (или сокращённо выживаемость без прогрессирования) рассчитывалась от даты начала лечения до любого варианта прогрессирования болезни (развитие локо-регионарных рецидивов и/или отдаленных метастазов) или смерти от любой причины.

Медиана выживаемости без прогрессирования среди больных основной и контрольной групп составила 34 (95% ДИ от 31,5 до 36) месяца.

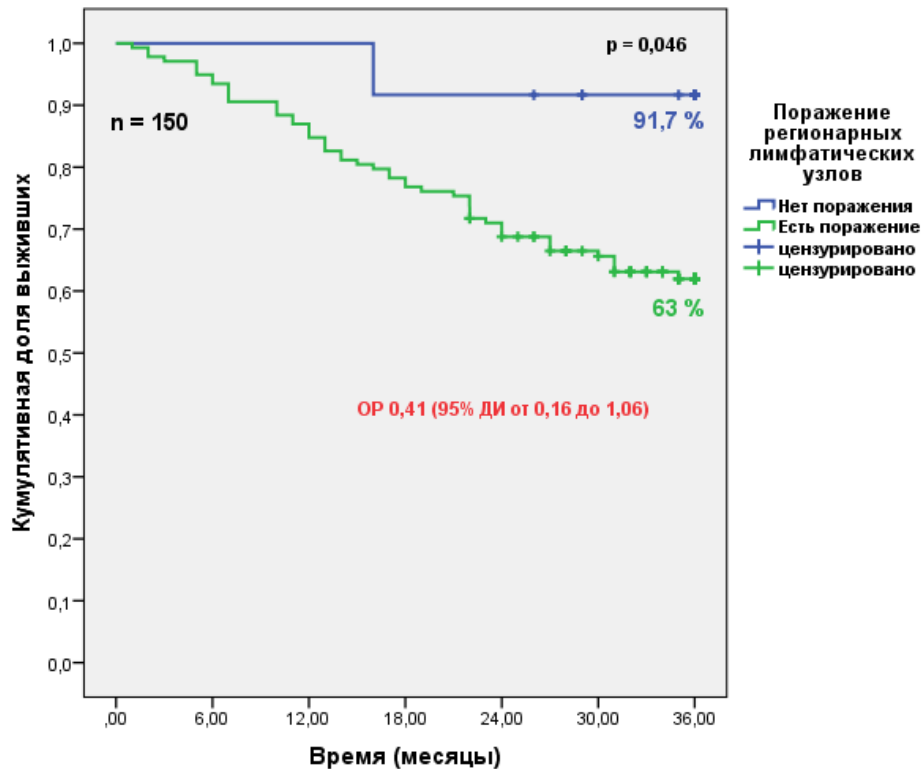
Показатели выживаемости без прогрессирования у больных в сравниваемых группах показаны на рисунке 18.



**Рисунок 18** - Выживаемость без прогрессирования у больных в основной и контрольной группах

Сравнительный анализ приведенных данных не показал статистически значимых различий в показателях выживаемости без прогрессирования между основной и контрольной группами. Трехлетний показатель выживаемости без прогрессирования у больных в основной группе составил 73,2%, а в группе контроля– 64,6%, (Log-Rank test:  $p=0,353$ , ОР 0,79, 95% ДИ 0,42-1,35).

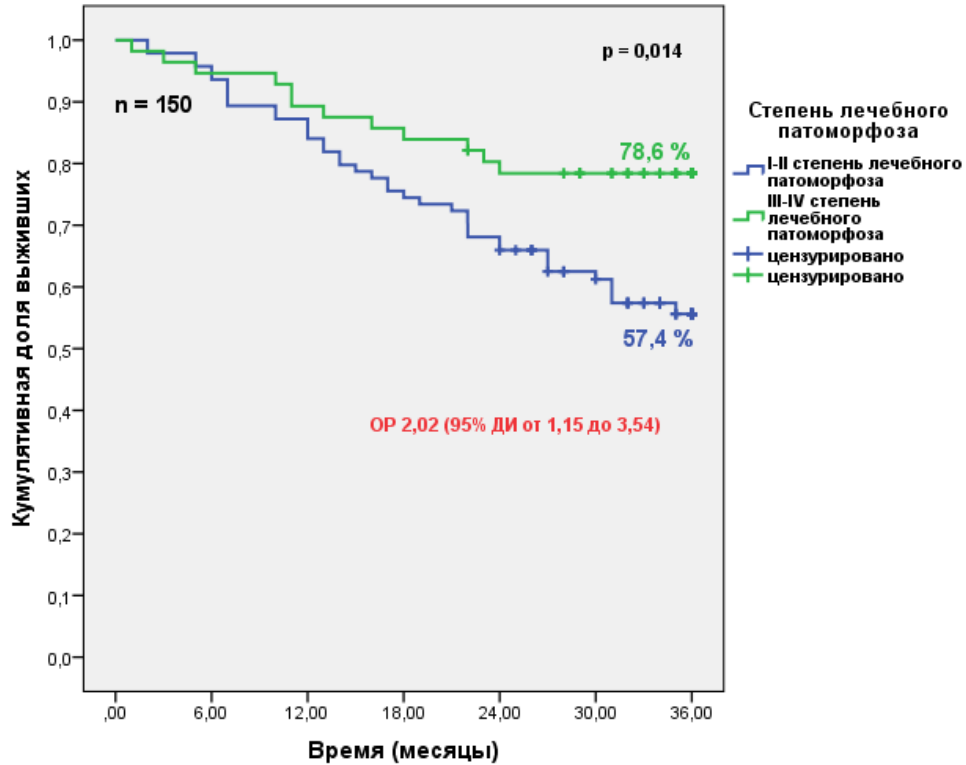
Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах показаны на рисунке 19.



**Рисунок 19** - Выживаемость без прогрессирования у больных в сравниваемых группах в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах

Анализ представленных данных демонстрирует достоверно более низкий трёхлетний показатель выживаемости без прогрессирования у пациентов при поражении регионарных лимфатических узлов, составляющий 63%. Тогда как при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов трехлетний показатель выживаемости без прогрессирования составил 91,7% (Log-Rank test:  $p=0,046$ , ОР 0,41 95% ДИ 0,16-1,06).

Для оценки влияния степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли на показатели выживаемости без прогрессирования проведен анализ среди пациентов в основной и контрольной группах, результат которого представлен на рисунке 20.

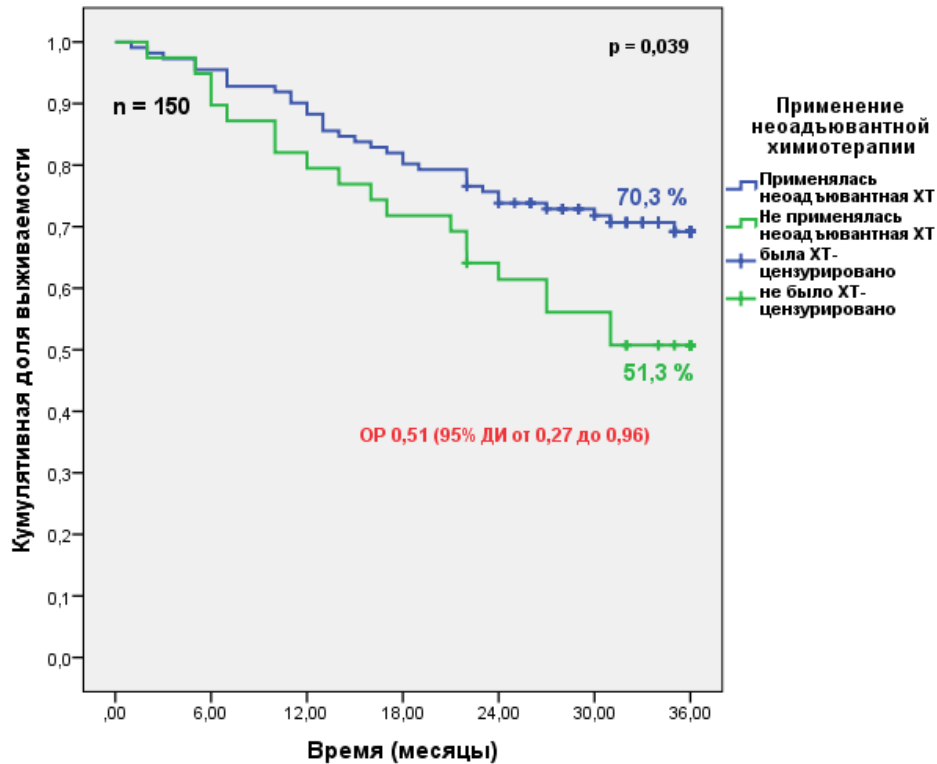


**Рисунок 20** - Выживаемость без прогрессирования у больных в сравниваемых группах в зависимости от степени лечебного патоморфоза в опухоли

Сравнительный анализ представленных данных демонстрирует, что трехлетний показатель выживаемости без прогрессирования при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза в опухоли после комплексного лечения достоверно выше в сравнении с таковым у больных с I-II степенью лечебного патоморфоза: 78,6% против 57,4%, соответственно (Log-Rank test:  $p=0,014$ , OR 2,02 95% ДИ 1,15-3,54).

Нами также был проведен анализ влияния неоадьювантной химиотерапии в режиме CAPOX на показатели выживаемости без прогрессирования.

Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от применения неоадьювантной химиотерапии приведены на рисунке 21.



**Рисунок 21** - Выживаемость без прогрессирования у больных в сравниваемых группах в зависимости от применения неоадьювантной химиотерапии

Сравнительный анализ приведенных данных показал статистически значимые различия в показателях выживаемости без прогрессирования в зависимости от применения неоадьювантной химиотерапии у пациентов в сравниваемых группах. Трехлетний показатель выживаемости без прогрессирования у больных, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия, составил 70,3%, а у пациентов, у которых она не применялась – 51,3%, (Log-Rank test:  $p=0,039$ , OR 0,51, 95% ДИ 0,27-0,96).

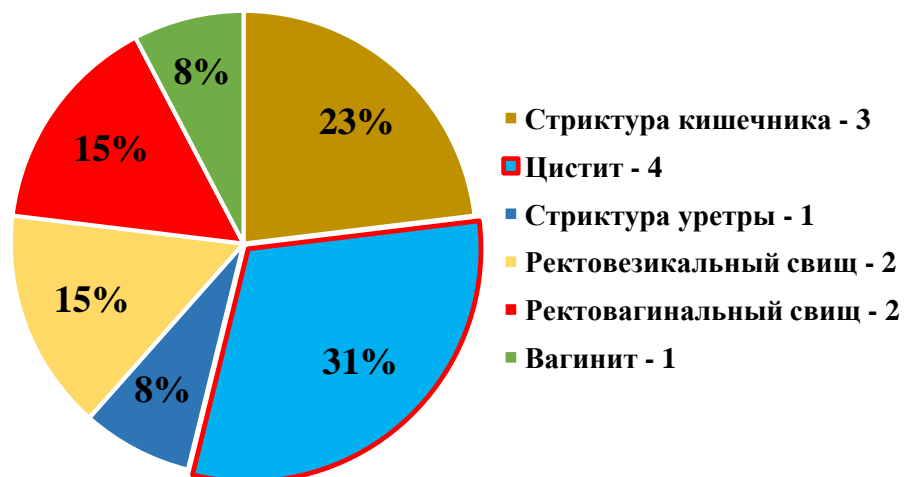
#### 4.4. Поздние лучевые повреждения

Поздние лучевые повреждения развиваются в сроки не ранее 3 месяцев после окончания лучевой терапии и, как правило, без применение специфического лечение приобретают хроническое течение. Патофизиология

лучевых повреждений заключается в том, что образуются свободные перекисные радикалы, что нарушает регенерацию в поврежденных клеточных структурах. Нарушается проницаемость стенок сосудов: микроциркуляция особенно мелких сосудов слизистой органов и тканей в зоне подвергнутой ЛТ. Образуются тромбы в мелких сосудах, что приводит к участкам ишемии, эрозиям, язвам, а в дальнейшем возможно формирование свища. Развивается радиационноиндуцированный фиброз (РИФ), что приводит к тому, что стенки сосудов, зажатые фиброзом, становятся неэластичными. Клинически это проявляется в виде гиперемии, петехии, геморрагии и кровотечений, вплоть до профузных.

Лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки являются основными проявлениями поздней лучевой токсичности у больных МРРПК и во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли больных. Частота поздних лучевых повреждений, по данным различных авторов, составляет 5-15%.

В наших наблюдениях поздние лучевые повреждение были зафиксированы у 13 (8,7%) больных: 5 (7%) в основной группе и 8 (10,1%) – в группе контроля,  $p=0,705$ . Наиболее часто это были повреждения желудочно-кишечной тракта – у 7 (4,7%) больных. Повреждение органов мочевыделительной системы наблюдалось в 5 (3,3%) случаях. Лучевое повреждение органов репродуктивной системы отмечалось у 1 (1%) пациента (Рисунок 22).



**Рисунок 22** - Распределение больных в зависимости от вида лучевых повреждений, n=13

При однофакторном дисперсионном анализе таких факторов прогноза как технологии ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования статистически значимого влияния на частоту развития поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p=0,350$ , и  $p=0,081$ , соответственно.

Срок до развития поздних лучевых повреждений в основной группе в среднем составил  $46,6 \pm 7,91$  недель после окончания курса ХЛТ, а в группе контроля –  $49,5 \pm 6,34$  недель,  $p=0,928$ .

Проблемы лечения поздних лучевых повреждений на сегодняшний день остаются до конца нерешенными, хотя в некоторых случаях удается при длительном лечении добиться стойкой ремиссии. В большинстве случаев без специфического лечения процесс приобретает хронический характер. В наших наблюдениях у 8 (61,5%) больных из 13 благодаря консервативным подходам и хирургическим вмешательствам удалось полностью ликвидировать возникшие поздние лучевые повреждения.

Стоит отметить, что при возникновении функциональных изменений в органах малого таза, выражающихся в чувстве неполного опорожнения или наполнения мочевого пузыря, дисфункции сфинктерных аппаратов мочевого пузыря и прямой кишки (недержание мочи и кала), являющихся самыми неблагоприятными осложнениями. В наших наблюдениях функциональные изменения со стороны органов малого таза не наблюдались.

Таким образом, проведенный анализ непосредственных и трехлетних результатов лечения больных МРРПК позволил нам сформулировать следующие выводы:

Пролонгированный курс неoadьювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования показал свою высокую эффективность в показателях локо-регионарного контроля: 95,8% против 96,2% (в режиме классического фракционирования).

Частота выявления местных рецидивов составила 4% (6 больных). При анализе исследуемых групп частота выявления местных рецидивов в основной группе составила 4,2% против 3,8% в группе контроля,  $p=0,777$ .

Важными факторами риска возникновения местных рецидивов после комплексного лечения больных МРРПК являются CRM статус опухолевого процесса и положение первичной опухоли в прямой кишке. Все случаи развития рецидивов в нашем исследовании ассоциированы с CRM-положительным статусом опухолевого процесса по данным МРТ и расположением опухоли в средне- или нижеампулярном отделе прямой кишки.

Основными факторами, влияющими на вероятность возникновения отдаленных метастазов у больных в группах сравнения были следующие: метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N+):  $p=0,015$ ; глубина инвазии первичной опухоли ( $T_{4a-b}$ ):  $p=0,033$ ; степень дифференцировки опухолевых клеток (G3-4):  $p=0,022$  и степень лечебного патоморфоза по данным анализа материала операции (I-II степень):  $p=0,017$ .

Проведенный сравнительный анализ показателей трехлетней общей выживаемости в зависимости от режима фракционирования при неoadьювантной ХЛТ не показал статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (84,5% против 82,3%,  $p=0,743$ ) и выживаемости без прогрессирования (73,2% против 64,6%,  $p=0,353$ ).

Трехлетние показатели выживаемости без прогрессирования достоверно выше у пациентов при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов - 91,7% против 63%; у пациентов с N+ статусом,  $p=0,046$ ; при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза - 78,6% против 57,4% у пациентов с I-II степенью лечебного патоморфоза,  $p=0,014$ ; у больных, которым проводилась неoadьювантная химиотерапия 70,3% против 51,3% у которых она не применялась,  $p=0,039$ .

Частота встречаемости поздних лучевых осложнений составила 9% в общей когорте пациентов. При однофакторном дисперсионном анализе таких факторов, как технология ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования, влияние на частоту развития поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p=0,350$ , и  $p=0,081$ , соответственно.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов онкологов различного профиля.

В 2018 году в мире было зарегистрировано примерно 1,8 миллионов новых случаев заболевания колоректальным раком. В России отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости и смертности от РПК. Так, в 2018 году в России было зарегистрировано более 30 тысяч новых случаев РПК. Лечение больных раком прямой кишки на ранних стадиях не является трудной задачей, так как легко решается благодаря только хирургическому вмешательству. Гораздо большей проблемой является лечение больных раком прямой кишки поздних стадий (III и IV), который выявляется у 46,4% пациентов. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак прямой кишки занимает шестое место и составляет 5,6%, (11,14 на 100 000 населения).

До 1980-х годов у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки были высокие показатели частоты развития как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. Чтобы решить эту проблему, R.G. Heald предложил иссекать прямую кишку вместе с фасциальным футляром. В 1982 году такую технику он назвал «total mesorectal excision» (ТМЕ – тотальная мезоректумэктомия).

Однако результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований показали снижение частоты развития локорегионарных рецидивов до 10%, при том что 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни при МРРПК оставались невысокими – 60%. Последующие шаги в улучшении результатов лечения были направлены на разработку и внедрение в клиническую практику различных вариантов комбинированных и комплексных программ лечения.

В 1914 году Symonds С.Ж. сообщил о первом использовании предоперационной радиотерапии в качестве метода лечения РПК.

В результате проведенных ранее многочисленных исследований комплексный подход, состоящий из неоадьювантной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, базирующейся на использовании фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизатора, с последующей операцией и адьювантной химиотерапией, можно назвать современным стандартом лечения больных МРРПК.

Дальнейшим направлением клинических исследований в основном стал поиск более эффективных режимов предоперационной химиолучевой терапии.

Гипофракционный режим лучевой терапии по пролонгированной программе (РОД 4 Гр, СОД 40 Гр), предложенный ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на данный момент не имеет аналогов в мире. В отличие от короткого курса лучевой терапии (ККЛТ) пролонгированный курс в режиме гипофракционирования по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (56 иГр), что позволяет подвести значительно более высокую дозу ионизирующего излучения по сравнению с ККЛТ (5 Гр x 5 фр.) при котором эквивалентная доза составляет 40 иГр.

Данная работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 150 больных местнораспространенным раком прямой кишки  $cT_{3c-4}N_{1-2}M_0$ , с наличием экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI+), положительной циркулярной границей резекции  $\leq 1$  мм (CRM+), которым в радиотерапевтическом и колопроктологическом отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2017 годы были проведены пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии и последующее оперативное вмешательство.

У всех пациентов опухоль прямой кишки была морфологически верифицирована. Степень дифференцировки опухолевых клеток была определена с учётом критериев международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 2010 г).

В зависимости от режима фракционирования пациенты были разделены на две группы. Первая (основная) группа включила 71 больного МРРПК, которому в рамках неoadьювантного этапа лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 40 Гр – на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни).

Во вторую группу (группа контроля) были включены 79 больных МРРПК, которым был осуществлён курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 50-58 Гр – на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма в дни проведения лучевой терапии).

Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p=0,0001$ . Таким образом, применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней.

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем 150 пациентам МРРПК спустя в среднем 7,2 (95% ДИ от 6,7 до 7,6) недель была проведена контрольная МРТ органов малого таза. Для оценки клинического эффекта была использована шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ (TRG). Положительная динамика в виде замещений опухолевой ткани фиброзом наблюдалось у 120 (80%) больных в сравниваемых группах. Полный клинический ответ был отмечен у 2 (2,8%) больных в основной группе и у 1 (1,3%) в группе контроля. У 116 больных в сравниваемых группах были зафиксированы II и III степени регресса опухоли по градации TRG у 57 (80,3%) больных в основной группе и 59 (74,7%) в группе контроля. Неудовлетворительная динамика в виде IV и V степени регресса опухоли по градации TRG была отмечена у 12 (16,9%) пациентов основной группы и у 19 (24%) – в группе контроля,  $p=0,281$ .

При сопоставлении результатов МРТ, выполненных перед началом и после окончания курса НХЛТ у 137 (91,3%) из 150, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения протяженности самой опухоли и увеличения расстояния между опухолью и анальным краем,  $p=0,0001$ . При оценке влияния критериев внутригрупповых эффектов на сокращение протяженности опухоли при выборе режимов фракционирования статистически значимые различия не были выявлены,  $p=0,787$ . Идентичные результаты были получены при оценке влияния критериев внутригрупповых эффектов на увеличение расстояние от анального края до первичной опухоли,  $p=0,967$ .

Одним из важных результатов предоперационной химиолучевой терапии является повышение частоты выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, безусловно положительно влияющих на качество жизни пациента. Достижение регрессии опухоли в дистальном отделе прямой кишки увеличивает частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. В нашей работе так же были проанализированы результаты лечения 61 больных с локализацией опухоли в дистальных отделах прямой кишки путём сопоставления результатов МРТ, выполненных перед началом и после окончания курса ХЛТ. У 59 (96,7%) пациентов была отмечена положительная динамика в виде уменьшения самой опухоли и увеличения расстояния между опухолью и анальным краем.

МРТ органов малого таза, выполненная после проведения НХЛТ, показала, что расстояние между дистальной границей опухоли и анакутанной линией статистически значимо увеличилось в основной и контрольной группах,  $p=0,026$  и  $p=0,002$ , соответственно. Также проведение НХЛТ позволило достичь статистически значимого сокращения протяженности опухоли в основной и контрольной группах,  $p=0,004$  и  $p=0,023$ , соответственно.

В зависимости от результатов обследования дальнейшая тактика лечения варьировала: 1) при возможности выполнения R0 резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки; 2) при сомнениях в возможности выполнения R0 резекции проводились от 2 до 4 курсов неoadьювантной химиотерапии в

режиме САРОХ в зависимости от переносимости. По завершении неоадьювантной химиотерапии пациентам повторно выполнялась МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии и выполнялось хирургическое вмешательство.

Всем пациентам вошедших в исследование спустя 8-14 (в среднем  $10,8 \pm 2,9$  недели) недель после окончания пролонгированного курса ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство.

При сравнительной оценке степени выраженности лечебного патоморфоза в исследуемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) – в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 15 (15,2%) – в группе контроля,  $p=0,916$ .

Статистически значимые различия в отношении каждой из степеней лечебного патоморфоза у больных в зависимости от степени опухолевой инвазии T3<sub>C-D</sub> (CRM+) и T4 в сравниваемых группах не были получены ( $p>0,05$ ).

У больных в сравниваемых группах при опухолевой инвазии T3<sub>C-D</sub> (CRM+) лечебный патоморфоз III - IV степени было зарегистрировано в 58,1% случаях против 29% больных с опухолевой инвазией T4,  $p<0,001$ .

Таким образом, в сравниваемых группах опухолевая инвазия T3<sub>C-D</sub> (CRM+) коррелирует с более высокой частотой выраженности лечебного патоморфоза,  $r=359$ ,  $p=0.003$ .

Частота встречаемости полного лечебного патоморфоза в исследуемых группах достоверно выше у больных с высокой степенью дифференцировки (G1) опухоли по сравнению с умереннодифференцированными (G2) опухолями: 56,5% против 15,2%, соответственно,  $p<0,001$ . При низкодифференцированных (G3) и недифференцированных (G4) опухолях ни у одного пациента не были зарегистрированы случаи полного лечебного патоморфоза. Сравнительный анализ в группе пациентов с третьей степенью лечебного патоморфоза не показал

достоверных различий между больными с высокой (30,4%), умеренной (21,5%) и низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток (17,7%) ( $p > 0,05$ ).

У больных в сравниваемых группах при степени дифференцировки опухоли G1-2 лечебный патоморфоз III - IV степени было зарегистрировано в 48% случаях против 14,6% больных при степени дифференцировки опухоли G3-4,  $p < 0,001$ .

Таким образом, в сравниваемых группах при степени дифференцировки опухоли G1-2 коррелирует с более высокой частотой выраженности лечебного патоморфоза,  $r = 0,524$ ,  $p = 0,001$ .

У 111 больных которым проводилась неoadьювантная системная химиотерапия у 25 (22,5%) больных был зарегистрирован III степень лечебного патоморфоза и у 6 (15,4%) из 39 больных которым не проводилась системная химиотерапия,  $p = 0,344$ . Лечебный патоморфоз IV степени был зарегистрирован у 15 (13,5%) и у 10 (25,6%), соответственно,  $p = 0,081$ .

Снижение клинической стадии опухолевого процесса было зарегистрировано у 70,4% больных основной группы и у 59,5% в группе контроля,  $p = 0,163$ . При анализе полученных данных частота окончательной стадии опухолевого процесса при всех показателях (ypTN) между группами сравнение не определило статистически значимых различий  $p > 0,05$ .

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили оценку согласно шкале RTOG/EORTC (1985г.), гематологическая токсичность согласно критериям CTCAE (версия 4.03, 2010 г.).

Сравнительный анализ показателей частоты развития ранних лучевых повреждений и острой гематологической токсичности у больных в основной группе и группе контроля не выявил статистически значимые различия,  $p > 0,05$ .

В нашем исследовании мы провели анализ показателей локо-регионарного контроля заболевания у 150 больных, из которых при медиане наблюдения в 3 года у 6 (4%) были зарегистрированы местные рецидивы. При анализе исследуемых групп частота развития местных рецидивов в основной группе составила 4,2% против 3,8% в группе контроля,  $p = 0,777$ .

Средний срок до возникновения местного рецидива составил  $23,2 \pm 3,4$  месяца после окончания курса ХЛТ. В основной группе этот показатель составил  $26,3 \pm 5,2$  месяца, а в группе контроля –  $20 \pm 4,7$  месяца,  $t=0,901$ ,  $p=0,419$ .

Одним из важных прогностических факторов риска возникновения локо-регионарных рецидивов после комплексного лечения больных МРРПК является CRM статус опухолевого процесса. Все случаи развития локальных рецидивов у всех пациентов по данным МРТ органов малого таза до начала неoadъювантного этапа лечения CRM статус опухолевого процесса был положительным.

В нашем исследовании отдаленные метастазы после проведенного комплексного лечения были диагностированы у 47 (31,3%) из 150 больных. Все метастазы возникли при медиане прослеженности  $15 \pm 3,6$  месяцев (от 5 до 42 месяцев). В основной группе отдалённые метастазы были диагностированы у 20 (28,2%) больных, а в контрольной – у 27 (34,2%),  $p=0,429$ .

Однофакторный дисперсионный анализ показал, что основными факторами, влияющими на вероятность возникновения отдаленных метастазов у больных в группах сравнения были следующие:

- Метастатическое поражение лимфатических узлов (N+):  $F=6,115$ ,  $p=0,015$ , ОР=4,36, 95% ДИ, от 0,65 до 9,12;
- Глубина инвазии первичной опухоли ( $T_{4a-b}$ ):  $F=4,619$ ,  $p=0,033$ , ОР=1,96, 95% ДИ, от 1 до 3,84;
- Степень дифференцировки опухолевых клеток (G3-4):  $F=5,359$ ,  $p=0,022$ , ОР=1,74, 95% ДИ, от 1,1 до 2,77;
- Степень лечебного патоморфоза по данным анализа материала операции (I-II степень):  $F=5,821$ ,  $p=0,017$ , ОР=1,95, 95% ДИ, от 1,08 до 3,51.

Частота развития отдаленных метастазов у пациентов при поражении регионарных лимфатических узлов значимо выше, чем при отсутствии их поражения: 33,3% против 8,3%,  $p=0,046$ . В основной группе из 64 больных, у которых были поражены регионарные лимфатические узлы, у 19 (29,7%) были зафиксированы отдаленные метастазы, в группе контроля таких больных было 27 (36,5%) из 74 больных,  $p=0,399$ .

Частота развития отдаленных метастазов у пациентов со стадией опухоли T4<sub>A-B</sub> достоверно выше, чем при стадии T3<sub>C-D</sub>: 36,4% против 18,6%, p=0,034. В основной группе при опухолевой инвазии T4<sub>A-B</sub> отдалённые метастазы были зафиксированы у 18 (34%) из 53 больных, в группе контроля – у 21 (38,9%) из 54 больных, соответственно, p=0,597. В основной группе при опухолевой инвазии T3<sub>C-D</sub> отдалённые метастазы были выявлены у 2 больных (11,1%) из 18, в группе контроля – у 6 (24%) из 25 больных, соответственно, p=0,284.

Частота развития отдаленных метастазов у пациентов с дифференцировкой опухоли G3-G4 достоверно выше, чем при степени дифференцировки G1-G2: 45,2% против 24,1%, p=0,031. В основной группе при дифференцировке опухоли G1-G2 у 10 (20%) из 50 больных было зарегистрировано появление отдаленных метастазов, в группе контроля – у 16 (27,6%) из 58 больных, соответственно, p=0,354. В основной группе при степени дифференцировки опухоли G3-G4 у 10 (47,6%) из 21 больных за период наблюдения были выявлены отдаленные метастазы, в группе контроля – у 9 (42,9%) из 21 больных, соответственно, p=0,757.

Встречаемость отдаленных метастазов у пациентов с лечебным патоморфозом I-II степени достоверно выше, чем у пациентов с лечебным патоморфозом III-IV степени: 38,3% против 20%, p=0,018. В основной группе среди пациентов с лечебным патоморфозом I-II степени у 14 (33,3%) из 42 больных было зарегистрировано появление отдаленных метастазов, в группе контроля - у 22 (42,3%) из 52 больных, соответственно, p=0,374. В основной группе у пациентов с лечебным патоморфозом III-IV степени у 6 (21,4%) из 29 больных в периоде наблюдения были выявлены отдаленные метастазы, в группе контроля у - 5 (18,5%) из 27 больных, соответственно, p=0,839.

Показатели общей выживаемости у больных МРРПК являются одним из основных критериев оценки эффективности проведенного комплексного лечения. Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины. Медиана наблюдения за всеми 150 пациентами составила 36 (95% ДИ от 35 до 38,5) месяцев.



Сравнительный анализ данных не показал достоверных различий в трёхлетних показателях общей выживаемости между основной и контрольной группами. Среди больных основной группы она составила 84,5%, тогда как у пациентов в группе контроля – 82,3%, (Log-Rank test:  $p=0,743$ , ОР 0,87, 95% ДИ 0,39-1,92).

Медиана выживаемости без прогрессирования среди больных основной и контрольной групп составила 34 (95% ДИ от 31,5 до 36) месяца. Сравнительный анализ приведенных данных не показал статистически значимых различий в показателях выживаемости без прогрессирования между основной и контрольной группами. Трёхлетний показатель выживаемости без прогрессирования у больных в основной группе составил 73,2%, а в группе контроля – 64,6%, (Log-Rank test:  $p=0,353$ , ОР 0,79, 95% ДИ 0,42-1,35).

Статистически достоверное влияние на показатели трёхлетней выживаемости без прогрессирования оказали такие факторы, как метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (при N+ – 63%, N0 – 91,7%, Log-Rank test:  $p=0,046$ , ОР 0,41 95% ДИ 0,16-1,06), степени лечебного патоморфоза по данным гистологического исследования послеоперационного материала (при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза – 78,6% против 57,4% при достижении I-II степени, Log-Rank test:  $p=0,014$ , ОР 0,41 95% ДИ 0,16-1,06), от проведения неоадьювантной химиотерапии (у больных, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия, составил 70,3%, а у пациентов, у которых она не применялась – 51,3%, Log-Rank test:  $p=0,039$ , ОР 0,51, 95% ДИ 0,27-0,96).

В нашем исследовании поздние лучевые повреждение были зафиксированы у 13 (8,7%) больных: 5 (38,5%) в основной группе и 8 (61,5%) – в группе контроля,  $p=0,705$ . Наиболее часто это были реакции со стороны органов желудочно-кишечной тракта – у 7 (4,7%) больных. Реакции со стороны органов мочевыделительной системы наблюдалось в 5 (3,3%) случаях, органов репродуктивной системы – у 1 (1%) пациента. Срок до развития поздних лучевых повреждений в основной группе в среднем составил  $46,6 \pm 7,91$  недель после окончания курса ХЛТ, а в группе контроля –  $49,5 \pm 6,34$  недель,  $p=0,928$ . При

однофакторном дисперсионном анализе таких факторов прогноза как технологии ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования статистически значимого влияния на частоту развития поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p=0,350$ , и  $p=0,081$ , соответственно.

## ВЫВОДЫ

1. Анализе данных МРТ после окончания пролонгированного курса НХЛТ показал, что полный клинический ответ по шкале TRG был отмечен у 2 (2,8%) больных основной группы и у 1 (1,3%) в группе контроля, регрессия опухоли II-III степени была зафиксирована – у 57 (80,3%) и 59 (74,7%) соответственно,  $p=0,414$ , IV-V степени – у 12 (80,3%) против 19 (74,7%) соответственно,  $p=0,281$ .

2. Сопоставление результатов МРТ, выполненных до начала и после окончания пролонгированного курса НХЛТ, показало статистически значимое ( $p=0,0001$ ) увеличение расстояния между дистальной границей опухоли и анальным краем в основной и контрольной группах. Проведение НХЛТ также позволило достичь статистически значимого ( $p=0,0001$ ) сокращения протяженности опухоли в основной и контрольной группах.

3. При сравнительной оценке степени выраженности лечебного патоморфоза в удалённой опухоли в сравниваемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у – 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 15 (15,2%) в группе контроля,  $p=0,916$ .

4. Анализ результатов токсичности НХЛТ показал, что применение режима гипофракционирования не увеличивает частоту развития ранних лучевых повреждений и гематологической токсичности. Эти показатели также статистически значимо не различались при применении различных технологий лучевой терапии (IMRT или VMAT),  $p>0,05$ .

5. Поздние лучевые повреждения были зафиксированы у 13 (8,7%) больных: у 5 (7%) в основной группе и у 8 (10,1%) в группе контроля,  $p=0,705$ . При однофакторном дисперсионном анализе влияние таких факторов, как технология ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования, на частоту развития

поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p=0,350$ , и  $p=0,081$ , соответственно.

6. Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p=0,0001$ . Таким образом, применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней. Уменьшение количества сеансов ЛТ в 2,8 раза (10 против 28) позволяет снизить нагрузку на радиотерапевтическое оборудование, увеличив его пропускную способность, а также уменьшить амортизацию оборудования, продлив его срок эксплуатации.

7. Трёхлетние показатели общей выживаемости в основной группе составили 84,5%, а в группе контроля 82,3%,  $p=0,743$ , ОР 0,87 (95% ДИ, от 0,39 до 1,92), показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования – 73,2% против 64,6%,  $p=0,353$ , ОР 0,79 (95% ДИ, от 0,42 до 1,35), а частота развития локорегионарных рецидивов – 4,2% против 3,8%,  $p=0,954$ , ОР 1,05 (95% ДИ, от 0,21 до 5,22), соответственно.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

РПК – рак прямой кишки

МРРПК – местнораспространенный рак прямой кишки

ЛТ – лучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ХЛТ – химиолучевая терапия

НХЛТ – неоадьювантная химиолучевая терапия

АХТ – адьювантная химиотерапия

5-ФУ – 5 фторурацил

Гр – грей

EMVI – экстрамуральная венозная инвазия

CRM – циркулярная границы резекции

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ЛУЭ – линейные ускорители электронов

GTV – общий объём опухоли

CTV – клинический объём мишени

PTV – планируемый объём мишени

RTOG – радиологическая онкологическая группа

СТСАЕ – общие терминологические критерии для нежелательных явлений

QUANTEC – количественный анализ эффектов нормальной ткани в клинике

IMRT – лучевая терапии с модуляцией интенсивности

VMAT – объёмно-модулированная лучевая терапия

3D CRT (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) –трехмерная конформная лучевая терапия

pCR – полный морфологический ответ

cCR – полный клинический ответ

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Барсуков, Ю.А. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неоадьювантной лучевой терапии / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9. – №. 3. – С. 34-45.
2. Барсуков, Ю.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.С. Гордеев и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8. – №. 1. – С. 42-49.
3. Барсуков, Ю.А. Возможности сфинктеросохраняющего лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 4. – С. 21-25.
4. Барсуков, Ю.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев и др. // Вопр. онкологии. – 2006. – Т.52, №5. – С.521-524.
5. Власов, О.А. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки / О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, // Тазовая хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8. – №. 2. – С. 63-72.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 249 с.
7. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.

8. Мартынюк, В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) / В.В. Мартынюк // Практическая онкология: избранные лекции. – СПб, 2004. – С. 151-161.
9. Матякин Г.Г. Современные возможности лучевой терапии в онкологии / Матякин Г.Г., Т.П. Чуприк-Малиновская, И.Ю. Насникова и др. // Кремлевская медицина. – 2011. – № 1. – С. 47-51.
10. Огнерубов, Н.А. Современные подходы в лечении местнораспространенного рака прямой кишки / Н.А. Огнерубов, Е.В. Артамонова // Вестник ТГУ. – 2012. – Т. 17. – Вып. 2. – С. 44-48.
11. Одарюк, Т.С. Новый метод хирургической реабилитации при выполнении брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки / Т.С. Одарюк, Т.В. Царьков, П.В. Еропкин // Проблемы колопроктологии. – 1998. – Вып. 16. – С. 214-217.
12. Оношко, М.В. Основные направления развития хирургии колоректального рака / М.В. Оношко // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14. – № 1. – С. 13-22.
13. Петров, В.П. Лечебная тактика при раке прямой кишки / В.П. Петров, Г.В. Лазарев, С.Н. Переходов // Хирургия. – 2000. – №1. – С. 37-40.
14. Расулов А. О., Кузьмичёв Д. В., Гордеев С. С., Ткачев С. И., Федянин М. Ю., Глебовская В. В., Алиев В. А., Мамедли З. З., Кулушев В. М., Тамразов Р. И. / Расулов А. О. // «Способ лечения местнораспространенного рака прямой кишки» патент на изобретение №2578855. – 2016. – С. 9
15. Расулов, А.О. Хирургическая тактика после химиолучевой терапии рака прямой кишки: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Расулов Арсен Османович. – М., 2013. – 266 с.: 28 ил.
16. Сидоров, Д.В. Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.12 / Сидоров Дмитрий Владимирович. – М., – 2011. – С. 36.
17. Ткачев С.И. Полирадиомодификация - перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными

опухолями. / С.И. Ткачев, Ю.А. Барсуков, О.П. Трофимова и др. // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2011. – № 1. – С. 7-13.

18. Холдин, С.А. Профилактика рецидивов и метастазов при радикальных операциях по поводу рака прямой и сигмовидной кишки / С.А. Холдин // Труды Всероссийской конференции по проктологии. – М., 1965. – С. 16-23

19. Baumann, M. Radiation oncology in the era of precision medicine / M. Baumann, M. Krause, J. Overgaard et al. // Nat Rev Cancer –2016. – Vol. 16. – № 4. – P. 234-49.

20. Benson, A.B. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A.B. Benson, A.P. Venook, M.A. Mahmoud et al. // J Natl Compr Canc Netw. – 2018. – Vol. 16(7). – P. 874-901.

21. Betge, J. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting / J. Betge, M.J. Pollheimer, R.A. Lindtner et al. // Cancer. – 2012. – Vol. 118(3). – P. 628-638.

22. Bosset J.F. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study / J.F. Bosset, G. Calais, L. Mineur et al. // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 184-90.

23. Bosset, J. F. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921 / J. F. Bosset, G. Calais, L. Mineur et al. // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5620-5627.

24. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I Soerjomataram et al // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68. – №. 6. – P. 394-424.

25. Bujko, K. Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus  $5 \times 5$  Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study / K. Bujko, A. Nasierowska-Guttmejer, L. Wyrwicz et al. // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27. – P. 834-842.



26. Chen, G. Causes of recurrence in low rectal carcinoma after low anastomosis operation / G. Chen // *Clin J Med Officers*. – 2010. – Vol. 38(4). – P. 503.
27. Costi R. palliative care and end-stage colorectal cancer management: The surgeon meets the oncologist / R. Costi, F. Leonardi, D. Zanoni et al. // *World J of Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – P. 7602-7621.
28. Dapper H. Dosimetric analysis and comparison of reduced longitudinal cranial margins of VMAT-IMRT of rectal cancer / H. Dapper, M. Oechsner, S. Münch et al. // *Radiat Oncol*. – 2018. – Vol. 13. – № 169. – P. 8.
29. Dapper H. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer / H. Dapper, I. Rodríguez, S. Münch et al. // *Radiat Oncol*. – 2018. – Vol. 13. – № 237. – P. 9.
30. Dexin, Jiao. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study / Jiao Dexin, Rui Zhang, Zhiqiang Gong et al. // *Chin J Cancer Res*. – 2015. – Vol. 27. – P. 588-596.
31. Dixon, C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid / C.F. Dixon // *Ann. Surg*. – 1948. – Vol. 128. – P. 425-442.
32. Dresen, R.C. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors / R.C. Dresen, E.E. Peters, H.J. Rutten et al. // *Eur J Surg Oncol*. – 2009. – Vol.35. – P. 1071-1077.
33. Edge, S.B. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM / S.B. Edge, C.C. Compton // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol.17 (6). – P. 1471-1474.
34. Eisenhauer E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // *Eur J Cancer*. – 2009. – Vol. 45. – №. 2. – P. 228-247.
35. Emmertsen K.J. Bowel dysfunction after treatment for rectal cancer / K.J. Emmertsen, S. Laurberg // *Acta Oncol*. – 2008. – Vol. 47. – P. 994–1003.

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

37. Evans J. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy / J. Evans, J. Bhoday, B. Sizer et al. // *Ann Oncol.* – 2016. 27 (Suppl 6): vi149 (abstract 4520).

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

39. Garcia-Aguilar, J. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: Preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial / J. Garcia-Aguilar, Q. Shi, CR. Jr. Thomas et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 384-391.

40. Gérard A. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / A.Gérard, M. Buyse, B. Nordlinger et al. // *Ann Surg.* – 1988 Nov. – Vol. 208(5). – P. 606-614.

41. Gérard, J.P. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203 / J.P. Gérard, T. Conroy, F. Bonnetain et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – № 28. – P. 4620-4625.

42. Glynne-Jones, R. Chronicle: Results of a randomized phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising

postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (Xelox) versus control / R. Glynne-Jones, N. Counsell, P. Quirke et al. // *Ann Oncol.* - 2014. – Vol. 3. – P. 123-127.

43. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret et al. // *Annals of Oncology.* – 2017. – Vol. 28 (Suppl 4). – P. 22-40.

44. Golo, D. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer - long-term results of phase II OIGIT-01 Trial / D. Golo, J. But-Hadzic, F. Anderluh et al. // *Radiol Oncol.* – 2018. – Vol. 52(3). – P. 267-274.

45. Grann, A. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer / A. Grann, B.D. Minsky, A.M. Cohen et al. // *Dis Colon Rectum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 515-522.

46. Habr-Gama, A. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization / A. Habr-Gama, RO. Perez, G. Wynn et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2010. – Vol. 53. – P. 1692-1698.

47. Habr-Gama, A. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control / A. Habr-Gama, J. Gama-Rodrigues, GP. São Julião et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 88. – P. 822-828.

48. Habr-Gama, A. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment / A. Habr-Gama, P.M. de Souza, U. Jr Ribeiro, et al. // *Dis Colon Rectum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1087-1096.

49. Habr-Gama, A. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results / A. Habr-Gama, RO. Perez, W. Nadalin et al. // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240 – P. 711-717.

50. Habr-Gama, A. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy / A. Habr-

Gama, RO. Perez, I. Proscurshim et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – Vol. 10. – P. 1319-1328.

51. Hartley A. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials / A. Hartley, K.F. Ho1, C. McConkey et al. // *The British Institute of Radiology.* – 2005. – Vol. 78. – P. 934-938

52. Heald, R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? / R.J. Heald, E.M. Husband, R.D. Ryall // *Brit. J. Surg.* – 1982 – Vol. 69(10). – P. 613-616.

53. Heald, R.J. Total mesorectal excision: history and anatomy of an operation / R.J. Heald, Ed. O. Soreid, J. Norstein. // *Rectal cancer surgery: optimization-standartisation-documentation.* Berlin: Springer-Verlag. – 1997. – P. 203-219.

54. Hiotis, S.P. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients / S.P. Hiotis, S.M. Weber, A.M. Cohen et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194. – P. 131-135.

55. Hofheinz, R.D. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial / R.D. Hofheinz, F. Wenz, S. Post et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 579-88.

56. Huang C.M. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma / C.M. Huang, M.Y. Huang, H.L. Tsai et al. // *J Radiat Res.* – 2017. – Vol. 58. – P. 247-259.

57. Hughes, R. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? / R. Hughes, R. Glynne-Jones, J. Grainger et al. // *Int J Colorectal Dis.* – 2006. – Vol. 21. – P. 11-17.

58. ICRU 62 (1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU report no. 62 (supplement to ICRU report no. 50). ICRU, Bethesda, Maryland.

59. Janjan, N.A. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience / N.A. Janjan, V.S. Khoo, J. Abbruzzese et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 44. – № 5. – P. 1027-1038.

60. Jeremy, R.P. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment / R.P. Jeremy, D.K. Driman // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 60(8). – P. 849-855.

61. Jörgren, F. Oncological outcome after incidental perforation in radical rectal cancer surgery / F. Jörgren, R. Johansson, L. Damber et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2010. – Vol. 25(6). – P. 731-740.

62. Kairevičė, L. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II-III resectable rectal cancer: 5-year survival data of a randomized controlled trial / L. Kairevičė, T. Latkauskas, A. Tamelis et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2017. – Vol. 53(3). – P. 150-158.

63. Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer / E. Kapiteijn, C.A. Marijnen, I. D. Nagtegaal et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – № 9. – P. 638-646.

64. Keum M.A. Clinicopathologic factors affecting recurrence after curative surgery for stage I colorectal cancer / M.A. Keum, S.B. Lim, S.A. Kim et al. // *J Korean Soc Coloproctol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 49-55.

65. Kuru, B. Prognostic factors affecting local recurrence and survival for operable rectal cancers / B. Kuru, M. Camlibel, S. Dinç et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2002 – Vol. 21. – P. 329-335.

66. Kwak Y.K. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose / Y.K. Kwak, S.W. Lee, C.S. Kay et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – № 8. – P. 210-218.

67. Lee, S. Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan / S. Lee, D. Kim, S. Kim. et al. // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. 258-717.

68. Lefevre J.H. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) / J.H. Lefevre, L. Mineur, S. Kotti et al. // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 3773-3780.

69. Liebig, C. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer / C. Liebig, G. Ayala, J. Wilks et al. // *J. Clinical Oncol.* – 2009. – Vol. 27(31). – P. 5131-5137.

70. Liu, S. Short-course Versus Long-course Preoperative Radiotherapy plus Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: a Meta-analysis / S. Liu, Z. Zhou, L. Chen et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015– Vol. 16(14). – P. 5755-5762.

71. Luna-Perez, P. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma / P. Luna-Perez, S. Rodriguez-Ramirez, D. Rodriguez-Coria et al. // *World J Surg.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1006-1011.

72. Maas, M. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data / M. Maas, P.J. Nelemans, V. Valentini et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – № 9. – P. 835-844.

73. Maas, M. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer / M. Maas, R. Beets-Tan, D. Lambregts et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4633-4640.

74. MacFarlane, J. Mesorectal excision for rectal cancer / J. MacFarlane, R. Ryall, R. Heald // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341(8843). – P. 457-460.

75. Marsh, P.J. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial / P.J. Marsh, R.D. James, P.F. Schofield // *Dis Colon Rectum.* – 1994. – Vol. 37. – № 12. – P. 1205-1214.

76. Medich, D. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications / D. Medich, J. McGinty, D. Parda et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1123-1128.

77. Morita, T. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and low rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection / T. Morita, A. Murata, M. Koyama, E. Totsuka, M. Sasaki // *Dis Colon Rectum*. – 2003. – Vol. 46. – P.87-88.

78. Moriya, Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection / Y. Moriya, K. Hojo, T. Sawada et al. // *Dis. of Colon Rectum*. – 1989. – Vol.32. – P. 307-314.

79. Nagtegaal, I.D. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit / I.D. Nagtegaal, C.A. Marijnen, E. Klein Kranenbarg et al. // *Am. J. Surg.Pathol.* – 2002. – Vol. 26350. – P. 350-357.

80. Nash, G.M. Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection / G.M. Nash, A. Weiss, R. Dasgupta et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2010. – Vol. 53(10). – P. 1365-1373.

81. Ng S.Y. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer / S.Y. Ng, K.L. Colborn, L. Cambridge et al. // *Radiother Oncol.* – 2016. – Vol. 121. – № 2. – P. 252-257.

82. Ngan, S. Y. Randomised trial of short-course radiotherapy versus longcourse chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. / S. Y. Ngan, B. Burmeister, R. J. Fisher et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3827-3833.

83. Ortiz H. Impact of a multidisciplinary team training programme on rectal cancer outcomes in Spain / H. Ortiz, A. Wibe, M.A. Ciga et al. // *Colorectal Dis.* – 2013. – Vol. 15. – №. 5. – P. 544-51.

84. Park J.H. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer / J.H. Park, S.M. Yoon, C.S. Yu et al. // *Cancer.* – 2011. –Vol. 117. – P. 3703-3712.

85. 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. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28(2) – P. 344-353.

86. Paty, P.B. Treatment of rectal cancer by low anterior resection with coloanal anastomosis / P.B. Paty, W. E. Enker, A. M. Cohen et al. // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 219(4). – P. 365-373.

87. Pawlik T.M. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases / T.M. Pawlik, C.R. Scoggins, D. Zorzi et al. // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 241(5). – P. 715-22.

88. Peeters K. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study / K. Peeters, C. van de Velde, J. Leer, et al. // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6199-6206.

89. Quirke P. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision / P. Quirke, P. Durdet, M.F. Dixon et al. // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2. – P. 996-998.

90. Robert J. Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. / J. Robert, C. Michael, El. Issam et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol. 74. – № 3. – P. 824-830.

91. Rödel, C. German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / C. Rödel, U. Graeven, R. Fietkau et al. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16(8). – P. 979-89.

92. Roh M.S. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 / M.S. Roh, L.H. Colangelo, M.J. O'Connell et al. // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5124-5130.

93. Roh, M.S. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum / M.S. Roh, G.A. Yothers, M.J. O'Connell et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 2. – № 9. – P. 3503.



94. Rubbia-Brandt L. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery / L. Rubbia-Brandt, E. Giostra, C. Brezault et al. // *Ann Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – №. 2. – P. 299-304.

95. Sauer R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years / R. Sauer, T. Liersch, S. Merkel et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1926-1933.

96. Sauer, R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1731-1740.

97. Scott, N. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumor spread in the mesorectum distal to rectal cancer N. Scott, P. Jacson, T. Al-Jaberi et al. // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol.82. – P.1031.

98. Sebag-Montefiore, D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCICCTG CO 16): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R.J. Stephens, R. Steele et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – № 9666. – P. 811-820.

99. Shirouzu, K. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery/ K. Shirouzu, H. Isomoto, T. Kakegawa // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P.388.

100. Simson D.K. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer - toxicities and response assessment / D.K. Simson, S. Mitra, P. Ahlawat et al. // *Cancer Manag Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 519-526.

101. Smalley S.R. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144 / S.R. Smalley, J.K. Benedetti, S.K. Williamson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 22. – №. 24. – P. 3542-3547.

102. Smith, F. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy / F. Smith, D. Waldron, D. Winter // *Br J Surg.* – 2010. – Vol. 97. – P. 1752-1764.

103. Stipa, F. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography / F. Stipa, D.B. Chessin, J. Shia et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol.13. - № 8. - P. 1047-1053.

104. Swedish Rectal Cancer Trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 980-987.

105. Symonds, C.J. Cancer of rectum: Excision after application of Radium / C.J. Symonds // *Proc. Roy. Soc. Med.* – 1914. – Vol. 7, – № 8. – P. 152.

106. Takahashi, T. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer / T. Takahashi, M. Ueno, K. Azekura et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 59.

107. Theodoropoulos G. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival / G. Theodoropoulos, W.E. Wise, A. Padmanabhan et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45. – P. 895-903.

108. Ueno, H. Potential Prognostic Benefit of Lateral Pelvic Node Dissection for Rectal Cancer Located Below the Peritoneal Reflection / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi et al. // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245(1). – P.80.

109. Ungley, G.H. The abdominoperineal excision (Miles' operation) / G.H. Ungley // *Proc. R Soc Med.* – 1957. – Vol. 52 (Suppl 1). – P. 36-40.

110. Valk, 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. Valk, D. Hilling, E. Bastiaannet et al. // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 2537-2545.

111. Viani G.A. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate

cancer: a randomized clinical trial / G.A. Viani, B.S. Viana, J. Martin et al. // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – P. 2004-2011.

112. Vliegen R.F. Rectal Cancer: MR imaging in Local Staging – Is Gadolinium based-Contrast Material Helpful? / R.F. Vliegen, G.L. Beets, M.F. von Meyenfeldt et al. // *Radiology*. – 2005 – Vol. 234(1). – P. 179-88.

113. Wang, Z. Microscopic spread of low rectal cancer in regions of the mesorectum: detailed pathological assessment with whole-mount sections / Z. Wang, Z. Zhou, C. Wang et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2005. – Vol.20. – № 3. – P.231.

114. Wen G. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) in Rectal Carcinoma Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy / G. Wen, J. Zhang, F. Chi et al. // *International Journal of Medical Physics Clinical Engineering & Radiation Oncology*. – 2015. – Vol. 4. – P. 54-63.

115. Wibe A. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer / A. Wibe, P.R. Rendedal , E. Svensson et al. // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol.89 (3). – P.327.

116. Wiggers T. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer // *Eur. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 5. – № 5 (suppl.). – P. 375-376.

117. Williams, N.S. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival / N.S. Williams, M.F. Dixon, D. Johnston // *Br. J. Surg.* – 1983. – Vol. 70. – № 3. – P. 150-154.

118. Wu, Z.Y. Risk factors of local recurrence after curative resection in patients with locally advanced rectal cancer / Z.Y. Wu // *J. BUON*. – 2012. – Vol. 17(2). – P. 291.

119. Youssef F.F. Efficacy and toxicity of rectal cancer reirradiation using IMRT for patients who have received prior pelvic radiation therapy / F.F. Youssef, P.J. Parikh, T.A. DeWees et al. // *Adv Radiat Oncol*. – 2016. – Vol. 1. – P. 94-100.

120. Yun, H.R. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers / H.R. Yun, L.J. Lee, J.H. Park et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1081

121. Zhou, Z. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / Z. Zhou, S. Liu, T. Zhang et al. // *Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 23(4). – P. 211-221.

122. Zinicola, R. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: an appeal to the American Joint Committee on Cancer / R. Zinicola, G. Pedrazzi, N. Haboubi et al. // *Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 19. – №. 1. – P. 8-15.