

**ИВАНОВ ВАЛЕРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЁННОГО  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА ПРЯМОЙ  
КИШКИ**

14.01.12 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук

**Мамедли Заман Заурович**

доктор медицинских наук

**Ткачѐв Сергей Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Рыбаков Евгений Геннадиевич**, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель 3 хирургического отделения (онкопроктологии) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Дрошнева Инна Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «27» мая 2021 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

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

Автореферат разослан «.....» ..... 2021 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак толстой кишки входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний в России и мире, заболеваемость раком прямой кишки в 2018 составила 5,5% среди всех выявленных случаев злокачественных новообразований, из них от 47% (Brouwer, N., 2018) до 50,9 – 55,8% (Аксель, Е., 2017; Алияров, Ю., 2016; Каприн А., 2018) определялись на I и II стадиях. Более, чем у четверти пациентов выявляются местнораспространённые опухоли, для которых характерен высокий риск лимфогенного и гематогенного метастазирования. Пятилетняя общая выживаемость при раке прямой кишки III стадии по данным популяционных исследований доходит до 70% (Howlader, N. с соавт., 2016). К таким результатам современная медицина пришла поэтапно, совершенствуя комбинированный и комплексный методы лечения. Рак прямой кишки – заболевание, требующее комплексного подхода к лечению, и международные рекомендации по лечению местнораспространённого рака прямой кишки указывают на необходимость последовательного применения химиолучевой терапии, хирургического вмешательства и адъювантной химиотерапии (Ананьев В., 2018; Venson, A. с соавт., 2018; Glynne-Jones, R. с соавт., 2017). Однако среди пациентов с третьей и даже со второй стадиями заболевания существует отдельная группа, лечение которой не оговорено ни в одной из рекомендаций, а именно пациенты, поступающие в клинику с осложненным течением рака прямой кишки: ректовагинальными, ректовезикальными, наружными кишечными свищами и/или объективными признаками распада опухоли. Ответственность за решение о назначении того или иного нестандартного вида лечения ложится непосредственно на врача или коллектив отделения. К сожалению, зачастую этим пациентам либо отказывают в отдельных методах лечения (чаще всего в проведении неоадъювантной химиолучевой терапии), либо вообще не предпринимают попыток комплексного радикального лечения, обрекая больных на паллиативную помощь. В русскоязычных научных изданиях найдена

единственная публикация об опыте комплексного лечения этих пациентов (Зыков, Д. с соавт., 2017). В англоязычной литературе существуют лишь данные о лечении единичных пациентов с осложнённым течением местнораспространённого рака прямой кишки. Так, в двух наблюдениях пациентам с осложнённым местнораспространённым раком не назначалось неoadьювантное химиолучевое лечение, что впоследствии привело к развитию рецидивов заболевания (Murata, A. с соавт., 2014; Nushijima, Y. с соавт., 2014). С другой стороны, в работе Kitahara и соавт. (Kitahara, T. с соавт., 2014) представлено наблюдение трех больных раком прямой кишки с инвазией в кожу промежности, у 1 из них сформировался наружный кишечный свищ. После химиолучевой терапии всем пациентам были выполнены резекции в объеме R0. Zhan и соавт. в 2012 году (Zhan, T. с соавт., 2012) в своей публикации утверждают, что имеют первый и единственный в мире опыт лечения больного местнораспространённым раком прямой кишки с ректовезикальным свищом с применением предоперационной химиолучевой терапии. В комбинации с химиотерапией по схеме CapOx пациенту был проведен курс дистанционной лучевой терапии до СОД 50,6 Гр, после чего больной был оперирован в объеме экзисциции малого таза. Авторы заявляют, что по данным гистологического исследования был достигнут полный лечебный патоморфоз. Подобные случаи были описаны в единичных наблюдениях еще у незначительного числа авторов. Так в работе Benjelloun и соавт. (Benjelloun, E. с соавт., 2012) обоим пациентам на предоперационном этапе после вскрытия парапроктита выполнена ХЛТ: СОД 45 Гр с последующим хирургическим лечением. Авторы заявляют о полном морфологическом ответе в обоих случаях. Таким образом, лечение больных осложнённым местнораспространённым раком прямой кишки не только выполнимо, но и может приводить к высоким показателям патоморфоза опухоли, что является косвенным признаком получения высоких онкологических результатов.

Однако опубликованные работы представлены лишь описанием отдельных клинических случаев. Полноценных клинических исследований по данной тематике в изученной нами научной литературе не найдено. Учитывая данные об

успешном применении радикального комплексного лечения больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки и принимая во внимание отсутствие рекомендаций по комплексному лечению данной группы пациентов, представляется важным оценить целесообразность проведения и выработать тактику комплексного лечения этой группы пациентов.

### Степень разработанности исследования

В полной мере степень разработанности темы исследования может быть отображена в таблице 1.

**Таблица 1** – Публикации по теме исследования

Публикация	Количество пациентов	Осложнение	Неoadьювантное лечение	БРВ/ОВ, месяцы
Зыков	1	Парапроктит, ректовагинальный свищ, флегмона промежности	нет	нет данных
Murata	1	Наружный кишечный свищ	нет	6/6 после операции
Nushijima	1	Наружный кишечный свищ	нет	11/21
Matsumoto	1	Перитуморальный абсцесс, ректовезикальный свищ	1 курс ХТ в режиме FOLFOX	10
Kuwabara	1	Тазовый абсцесс	13 курсов ХТ FOLFOX с бевацизумабом	18

*продолжение таблицы 1*

Публикация	Количество пациентов	Осложнение	Неoadьювантное лечение	БРВ/ОВ, месяцы
Nakayasu	1	Ректовезикальный свищ	6 курсов ХТ FOLFOX с панитумумабом	12
Miyakawa	1	Парапроктит	ХЛТ	нет данных
Morikawa	1	Наружный кишечный свищ	ХЛТ	нет данных
Ishigame	1	Наружный кишечный свищ	ХЛТ СОД 60 Гр +S1	нет данных
Benjelloun	2	Наружный кишечный свищ, парапроктит	ХЛТ СОД 45 Гр + 5-фторурацил	36
Kitahara	1	Парапроктит	6 курсов FOLFOX6 + ЛТ СОД 40 Гр	60
Kuroda	1	Парапроктит	ХЛТ СОД 50,4 Гр на фоне TS1	12
Yaegashi	1	Парапроктит	ХЛТ	60
Zhan	1	Ректовезикальный свищ	ХЛТ СОД 50,6 Гр на фоне капецитабина и оксалиплатина	1

Из указанных в таблице 1 данных следует, что в свободных источниках на данный момент есть данные о 14 публикациях, из них 1 работа отечественная и 13, соответственно, зарубежных авторов. Все публикации носят характер клинических случаев, суммарное количество пациентов, данные которых были опубликованы по тематике работы – 15 человек. В работах опубликованы клинические данные лечения пациентов с осложнённым течением местнораспространённого рака прямой кишки, как с применением химиолучевой терапии, так и без лучевых методов лечения. По тематике работы не проводились ни рандомизированные, ни когортные исследования, также не было опубликовано метааналитических работ.

### **Цель исследования**

Разработать рациональную тактику комплексного лечения больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки.

### **Задачи исследования**

1. Разработать комплекс диагностических и лечебных мероприятий, позволяющий проводить больным с различными вариантами осложнений местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки комплексное лечение, включающее неоадьювантную химиолучевую терапию, в полном объёме.

2. Провести сравнительную оценку переносимости химиолучевой терапии у больных осложнённым и неосложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки.

3. Провести сравнительную оценку частоты выполнения операций в объеме R0 у больных осложнённым и неосложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, которым в неоадьювантном режиме проводилась химиолучевая терапия.

4. Провести сравнительную оценку показателей лечебного патоморфоза у больных осложнённым и неосложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, которым в неоадьювантном режиме проводилась химиолучевая терапия.

5. Оценить частоту периоперационных осложнений у больных осложнённым и неосложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, которым в неоадьювантном режиме проводилась химиолучевая терапия.

6. Провести сравнительную оценку отдалённых результатов лечения у больных осложнённым и неосложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, которым в неоадьювантном режиме проводилась химиолучевая терапия.

### **Методы и методология исследования**

В исследуемую группу вошли больные местнораспространённым или рецидивным раком прямой кишки, осложнённым наружными кишечными,

ректовезикальными, ректовагинальными свищами, ассоциированными с опухолевым процессом, с паратуморальными абсцессами и/или признаками распада опухоли, которым на дооперационном этапе лечения проведен курс пролонгированной химиолучевой терапии (ХЛТ), в группу сравнения отбирались пациенты без осложнений, получавшие ХЛТ перед операцией, сопоставимые с исследуемой группой по полу, возрасту, статусу ECOG, значению сТ, и характеру опухоли (первичная/рецидивная). Первичными конечными точками исследования были токсичность ХЛТ (CTCAE v.5.0) и послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo). Вторичными конечными точками исследования определены частота и степень послеоперационных осложнений, частота и степень морфологического ответа на лечение, двухлетняя общая выживаемость и двухлетняя выживаемость без прогрессирования.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации и мире разработан комплекс диагностических и лечебных мероприятий, позволяющий проводить больным с различными вариантами осложнений местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки комплексное лечение, включающее неoadъювантную химиолучевую терапию, в полном объёме. На основании сравнения групп пациентов с осложнённым и неосложнённым течением местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки впервые доказано отсутствие достоверных различий в показателях эффективности и переносимости комплексного лечения у больных с различными вариантами осложнений местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки по сравнению с больными, не имевшими осложнений.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработанная тактика лечения позволит оптимизировать и персонализировать лечение больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, что позволит значительно улучшить отдалённые результаты лечения данной когорты пациентов.



### **Личный вклад**

Автором проведён анализ научной литературы отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых теме работы, в литературном обзоре детально отображены особенности диагностики и лечения группы пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки. Автор принимал участие в лечебном процессе проспективной группы пациентов и наблюдении за пациентами, вошедших в исследование. Автором разработан дизайн исследования, определены первичная и вторичные конечные точки исследования, сформулирована статистическая гипотеза, произведен сбор данных на основе медицинской документации; определены факторы для создания информационной базы данных и сформированы электронные таблицы для проведения статистического анализа. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования. Автором сформулированы выводы и оформлена диссертационная работа.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы Иванова В.А. соответствуют паспорту специальности 14.01.12 - Онкология, области исследования п.5 «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии».

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

1. Проведение химиолучевой терапии пациентам с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки не приводит к повышению частоты осложнений в сравнении с лечением неосложнённых пациентов с местнораспространёнными и рецидивными опухолями прямой кишки.

2. Проведение химиолучевой терапии пациентам с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки позволяет достоверно достигать аналогичной частоты выполнения R0-резекций в сравнении с группой пациентов неосложнённого местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки.

3. Проведение химиолучевой терапии пациентам с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки достоверно позволяет добиться аналогичных показателей лечебного патоморфоза, общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с неосложнёнными пациентами.

4. Лечение осложнённых перитуморальными абсцессами и свищами пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки должно сопровождаться соответствующим сопроводительным лечением: антибактериальной терапией при риске развития септических осложнений, формированием стомы при наличии паратуморальных абсцессов и свищей, особенно при риске развития толстокишечной непроходимости.

### **Внедрение результатов исследования**

На основании полученных в работе результатов были изменены клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки, что открыло возможность получать оптимальную комплексную терапию пациентам с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки.

### **Апробация**

Апробация диссертация состоялась 13 сентября 2019 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, онкологического отделения хирургических методов лечения №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), отделения эндоскопического, отделения пластической хирургии, отделения патологоанатомического отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии и отделения радиологического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## **Публикации**

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 3 научных статьях, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и выводов. Список литературы включает 34 отечественных и 108 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 23 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для проведения диссертационного исследования была выбрана группа пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, осложнённым перитуморальными абсцессами и свищами не достаточна для проспективного рандомизированного исследования. Согласно клиническим рекомендациям, данные пациенты должны получать неоадьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ), осложнения основного заболевания не являются противопоказаниям к ХЛТ (подобные ситуации в принципе не обсуждаются в клинических рекомендациях), таким образом, этические соображения не позволяют проводить проспективную рандомизацию. Было принято решение провести когортное исследование «случай-контроль». Сопоставление производилось по медицинским учреждениям и целям проведения комплексного лечения. Non-inferiority гипотеза была сформулирована для основного исследуемого показателя – токсичности лечения. Для остальных показателей: частоты радикальных (R0) резекций, частоты достижения полных клинических ответов (cCR), частоты достижения полных морфологических ответов (pCR) и частоты послеоперационных осложнений III степени и выше была сформулирована нулевая гипотеза (H0), заключающаяся в отсутствии разницы по вышеуказанным параметрам между исследуемой группой и группой контроля.

Первичной конечной точкой исследования определена токсичность химиолучевой терапии, вторичными конечными точкам исследования определены частота и степень послеоперационных осложнений, частота и степень морфологического ответа на лечение, двухлетняя общая выживаемость и двухлетняя выживаемость без прогрессирования.

С целью объективизации анализа и увеличения количества исследуемых пациентов в исследовании также принимали участие 5 лечебных учреждений на территории Российской Федерации: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск; ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь; онкордиологический центр ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск», г. Подольск, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа.

Токсичность ХЛТ оценивалась по шкале CTCAE v5.0. Клинический ответ на лечения оценивался по шкале RECIST 1.1. Послеоперационные осложнения оценивались по шкале Clavien-Dindo. Лечебный патоморфоз оценивался по шкале Dworak.

При расчете статистической гипотезы было установлено, что для достоверного подтверждения того, что разница в частоте отмечаемой максимальной токсичности химиолучевого лечения 3–4 степени по шкале (CTCAE v5.0) между исследуемой группой и группой сравнения не превышает 16% с мощностью 81%, в каждую группу необходимо отобрать по 30 человек. Мощность и статистическая значимость рассчитывалась на предположении, что частота токсичности лечения 3–4 степени в исследуемой группе не превысит 26% (на основании опубликованных в свободном доступе данных), а в контрольной группе – 10% (на основании ранее проведенного предварительного анализа). Для оценки мощности и статистической значимости был проведен односторонний Z-тест.

Мощность рассчитывалась при частоте отмечаемой токсичности 3-4 степени в исследуемой группе, равной 6,6%. Планируемый уровень достоверности исследования ( $p$ ) при заданных характеристиках – 0,025. В результате проведения Z-теста уровень достоверности ( $p$ ) достиг значения 0,0326.

Для подсчета необходимого количества пациентов с целью удовлетворения критериям гипотезы non-inferiority было использовано программное обеспечение NCSS PASS 11 версия 11.0.8. Для опровержения нулевой гипотезы и других статистических расчетов (2-летней общей выживаемости, 2-летней выживаемости без прогрессирования) и построения графиков и диаграмм было использовано программное обеспечение IBM SPSS версия 25.

Период общей выживаемости оценивался как время между началом химиолучевой терапии и последним осмотром или смертью. Период выживаемости без прогрессирования оценивался как время между началом химиолучевой терапии и последним осмотром или прогрессированием.

Для определения медианы наблюдения использовался метод «reverse Kaplan Meier». Для определения медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проводилась процедура Каплана-Мейера, используя логарифмический ранговый критерий. Для опровержения нулевой гипотезы использовался критерий согласия Пирсона.

### **Результаты исследования**

После проведенного поиска в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 по 2018 гг. и обработки данных электронных анкет и электронной базы данных исследования, в исследование вошли данные 60 пациентов.

### **Токсичность химиолучевой терапии и переносимость лечения**

Был проведен сравнительный анализ токсичности химиолучевой терапии между двумя группами, наиболее актуальные данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2** — Сравнение токсичности ХЛТ между исследуемой и группой сравнения

Степень	Исследуемая группа		Контрольная группа		p
	Количество	%	Количество	%	
<b>Максимальная регистрируемая токсичность</b>					
4	0	0	0	0	0,336
3	2	6,66	3	10	
2	7	23,3	10	33,3	
1	5	16,6	8	26,6	
<b>Гематологическая токсичность</b>					
3	2	6,66	1	0	0,086
2	0	0	5	19	
1	4	13,3	6	20	
<b>Проктит</b>					
3	0	0	0	0	0,179
2	0	0	3	14,28	
1	5	9,52	6	20	
<b>Диарея</b>					
3	0	0	0	0	0,739
2	0	0	0	0	
1	6	20	5	16,6	
<b>Лихорадка</b>					
3	1	3,33	0	0	0,538
2	1	3,33	1	3,33	
1	3	10	1	3,33	

Как представлено в сводной таблице, при сравнительном анализе токсичности ХЛТ между группами исследования и контроля не было получено достоверной разницы. Обращает на себя внимание отсутствие токсичности 4 степени и выше как в исследуемой, так и в контрольной группах.

Токсичность равная или превышающая 3 степень в исследуемой группе отмечалась у 6,66% пациентов, в контрольной группе - у 10%, при этом различие не являлось достоверным ( $p = 0,64$ ). Согласно сформулированной гипотезе, при достижении тяжелой (3 степени и выше) максимальной токсичности в исследуемой группе не более 26% и в контрольной группе не более 10%, лечение пациентов в исследуемой группе не уступает лечению пациентов контрольной группы в отношении его токсичности, что и было продемонстрировано в анализе.

С целью оценки переносимости неоадьювантной ХЛТ и сравнения этой характеристики между группами проведен анализ частоты отмены химиотерапии во время проведения лучевой терапии. Так, в исследуемой группе перерывы в ХЛТ потребовались 1 пациенту (3,33%). В контрольной группе временная отмена химиотерапии потребовалась пяти пациентам (16,6%). Медиана длительности отмены капецитабина в контрольной группе составила 6 дней ( $p = 0,085$ ). В исследуемой группе перерыв в курсе химиолучевого лечения потребовался одному (3,33%) пациенту, в контрольной группе – 4 пациентам (13,33%) ( $p = 0,161$ ). Следует отметить, что перерывы в лечении проводились только пациентам, получавшим неоадьювантное химиолучевое лечение в более ранний временной период. Подходы к лечению больных с течением времени менялись, после 2013 года в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина перерыв в курсе ХЛТ считалось допустимым проводить только при наличии токсичности 3 степени и выше. Подобные подходы в дальнейшем были приняты и в остальных центрах, участвовавших в исследовании.

### **Хирургические вмешательства и данные морфологических исследований**

В каждой группе были прооперированы 28 пациентов. При гистологическом исследовании у двух пациентов (7,14%) в исследуемой группе и у одного (3,57%) в контрольной группе отмечены положительные края резекции (иными словами, хирургическое лечение было выполнено в объеме R1). У одного пациента (3,57%) в исследуемой группе опухолевый процесс был признан неоперабельным – выполнена пробная лапаротомия. Частота выполнения R0 резекций достоверно не

различалась между группами: 89,2% в исследуемой группе против 96,4% в группе сравнения ( $p = 0,53$ ). Отдельно было проанализировано влияние клинического ответа на лечение на показатели степени патоморфоза и частоту радикальных резекций. Выполненный нами анализ не показал достоверного статистического влияния клинического ответа ни на показатели морфологического ответа ( $p = 0,382$ ), ни на частоту выполнения радикальных резекций ( $p = 0,9$ ) получено не было.

В таблице 3 представлены данные анализа степени лечебного патоморфоза по шкале Dworak, достигнутого у пациентов в группах исследования и контроля по результатам гистологического исследования удаленного материала.

**Таблица 3** — Сравнение степени лечебного патоморфоза по шкале Dworak

Степень	Исследуемая группа		Контрольная группа		p
	Количество	%	Количество	%	
Нет данных	1	3,57	1	3,57	0,108
0	6	21,4	2	7,14	
1	8	28,5	5	17,8	
2	9	32,1	6	21,4	
3	2	7,14	9	32,1	
4	2	7,14	5	17,8	

В контрольной группе чаще встречались случаи полного морфологического ответа на лечение: в пяти случаях (17,8%) против 2 (7,14%) в исследуемой группе, соответственно, также 3 степень патоморфоза чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы: в девяти случаях (32,1%) против двух (7,14%) в исследуемой группе. Однако все перечисленные различия не достигли достоверности при статистическом анализе ( $p = 0,108$ ). Выполненный нами анализ не установил достоверных различий в частоте достижения полного морфологического ответа между группами пациентов ( $p = 0,225$ ).



### Послеоперационные осложнения

В таблице 4 представлены данные о хирургических осложнениях у пациентов в исследуемой и контрольной группах.

**Таблица 4** — Послеоперационные осложнения по шкале Clavien-Dindo

Степень	Исследуемая группа		Контрольная группа		p
	Количество	%	Количество	%	
I	4	14,2	7	25	0,512
II	3	10,7	1	3,57	
IIIa	1	3,57	2	7,14	
IIIb	0	0	1	3,57	
IVa	1	3,57	0	0	

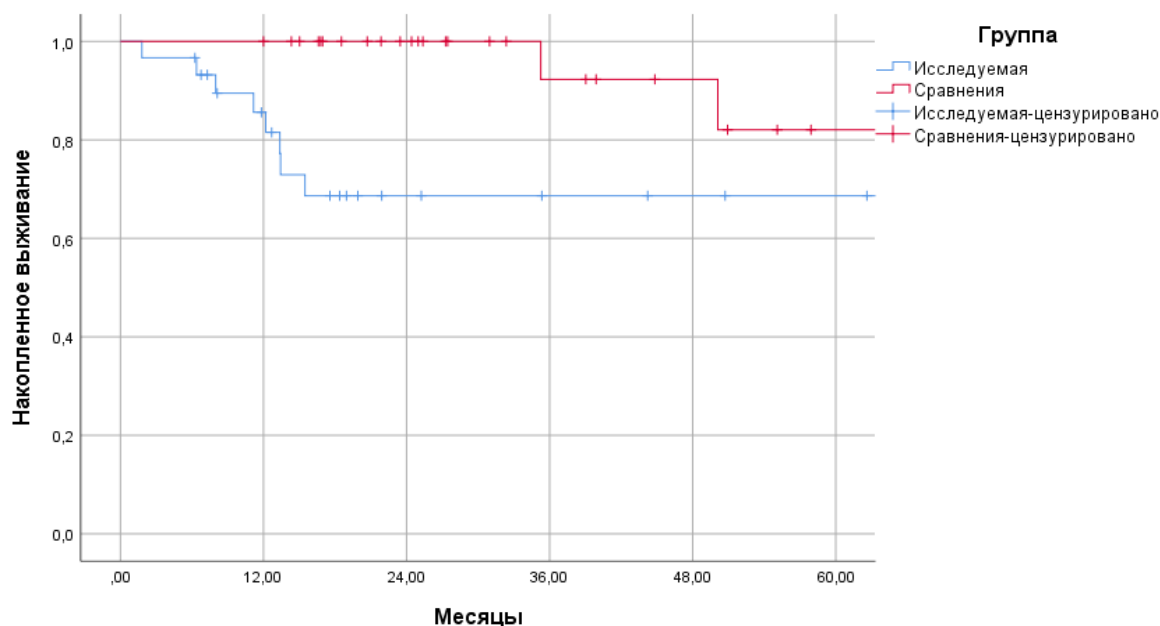
Послеоперационная смертность не отмечена ни в одной из групп. Тяжелые послеоперационные осложнения (III степени и выше) наблюдались в исследуемой группе у 2 пациентов (7,14%), в контрольной группе - у 3 пациентов (10,7%) без статистически достоверной разницы ( $p = 0,639$ ). Анализ частоты осложнений между обеими группами не выявил достоверной статистической разницы ( $p = 0,512$ ).

### Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения за пациентами составила 25,2 месяца в исследуемой группе и 27,4 месяца в контрольной группе. Прогрессирование заболевания за время наблюдения было установлено у 8 (28,6%) пациентов в исследуемой группе и у 6 (21,4%) пациентов в контрольной группе ( $p = 0,177$ ). У 4 пациентов (14,3%) в исследуемой группе и у 1 (3,6%) в контрольной диагностированы местные рецидивы ( $p = 0,161$ ) и у 4 (14,3%) пациентов исследуемой группы и 6 (21,4%) пациентов контрольной группы выявлены отдаленные метастазы ( $p = 0,488$ ) (у одного пациента в контрольной группе развились и местный рецидив, и отдаленные метастазы).

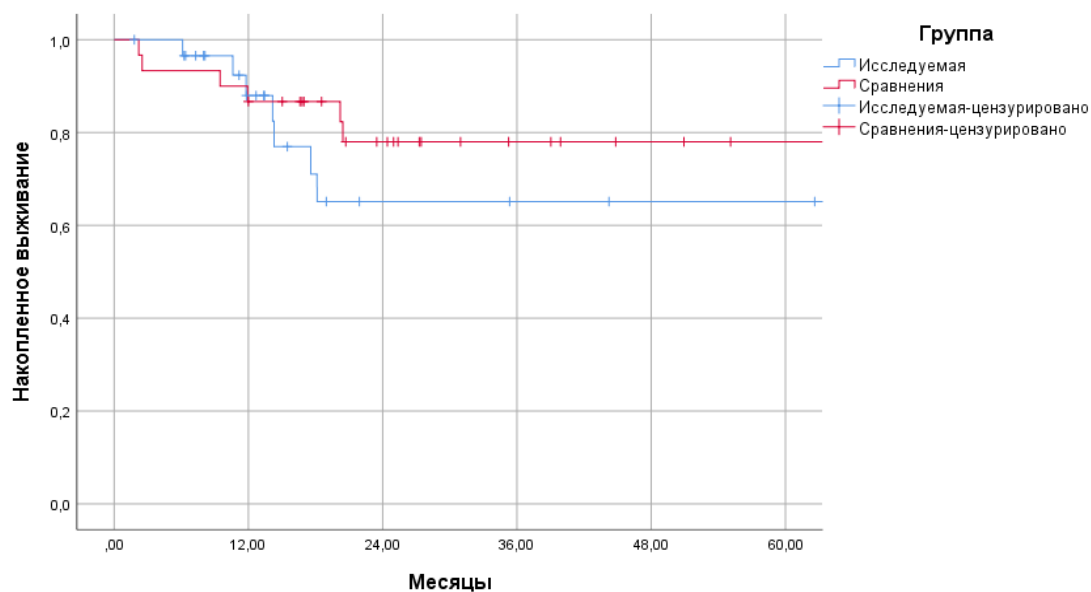
На рисунке 1 представлен график общей выживаемости пациентов в обеих группах. Показатели двухлетней общей выживаемости достигли 68,6% в исследуемой группе и 100% в контрольной группе ( $p = 0,061$ ). Двухлетняя

выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе достигла 65,1% против 78% в исследуемой группе ( $p = 0,381$ ).



**Рисунок 1** – Общая выживаемость

На рисунке 2 представлен график выживаемости без прогрессирования пациентов обеих групп исследования.



**Рисунок 22** – Выживаемость без прогрессирования

Для выявления факторов, влияющих на эффективность лечение пациентов местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки с целью прогнозирования результатов терапии и внесения возможных изменений в тактику

комплексного лечения, был проведен однофакторный анализ зависимости общей и безрецидивной выживаемости от ряда значимых характеристик.

Проведенный нами анализ показал, что статистически достоверно отличались показатели общая выживаемость в зависимости от статуса ECOG до начала лечения: у пациентов со статусом 0 показатели 2-летней общей выживаемости достигли 100%, со статусом 1 – 93,85, со статусом 2 – 67,8%, со статусом 3 – 33,3% ( $p = 0,004$ ).

Достигли статистической значимости различия в показателях двухлетней общей выживаемости в зависимости от проведения неoadьювантного индукционного химиотерапевтического лечения: у пациентов, которым неoadьювантная индукционная химиотерапия не проводилась, двухлетняя общая выживаемость достигла 85,9%, у пациентов, которым проводили ХТ в режиме CapOx – 90,9%, пациентам, которым проводили ХТ в режиме FOLFOX – 0% ( $p = 0,045$ ).

Выявлено, что статистически достоверно различались показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования: у пациентов, которым неoadьювантная консолидирующая химиотерапия не проводилась, показатели двухлетней общей выживаемости достигли 72,3%, у пациентов, которым проводили ХТ в режиме CapOx – 87,5%, пациентам, которым проводили ХТ в режиме FOLFOX – 25% ( $p = 0,03$ ).

В исследовании установлено, что статистической значимости достигли различия в показателях двухлетней общей выживаемости среди пациентов в зависимости от уровня клинического ответа на проведенное неoadьювантное лечение: у пациентов с частичным ответом на лечение показатель двухлетней общей выживаемости достиг 94,7%, у пациентов без выраженного клинического ответа на лечение (стабилизация по классификации RECIST) – 69,3% ( $p = 0,011$ ).

Нами подтверждена статистически достоверно разница в показателях двухлетней общей выживаемости пациентов в зависимости от выполнения радикальных хирургических вмешательств: так, данный показатель у пациентов,

которым выполнили R0-резекции, достиг 91,6% против 33,3% у пациентов с нерадикальными операциями ( $p = 0,02$ ).

Выявлена достоверная разница показателей двухлетней общей выживаемости в зависимости от наличия и степени тяжести послеоперационных осложнений: так, у пациентов без хирургических осложнений данный показатель достиг 87,8%, при осложнениях, требующих консервативного лечения (1 по классификации Clavien-Dindo), – 90%, при осложнениях, не требующих вмешательства (2 по классификации Clavien-Dindo), – 100%, при осложнениях, требующий вмешательства без наркоза (3a по классификации Clavien-Dindo), – 100%, при осложнениях 4a степени – 0% ( $p = 0,05$ ).

Получены достоверные различия в показателях двухлетней общей выживаемости в зависимости от отсутствия или формирования колостомы до начала неоадьювантного лечения: так, в группе пациентов, которым до начала комплексного лечения была сформирована колостома, двухлетняя общая выживаемость достигла 67,5%, в группе пациентов, которым не было необходимости формирования колостомы до начала лечения – 94,4% ( $p = 0,031$ ).

Проведенный нами однофакторный анализ выявил достоверные различия показателей двухлетней общей выживаемости в зависимости от проведения антибактериальной терапии на фоне неоадьювантного лечения. В группе пациентов, которым проводилась антибактериальная терапия, показатель двухлетней общей выживаемости достиг 50% против 89,7% среди пациентов, которым антибактериальная терапия не проводилась ( $p = 0,019$ ).

С целью определения факторов, достоверно влияющих на отдаленные результаты лечения, был проведен многофакторный анализ на основании тех показателей, воздействие которых могло привести к статистически значимой разнице продолжительности двухлетних общей и выживаемости без прогрессирования. Данные многофакторного анализа показателей общей выживаемости представлены в таблице 5.

**Таблица 5** — Многофакторный анализ показателей общей выживаемости

Фактор	Отношение рисков	Доверительный интервал	p
Статус ECOG до начала лечения	(не вычислены – переменная категориальная)		0,154
Проведение неоадьювантной индукционной химиотерапии	1,352	0,172 – 10,613	0,774
Радикальность хирургического вмешательства	10,525	1,423 – 77,828	0,021
Формирование колостомы	3,572	0,696 – 18,336	0,127
Антибактериальная терапия	2,172	0,191 – 24,663	0,532
Клинический ответ на лечение	(не вычислены – переменная категориальная)		0,48
Послеоперационные осложнения	(не вычислены – переменная категориальная)		0,95

Исходя из данных, представленных в таблице 13, единственным прогностическим фактором, достоверно влиявшим на показатели общей выживаемости пациентов, является радикальность хирургического вмешательства.

Учитывая, что только один из оцениваемых факторов достоверно влиял на величину выживаемости без прогрессирования, проведение многофакторного анализа было принято нецелесообразным.

### Выводы

1. Неоадьювантная химиолучевая терапия больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки не приводит к повышению частоты осложнений относительно аналогичного лечения группы неосложнённых пациентов с местнораспространёнными и рецидивными опухолями прямой кишки ( $p = 0,0326$ ).

2. При комплексном лечении больных местнораспространённым раком прямой кишки, включающим неоадьювантную химиолучевую терапию, частота выполнения R0 резекций не различается между группами осложнённого и

неосложнённого местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки ( $p = 0,53$ ).

3. Химиолучевая терапия больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки позволяет добиваться аналогичных показателей лечебного патоморфоза, как и в группе с неосложнённым течением болезни ( $p = 0,108$ ).

4. Проведение химиолучевой терапии достоверно не увеличивает частоту послеоперационных осложнений в группе пациентов с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки относительно группы неосложнённых пациентов ( $p = 0,512$ ).

5. Проведение полноценного комплексного лечения, включающего неoadьювантную химиолучевую терапию, позволяет пациентам с осложнённым течением местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки достигать аналогичных группе неосложнённых пациентов показателей общей ( $p = 0,061$ ) и безрецидивной ( $p = 0,381$ ) выживаемости.

6. Лечение осложнённых перитуморальными абсцессами и свищами пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки должно сопровождаться соответствующим сопроводительным лечением: антибактериальной терапией при риске развития септических осложнений, формированием стомы при риске развития толстокишечной непроходимости и невозможности локального контроля перитуморальных гнойных осложнений.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Иванов, В.А. Возможность проведения комплексного лечения пациентов с осложненным местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки. Исследование случай-контроль / В.А. **Иванов**, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, А.Г. Перевощиков, М.В. Черных, Ю.Э. Сураева // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 2. –С. 263 – 271.

2. Иванов, В.А. Лечение больного раком прямой кишки с вращением в мочевого пузырь, паратуморальным абсцессом, опухолевым свищем передней

брюшной стенки (клинический случай) / В.А. **Иванов**, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев, А.Г. Перовщиков // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т. 8. – № 4. –С. 65 – 68.

3. Гордеев, С.С. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки / С.С. Гордеев, В.А. **Иванов**, А.О. Расулов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Ю.Э. Сураева, М.В. Черных, Д.В. Кузьмичев, Е.Н. Козак, А.Г. Малихов, Ж.М. Мадьяров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т. 61. – № 6. –С. 57 – 63.