

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

на правах рукописи

ИВАНОВ ВАЛЕРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

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

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Мамедли Заман Заурович

доктор медицинских наук, профессор

Ткачев Сергей Иванович

МОСКВА – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Введение	12
1.2 Особенности диагностики	12
1.3 Адьювантная или неоадьювантная лучевая терапия	13
1.4 Оптимальный режим фракционирования	14
1.5 Роль неоадьювантной и адьювантной химиотерапии в лечении больных местнораспространённым раком прямой кишки.....	18
1.6 Оценка клинического ответа на неоадьювантное лечение.....	21
1.7 Роль радикального хирургического вмешательства в лечении больных местнораспространённым раком прямой кишки.....	23
1.8 Клинические наблюдения лечения осложнённого местнораспространённого рака прямой кишки	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Критерии включения.....	32
2.3 Сбор информации.....	33
2.4 Тактика диагностического обследования	34
2.5 Методы лечения пациентов	37
2.6 Статистический анализ	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	43
3.1 Характеристика исследуемой группы.....	43
3.2 Характеристика контрольной группы.....	49
3.3 Результаты статистического анализа	55
3.3.1 Токсичность химиолучевой терапии и переносимость лечения.....	55
3.3.2 Хирургические вмешательства.....	58
3.3.3 Данные морфологического исследования послеоперационного материала ..	59
3.3.4 Послеоперационные осложнения	61
3.3.5 Отдаленные результаты лечения.....	62
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	77

ГЛАВА 5. РАЦИОНАЛЬНАЯ ТАКТИКА КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЁННЫМ ТЕЧЕНИЕМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ	87
5.1 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого перитуморальным абсцессом:	87
5.2 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого наружным кишечным свищом:	89
5.3 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого ректовагинальным свищом:	90
5.4 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого ректовезикальным свищом:	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ШКАЛА ESOG.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АНКЕТА ДЛЯ ВНЕСЕНИЯ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак толстой кишки входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний в России и мире [6], заболеваемость раком прямой кишки в 2018 составила 5,5% среди всех выявленных случаев злокачественных новообразований, из них от 47% [44] до 50,9 – 55,8% [1; 2; 16] 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% [72]. 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 [3; 38; 68]. 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 неадъювантной 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 [15]. 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 неoadъювантное химиолучевое лечение, что впоследствии привело к развитию рецидивов заболевания [97; 102]. С другой стороны, в работе Kitahara и соавт. [78] 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 [141] в своей публикации утверждают, что имеют первый и единственный в мире опыт лечения большого 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 эвисцерации 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. [36] 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.

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 неoadъювантную 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 неoadъювантном режиме проводилась химиолучевая терапия.

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

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

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

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 неоадьювантную 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

Методы и методология 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, 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.

На основании полученных ретроспективных данных были сформированы алгоритмы рациональной тактики лечения больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки (отображены в главе 5). Лечение пациентов производилось в соответствии с разработанными алгоритмами.

Токсичность ХЛТ оценивалась по шкале CTCAE v5.0. Клинический ответ на лечение 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 (СТСАЕ 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 [114]), 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 (α) при заданных характеристиках – 0,025. В результате проведения Z-теста уровень достоверности (α) 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.

Положения, выносимые на защиту

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация апробирована и рекомендована 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, состоявшейся 13 сентября 2019 года. Основные результаты исследования обсуждены на Российском онкологическом конгрессе 2019 г., международном конгрессе европейского общества медицинской онкологии в 2019 г., по теме диссертации опубликовано 3 научных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом.

Число больных, включенных в исследование, использование современных методов оценки токсичности и эффективности комплексного лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, углубленный анализ результатов лечения, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Рак толстой кишки входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний, заболеваемость раком прямой кишки в 2018 составила 5,5% всех выявленных случаев злокачественных новообразований [16]. Последовательное применение современных методов лечения позволило добиться высоких показателей отдаленных результатов: 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет до 79,2% [76], 5-летняя общая выживаемость – до 86,7% [40], 5-летняя общая выживаемость до 65% [44]. Успехи в лечении рецидивного рака прямой кишки так же не могут быть переоценены: у пациентов, которым удастся выполнить R0 резекцию рецидивной опухоли, 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет от 20,4% до 44% [21; 79].

Подобные результаты достигнуты благодаря совершенствованию использования стандартов высокотехнологических методов диагностики и лечения. Как гласит известный латинизм, *bene diagnoscitur bene curatur*.

Согласно современным клиническим рекомендациям, выбор тактики лечения рака прямой кишки зависит от клинической стадии заболевания, с учётом детального определения глубины инвазии опухоли по данным МРТ [4].

1.2 Особенности диагностики

Наиболее точными методами стадирования опухоли прямой кишки по критерию T (глубина инвазии) являются УЗИ (эндоУЗИ ректальным датчиком) и МРТ органов малого таза [6; 7; 31]. ЭндоУЗИ в реалиях современной диагностики рака прямой кишки является наиболее достоверным методом дифференциации T0-Tis-T1 опухолей. Несмотря на все достоинства метода, нужно понимать, что в случае местнораспространённых опухолей диагностика в диапазоне T0-Tis-T1 – не в полной мере актуальная. В попытке добиться локального контроля заболевания необходимо точно диагностировать глубину инвазии в мезоректум и соседние органы. Именно эти факторы, в итоге, влияют на необходимость назначения различных вариантов неoadьювантной терапии [92; 125]. Еще один немаловажный независимый прогностический фактор – потенциальная циркулярная граница

резекции (ЦГР) [10; 29; 39; 87]. Учитывая низкую точность УЗИ при диагностике Т-статуса опухоли, оценки ЦГР [17] и вовлечения регионарных лимфатических узлов, наиболее предпочтительным методом для диагностики местнораспространённого рака прямой кишки на данный момент является МРТ органов малого таза. Еще в 2007 году при анализе 679 пациентов удалось установить, что расхождение в данных определения глубины инвазии опухоли на основании данных МРТ в сравнении с послеоперационным гистологическим исследованием составляет 0,5 мм [128]; группой исследователей MERCURY также было установлено, что специфичность МРТ при определении ЦГР составляет 92% [91]. Не менее важным в определении распространенности опухолевого процесса является определение N-статуса злокачественного новообразования, чувствительность МРТ по определению злокачественных лимфатических узлов достигает 85%, специфичность до 97% [45; 80]. Таким образом, выполнение МРТ органов малого таза обеспечивает определение T и N статуса опухоли, а также позволяет оценить потенциальную циркулярную границу резекции [5].

После исключения синхронных ЗНО и/или отдаленных проявлений основного заболевания этой информации может быть достаточно для формирования стратегии лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки [3].

1.3 Адьювантная или неоадьювантная лучевая терапия

Лучевая терапия – обязательный метод в комплексном лечении местнораспространённого рака прямой кишки, этот постулат отражается в отечественных и в международных клинических рекомендациях [4] [23; 68; 99].

В ряде клинических исследований была поставлена цель определить лучшую последовательность этапов комбинированного лечения. Еще в 1988 году Gerard и соавт. на основании проведенного рандомизированного исследования доказали, что проведение лучевой терапии в неоадьювантном режиме позволяет снизить частоту местных рецидивов на 30% в сравнении с адьювантной лучевой терапией, при проведении которой частота местных рецидивов снижалась только до 15% ($p = 0,003$) [67]. Sauer и соавт. в 2004 году установили, что при проведении

продолженного курса ХЛТ в комбинации с введением 5-фторурацила в неоадьювантном режиме и последующей операцией частоту местных рецидивов удается снизить до 6%, в адьювантном режиме только до 13% ($P = 0,006$); более того, токсичность 3-4 степени отмечалась у 27% и у 40% пациентов, соответственно ($p = 0,001$). Аналогичным образом распределились показатели поздней токсичности: 14% и 24% ($p = 0,01$) [120]. В 2012 году упомянутый выше коллектив авторов опубликовал работу с отдаленными результатами лечения этой группы больных. Статистически достоверной разницы в общей выживаемости между группами нео- и адьювантной ХЛТ не наблюдалось, однако частота рецидивов на протяжении 10 лет наблюдения была достоверно ниже в группе неоадьювантного лечения: 7,1% против 10,1% в группе адьювантной ХЛТ ($p = 0,048$) [119]. Нельзя забывать и тот факт, что проведение ХЛТ дает возможность добиться определенной частоты полных патологических ответов на лечение, а по данным систематических обзоров полный морфологический ответ является независимым фактором улучшения общей и безрецидивной выживаемости, равно как и локального контроля заболевания [28; 89; 142]. К преимуществам неоадьювантной ЛТ/ХЛТ также относятся следующие: отсутствие облучения зоны анастомоза (несмотря на то, что дистальный отрезок кишки, участвующий в формировании анастомоза, разумеется, попадает под воздействие предоперационной лучевой терапии, проксимальная его часть при неоадьювантной ЛТ/ХЛТ остается интактной), снижение риска облучения петель тонкой кишки (которые могут занимать малый таз после операции в случае адьювантной ЛТ/ХЛТ) и, возможно, лучшие результаты лучевой терапии по причине более оксигенированных тканей (в сравнении с воспаленными и фиброзно измененными после хирургического лечения тканями в случае с адьювантной ЛТ/ХЛТ).

1.4 Оптимальный режим фракционирования

На сегодняшний день существуют две эффективные применяемые методики лучевой терапии рака прямой кишки: так называемый «короткий курс» фракциями по 5 Гр до СОД 25 Гр и «продолженный» курс по 1,8-2 Гр до СОД 50-50,4 Гр.

Эффективность и безопасность короткого курса неоадьювантной ЛТ была продемонстрирована еще в 1997 году, когда в группе пациентов с ЛТ удалось снизить частоту рецидивов до 11% в сравнении с 27% хирургической группы ($p < 0,001$), а также увеличить показатель 5-летней общей выживаемости до 58% в сравнении с 48%, соответственно ($p = 0,004$) [48]. На основании результатов работы Peeters и соавт. в 2007 году подтверждено улучшение локального контроля: в группе пациентов с предоперационной ЛТ частота рецидивов достигла 5,6% в сравнении с 10,9% хирургической группы ($p < 0,001$), однако без статистической разницы в показателях общей выживаемости [108]. К подобным результатам пришли van Gijn и соавт.: в группе пациентов с предоперационной ЛТ 25 Гр частота местных возвратов заболевания за 10 лет не превысила 5% в сравнении с 11% в чисто хирургической группе ($p < 0,0001$) без достоверных различий в показателях общей выживаемости [131].

Аналогично короткому курсу ЛТ, пролонгированный курс ЛТ в комбинации с фторпиримидинами также не приводит к улучшению показателей общей выживаемости, однако достоверно увеличивает 5-летнюю выживаемость без прогрессирования: в группе предоперационной ХЛТ частота рецидивов равнялась 8,7% в сравнении с 17,1% в хирургической группе ($p = 0,002$) [41].

Разумеется, возникает конструктивный вопрос: при равных результатах лечения какой курс является предпочтительным?

Данный вопрос, разумеется, всегда вызывал дискуссии и однозначно ответить на него пока не удалось. Одно из наиболее цитируемых исследований, направленное на изучение этой проблемы, проводили Vujko и соавт. Пациенты были разделены на две группы: получавшие ЛТ РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, оперированные через 1 неделю после завершения лечения и получавшие ХЛТ РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр (в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом в течение пяти дней в первую и пятую недели курса лучевой терапии). Больные были оперированы через 4-6 недель после завершения лечения. По данным авторов не было показано статистически достоверной разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости: актуаральная 4-летняя общая выживаемость в

группе короткого курса ЛТ достигла 67,2%, в группе ХЛТ – 66,2% ($p = 0,960$), актуаральная 4-летняя безрецидивная выживаемость составила 58,4% против 55,6%, соответственно ($p = 0,820$). С одной стороны, эти данные говорят о равенстве результатов изучаемых методик лечения, с другой стороны, в опубликованных работах отмечается, что частота полных морфологических ответов на лечение достоверно чаще отмечалась в группе пациентов, получавших пролонгированный курс ХЛТ: 16% против 1% в группе ЛТ ($p < 0,001$). Более того, среди пациентов, получавших короткий курс ЛТ при гистологическом исследовании послеоперационного материала чаще наблюдался положительная циркулярная граница резекции: 13% против 4% в группе ХЛТ ($p = 0,017$) [46; 47]. В 2019 г. Vujko и соавт. опубликовали отдаленные результаты своего исследования с медианой наблюдения, достигшей 7 лет. Как и ранее, подтвердилось отсутствие статистической разницы между группами пациентов по показателям общей (49% 8-летняя общая выживаемость) и безрецидивной выживаемости (43% в группе короткого курса против 41% в группе пролонгированного курса ($p = 0,65$), локального контроля [51].

Не менее значимым исследованием в определении ролей «короткого» и пролонгированного курсов ХЛТ явилось Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial. Исследователи разделили пациентов на 2 группы: половина больных получила курс ЛТ РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, после чего – 6 курсов адъювантной ХТ в режиме Mayo. Вторая половина пациентов получала ЛТ РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр на фоне введения 5-фторурацила в дозе 225 мг/м² в/в ежедневно на фоне всего курса ЛТ с последующим проведением 4 курсов адъювантной ХТ в режиме Mayo. Особенностью исследования было включение пациентов с Т-статусом 0-3 и N-статусом 0-2, то есть исключение из анализа опухолей, врастающих в подлежащие структуры. По данным работы частота местных рецидивов в течение 3 лет в группе с «коротким курсом» ЛТ равнялась 7,5%, в группе ХЛТ – 4,5% ($p = 0,24$). Также статистически не было получено разницы в показателях частоты местных рецидивов в течение 5 лет после лечения: 27% в группе ЛТ против 30% в группе ХЛТ ($p = 0,92$), 5-летней общей выживаемости: 74% и 70%, соответственно ($p =$

0,62). Однако исследователи отмечают тенденцию к снижению частоты местных рецидивов опухолей дистальной локализации (< 5 см от края ануса): в группе пациентов, получавших ХЛТ, рецидивы были выявлены у 1 пациента из 31 (3,22%) против 6 из 48 (12,5%) случаев в группе ЛТ ($p = 0,21$) [100].

Предположив, что разница в результатах лечения может быть обусловлена не только различием режимов фракционирования, но и временем ожидания операции, для изучения фактора длительности перерыва между лучевой терапией и хирургическим вмешательством было проведено исследование Stockholm III. Ученые разделили исследуемых пациентов на 4 группы: «короткий» курс ЛТ с 1 неделей ожидания операции, «короткий курс» ЛТ с перерывом в 4-8 недель и пролонгированный курс ЛТ (без параллельного применения фторпиримидинов) с ожиданием 4-8 недель. По данным работы, увеличение времени ожидания операции достоверно увеличило частоту полных морфологических ответов у группы, получавшей «короткий» курс ЛТ до 10,1% против 1,7% в сравнении с группой «короткого» курса без длительного перерыва ($p < 0,001$). Достоверной разницы в показателях общей выживаемости, безрецидивной выживаемости получено не было, однако в группе «короткого» курса лучевой терапии с более коротким перерывом чаще наблюдались послеоперационные осложнения: 53% против 41% в группе ЛТ с ожиданием ($P = 0,001$) [59; 109; 110].

Анализируя показатели общей и безрецидивной выживаемости, отображенные в вышеупомянутых исследованиях, можно прийти к выводу, что «короткий» и пролонгированный курсы ЛТ равноэффективны. Тем не менее, есть несколько факторов, которые склоняют чашу весов в сторону проведения пролонгированного курса ХЛТ в случае с местнораспространёнными опухолями с положительной потенциальной циркулярной границей резекции. В исследовании TROG подобные опухоли не были рассмотрены в принципе, в исследовании Stockholm III на фоне пролонгированного курса ЛТ не применялись фторпиримидины, у пациентов, которые получали пролонгированный курс ХЛТ чаще наблюдается полный морфологический ответ на лечение, что, как было упомянуто выше, является достоверным прогностическим фактором улучшения

локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, пролонгированный курс ХЛТ на данный момент является предпочтительным и считается стандартом на неоадьювантном этапе лечения группы больных нерезектабельным и сомнительно резектабельным местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки [3; 14; 30; 38; 68].

1.5 Роль неоадьювантной и адьювантной химиотерапии в лечении больных местнораспространённым раком прямой кишки

Оценив пролонгированную методику химиолучевой терапии как стандарт лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки вышеописанной группы пациентов, нельзя забывать о роли неоадьювантной и адьювантной химиотерапии. Совершенно понятным является попытка усилить эффект неоадьювантной ХЛТ путем проведения дополнительных курсов ХТ в перерыве перед хирургическим лечением или после операции [27].

Разумеется, проводились неоднократные попытки оценить эффективность данного подхода [22]. В исследовании CHRONICLE пациенты после проведения ХЛТ были разделены на 2 группы: наблюдения и группу адьювантной ХТ в режиме CapOx. Исследователи не получили достоверной разницы показателей общей и безрецидивной выживаемости [69]. Подобные результаты отмечены и в исследовании Sainato и соавт.: разделив 655 пациентов, получавших ХЛТ перед операцией на две группы (с адьювантной ХТ фторпиримидинами и без нее), разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости между группами получено не было [118]. В 2014 году Bosset и соавт. провели исследование, разделив 1011 пациентов на 4 группы предоперационного лечения: группа неоадьювантной ЛТ; группа неоадьювантных ХЛТ и ХТ; группа неоадьювантной ХЛТ и адьювантной ЛТ; группа неоадьювантных ХЛТ и ХТ и адьювантной ХТ. Завершив анализ, авторы пришли к выводу, что добавление неоадьювантной ХТ после ХЛТ или ЛТ не приводит к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов, однако суммарный показатель местных рецидивов был ниже всего в группе пациентов, которые получали и неоадьювантные ХТ и ХЛТ и адьювантную ХТ (11,7%), в группе пациентов, получавших неоадьювантные ХТ и

ХЛТ – 11,8%, в группе пациентов, получавших неoadьювантную ХЛТ и адьювантную ХТ – 14,5% и 22,4% в группе пациентов, получавших только ХЛТ ($p = 0,0017$). [42]. В 2015 году было проведено исследование PROCTOR-SCRIPT, в котором пациенты, получившие неoadьювантные ЛТ (СОД 25 Гр) или ХЛТ (25 сеансов с РОД 1,8-2 Гр на фоне введения 5-фторурацила) были разделены на две группы: наблюдения и получавшие адьювантную ХТ (последняя группа была разделена на две подгруппы: адьювантная ХТ 5-фторурацилом и лейковорином и группа адьювантной ХТ капецитабином). В исследовании также не было зарегистрировано различия в показателях выживаемости: ни общей, ни безрецидивной – во всех исследуемых группах [43]. Весьма интересными в данных работах являются показатели приверженности к лечению: так, в исследовании CHRONICLE только 48,1% получили все 6 курсов адьювантной ХТ, в работе Sainato и соавт. 28% вообще не начинали адьювантную ХТ, в работе Bosset и соавт. запланированное адьювантное лечение получили менее 43% пациентов. В исследовании PROCTOR-SCRIPT была зарегистрирована наиболее высокая комплаентность - 73,6% пациентов завершили лечение в полном объеме. Более высокие показатели выполнения предписанного лечения отмечены в исследовании ADORE: 96% пациентам проведены все курсы ХТ, запланированные исследователями. Дизайн работы предполагал деление пациентов после неoadьювантной ХЛТ и хирургического лечения рака прямой кишки II и III стадий на группы, получавшие адьювантное лечение 4 курсами 5-фторурацила и лейковорина или 8 курсами FOLFOX. В исследовании отмечено статистически достоверное увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получавших адьювантную ХТ в режиме FOLFOX (71,6% против 62,9% в группе 5ФУ и лейковорина, $p = 0,047$) [71]. Предположив, что низкая приверженность к лечению потенциально приводит к отсутствию результатов, Fernandez-Martos и соавт. предприняли попытку перенести адьювантную ХТ в неoadьювантный режим. Пациенты были разделены на группу адьювантной ХТ ($n = 52$), им проводили курс ХЛТ, хирургическое лечение и 4 курса ХТ в режиме CAPOX, во второй группе ($n = 56$) пациентам проводили 4 курса неoadьювантной

ХТ CAPOX, затем курс ХЛТ и выполняли хирургическое вмешательство. По результатам работы, разницы в безрецидивной и общей выживаемости зарегистрировано не было, однако авторы отмечают лучшую переносимость лечения в группе неoadъювантной ХТ [61]. В 2018 году была опубликована работа, посвященная тотальной неoadъювантной ХТ (ТНТ). Cercek и соавт. сравнили группу ТНТ (n = 308) с когортой пациентов, получавших ХТ в адъювантном режиме (n = 320). В группе ТНТ пациенты получали индукционную терапию: mFOLFOX6 или 5 курсов CAPOX или FLOX, после чего пролонгированный неoadъювантный курс ХЛТ в комбинации с 5-фторурацилом или капецитабином с последующим хирургическим лечением. В группе стандартного лечения пациенты получали пролонгированный курс неoadъювантной ХЛТ с последующим хирургическим лечением и адъювантной ХТ: 4 месяца FOLFOX, CAPOX или FLOX. Исследователям удалось выяснить, что ТНТ является независимым прогностическим фактором развития полного ответа на лечение (клинического и морфологического, ОР, 2,06; 95% ДИ, 1,44-2,96; $p < 0,001$); так же установлено, что в группе ТНТ удавалось достоверно раньше выполнять закрытие илеостомы после радикального вмешательства: закрытие стомы через 15 недель в группе ТНТ – 72% против 9% в группе адъювантной ХТ ($p < 0,001$) [49].

В 2019 г. также были опубликованы результаты исследования CAO/ARO/AIO-12. Целью работы была оценка эффективности индукционной и консолидирующей неoadъювантной химиотерапии в рамках комплексного лечения пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки II-III стадий. Дизайн исследования заключался в рандомизации пациентов на 2 группы: в группе А пациенты получали 3 курса ХТ в режиме FOLFOX с последующим пролонгированным курсом ХЛТ (в комбинации с оксалиплатином и 5-фторурацилом) и ТМЕ, в группе В пациентам на первом этапе проводился пролонгированный курс ХЛТ (в комбинации с оксалиплатином и 5-фторурацилом) с последующими 3 курсами ХТ в режиме FOLFOX и ТМЕ. Используя данные клинические подходы удалось достичь следующих показателей полного

морфологического ответа на лечение: в группе А до 17% против 25% в группе В ($p < 0,001$) [63].

Таким образом, несмотря на положительную тенденцию, на сегодняшний день не существует достаточной доказательной базы для уверенного заявления о необходимости адъювантной и/или неоадъювантной ХТ и их назначение требует индивидуального подхода и дальнейшего изучения [20; 24; 33].

1.6 Оценка клинического ответа на неоадъювантное лечение

Важным промежуточным этапом в лечении больных местнораспространённым раком прямой кишки после неоадъювантного лечения является проведение оценки ответа на лечение [18]. Наряду с первичным исследованием опухоли, существует ряд диагностических методов оценки изменения опухолевой ткани после неоадъювантного лечения: эндоУЗИ и МРТ-исследования, причем лидирующая роль остается за методом МРТ [38; 68]. Причиной тому являются сложности разграничения фиброзного и остаточного компонента опухоли на основании УЗИ [66], а также низкая эффективность ультразвукового исследования в определении N-статуса опухоли.

Изменение размера первичной опухоли, уменьшение количества и размеров пораженных лимфатических узлов и отдаленных проявлений – субъективные параметры [2]. По этой причине в 1981 году Всемирная Организация Здравоохранения санкционировала два собрания экспертов по вопросу адекватной оценки ответа на проведенное лечение [94]. К 2000 году после множества исследований и обсуждений была представлена шкала RECIST, основанная на динамике уменьшения опухолевой ткани после лечения [127]. К 2009 году завершился первый пересмотр данной шкалы, в практику была введена шкала RECIST 1.1 [58]. Данная шкала основана на оценке динамики изменения размеров контрольных («целевых») и нецелевых очагов, в результате чего опухолевый процесс классифицируется на «полный ответ», «частичный ответ», «стабильное заболевание», «прогрессирование заболевания» и «нельзя оценить». RECIST – не единственный инструмент оценки ответа опухоли на лечение. Так, в 2011 году на основании данных пациентов исследования MERCURY, Patel и соавт.,

проанализировав существовавшие шкалы морфологического ответа [56; 132], разработали новый метод оценки эффективности неoadьювантного лечения больных раком прямой кишки на основании МРТ, mrTRG [106]. В данной шкале на основании сравнения динамики изменения МР-изображений до и после лечения опухоли прямой кишки оцениваются как «радиологический полный ответ», «хороший ответ», «умеренный ответ», «незначительный ответ» и «отсутствие ответа». Показатели mrTRG по данным анализа явились независимыми факторами прогноза общей (ОР, 4,40; 95% ДИ, 1,65–11,7) и безрецидивной выживаемости (ОР, 3,28; 95% ДИ, 1,22–8,80), что, по заключению авторов, должно помочь клиницистам индивидуализировать лечение пациентов.

Еще одна шкала оценки ответа на лечение – показатель изменения объема опухолевой ткани, TVRR, была разработана в 2012-2014 годах на основании ряда ретроспективных работ [101; 133; 139]. Принцип оценки по данной шкале основан на вычислении изменения объема опухолевой ткани и выражается в процентах. В 2015 Xiao и соавт. сравнили шкалы RECIST и TVRR в оценке эффективности лечения местнораспространённого рака прямой кишки и заявили о более высокой точности метода TVRR: в определении степени регрессии опухоли (TRG) площадь под кривой (AUC) превзошла таковую у RECIST (TVRR AUC, 0,797; 95% ДИ, 0,10–0,885; против RECIST AUC, 0,668; 95% ДИ, 0,577–0,758; $p = 0,020$) [137]. Тем не менее, несмотря на, казалось бы, высокую информативность МРТ для оценки ответа на лечение, разница между морфологическим ответом и клиническим, основанным на данных МРТ остаётся достаточно высокой, что не позволяет поставить между ними знак равенства [121]. По этой причине, в настоящей работе было принято решение использовать шкалу RECIST как наиболее удобную в связи с простотой использования; кроме того, оценка эффекта лечения по шкалам TVRR и mrTRG, к сожалению, не используется рутинно в каждом центре МРТ-диагностики, в то время как описание размера опухоли – обязательный атрибут протокола описания исследования.

1.7 Роль радикального хирургического вмешательства в лечении больных местнораспространённым раком прямой кишки

Рассматривать технику хирургических вмешательств в данной группе пациентов подробно не представляется целесообразным. Учитывая распространенность опухолевого процесса, довольно часто пациентам с T4b статусом выполняются мультивисцеральные резекции вплоть до экзентераций малого таза [34]: каждое вмешательство в той или иной степени уникально [8], таким образом, провести анализ и выделить наиболее адекватный объем операции невозможно в связи с гетерогенностью данной группы [9; 32]. Более актуальной информацией нам видится оценка достижения R0-резекции. Так, еще в 2002 году Lehnert. и соавт. на основании анализа опыта 201 мультивисцеральных резекций (в исследование включались больные колоректальным раком, из них 32% - раком сигмовидной кишки и 31% - раком прямой кишки) отметили, что при достижении R0-резекции не отмечалась разница в 5-летней общей выживаемости среди пациентов, которым выполняли и не выполняли расширенные вмешательства [85]. К аналогичным результатам также пришли исследователи во главе с Croner в 2009 году: общая пятилетняя выживаемость среди пациентов, которым удалось достичь R0-резекцию, достигла 80,7%, в группах R1 и R2-резекций данный показатель не был достигнут [53]. Таким образом, целью лечения пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки является соблюдение 2 важных этапов: проведение адекватного неoadьювантного лечения и достижение R0-резекции [12; 25].

1.8 Клинические наблюдения лечения осложнённого местнораспространённого рака прямой кишки

Не всем больным местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки проводят весь необходимый комплекс лечения. Существует группа пациентов, которая отдельно не упомянута ни в одних из клинических рекомендаций: в неё входят пациенты с осложнённым течением местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки. Учитывая широкую вариабельность клинических рекомендаций, по нашему опыту многим пациентам

вышеупомянутой группы не проводится этап неoadьювантного лечения, в особенности неoadьювантная ЛТ/ХЛТ. В поисках ответа на вопрос, в связи с чем не проводится адекватное лечение, в научных периодических изданиях можно столкнуться с ограниченным количеством данных и упоминаний об осложнённых пациентах. Вполне возможно, что радиотерапевты и хирурги боятся высокого профиля токсичности, что может привести к отложенному хирургическому лечению, или высокой частоте послеоперационных осложнений [19; 26]. Так, в клиническом наблюдении Зыкова и соавт. рассмотрен случай пациентки с осложнённым парапроктитом раком нижеампулярного отдела прямой кишки. На первом этапе лечения больной выполнено вскрытие парапроктита, но добиться адекватных санации и дренирования раны не удалось по причине продолжающегося транзита стула *per via naturalis*. На фоне прогрессирования острого гнойного воспаления с формированием флегмоны промежности и ректовагинального свища была выполнена экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией влагалища. К сожалению, авторы не представили данных об адьювантном лечении и дальнейшем наблюдении за пациенткой [15]. Nushijima и соавт. в 2014 году опубликовали клиническое наблюдение пациента 47 лет, у которого при вскрытии парапроктита после гистологического исследования выявлены клетки аденокарциномы, в связи с чем пациенту был поставлен диагноз рака прямой кишки, осложнённого ассоциированного с опухолью парапроктитом. Пациенту была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки без неoadьювантного этапа лечения. Через 11 месяцев после операции у пациента выявлено прогрессирование в виде отдаленных метастазов, через 21 месяц задокументирована смерть больного [102]. Murata и соавт. на первом этапе провели хирургическое лечение больному раком прямой кишки, осложнённым наружным кишечным свищом на фоне туберкулеза легких. После санации свища и лечения туберкулеза в течение 2 месяцев пациенту была выполнена низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки. Через полгода после операции у пациента в зоне ранее отмечаемого наружного кишечного свища была выявлена опухоль, верифицирована аденокарцинома, состояние классифицировано

как метастатическое поражение. По заверениям авторов работы, данное проявление заболевания полностью регрессировало на фоне проведения химиотерапевтического лечения в режиме S1 и оксалиплатин (SOX) с бевацизумабом, после чего зона ранее отмечаемой рецидивной опухоли была местно иссечена. По данным публикации, у пациента не наблюдалось повторных событий (прогрессирование и метастазирование) в течение 6 месяцев после операции, что является достаточно коротким сроком наблюдения [97]. Matsumoto и соавт. опубликовали клиническое наблюдение за больным раком прямой кишки, осложнённым перитуморальным абсцессом и ректовезикальным свищом. В связи с врастанием опухоли в предстательную железу, семенные пузырьки, мочевого пузырь и наличием вышеупомянутых осложнений, заболевание было признано нерезектабельным, пациенту после формирования колостомы и купирования воспалительной реакции был проведен 1 курс ХТ в режиме FOLFOX. По причине роста размера первичной опухоли, было решено выполнить хирургическое лечение в объеме эквисцерации малого таза. Авторы сообщают, что пациенту была назначена адъювантная ХТ, и в течение 10 месяцев признаков прогрессирования заболевания не было отмечено [90]. Похожий клинический случай был описан Kuwabara и соавт.: больному осложнённым тазовым абсцессом раком прямой кишки после формирования колостомы было проведено 13 курсов неоадъювантной ХТ в режиме FOLFOX с бевацизумабом. После неоадъювантной химиотерапии выявлен частичный клинический ответ на лечение, выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с последующим проведением адъювантной терапии капецитабином в монорежиме. По заявлению авторов в течение 18 месяцев после операции у пациента не наблюдалось признаков возврата заболевания [84]. В 2013 году опубликован аналогичный клинический случай лечения больного раком прямой кишки, осложнённым ректовезикальным свищом: после трансверзостомии и выполнения 6 курсов неоадъювантной ХТ в режиме mFOLFOX6 с панитумумабом пациенту выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с резекцией мочевого пузыря. По заверениям авторов на фоне проведения 8 курсов адъювантной ХТ в режиме CAPOX в течение года после операции у пациента не

отмечаются признаки прогрессирования [98]. В трех последних перечисленных примерах пациентам в неоадьювантном режиме проводилась только ХТ. Учитывая малое количество публикаций на данную тему, систематизировать частоту и причины отказа от адекватного неоадьювантного лечения и последствия данной тактики практически невозможно, к тому же в работах описан короткий период наблюдения за пациентами. Однако в научной литературе имеются описания единичных успешных примеров применения неоадьювантной ХЛТ у пациентов с осложнённым течением местнораспространённого рака прямой кишки.

Так, в работе Miyakawa и соавт. был описан следующий клинически случай: у пациента отмечался парапроктит на фоне опухоли прямой кишки, враставшей в кожу перианальной области, крестец и предстательную железу. Пациенту после дренирования абсцесса был проведен курс неоадьювантной ХЛТ, что позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство в объеме экстирпации малого таза с пластикой дефекта перемещенным лоскутом [95]. Аналогичное наблюдение было опубликовано в 2014 году Morikawa и соавт. У пациента 71 года в течение 50 лет отмечался наружный кишечный свищ, что, по-видимому, привело к формированию злокачественной опухоли прямой кишки, также при обследовании выявлено поражение тазовых лимфатических узлов. Учитывая местнораспространённый характер заболевания, пациенту был проведен курс неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей лапароскопической брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки в объеме R0 [96]. В 2012 году Ishigame и соавт. также публиковали клиническое наблюдение пациента с клинической картиной наружного кишечного свища в течение 24 лет. По поводу хронического течения заболевания была проведена биопсия и выявлена опухоль прямой кишки, враставшая в губчатую часть мочеиспускательного канала, что послужило причиной выполнения курса неоадьювантной химиолучевой терапии до СОД 60 Гр в комбинации с приемом препарата S1. Учитывая достижение частичного клинического ответа на лечение, удалось выполнить радикальное хирургическое лечение в объеме лапароскопической брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с пластикой gracillis-лоскутами, что позволило

сохранить губчатую часть уретры [74]. К сожалению, авторы перечисленных выше 3 клинических наблюдений не сообщают о периоде наблюдения за пациентами, однако на основании данных публикаций можно сделать вывод о том, что неoadьювантная ХЛТ в данной группе пациентов позволяет добиваться значительной регрессии опухоли и снижения объема операции, что приводит к выполнению хирургических вмешательств в объеме R0-резекций.

В 2012 году Benjelloun и соавт. опубликовали серию клинических наблюдений за 2 пациентами с осложнённым течением местнораспространённого рака прямой кишки. У первого пациента в анамнезе отмечено длительное рецидивирующее течение парапроктита с формированием наружных кишечных свищей в перианальной области. Через 3 месяца после выполнения санационной операции по поводу парапроктита у пациента в проекции одного из свищей выявлена опухоль (гистологически – аденокарцинома). При дальнейшем обследовании в ректосигмоидном отделе толстой кишки обнаружена и верифицирована аденокарцинома. Тактика лечения обсуждалась совместно с пациентом: были предложены варианты выполнению брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки на первом этапе лечения или курс химиолучевой терапии с дальнейшим определением тактики лечения. Пациенту проведено неoadьювантное лечение в объеме курса ХЛТ СОД 45 Гр в комбинации с введением 5-фторурацила. Через 8 недель после завершения химиолучевой терапии пациенту была выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с иссечением наружного кишечного свища, причем при гистологическом исследовании опухолевого узла в зоне свища выявлен полный морфологический ответ на лечение. По данным авторов пациент наблюдался в течение 3 лет после лечения без признаков прогрессирования. Второй случай описывает лечение пациента, впервые обратившегося в клинику на фоне острого парапроктита. Во время вскрытия абсцесса по причине подозрительно инфильтрированной воспалительной капсулы, было выполнено цитологическое исследование, на основании которого была верифицирована аденокарцинома. При дальнейшем обследовании выявлена массивная опухоль на расстоянии 26 мм от края ануса, инфильтрировавшая

наружный сфинктер по данным эндоУЗИ. Аналогично первому клиническому наблюдению, пациенту был предложены две тактики комплексного лечения: выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки на первом этапе или выполнение курса неоадьювантной ХЛТ с последующим вмешательством. Как и в первом наблюдении, пациенту был проведен курс химиолучевой терапии СОД 45 Гр в комбинации с введением 5-фторурацила. По данным работы через 6 недель после окончания неоадьювантного лечения у больного отмечен значительный клинический ответ на лечение, пациенту выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с иссечением наружных кишечных свищей. Наблюдение пациента в течение 3 лет после операции не выявило прогрессирование заболевания [36]. Данная работа особенно примечательна тем, что проведение неоадьювантного химиолучевого лечения позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции в обоих клинических наблюдениях, что, несомненно, позволило сохранить высокий уровень качества жизни пациентам. Подтвердить эффективность комплексного лечения у больных с местнораспространённым осложнённым раком прямой кишки с применением неоадьювантной ХЛТ, несмотря на высокие показатели выживаемости, не видится возможным на основании всего 2 наблюдений, однако стоит отметить тот факт, что ХЛТ в данных случаях привела к высокому уровню показателей контроля заболевания, прошла без осложнений и выраженной токсичности и не привела к послеоперационным осложнениям.

В 2014 году Kitahara и соавт. опубликовали серию клинических наблюдений из 3 случаев: у одного пациента отмечался осложнённый рак прямой кишки. На фоне опухолевого процесса развился парапроктит, состояние, вкуче с метастазами в печень, было признано нерезектабельным. После формирования колостомы пациент получил 6 курсов неоадьювантной химиотерапии в режиме mFOLFOX6 с последующей лучевой терапией до СОД 40 Гр, что привело к частичному ответу на лечение согласно шкале RECIST. Пациенту была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с замещением дефекта VRAM-лоскутом. После операции пациент получал химиотерапевтическое лечение в режиме mFOLFOX6 с бевацизумабом, что привело к возможности выполнения

резекции печени. В адьювантном режиме пациенту была назначена терапия в режиме FOLFIRI с бевацизумабом. Период наблюдения после резекции печени составил 5 лет, в течение которых не отмечалось прогрессирование заболевания [78]. Данный пример показывает эффективность неоадьювантной ХЛТ даже в случае лечения генерализованного пациента, однако необходимо отметить, что ни иринотекан, ни бевацизумаб не применяются на этапе адьювантной химиотерапии, в тексте наблюдения выбор препаратов не комментируется. В 2016 году коллектив авторов во главе с Kuroda опубликовал клиническое наблюдение пациента с 20-летним анамнезом рецидивирующего парапроктита, на фоне чего у него была выявлена опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки. Пациенту проведен курс неоадьювантной ХЛТ до СОД 50,4 Гр на фоне приема препарата S1, после лечения у пациента отмечен частичный ответ на лечение, через полгода – полный клинический ответ. Тем не менее, пациенту была выполнена лапароскопическая брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с пластикой лоскутом большой ягодичной мышцы. При наблюдении за пациентом в течение года не было зарегистрировано признаков прогрессирования заболевания [83]. Подобное клиническое наблюдение было опубликовано Yaegashi с соавторами: после формирования колостомы пациенту по поводу ассоциированного с опухолью парапроктита в неоадьювантном режиме был проведен курс ХЛТ. Авторы заявляют о достижении безрецидивной 5-летней выживаемости после выполнения радикальной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки [138]. К сожалению, не изобилующий подробностями клинический случай, тем не менее, обращает на себя внимание длительным наблюдением за пациентом. Также при поиске научной литературы был найден довольно редкий клинический случай – осложнённый ректовезикальным свищом местнораспространённый рак прямой кишки, по поводу которого пациенту проводился пролонгированный курс неоадьювантной ХЛТ. Перед химиолучевой терапией пациенту была сформирована колостома, затем на фоне назначения оксалиплатина 1 раз в неделю и капецитабина ежедневно проведен курс ЛТ до СОД 50,6 Гр. Пациенту была выполнена эвисцерация малого таза без осложнений, выявлен полный

морфологический ответ на лечение. В адьювантном режиме пациент получил 5 курсов ХТ в режиме СарОх. К сожалению, судьба пациента прослежена не далее 1 месяца после операции, в течение которых не было зафиксировано признаков прогрессирования [141]. С целью систематизации полученной при поиске информации была сформирована сводная таблица (Таблица 1).

Таблица 1 - Клинические наблюдения лечения больных осложнённым МРРПК

Публикация	Количество пациентов	Осложнение	Неoadьювантное лечение	БРВ/ОВ, месяцы
Зыков [15]	1	Парапроктит, ректовагинальный свищ, флегмона промежности	нет	нет данных
Murata [97]	1	Наружный кишечный свищ	нет	6/6 после операции
Nushijima [102]	1	Наружный кишечный свищ	нет	11/21
Matsumoto [90]	1	Перитуморальный абсцесс, ректовезикальный свищ	1 курс ХТ в режиме FOLFOX	10
Kuwabara [84]	1	Тазовый абсцесс	13 курсов ХТ FOLFOX с бевацизумабом	18
Публикация	Количество пациентов	Осложнение	Неoadьювантное лечение	БРВ/ОВ, месяцы
Nakayasu [98]	1	Ректовезикальный свищ	6 курсов ХТ FOLFOX с панитумумабом	12

Miyakawa [95]	1	Парапроктит	ХЛТ	нет данных
Morikawa [96]	1	Наружный кишечный свищ	ХЛТ	нет данных
Ishigame [74]	1	Наружный кишечный свищ	ХЛТ СОД 60 Гр +S1	нет данных
Benjelloun [37]	2	Наружный кишечный свищ, парапроктит	ХЛТ СОД 45 Гр + 5-фторурацил	36
Kitahara [78]	1	Парапроктит	6 курсов FOLFOX6 + ЛТ СОД 40 Гр	60
Kuroda [83]	1	Парапроктит	ХЛТ СОД 50,4 Гр на фоне TS1	12
Yaegashi [138]	1	Парапроктит	ХЛТ	60
Zhan [141]	1	Ректовезикальный свищ	ХЛТ СОД 50,6 Гр на фоне капецитабина и оксалиплатина	1

Стоит признать, что данные, представленные в ней, не подлежат качественному анализу и апелляция к успехам или неудачам тех или иных публикаций будет являться, по сути, спекуляцией. Таким образом, недостаточность доказательной базы, на основании которой можно проводить полноценное адекватное комплексное лечение описанной выше группы пациентов послужило веским основанием для проведения клинических исследований с разработкой рационального алгоритма лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Согласно клиническим рекомендациям, все пациенты с местнораспространённым раком прямой кишки должны получать неоадьювантную химиолучевую терапию, осложнения основного заболевания не являются абсолютными противопоказаниями к неоадьювантной ХЛТ (однако подобные ситуации не обсуждаются в клинических рекомендациях), таким образом, этические соображения не позволяют проводить проспективную рандомизацию, соответственно, группы пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, осложнённым перитуморальными абсцессами и свищами не достаточно для проспективного рандомизированного исследования. В связи с этим 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 различий по вышеуказанным параметрам между исследуемой группой и группой контроля.

Первичной конечной точкой исследования определена токсичность химиолучевой терапии, 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.

2.2 Критерии включения

Критериями включения в исследуемую группу являлись: морфологически верифицированный местнораспространённый или рецидивный рак прямой кишки, осложнённый наружными, ректовезикальными, ректовагинальными свищами, распадом опухоли и/или перитуморальным абсцессом, по поводу которых на

дооперационном этапе проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ), уровень гемоглобина крови > 90 г/л, количество лейкоцитов крови $> 3 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов крови $> 100 \times 10^9$ /л, уровень креатинина крови < 150 ммоль/л и уровень билирубина крови < 30 ммоль/л.

Критериями включения в контрольную группу являлись: морфологически верифицированный местнораспространённый (сT4) или рецидивный рак прямой кишки с врастанием в прилежащие органы, по поводу которых на дооперационном этапе проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ), уровень гемоглобина крови > 90 г/л, количество лейкоцитов крови $> 3 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов крови $> 100 \times 10^9$ /л, уровень креатинина крови < 150 ммоль/л и уровень билирубина крови < 30 ммоль/л.

Критериями исключения из исследования являлись: статус ECOG выше 3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, и пациенты старше 80 лет, морфологические варианты опухоли кроме аденокарциномы и проведенная ранее ХЛТ на зону первичной опухоли у пациентов с рецидивными опухолями.

2.3 Сбор информации

Для получения и первичной оценки материала для анализа был проведен поиск историй болезней пациентов, удовлетворявших критериям включения в исследование в архиве ФГБУ НИИ КО «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации за период с 2005 по 2018 гг. Сопоставление пациентов проходило на основании проведения неoadъювантной химиотерапии в анамнезе, годов лечения, цели химиолучевой терапии (предоперационная или паллиативная), суммарной очаговой дозы лучевой терапии, способа проведения лучевой терапии (3D-конформная лучевая терапия или лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT)), лечебного учреждения, в котором проходило лечение и характера опухоли (первичная или рецидивная).

С целью объективизации анализа и набора необходимого 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; онкорádiологический 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. На первом этапе взаимодействия ответственные специалисты из перечисленных выше учреждений заполняли электронные анкеты с клиническими данными пациентов без указания личной информации больных и пересылали заполненные формы по электронной почте (форма анкеты в приложении). На втором этапе взаимодействия получение информации осуществлялось путем заполнения электронной базы данных, разработанной Российским обществом специалистов по колоректальному раку (РОСКР) [13].

Все пациенты, данные которых вошли в исследование, подписали информированное согласие на лечение.

2.4 Тактика диагностического обследования

Все пациенты, вошедшие в исследование, были комплексно обследованы перед началом курса химиолучевой терапии. Алгоритм обследования пациентов был разработан на основании ретроспективных данных. Пациенты, данные которых вошли в исследования проспективно, обследовались согласно разработанной тактике (отображена в главе 5). Диагноз рак прямой кишки выставлялся только после морфологической верификации на основании материалов биопсии, полученных при выполнении колоноскопии или сигмоскопии или ректороманоскопии. При технической возможности всем пациентам для исключения синхронных опухолей толстой кишки выполнялась тотальная колоноскопия. В случаях опухолевого стеноза, не позволявшего выполнить колоноскопию до уровня купола слепой кишки, выполнялась ирригоскопия с полным двойным контрастированием при помощи контрастного раствора бария и воздуха. В случаях, когда не удавалось выполнить полное двойное

контрастирование толстой кишки при ирригоскопии, отсутствие синхронных опухолей толстой кишки оценивалось по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Для точной оценки расстояния до дистального полюса опухоли всем пациентам выполнялась ректороманоскопия. Для определения глубины врастания опухоли в стенку кишки и прилежащие структуры, а также для определения вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов и сосудов, интра- и экстрамуральных сосудов, глубины инвазии в мезоректальную клетчатку и расстояния до мезоректальной фасции всем пациентам выполнялась МРТ органов малого таза без внутривенного контрастирования. При противопоказаниях к выполнению МРТ (наличие имплантатов из магнитных сплавов, которые потенциально могут нанести вред здоровью пациента) выполнялась КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

Для исключения отдаленных метастазов в органы грудной клетки выполнялись КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования.

Для исключения отдаленных метастазов в органы брюшной полости выполнялись КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. При необходимости дифференциальной диагностики подозрительных на метастатические образования проводилась МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Всем пациентам при подозрении на ректовезикальный свищ выполнялась цистоскопия с биопсией для подтверждения диагноза.

Учитывая широкий временной диапазон лечения пациентов, данные историй болезней которых были включены в исследование, и изменения в рекомендациях по лечению рака прямой кишки, у многих пациентов отсутствовали данные анализов крови на онкомаркеры РЭА, по причине чего анализ динамики этих показателей не производился.

Перед началом лечения пациентам проводились консультации терапевта после выполнения функциональных проб (ЭКГ, спирометрия, ЭХО-КГ по рекомендации терапевта) для исключения противопоказаний к лучевой терапии и применению фторпиримидинов параллельно лучевой терапии. Для объективной

оценки состояния пациента на момент начала лечения и после его окончания, соответственно, для изучения влияния проводимой терапии на общее состояние больного применялась шкала Eastern Cooperative Oncology Group или шкала ECOG [103] (см. в приложении). С 2013 года пациентам РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнялась оценка запирательной функции прямой кишки: сфинктерометрия, профилометрия, консультация врача-реабилитолога.

Диагноз перитуморального абсцесса устанавливался на основании анамнестических данных (интраоперационное определение при эксплоративных лапаротомиях по месту жительства) и/или данных инструментальных методов исследований. Перитуморальный абсцесс определялся как жидкостное образование с наличием пузырьков воздуха вне кистозного компонента опухоли по данным МРТ органов малого таза или УЗИ органов брюшной полости и малого таза, или на основании КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (при невозможности выполнения МРТ органов малого таза).

Диагноз наружного кишечного свища устанавливался по данным анамнеза (вскрытие парапроктита) и при физикальном осмотре (наличие свищевых ходов в перианальной области и/или на передней брюшной стенке; инфильтрат с флюктуацией в зоне промежности). При остром парапроктите, ассоциированном с опухолью прямой кишки, перед проведением химиолучевой терапии выполнялось вскрытие и дренирование полости гнойного инфильтрата.

Диагноз ректовагинального свища устанавливался на основании данных анамнеза (выделение газов и стула из влагалища), физикального осмотра (при бимануальном осмотре как пальпируемый дефект ректовагинальной перегородки) и инструментальных методов исследования (наличие соустья между прямой кишкой и влагалищем, определяемые при МРТ органов малого таза или КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием).

Диагноз ректовезикального свища устанавливался на основании данных анамнеза (выделение газа при мочеиспускании) и инструментальных методов исследования (дефект стенки мочевого пузыря при цистоскопии и/или наличие соустья между прямой кишкой и мочевым пузырем, определяемые при МРТ

органов малого таза или КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием).

После завершения этапа обследования клинический случай обсуждался на мультисциплинарном консилиуме с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиотерапевта для определения дальнейшей тактики лечения.

2.5 Методы лечения пациентов

Учитывая неоднократные изменения подходов к комплексному лечению пациентов за указанный выше временной период, в сформированных группах больных проводился разнообразный спектр методов лечения. Соответственно этапам, методы удобно разделять на неоадьювантный этап лечение, собственно хирургические вмешательства и адьювантное химиотерапевтическое лечение. Алгоритм лечения пациентов был разработан на основании ретроспективных данных. Пациенты, данные которых вошли в исследования проспективно, проходили лечение согласно разработанной тактике (отображена в главе 5).

Части пациентам перед химиолучевой терапией проводилась неоадьювантная химиотерапия. Для проведения неоадьювантной химиотерапии применялись следующие режимы: CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно капельно в сутки 1, капецитабин 2000 мг/м²/сутки перорально в дни 1-14 с недельным перерывом между курсами), mFolFox6 (оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно в 1 сутки, лейковорин 400 мг/м² внутривенно капельно в 1 сутки, фторурацил 400 мг/м² внутривенно болюсно в 1 сутки, фторурацил 2400 мг/м² в течение 46 часов, начиная с 1 суток – каждые 2 недели). Перед введением оксалиплатина осуществлялась премедикация: введение ондансетрона 8 мг внутривенно болюсно и дексаметазона 8 мг внутривенно болюсно.

Большинству пациентов перед началом химиолучевой терапии проводилась колостомия. Подобные хирургические вмешательства проводились либо по месту жительства после эксплоративной лапаротомии, либо как паллиативная мера, либо в одном из перечисленных выше центров с целью минимизировать возможные осложнения на фоне ХЛТ или предотвратить усугубление уже имеющихся. При технической возможности пациентам с перитуморальными абсцессами

выполнялось дренирование полостей абсцессов с оставлением дренажных трубок. Впоследствии через дренажные трубки осуществлялась санация. Инфузионная терапия назначалась в случае невозможности компенсации обезвоживания per os или электролитных нарушений. Парентеральное питание пациентам не назначалось. В случае снижения нутритивного статуса пациентов назначалось лечебное питание готовыми смесями.

Неoadьювантная химиолучевая терапия проводилась по двум методикам: классического фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 52–54 Гр в комбинации с приемом капецитабина 1650 мг/м^2 в дни лучевой терапии и гипофракционирования с РОД 4 Гр (3 раза в неделю) до СОД 40 Гр в комбинации приемом капецитабина 1650 мг/м^2 в будние дни. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина до 2011 года, в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» в г. Краснодар и в Государственном автономном учреждении здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа проводилась дистанционная 3D-конформная лучевая терапия (технология 3D-CRT [112; 136]) с энергией фотонов 6 МэВ. В объем облучения включались первичная опухоль, мезоректальные, пресакральные, внутренние подвздошные и obturatorные лимфатические узлы. С 2011 года в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (после 2017 года НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и в онкорadiологическом центре ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск» пациенты получали дистанционную модулированную по интенсивности лучевую терапию (технология IMRT [126; 135]). Макроскопический объем опухоли (GTV) формировался на каждом аксиальном срезе компьютерной томограммы с включением зоны свищей и абсцессов. С целью точного формирования объемов облучения снимки компьютерной томограммы сопоставлялись со снимками магнитно-резонансной томограммы. Клинический объем мишени (CTV) формировался добавлением 1,5–2 см к макроскопическому объему опухоли со всех сторон. Планируемый объем мишени (PTV) формировался добавлением до 1 см к клиническому объему опухоли, в дальнейшем производился расчёт плана лечения с дозным распределением медицинским физиком с целью обеспечения

максимального покрытия указанной дозой РТВ и исключения превышения дозы облучения критических органов: костей и мышц, не вовлеченных в опухолевый процесс, мочевого пузыря, головок бедренных костей, крестцово-подвздошных сочленений, тонкой кишки.

Токсичность ХЛТ оценивалась по шкале СТСАЕ v5.0 [130].

Через 8-12 недель после завершения лучевой терапии всем пациентам (за исключением тех, которым МРТ противопоказано) выполнялось МРТ органов малого таза для оценки полученного эффекта неoadьювантного лечения. При противопоказаниях к МРТ пациентам для оценки эффекта ХЛТ выполнялась КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

После совместного обсуждения на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиотерапевта решался вопрос о назначении консолидирующей неoadьювантной химиотерапии в период ожидания реализации максимального ответа на лучевую терапию [22; 70]. Консолидирующая, равно как и индукционная химиотерапия проводилась в режимах CapOx и mFolFox6.

После выполнения контрольной МРТ органов малого таза на консилиуме врачей хирургического отделения определялся планируемый объем хирургического вмешательства. Клинический ответ на лечение оценивался по шкале RECIST 1.1.

При интактных мышцах, поднимающих задний проход и наружном сфинктере прямой кишки, костных структурах планировались сфинктеросохранные операции: чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки и операция Гартмана. Решение о формировании толстокишечного анастомоза формировалось интраоперационно в зависимости от объема операции, резекции прилежащих органов и структур, наличия потенциальных входных ворот инфекции (санированные абсцессы).

При вовлечении в опухолевый процесс по данным МРТ мышц, поднимающих задний проход, наружного сфинктера прямой кишки, костных структур и признаках инконтиненции прямой кишки планировались операции без

сохранения заднего прохода: брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки, эквисцерации малого таза.

При выполнении любых вмешательств обязательным условием являлось выполнение мезоректумэктомии (парциальной или тотальной) или, в случае сохранения распространения опухоли на прилежащие структуры, – экстрафасциальной мобилизации прямой кишки en bloc с пораженными структурами в пределах здоровых тканей.

Решение о резекции прилежащих органов и структур принималось на основании дооперационного обследования и интраоперационной картины, при необходимости проводился интраоперационный консилиум.

В случае массивного послеоперационного дефекта тканей рана укрывалась местными тканями без формирования излишнего давления на швы или при помощи пластики местными тканями (V-Y -лоскут [81]). При невозможности закрыть раневой дефект местными тканями в операционную приглашался реконструктивно-пластический хирург для интраоперационного консилиума и при необходимости – пластики дефекта перемещёнными лоскутами.

Послеоперационные осложнения оценивались по шкале Clavien-Dindo [54].

Удаленный препарат доставлялся в патологоанатомическое отделения для макроскопического и микроскопического исследований. Лечебный патоморфоз оценивался по шкале Dworak [56].

На основании данных анализа удаленного препарата на консилиуме с участием хирурга-онколога и химиотерапевта формировалось решение о назначении и количестве курсов адъювантной химиотерапии. В зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний пациентам назначались следующие режимы адъювантной химиотерапии:

- Капецитабин в монорежиме 2500 мг/м^2 перорально в дни 1-14 каждые три недели;
- CapOx (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно капельно в сутки 1, капецитабин 2000 мг/м^2 /сутки перорально в дни 1-14 с недельным перерывом между курсами);

- mFolFox6 (оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно в 1 сутки, лейковорин 400 мг/м² внутривенно капельно в 1 сутки, фторурацил 400 мг/м² внутривенно болюсно в 1 сутки, фторурацил 2400 мг/м² в течение 46 часов, начиная с 1 суток – каждые 2 недели).

Адьювантная химиотерапия назначалась на срок 6 месяцев с учётом времени предоперационного лечения, при отсутствии противопоказаний предпочтение отдавалось оксалиплатин-содержащим схемам.

Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось путем контрольных осмотров каждые 3 месяца в течение 2 первых лет после хирургического вмешательства или после окончания курса паллиативной химиолучевой терапии и каждые 6 месяцев со второго года наблюдения в течение 3 последующих лет. Каждый контрольный осмотр включал в себя пальцевое ректальное исследование в случае сохраненного заднего прохода или осмотр и пальпацию послеоперационного рубца раны промежности с целью исключения местного рецидива, УЗИ органов брюшной полости и малого таза с целью исключения прогрессирования, каждые 12 месяцев выполнялись КТ органов грудной клетки и КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения прогрессирования и тотальная колоноскопия с целью исключения местного внутрипросветного рецидива и формирования метастатических опухолей толстой кишки.

2.6 Статистический анализ

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 (СТСАЕ v5.0) между исследуемой группой и группой сравнения не превышает 16% с мощностью 81%, в каждую группу необходимо было 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 [114]), а в контрольной группе – 10% (на основании ранее проведенного предварительно

анализа [11]). Для оценки мощности и статистической значимости был проведен односторонний Z-тест [50; 60; 62; 64; 65; 93]. 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» [122]. Для определения медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проводилась процедура Каплана-Мейера [57], используя логарифмический ранговый критерий [88]. Для опровержения нулевой гипотезы использовался критерий согласия Пирсона [107].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика исследуемой группы

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 исследуемую группу вошли данные 30 пациентов. Медиана возраста составила 57 лет в пределах 24–75 лет. Шестнадцать (53,3%) пациентов были мужчинами, 14 (46,7%) – женщинами. У трех пациентов из тридцати (10%) были рецидивные опухоли, у остальных пациентов – первичные.

На рисунке 1 отображено распределение опухолей в зависимости от расположения дистального полюса опухоли. Диаграмма демонстрирует преобладания опухолей нижеампулярного отдела прямой кишки: у 25 пациентов (83,3%) дистальный полюс ЗНО располагался именно там.

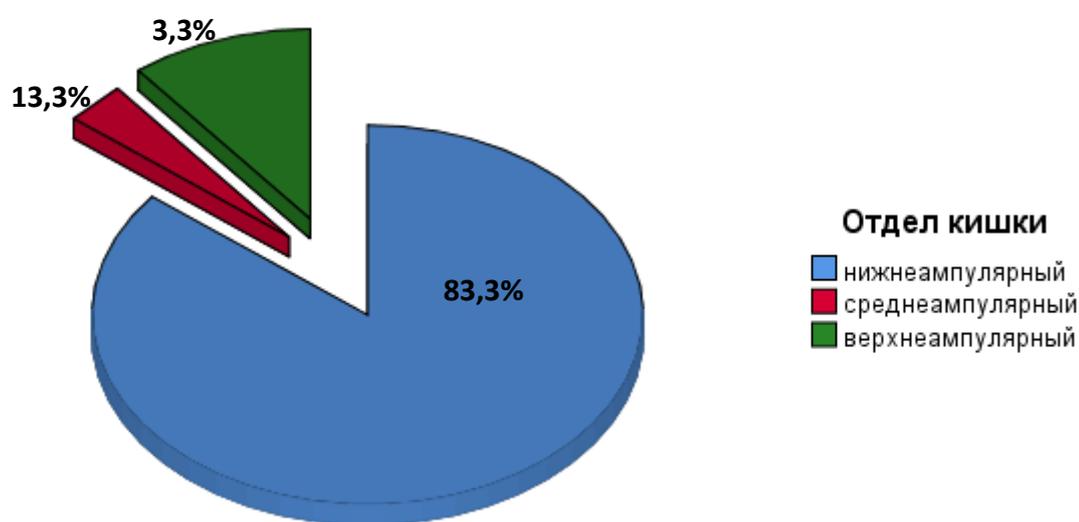


Рисунок 1 — Расположение дистального полюса опухоли в исследуемой группе

На рисунке 2 представлено распределения пациентов исследуемой группы по статусу ECOG до начала химиолучевой терапии. В группу вошли 2 пациента (6,6%) пациентов со статусом 0, пациенты со статусом более 3 исключались из

исследования. Наибольшее количество пациентов имели статус со значением 1: 15 пациентов (50%), реже встречались пациенты со значением 2 - 10 пациентов (33,3%), реже всего в исследуемой группе встречались пациенты со статусом ECOG 3 до начала лечения - 3 (10%).

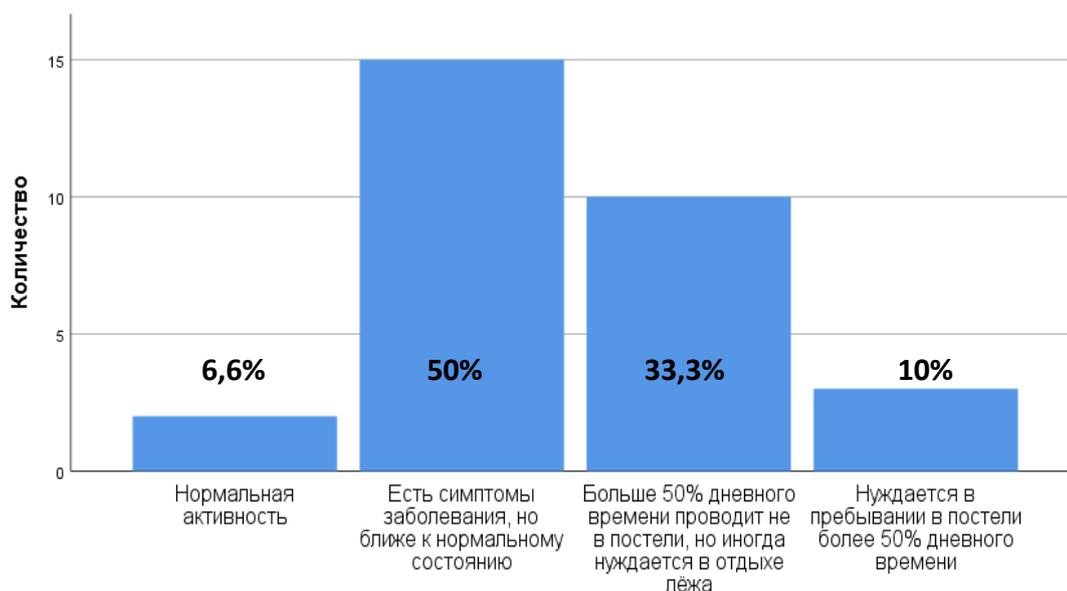


Рисунок 2 — Распределение пациентов по статусу ECOG до начала ХЛТ в исследуемой группе

На рисунке 3 отображено распределение степени дифференцировки опухолей среди пациентов исследуемой группы. Чаще всего встречались умереннодифференцированные аденокарциномы – 13 (43,3%) случаев, у 10 пациентов (33,3%) степень дифференцировки определена не была. Высокодифференцированные опухоли встречались у 6 (20%) пациентов, у 1 (3,3%) пациента выявлена низкодифференцированная аденокарцинома.

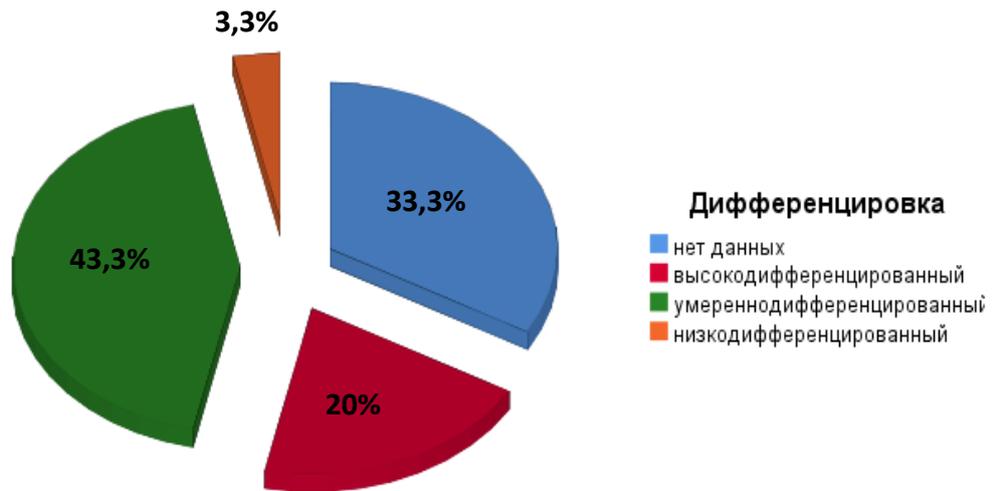


Рисунок 3 — Распределение опухолей по степени дифференцировки в исследуемой группе

В таблице 2 представлены данные о частоте инвазии опухолей у пациентов исследуемой группы в прилежащие органы и структуры. Чаще всего отмечалось вовлечение в опухолевый процесс влагалища и мочевого пузыря, реже всего опухоли распространялись на крестец.

Таблица 2 — Распределение случаев инвазии опухолей в прилежащие органы в исследуемой группе

Категория	Количество	%
Матка	6	20
Влагалище	13	43.3
Мочевой пузырь	7	23.3
Семенные пузырьки	5	16.6
Простата	7	23.3
Крестец	3	10

На рисунке 4 продемонстрированы МРТ-снимки пациента с ректовагинальным свищом до и после проведения химиолучевой терапии. Эллипсом обведены области расположения свища.



Рисунок 4 — Ректовезикальный свищевой ход до и после проведенной ХЛТ

На Рисунке 5 представлены МРТ-снимки пациента со свищом на переднюю брюшную стенку до и после проведения химиолучевой терапии. Эллипсом обведена область свища.

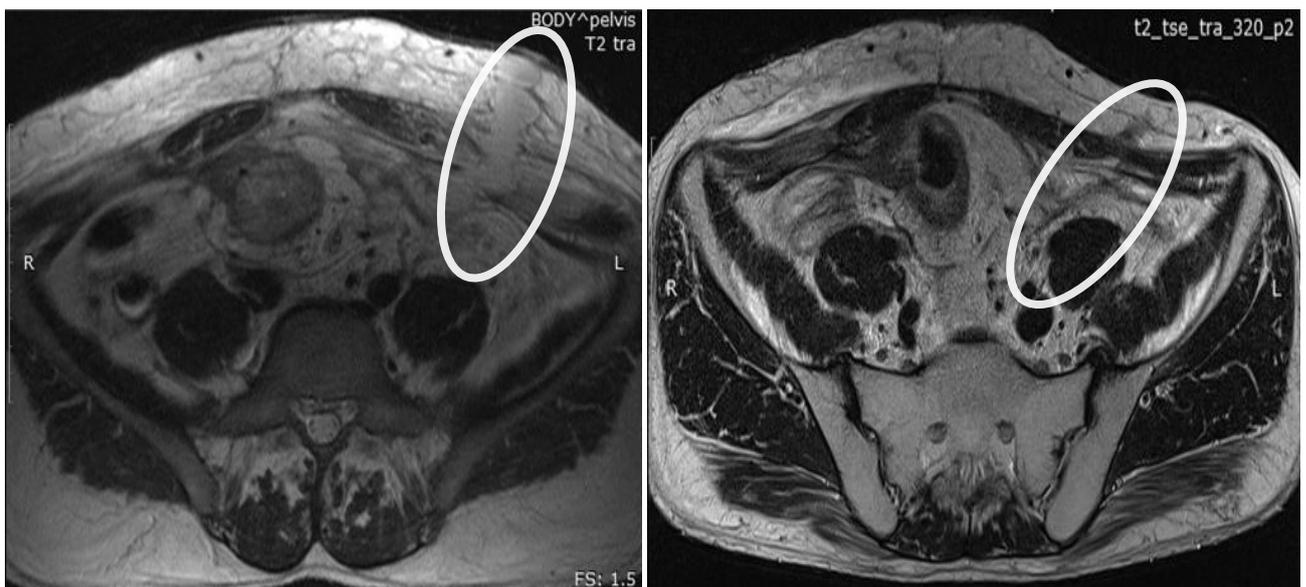


Рисунок 5 — Свищевой ход на переднюю брюшную стенку до и после проведенной ХЛТ

На рисунке 6 представлен КТ-снимок пациента с признаками перитуморального абсцесса с признаками распада опухоли в виде пузырьков газа. Зона распада опухоли обведена эллипсом.

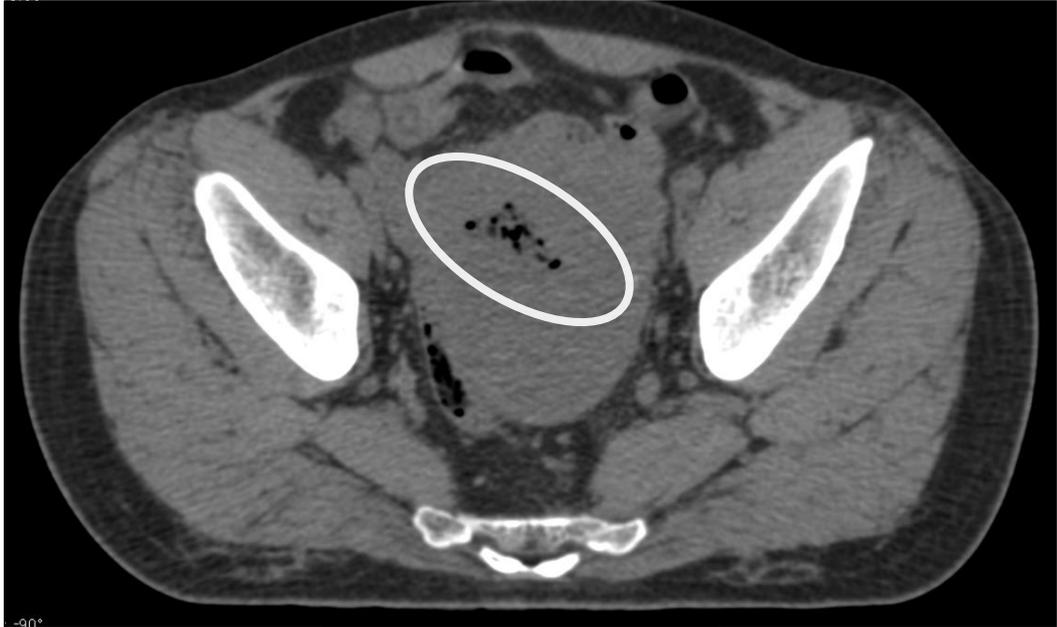


Рисунок 6 — Перитуморальный абсцесс

На рисунке 7 представлен фотоснимок раневой поверхности после вскрытия парапроктита перед началом химиолучевой терапии.



Рисунок 7 — Раневая поверхность после вскрытия парапроктита

В исследуемой группе у 17 (56,6%) отмечались перитуморальные абсцессы, у 11 (36,6%) – наружные кишечные свищи, у 10 (33,33%) пациенток – ректовагинальные свищи, у 4 (13,3%) пациентов – ректовезикальные свищи и у 1 пациента (3,3%) – наружный кишечный свищ на переднюю брюшную стенку.

В таблице 3 продемонстрированы данные предшествующего лечения пациентов исследуемой группы до начала химиолучевой терапии. Большинству (63,3%) пациентов перед ХЛТ были сформированы колостомы, на втором месте по частоте выполнения отмечались вскрытие парапроктита (23,3%) и неoadъювантная химиотерапия (23,3%). Среди пациентов с рецидивными опухолями одному (3,33%) было выполнено радикальное хирургическое лечение и двум пациентам (6,66%) – радикальное хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией.

Таблица 3 — Предшествующее ХЛТ лечение пациентов исследуемой группы

Категория	Количество пациентов	%
Неoadъювантная химиотерапия	7	23,3
Колостомия	19	63,3
Эпицистостомия	2	6,66
Вскрытие парапроктита	7	23,3
Эксплоративная лапаротомия	6	20
Радикальное хирургическое вмешательство	1	3,33
Радикальное хирургическое вмешательство и адъювантная химиотерапия	2	6,66

4.2 Характеристика контрольной группы

Соответственно рассчитанной статистической гипотезе в исследуемую группу вошли данные 30 пациентов. Медиана возраста составила 57,97 лет в пределах 43-71 лет. Среди пациентов было двенадцать (40%) мужчинам, 18 (60%) женщин. У трех пациентов из тридцати (10%) были рецидивные опухоли, у остальных пациентов – первичные.

На рисунке 8 представлено распределение пациентов по расположению дистального края опухоли. У большинства пациентов ($n = 17, 56,7\%$) опухоль располагалась в нижеампулярном отделе. На втором месте по распространенности – 8 пациентов (26,7%) – дистальный полюс опухоли был расположен в среднеампулярном отделе прямой кишки.

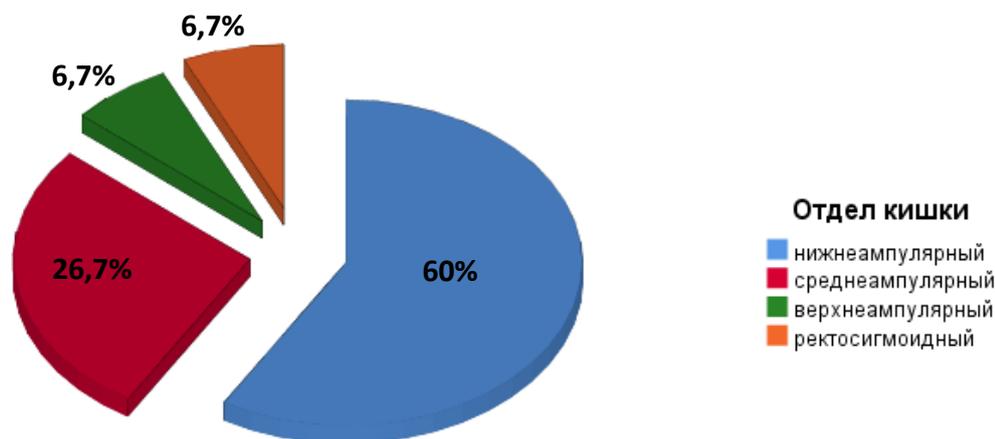


Рисунок 8 — Распределение расположения дистального полюса опухоли в контрольной группе

На рисунке 9 представлены данные распределения пациентов контрольной группы в соответствии со статусом ECOG на начало лечения. На диаграмме отражено отсутствие пациентов со статусом 3 и более, большинство пациентов ($n = 19, 63,3\%$) имели незначительные симптомы заболевания (статус ECOG 1), в отличие от исследуемой группы, в контрольной группе встречались пациенты без симптомов заболевания (статус ECOG 0) в количестве 6 (20%).

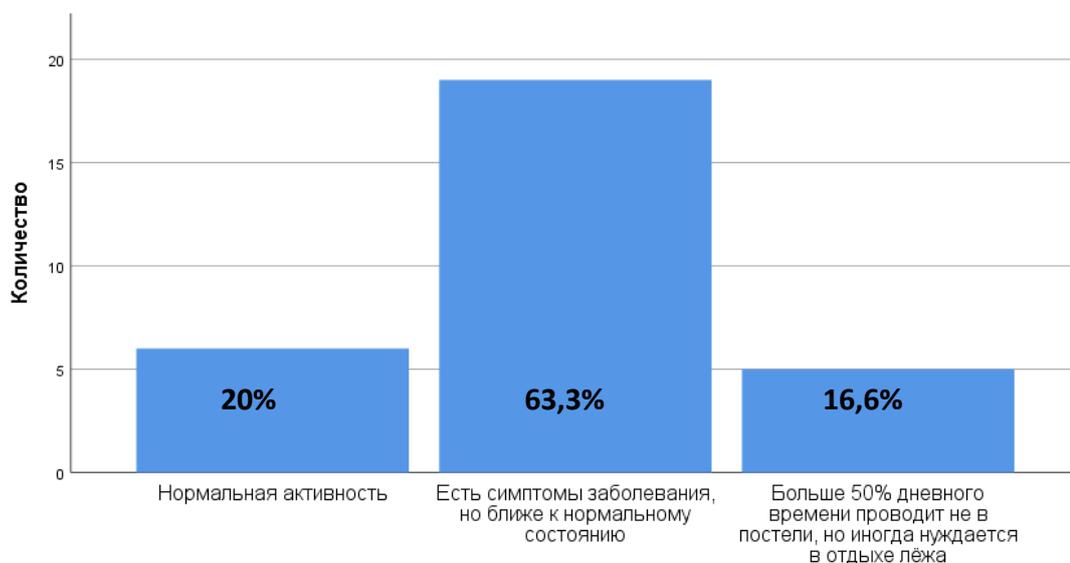


Рисунок 9 — Распределение пациентов по статусу ECOG до начала ХЛТ в контрольной группе

На рисунке 10 отображено распределение пациентов контрольной группы в зависимости от степени дифференцировки рака прямой кишки.

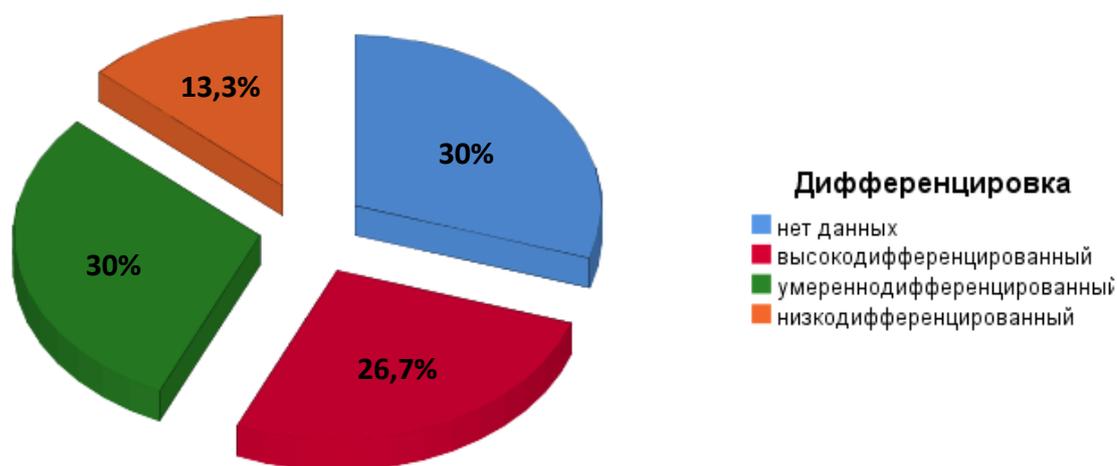


Рисунок 10 — Распределение опухолей по степени дифференцировки в контрольной группе

У большинства пациентов ($n = 9$, 30%) отмечался умереннодифференцированный вариант аденокарциномы, а у 9 пациентов (30%) степень дифференцировки установлена не была. У 8 пациентов (26,7%)

верифицирована высокодифференцированная аденокарцинома и у 4 (13,3%) – низкодифференцированная аденокарцинома прямой кишки.

В таблице 4 отображена частота врастания опухолей у пациентов контрольной группы в прилежащие органы. Наиболее частыми органами, в которые была зарегистрирована инвазия опухолей в контрольной группе пациентов являлись матка и влагалище – по 11 случаев на каждую локализацию (36,6%), простата – 5 случаев (16,6%) и мочевого пузыря с семенными пузырьками – по четыре случая на каждую локализацию (13,3%).

Таблица 4 — Частота инвазии опухолей в прилежащие органы в контрольной группе

Категория	Количество	%
Матка	11	36,6
Влагалище	11	36,6
Мочевой пузырь	4	13,3
Семенные пузырьки	4	13,3
Простата	5	16,6
Крестец	1	3,33

В таблице 5 представлены данные о предшествующей химиолучевой терапии пациентов контрольной группы. Семи пациентам (26,6%) перед ХЛТ была проведена неoadьювантная химиотерапия, четырем (26,6%) сформированы колостомы. Трое пациентов в контрольной группе получали химиолучевое лечение по поводу рецидивных опухолей, из них двум (6,66%) пациентам до ХЛТ было выполнено радикальное хирургическое лечение (по поводу первичной опухоли), одному (3,33%) – радикальное хирургическое лечение с последующей адьювантной химиотерапией. Такие инвазивные процедуры, как эпицистостомия, вскрытие парапроктита, эксплоративная лапаротомия пациентам контрольной группы не выполнялись.

Таблица 5 — Варианты лечения пациентов контрольной группы до неoadьювантной ХЛТ

Категория	Количество пациентов	%
Неoadьювантная химиотерапия	7	26,6
Колостомия	4	13,3
Эпицистостомия	—	—
Вскрытие парапроктита	—	—
Эксплоративная лапаротомия	—	—
Радикальное хирургическое вмешательство	2	6,66
Радикальное хирургическое вмешательство и адьювантная химиотерапия	1	3,33

В таблице 6 отображены результаты сравнения демографических характеристик, исходного состояния и проведенного лечения больных исследуемой и контрольной групп. Пациенты со статусом ECOG 3 были только в исследуемой группе, что отражает более сложные условия, в которых начиналось комбинированное лечение.

Таблица 6 – Сравнение характеристик основной и контрольной групп

Категория	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Количество	%	Количество	%	
Пол					
Мужской	16	53,3	12	40	0,301
Женский	14	46,6	18	60	

продолжение таблицы 6

Категория	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Количество	%	Количество	%	
Возраст					
Медиана	57		57,97		0,028
Пределы	24—75		43—71		
Статус ECOG пациентов до начала лечения					
0	2	6,6	6	20	0,068
1	15	50	19	63,3	
2	10	33,3	5	16,6	
3	3	10	0	0	
Врастание в подлежащие органы					
Матка	6	20	11	36,6	0,152
Влагалище	13	43,3	11	36,6	0,598
Мочевой пузырь	7	23,3	4	13,3	0,317
Семенные пузырьки	5	16,6	4	13,3	0,718
Предстательная железа	7	23,3	5	16,6	0,519
Крестец	3	10	1	3,33	0,301
Предшествующее лечение					
Неoadьювантная химиотерапия	7	23,3	7	26,6	0,282
Колостомия	19	63,3	4	13,3	0
Эпицистостомия	2	6,66	—	—	—
Вскрытие парапроктита	7	23,3	—	—	—
Эксплоративная лапаротомия	6	20	—	—	—
Радикальное хирургическое лечение	1	3,33	2	6,66	0,554
Радикальное хирургическое лечение + адьювантная химиотерапия	2	6,66	1	3,33	0,554

В таблице 7 отображено сопоставление пациентов по выбранным параметрам дизайна исследования. Как представлено в таблице, достоверной разницы между группами по годам лечения, режимам ХЛТ, учреждениям, в которых проводилось лечение и целям проведения ХЛТ не получено.

Таблица 7 — Сопоставление пациентов соответственно критериям «случай-контроль»

Категория	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Количество	%	Количество	%	
Год лечения					
До 2011	7	23,3	3	10	0,166
После 2011	23	76,5	27	90	
Режим ХЛТ					
Пролонгированный курс	20	66,6	25	83,3	0,1636
Курс до 40 Гр	10	33,3	5	16,6	
Учреждение					
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ	18	60	18	60	1
ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ	4	13,3	4	13,3	
ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск»	3	10	3	10	
ГБУЗ СК «СККОД»	3	10	3	10	
ГБУЗ КОД №1 МЗ КК	1	3,3	1	3,3	
ГАУЗ РКОД Минздрава РБ	1	3,3	1	3,3	
Цель ЛТ					
Предоперационная	28	93,3	28	93,3	1
Паллиативная	2	6,6	2	6,6	

4.3 Результаты статистического анализа

4.3.1 Токсичность химиолучевой терапии и переносимость лечения

Был проведен сравнительный анализ токсичности химиолучевой терапии между двумя группами, наиболее актуальные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Сравнение токсичности ХЛТ между исследуемой и группой сравнения

Степень	Исследуемая группа		Контрольная группа		p
	Количество	%	Количество	%	
Максимальная регистрируемая токсичность					
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	
Гематологическая токсичность					
3	2	6,66	1	0	0,086
2	0	0	5	19	
1	4	13,3	6	20	
Проктит					
3	0	0	0	0	0,179
2	0	0	3	14,28	
1	5	9,52	6	20	
Диарея					
3	0	0	0	0	0,739
2	0	0	0	0	
1	6	20	5	16,6	
Лихорадка					
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.

Графическая интерпретация данных отображена на рисунке 11.

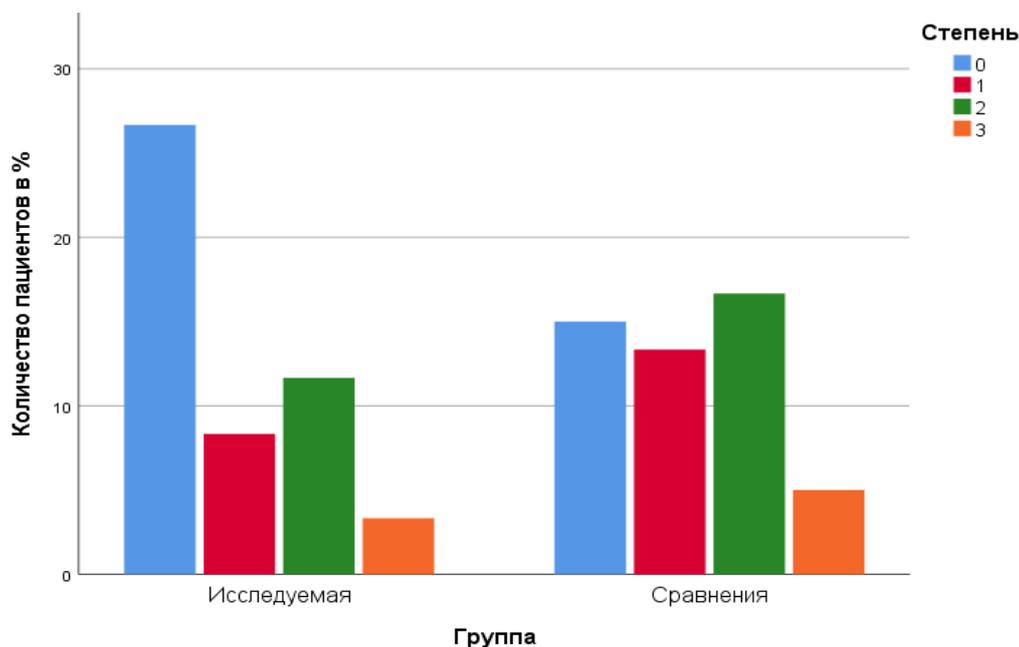


Рисунок 11 — Сравнение токсичности неоадьювантной ХЛТ между исследуемой и группой сравнения

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%) по поводу нейтропении 3 ст. В контрольной

группе временная отмена химиотерапии потребовалась пяти пациентам (16,6%): 1 пациенту на один день по поводу лихорадки 2 степени и тромбоцитопении 1 степени, 1 пациенту на 4 дня по поводу повышения уровня АЛТ и АСТ 3 степени в биохимическом анализе крови, 1 пациенту на 6 дней по поводу кардиотоксичности 1 степени, 1 пациенту на период 6 дней по поводу лейкопении 3 степени, нейтропении 3 степени и тромбоцитопении 2 степени, 1 пациенту на 7 дней по поводу лейкопении 2 ст. Медиана длительности отмены капецитабина в контрольной группе составила 6 дней. Разница, тем не менее, не достигла статистической значимости ($p = 0,085$). Также оценивалось различие в частоте необходимых перерывов в курсе химиолучевой терапии. В исследуемой группе перерыв в курсе химиолучевого лечения потребовался одному (3,33%) пациенту по поводу слабости 2 степени, лихорадки 1 степени, анемии 1 степени, диареи 1 степени, тошноты 1 степени и проктита 1 степени. Формально подобная токсичность лечения не является показанием для приостановки курса лучевой терапии, однако пациент был обсужден на консилиуме, и для профилактики дальнейшего ухудшения состояния, что могло бы привести к полному завершению курса лечения, было принято решение выполнить перерыв. В контрольной группе перерыв в курсе лучевой терапии потребовался 4 пациентам (13,33%): 1 пациенту на 1 день по поводу лихорадки 2 степени и тромбоцитопении 1 степени, 1 пациенту на 4 дня по поводу повышения уровня АЛТ и АСТ 3 степени, 1 пациенту на 19 дней по поводу диареи 1 степени, тошноты 1 степени, рвоты 1 степени и проктита 1 степени, 1 пациенту на 20 дней по поводу слабости 2 степени, диареи 1 степени, проктита 1 степени. Различия между группами также не достигли статистической достоверности ($p = 0,161$). 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.

4.3.2 Хирургические вмешательства

В каждой группе были прооперированы 28 пациентов. В таблице 9 представлены варианты хирургических вмешательств, проведенных пациентам исследуемой группы.

Таблица 9 — Виды хирургических вмешательств в исследуемой группе

Наименование	Количество	%
ЧБР прямой кишки	1	3,57
ЧБР прямой кишки с резекцией прилежащих органов	1	3,57
БПЭ прямой кишки	4	14,2
БПЭ прямой кишки с резекцией прилежащих органов	13	46,4
БАР прямой кишки	2	7,14
БАР прямой кишки с резекцией прилежащих органов	1	3,57
Операция Гартмана с резекцией прилежащих органов	2	7,14
Эвисцерация малого таза	3	10,7
Эксплоративная лапаротомия	1	3,57

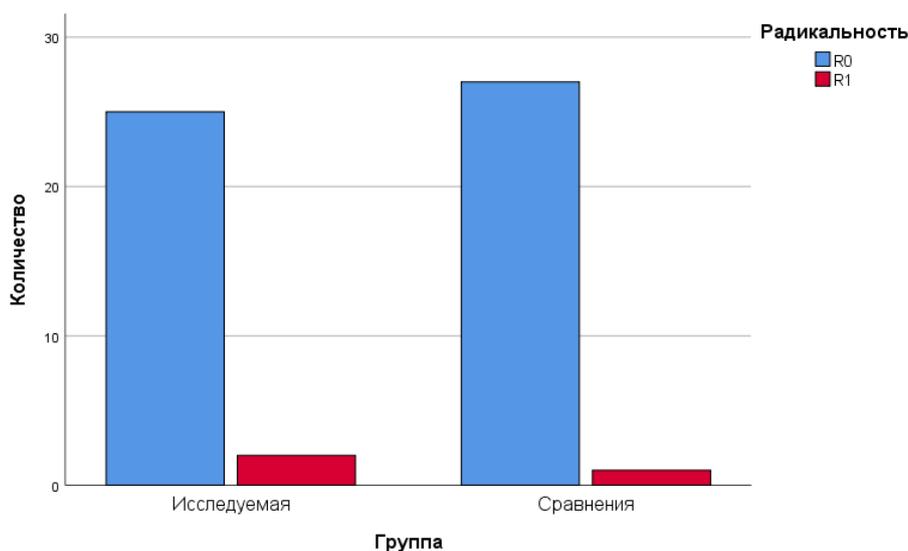
В таблице 10 представлены виды хирургических вмешательств, проведенных пациентам контрольной группы. Нами был проведен анализ частоты выполнения сфинктеросохранных операций: в исследуемой группе данные вмешательства выполнены 8 (28,5%) пациентам, в контрольной группе – 10 (35,7%). Разница не достигла статистической достоверности ($p = 0,067$).

Таблица 10 — Виды хирургических вмешательств в контрольной группе

Наименование	Количество	%
ЧБР прямой кишки	4	14,2
ЧБР прямой кишки с резекцией прилежащих органов	6	21,4
БПЭ прямой кишки	6	21,4
БПЭ прямой кишки с резекцией прилежащих органов	8	28,5
БАР прямой кишки	2	7,14
БАР прямой кишки с резекцией прилежащих органов	1	3,57
Операция Гартмана с резекцией прилежащих органов	0	0
Эвисцерация малого таза	1	3,57
Эксплоративная лапаротомия	0	0

4.3.3 Данные морфологического исследования послеоперационного материала

На рисунке 12 отображено распределение пациентов в исследуемой и контрольной группах в зависимости от частоты выполнения радикальных (R0) резекций.

**Рисунок 12** — Частота радикальных резекций

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 11 и на рисунке 13 представлены данные анализа степени лечебного патоморфоза по шкале Dworak, достигнутого у пациентов в группах исследования и контроля по результатам гистологического исследования удаленного материала.

Таблица 11 — 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 ($p = 0,225$).

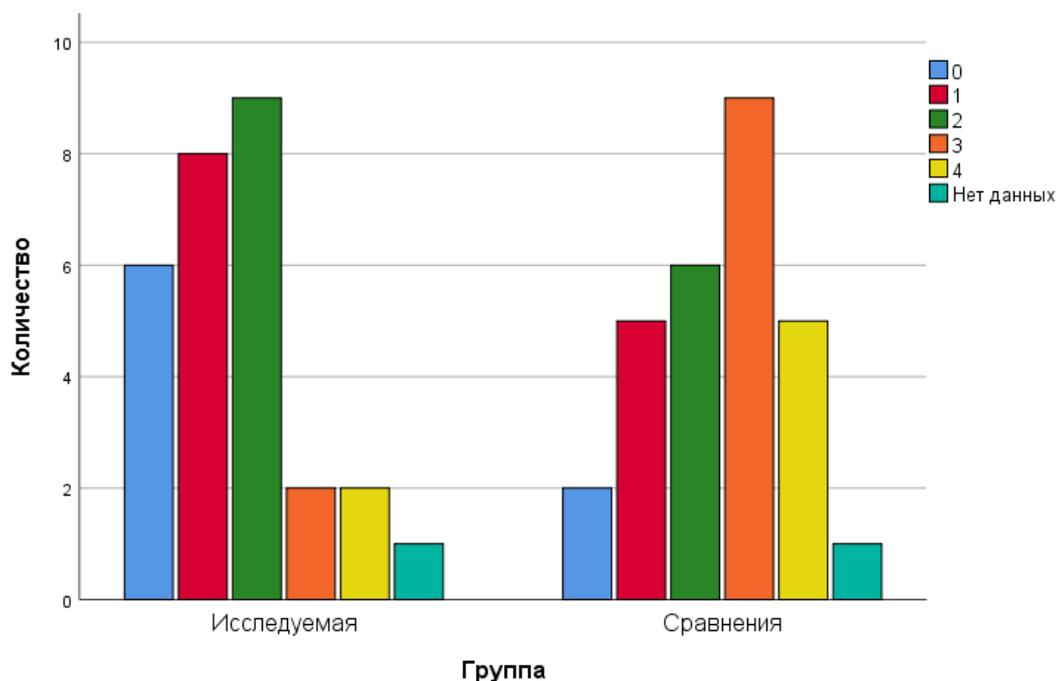


Рисунок 13 — Показатели лечебного патоморфоза

4.3.4 Послеоперационные осложнения

В таблице 12 представлены данные о хирургических осложнениях у пациентов в исследуемой и контрольной группах.

Таблица 12 — 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 ($p = 0,639$). Из них: в исследуемой группе у 1 пациента отмечены парез кишки и острая почечная недостаточность, что потребовало перевод пациента в условия отделения реанимации и интенсивной терапии. У второго пациента выявлен везико-промежностный свищ, пациенту выполнена двусторонняя нефростомия. В контрольной группе одному пациенту потребовалось выполнение реоперации по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости; у одного пациента сформировалась стриктура мочеточника, купированная стентированием и еще у одного пациента отмечена подкожная эвентрация, купированная консервативно. Анализе частоты осложнений между обеими группами не выявил достоверной статистической разницы ($p = 0,512$).

4.3.5 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. Разница не достигла статистической значимости ($p = 0,177$). 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 14 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 ($p = 0,381$).

Показатели пятилетней актуаральной общей выживаемости в исследуемой достигли 68,6%, в контрольной группе – 82,1%. Пятилетняя актуаральная

выживаемость без прогрессирования также достигла 65,1%, в контрольной группе – 78%.

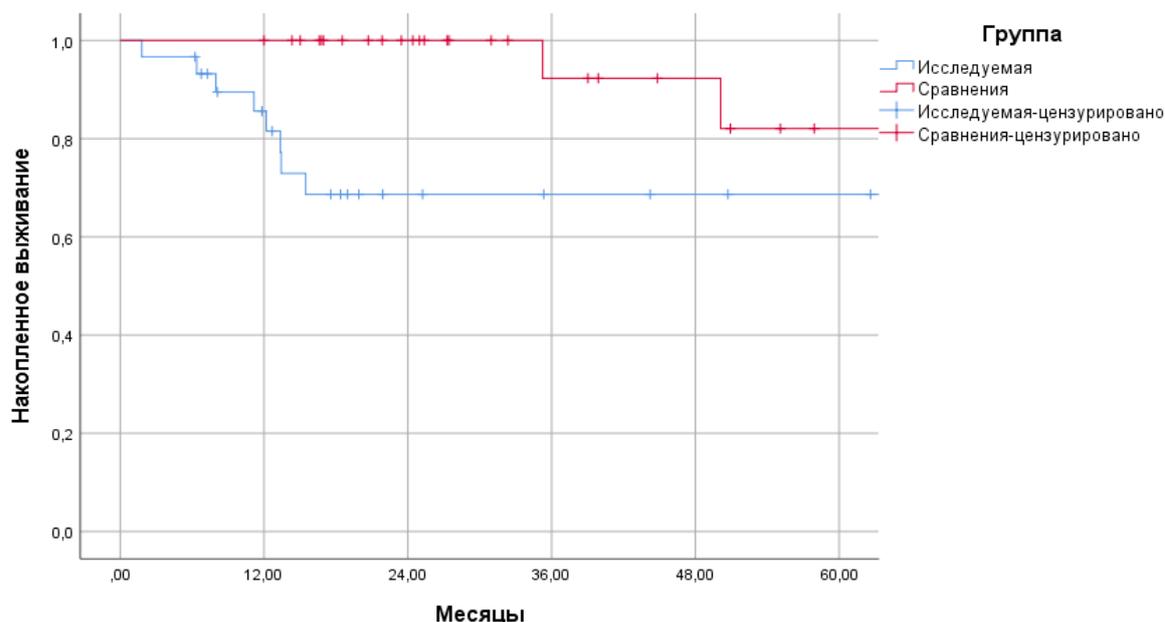


Рисунок 14 – Общая выживаемость

На рисунке 15 представлен график выживаемости без прогрессирования пациентов обеих групп исследования.

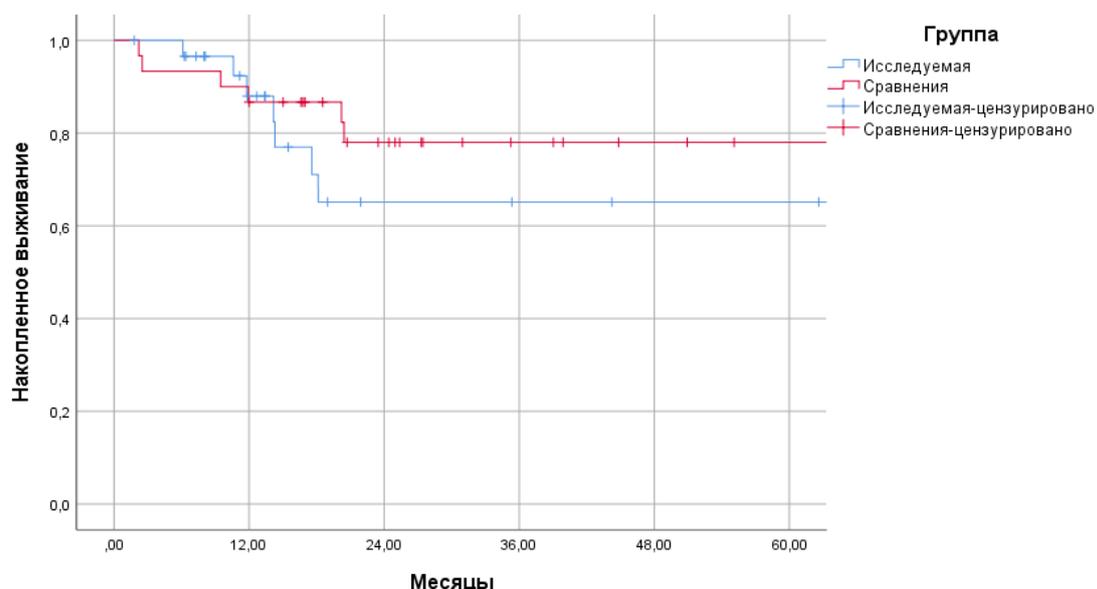


Рисунок 15 – Выживаемость без прогрессирования

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.

Показатели двухлетней общей выживаемости не различались в зависимости от пола пациентов: 80,8% среди всех пациентов мужского пола против 89,8% среди всех пациентов женского пола ($p = 0,751$), также не различалась двухлетняя выживаемость без прогрессирования: 76,1% среди всех пациентов мужского пола против 70,1% среди всех пациентов женского пола ($p = 0,433$).

Показатели двухлетней общей выживаемости не различались в зависимости от отдела кишки, где располагался дистальный полюс первичной опухоли: при локализации в нижнеампулярном отделе прямой кишки данный показатель достиг 82,1%, при локализации в среднеампулярном и верхнеампулярном отделах прямой кишки – 100%, при локализации в ректосигмоидном отделе – 66,7% ($p = 0,092$). Также не различались показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования: при локализации в нижнеампулярном отделе 2-летняя выживаемость без прогрессирования достигла 68,8%, при локализации в среднеампулярном отделе прямой кишки – 59,3%, при локализации в верхнеампулярном отделе и в ректосигмоидном – 100% ($p = 53,6\%$).

Показатели двухлетней общей выживаемости не различались в зависимости от степени дифференцировки опухоли: среди пациентов, у которых при морфологическом исследовании не указывалась степень дифференцировки опухоли, 2-летняя общая выживаемость достигала 69%, среди пациентов с низкодифференцированными опухолями – 100%, умереннодифференцированными – 90,9%, высокодифференцированными – 92,3% ($p = 0,289$). Среди пациентов, у которых при морфологическом исследовании не указывалась степень дифференцировки опухоли, 2-летняя выживаемость без прогрессирования достигала 76,7%, среди пациентов с низкодифференцированными опухолями – 100%, умереннодифференцированными – 67,6%, высокодифференцированными – 77,4% ($p = 0,678$).

Мы не выявили различий в показателях общей выживаемости в зависимости от длительности перерыва между окончанием ХЛТ и хирургическим лечением ($p = 0,48$), также данный показатель достоверно не влиял на показатели выживаемости без прогрессирования ($p = 0,36$).

Также статистической достоверности не достигли различия показателей общей выживаемости в зависимости от наличия и характера осложнений рака прямой кишки: тенденцию к наиболее продолжительной 2-летней общей выживаемости отмечена у группы пациентов без осложнений – 100%. Такой же высокий показатель (100%) отмечен у группы пациентов с перитуморальными опухолевыми абсцессами. У пациенток с наличием ректовагинальных свищей показатели 2-летней общей выживаемости достигли 80%, у пациентов с сочетанными (2 и более одновременно определяемых осложнений) – 56,4%, а у пациентов с наличием ректовезикальных свищей – 50% ($p = 0,189$). Аналогично не отмечено достоверной зависимости безрецидивной выживаемости от характера осложнений рака прямой кишки ($p = 0,275$).

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% ($p = 0,004$). Динамика показателей двухлетней общей выживаемости в зависимости от статуса ECOG до начала лечения представлена на рисунке 16.

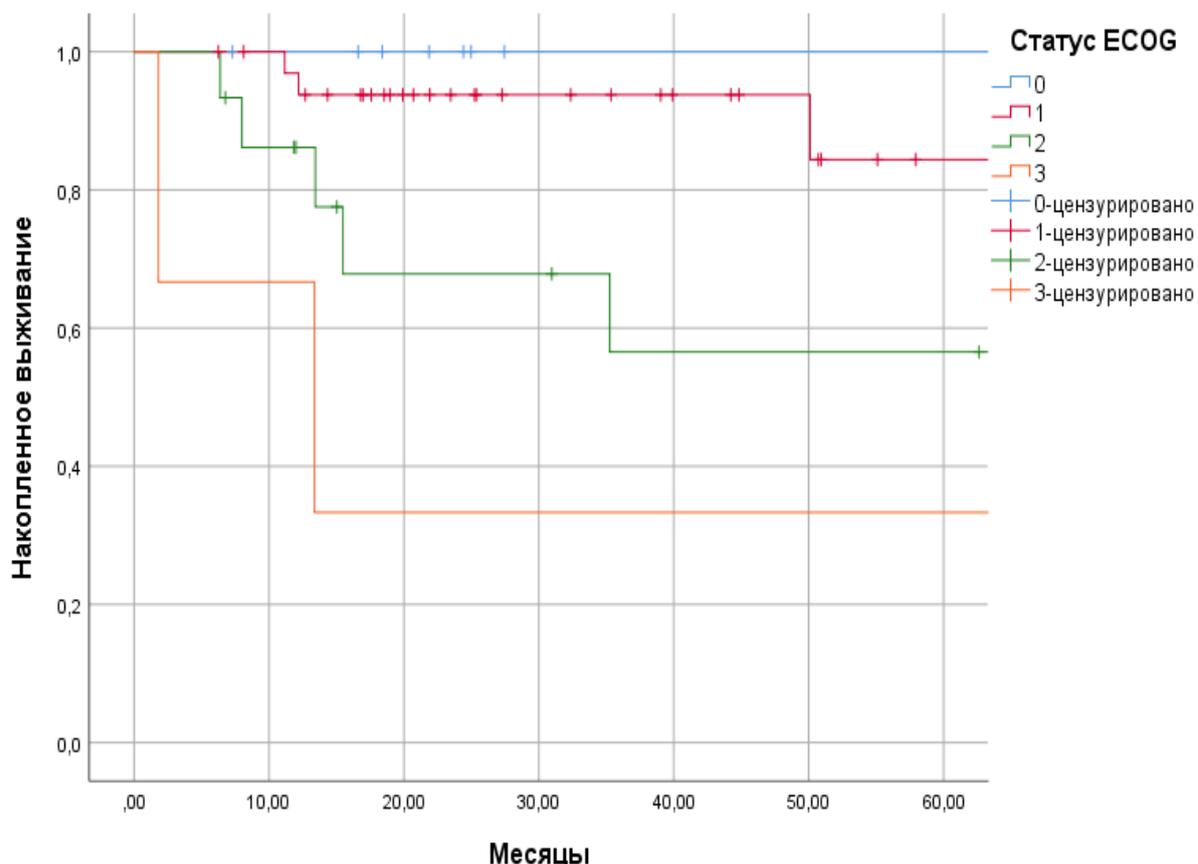


Рисунок 16 – Общая выживаемость в зависимости от статуса ECOG до начала лечения

Достоверных различий в показателях двухлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса ECOG до начала лечения не выявлено ($p = 0,298$).

Различия в показателях двухлетней общей выживаемости в зависимости от проведения неoadъювантного индукционного химиотерапевтического лечения достигли статистической значимости: у пациентов, которым неoadъювантная 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% ($p = 0,045$). Динамика показателей двухлетней общей выживаемости пациентов в зависимости от варианта проведения неoadъювантной индукционной химиотерапии представлена на рисунке 17. Однако различия в показателях двухлетней выживаемости без прогрессирования не было достигнуто: у пациентов, которым неoadъювантная

индукционная химиотерапия не проводилась, двухлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 72,3%, у пациентов, которым проводили ХТ в режиме CapOx – 79,5%, пациентам, которым проводили ХТ в режиме FOLFOX – 5% ($p = 0,144$).

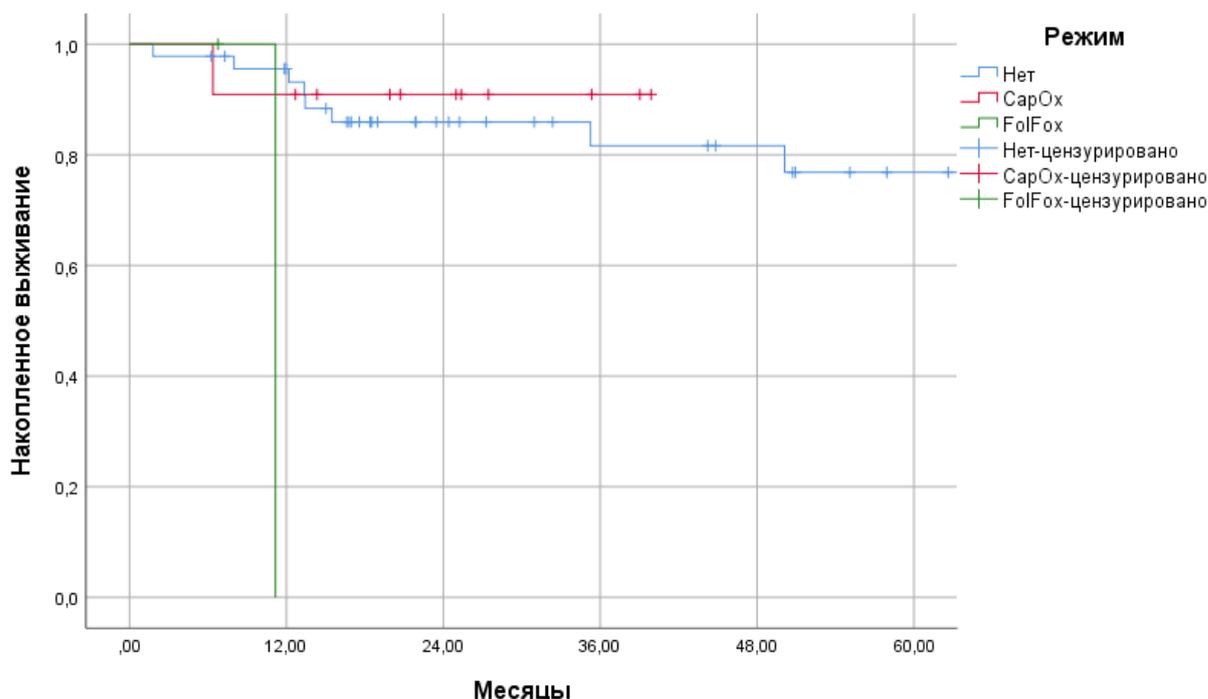


Рисунок 17 – 2-летняя общая выживаемость в зависимости от проведения неoadъювантной индукционной химиотерапии

Показатели двухлетней общей выживаемости не различались в зависимости от наличия перерывов в приеме капецитабина во время проведения курса химиолучевой терапии: у пациентов, которым не отменяли прием капецитабина, показатель двухлетней общей выживаемости достиг 85,5%, у пациентов, которым прием капецитабина был прерван во время курса лучевой терапии, двухлетняя общая выживаемость достигла 83,3% ($p = 0,949$). Не было также достигнуто статистической разницы в значениях двухлетней выживаемости без прогрессирования: у пациентов, которым не прерывался прием капецитабина в курсе лучевой терапии, показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования достиг 69,6%, в случае прерывания приема капецитабина – 100% ($p = 0,182$);

Показатели двухлетней общей выживаемости не различались в зависимости от наличия перерывов в курсе лучевой терапии: у пациентов, которым не прерывали курс лучевой терапии, показатель двухлетней общей выживаемости достиг 84,2%, у пациентов, которым курс лучевой терапии был прерван, двухлетняя общая выживаемость достигла 100% ($p = 0,383$). Не была также достигнута статистическая разница в значениях двухлетней выживаемости без прогрессирования: у пациентов, которым не прерывался курс лучевой терапии, показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования достиг 72,4%, в случае прерывания курса лучевой терапии – 75% ($p = 0,955$).

Различия в показателях двухлетней общей выживаемости в зависимости от проведения неоадьювантного консолидирующего химиотерапевтического лечения не достигли статистической значимости: у пациентов, которым консолидирующая неоадьювантная химиотерапия не проводилась, двухлетняя общая выживаемость составила 79,1%, у пациентов, которым проводили ХТ в режиме CapOx и в режиме FOLFOX – 100% ($p = 0,137$). С другой стороны выявлено, что статистически достоверно различались показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования: у пациентов, которым неоадьювантная 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% ($p = 0,03$). Динамика показателей двухлетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от проведения неоадьювантной консолидирующей химиотерапии представлен на рисунке 18.

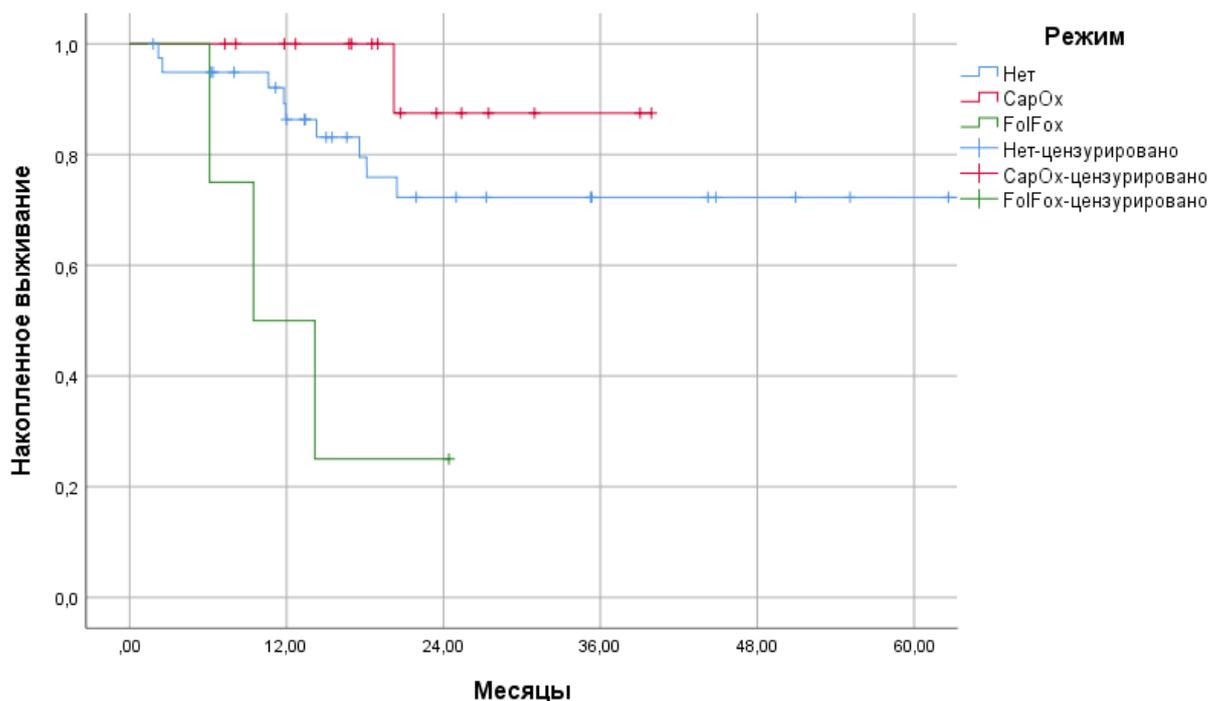


Рисунок 18 — Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в зависимости от проведения различных схем неoadьювантной консолидирующей химиотерапии

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% ($p = 0,011$). Динамика показателей двухлетней общей выживаемости в зависимости от клинического ответа на неoadьювантное лечение представлен на Рисунке 19.

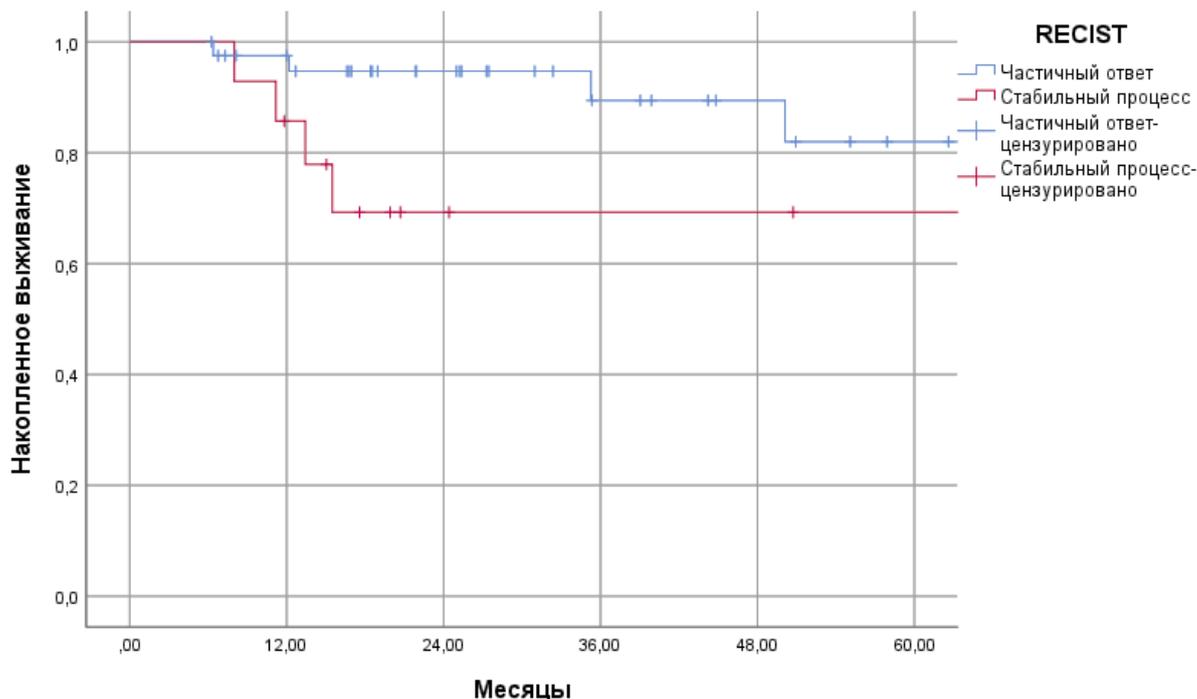


Рисунок 19 — двухлетняя общая выживаемость в зависимости от клинического ответа на лечение

В то же время анализ показателей двухлетней выживаемости без прогрессирования не установил достоверной разницы между пациентами в зависимости от клинического ответа на неoadъювантное лечение: показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с частичным ответом на лечение достигли 76,8%, у пациентов без выраженного клинического ответа на лечение – 55% ($p = 0,6$).

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 ($p = 0,02$). Показатели 2-летней выживаемости в зависимости от радикальности хирургического вмешательства представлены на рисунке 20.

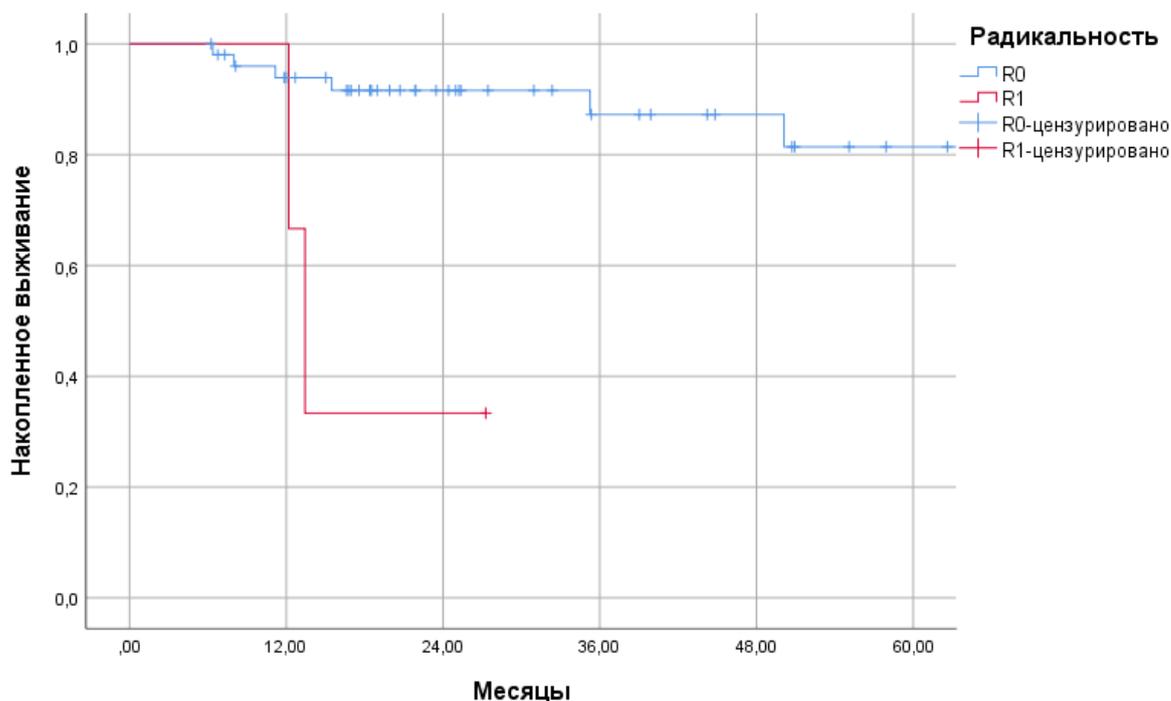


Рисунок 20 — Зависимость 2-летней общей выживаемости от радикальности хирургического вмешательства

Достоверной разницы в показателях двухлетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от радикальности хирургического вмешательства получено не было: у пациентов, которым были выполнены R0-резекции, двухлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 73,6%, против 66,7% у пациентов с R1-резекциями ($p = 0,518$).

Анализ показателей двухлетней общей выживаемости в зависимости от достижения полного морфологического ответа на лечение не выявил статистически достоверных различий: у пациентов с полным морфологическим ответом на лечение показатель двухлетней общей выживаемости достиг 100% против 86,3% у тех пациентов, в ходе лечения которых полный морфологический ответ на лечение не был получен ($p = 0,277$). Также статистической достоверности не достигла разница для показателя двухлетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от достижения полного морфологического ответа: у пациентов с полным морфологическим ответом на лечение показатели двухлетней

выживаемости без прогрессирования достигли 71,4% против 73,2% у пациентов без полного морфологического ответа на лечение ($p = 0,772$).

Также не отмечено достоверных различий в двухлетней общей выживаемости в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии: у пациентов, которым адъювантную химиотерапию не проводили, двухлетняя общая выживаемость достигла 86,9%, у пациентов, которым проводили адъювантную химиотерапию в режиме CapOx – 83,3%, при проведении адъювантной ХТ капецитабином в монорежиме – 66,7% ($p = 0,679$). Аналогично показателям двухлетней общей выживаемости, при анализе двухлетней выживаемости без прогрессирования не было достигнуто статистической достоверности: у пациентов, которым адъювантная химиотерапия не проводилась, двухлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 67,3%, у пациентов, которым проводили адъювантную химиотерапию в режиме CapOx, – 78,4%, при проведении адъювантной ХТ капецитабином в монорежиме – 100% ($p = 0,158$).

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% ($p = 0,05$). Данные, отображающие эти показатели, представлен на рисунке 21.

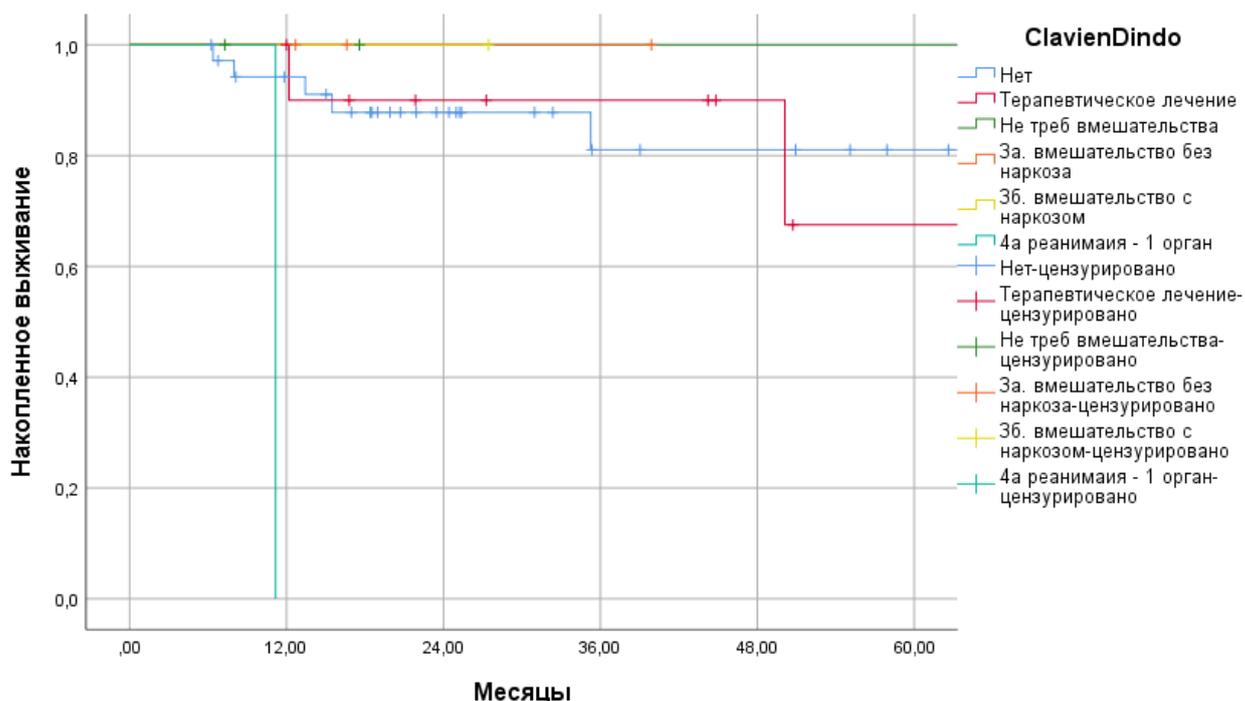


Рисунок 21 — 2-летняя общая выживаемость в зависимости от послеоперационных осложнений

В противоположность описанному выше, различий в показателях двухлетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от послеоперационных осложнений получено не было: у пациентов без хирургических осложнений данный показатель достиг 76,1%, при осложнениях, требующих консервативное лечение (1 по классификации Clavien-Dindo), – 60,6%, при осложнениях, не требующих вмешательства (2 по классификации Clavien-Dindo), – 66,7%, при осложнениях, требующий вмешательства без наркоза (3а по классификации Clavien-Dindo), – 100%, при осложнениях 4а степени – 0% ($p = 0,806\%$).

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% ($p = 0,031$).

Однако подобная тенденция не сохраняется при вычислении различий в показателях двухлетней выживаемости без прогрессирования: в группе пациентов, которым была сформирована колостома, данный показатель достиг 69,1%, в группе пациентов без формирования колостомы до начала неоадьювантного лечения – 75,2% ($p = 0,515$). На рисунке 22 продемонстрирована зависимость показателей общей выживаемости пациентов от наличия или отсутствия колостомы до начала лечения.

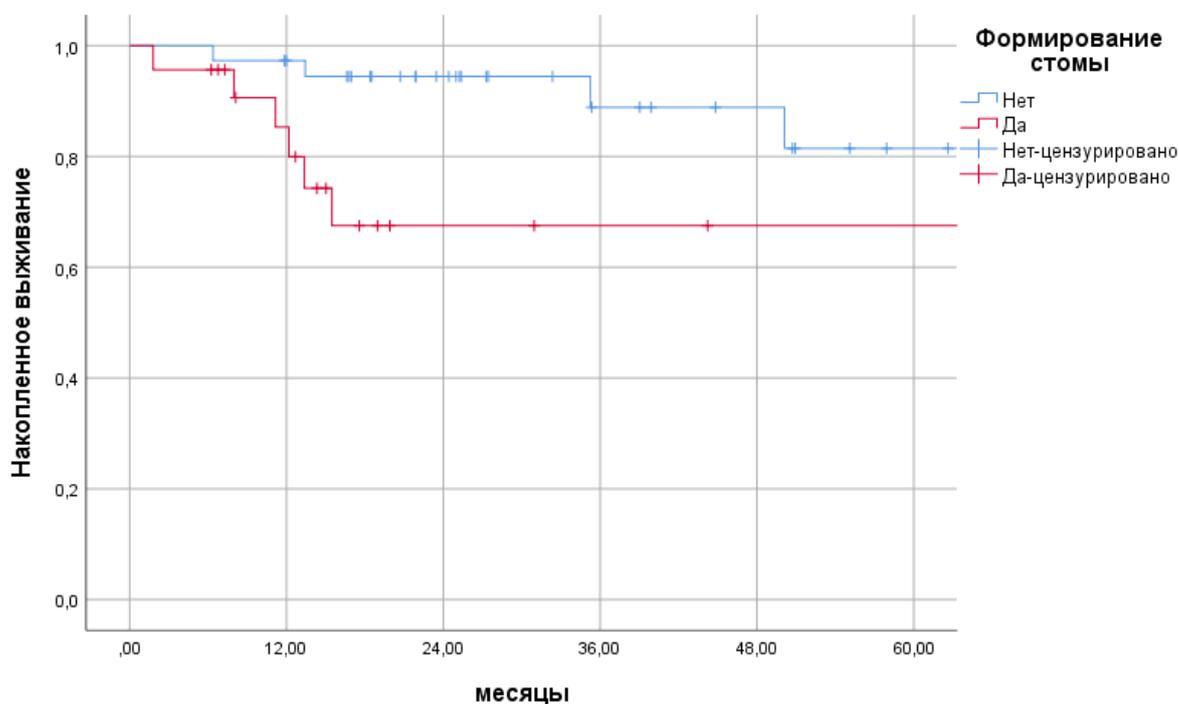


Рисунок 22 — 2-летняя общая выживаемость в зависимости от формирования колостомы

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 ($p = 0,019$). Аналогичного влияния антибактериальной терапии на показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования выявлено не было: среди пациентов, которым

антибактериальное лечение проводилось, двухлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 100%, в группе пациентов, которым антибактериальная терапия не проводилась, – 70,8% ($p = 0,263$). Динамика зависимости показателей двухлетней общей выживаемости от проведения антибактериальной терапии представлен на рисунке 23.

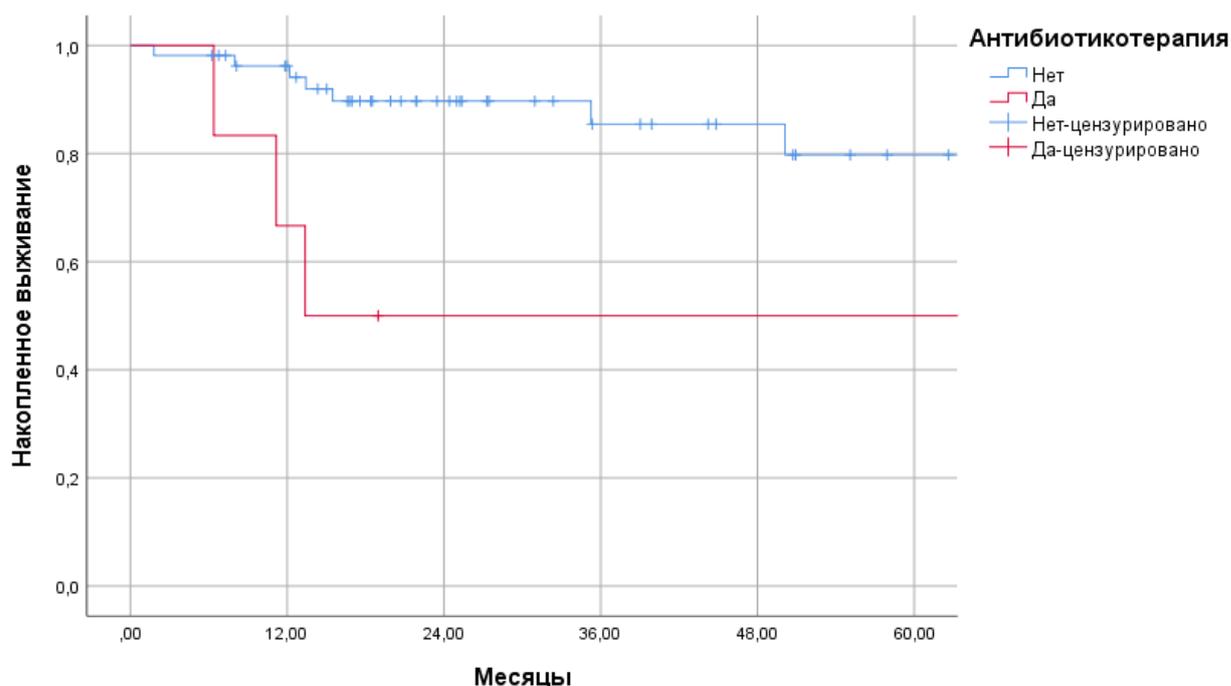


Рисунок 23 — 2-летняя общая выживаемость в зависимости от проведения антибактериальной терапии

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 13.

Таблица 13 — 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.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью работы является оценка результатов лечения пациентов с осложнённым течением местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки и оптимизация тактики лечения, разработка эффективного алгоритма терапии данной группы пациентов. Относительным препятствием в формулировке целей работы явилось отсутствие документированных или опубликованных прямых противопоказаний к проведению полноценного комплексного лечения осложнённых пациентов. Факт неоказания специализированной медицинской помощи в полном объеме вопреки клиническим рекомендациям косвенно можно подтвердить только лишь отсутствием данных в доступных источниках научной литературы и высказываниями в рамках научных дискуссий и прений во время тематических конгрессов и конференций. Приводя в структурированный вид доводы противников комплексного лечения, можно выделить несколько пунктов, к которым апеллируют сторонники хирургического лечения указанной группы пациентов на первом этапе и/или подхода хирургического лечения после неoadьювантной химиотерапии:

1. Изначально тяжелое состояние пациентов потенциально будет способствовать развитию тяжелых осложнений терапии, которые, в свою очередь, воспрепятствуют завершению курса химиолучевой терапии и сведут ее пользу к минимуму и/или станут причиной отсрочки хирургического лечения;
2. Основной фактор смертности больных колоректальным раком – декомпенсация систем и органов пациента на фоне прогрессирования в виде отдаленных метастазов (чаще – поражение печени с развитием печеночной недостаточности) [115]. Учитывая тот факт, что химиолучевая терапия не имеет системного воздействия, а профилактирует местные рецидивы, в условиях развития методологии и стандартизации хирургических вмешательств, ХЛТ можно пренебречь;

3. Проведение химиолучевой терапии в неоадьювантном режиме приведет к увеличению числа и/или усугублению послеоперационных осложнений за счет постлучевых изменений в тканях;
4. Химиолучевая терапия не влияет на общую выживаемость пациентов.

Как уже упоминалось выше, современные результаты лечения местнораспространённого рака прямой кишки зависят от правильно выбранной тактики лечения, и выполнение всех его этапов – залог успешной терапии. Учитывая факт, что хирургический этап лечения не оспаривается практически никогда, а роль неоадьювантной химиолучевой терапии постепенно перекладывается на неоадьювантную химиотерапию (что, очевидно, является грубой экстраполяцией принципов тотальной неоадьювантной химиотерапии [140]), задачей данной работы является, в том числе, оценка необходимости проведения химиолучевой терапии в неоадьювантном режиме. Понимая доводы противников выполнения ХЛТ и принимая их опасения, для стратегического решения вопроса о формировании адекватной тактики лечения осложнённых пациентов тактически необходимо доказать возможность и безопасность проведения химиолучевой терапии в неоадьювантном режиме. Соответственно, первичной конечной точкой проведенного исследования являлась токсичность химиолучевой терапии, первой задачей работы – оценка переносимости лечения.

Говоря о переносимости лечения, необходимо раскрыть составляющие этого понятия: оно складывается из уровня максимальной токсичности и частоты перерывов в курсах химиотерапии и, собственно, лучевой терапии. В проведенном исследовании отдельно оценивалась разница общего профиля максимально зарегистрированной токсичности между группами ($p = 0,336$), так и отдельно частота достижения тяжелых токсических явлений (3 и 4 степени по шкале СТСАЕ v5.0). В группе сравнения этот показатель достиг уровня 6,66%, в группе сравнения – 10% ($p = 0,64$). Необходимо отметить особенность исследования: в сравнении с опубликованными данными острой токсичности ХЛТ (достигающие от 15% до

40% [123]), в работе данный показатель регистрируется на более низком уровне. Данный феномен можно объяснить недорепортированностью токсичности.

Учитывая сложность формирования рандомизированного проспективного дизайна исследования, для наиболее достоверной оценки заданной первичной конечной точки был выбран дизайн «non-inferiority». Выполнение условий статистической гипотезы позволяет достоверно заявлять о том, что лечение осложнённых пациентов в сравнении с группой неосложнённых больных местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки не приводит к увеличению токсичности лечения – таким образом, одна из составляющих переносимости химиолучевой терапии в группе осложнённых пациентов не должна вызывать необоснованных сомнений.

Разница в частоте перерывов в курсах химиотерапии и лучевой терапии также не достигла статистической достоверности: в исследуемой группе перерыв в курсе приема капецитабина потребовались 1 пациенту (3,33%) и составил 7 дней, в контрольной группе временная отмена параллельной химиотерапии потребовалась пяти пациентам (16,6%), медиана длительности перерыва составила 6 дней ($p = 0,85$). В исследуемой группе временная отмена курса лучевого лечения потребовалась одному (3,33%) пациенту и составил 24 дня, в контрольной группе перерыв в курсе лучевой терапии потребовался 4 пациентам (13,33%), медиана продолжительности перерыва составила 11,5 дней ($p = 0,161$).

При проведении анализа влияния фактора изначального состояния пациентов (по шкале ECOG) на показатели общей выживаемости, было установлено, что данный показатель при однофакторном анализе достоверно влияет на продолжительность жизни пациентов (у пациентов со статусом 0 2-летняя общая выживаемость достигла 100%, со статусом 1 – 93,85, со статусом 2 – 67,8%, со статусом 3 – 33,3% ($p = 0,004$)). Несмотря на то, что при проведении многофакторного анализа, влияние состояния пациентов по шкале ECOG до начала лечения был нивелирован ($p = 0,154$), чтобы исключить разнородность группы по данному признаку, был проведен анализ разницы общего состояния пациентов по шкале ECOG, разница между группами также не достигла статистической

достоверности ($p = 0,068$). Хотелось бы уделить данному результату больше внимания. Показатель p превысил порог достоверности на 0,012. Анализируя абсолютные показатели состояния пациентов (количество пациентов 2 степени по шкале ECOG в исследуемой группе составило 10 (33,3%) против 5 (16,6%) в группе сравнения, 3 степени – 3 (10%) против 0), и общее количество пациентов (60) можно предположить, что при сохранении данных пропорций на более многочисленной выборке можно было достичь достоверной разницы. Следовательно, несмотря на исходно более тяжелое состояние пациентов исследуемой группы (в абсолютных значениях), несмотря на опасения по поводу высокой токсичности лечения и невозможности завершить курс химиолучевой терапии на фоне перитуморальных свищей и абсцессов, переносимость лечения в группе осложнённых пациентов достоверно не хуже, чем у пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки без осложнённого течения заболевания. Необходимо отметить, что уровень тяжелой токсичности на фоне лечения в группе пациентов с осложнённым течением заболевания (6,6%) отмечалась на уровне, сопоставимым с таковым в опубликованных исследованиях (5,2% – 15%) [104; 129].

С безопасностью проведения ХЛТ косвенно связаны и послеоперационные осложнения. Снижение скорости заживления и в целом эффективности лечения послеоперационных ран тканей с постлучевыми изменениями – общеизвестный факт [75], и предположение о возможном увеличении послеоперационных осложнений у пациентов после неoadьювантной химиолучевой терапии имеют под собой рациональную основу и опубликованные подтверждения [111; 113]. Однако в более поздних работах данный факт оспаривается: в публикации Sparreboom и соавт. выявлено, что неoadьювантная лучевая терапия является фактором риска несостоятельности толстокишечного анастомоза только в случае выполнения хирургического вмешательства не позднее 4 дней после завершения ЛТ (в исследовании анализировался только «короткий» курс ЛТ до РОД 25 Гр) [124], в метаанализе Ну и соавт. влияние лучевой терапии на частоту несостоятельности анастомозов не подтверждено вне зависимости ни от режима фракционирования,

ни от продолжительности периода перед хирургическим этапом лечения [73]. Аналогичные данные демонстрирует настоящее исследование: разницы ни в общей статистике осложнений по шкале Clavien-Dindo ($p = 0,512$), ни в частоте тяжелых (3 степени и выше) осложнений отмечено не было (0,639).

Определять характер влияния химиолучевой терапии на общую выживаемость пациентов на основании проведенного анализа невозможно по причине малой выборки пациентов и недостаточного периода наблюдения. Однако доступные научные публикации и результаты данного исследования позволяют обоснованно предполагать, что неoadъювантная ХЛТ имеет неоспоримое влияние на отдаленные результаты лечения.

Благодаря научно-техническому прогрессу и его влиянию на высокотехнологические методы лечения больных раком прямой кишки, появляется возможность все чаще рассчитывать не только на улучшение результатов локального контроля, но и на такие явления, как полный морфологический ответ на лечение. В свою очередь, полный морфологический ответ на лечение является независимым прогностическим фактором не только локального контроля, но и развития отдаленных метастазов, что было доказано в метааналитических работах [89; 142]. По данным проведенного исследования, частота достижения полных морфологических ответов не достигла статистической достоверности: в контрольной группе полный патоморфоз отмечался в пяти случаях (17,8%) против 2 (7,14%) в исследуемой группе ($p = 0,225$). Соответственно, можно утверждать, что полный морфологический ответ на лечение в группе осложнённых пациентов можно ожидать с сопоставимой частотой. Тенденцию к более низким показателям можно объяснить исходно большим объёмом опухолевого поражения в исследуемой группе. Таким образом, проведение неoadъювантной химиолучевой терапии позволяет рассчитывать на увеличение показателей общей выживаемости осложнённых пациентов. Разумеется, полный морфологический ответ на лечение достигается даже не в трети случаях лечения пациентов и колеблется в пределах от 2% (при местнораспространённых опухолях T4) до 27% (при T1 опухолях) [55; 134]. Однако не только полный патоморфоз является косвенным фактором

улучшения отдаленных результатов лечения осложнённых пациентов. Как уже было упомянуто выше, достижение исключительно R0 резекции способно предоставить возможность рассчитывать на 5-летнюю общую выживаемость [53]. В свою очередь, в случае лечения местнораспространённых опухолей прямой кишки, так называемый downstaging (снижение стадии опухоли по классификации TNM), достигаемый в результате проведения неoadъювантной химиолучевой терапии, позволяет чаще добиваться R0 резекций [82; 116]. Сравнивая частоту достижения R0 резекций в проведенном исследовании статистической разницы между группами осложнённого местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки и неосложнённого рака получено не было: частота радикальных резекций в исследуемой группе достигла 89,2% против 96,4% в группе сравнения ($p = 0,53$). Более того, в исследовании был проведен анализ влияния различных факторов на отдаленные результаты лечения (анализировались все пациенты, независимо от наличия осложнений), среди которых достоверное влияние на общую выживаемость оказывала частота выполнения R0 резекций: показатель двухлетней общей выживаемости в группе пациентов, которым удалось выполнить радикальные резекции достиг 91,6% против 33,3% у пациентов с нерадикальными операциями ($p = 0,02$). При проведении многофакторного анализа выполнение радикального вмешательства явилось единственным достоверным прогностическим фактором, влияющим на показатель общей выживаемости: (OR 10,525, ДИ 1,423 – 77,828, $p = 0,021$), что совпадает с актуальными данными опубликованных научных работ. Учитывая отсутствие разницы по частоте выполнения хирургических вмешательств в объеме R0 между группами и выявление прямого влияния радикальности резекции на общую выживаемость пациентов, можно заключить, что проведение химиолучевой терапии позволяет рассчитывать, что в группе пациентов с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки показатели выживаемости достигают аналогичных значений, что и в группе неосложнённых пациентов. Нельзя опускать тот факт, что в группе осложнённых пациентов была отмечена тенденция к более низкой выживаемости, несмотря на отсутствие достоверной значимости. Подобное

наблюдение логично и объяснимо: пациентам в исследуемой группе свойственно более тяжелое общее состояние при поступлении, а опухоли, выявляемые у них, имеют более распространенный характер. Современная классификация опухолей не имеет широкого спектра градаций распространенности рака прямой кишки: символ T4 опухоли могут быть классифицированы либо как T4a (врастание в серозную оболочку), либо как T4b (врастание в прилежащие органы). В рубрике T4b отсутствует более детальная характеристика опухолей, которые, в свою очередь, могут распространяться на более, чем 1 орган или образовывать соустья с прилежащими структурами, врастать в мышцы и кости скелета.

Тем не менее, последовательно проанализировав безопасность проведения химиолучевой терапии и ее эффект на лечение осложнённых перитуморальными абсцессами и свищами местнораспространённых опухолей прямой кишки, доказана необходимость применения данного метода лечения в неoadьювантном режиме в рамках комплексного лечения.

Задачей данной работы являлась разработка оптимального алгоритма проведения комплексного лечения пациентов с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки. С этой целью проведен анализ влияния каждого из этапов лечения на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Как уже было упомянуто выше, фактором, достоверно влияющим на показатель общей выживаемости, выявлена радикальность хирургического вмешательства. Единственным фактором, достоверно влияющим на выживаемость без прогрессирования, выявлено проведение неoadьювантной консолидирующей терапии. На данный момент продолжается изучение эффективности проведения так называемой «сэндвич-терапии». По предварительным данным подобный подход позволяет увеличить частоту полных клинических ответов на лечение, что, как было упомянуто выше, положительно влияет на отдаленные результаты лечения. Так, в 2019 году были опубликованы предварительные результаты исследования Liang и соавт., по данным которых частота полных или «практически полных» ответов на лечение в группе пациентов с консолидирующей химиотерапией достигла 32,8% против

16,25% в группе пациентов без консолидирующей химиотерапии ($p = 0,015$) [86]. Похожую задачу изучения эффекта консолидирующей неоадьювантной терапии ставит перед собой исследование KONCLUDE, результаты которого пока не были опубликованы [77].

При сравнении показателей общей и безрецидивной выживаемости, равно как и частоты местных рецидивов, достоверных различий между группами пациентов получено не было. Однако абсолютные значения данных показателей могут указать, что при увеличении количества пациентов в группах возможно было бы демонстрировать достоверную разницу в пользу группы неосложнённых пациентов. Местные рецидивы возникли у 14,3% пациентов в группе исследования и у 3,6% пациентов в контрольной (не считая пациента, у которого зарегистрировано и дистальное, и локальное прогрессирование). Данная закономерность, к сожалению, вполне объективна. Эффект химиолучевой терапии ограничивается при плохом кровообращении опухоли и гипоксии, свойственной большим опухолевым процессам

Помимо специализированных онкологических видов медицинской помощи, лечение осложнённых перитуморальными абсцессами и свищами опухолей прямой кишки также складывается из адекватного симптоматического и сопроводительного лечения. Такие характеристики, как объем опухоли, степень стеноза просвета кишки, общая воспалительная реакция накладывают необходимость соответствующей терапии и поддержки пациентов с целью возможности проведения полноценного курса комплексного лечения. Перерыв в курсе лучевой терапии – нежелательное явление, способное привести к ухудшению результатов лечения [52]. По этой причине необходимо создать условия непрерывного проведения всех этапов лечения пациентов. Основным риском пациентов с перитуморальными абсцессами и свищами являются толстокишечная непроходимость (учитывая размеры опухоли на момент формирования острых гнойных осложнений) и усугубление перитуморальных осложнений. Учитывая вышесказанное, для достижения непрерывного неоадьювантного лечения

необходимо проводить соответствующие мероприятия, профилактирующие развитие нежелательных осложнений.

Единственный оптимальный способ предотвратить развитие толстокишечной непроходимости и одновременно снизить риск усугубления перитуморальных гнойных осложнений, таких как свищи и абсцессы, является формирование колостомы. Большинству (63,3%) пациентов исследуемой группы толстокишечные стомы были сформированы еще до обращения в указанные специализированные центры. Был проведен анализ влияния формирования стомы на токсичность лечения, однако статистическая разница в степени максимальной токсичности лечения в зависимости от формирования колостомы не была выявлена ($p = 0,556$). Вероятно, это обусловлено тем, что у пациентов, которым стомы не были сформированы до ХЛТ, были более умеренные проявления осложнений опухолевого процесса. Вопрос необходимости формирования стомы до начала лечения находил отображение в научных публикациях [105], в частности поднималась проблема увеличения периода ожидания между постановкой диагноза и началом лечения [35]. Однако, несмотря на то, что у пациентов после формирования колостомы неoadьювантное лечение по объективным причинам начиналось позже, чем у пациентов без формирования колостомы, данных за ухудшение отдаленных показателей лечения выявлено не было ни в проведенном исследовании при многофакторном анализе (ОР 3,572, ДИ 0,696 – 18,336, $p = 0,127$), ни по данным доступных публикаций [35].

Учитывая высокий риск развития системной воспалительной реакции вплоть до сепсиса на фоне гнойных осложнений [117] опухолей прямой кишки, некоторым пациентам (10%) проводилась антибактериальная терапия на фоне химиолучевой терапии. Антибактериальная терапия проводилась с момента поступления пациента в специализированный центр препаратами широкого спектра действия после взятия бактериологического мазка (при возможности проведения данного анализа) и последующим подбором и заменой терапии на основании результатов антибиотикограммы. При однофакторном анализе проведение антибактериальной терапии явилось достоверным негативным фактором, влияющим на показатель

общей выживаемости, однако при многофакторном анализе данное влияние не подтвердилось (ОР 2,172, ДИ 0,191 – 24,663, $p = 0,532$).

Таким образом, несмотря на периодически высказываемые опасения, проведение полного комплекса неoadьювантного лечения на фоне соответствующей поддерживающей терапии не ухудшает ни отдаленные, ни непосредственные результаты лечения пациентов осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки в сравнении с лечением пациентов с аналогичными неосложнёнными опухолями.

ГЛАВА 5. РАЦИОНАЛЬНАЯ ТАКТИКА КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЁННЫМ ТЕЧЕНИЕМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

На основании ретроспективного анализа выработаны алгоритмы рациональной тактики лечения больных осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки. Для удобства восприятия и использования, данная глава разделена на рубрики в зависимости от осложнения основного заболевания.

5.1 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого перитуморальным абсцессом

1. Выполнение полного комплекса диагностических исследований: осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование; ректоскопию; колоноскопию; МРТ органов малого таза; КТ органов грудной клетки; КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, выполнение анализа на онкомаркер РЭА; клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ кров, коагулограмма; оценка сопутствующих патологий в рамках консультации терапевта;

2. Формирование двустольной колостомы, при технической возможности - дренирование полости абсцесса с оставлением дренажных трубок, взятие материала из полости абсцесса для бактериологического исследования;

3. При лихорадке – антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия после консультации клинического фармаколога (после завершения бактериологического исследования и антибиотикограммы – в соответствии с чувствительностью флоры), санация полости абсцесса через дренажные трубки;

4. При снижении температуры тела ниже фебрильной или начале антибактериальной терапии и дренировании доступных для санации полостей абсцесса – топометрия и проведение курса дистанционной химиолучевой терапии РОД 1,8-2 Гр до СОД 50 (50,4)-54 Гр в комбинации с приемом капецитабина 1650

мг/м²/сутки per os (или 5-фторурацила по рекомендациям химиотерапевта в случае противопоказаний к применению капецитабина) при контроле общего и биохимического анализов крови не реже, чем 1 раз в неделю. В случае невозможности начать химиолучевую терапию в течение 3 недель от момента постановки диагноза целесообразно рассмотреть проведение 2 курсов неоадьювантной индукционной химиотерапии в режиме CapOx и выполнения топометрии после проведения 1 курса ХТ;

5. В случае повторной фебрильной лихорадки – возобновление курса антибактериальной терапии на основании данных антибиотикограммы;

6. После завершения проведения курса ХЛТ – обсуждение на совместном онкологическом консилиуме возможности и целесообразности проведения консолидирующей неоадьювантной химиотерапии в режиме CapOx или FOLFOX;

7. Проведение МРТ органов малого таза через 10-14 недель с целью оценки эффективности неоадьювантного лечения и формирования плана хирургического лечения, подготовка к хирургическому лечению (повторные исследования в объеме КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или УЗИ органов брюшной полости, выполнение анализов на онкомаркер РЭА; выполнение общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа крови, коагулограммы, оценка операционного риска рамках консультации терапевта и анестезиолога;

8. После хирургического лечения и получения данных гистологического исследования удаленного препарата – проведение онкологического консилиума для определения необходимости проведения адьювантной химиотерапии до суммарной продолжительности адьювантного лечения в 6 месяцев.

9. Динамическое наблюдение за пациентом согласно клиническим рекомендациям.

5.2 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого наружным кишечным свищом

1. Выполнение полного комплекса диагностических исследований: осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование; ректоскопию; колоноскопию; МРТ органов малого таза; КТ органов грудной клетки; КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, выполнение анализа на онкомаркер РЭА; клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ кров, коагулограмма; оценка сопутствующих патологий в рамках консультации терапевта;

2. Формирование двуствольной колостомы, взятие отделяемого из свища (свищей) на бактериологическое исследование;

3. При лихорадке – антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия после консультации клинического фармаколога (после завершения бактериологического исследования и антибиотикограммы – в соответствии с чувствительностью флоры), выполнение КТ органов малого таза для исключения появления абсцесса, в случае абсцедирования – при технической возможности - дренирование полости абсцесса с оставлением дренажных трубок, санация полости абсцесса через дренажные трубки;

4. При снижении температуры тела ниже фебрильной или начале антибактериальной терапии – топометрия и проведение курса дистанционной химиолучевой терапии РОД 1,8-2 Гр до СОД 50 (50,4)-54 Гр в комбинации с приемом капецитабина 1650 мг/м²/сутки per os (или 5-фторурацила по рекомендациям химиотерапевта в случае противопоказаний к применению капецитабина) при контроле общего и биохимического анализов крови не реже, чем 1 раз в неделю. В случае невозможности начать химиолучевую терапию в течение 3 недель от момента постановки диагноза целесообразно рассмотреть проведение 2 курсов неoadьювантной индукционной химиотерапии в режиме CapOx и выполнения топометрии после проведения 1 курса ХТ;

5. В случае повторной фебрильной лихорадки – возобновление курса антибактериальной терапии на основании данных антибиотикограммы,

выполнение КТ органов малого таза для исключения появления абсцесса, в случае абсцедирования – при технической возможности - дренирование полости абсцесса с оставлением дренажных трубок, санация полости абсцесса через дренажные трубки;

6. После завершения проведения курса ХЛТ – обсуждение на совместном онкологическом консилиуме возможности и целесообразности проведения консолидирующей неоадьювантной химиотерапии в режиме CapOx или FOLFOX;

7. Проведение МРТ органов малого таза через 10-14 недель с целью оценки эффективности неоадьювантного лечения и формирования плана хирургического лечения, подготовка к хирургическому лечению (повторные исследования в объеме КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или УЗИ органов брюшной полости, выполнение анализов на онкомаркер РЭА; выполнение общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа крови, коагулограммы, оценка операционного риска рамках консультации терапевта и анестезиолога;

8. После хирургического лечения и получения данных гистологического исследования удаленного препарата – проведение онкологического консилиума для определения необходимости проведения адьювантной химиотерапии до суммарной продолжительности адьювантного лечения в 6 месяцев.

9. Динамическое наблюдение за пациентом согласно клиническим рекомендациям.

5.3 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого ректовагинальным свищом

1. Выполнение полного комплекса диагностических исследований: осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование; ректоскопию; колоноскопию; МРТ органов малого таза; КТ органов грудной клетки; КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, выполнение анализа на онкомаркер РЭА; клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмма; оценка сопутствующих патологий в рамках консультации терапевта;

2. Формирование двуствольной колостомы;
3. При лихорадке – антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия после консультации фармаколога;
4. При снижении температуры тела ниже фебрильной или начале антибактериальной терапии или, в случае отсутствия лихорадки, после колостомии – топометрия и проведение курса дистанционной химиолучевой терапии РОД 1,8-2 Гр до СОД 50 (50,4)-54 Гр в комбинации с приемом капецитабина 1650 мг/м²/сутки per os (или 5-фторурацила по рекомендациям химиотерапевта в случае противопоказаний к применению капецитабина) при контроле общего и биохимического анализов крови не реже, чем 1 раз в неделю. В случае невозможности начать химиолучевую терапию в течение 3 недель от момента постановки диагноза целесообразно рассмотреть проведение 2 курсов неоадьювантной индукционной химиотерапии в режиме CapOx и выполнения топометрии после проведения 1 курса ХТ;
5. В случае повторной фебрильной лихорадки – возобновление курса антибактериальной терапии;
6. После завершения проведения курса ХЛТ – обсуждение на совместном онкологическом консилиуме возможности и целесообразности проведения консолидирующей неоадьювантной химиотерапии в режиме CapOx или FOLFOX;
7. Проведение МРТ органов малого таза через 10-14 недель с целью оценки эффективности неоадьювантного лечения и формирования плана хирургического лечения, подготовка к хирургическому лечению (повторные исследования в объеме КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или УЗИ органов брюшной полости, выполнение анализов на онкомаркер РЭА; выполнение общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа крови, коагулограммы, оценка операционного риска рамках консультации терапевта и анестезиолога;
8. После хирургического лечения и получения данных гистологического исследования удаленного препарата – проведение онкологического консилиума

для определения необходимости проведения адъювантной химиотерапии до суммарной продолжительности адъювантного лечения в 6 месяцев;

9. Динамическое наблюдение за пациентом согласно клиническим рекомендациям.

5.4 Тактика лечения местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки, осложнённого ректовезикальным свищом

1. Выполнение полного комплекса диагностических исследований: осмотр, включающий пальцевое ректальное исследование; ректоскопию; колоноскопию; МРТ органов малого таза; КТ органов грудной клетки; КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, выполнение анализа на онкомаркер РЭА; клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ кров, коагулограмма; оценка сопутствующих патологий в рамках консультации терапевта;

2. Формирование двустольной колостомы, взятие мочи на бактериальное исследование;

3. При лихорадке – антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия после консультации фармаколога;

4. При снижении температуры тела ниже фебрильной или начале антибактериальной терапии или, в случае отсутствия лихорадки, после колостомии – топометрия и проведение курса дистанционной химиолучевой терапии РОД 1,8-2 Гр до СОД 50 (50,4)-54 Гр в комбинации с приемом капецитабина 1650 мг/м²/сутки per os (или 5-фторурацила по рекомендациям химиотерапевта в случае противопоказаний к применению капецитабина) при контроле общего и биохимического анализов крови не реже, чем 1 раз в неделю. В случае невозможности начать химиолучевую терапию в течение 3 недель от момента постановки диагноза целесообразно рассмотреть проведение 2 курсов неoadъювантной индукционной химиотерапии в режиме CapOx и выполнения топометрии после проведения 1 курса ХТ;

5. В случае повторной фебрильной лихорадки – возобновление курса антибактериальной терапии на основании данных антибиотикограммы, консультация уролога о возможности двусторонней нефростомии;

6. После завершения проведения курса ХЛТ – обсуждение на совместном онкологическом консилиуме возможности и целесообразности проведения консолидирующей неоадьювантной химиотерапии в режиме CapOx или FOLFOX;

7. Проведение МРТ органов малого таза через 10-14 недель с целью оценки эффективности неоадьювантного лечения и формирования плана хирургического лечения, подготовка к хирургическому лечению (повторные исследования в объеме КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или УЗИ органов брюшной полости, выполнение анализов на онкомаркер РЭА; выполнение общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа крови, коагулограммы, оценка операционного риска рамках консультации терапевта и анестезиолога;

8. После хирургического лечения и получения данных гистологического исследования удаленного препарата – проведение онкологического консилиума для определения необходимости проведения адьювантной химиотерапии до суммарной продолжительности адьювантного лечения в 6 месяцев;

9. Динамическое наблюдение за пациентом согласно клиническим рекомендациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на относительно немногочисленное количество пациентов в исследовании ($n=60$), были сформированы «non-inferiority» статистическая гипотеза и исследование «случай-контроль», по результатам которого удалось получить статистически достоверные данные, указывающие на необходимость проведения комплексного лечения у пациентов с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки. Учитывая отсутствие опубликованных аналогичных работ в отечественной и зарубежной научной литературе, актуальность рассматриваемой проблематики не подвергается сомнению.

На основании накопленного ранее опыта был сформирован рациональный алгоритм симптоматической терапии, позволяющий проводить комплексное лечение в группе пациентов с тяжёлыми осложнениями основного заболевания. Данный подход был практически апробирован на проспективной группе пациентов. Результаты исследования демонстрируют безопасность проведения полного комплекса неoadьювантного лечения у пациентов с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки при соблюдении алгоритма рациональной тактики комплексного и комбинированного лечения.

Проведенный анализ подтверждает, что при условии проведения предоперационной химиолучевой терапии показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования идентичны у больных раком прямой кишки с осложнённым и неосложнённым течением опухолевого процесса, а риск развития осложнений предоперационного лечения также не повышается при условии качественной сопроводительной терапии.

Данная работа потенциально позволит получать полный комплекс противоопухолевой терапии пациентам с осложнённым местнораспространённым и рецидивным раком прямой кишки, что должно улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости указанной группы больных.

ВЫВОДЫ

1) Неoadьювантная 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 неoadьювантную 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 терапии при риске развития септических осложнений, формированием стомы при риске развития толстокишечной непроходимости и невозможности локального контроля перитуморальных гнойных осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ (в алфавитном порядке)

5ФУ	5-фторурацил
БАР	брюшно-анальная резекция прямой кишки
БПЭ	брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
ДИ	доверительный интервал
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОВ	общая выживаемость
ОР	отношение рисков
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарная очаговая доза
ТНТ	тотальная неоадьювантная терапия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХЛТ	химиолучевая терапия
ЦГР	циркулярная граница резекции
ЧБР	чрезбрюшная резекция прямой кишки
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхокардиография
AUC	area under curve – площадь под кривой
CapOx	режим химиотерапии, сочетающий введение препарата оксалиплатин с последующим приемом препарата капецитабин
cCR	clinical complete response – полный клинический ответ
CTV	клинический объем мишени
FLOX	режим химиотерапии, сочетающий введение препаратов оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин
FOLFIRI	режим химиотерапии, сочетающий введение препаратов иринотекан, 5-фторурацил и лейковорин

FOLFOX	режим химиотерапии, сочетающий введение препаратов оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин
GTV	макроскопический объем опухоли
H0	нулевая гипотеза
IMRT	лучевая терапия с модуляцией интенсивности
pCR	pathologic complete response – полный морфологический ответ
PTV	планируемый объем мишени
R0	радикальная резекция
RECIST, RECIST 1.1	response evaluation criteria in solid tumors - критерии оценки ответа опухолей на лечение
S1	комбинированный антиметаболический препарат (тегафур + гимерацил + отерацил)
TME	total mesorectal excision – тотальная мезоректумэктомия
TRG	tumor regression rate – степень регрессии опухоли
TVRR	tumor volume reduction rate – степень уменьшения объема опухоли
VRAM- лоскут	кожно-мышечный лоскут на основе прямой мышцы живота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / Аксель Е.М. // Сибирский онкологический журнал. - 2017 - Т. 16 №3. - С. 5-11.
2. Алияров, Ю. Прогностические факторы ответа опухоли на неoadьювантную радиохимиотерапию при раке прямой кишки / Ю. Алияров, А. Керимов, Н. Аскеров [и др.] // Евразийский онкологический журнал. - 2016 - № 1. - С. 72-78.
3. Ананьев, В.С. Клинические рекомендации Рак прямой кишки [Электронный ресурс]. – Доступно: <http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines—adults%2%A0-%20projects2018/rak—pryamoy—kishki—pr2018.pdf>.
4. Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Болотина Е.В. [и др.] Клинические рекомендации "Рак прямой кишки" / 2020.
5. Балясникова, С.С. Современная тактика лучевой диагностики в оценке местной распространенности рака прямой кишки и его рецидивов [Текст]: автореф. дис. на соискание учен. степ. канд. мед. наук (14.01. 12) / Балясникова Светлана Сергеевна; Акад. – Москва, 2014.
6. Башанкаев, Б. МРТ и рак прямой кишки: современный подход (комментарий к статье F. Taylor и соавт. Методология МР-томографии в определении стадии рака прямой кишки) / Б. Башанкаев, С. Морозов, П. Царьков [и др.] // Медицинская визуализация. - 2009 - № 2. - С. 114-116.
7. Березовская, Т. П. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии при раке прямой кишки / Т. П. Березовская, А. Невольских, Б. Бердов [и др.] // Колопроктология. - 2014 - № S1. - С. 14-21.
8. Борота, А. Комбинированные оперативные вмешательства при раке прямой кишки / А. Борота, А. Кухто, А. Борота [и др.] // Новообразование. - 2018 - Т. 10. - № 2. - С. 58-62.
9. Власов, О. Хирургическая тактика при раке прямой кишки / О. Власов // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. - 2017 - № 4. - С. 73-76.

10. Волкова, С. Н. Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки: роль лучевых методов исследования в оценке распространенности и стадировании / С.Н. Волкова, Г.А. Сташук, М.В. Вишнякова [и др.] // ХИРУРГ. - 2018 - Т. 3-4. - С. 3-17.

11. Гордеев, С. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки / С. Гордеев, В. Иванов, А. Расулов [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2016 - Т. 61. - № 6. - С. 57-63.

12. Гордеев, С. Местнораспространенный рак прямой кишки: определение, классификация, современные схемы лечения / С. Гордеев, А. Расулов, Ю. Барсуков [и др.] // Колопроктология. - 2014 - № S3. - С. 58-58а.

13. Гордеев, С.С., Иванов В. Реестр Осложненного местнораспространенного рака прямой кишки [Электронный ресурс]. - Российской общество специалистов по колоректальному раку. – Доступно: <http://db.oncoproct.ru/db.aspx#/db/4>.

14. Гусарева, М. Неoadъювантная лучевая терапия рака прямой кишки / М. Гусарева, Л. Розенко, Е. Непомнящая [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2017 - № 2. - С. 116-116.

15. Зыков, Д. В. РАК ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННЫЙ ФЛЕГМОНОЙ ПРОМЕЖНОСТИ / Д. В. Зыков, И. Н. Халястов, В. И. Чегуров [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». - 2017 - Т. 6. - С. 172-176.

16. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Электронный ресурс]. - МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2018. - Доступно: <http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant—tumors/2017.pdf>.

17. Кейс, Г. Местнораспространённый рак прямой кишки: современное определение и критерии / Г. Кейс // Медицинский журнал. - 2016 - № 4. - С. 46-52.

18. Кит, О. Предоперационная лучевая терапия при раке прямой кишки: клиничко-морфологические эффекты / О. Кит, Ю. Геворкян, Н. Солдаткина [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. - 2015 - Т. 11. - № 5. - С. 77-77.

19. Клименко, К. А. Лучевые ректиты при комплексном лечении рака органов малого таза (обзор литературы) / К. А. Клименко, З. С. Цаллагова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2014 - № 4.
20. Копп, М. Адьювантная терапия некоторых солидных опухолей: рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, меланомы кожи, НМРЛ / М. Копп, И. Королева // Практическая онкология. - 2014 - Т. 15. - № 2. - С. 75-83.
21. Корытова, Л. Непосредственные результаты комбинированного лечения местных рецидивов рака прямой кишки / Л. Корытова, А. Сандалевская, Красникова [и др.] // Вопросы онкологии. - 2015 - № 1. - С. 52-56.
22. Кузьмичев, Д. Современные возможности применения неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки / Д. Кузьмичев, З. Мамедли, А. Польшовский [и др.] // Онкологическая колопроктология. - 2018 - Т. 8. - № 3. - С. 36-41.
23. Куликов, Е. Предоперационная лучевая терапия при низких раках прямой кишки / Е. Куликов, Ю. Каминский // Евразийский онкологический журнал. - 2014 - № 3. - С. 490-490.
24. Ледин, Е. Адьювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии / Е. Ледин, А. Кочатков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2017 - Т. 27. - № 3. - С. 84-92.
25. Литвинова, У. Латеральный край резекции как фактор местного рецидива при раке прямой кишки / У. Литвинова, А. Муравьев, И. Соловьев // Колопроктология. - 2015 - № S1. - С. 76-76а.
26. Попов, Д. Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки / Д. Е. Попов // Колопроктология. - 2014 - № 2. - С. 48.
27. Расулов, А. Неоадьювантная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки / А. Расулов, Д. Кузьмичев, В. Алиев [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2016 - Т. 61. - № 2. - С. 58-64.

28. Расулов, А. Факторы прогноза эффективности химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки / А. Расулов, Д. Кузьмичев, С. Ткачев [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2014 - Т. 59. - № 3. - С. 39-44.
29. Самсонов, Д. Циркулярный край резекции-актуальный прогностический фактор хирургического лечения рака прямой кишки / Д. Самсонов, А. Карачун, Ю. Пелипась [и др.] // Вопросы онкологии. - 2014 - Т. 60. - № 6. - С. 679-682.
30. Свиначенко, А. Неoadьювантная химиолучевая терапия при местнораспространенном раке прямой кишки низкой локализации / А. Свиначенко, В. Демченко // Український радіологічний журнал. - 2015 - № 23, вип. 2. - С. 43-47.
31. Солодкий, В. Роль лучевых методов в диагностике и стадировании рака прямой кишки / В. Солодкий, Н. Нуднов, В. Чхиквадзе [и др.] // Медицинская визуализация. - 2018 - № 1. - С. 93-102.
32. Тимофеев, Ю. Опыт тотальных эквисцераций малого таза при раке прямой кишки / Ю. Тимофеев, В. Матвеев, Ю. Барсуков [и др.] // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. - 2004 - Т. 15. - № 3.
33. Федянин, М. Адьювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки / М. Федянин, А. Трякин, С. Тюляндин // Онкологическая колопроктология. - 2014 - № 2.
34. Хватов, А. Тотальные экзентерации малого таза при местнораспространенном раке прямой кишки / А. Хватов, Н. Майстренко, А. Сазонов [и др.] // Колопроктология. - 2014 - № S3. - С. 82-82.
35. Anderson, B.J. The impact of surgical diversion before neoadjuvant therapy for rectal cancer / B.J. Anderson, E.G. Hill, R.E. Sweeney et al. // Am Surg. - 2015 - Vol. 81. - № 5. - P. 444-449.
36. Benjelloun, E.B. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review / E.B. Benjelloun, S. Aitalalim, L. Chbani et al. // World journal of surgical oncology. - 2012 - Vol. 10. - P. 209-209.

37. Benjelloun, B. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review / B. Benjelloun, S. Aitalalim, L. Chbani et al. // *World J Surg Oncol.* - 2012 - Vol. 10. – P. 209.
38. Benson, A.B. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* - 2018 - Vol. 16. - № 7. – P. 874-901.
39. Birbeck, K.F., Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery / K.F. Birbeck, C.P. Macklin, N. J. Tiffin et al. // *Ann Surg.* - 2002 - Vol. 235. - № 4. – P. 449-457.
40. Bonjer, H.J. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer / H.J. Bonjer, C.L. Deijen, G.A. Abis et al. // *N Engl J Med.* - 2015 - Vol. 372. - № 14. – P. 1324-1332.
41. Bosset, J.F. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer / J.F. Bosset, L. Collette, G. Calais et al. // *N Engl J Med.* - 2006 - Vol. 355. - № 11. – P. 1114-1123.
42. 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. - № 2. – P. 184-190.
43. Breugom, A. J. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial / A. J. Breugom, W. van Gijn, E. W. Muller et al. // *Ann Oncol.* - 2015 - Vol. 26. - № 4. – P. 696-701.
44. Brouwer, N.P.M. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients / N.P.M. Brouwer, A.C.R.K. Bos, V. E. P. P. Lemmens et al. // *International journal of cancer.* - 2018 - Vol. 143. - № 11. – P. 2758-2766.
45. Brown, G. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison / G. Brown, C. J. Richards, M. W. Bourne et al. // *Radiology.* - 2003 - Vol. 227. - № 2. – P. 371-377.

46. Bujko, K. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy / K. Bujko, M. P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmejer et al. // *Radiother Oncol.* - 2004 - Vol. 72. - № 1. – P. 15-24.

47. Bujko, K. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer / K. Bujko, M. P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmejer et al. // *Br J Surg.* - 2006 - Vol. 93. - № 10. – P. 1215-1223.

48. Cedermark, B. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer / B. Cedermark, M. Dahlberg, B. Glimelius et al. // *N Engl J Med.* - 1997 - Vol. 336. - № 14. – P. 980-987.

49. Cercek, A. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer / A. Cercek, C.S.D. Roxburgh, P. Strombom et al. // *JAMA oncology.* - 2018 - Vol. 4. - № 6. – P. e180071-e180071.

50. Chow, S.-C. Sample Size Calculations in Clinical Research / S.-C. Chow, H. Wang, J. Shao // - 2003.

51. Ciseł, B. Long-course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study / B. Ciseł, L. Pietrzak, W. Michalski et al. // *Ann Oncol.* - 2019 - Vol. 30. - № 8. – P. 1298-1303.

52. Constantinou, E. C. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer / E. C. Constantinou, W. Daly, C. Y. Fung et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1997 - Vol. 39. - № 3. – P. 651-657.

53. Croner, R. S. Multivisceral resection for colon carcinoma / R. S. Croner, S. Merkel, T. Papadopoulos et al. // *Dis Colon Rectum.* - 2009 - Vol. 52. - № 8. – P. 1381-1386.

54. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Ann Surg.* - 2004 - Vol. 240. - № 2. – P. 205-213.

55. Duldulao, M.P. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer / M.P. Duldulao, W. Lee, L. Streja et al. // *Dis Colon Rectum*. - 2013 - Vol. 56. - № 2. – P. 142-149.

56. Dworak, O. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy / O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann // *Int J Colorectal Dis*. - 1997 - Vol. 12. - № 1. – P. 19-23.

57. E.L. Kaplan, P. Meier. Nonparametric Estimation From Incomplete Observations /, 1958. Vol. 53

58. 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.

59. 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. - № 3. – P. 336-346.

60. Farrington, C.P. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk / C.P. Farrington, G. Manning // *Statistics in medicine*. - 1990 - Vol. 9. - № 12. – P. 1447-1454.

61. Fernandez-Martos, C. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial / C. Fernandez-Martos, X. Garcia-Albeniz, C. Pericay et al. // *Ann Oncol*. - 2015 - Vol. 26. - № 8. – P. 1722-1728.

62. Fleiss J.L., Levin B., Paik M. C. Statistical methods for rates and proportions /: John Wiley & Sons, 2013.

63. Fokas, E. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12 / E. Fokas, M. Allgauer, B. Polat et al. // *J Clin Oncol*. - 2019 - Vol. 37. - № 34. – P. 3212-3222.

64. Gart, J.J. Approximate interval estimation of the difference in binomial parameters: correction for skewness and extension to multiple tables / J.J. Gart, J. Nam // *Biometrics*. - 1990. – P. 637-643.

65. Gart, J.J. Approximate interval estimation of the ratio of binomial parameters: a review and corrections for skewness / J.J. Gart, J. Nam // *Biometrics*. - 1988. – P. 323-338.

66. Gavioli, M. Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic and histopathologic changes / M. Gavioli, A. Bagni, I. Piccagli et al. // *Dis Colon Rectum*. - 2000 - Vol. 43. - № 8. – P. 1075-1083.

67. 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. // *Annals of surgery*. - 1988 - Vol. 208. - № 5. – P. 606-614.

68. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret et al. // *Ann Oncol*. - 2017 - Vol. 28. - № suppl—4. – P. iv22-iv40.

69. Glynne-Jones, R. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control / R. Glynne-Jones, N. Counsell, P. Quirke et al. // *Ann Oncol*. - 2014 - Vol. 25. - № 7. – P. 1356-1362.

70. Habr-Gama, A. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period / A. Habr-Gama, R. O. Perez, J. Sabbaga et al. // *Diseases of the Colon & Rectum*. - 2009 - Vol. 52. - № 12. – P. 1927-1934.

71. Hong, Y.S. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial / Y.S. Hong, B.H. Nam, K.P. Kim et al. // *Lancet Oncol*. - 2014 - Vol. 15. - № 11. – P. 1245-1253.

72. Howlader, N. SEER cancer statistics review, 1975–2013 / N. Howlader, A. Noone, M. Krapcho et al. // Bethesda, MD: National Cancer Institute. - 2016 - Vol. 19.

73. Hu, M.H. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis / M.H. Hu, R.K. Huang, R.S. Zhao et al. // Colorectal Dis. - 2017 - Vol. 19. - № 1. – P. 16-26.

74. Ishigame, T. A case of carcinoma associated with anal fistula in which reconstruction using a gracilis musculocutaneous flap was performed after preoperative chemoradiotherapy / T. Ishigame, T. Momma, S. Suzuki et al. // Gan To Kagaku Ryoho. - 2012 - Vol. 39. - № 12. – P. 1957-1959.

75. Jacobson, L.K. Impaired wound healing after radiation therapy: A systematic review of pathogenesis and treatment / L.K. Jacobson, M.B. Johnson, R.D. Dedhia et al. // JPRAS Open. - 2017 - Vol. 13. – P. 92-105.

76. Jeong, S.Y. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial / S.Y. Jeong, J.W. Park, B.H. Nam et al. // Lancet Oncol. - 2014 - Vol. 15. - № 7. – P. 767-774.

77. Kim, C.W. Korean Society of Coloproctology (KSCP) trial of cONSolidation Chemotherapy for Locally advanced mid or low rectal cancer after neoadjUvant concurrent chemoraDiothErapy: a multicenter, randomized controlled trial (KONCLUDE) / C.W. Kim, B.M. Kang, I.Y. Kim et al. // BMC Cancer. - 2018 - Vol. 18. - № 1. – P. 538.

78. Kitahara, T. Successful treatment of rectal cancer with perineal invasion: Three case reports / T. Kitahara, M. Uemura, N. Haraguchi et al. // Molecular and clinical oncology. - 2014 - Vol. 2. - № 4. – P. 497-500.

79. Koh, C.E. What Constitutes a Clear Margin in Patients With Locally Recurrent Rectal Cancer Undergoing Pelvic Exenteration? / C.E. Koh, K.G.M. Brown, D. Steffens et al. // Ann Surg. - 2020.

80. Koh, D.M. Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging

/ D.M. Koh, I. Chau, D. Tait et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2008 - Vol. 71. - № 2. – P. 456-461.

81. Kokosis, G. V-Y Fasciocutaneous Flap Closure Technique Is a Safe and Efficacious Alternative to Primary Closure of the Perineal Wound Following Abdominoperineal Resection /, 2016. Vol. 213

82. Krishnamurty, D.M. Neoadjuvant Radiation Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: a Cohort Analysis / D.M. Krishnamurty, A.T. Hawkins, K.O. Wells et al. // *J Gastrointest Surg.* - 2018 - Vol. 22. - № 5. – P. 906-912.

83. Kuroda, M. A Case of Carcinoma Associated with an Anal Fistula Repaired Using a Hatchet Flap after Neoadjuvant Chemoradiotherapy / M. Kuroda, E. Ikeda, N. Yokoyama et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* - 2016 - Vol. 43. - № 12. – P. 1650-1652.

84. Kuwabara, H. A case of locally advanced colorectal cancer with abscess responding to 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus bevacizumab] / H. Kuwabara, S. Watanabe, B. Liu et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* - 2013 - Vol. 40. - № 12. – P. 2032-2034.

85. Lehnert, T. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients / T. Lehnert, M. Methner, A. Pollok et al. // *Ann Surg.* - 2002 - Vol. 235. - № 2. – P. 217-225.

86. Liang, H.Q. Efficacy and safety of consolidation chemotherapy during the resting period in patients with local advanced rectal cancer / H.Q. Liang, Z.Y. Dong, Z.J. Liu et al. // *Oncol Lett.* - 2019 - Vol. 17. - № 2. – P. 1655-1663.

87. Liu, Q. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study / Q. Liu, D. Luo, S. Cai et al. // *Cancer Med.* - 2018 - Vol. 7. - № 8. – P. 3673-3681.

88. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration / N. Mantel // *Cancer Chemother Rep.* - 1966 - Vol. 50. - № 3. – P. 163-170.

89. Martin, S.T. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer /

S.T. Martin, H.M. Heneghan, D.C. Winter // Br J Surg. - 2012 - Vol. 99. - № 7. – P. 918-928.

90. Matsumoto, T. A Case of Locally Advanced Rectal Cancer with Abscess and Rectovesical Fistula Curatively Resected Following Preoperative Chemotherapy] / T. Matsumoto, M. Nakanishi, M. Miyamae et al. // Gan To Kagaku Ryoho. - 2017 - Vol. 44. - № 12. – P. 1482-1484.

91. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study / MERCURY Study Group// Bmj. - 2006 - Vol. 333. - № 7572. – P. 779.

92. Merkel, S. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas / S. Merkel, U. Mansmann, M. Siassi et al. // Int J Colorectal Dis. - 2001 - Vol. 16. - № 5. – P. 298-304.

93. Miettinen, O. Comparative analysis of two rates / O. Miettinen, M. Nurminen // Statistics in medicine. - 1985 - Vol. 4. - № 2. – P. 213-226.

94. Miller, A.B. Reporting results of cancer treatment / A.B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet et al. // Cancer. - 1981 - Vol. 47. - № 1. – P. 207-214.

95. Miyakawa, T. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Carcinoma Associated with Anal Fistula / T. Miyakawa, S. Iida, T. Igaki et al. // Gan To Kagaku Ryoho. - 2017 - Vol. 44. - № 12. – P. 1437-1439.

96. Morikawa, T. Laparoscopic abdominoperineal resection after preoperative chemoradiotherapy for advanced carcinoma associated with anal fistula] / T. Morikawa, K. Yamashita, Y. Sumi et al. // Gan To Kagaku Ryoho. - 2014 - Vol. 41. - № 12. – P. 1875-1877.

97. Murata, A. A case report of metastatic anal fistula cancer treated with neoadjuvant chemotherapy] / A. Murata, S. Takatsuka, H. Shinkawa et al. // Gan To Kagaku Ryoho. - 2014 - Vol. 41. - № 12. – P. 1869-1871.

98. Nakayasu, Y. Two cases of locally advanced colorectal cancer curatively resected after neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin

plus panitumumab] / Y. Nakayasu, K. Yoshimatsu, H. Yokomizo et al. // *Gan To Kagaku Ryoho*. - 2013 - Vol. 40. - № 12. – P. 2029-2031.

99. National Comprehensive Cancer Network Rectal cancer (Version 6.2020) [Электронный ресурс]. - June 25, 2020. - Доступно: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal_blocks.pdf.

100. Ngan, S.Y. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 / S.Y. Ngan, B. Burmeister, R.J. Fisher et al. // *J Clin Oncol*. - 2012 - Vol. 30. - № 31. – P. 3827-3833.

101. Nougaret, S. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy / S. Nougaret, P. Rouanet, N. Molinari et al. // *Radiology*. - 2012 - Vol. 263. - № 2. – P. 409-418.

102. Nushijima, Y. A case of primary carcinoma associated with anal fistula / Y. Nushijima, K. Nakano, K. Sugimoto et al. // *Gan To Kagaku Ryoho*. - 2014 - Vol. 41. - № 12. – P. 1872-1874.

103. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey et al. // *Am J Clin Oncol*. - 1982 - Vol. 5. - № 6. – P. 649-655.

104. Park, J.H. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer / J.H. Park, S.M. Yoon, C.S. Yu et al. // *Cancer*. - 2011 - Vol. 117. - № 16. – P. 3703-3712.

105. Patel, J.A. Is an elective diverting colostomy warranted in patients with an endoscopically obstructing rectal cancer before neoadjuvant chemotherapy? / J.A. Patel, J.W. Fleshman, S.R. Hunt et al. // *Dis Colon Rectum*. - 2012 - Vol. 55. - № 3. – P. 249-255.

106. Patel, U.B. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience / U.B. Patel, F. Taylor, L. Blomqvist et al. // *J Clin Oncol*. - 2011 - Vol. 29. - № 28. – P. 3753-3760.

107. Pearson, K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling / Pearson K.// The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science. - 1900 - Vol. 50. - № 302. – P. 157-175.

108. Peeters, K.C. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma / K.C. Peeters, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal et al. // Ann Surg. - 2007 - Vol. 246. - № 5. – P. 693-701.

109. Pettersson, D. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer / D. Pettersson, E. Lorinc, T. Holm et al. // Br J Surg. - 2015 - Vol. 102. - № 8. – P. 972-978.

110. Pettersson, D. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer / D. Pettersson, B. Cedermark, T. Holm et al. // Br J Surg. - 2010 - Vol. 97. - № 4. – P. 580-587.

111. Pommergaard, H.C. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / H.C. Pommergaard, B. Gessler, J. Burcharth et al. // Colorectal Dis. - 2014 - Vol. 16. - № 9. – P. 662-671.

112. Purdy, J.A. A practical guide to 3-D planning and conformal radiation therapy. // В КН.: Advanced Medical Publishing, 1999. - 1883526078 – P.

113. Qin, Q. Impact of Preoperative Radiotherapy on Anastomotic Leakage and Stenosis After Rectal Cancer Resection: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial / Q. Qin, T. Ma, Y. Deng et al. // Dis Colon Rectum. - 2016 - Vol. 59. - № 10. – P. 934-942.

114. Regnier, A. Comparative Analysis of Efficacy, Toxicity, and Patient-Reported Outcomes in Rectal Cancer Patients Undergoing Preoperative 3D Conformal Radiotherapy or VMAT / A. Regnier, J. Ulbrich, S. Münch et al. // Frontiers in oncology. - 2017 - Vol. 7. – P. 225-225.

115. Riihimäki, M. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer / M. Riihimäki, A. Hemminki, J. Sundquist et al. // *Scientific reports*. - 2016 - Vol. 6. – P. 29765-29765.
116. Sada, Y.H. Prognostic value of neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer / Y.H. Sada, H.S. Tran Cao, G.J. Chang et al. // *J Surg Res*. - 2018 - Vol. 226. – P. 15-23.
117. Sahnan, K. Natural history of anorectal sepsis / K. Sahnan, A. Askari, S. O. Adegbola et al. // *Br J Surg*. - 2017 - Vol. 104. - № 13. – P. 1857-1865.
118. Sainato, A. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT) / A. Sainato, V. Cernusco Luna Nunzia, V. Valentini et al. // *Radiother Oncol*. - 2014 - Vol. 113. - № 2. – P. 223-229.
119. 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. - № 16. – P. 1926-1933.
120. Sauer, R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. // *N Engl J Med*. - 2004 - Vol. 351. - № 17. – P. 1731-1740.
121. Scalfani, F. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer / F. Scalfani, G. Brown, D. Cunningham et al. // *Br J Cancer*. - 2017 - Vol. 117. - № 10. – P. 1478-1485.
122. Shuster, J.J. Median follow-up in clinical trials / J.J. Shuster // *J Clin Oncol*. - 1991 - Vol. 9. - № 1. – P. 191-192.
123. Song, J.H. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials / J.H. Song, J.U. Jeong, J.H. Lee et al. // *Radiat Oncol J*. - 2017 - Vol. 35. - № 3. – P. 198-207.
124. Sparreboom, C.L. Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer / C.L. Sparreboom, Z. Wu, H.F. Lingsma et al. // *J Am Coll Surg*. - 2018 - Vol. 227. - № 2. – P. 223-231.

125. Steel, M.C. Extent of mesorectal invasion is a prognostic indicator in T3 rectal carcinoma / M.C. Steel, R. Woods, J.M. Mackay et al. // ANZ J Surg. - 2002 - Vol. 72. - № 7. – P. 483-487.

126. Sternick, E.S. The Theory and Practice of Intensity Modulated Radiation Therapy: Proceedings of the 1st NOMOS IMRT Workshop, Durango, Colorado / : Advanced Medical Publishing, 1997.

127. Therasse, P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer et al. // J Natl Cancer Inst. - 2000 - Vol. 92. - № 3. – P. 205-216.

128. Tong, T. Extramural depth of rectal cancer tumor invasion at thin-section MRI: predicting treatment response to neoadjuvant chemoradiation / T. Tong, Y. Sun, S. Cai et al. // Oncotarget. - 2015 - Vol. 6. - № 30. – P. 30277-30286.

129. Tseng, M.S.F. Outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: a single-institution experience / M.S.F. Tseng, H. Zheng, I.W.S. Ng et al. // Singapore Med J. - 2018 - Vol. 59. - № 6. – P. 305-310.

130. U.S. department of health and human services Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Online]. - 27.11.2017. - Доступно: <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic—applications/docs/CTCAE—v5—Quick—Reference—5x7.pdf>.

131. van Gijn, W. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial / W. van Gijn, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal et al. // Lancet Oncol. - 2011 - Vol. 12. - № 6. – P. 575-582.

132. Vecchio, F.M. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer / F.M. Vecchio, V. Valentini, B.D. Minsky et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2005 - Vol. 62. - № 3. – P. 752-760.

133. Wang, T. Neoadjuvant therapy followed by local excision and two-stage total mesorectal excision: a new strategy for sphincter preservation in locally advanced ultra-low rectal cancer / T. Wang, J. Wang, Y. Deng et al. // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. - 2014 - Vol. 2. - № 1. – P. 37-43.

134. Wasmuth, H.H. The outcome and the frequency of pathological complete response after neoadjuvant radiotherapy in curative resections for advanced rectal cancer: a population-based study / H.H. Wasmuth, L.C. Rekstad, G. Trano // *Colorectal Dis*. - 2016 - Vol. 18. - № 1. – P. 67-72.

135. Webb, S. *Intensity-modulated radiation therapy* /: CRC Press, 2015.

136. Webb, S. *The Physics of Conformal Radiotherapy: Advances in Technology* / S. Webb, B.R.Paliwal // *Medical Physics-New York-Institute of Physics*. - 1997 - Vol. 24. - № 11. – P. 1803-1803.

137. Xiao, J. Tumor volume reduction rate is superior to RECIST for predicting the pathological response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation: Results from a prospective study / J. Xiao, Y. W. Tan, Li et al. // *Oncology letters*. - 2015 - Vol. 9. - № 6. – P. 2680-2686.

138. Yaegashi, M. A Case of More Than Five-Year Survival of Carcinoma Associated with Anal Fistula Effectively Treated by Combined Modality Therapy / M. Yaegashi, K. Otsuka, T. Kimura et al. // *Gan To Kagaku Ryoho*. - 2017 - Vol. 44. - № 12. – P. 1754-1756.

139. Yeo, S.G. Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer / S.G. Yeo, D.Y. Kim, J.W. Park et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2012 - Vol. 82. - № 2. – P. e193-199.

140. Yoo, R.N. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Role of systemic chemotherapy / R.N. Yoo, H.J. Kim // *Annals of Gastroenterological Surgery*. - 2019 - Vol. 3. - № 4. – P. 356-367.

141. Zhan, T. A multidisciplinary clinical treatment of locally advanced rectal cancer complicated with rectovesical fistula: a case report / T. Zhan, L. Wang, M. Li et al. // *Journal of medical case reports*. - 2012 - Vol. 6. – P. 369-369.

142. Zorcolo, L. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis / L. Zorcolo, A.S. Rosman, A. Restivo et al. // Ann Surg Oncol. - 2012 - Vol. 19. - № 9. – P. 2822-2832.

ПРИЛОЖЕНИЯ**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ШКАЛА ECOG**

Оценка	Статус
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АНКЕТА ДЛЯ ВНЕСЕНИЯ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В
ИССЛЕДОВАНИЕ**

Группа (выбрать)	<input type="checkbox"/> Основная	<input type="checkbox"/> Сравнения
ФИО (первые три буквы инициалов)	_____	
Возраст Начала Заболевания	_____	
Пол	<input type="checkbox"/> м	<input type="checkbox"/> ж
Дата Постановки Диагноза	_____	
Дата Обращения В клинику	_____	
Дата начала ХЛТ	_____	
Отдел Кишки	<input type="checkbox"/> Нижнеампулярный <input type="checkbox"/> Среднеампулярный	<input type="checkbox"/> Верхнеампулярный <input type="checkbox"/> Ректосигмоидный
Первичная или Рецидивная опухоль	<input type="checkbox"/> Первичная	<input type="checkbox"/> Рецидивная
Стадия по TNM до начала лечения по данным инструментальных методов исследований (сTNM или смrTNM)	_____	
Статус ECOG на начало лечения	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Дифференцировка	<input type="checkbox"/> Низкодифференцированная <input type="checkbox"/> Умереннодифференцированная	<input type="checkbox"/> Высокодифференцированная <input type="checkbox"/> Нет данных
Врастание в прилежащие органы (возможны несколько вариантов)	<input type="checkbox"/> В матку <input type="checkbox"/> В мочевого пузыря <input type="checkbox"/> Во влагалище <input type="checkbox"/> В простату <input type="checkbox"/> В семенные пузырьки <input type="checkbox"/> В сигмовидную кишку	<input type="checkbox"/> В мышцы таза <input type="checkbox"/> В кожу <input type="checkbox"/> В крестец <input type="checkbox"/> В аппендикс <input type="checkbox"/> Другое: _____
Осложнение основного заболевания (возможны несколько вариантов)	<input type="checkbox"/> Ректовагинальный свищ <input type="checkbox"/> Парапроктит <input type="checkbox"/> Ректовезикальный свищ	<input type="checkbox"/> Перитуморальный абсцесс <input type="checkbox"/> Наружный кишечный свищ <input type="checkbox"/> Распад опухоли
Предшествующее Лечение (возможны несколько вариантов)	<input type="checkbox"/> Вскрытие парапроктита <input type="checkbox"/> Радикальное хирургическое лечение	<input type="checkbox"/> Формирование стомы <input type="checkbox"/> Химиотерапия <input type="checkbox"/> Эпицистостомия

Предшествующее радикальное хирургическое лечение (вид операции)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, полный объем операции: _____ _____ _____			
Предшествующая химиотерапия (режимы, количество курсов)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, режим _____, курсов _____			
РОД ХЛТ	_____ Гр	СОД ХЛТ	_____ Гр		
Отмена капецитабина во время лечения	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, перерыв _____ дней			
Перерыв в ЛТ	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, перерыв _____ дней			
Формирование стомы во время ХЛТ	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да			
Антибиотикотерапия во время ХЛТ	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, длительность _____ дней			
Статус ECOG после лечения	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		
Максимальный уровень Регистрируемой Токсичности	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		
Лейкоцитопения	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Тромбоцитопения	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Анемия	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Нейтропения	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Лихорадка	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Слабость	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Диарея	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Тошнота	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Рвота	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Проктит	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Кожные Реакции	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Цистит	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Повышение АСТ	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Повышение АЛТ	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Иная отмеченная токсичность 1 (указать характер)	_____ <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	_____ <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		_____ <input type="checkbox"/> 4	

Иная отмеченная токсичность 2 (указать характер)	_____	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Иная отмеченная токсичность 3 (указать характер)	_____	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Иная отмеченная токсичность 4 (указать характер)	_____	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Консолидирующая химиотерапия (режим, количество курсов)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, режим _____, курсов _____
Хирургическое лечение	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, полный объем операции: _____ _____ _____
Радикальность	<input type="checkbox"/> R0	<input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2
Степень лечебного Патоморфоза Dworak	<input type="checkbox"/> TRG0 (без признаков регрессии) <input type="checkbox"/> TRG1 (преимущественно опухолевая ткань с выраженным фиброзом) <input type="checkbox"/> TRG2 (преимущественно фиброз с небольшим количеством опухолевых клеток или групп клеток)	<input type="checkbox"/> TRG3 (малое количество опухолевых клеток) <input type="checkbox"/> TRG4 (без признаков опухолевой ткани)
Адьювантная химиотерапия (режим, количество курсов)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, режим _____, курсов _____
Послеоперационные осложнения по ClavienDindo, характер, последующая коррекция	_____ _____ _____ _____	
Прогрессирование	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> рецидив, факт установлен _____ (дата) <input type="checkbox"/> метастазирование
Метастазирование	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, в _____ (куда), _____ (дата установления факта)
Дата Последнего Наблюдения	_____	
Статус ОВ	<input type="checkbox"/> Жив	<input type="checkbox"/> Мёртв, дата смерти _____