

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

На правах рукописи

АНИСКИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ СРЕДНЕ- И
НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук
Мамедли Заман Заур Оглы

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы и степень её разработанности	4
Цель исследования	6
Задачи исследования	6
Научная новизна	6
Теоретическая и практическая значимость	7
Методология и методы исследования	7
Положения, выносимые на защиту	8
Степень достоверности и апробация результатов	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Магнитно-резонансная томография в диагностике местнораспространенного рака прямой кишки.....	11
1.2 Хирургическое лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки.....	13
1.3 Роль лучевой и химиолучевой терапии в лечении больных местнораспространенной формой рака прямой кишки.....	16
1.4 Оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после лучевой терапии	28
1.5 Регрессия опухоли и полный патоморфологический ответ.....	32
1.6 Роль химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1 Дизайн исследования	47
2.2 Подробная характеристика исследуемых групп больных	49
2.3 Методики неoadьювантной терапии.....	54
2.4 Хирургическое лечение.....	56

2.5 Статистические расчеты	58
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ.....	60
3.1 Непосредственные результаты исследования	60
3.1.1 Анализ патоморфологического исследования операционного материала	60
3.1.2 Анализ послеоперационных осложнений в исследуемых группах	65
3.1.3 Анализ частоты развития осложнений неoadьювантного компонента лечения	68
3.1.4 Анализ частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств.....	74
3.2 Отдаленные результаты лечения	77
3.2.1 Сравнительный анализ частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов в исследуемых группах	77
3.2.2 Сравнительный анализ трехлетней безрецидивной и общей выживаемости в исследуемых группах	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) в настоящее время считается одной из наиболее актуальных проблем современной онкопроктологии. Заболеваемость раком прямой кишки растет. В 2020 году на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 28 413 новых случаев рака прямой кишки, из них около 30 % пришлось на местнораспространенную форму. Этим термином характеризуются опухоли, для удаления которых в радикальном объеме требуется хирургическая резекция за пределами мезоректального слоя. Данное понятие было принято в 2013 году группой Beyond TME Collaborative, в которую вошли хирурги, радиологи и патоморфологи из Ассоциации британских и ирландских колопроктологов, Ассоциации колопроктологов Европы и Ассоциации тазовых хирургов. Таким образом, аббревиатурой МРРПК рационально обозначать форму опухолевого процесса, отвечающую следующим критериям:

- $T \geq 3$ (опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку без/с поражением соседних органов и структур);
- CRM+ (CRM – circumferential resection margin, латеральный край резекции; вовлечение опухолью мезоректальной фасции, которая считается пораженной при локализации опухолевой ткани на расстоянии ≤ 1 мм от нее);
- N0 – 2 (наличие/отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов).

Использование только хирургического метода лечения в данной категории пациентов показало неудовлетворительные результаты – низкая частота выполнения R0 резекций (47%) и высокая частота развития локорегионарных рецидивов (до 75%), что отразилось на отдаленных показателях выживаемости у данной категории больных (пятилетняя выживаемость (57%)).

С современных позиций приоритетным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки является неoadьювантная лучевая

терапия на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда (5-ФУ, капецитабин), хирургическое лечение и адъювантная химиотерапия (АХТ), в совокупности обеспечивающие оптимальный локальный контроль. Однако ведущей причиной низкой выживаемости пациентов является переход опухолевого процесса из фазы местного роста в фазу генерализации. Вероятнее всего это обусловлено малой частотой проведения всех запланированных курсов АХТ из-за низких показателей комплаентности пациентов. По данным ряда работ, только от 43% до 77% больных получают всё необходимое послеоперационное лечение [19, 62, 72, 75, 104].

Перенос лекарственной терапии из адъювантного периода в неoadъювантный рассматривается как возможный вариант комбинированного лечения МРРПК. Проведение лекарственного лечения в качестве этапа, предшествующего хирургическому, увеличивает вероятность соблюдения оптимального временного интервала между курсами химиотерапии в силу меньшей истощенности ресурсов организма. В ряде исследований использование комбинации химиотерапии и химиолучевой терапии в неoadъювантном режиме рассматривалось как вероятно успешный вариант реализации системного контроля.

В связи с этим с 2017 года в американских рекомендациях (NCCN) допускается использование опции, сочетающей применение химиотерапии в комбинации с химиолучевой терапией на предоперационном этапе [63]. Авторы считают, что важной особенностью данной стратегии является ранняя профилактика диссеминации опухолевого процесса, а также потенциальная возможность увеличить вероятность реализации «полного» патоморфологического ответа (pCR).

Полный лечебный патоморфологический ответ неоплазии представляет не только теоретическое, но и прикладное значение, т.к. оказывает воздействие на прогноз лечения, что было отражено в череде опубликованных исследований, где отражена взаимосвязь pCR с меньшей частотой прогрессирования заболевания и большими значениями показателей выживаемости [89].

Следовательно, неоадьювантная химиолучевая терапия в сочетании с химиотерапией может обеспечить оптимальный локальный и повысить системный контроль над опухолевым процессом, и тем самым повлиять на улучшение отдаленных онкологических результатов лечения пациентов с местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Цель исследования

Оценить роль неоадьювантной химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Задачи исследования

1 Оценить влияние неоадьювантной химиотерапии на частоту достижения полного патоморфологического ответа у больных местнораспространенным раком прямой кишки.

2 Оценить частоту развития послеоперационных осложнений в зависимости от варианта неоадьювантной терапии.

3 Проанализировать результаты исследуемой схемы лечения по частоте возникновения токсичности в сравнении со стандартной схемой лечения.

4 Сравнить частоту выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств у больных местнораспространенным раком прямой кишки после неоадьювантного этапа лечения в группах сравнения.

5 Сравнить отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки по показателям общей и безрецидивной трехлетней выживаемости.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале отделения колопроктологии «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был проведен сравнительный анализ комбинации предоперационной химиолучевой терапии и курсов

химиотерапии у пациентов МРРПК средне- и нижеампулярного отделов и стандартной методики лечения данной когорты больных по частоте регрессии опухолевого процесса, достижению полного морфологического ответа и улучшению онкологических результатов лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в исследовании данные имеют огромное практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выработана эффективная тактика комплексного лечения пациентов с МРРПК, продемонстрировавшая улучшение непосредственных и отсроченных результатов лечения. Неоадьювантная химиотерапия в сочетании с ХЛТ дает шанс обеспечить оптимальный локальный и системный контроль, увеличивает показатели полного патоморфологического ответа, что потенциально может отразиться на выживаемости пациентов с МРРПК. Кроме того, такой подход создает предпосылки к органосохранному лечению.

Методология и методы исследования

Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения частоты полного патоморфологического ответа с 10% до 30% (ожидаемая частота при добавлении неоадьювантной ХТ). При уровне ошибки первого рода $\alpha = 0,05$ и мощности исследования 80% ($\beta = 20\%$) в исследуемую и контрольную группы необходимо включить по 71 пациенту.

В ретроспективное клиническое исследование включены мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T \geq 3(CRM+)N0 - 2M0$:

- T 3-4 (карцинома поражает все слои кишечной стенки с инвазией мезоректальной клетчатки с/без вовлечением соседних структур и/или органов);
- CRM+ (CRM – circumferential resection margin, латеральный край резекции; вовлечение опухолью мезоректальной фасции, которая считается пораженной при локализации опухолевой ткани на расстоянии ≤ 1 мм от нее);

- N0–2 (наличие/отсутствие опухолевого поражения регионарного лимфоколлектора); отсутствие отдаленных метастазов.

В контрольной группе предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной лучевой терапии суммарной очаговой дозы (СОД) 50-56 Гр на фоне приема капецитабина в дни реализации лучевой терапии (ЛТ) (по 825 мг/м² внутрь два раза в сутки).

В исследуемой группе предоперационный этап состоял из четырех курсов неoadьювантной химиотерапии по схеме CAPOX (Оксалиплатин 130 мг/м², Капецитабин 2000 мг/м²) и пролонгированного курса дистанционной конформной лучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина в дни проведения ЛТ (по 825 мг/ м² внутрь два раза в сутки).

После окончания предоперационного этапа лечения проводилось контрольное обследование с целью оценки эффекта проведенного лечения, а также при условии отсутствия абсолютных противопоказаний, всем пациентам выполнялось хирургическое вмешательство в запланированном объеме.

Анализ результатов проводился у всех пациентов, включенных в исследование, и у пациентов, которым не было выполнено запланированное лечение в полном объеме в связи с какой-либо причиной.

Статистические расчеты проводились с использованием программы STATISTICA 10 для Windows. В случае их выбывания из-под наблюдения, больные были оценены согласно дате последнего посещения. Продолжительность временного интервала до прогрессирования определялась между датами начала лечения и прогрессирования. Достоверность отличий будет оценена при уровне ошибки первого рода равном или меньше 0,05 ($p \leq 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Интегрирование неoadьювантной ХТ в комплексное лечение пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки позволяет расширить показания к выполнению сфинктерсохраняющих хирургических вмешательств.

2. Лечение пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки должно состоять из последовательно проведенных пролонгированного курса химиолучевой терапии, 4 курсов полихимиотерапии, радикального хирургического вмешательства и послеоперационной полихимиотерапии, что потенциально при более длительном периоде наблюдения позволит улучшить онкологические результаты лечения.

3. Комплексный подход к лечению больных местнораспространенной формой рака прямой кишки, заключающийся в использовании в предоперационном периоде химиолучевой терапии и курсов полихимиотерапии, способствует увеличению частоты достижения полного патоморфологического ответа.

4. Интегрирование курсов неоадьювантной полихимиотерапии в лечение пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки не вызывает рост частоты постоперационных осложнений.

5. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комбинации с полихимиотерапией в плане комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки обладает приемлемым профилем токсичности.

Степень достоверности и апробация результатов

Значительный размер выборки пациентов с МРРПК ниже- и среднеампулярного отделов, включённых в исследование отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, продолжительный срок наблюдения за больными, тщательный анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения, использование современных методик обследования и лечения, а также статистической обработки полученных данных способствуют признанию итоговых результатов достоверными.

Апробация диссертации состоялась 19 апреля 2022 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических

методов лечение №7 (гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечение №8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечение № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечение № 5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Магнитно-резонансная томография в диагностике местнораспространенного рака прямой кишки

Точное стадирование рака прямой кишки влияет на выбор оптимальной тактики лечения. Широкие возможности современных диагностических методик способствуют достижению этой цели.

Пациенты с МРРПК должны пройти ряд основных клиническо-инструментальных методов обследования, которые позволяют выбрать необходимую тактику лечения и запланировать объем хирургического вмешательства.

Обследование больного должно начинаться с пальцевого ректального исследования. При этом возможно выявить не только факт наличия внутри- и внекишечных образований на высоте до 10-11 см от аноректальной линии, инфильтрации окружности кишечной стенки, уменьшения просвета, но и подвижность новообразования и вовлеченность в неопластический процесс окружающих структур. В случае выявления внутрипросветной опухоли показано проведение биопсии последней с целью определения патоморфологической принадлежности. Женщинам помимо пальцевого ректального исследования целесообразно проведение влагалищного осмотра, т.к. это может получить информацию о распространении первичной опухоли на ткань шейки матки и/или стенки влагалища. При опухоли ниже- или среднеампулярного отделов прямой кишки пальцевое исследование в ряде случаев позволяет определить протяженность опухоли [3].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет решающую роль в стадировании рака прямой кишки и является «золотым стандартом» в диагностике больных с данной нозологией. По данным литературы, в отношении первичной опухоли, чувствительность данного метода колеблется от 95% до 100%, а специфичность приближается к 100%. Точное определение стадии

заболевания позволяет выбрать оптимальный план предоперационного лечения, направленный на улучшение онкологических показателей [1, 2, 4, 21].

Протокол описания МРТ органов малого таза в случае МРРПК должен содержать следующие данные:

- размеры и глубину инвазии опухоли;
- расстояние от опухоли до мезоректальной фасции;
- число, размеры и пораженность опухолевым процессом лимфоузлов мезоректальной жировой клетчатки и внефасциальных;
- наличие инвазии в мезоректальную фасцию;
- наличие венозной и перинеуральной инвазии, опухолевых отсеков;
- дополнительно для рака нижеампулярной локализации – состояние внутреннего и наружного сфинктеров, межсфинктерного пространства и мышц, поднимающих задний проход [131].

Также МРТ органов малого таза позволяет оценить динамику проводимого лечения, что дает клиницистам представление о состоянии первичной опухоли после проведенной терапии [84].

Диффузионно-взвешенная МРТ использует диффузию молекул воды для создания контраста на изображениях МРТ. Сочетание диффузионно-взвешенной МРТ с T2-взвешенной визуализацией улучшает выявление измененных лимфатических узлов в малом тазу, но оно недостаточно надежно для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных характеристик их изменений. Чувствительность данного режима находится в диапазоне от 67% до 78%, а специфичность от 60% до 67%, что является умеренными показателями [11, 30, 70, 76, 95].

Немаловажным назначением МРТ является возможность оценки полного клинического ответа после проведенного неoadьювантного лечения, что может помочь в отборе пациентов, которым возможно избежать проведения хирургического вмешательства [128], но это в настоящее время является экспериментальной стратегией и находится в процессе изучения.

1.2 Хирургическое лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки

Больные МРРПК должны проходить обследование и лечение в центрах, обладающих возможностью оказания мультидисциплинарной онкологической помощи. Необходимо учитывать обеспеченность лечебного учреждения техническими и медицинскими ресурсами. Операции по поводу МРРПК могут быть сложными и требуют привлечения врачей нескольких специальностей. Принципиально важно оценить возможность лечения каждого конкретного пациента в контексте наличия соответствующего опыта работы с больными данной категории [14, 136]. Цель хирургической операции – радикальное удаление первичной опухоли прямой кишки, при необходимости – «единым блоком» с вовлеченными в неопластический процесс органами или структурами, и выполнение пластических или реконструктивных вмешательств для сохранения удовлетворительного качества жизни пациента. Наиболее значимым прогностическим фактором, ассоциированным с улучшением выживаемости этих пациентов, является выполнение операции в объеме резекции R0. Однако достижение подобного объема резекции может быть чрезвычайно сложным из-за топографо-анатомических особенностей: тесная связь прямой кишки с окружающими органами и тканями, а также наличием костного каркаса таза. Следовательно, для достижения объема резекции R0 при МРРПК может быть необходимо выполнение расширенных хирургических вмешательств, в том числе с поливисцеральными резекциями. Неметастатический МРРПК условно можно разделить на 2 группы:

1 - изолированный резектабельный (включает опухоли, которые с высокой вероятностью могут быть удалены с отрицательными (R0) макро- и микроскопическими краями резекции);

2 - изолированный нерезектабельный (относят опухоли, при которых вероятность выполнения хирургического вмешательства с R0 краем резекции крайне низка или вовсе невыполнима) [111].

Критерии резектабельности опухоли были опубликованы для локального рецидива рака прямой кишки. Они также применимы к первичному местнораспространенному раку прямой кишки [101, 142].

У пациентов МРРПК наиболее важным является необходимость достижения резекции в объеме R0 (отсутствие опухолевых клеток в крае резекции на микроскопическом уровне) [13, 98, 141]. В систематическом обзоре поливисцеральных резекций по поводу как первичных злокачественных опухолей, так и локальных рецидивов, было показано, что именно выполнение операции в объеме резекции R0 является наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на общую и безрецидивную выживаемость [98]. Факторами, которые также положительно влияют на показатель безрецидивной выживаемости, являются молодой возраст (<60 лет), нормальный индекс массы тела (ИМТ) (18,5-24,9 кг/м²), отрицательный статус «N» и наличие локальной воспалительной реакции [102].

Расширенные и поливисцеральные резекции ассоциированы с длительным восстановительным послеоперационным периодом и высокой частотой осложнений, в том числе несостоятельностью анастомоза, сепсисом, раневыми осложнениями, а также сердечно-сосудистыми, легочными и урологическими осложнениями [88, 142]. В работе, описывающей серию поливисцеральных резекций по поводу МРРПК у 30 пациентов, авторы сообщили, что частота осложнений, развившихся в стационаре, составила более 75%, а госпитальная смертность – 10% [92]. Принимая во внимание эти риски, оценка общего состояния здоровья и физиологического статуса пациентов должна быть тщательно проанализирована, чтобы определить операбельность пациента [112, 118]. Системы классификаций могут помочь стандартизировать подходы к лечению, в частности спланировать объем хирургического вмешательства. Для МРРПК было разработано несколько классификационных схем, в основном в контексте рецидивов заболевания. Эти системы подразделяют рецидивы на основании их анатомического расположения (MSKCC) [101], участков фиксации (клиника Мейо) [140] или степени инвазии опухоли, определяемой по данным

MPT (Royal Marsden Hospital) [52]. Несмотря на тот факт, что вышеобозначенные классификации могут быть экстраполированы с рецидивных на первичные местнораспространенные случаи рака прямой кишки, они не являются стандартными и не используются широко в клинической практике.

На протяжении длительного времени именно радикальное хирургическое вмешательство остается основным методом лечения как локализованного, так и МРРПК. Хирургические методики лечения рака прямой кишки претерпели несколько важных эволюционных этапов, что в итоге привело к улучшению локального контроля и увеличению общей выживаемости больных.

Революционный подход в хирургии рака прямой кишки был привнесен профессором Ричардом Дж. Хилд (Richard J Heald), который разработал метод, ныне известный как тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) [69].

Суть этого подхода заключается в удалении прямой кишки в рамках эмбрионального слоя – собственной фасции, которая отграничивает жировую клетчатку и лимфатические узлы – без нарушения ее целостности. Данная тактика позволяет сохранить структуры вегетативной нервной системы, располагающиеся за пределами удаляемых структур. Техника, основанная на выделении прямой кишки в эмбриональном слое, позволила снизить частоту развития местных рецидивов с 28% до 3% [27, 93]. Однако следует отметить, что в анализ были включены пациенты преимущественно со стадиями опухолевого процесса T2-3. Также хотелось бы подчеркнуть, что ни в одном аналогичном исследовании, проведенном другими авторами, не удалось достигнуть столь значительного снижения частоты возникновения рецидивов.

В свою очередь методика ТМЭ подчеркивает важность соблюдения естественных анатомических плоскостей и тщательной диссекции во время хирургического вмешательства. В настоящее время тотальная мезоректумэктомия является «золотым стандартом» в лечении рака средней и нижней трети прямой кишки и применяется во всем мире.

В 2009 году Quirke и соавт. [121] исследовали 1156 хирургических препаратов после ТМЭ. Авторы оценили качество достигнутой плоскости

операции как «хорошее» (с сохранением целостности мезоректальной фасции) - 52%, «плохое» (с визуализацией в препарате собственной мускулатуры стенки кишки) - 13% или «промежуточное» («интрамезоректальная плоскость») - 34%, основываясь на целостности мезоректальной фасции после операции. В анализе была продемонстрирована прямая корреляция между качеством плоскости резекции и частотой развития локального рецидива: трёхлетняя частота развития местных рецидивов составила 4% при сохранении мезоректальной фасции, 7% - при достижении интрамезоректальной плоскости и 13% - при неудовлетворительной плоскости резекции ($p=0,0039$). Таким образом, находит своё подтверждение эмбриологическая теория Р. Хилда, лежащая в основе техники операции ТМЭ.

В большинстве исследований результатов поливисцеральных резекций в первую очередь уделяется пристальное внимание показателям общей и безрецидивной выживаемости [142]. Очевиден тот факт, что сложные поливисцеральные резекции при МРРПК могут оказывать негативное влияние на многие аспекты качества жизни пациентов. Следовательно, в лечении больных МРРПК должна участвовать многопрофильная команда специалистов. Тщательная предоперационная оценка и выбор тактики лечения для пациентов имеют первостепенное значение для обеспечения оптимальных результатов лечения. Для отдельных пациентов использование комплексных схем лечения и выполнение поливисцеральных резекций может быть оправданным для улучшения отдаленных результатов лечения.

1.3 Роль лучевой и химиолучевой терапии в лечении больных местнораспространенной формой рака прямой кишки

Изначально ЛТ в монорежиме рассматривалась только в роли послеоперационного этапа лечения больных МРРПК [10, 122, 144].

Наиболее цитируемы два исследования по адьювантной лучевой терапии. В проспективном рандомизированном исследовании MRC 3, проведенном в 1992 году, было продемонстрировано достоверное уменьшение вероятности

смерти от рака прямой кишки II и III стадий в группе пациентов с добавлением адъювантной ЛТ по сравнению с изолированным хирургическим лечением – отношение рисков (HR) составило 0,78 ($p=0,05$) [122]. В аналогичном проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в Нидерландах в 1996 году, с участием 172 пациентов было отмечено улучшение показателей безрецидивной выживаемости в группе лучевой терапии в адъювантном режиме по сравнению с хирургической группой (66% против 58%; $p=0,05$) с медианой наблюдения 5 лет [144]. Таким образом, было продемонстрировано, что послеоперационная лучевая терапия достоверно уменьшает вероятность развития локорегионарного рецидива.

Параллельно проводились исследования по изучению эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов в качестве адъювантного компонента лечения и комбинации их с лучевой терапией. В качестве адъювантной ХТ применялись различные схемы на основе 5-фторурацила (5-ФУ) и фторафура. В метаанализе, включавшем восемь рандомизированных контролируемых исследований (5527 больных) с 1988 по 2011 года, сравнивались две группы пациентов с МРРПК, получивших адъювантную ХТ в различных режимах с группой только хирургического лечения. При анализе отношения шансов, были выявлены преимущества от применения адъювантной ХТ: пациенты, получившие лекарственное лечение, имели большую безрецидивную (при II стадии - OR = 0,51 (95% CI 0,39–0,67), $p < 0,00001$; при III стадии - OR = 0,61 (0,51–0,73), $p < 0,00001$) и общую выживаемость (при II стадии - OR = 0,64 (95% CI 0,51–0,80), $p < 0,0001$; при III стадии - OR = 0,76 (0,61–0,96), $p < 0,02$) [66].

В последующем с целью выбора оптимальной схемы адъювантной ХТ были проведены исследования, где сравнивались различные схемы лекарственного лечения. Согласно выводам исследования MOSAIC, применение комбинации оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин (FOLFOX) по сравнению с 5-ФУ + лейковорин повысило трёхлетнюю безрецидивную выживаемость (78,2% (95% CI 75,6–80,7) в группе FOLFOX и 72,9% (95% CI 70,2–75,7) в группе 5-ФУ +

лейковорин ($p = 0,002$)) и общую трёхлетнюю выживаемость (87,7% в группе FOLFOX и 86,6% в группе 5-ФУ + лейковорин) у больных раком толстой кишки II и III стадии [143]. В исследовании X-АСТ было показано, что с точки зрения длительности безрецидивной и общей пятилетней выживаемости эффективность капецитабина в адъювантной терапии больных раком толстой кишки III стадии сопоставима с эффективностью комбинации 5-ФУ + лейковорина [26]. В последующем схема FOLFOX или монотерапии капецитабином в адъювантном режиме стала применяться и для лечения больных раком прямой кишки [115].

Учитывая положительные результаты от использования ЛТ и ХТ в качестве адъювантного компонента лечения больных МРРПК, сразу несколькими исследовательскими группами были высказаны предположения о возможности сочетания этих двух методов с целью достижения большего эффекта. В 1985 году исследовательской группой желудочно-кишечного тракта в журнале *The New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты рандомизированного исследования GITSG 7175 [51]. Основой дизайна стало проспективное двойное слепое контролируемое исследование, проводимое Mayo Clinic в 1967 году, сообщающее о возможности применения комбинации адъювантной химиотерапии и лучевой терапии для улучшения контроля местного рецидива и отдаленного метастазирования в комплексном лечении больных МРРПК [96]. В исследовании GITSG 7175 было включено 227 пациентов, рандомизация осуществлялась в одну из четырех групп:

- контрольную группу составили больные, которым проводилось только хирургическое лечение;
- вторая и третья группы получали послеоперационную лучевую терапию в СОД 40-42 Гр или 5-ФУ и семустин соответственно;
- четвертую – основную группу – составили пациенты, получившие комбинацию лучевой терапии с химиотерапией в адъювантном режиме.

В исследовании было выявлено, что частота рецидивов была самой высокой среди контрольной группы пациентов (55%) и самой низкой среди пациентов основной группы, получивших комбинацию лучевой и химиотерапии в

адьювантом режиме (33%). Время до выявления рецидива опухоли значительно различалось среди четырех групп лечения ($p < 0,04$), оно было значительно увеличено комбинацией ЛТ с ХТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,009$). Преимущество режима комбинированной терапии объяснялось кумуляционным эффектом комбинации лучевой терапии и химиотерапии для контроля локального рецидива и отдаленного метастазирования.

Таким образом, начиная с 1990 года и далее, в течение длительного времени адьювантная химиолучевая терапия была стандартом лечения МРРПК [105].

В 1997 году представленное Шведское исследование, в котором оценивалась эффективность короткого курса предоперационного облучения (СОД 25 Гр) и было продемонстрировано увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с группой, пациентам которой было выполнено только хирургическое вмешательство. При медиане наблюдения пять лет частота развития местных рецидивов составила 11% (63 из 553 пациентов) в группе, получавшей лучевую терапию до операции, и 27% (150 из 557) в группе, получавшей только хирургическое вмешательство ($p < 0,001$). Показатель общей пятилетней выживаемости составил 58% в группе, получившей лучевую терапию и хирургическое лечение, и 48% в группе, получившей только хирургическое лечение ($p = 0,004$) [74].

Аналогичные результаты были получены и в мета-анализе, включавшем 14 рандомизированных исследований (6426 пациентов) и направленном на определение роли предоперационной ЛТ при резектабельной неоплазии прямой кишки. Были получены данные о том, что комбинация ЛТ и операции значительно улучшает локальный контроль по сравнению с одним только хирургическим лечением (OR = 0,49 (95% CI 0,38–0,62), $p < 0,001$) и показатель общей пятилетней выживаемости (OR = 0,84 (95% CI 0,72–0,98), $p = 0,03$) [25].

В рандомизированном исследовании Голландской группы по изучению колоректального рака с включением 1861 пациента также были продемонстрированы положительные онкологические результаты от использования лучевой терапии в неоадьювантном режиме. В группе

комбинированного лечения местные рецидивы были зафиксированы у 22 пациентов (2,4%) по сравнению с 77 пациентов (8,2%) из группы только хирургического лечения ($p < 0,001$), что свидетельствует о необходимости предоперационной лучевой терапии в сочетании со стандартизированной хирургией [78].

В последующем клинические исследования в отношении лечения МРРПК были сосредоточены на двух вопросах:

- в пред- или послеоперационном периоде проводить химиолучевую терапию;

- выбор оптимального режима химиотерапии.

Поиск ответа на первый вопрос был осуществлен Немецкой исследовательской группой по изучению рака прямой кишки. В исследовании произведен сравнительный анализ эффективности неoadъювантной и адъювантной ХЛТ с 5-фторурацилом при МРРПК (сT3-4 или вовлечение лимфатических узлов). В рандомизации участвовало 823 пациента с впервые выявленным МРРПК. Из них 421 пациенту был проведен курс неoadъювантной ХЛТ, а 402 – курс адъювантной ХЛТ. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость, показатели общей пятилетней выживаемости составили 76% и 74% соответственно ($p = 0,80$). Частота развития локального рецидива за период пятилетнего наблюдения составила 6% в группе с применением химиолучевого компонента лечения в неoadъювантном режиме и 13% в группе, где химиолучевая терапия использовалась в адъювантном периоде ($p = 0,006$). Стоит также отметить, что в группе пациентов с предоперационной химиолучевой терапией (ХЛТ) показатель токсичности 3 - 4 степени выявлен у 27% пациентов, по сравнению с 40% в группе адъювантной ХЛТ ($p = 0,001$). Исследование основывалось на гипотезах о том, что раннее начало системного лечения может эффективно влиять на имеющиеся микрометастазы, а комбинация химиотерапии и лучевой терапии, используемая в предоперационном периоде, потенциально способна снизить частоту локального прогрессирования. Несмотря

на то, что последняя гипотеза полностью подтверждена, статистически значимое значение показателя общей выживаемости так и не было достигнуто[133].

Крупное рандомизированное исследование NSABP R-03 было разработано для выбора оптимальной этапности лечения пациентов с карциномой прямой кишки II и III стадии. Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы определить, есть ли разница в показателях безрецидивной и общей выживаемости в случае проведения лучевой и химиотерапии на предоперационном этапе лечения по сравнению с проведением их после операции. Дополнительной целью являлось определение доли пациентов, которым удалось выполнить сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства в зависимости от схемы лечения. Пациенты с клиническими стадиями T3-4 или N+ были случайным образом распределены на предоперационную или послеоперационную химиолучевую терапию. Химиотерапевтический компонент ХЛТ включал в себя 5-ФУ и лейковорин и использовался в комбинации с ЛТ СОД 45 Гр, доставляемых 25 фракциями. В предоперационной группе хирургическое вмешательство было выполнено в течение восьми недель после окончания ЛТ. В послеоперационной группе терапия начиналась не позднее, чем через четыре недели после операции. Набор больных проходил в период с 1993 по 1999 года, было включено 267 пациентов. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости в предоперационной группе составил 64,7% против 53,4% для послеоперационной группы ($p=0,011$). Общая пятилетняя выживаемость в предоперационной группе составила 74,5% против 65,6% для послеоперационной группы ($p=0,065$). «Полный» патоморфологический ответ был достигнут у 15% пациентов в предоперационной группе. Исследование NSABP R-03 показало, что использование неoadъювантной лучевой и химиотерапии способно значительно увеличить безрецидивный период по сравнению с послеоперационным лечением, так же была продемонстрирована тенденция к увеличению показателя общей выживаемости [126].

Преимущества использования неoadъювантной терапии также были продемонстрированы в 2011 году в одноцентровом проспективном исследовании

III фазы. Пациенты с МРРПК случайным образом были распределены на две группы. В первую группу вошли пациенты, получившие курс ХЛТ, доставляемой 25 фракциями по 2 Гр, в комбинации с капецитабином (1650 мг/м²); вторая группа получала аналогичную терапию, но в послеоперационном периоде. С марта 2004 года по апрель 2006 года в исследование были включены 240 пациентов. Медиана наблюдения составила 52 месяца. В результате трёхлетняя, пятилетняя безрецидивная выживаемость (77% против 74% и 73% против 74%; $p=0,8656$) и общая выживаемость (91% против 90% и 83% против 85%; $p=0,6204$) не были достоверно различными. Однако в группе предоперационного химиолучевого лечения частота выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств у пациентов с локализацией опухоли ниже 5 см была выше (68% против 42%; $p=0,008$) [110].

Возможность использования химиотерапии в комбинации с лучевой терапией рассматривалась в ряде других клинических исследований. Были выдвинуты предположения, что помимо оптимального локального контроля, который может быть достигнут использованием лучевой терапии, системный контроль может быть обеспечен использованием химиотерапевтических препаратов.

Во Франции, после 1992 года, когда предоперационная лучевая терапия стала стандартом лечения пациентов со II и III клинической стадией рака прямой кишки, а роль использования химиотерапии в комбинации с лучевой терапией набирала все больший интерес, было проведено крупное рандомизированное исследование, включившее 733 пациента. Первая группа являлась контрольной, пациенты получали стандартное на тот момент лечение в виде курса ЛТ СОД 45 Гр. В исследуемой группе пациенты получали параллельно химиотерапию (5-ФУ и лейковорин). Ожидаемо, что острая токсичность 3 или 4 степени чаще отмечалась в группе пациентов, получавших химиотерапию (14,6% против 2,7%; $p<0,05$). Авторам не удалось выявить различия в показателях частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств. Показатель частоты достижения полного лечебного патоморфологического ответа был выше в группе,

получившей ХЛТ (11,4% против 3,6%; $p < 0,05$). Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости также был ниже в группе пациентов, получивших ХЛТ (8,1% против 16,5%; $p < 0,05$). При этом показатели общей пятилетней выживаемости в двух группах не различались. Авторы исследования пришли к выводу, что предоперационная химиолучевая терапия, несмотря на повышение токсичности и отсутствие влияния на общую выживаемость, значительно улучшает локорегионарный контроль [53].

В крупном исследовании Европейской организации по исследованию и лечению рака EORTC 22921 также была оценена эффективность добавления химиотерапии к ЛТ в неоадьювантном режиме у пациентов со степенью местной распространенности Т3-4. В исследовании были включены 1011 пациентов. Были получены данные, продемонстрировавшие, что добавление химиотерапии привело к значительному улучшению местного контроля. В группе ХЛТ регистрировалась более высокая частота pCR (14% в сравнении с 5%), а показатели венозной, периневральной и лимфоваскулярной инвазии были выше в группе пациентов, получивших ЛТ без ХТ, что свидетельствовало о преимуществах использования химиотерапии в комбинации с ЛТ [15]. В 2006 году был проведен мета-анализ [18, 22, 53, 86, 104], оценивающий целесообразность добавления ХТ к ЛТ. В выводах было продемонстрировано, что данная комбинация достоверно способствует снижению частоты развития локального рецидива ($p < 0,0001$). Однако, не было выявлено достоверного различия в показателях общей выживаемости ($p = 0,88$). Показатель частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств был схож в обеих группах ($p = 0,64$). Частота развития токсичности 3 и 4 степени была достоверно выше в группе ХЛТ ($p < 0,00001$), что было ожидаемо авторами. При этом показатель поздней токсичности в обеих группах был сопоставим ($p = 0,65$) [94].

Учитывая продемонстрированную в ряде исследований корреляцию между патологической стадией, достигнутой после неоадьювантной терапии, и показателем общей выживаемости [120, 127, 155], оставалась неясной причина, по

которой в вышеописанных работах более высокие показатели pCR не привели к увеличению общей выживаемости. Тем не менее, добавление химиотерапии к традиционному фракционированию со временем стало стандартным подходом к неoadьювантному этапу лечения больных МРРПК.

Выбор лекарственного препарата и способа его введения в сочетании с лучевой терапией, является актуальным вопросом. В опубликованных исследованиях отмечается значительная вариабельность касательно выбора режима химиотерапии, применяемого в комбинации с ЛТ.

В ряде работ [133] используется болюсное введение только 5-ФУ, в то время как в других исследованиях болюсное введение 5-ФУ дополняется лейковорином [110]. В ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что скорость введения 5-ФУ и доза лучевой терапии напрямую коррелируют с вероятностью достижения «полного» патоморфологического ответа. Авторы показали, что именно медленное инфузионное, а не болюсное введение 5-ФУ во время ЛТ способствует повышению вероятности достижения «полного» клинического ответа ($p = 0,002$) у пациентов с МРРПК [99].

Пероральный прием капецитабина (825 мг/м^2) является подходящей альтернативой инфузионному введению 5-ФУ во время проведения ЛТ, достигая терапевтической эквивалентности, хотя и с другим профилем токсичности [5, 107, 156].

В немецком исследовании III фазы, в период с 2002 по 2007 года, проводилось непосредственное сравнение предоперационной ХЛТ (СОД 50,4 Гр) с пероральным приемом капецитабина (825 мг/м^2) и введением 5-ФУ инфузионно (1000 мг/м^2) с участием 401 пациента с МРРПК [87]. При достигнутой медиане наблюдения 52 месяца, показатель общей пятилетней выживаемости в группе пациентов с капецитабином был не ниже, чем в группе пациентов с 5-ФУ (76% против 67%; $p = 0,0004$), данный показатель являлся первичной конечной точкой. В группе капецитабина показатель трёхлетней безрецидивной выживаемости составил 75%, а в группе 5-ФУ – 67% ($p = 0,07$). Практически у одинакового

количества пациентов каждой группы развились локальные рецидивы (6% в группе капецитабина и 7% в группе 5-ФУ; $p = 0,67$), но в группе капецитабина у меньшего числа пациентов развились отдаленные метастазы (19% против 28%; $p = 0,04$). Наиболее частым нежелательным явлением в обеих группах была диарея (у 53% пациентов в группе капецитабина и 44% в группе 5-ФУ). При этом именно у пациентов в группе капецитабина было больше случаев развития ладонно-подошвенного синдрома, астении, чем в группе 5-ФУ. Лейкопения же была более частым проявлением токсичности при использовании 5-ФУ. Авторы пришли к выводу, что капецитабин может заменить 5-ФУ в химиолучевой терапии у больных МРРПК. Одной из проблем является то, что системное воздействие капецитабина (и его метаболитов) варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей организма, при этом плохо коррелируя с его эффективностью и токсичностью. Данный вопрос более пристально был освещен в исследовании III фазы, проведенном в Швейцарии [56]. Различная биодоступность перорального препарата из группы фторпиримидинов у отдельных пациентов вызывает сомнения относительно адекватности дозировки. Рациональным является использование капецитабина в дозировке по 1650 мг/м^2 в дни лучевой терапии. Эффективность оксалиплатина в качестве компонента неoadьювантных схем химиолучевой терапии остается неясной. Учитывая тот факт, что токсичность лечения при добавлении оксалиплатина явно превышает таковую при проведении ЛТ в комбинации лишь с препаратом фторпиримидинового ряда, а эффективность такой тактики еще не доказана, добавление этого препарата платины в программу ХЛТ в настоящее время не рекомендуется. Было проведено по меньшей мере 10 рандомизированных исследований, изучающих добавление препарата платины (оксалиплатин, цисплатин) к химиолучевой терапии в комбинации с фторпиримидинами у 5599 больных МРРПК [5, 7, 8, 54, 55, 65, 107, 124, 125, 129, 130, 134, 153].

В поисках возможных новых режимов неoadьювантной терапии в ряде клинических исследований были выявлены преимущества от добавления иринотекана. В Испанском исследовании II фазы оценивались эффективность и

переносимость предоперационной химиолучевой терапии с иринотеканом и 5-ФУ у пациентов с резектабельным раком прямой кишки. В выводах отражено, что добавление иринотекана способствует повышению частоты «полного» патоморфологического ответа до 13,7% [103].

В Немецком исследовании II фазы оценивались эффективность и безопасность комбинированного режима с использованием еженедельного введения иринотекана в сочетании с капецитабином и одновременной ЛТ (CapIri-RT) в роли предоперационного компонента лечения [150]. «Полный» патоморфологический ответ наблюдался у 15% пациентов, однако частота развития прогрессирования, выявленного при медиане наблюдения 28 месяцев, являлась низкой по сравнению со стандартной ХЛТ на основе 5-ФУ. Еще одно похожее исследование II фазы, связанное с применением иринотекана в комбинации с ЛТ, было проведено исследовательской группой NCCOG в Великобритании [59]. Представленная схема лечения продемонстрировала высокий процент регистрации «полного» патоморфологического ответа – 23%. Однако, все эти исследования не являлись рандомизированными, и практически ни в одном из них не была достигнута статистическая достоверность, чего нельзя сказать об исследовании RTOG-0012. Первичной конечной точкой в этой работе была оценка влияния добавления иринотекана на частоту достижения pCR и токсичность лечения. Частота достижения pCR составила 30% в группе без иринотекана (1 группа) и 26% в группе с иринотеканом (2 группа). Частота развития локального рецидива составила 16% в группе 1 и 17% в группе 2; показатель пятилетней выживаемости составил 61% и 75% соответственно. Острая и поздняя токсичность в обеих группах были практически идентичны [100]. Таким образом, в этом многоцентровом исследовании не было выявлено преимуществ от добавления иринотекана к ХЛТ.

С внедрением использования таргетных агентов ассоциировано появление большого количества предположений о том, что добавление этих препаратов к традиционной ЛТ может увеличить показатель достижения pCR. Предлагалось использование бевацизумаба (моноклональные гуманизированные IgG1 антитела,

ингибирующие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)) или афлиберцепта (рекомбинантный гибридный белок, функционирующий как рецептор-ловушка, предотвращающий связывание эндогенных лигандов с рецепторами VEGF-A, VEGF-B и плацентарного фактора роста (PlGF)) [33, 42, 85, 145, 151].

Также высокие надежды возлагались на применение цетуксимаба и панитумумаба [36, 71, 73, 81, 137, 147]. Влияние применения таргетных препаратов на результаты лечения, как ожидается будут оценены по результатам исследования III фазы.

Спорным остается вопрос выбора режима лучевой терапии, с чем связано проведение множества исследований, так и не давших однозначных результатов.

В польском исследовании рассматривались 312 больных с карциномой прямой кишки II и III стадий, период наблюдения составил 48 месяцев. Применение короткого курса ЛТ 25Гр продемонстрировало значительное снижение частоты острой токсичности 3-4 степени (3% против 18% при пролонгированной ЛТ, $p < 0,001$). Однако проведение пролонгированного курса ЛТ – 50 Гр по 2 Гр привело к более высокой частоте pCR (16% против 1% при коротком курсе ЛТ, $p < 0,001$) и более редком выявлении положительного края резекции после выполнения сфинктеросохраняющих операций (4% против 13% при коротком курсе ЛТ, $p = 0,02$). Несмотря на полученные данные не было зафиксировано существенных различий с точки зрения функциональных показателей и частоты развития локального рецидива [22].

В исследовании Trans-Tasman, включавшем 326 пациентов (период наблюдения составил 71 месяц), было установлено, что острая токсичность короткого курса ЛТ была достоверно ниже (2% против 28%, $p < 0,001$), но доля уpT0 была достоверно выше в группе пролонгированного курса ЛТ (15% против 1%, $p < 0,001$) [104].

Проведенные исследования показали, что каждый из двух режимов имеет свои преимущества:

- применение короткого курса ЛТ обладает меньшей острой токсичностью, удобно для пациентов, достоверно выгоднее с точки зрения экономической эффективности;

- применение пролонгированного курса ЛТ достоверно увеличивает частоту pCR, но не дает значимого преимущества с точки зрения функциональных показателей и частоты развития локального рецидива.

Таким образом, предоперационную терапию при раке прямой кишки можно условно разделить на два режима:

- «Американская модель» (1) – пролонгированный курс ХЛТ (РОД 2Гр до СОД 56-58Гр) на фоне использования препаратов фторпиримидинового ряда (5-ФУ, капецитабин);

- «Скандинавский режим» (2) – короткий курс крупнофракционной ЛТ в течение пяти дней (РОД 5Гр до СОД 25Гр).

«Скандинавский режим» – это один из вариантов гипофракционирования, т.е. использование небольшого количества крупнофракционного облучения. Одним из вариантов гипофракционной ЛТ является «среднее фракционирование», при этом за один сеанс пациент получает РОД 4 Гр, а за 10 сеансов изодоза эквивалента 56 Гр пролонгированному курсу ЛТ классического фракционирования.

1.4 Оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после лучевой терапии

Одной из проблем, связанных с идентификацией пациентов, достигших pCR, является оптимальный интервал от окончания ХЛТ до хирургического этапа. Известно, что на достижение эффекта от ХЛТ требуется время, а значимая регрессия в опухоли чаще выявляется, если операция была произведена после более длительного промежутка времени [34]. Лионское исследование R90-01 показало, что у пациентов, перенесших операцию через 6-8 недель после завершения ХЛТ, pCR выявлялся достоверно чаще по сравнению с теми, кто был

оперирован через две недели после завершения ХЛТ, 26% против 10% соответственно [48].

В последующем 17-летнем отчете указывалось, что отдаленные онкологические результаты были примерно одинаковыми в двух выше обозначенных группах: местный рецидив составил 14% в группе с интервалом перед операцией 6-8 недель и 12% в группе с ожиданием две недели, а общая выживаемость составила 42% и 40% соответственно [32].

Данные мировой литературы также подтверждают, что ответ опухоли на ХЛТ зависит от времени, и предполагают, что длительный интервал между завершением ХЛТ и хирургическим вмешательством является важным в достижении pCR [47, 77, 116, 119].

Тем не менее, рандомизированное многоцентровое исследование III фазы GRECCAR-6, оценивающее влияние интервала (7 или 11 недель) между ХЛТ и хирургическим вмешательством на частоту pCR, не продемонстрировало существенной разницы в частоте pCR между двумя группами [87].

На сегодняшний день нет единого мнения касательно выбора оптимального временного интервала между окончанием неоадьювантной ХЛТ и выполнением хирургического вмешательства.

В исследовании Lyon R90-01 (1999 год), в которое был включен 201 пациент, изучался короткий интервал времени до операции (менее двух недель) и длинный интервал (6-8 недель)[48]. Было показано, что более длительный интервал был связан с большей частотой ответа на лечение (53,1% против 71,7%, $p = 0,007$). Показатель частоты развития локального рецидива был практически одинаковым в обеих группах. Не было значительной разницы в общей выживаемости между двумя группами. Трехлетний показатель выживаемости составил 78% и 73% для группы с коротким и длинным интервалом соответственно. В 2016 году результаты лечения пациентов, включенных в это исследование, были повторно проанализированы после наблюдения в течение 15 лет [32]. Не было отмечено различий между двумя группами пациентов в отношении выживаемости или вероятности развития локального рецидива.

Зафиксировано, что большая часть локальных рецидивов развивалась в течение пяти лет после окончания лечения (96%).

В 2017 году в журнале *Lancet* были опубликованы результаты исследования «Стокгольм III» [40]. Целью этого многоцентрового рандомизированного исследования было определение оптимального интервала между неоадьювантной терапией и хирургическим вмешательством. Критериям включения соответствовали 840 пациентов. Кроме того, в исследовании оценивалось влияние режима ЛТ (короткий и пролонгированный курсы) на частоту развития местного рецидива. Пациенты первой группы получили 5 фракций по 5 Гр с последующим выполнением хирургического вмешательства в течение одной недели, т.е. группа короткого курса. Во второй группе больные получали аналогичную схему ЛТ, а операция была проведена в срок через 4-8 недель после неоадьювантного этапа лечения, группа короткого курса с отсрочкой операции. Пациенты третьей группы получила 25 фракций облучения по 2 Гр до СОД 50 Гр и через 4-8 недель хирургическое вмешательство, т.е. группа пролонгированной лучевой терапии с отсрочкой операции. В результате не было показано существенных различий в частоте развития локального рецидива между тремя группами исследования. Интересно, что в группе пациентов, получивших короткий курс ЛТ, наблюдалось увеличение частоты послеоперационных осложнений по сравнению с группой короткого курса с отсрочкой операции (53% против 41%, $p = 0,001$). Общая частота осложнений составила 50% для группы с коротким курсом, 38% для группы с коротким курсом с отсрочкой и 39% для группы с пролонгированным курсом с отсрочкой операции; хирургические осложнения (инфекция в месте хирургического вмешательства, послеоперационное кровотечение, несостоятельность анастомоза и т.д.) возникли у 31%, 26% и 23% пациентов в вышеобозначенных группах соответственно.

В 2018 году Donlin с соавторами, был проведен метаанализ исследований, изучавших выбор оптимального временного интервала между неоадьювантной ХЛТ и хирургическим вмешательством [36]. Целью этой работы было определить влияние удлинения интервала до операции (более восьми недель) на частоту

показателя «полного» патоморфологического ответа (pCR). Были включены 13 исследований с участием 19652 пациентов. В выводах продемонстрировано, что показатель pCR значительно увеличился у больных МРРПК с интервалом ожидания более восьми недель по сравнению с интервалом ожидания менее восьми недель (или интервалом ожидания более восьми недель по сравнению с менее восьми недель) ($p < 0,0001$). Не было продемонстрировано никаких существенных различий в общей и безрецидивной выживаемости, вероятности развития локальных рецидивов, продолжительности хирургического вмешательства, частоте выполнения сфинктеросохраняющих операций или развития послеоперационных осложнений. Таким образом было доказано, что выполнение операции по истечении интервала ожидания восьми недель после завершения неoadьювантной ХЛТ является безопасным и эффективным направлением для больных МРРПК.

В 2018 году Kim M.J. с соавторами проанализировали данные о лечении пациентов с раком прямой кишки в зависимости от длительности интервала до операции после завершения неoadьювантной терапии. Основным показателем была частота pCR. Всего было включено 249 пациентов с различными интервалами до операции. Большинство (45,4%) перенесли операцию в течение 7-9 недель. Самое короткое время до операции было в пределах пяти недель, тогда как у некоторых пациентов хирургическое вмешательство проводилось по истечении 11-ти недель после завершения неoadьювантной терапии. Авторы отметили более высокий уровень достижения pCR (8,6%; $p = 0,886$) при соблюдении интервала от 9 до 11 недель [80].

В метаанализе, проведенном Petrelli F. с соавторами, включающем 3584 пациентов, была определена корреляционная зависимость между интервалом до операции и частотой pCR [116]. В контрольную группу входили пациенты, которым проводилась операция через 6-8 недель после окончания неoadьювантной терапии. У пациентов исследуемой группы, прооперированных после восьми недель и позднее, был более высокий уровень pCR ($P < 0,0001$). Было установлено, что показатель pCR увеличился с 13,7% до 19,5%. Другие

показатели, такие как выживаемость, вероятность развития локального рецидива и частота развития послеоперационных осложнений, были одинаковыми в обеих группах.

В еще одном многоцентровом исследовании, проведенном Figueiredo с соавторами, были изучены результаты лечения с соблюдением интервала между неoadьювантной ХЛТ и операцией менее или более чем 12 недель [42]. Семьдесят шесть пациентов были включены в группу с интервалом более 12-ти недель; 48 пациентов перенесли операцию в течение 12-ти недель после окончания ХЛТ. Не было статистически значимой разницы между обеими группами в отношении послеоперационных осложнений ($p = 0,547$) и 30-дневной смертности ($p=0,148$). Патоморфологический анализ операционного материала показал частоту pCR равную 8,3% у тех пациентов, которым хирургическое вмешательство проводилось в течение 12 недель, и 15,8% у тех, кому интервал до операции был увеличен более 12 недель ($p= 0,28$).

Таким образом, дискуссия в отношении выбора временного интервала между неoadьювантной ХЛТ и операцией все еще продолжается. Пациенты, которым операция выполняется в более короткие сроки после ХЛТ, имеют соответственно более короткую продолжительность лечения, но более высокий риск послеоперационных осложнений и меньшую частоту pCR. В свою очередь пациенты с более длительным интервалом до операции имеют меньшую частоту послеоперационных осложнений и более высокий процент случаев ответа на лечение, но более длительный период лечения, вследствие чего не всегда все пациенты проходят план лечения в полном объеме.

1.5 Регрессия опухоли и полный патоморфологический ответ

Одной из основных задач предоперационной терапии является регрессия опухоли. Для характеристики степени регрессии массива опухолевой ткани в ответ на проведенное лечение общепринятыми являются критерии Response evaluation criteria in solid tumours 1.1 (RECIST) версии 2009 года. Базисным

является измерение линейных размеров неоплазии посредством различных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ, УЗИ).

Критерии оценки:

- частичный ответ (Partial Response – PR) – уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%;

- полный ответ (Complete Response – CR) – исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм;

- прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD) – увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов;

- стабилизация заболевания (Stable Disease - SD) – остальные случаи.

В последнее время получает широкое развитие и активно внедряется в рутинную практику метод оценки выраженности регрессии опухолевой ткани (TRG), основанный на данных МРТ и стратифицированный количественной оценкой соотношения фиброзированной ткани и оставшейся жизнеспособной опухоли.

После предоперационного лечения при визуализации магнитно-резонансной характеристики интенсивности сигнала основного опухолевого компонента, у большинства опухолей развивается фиброз и уменьшение размера опухоли, что приводит к уменьшению сигнала T2. Снижение интенсивности сигнала по сравнению с результатами предварительного исследования представляет собой фиброзный ответ. Ниже, представлена классификационная характеристика уровня регрессии опухоли в зависимости от выраженности фиброзного ответа согласно классификации Mandard. Классификация регрессии опухоли от выраженности фиброза в ней по Mandard (TRG):

- полная регрессия (жизнеспособные опухолевые клетки не определяются) - TRG1;

- фиброз > 50% с рассеянными опухолевыми клетками - TRG2;

- фиброз 25-50% и опухолевые клетки с преобладанием фиброза - TRG3;

- фиброз <25% и опухолевые клетки - TRG4;
- нет регрессии - TRG5.

Прогноз течения болезни коррелирует со степенью регрессии опухоли (TRG), которая включает в себя степень фиброза [146, 149], а также процент жизнеспособных клеток [45, 46, 123].

В РФ одной из наиболее цитируемых остаётся классификация лечебного патоморфологического ответа, предложенная Г.А. Лавниковой. В основе этой кодификации лежит анализ изменений общего устройства опухоли на тканевом (соотношение стромы/паренхима, структурная атипия) и цитологическом (выраженность дистрофии и полиморфизма клеток, активность митоза) уровнях. Различают четыре градации выраженности лечебного патоморфологического ответа:

- более 50% опухолевой паренхимы сохранено (I степень);
- сохранено 20–50% опухолевой паренхимы (II степень);
- до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов (III степень);
- полное отсутствие опухолевой паренхимы (IV степень).

На сегодняшний день существует большое количество патоморфологических классификаций опухолевого ответа, основывающихся на количественных и(или) качественных характеристиках. В зарубежных источниках при оценке патоморфологического регресса в ответ на неoadьювантную ХЛТ применяется классификация, разработанная O.Dworak, в которой определены пять стадий опухолевого ответа:

- признаки опухолевой регрессии не выявлены - 0 стадия;
- превалирующей остаётся опухолевая масса с явно определяющимися фиброзом и/или васкулопатией - I стадия;
- более выраженные фиброзные явления с незначительным включением клеток опухоли или их групп (легко выявляемых) - II стадия;
- крайне скудное количество (сложно выявить при микроскопии) опухолевых клеток в фиброзной ткани с/без муцинозного компонента - III стадия;

- злокачественных клеток не выявлено, определяется лишь фиброзная ткань (полный регресс или полный ответ) - IV стадия.

Таким образом, основополагающим является полуколичественное определение соотношения жизнеспособной ткани опухоли и фиброзной ткани.

Исследования немецкой группы по изучению рака прямой кишки указывают на то, что выживаемость больных раком прямой кишки, получивших неoadьювантную терапию, определяется патоморфологической (ур) стадией, а не клинической (с). В двух докладах немецкой группы основное внимание уделялось прогностической значимости регрессии опухоли у пациентов получивших неoadьювантную химиолучевую терапию [45, 123].

Прогноз был связан с окончательной стадией опухоли (символ «T») в патоморфологическом заключении, а также наличием или отсутствием пораженных лимфатических узлов (символ «N»). По данным ряда исследований [29, 82, 109, 154], пациенты с «урN+» являются кандидатами для проведения адьювантного лечения.

Хорошо известно, что ХЛТ не только приводит к значительной регрессии опухоли, но также и к достижению pCR, определяемому как полное отсутствие опухолевых клеток в изученном операционном материале. В исследованиях, оценивающих ХЛТ при МРРПК, pCR был достигнут у 10 - 32% пациентов [67, 132]. В целом, пациенты, которых лечили по схеме ХЛТ и ТМЕ, не показали значительного улучшения общей выживаемости, несмотря на локальный уровень контроля [44]. Тем не менее, прогноз для пациентов, которым удалось достигнуть pCR, обычно благоприятный. Именно поэтому показатель уровня pCR часто используют в качестве суррогатного маркера для характеристики хорошего онкологического результата лечения [109]. Анализ предикторов, которые могут оказать влияние на увеличение частоты достижения pCR, показал, что использование непрерывной инфузии 5-ФУ, добавление второго цитотоксического агента и адекватная доза облучения были напрямую связаны с более высоким показателем pCR [67, 132]. Рандомизированные исследования III фазы, в которых сравнивали применение капецитабина и 5-ФУ как компонента

ХЛТ, показали, что капецитабин может быть адекватной альтернативой в неоадьювантных или адьювантных схемах ХЛТ [72]. Учитывая, что препарат фторпиримидинового ряда функционирует не только как радиосенсибилизатор при проведении ХЛТ, была предпринята попытка усиления его цитотоксического эффекта путем добавления оксалиплатина к непрерывному введению 5-ФУ либо к приему капецитабина [7, 54, 107].

К сожалению, эти исследования не продемонстрировали более высокие показатели рCR, а лишь повысили токсичность проводимого лечения. Однако с точки зрения отдаленных онкологических результатов были получены противоречивые результаты. В исследовании ACCORD 12 добавление оксалиплатина не показало значительного увеличения показателей пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [9].

В то же время в ранее проведенном немецком исследовании CAO/ARO/AIO-04 трёхлетняя безрецидивная выживаемость была значительно увеличена [125]. Тем не менее, в настоящее время добавление оксалиплатина к стандартному курсу ХЛТ не рекомендуется.

В крупном метаанализе М. Маас с соавторами представил [89] отдаленные результаты наблюдения за 484 пациентами, у которых был зафиксирован рCR. Авторы продемонстрировали достоверный рост показателей выживаемости: пятилетней безрецидивной (с 65,6% до 83,3%) и общей (с 87,4% до 87,6%). Также в исследовании было зафиксировано снижение частоты местных рецидивов (с 9,7% до 2,8%) и уменьшение риска отдаленного прогрессирования (с 88,8% до 74,9%).

М. Маас с соавторами пришли к выводу, что пациенты с зарегистрированным полным патоморфологическим ответом имеют лучшие отдаленные онкологические результаты. Также полный патоморфологический ответ указывает на прогностически благоприятный биологический профиль опухоли с меньшей склонностью к локальному или отдаленному прогрессированию, тем самым повышая показатели выживаемости.

Возможность предотвращения прогрессирования заболевания и развития отдаленных метастазов многими клиницистами и хирургами еще не полностью рассмотрена. В то же время активно изучается возможность увеличения показателя pCR путем проведения курсов ПХТ до хирургического вмешательства в режиме индукции или консолидации. Ключом к достижению максимального показателя pCR может служить сумма преимуществ от выдержки достаточного временного промежутка между ХЛТ, операцией и проведенных курсов ХТ в режиме индукции и(или) консолидации – тактика «активного выжидания».

1.6 Роль химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки

За последние несколько десятилетий в связи с внедрением неоадьювантного химиолучевого лечения и оптимизации хирургической стратегии, показатели эффективности лечения пациентов с МРРПК значительно улучшились, что находит свое отражение в уменьшении частоты развития местных рецидивов (35% против 10%), тогда как отдаленные метастазы, являются основной причиной летальных исходов среди больных [16, 53, 68, 113, 138].

Адьювантная ХТ является неотъемлемой частью комплексной тактики лечения пациентов с МРРПК и прописана в во всех клинических рекомендациях (NCCN, ESMO, AOP, RUSSCO).

Данная опция для больных раком прямой кишки II и III стадии основана на экстраполяции результатов исследований III фазы, изучающих адьювантное лечение рака толстой кишки и данных пациентов с раком прямой кишки, получавших лечение без предоперационной лучевой терапии или ХЛТ [6, 97, 115].

Следует отметить, что согласно систематическому обзору, ряду проведенных исследований и метаанализу, изучавших применение адьювантной химиотерапии после предоперационной химиолучевой терапии и хирургического вмешательства у пациентов с МРРПК, послеоперационная химиотерапия не

продемонстрировала существенного улучшения по показателям общей и безрецидивной выживаемости [20, 23].

Однако при анализе подгрупп пациентов с опухолями среднеампулярной локализации наблюдалось улучшение показателя безрецидивной выживаемости и уменьшение количества развития отдаленных метастазов при использовании адъювантной терапии [20].

Другой метаанализ показал, что пациенты с pCR после химиолучевой терапии могут не получить преимущества от адъювантной химиотерапии, тогда как пациенты с наличием остаточной жизнеспособной опухолевой ткани показали превосходные результаты при назначении адъювантной химиотерапии в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости [91].

Такой противоречивый статус целесообразности применения адъювантной химиотерапии привел к бесконечным спорам о ее роли в лечении больных МРРПК. Кроме того, были высказаны серьезные опасения относительно выполнимости проведения полного объема запланированной адъювантной химиотерапии. Почти 30% пациентов, кому в послеоперационном периоде было показано проведение химиотерапии, не начинали адъювантное лечение [108] и менее половины из них получали его в полном объеме без перерывов и задержек [17, 39, 57]. Послеоперационные осложнения, включавшие в себя несостоятельность анастомоза, плохое общее состояние и медленное выздоровление, проблемы с временной кишечной стомой, или отказ от лечения были основными причинами не проведения адъювантной терапии [79]. Оценка сроков и эффективности послеоперационной адъювантной химиотерапии показала, что каждая четырёхнедельная задержка лечения коррелировала со снижением общей выживаемости на 14% [12]. Очевидно, что плохое соблюдение режима проведения адъювантной химиотерапии независимо от причин напрямую воздействует на дальнейший прогноз.

В результате чего была предложена совершенно инновационная тактика лечения больных МРРПК, а именно проведение химиотерапии перед операцией, направленный, прежде всего на повышение комплаентности лечения и улучшение

выживаемости путем раннего воздействия на нерегистрируемые методами визуализации (КТ/МРТ) микрометастазы [58].

Одним из вариантов такого лечения является консолидирующая химиотерапия, когда системная химиотерапия проводится после курса ХЛТ в периоде времени реализации ответа до операции.

В проведенном исследовании II фазы, J. Garcia- Aguilar с соавторами изучали возможности использования консолидирующей химиотерапии у пациентов с МРРПК. Пациенты получали от двух до шести курсов консолидирующей ПХТ по схеме mFOLFOX6. В группе включавшей шесть курсов mFOLFOX6 у 25 (38 %) из 65 больных был диагностирован pCR. В группе включавшей четыре курса ПХТ этот показатель составил 30 % (у 20 из 67 больных). В группе с двумя курсами ПХТ полный патоморфологический ответ был зафиксирован у 25 % (17 из 67 пациентов). У пациентов без ПХТ полный патоморфологический ответ зафиксирован лишь у 18 % (11 из 60 пациентов) ($p = 0,0036$) [50]. Это исследование показало, что увеличение показателя частоты pCR напрямую коррелирует с длительностью интервала между химиолучевой терапией и хирургическим вмешательством, а также с увеличением количества циклов химиотерапии. Частота развития хирургических осложнений или наличия интраоперационных технических трудностей при отсрочке операции на срок до 20-ти недель не увеличивались, что свидетельствует о безопасности данного временного интервала. Комплаентность пациентов в отношении проведения неоадьювантной химиотерапии составила порядка 77%, что намного выше по сравнению с 40-60% в случае адьювантной химиотерапии [17, 20].

Крупное исследование III фазы, проведенное в Польше, продемонстрировало оптимистичные отдаленные онкологические результаты, после добавления консолидирующей химиотерапии [24]. В этом исследовании пациенты были случайным образом распределены на две группы:

- пациенты первой группы получали короткий курс химиолучевой терапии, за которым следовали три курса химиотерапии с применением фторурацила и оксалиплатина;

- вторая группа больных получала стандартную ХЛТ с оксалиплатином и 5-фторурацилом.

Обе группы имели одинаковые интервалы между началом облучения и операцией - около 12 недель. Частота выполнения резекции R0 и частота послеоперационных хирургических осложнений были сравнимы в обеих группах. Кроме того, в этих двух группах не было различий в показателях безрецидивной выживаемости, частоте развития локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Тем не менее пациенты, которым проводился короткий курс химиолучевой терапии с последующей консолидирующей химиотерапией, показали большую комплаентность и более низкую частоту развития острой токсичности, чем группа пролонгированного курса ХЛТ. Авторы исследования отметили, что трёхлетняя общая выживаемость была лучше у пациентов с коротким курсом химиолучевой терапии с последующей консолидирующей химиотерапией, несмотря на то, что частота развития отдаленных метастазов или локального рецидива была одинаковой в обеих группах. Таким образом ими было выдвинуто предположение, что большие дозы облучения приводят к более выраженной активации противоопухолевых иммунных ответов в течение периода ожидания перед операцией. Выводом может служить, что консолидирующая химиотерапия может быть безопасным и потенциально выполнимым вариантом в мультимодальном подходе, что способствует ее внедрению в будущих исследованиях.

Другим способом проведения химиотерапии перед операцией является разделение адъювантной химиотерапии и проведение ограниченного числа циклов до ХЛТ, получивших название индукционной химиотерапии, а затем проведение оставшихся циклов после операции [28].

Было проведено значительное количество исследований, подтвердивших актуальность и воспроизводимость данного химиотерапевтического режима [31, 36, 38, 41, 60, 106, 114, 135].

Этот подход особенно привлекателен для запущенных форм рака прямой кишки, обладающих признаками высокого риска отдаленного

метастазирования. Применение индукционной химиотерапии позволяет химиотерапевтическим агентам достигать первичной опухоли в тот момент, когда опухолевая васкуляризация еще не нарушена ни облучением, ни хирургическим вмешательством. Следовательно, опухоль сможет максимально отреагировать на проведенную полихимиотерапию. Клинические исследования, изучавшие использование индукционной химиотерапии, не показали отрицательного эффекта, который бы задерживал дальнейшее лечение [28, 58, 67, 109].

Касательно отдаленных онкологических результатов лечения в испанском исследовании II фазы GCR-3 сообщалось, что частота развития местных рецидивов, а также общая выживаемость в течение пяти лет наблюдения не отличались от контрольной группы. В контрольной группе пятилетняя общая выживаемость была 78%, а в исследуемой 75% ($p = 0,64$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила 64% и 62% в исследуемой группе ($p = 0,85$) [41].

В исследовании CONTRE были продемонстрированы результаты, сходные с выводами работы, проведенной Garcia-Aguilar et al. касательно применения консолидирующей химиотерапии [114]. В этом проспективном исследовании сообщалось о результатах лечения пациентов, получивших восемь циклов индукционной полихимиотерапии по схеме FOLFOX. Частота соблюдения режима проведения химиотерапевтического лечения составляла более 90%, а хирургическое вмешательство в объеме резекции R0 было выполнено 100% пациентов. Проблемой для дальнейших исследований служит вопрос выбора оптимального числа циклов и режима индукционной полихимиотерапии. Были проведены два клинических исследования, изучавших возможность добавления таргетных препаратов в качестве дополнительного компонента лекарственной терапии.

В исследовании EXPERT-C изучался эффект от добавления цетуксимаба к индукционной и адъювантной полихимиотерапии на основе препаратов фторпиримидинового ряда [36]. В соответствии со множеством других работ в этом рандомизированном исследовании также был достигнут показатель

комплаентности - 90% в обеих группах, однако частота достижения pCR и возможности достижения резекции в объеме R0 в исследуемой и контрольной группах не отличались.

В исследовании II фазы AVACROSS изучалась эффективность и безопасность добавления бевацизумаба к индукционной полихимиотерапии на основе препаратов фторпиримидинового ряда и оксалиплатина [106]. Наряду с привычно достигнутой высокой приверженностью к лечению, показатель pCR достигал 34%, а частота выполнения операции в объеме резекции R0 составила 98%. Однако послеоперационные осложнения наблюдались у 58% пациентов, которые в 24% случаев потребовали повторного хирургического вмешательства. Таким образом, безопасность добавления бевацизумаба к индукционной химиотерапии должна быть изучена ввиду потенциальной эффективности.

Совершенно новое направление в лечении больных МРРПК было представлено Gao Y. et al в 2014 году [49]. Направление, объединившее индукционную и консолидирующую ПХТ в комбинации с пролонгированным курсом ХЛТ, получило название «Sandwich»-лечение. В этом же году Gao Y. et al представили результаты проведенного исследования, в которое был включен 51 пациент с МРРПК. Пациенты на первом этапе получали один курс индукционной ПХТ в режиме CAPOX, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение пяти недель с модифицированным режимом CAPOX, затем один курс консолидирующей ХТ в режиме CAPOX. Хирургическое вмешательство было выполнено через 6–8 недель после завершения ХЛТ. Два пациента были исключены в связи с выявленными отдаленными метастазами заболевания. Лишь один пациент из оставшихся 49 не завершил запланированное неоадьювантное лечение (не был проведен курс консолидирующей ПХТ по причине развившейся диареи 3 степени тяжести согласно шкале СТСАЕ). Четыре пациента (7,8 %) отказались от хирургического вмешательства по причине достижения полного клинического ответа. Остальным 45 пациентам было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме тотальной

мезоректумэктомии (ТМЭ). Послеоперационной смертности в исследовании зафиксировано не было, послеоперационные осложнения наблюдались у 11,1 % больных. Среди 45 пациентов, перенесших ТМЭ, pCR был зарегистрирован у 19 больных (42,2 %), значительная регрессия опухоли – у 37 (82,2 %). В опубликованных предварительных результатах авторы показали, что неoadьювантная «Sandwich»-терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения «полного» патоморфологического ответа и регрессии опухолевой ткани. Согласно данным, опубликованным в апреле 2018 года, при медиане наблюдения 51 месяц локальные рецидивы и/или отдаленные метастазы были выявлены у 12 пациентов (26,7 %), в том числе у 10 (22,2 %) – отдаленные метастазы, у 1 (2,2 %) – местный рецидив и у 1 (2,2 %) пациента было выявлено сочетание локального рецидива и отдаленных метастазов. Показатели трёхлетней безрецидивной и общей выживаемости составили 75,5% и 88,6% соответственно.

Однако делать окончательные выводы до достижения пятилетней медианы наблюдения рано. Также необходимо учитывать проспективный дизайн этого исследования и относительно небольшую когорту пациентов, что диктует необходимость ожидания результатов более масштабных исследований в этой области. В то же время стратегия сочетанного использования в неoadьювантном режиме ХТ и ХЛТ у пациентов с МРРПК представляется, по меньшей мере, перспективной и требует дополнительного изучения. Эти исследования доказывают, что применение системной ХТ в режиме индукции и(или) консолидации хорошо переносится, а дальнейшая оценка в сочетании с альтернативными химиотерапевтическими схемами может дать более многообещающие результаты.

В 2015 году Jian Xiao et al. были опубликованы результаты II фазы исследования, изучавшего альтернативный вариант «Sandwich»-схемы лечения [152]. Пациенты МРРПК получали неoadьювантную терапию с добавлением таргетного препарата ингибитора VEGF (бевацизумаб). Отличительной чертой схемы являлось добавление препарата бевацизумаб как к индукционной, так и к консолидирующей ПХТ (FOLFOX). В исследовании участвовало 25 пациентов.

Хирургический этап лечения проводился через 4–6 недель после окончания неoadьювантного этапа (два пациента отказались от операции). Согласно критериям RECIST, у 18 пациентов (72 %) достигнут частичный клинический ответ, у остальных семи пациентов (28 %) отмечена стабилизация опухолевого процесса. По данным патоморфологического исследования операционного материала у девяти (36%) пациентов был зарегистрирован pCR. Медиана наблюдения составила 25,3 месяца. За весь период наблюдения было зарегистрировано два летальных исхода, у четырёх пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Данное исследование обладает теми же недостатками, что и работа Gao Y. et al – проспективный дизайн и относительно небольшая когорта пациентов, что диктует необходимость оценки отдаленных результатов и проведения более масштабных исследований.

Несмотря на недостатки выше обозначенных исследований для увеличения частоты pCR и усиления системного контроля без аккумуляции токсичности подход переноса стандартной адьювантной ПХТ в неoadьювантный период, а именно интеграция индукционной и консолидирующей ПХТ является рациональным. Именно с целью подтверждения данной гипотезы в исследовании II фазы OIGIT-0 [61] авторы осуществили перенос половины адьювантной лекарственной терапии в предоперационный период с разделением ее на индукционную и консолидирующую ХТ. Первичной конечной точкой была оценка pCR. Показатель pCR не был увеличен (17,5%), однако частота поражения лимфатических узлов и суммарное уменьшение стадии были снижены на 77,7% и 79,3% соответственно. При медиане наблюдения, составившей 55 месяцев, авторами зафиксировано развитие одного локального рецидива (1,6%). Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости составили 64,0% и 69,5% соответственно. В исследовании было зафиксировано улучшение показателя пораженности лимфатических узлов: снижение этого показателя при классической схеме лечения составляет 52% [148], а при предложенной схеме превышает 77%. Эти данные находят

непосредственное отражение в увеличении частоты снижения стадии заболевания с 50% до 79% соответственно.

Основываясь на данных представленных исследований, вполне очевидно, что консолидирующая или/и индукционная ХТ может обеспечивать несколько преимуществ в лечении МРРПК. Данный подход не только позволяет улучшить показатель частоты достижения pCR, но и обеспечивает ранний системный контроль над возможными микрометастазами. Помимо этих преимуществ, неоадьювантная химиотерапия дает возможность оценить химиочувствительность опухоли перед хирургическим этапом лечения. Это может привести к стратификации больным по дальнейшим режимам химиотерапии и выделить группу пациентов с высокой чувствительностью к лечению, которым может не потребоваться хирургическое вмешательство. В нескольких исследованиях, сообщающих о безоперационном подходе, где авторы высказали предположение, что при условии тщательного динамического наблюдения определенная подгруппа пациентов, у кого был зафиксирован pCR, может иметь хорошие отдаленные онкологические результаты [64, 90, 139].

Стратегия тотальной неоадьювантной химиотерапии заключается в использовании всех курсов лекарственного лечения в неоадьювантном периоде. В 2019 году был проведен крупный систематический обзор и метаанализ 28 исследований (три ретроспективных и 25 проспективных исследований), в котором было проанализировано 2688 пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом прямой кишки. Общий показатель pCR составил 22,4% ($p < 0,001$) у всех пациентов, получавших тотальную неоадьювантную химиотерапию. В десяти доступных для сравнения исследованиях, суммарный показатель pCR был увеличен до 39% ($p=0,01$). Авторы пришли к выводу, что добавление индукционной или/и консолидирующей химиотерапии к стандартной неоадьювантной химиолучевой терапии способно повысить частоту достижения pCR [117].

Аналогичный анализ был проведен G.C.Kong с соавторами [83], - сравнительный анализ 2437 пациентов, получавших предоперационную ХЛТ и

2284 пациентов, получивших тотальную неoadьювантную химиотерапию. Полный патоморфологический ответ в группе тотальной неoadьювантной химиотерапии составил 22,3%, а в группе неoadьювантной химиолучевой терапии - 14,2% ($p < 0,001$). Несмотря на отсутствие разницы в частоте местных рецидивов, частота отдаленных рецидивов была значительно ниже ($p = 0,02$). Показатель трёхлетней безрецидивной выживаемости составил 70,6% в группе тотальной неoadьювантной химиотерапии и 65,3% в группе неoadьювантной химиолучевой терапии ($p < 0,001$). Показатель общей трёхлетней выживаемости составил 84,9% в группе тотальной неoadьювантной химиотерапии и 82,3% в группе неoadьювантной химиолучевой терапии ($p < 0,001$).

Таким образом, неoadьювантная химиотерапия в сочетании с ХЛТ дает шанс обеспечить оптимальный локальный и системный контроль, потенциально увеличивая показатели выживаемости больных МРРПК. Кроме того, такой подход создает предпосылки к органосохранному лечению. Данный факт особенно актуален в настоящее время, когда особое внимание уделяется не только продолжительности, но и качеству жизни. Предстоящие результаты многочисленных текущих и будущих исследований будут способствовать выработке клинических решений, которые найдут свое отражение в оптимальных онкологических результатах при хорошем качестве жизни.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Нами было проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Материалом для данной ретроспективной работы стали результаты лечения 144 больных МРРПК средне- и нижеампулярной локализации, прошедших комплексное обследование и последующее лечение в отделении онкопроктологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2006 по 2020 годы включительно.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) МРРПК стадий $mT3_{(CRM+)}-4N0-2M0$;
- 2) гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-3);
- 3) локализация опухоли в ниже- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки;
- 4) исключение наличия отдаленных метастазов по результатам проведенного комплексного обследования;
- 5) отсутствие в национальном канцер-регистре сведений о пребывании на учёте по поводу иных мета- или синхронных злокачественных новообразований;
- 6) отсутствие факта проведения противоопухолевого лечения до времени включения в исследование;
- 7) отсутствие декомпенсированных сопутствующих патологий на момент начала лечения;
- 8) ECOG 0-3;
- 9) возраст моложе 80 лет.

В зависимости от вариантов неоадьювантного этапа лечения больные были распределены на две группы:

- исследуемая группа (группа - «Sandwich»-терапия) включила в себя 72 пациента. Предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной химиолучевой терапии суммарной очаговой дозой

(СОД) 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут) и четырех курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CapOx (Оксалиплатин 130 мг/ м², Капецитабин 2000 мг/ м²) – двух курсов в режиме индукции и двух курсов в режиме консолидации, в промежутке между индукционной и консолидирующей химиотерапией проводилась ХЛТ;

- контрольная группа (группа - «ХЛТ») включила 72 пациента. Предоперационный этап лечения состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной химиолучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/ м²/сут).

В группе «Sandwich»-терапии предварительное формирование разгрузочной колостомы потребовалось 16 (22,2%) пациентам, что позволило им провести запланированное неоадьювантное лечение в полном объеме. В группе ХЛТ в связи с развившейся толстокишечной непроходимостью на первом этапе шести пациентам (8,3%) было выполнено формирование разгрузочной колостомы.

Также в исследование были включены пациентки пременопаузального возраста, в связи с чем перед началом неоадьювантного компонента лечения с целью сохранения репродуктивной и гормональной функции двум пациенткам (2,8%) в группе «Sandwich»-терапии было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической транспозиции яичников. При медиане наблюдения, составившей 27 месяцев, у данных больных было отмечено возобновление менструального цикла.

После окончания неоадьювантного этапа лечения проводилось контрольное обследование, включающее в себя физикальный осмотр, КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ органов малого таза.

После контрольного обследования хирургическое вмешательство было выполнено всем 144 (100%) пациентам, включенным в исследование.

Объем операции определялся согласно локализации и степени распространенности опухоли в прямой кишке.

2.2 Подробная характеристика исследуемых групп больных

В ретроспективное исследование было включено 85 (59%) пациентов мужского пола и 59 (41%) пациентов женского пола. В группах «Sandwich»-терапии и ХЛТ число пациентов мужского и женского пола составило 46 (63,9%) и 39 (54,2%); 26 (36,1%) и 33 (45,8%) соответственно ($p=0,236$).

Одним из критериев исключения для настоящего исследования являлся возраст старше 80 лет. Таким образом, в исследование могли быть включены пациенты в возрасте от 18 до 80 лет. В группе «Sandwich»-терапии преимущественно были лица пожилого возраста (от 60 до 74 лет) – 38 (52,8%). Сопоставимые результаты были получены и в группе «ХЛТ», где чаще лечение проводилось пациентам возрастного интервала от 60 до 74 лет ($p=0,179$), число таких больных составило 32 (44,4%). Таким образом, на долю возрастного интервала от 60 до 74 лет пришлось наибольшее количество пациентов, включенных в исследование – 70 (48,6%) человек. Медиана возраста больных, включенных в исследование, составила 60,5 лет.

Для оценки уровня функционального состояния пациента в рамках способности к самообслуживанию, повседневной деятельности и физической активности применялась шкала ECOG. В ней применяется балльная градация (от 0 до 5) оценки общего состояния онкологического больного.

Согласно критериям включения в данное исследование соматический статус пациента мог соответствовать ECOG 0-1. В таблице 1 представлена оценка статусов больных по шкале ECOG в исследуемых группах.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что в группе «Sandwich»-терапии число пациентов со статусом ECOG 0 и 1 составило 12 (16,7%) и 60 (83,3%) соответственно. В группе «ХЛТ» количество больных со статусом ECOG 0 и 1 составило 6 (8,3%) и 66 (91,7%) соответственно. В подавляющем большинстве случаев у пациентов был зафиксирован статус общего состояния ECOG 1 ($p=0,131$), их число составило 126 (87,5%).

Таблица 1 - Распределение больных согласно статусу ECOG в исследуемых группах

Вид лечения	ECOG	
	0 N (%)	1 N (%)
«Sandwich»-терапия	12 (16,7)	60 (83,3)
«ХЛТ»	6 (8,3)	66 (91,7)
Всего	18 (12,5)	126 (87,5)

В каждом клиническом случае были исследованы следующие характеристики первичной опухоли (в том числе отражающие местную распространенность):

- 1) гистологическое строение опухоли прямой кишки (аденокарцинома G1-3);
- 2) топография опухоли прямой кишки;
- 3) глубина инвазии карциномы в стенку;
- 4) пораженность регионарного лимфоколлектора;
- 5) экстрамуральная венозная инвазия (extramural venous invasion — EMVI);
- 6) отношение к мезоректальной фасции (CRM);
- 7) отношение к соседним органам и структурам.

Забор образца опухолевой ткани для морфологической верификации осуществлялся при выполнении эндоскопического исследования (колоноскопия/ректоскопия с биопсией). По данным патоморфологического исследования новообразования прямой кишки были охарактеризованы как аденокарцинома G1-3. В таблице 2 представлены данные о распределении больных в исследуемых группах в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что как у больных группы «Sandwich» терапии, так и у пациентов группы «ХЛТ» наиболее часто имела место аденокарцинома умеренной степени дифференцировки (G2) – 62 (86,1%) и 61 (84,7%) соответственно ($p=0,952$).

Таблица 2 - Степень дифференцировки опухоли

Вид лечения	Степень дифференцировки аденокарциномы			Всего
	G1 N (%)	G2 N (%)	G3 N (%)	
«Sandwich»-терапия	5 (6,9)	62 (86,1)	5 (6,9)	72
«ХЛТ»	5 (6,9)	61 (84,7)	6 (8,3)	72
Всего	10 (6,9)	123 (85,4)	11 (7,6)	144

Оценка расстояния от зубчатой линии до дистального полюса опухоли осуществлялась при помощи физикального исследования (пальцевого ректального), ректороманоскопии, колоноскопии, магнитно-резонансной (МРТ) томографии органов малого таза. Результирующим являлось значение этого показателя, установленное с учетом данных ректороманоскопии.

В наше исследование были включены больные с локализацией опухоли в нижне- (от 0 до 5 см включительно от анокутанной линии) и среднеампулярном (от 5,1 до 10 см включительно от анокутанной линии) отделах прямой кишки. Число больных с локализацией опухолевого процесса в нижнеампулярном отделе составило 85 (59,0%) человек. Количество пациентов со среднеампулярной локализацией опухоли – 59 (41,0%). В таблице 3 продемонстрировано подгрупповое распределение пациентов в зависимости от топографической характеристики опухоли в прямой кишке.

Таблица 3 - Локализация опухоли в прямой кишке

Вид лечения	Нижнеампулярный N (%)	Среднеампулярный N (%)	Всего
«Sandwich»-терапия	37 (51,4)	35 (48,6)	72
«ХЛТ»	48 (66,7)	24 (33,3)	72
Всего	85 (59,0)	59 (41,0)	144

В группе «Sandwich» терапии пациентов с локализацией опухолевого процесса в нижеампулярном отделе прямой кишки оказалось несколько больше (51,4% против 48,6%), аналогичная ситуация сложилась и в группе ХЛТ - нижеампулярная локализация составила 66,7% против 33,3% со среднеампулярной ($p=0,062$).

Оценка местной распространенности опухолевого процесса до начала предоперационного лечения и после его завершения имеет важное значение, так как позволяет первично определить план лечения и в дальнейшем оценить эффективность проведенной неoadъювантной терапии. В нашем исследовании число больных с опухолями глубиной инвазии «Т4» составило 56,9%, а количество больных с глубиной инвазии «Т3» с инфильтрацией мезоректальной фасции (CRM+) составило 43,1% ($p=1,0$). Распределение больных по данному критерию в исследуемой и контрольной группах отражено в таблице 4.

Таблица 4 - Глубина инвазии опухоли в стенку прямой кишки

Вид лечения	Глубина инвазии опухоли		Всего
	«Т3» N (%)	«Т4» N (%)	
«Sandwich»-терапия	31 (43,1)	41 (56,9)	72
«ХЛТ»	31 (43,1)	41 (56,9)	72
Всего	62 (43,1)	82 (56,9)	144

Статус регионарного лимфатического коллектора является вторым основополагающим критерием классификации TNM, его относительно точное определение до операции стало возможным с внедрением в рутинную клиническую практику МРТ.

В представленном исследовании по данным МРТ определялся статус локорегионарных лимфатических узлов. Согласно выявлению или отсутствию опухолевой ткани в них рубрика «N» классифицировалась как «N+» и «N-» соответственно.

Количество пациентов с наличием или отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов по данным предоперационной МРТ составило 111 (77,1%) и 33 (22,9%) пациентов соответственно. В таблице 5 продемонстрировано распределение больных по критерию наличия или отсутствия вероятной опухолевой ткани в исследуемых группах.

Таблица 5 - Распределение больных в группах по статусу «N»

Вид лечения	Статусу регионарных лимфатических узлов		Всего
	«N +» N (%)	«N-» N (%)	
«Sandwich»-терапия	56 (77,8)	16 (22,2)	72
«ХЛТ»	55 (76,4)	17 (23,6)	72
Всего	111 (77,1)	33 (22,9)	144

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что в группе «Sandwich»-терапии и ХЛТ количество пациентов с статусом «N +» составило 56 (77,8%) и 55 (76,4%) соответственно при ($p=0,843$). А количество пациентов с статусом «N-» в группе «Sandwich» терапии и ХЛТ составляло 16 (22,2%) и 17 (23,6%) пациентов соответственно ($p=0,843$).

Помимо классификации TNM дополнительным фактором негативного прогноза для МРРПК является экстрамуральная венозная инвазия (EMVI). Данная характеристика служит независимым прогностическим фактором и является предиктором гематогенного распространения опухолевых клеток. Несмотря на то, что традиционно EMVI выявлялась при плановом патоморфологическом исследовании, современные возможности МРТ позволяют предоставить эту важную информацию до операции. В таблице 6 представлена частотная характеристика больных в исследуемых группах в отношении экстрамуральной венозной инвазии.

Таблица 6 - Частота выявления экстрамуральной венозной инвазии у больных в исследуемых группах

Вид лечения	Экстрамуральная венозная инвазия		Всего
	«EMVI +» N (%)	«EMVI -» N (%)	
«Sandwich»-терапия	50 (69,4)	22 (30,6)	72
«ХЛТ»	44 (61,1)	28 (38,9)	72
Всего	94 (65,3)	50 (34,7)	144

Представленная таблица показывает, что в группе «Sandwich» терапии и «ХЛТ» количество пациентов с статусом «EMVI +» составляет 50 (69,4%) и 44 (61,1%) соответственно ($p=0,294$). А количество пациентов с статусом «EMVI -» в группах «Sandwich» терапии и «ХЛТ» составляет 22 (30,6%) и 28 (38,9%) соответственно ($p=0,294$).

Сроки наблюдения за больными весьма важны, так как при достаточной их длительности представляется возможным провести оценку показателей, отражающих эффективность проведенного лечения. В группе «Sandwich» терапии и «ХЛТ» медиана наблюдения составила 36 месяцев. Данный показатель в полной мере позволит оценить отдаленные результаты лечения больных МРРПК по показателям трёхлетней общей и безрецидивной выживаемости.

2.3 Методики неoadьювантной терапии

В исследуемой группе в качестве неoadьювантного компонента применялись четыре курса полихимиотерапии по схеме CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в капельно в первый день, капецитабин $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 1-14 дни; начало очередного цикла на 22 день). Противоопухолевая терапия проводилась в режимах индукции и консолидации. Два курса индукционной полихимиотерапии по схеме CAPOX и два курса консолидирующей полихимиотерапии по схеме CAPOX. Из расчета 130 мг/м^2 оксалиплатин растворяли в 500 мл 5% раствора декстрозы. Препарат вводился внутривенно капельно через периферический

венозный катер сразу после приготовления раствора. Капецитабин принимался пациентом перорально в дозировке 2000 мг/м^2 в течение 14 дней. В качестве радиомодификатора во всех группах применялся капецитабин ($1650 \text{ мг/ м}^2/\text{сут}$ внутрь в дни лучевой терапии).

Определение планируемого объема облучения выполнялось с учетом результатов МРТ. Объем GTV (Gross Tumor Volume) включал в себя массу первичной опухоли (GTV1), в объем CTV (Clinical Target Volume) входили первичная опухоль (CTV1) с окружающими тканями на 1,0-1,5 см от GTV1 и лимфатические узлы, являющиеся регионарными (CTV2). Планирование PTV (Planning Target Volume) осуществляется путем суммации 0,8-1,0 см в любой плоскости от границ CTV: добавочные объемы PTV1 и PTV2 для первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов соответственно.

До 2010 года использовалась 2D конвенциональная ЛТ в ротационном или статическом режиме, энергия облучения – фотоны 6-18 МэВ. Границы сканирования находились в пределах от уровня тел L5-S1 позвонков до седалищных бугров. Расстояние от дистального края опухоли составляло 2,5 – 3,0 см. Объектом радиотерапевтического воздействия являлся весь малый таз, в том числе область первичной опухоли и зоны регионарного лимфатического коллектора.

В 2010 году на смену вышеописанной методике пришла дистанционная 3D конформная лучевая терапия, в частности IMRT (intensity-modulated radiation therapy) и VMAT (Rapid Arc 3D конформная лучевая терапия). Энергия облучения – фотоны 6-18 МэВ. Верхней и нижней границей уровня сканирования были верхняя плоскость тел L5-S1 позвонки и седалищные бугры соответственно. Отступ от дистального края опухоли составлял 2,5 – 3,0 см. Радиотерапевтическому воздействию в максимальной степени подвергалась область регионарного метастазирования и первичной опухоли.

2.4 Хирургическое лечение

Всем 144 пациентам, включенным в наше исследование, было выполнено хирургическое вмешательство. Наиболее частым объемом хирургического вмешательства была резекция прямой кишки с выполнением тотальной мезоректумэктомии (РПК+ТМЕ), которая была выполнена 66 больным (45,9%). В таблице 7 продемонстрировано погрупповое распределение видов хирургических вмешательств.

Таблица 7 - Виды хирургических вмешательств

Вид операции	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)
РПК+ТМЕ	38 (52,7)	28 (38,9)
БАР	15 (20,8)	7 (9,7)
ЭПК	18 (25,0)	33 (45,8)
ТЭ	0 (0,0)	1 (1,4)
Операция Гартмана + ТМЕ	1 (1,4)	3 (4,2)

Согласно данным таблицы 8, в группе «Sandwich»-терапии чаще выполнялось хирургическое вмешательство в объеме РПК+ТМЕ – 52,7%. В группе «ХЛТ» чаще приходилось прибегнуть к осуществлению несфинктеросохраняющих операций, так ЭПК являлась наиболее частой – 45,8% ($p=0,074$).

В связи с местной распространенностью первичной опухоли прямой кишки 30 (20,8%) больным было выполнено комбинированное хирургическое вмешательство: резекция задней стенки влагалища была выполнена восьми больным (5,6%), предстательной железы – 5 (3,5%), семенных пузырьков – 10 (6,9%), мочевого пузыря – 2 (1,4%), семявыносящих протоков – 2 (1,4%), экстирпация матки с придатками осуществлена 1 (0,7%) больной, трахелэктомия – 1 (0,7%), тубовариоэктомия – 1 (0,7%).

Таблица 8 - Распределение больных по типу межкишечного анастомоза в исследуемых группах

Вид лечения	Тип межкишечного анастомоза		
	«конец-в-конец» N (%)	«бок-в-конец» N (%)	«J-pouch» N (%)
«Sandwich»-терапия	40 (55,6)	10 (13,9)	2 (2,8)
«ХЛТ»	22 (30,6)	10 (13,9)	3 (4,2)
Всего	62 (43,1)	20 (13,9)	5 (3,5)

Механический межкишечный анастомоз был сформирован у 65 больных (45,1%): у 37 пациентов (51,4%) в группе «Sandwich» терапии и 27 (37,5%) в группе «ХЛТ». Стоит отметить, что формирование анастомоза ручным способом осуществлялось у пациентов, перенесших брюшно-анальную резекцию (БАР) прямой кишки. Анастомоз мануального типа был сформирован у 22 пациентов (15,3%): 15 (20,8%) - из группы «Sandwich» терапии и 7 (9,7%) – из группы «ХЛТ».

В зависимости от типа межкишечного анастомоза можно выделить 3 группы:

- 1) «конец-в-конец»;
- 2) «бок-в-конец»;
- 3) «J-pouch».

Анастомоз по типу «конец-в-конец» был сформирован у 62 пациентов (43,1%), «бок-в-конец» – у 20 (13,9%) и «J-pouch» – у 5 (3,5%). В таблице 8 продемонстрировано распределение больных по типу межкишечного анастомоза в исследуемых группах.

Согласно представленным в таблице 9 данным в обеих группах лечения чаще осуществлялось формирование анастомоза по типу «конец-в-конец», в группе «Sandwich» терапии их доля составила 55,6%, в группе «ХЛТ» – 30,6% ($p=0,015$).

Лапаротомным доступом было выполнено 62,5% хирургических вмешательств, в 37,5% случаев использовалась лапароскопическая технология. В таблице 9 продемонстрировано погрупповое соотношение пациентов в зависимости от хирургического доступа.

Таблица 9 - Хирургический доступ

Вид лечения	Хирургический доступ	
	лапаротомия N (%)	лапароскопия N (%)
«Sandwich»-терапия	44 (61,1)	28 (38,9)
«ХЛТ»	46 (63,9)	26 (36,1)
Всего	90 (62,5)	54 (37,5)

В обеих группах хирургическое вмешательство в большинстве случаев выполнялось лапаротомным доступом. В группе «Sandwich»-терапии и «ХЛТ» эти показатели составили 61,1% и 63,9% соответственно ($p=0,731$).

С целью минимизации клинических проявлений потенциально возможной несостоятельности колоректального анастомоза 96 пациентам (66,7%) была сформирована превентивная трансверзостома, а у 42 (29,2%) – илеостома.

Подводя итоги данного раздела, стоит обозначить, что частотный анализ распределения основных показателей опухолевой прогрессии в исследуемой и контрольной группах выявил общность характеристик. Данный факт позволяет проанализировать исследуемые группы по главным прогностическим факторам.

2.5 Статистические расчеты

Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistic 26. Различия считались достоверными при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$. Количественные критерии сравнивали с использованием Хи-квадрат теста. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера. Для сравнения показателей выживаемости использовался log-rank test. Во всех случаях использовался 95% доверительный интервал и двусторонний P. При одно- и

многофакторном (включались параметры однофакторного анализа при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$) анализе в зависимости от типа анализируемой переменной использовался метод регрессии Кокса или логистический регрессионный анализ.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Непосредственные результаты исследования

3.1.1 Анализ патоморфологического исследования операционного материала

В определении стадии неопластического процесса и дальнейших тактики лечения и прогноза, одним из основополагающих факторов является гистологическое изучение послеоперационного материала. В данном исследовании патоморфологическое исследование удаленного препарата осуществлялось у всех больных основной (n=72) и контрольной групп (n=72).

В проведенном ретроспективном исследовании патоморфологическое исследование было выполнено всем 144 пациентам.

В нашем исследовании полный патоморфологический ответ (I степень) был зарегистрирован у 25 пациентов (17,4%), II степень – у 33 (22,9%), прогностически неблагоприятные III, IV и V степени – у 40 (27,8%), 34 (23,6%) и 12 (8,3%) больных соответственно. В таблице 10 показано распределение больных по степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в зависимости от лечебной группы.

Таблица 10 - Степень выраженности лечебного патоморфологического (классификация по Mandart)

Степень лечебного патоморфологического ответа по Mandart	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)	Всего N (%)
I	19 (26,4)	6 (8,3)	25 (17,4)
II	21 (29,2)	12 (20,8)	33 (22,9)
III	16 (22,2)	24 (33,3)	40 (27,8)
IV	14 (19,4)	20 (27,8)	34 (23,6)
V	2 (2,8)	10 (13,9)	12 (8,3)

При анализе степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в исследуемых группах было выявлено, что в группе «Sandwich»-терапии

частота достижения полного лечебного патоморфологического ответа составляла 26,4 %, а в группе «ХЛТ» – 8,3 %, при этом статистические расчеты продемонстрировали достоверность различий ($p=0,002$). Прогностически благоприятный лечебный патоморфологический ответ II степени в группе «Sandwich»-терапии и «ХЛТ» был достигнут в 29,2% и 20,8% случаев соответственно ($p=0,002$). Патоморфологический ответ III, IV и V степеней в группе «Sandwich»-терапии составил 22,2%, 19,4% и 2,8%, а в группе «ХЛТ» - 33,3%, 27,8% и 13,9% соответственно ($p=0,002$).

Так как наиболее прогностически значимыми являлись I (полный лечебный патоморфологический ответ) и II (близкий к полному лечебный патоморфологический ответ) степени лечебного патоморфологического ответа, то была выполнена оценка частоты их развития в зависимости от исходной местной распространенности опухоли, характеризующейся соответствующим значением символа «Т» (по системе TNM). Данные о степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в зависимости от вида проведенного неoadьювантного лечения для опухолей сТ3 показан в таблице 11.

Таблица 11 - Частота выявления I и II степеней лечебного патоморфологического ответа в зависимости от вида проведенного лечения для опухолей сТ3

Степень лечебного патоморфологического ответа	«Sandwich»-терапия	«ХЛТ»
	сТ3 N (%)	сТ3 N (%)
I степень	8 (11,1%)	4 (5,5%)
II степень	9 (12,5%)	4 (5,5%)
Всего	17	8

Из таблицы 11 следует, что в группе «Sandwich»-терапии с опухолевой распространенностью сТ3 у 11,1% пациентов был зафиксирован полный лечебный патоморфологический ответ, что на 5,6% больше, чем в группе «ХЛТ» ($p=0,054$). Аналогичная закономерность была зафиксирована и у пациентов с прогностически значимым опухолевым ответом, близким к полному лечебному

патоморфологическому, в группе «Sandwich»-терапии – в опухолях с распространённостью сТ3 на 7,0% чаще достигалась II степень лечебного патоморфологического ответа ($p=0,054$). Таким образом, представленные выше данные о преимуществах «Sandwich»-терапии имеют тенденцию к статистической достоверности. Для опухолей с местной распространённостью (сТ3) частота достижения прогностически значимого патоморфологического ответа (I и II степеней) способна увеличиться с 11,0% до 23,6% ($p=0,05$), что является благоприятным фактором исхода лечения.

Аналогичный анализ был проведен и для пациентов с распространением опухоли за пределы мезоректальной фасции, инфильтрацией соседних органов и/или структур (сТ4), представлен в таблице 12.

Таблица 12 - Частота выявления I и II степеней лечебного патоморфологического ответа в зависимости от проведенного неoadьювантного лечения для опухолей сТ4

Степень лечебного патоморфологического ответа	«Sandwich»-терапия	«ХЛТ»
	сТ4 N (%)	сТ4 N (%)
I степень	11 (15,3%)	2 (2,8%)
II степень	12 (16,7%)	8 (11,1%)

В группе «Sandwich»-терапии с опухолевой распространённостью сТ4 полный патоморфологический ответ был зафиксирован у 15,3% против 2,8% пациентов в группе «ХЛТ» ($p=0,019$).

Прогностически благоприятно значимый патоморфологический ответ II степени при опухолях сТ4 в группе «Sandwich»-терапии соответствовал 16,7% при этом в группе «ХЛТ» отмечен близкий к этому показателю результат – 11,1% ($p=0,019$).

Представленные выше статистически достоверные различия, демонстрируют явное преимущества «Sandwich»-терапии, так как для опухолей с распространённостью сТ4 частота достижения прогностически значимого

опухолевого ответа (I и II степени лечебного патоморфологического ответа) способна увеличиться с 13,9% до 32,0% ($p=0,019$).

Временной интервал после окончания ХЛТ имело важное значение, так как именно в этот период достигалась максимальная выраженность дистрофических и некробиотических изменений в опухоли. Оценка выраженности лечебного патоморфологического ответа оценивалась в 8-, 10-, 12-, 16- и 18-недельные интервалы. Частота достижения полного лечебного патоморфологического ответа в исследуемых группах, согласно приведенным выше интервалам, продемонстрирована на рисунке 1.

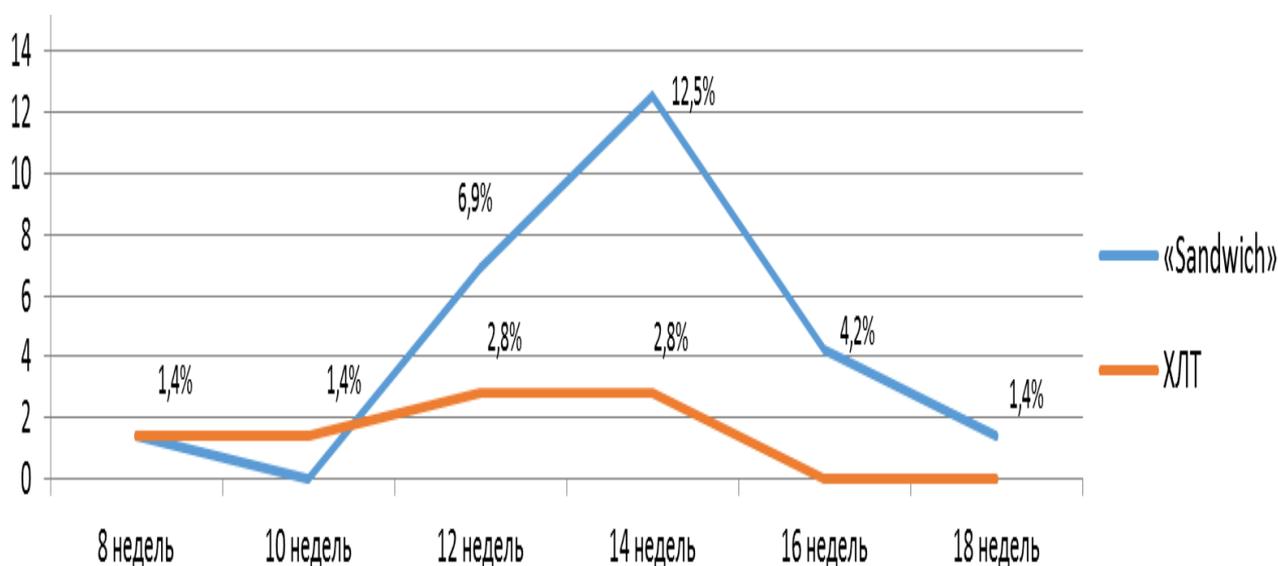


Рисунок 1 – Корреляция частоты достижения полного лечебного патоморфологического ответа и временного интервала между окончанием ХЛТ и хирургическим вмешательством

При анализе воздействия длительности временного промежутка от окончания ХЛТ на степень выраженности патоморфологического ответа было выявлено, что в группе «Sandwich»-терапии пик максимально значимых некробиотических изменений резко начинал нарастать после 12 недель ожидания с 6,9% до 12,5% ($p=0,33$) и приходился на 14-недельный интервал. Как показано на рисунке 1, период ожидания больше 14 недель, резко уменьшал шансы выявления полного лечебного патоморфологического ответа, так как было

отмечено стремительное снижение этого показателя с 12,5% до 4,2% ($p=0,38$). Таким образом, в группе «Sandwich»-терапии максимальная частота выявления пациентов с полным лечебным патоморфологическим ответом приходилась на временной период от 12 до 14 недель. Выполнение хирургического вмешательства после 14 недельного периода ожидания было сопряжено с низкой частотой достижения pCR (4,2%).

В группе «ХЛТ» пик частоты максимальных патоморфологических изменений начинал нарастать с 10 недели и составлял 1,4% (как было описано выше). Начиная с 10 недели был отмечен рост частоты выявления полного лечебного патоморфологического ответа с 1,4% до 2,8% ($p=0,27$), который прекращался на 12-ой неделе. Начиная с 12 недели отмечается период плато, при котором стойко регистрировался одинаковый показатель частоты полного лечебного патоморфологического ответа в 2,8% вплоть до 14 недели, и только затем отмечалось его падение. Таким образом, в группе «ХЛТ» оптимальным периодом выполнения хирургического вмешательства являлся временной интервал с 10 до 14 недель.

В проведенной работе объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения частоты достижения pCR с 10% до 30 % (ожидаемая частота при добавлении неоадьювантной ПХТ). В нашем исследовании в группе «Sandwich»-терапии показатель частоты достижения полного лечебного патоморфологического ответа составил 26,4 %. В группе «ХЛТ» этот ответ составил 8,3%, что практически соответствует показателю первичного анализа. Таким образом, были получены статистически достоверные различия в частоте достижения полного лечебного патоморфологического ответа с 8,3% до 26,4% ($p=0,004$).

С целью определения предикторов достижения полного патоморфологического ответа был проведен однофакторный анализ, представленный в таблице 13.

Таблица 13 - Однофакторный анализ предикторов достижения полного патоморфологического ответа (логистическая регрессия)

Факторы	Полный патоморфологический ответ		
	P	OR	ДИ
Метод лечения (Sandwich/ХЛТ)	0,006	3,943	1,470-10,575
Пол (м\ж)	0,433	1,414	0,595-3,363
Локализация опухоли (н/а;с/а)	0,413	0,595	0,595-3,363
сТ (3/4)	0,583	0,785	0,331-1,864
сN (+/-)	0,703	1,231	0,423-3,580
G ₍₁₋₃₎	0,212	2,074	0,660-6,516
Временной интервал (8-18 нед.)	0,220	1,117	0,936-1,333
Размер опухоли (<64,75 мм)	0,510	1,339	5,562-3,188

При многофакторном анализе выявлено, что метод лечения ($p=0,006$; $OR=3,943$; $ДИ=1,470-10,575$) являлся единственным прогностическим фактором, влияющим на достижение полного патоморфологического ответа. Таким образом, добавление четырёх курсов ПХТ по схеме CAPOX к стандартному курсу ХЛТ, статистически достоверно увеличивало частоту достижения pCR с 8,3% до 26,4% ($p=0,008$).

3.1.2 Анализ послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Послеоперационные осложнения, развившиеся в период до 30 дней после хирургического вмешательства, являлись наиболее частыми. При анализе частоты развития послеоперационных осложнений различной степени тяжести выявлено, что таковые были зарегистрированы у 23 больных (16%), включенных в исследование. В группе «Sandwich»-терапии частота послеоперационных осложнений составила 6,9%, а в группе «ХЛТ» этот же показатель был равен 9% ($p=0,496$; $OR=1,366$; $ДИ=0,556-3,354$). Подробный перечень послеоперационных осложнений отражен в таблице 14.

Таблица 14 - Осложнения в послеоперационном периоде

Виды осложнений	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)	P
Несостоятельность анастомоза	3 (4,2)	1 (1,4)	0,334
Атония мочевого пузыря	2 (2,8)	5 (6,9)	0,261
Ректо-вагинальный свищ	2 (2,8)	2 (2,8)	1,000
Тонкокишечная спаечная непроходимость	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
Абсцесс в малом тазу	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
Инфицирование п/о раны	1 (1,4)	3 (4,2)	0,234

Согласно представленным в таблице данным, частыми видами послеоперационных осложнений в нашем исследовании являлись:

- атония мочевого пузыря - 9,7% (p=0,261; OR=2,612; ДИ=0,490–13,926);
- ректо-вагинальный свищ - 5,6% (p=1,000; OR=1,000; ДИ=0,137–7,299);
- инфицирование послеоперационной раны - 5,6% (p=0,234; OR=3,087; ДИ=0,313–30,401);
- несостоятельность анастомоза - 5,5% (p=0,334; OR=0,324; ДИ=0,033–3,190);
- тонкокишечная спаечная непроходимость - 2,8% (p=1,000; OR=1,000; ДИ=0,061–16,302);
- абсцесс в малом тазу - 2,8% (p=1,000; OR=1,000; ДИ=0,061–16,302).

При этом в группе «Sandwich»-терапии наиболее часто встречались такие послеоперационные осложнения, как несостоятельность анастомоза - 4,1%, атония мочевого пузыря - 2,8% и ректо-вагинальный свищ - 2,8%. В группе «ХЛТ» частыми видами послеоперационных осложнений стали атония мочевого пузыря - 6,9%, инфицирование послеоперационной раны - 4,2% и ректо-вагинальный свищ - 2,8%.

Для оценки тяжести развившихся состояний использовалась классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo. В ней выделяют пять уровней

хирургических осложнений в зависимости от степени тяжести. Данные о частоте послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Послеоперационные осложнения по шкале Clavien-Dindo

Шкала Clavien-Dindo	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)	P
0 степень	62 (86,1%)	59 (82,0%)	0,507
I степень	2 (2,8%)	5 (6,9%)	
II степень	6 (8,3%)	6 (8,3%)	
IIIa степень	1 (1,4%)	1 (1,4%)	
IIIb степень	1 (1,4%)	1 (1,4%)	
IVa степень	-	-	
IVb степень	-	-	
V степени	-	-	

Осложнение I степени зарегистрировано у семи пациентов (4,9%) – атония мочевого пузыря после удаления уретрального катетера. В группе «Sandwich»-терапии атония мочевого пузыря развилась у двух пациентов (2,8%), в группе «ХЛТ» - у пяти больных (6,9%). Во всех случаях эти осложнения были разрешены путем медикаментозной терапии и электромиостимуляции.

Осложнения II степени развились у 12 больных (8,3%). В группе «Sandwich»-терапии и «ХЛТ» несостоятельность толстокишечного анастомоза была выявлена у трёх и одного пациентов (4,2% и 1,4%) соответственно. Однако, в связи с наличием у пациентов превентивных кишечных стом лечение в данных случаях было проведено консервативное.

Инфицирование послеоперационной раны выявлено в группе «Sandwich»-терапии у одного пациента (1,4%) и в группе ХЛТ у трёх пациентов (4,2%). Больным проводились ежедневные ревизии раны и промывания растворами антисептиков. Рана зажила вторичным натяжением, пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Такое осложнение, как ректо-вагинальный свищ, было отмечено у двух больных (2,8%) в группе «Sandwich»-терапии и у двух пациентов (2,8%) в группе «ХЛТ». Осуществлялось консервативное лечение – локальная обработка с промыванием растворами антисептиков – с положительным эффектом.

Осложнения IIIа степени: в группе «Sandwich»-терапии и ХЛТ был выявлен абсцесс в малом тазу у одного (1,4%) и одного (1,4%) пациента соответственно. Под рентгенологическим контролем было выполнено дренирование абсцессов, пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Осложнения IIIб степени были диагностированы у двух пациентов (2,8%). У двух пациентов из групп «Sandwich»-терапии и «ХЛТ» выполнение повторной лапаротомии было обусловлено развившейся картиной тонкокишечной непроходимости (по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования). При ревизии брюшной полости в обоих случаях была выявлена спаечная кишечная непроходимость, которая была успешно ликвидирована. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Осложнения IV и V степеней в обеих исследуемых группах зарегистрированы не были.

3.1.3 Анализ частоты развития осложнений неoadьювантного компонента лечения

В данном ретроспективном исследовании для анализа осложнений различной степени выраженности, развившихся в результате использования неoadьювантного компонента комплексного лечения МРРПК, использовались Шкала токсичности СТСАЕ и Шкала оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG/EORTC.

В настоящем исследовании токсичность различной степени тяжести была зарегистрирована у 79 пациентов (54,9%). Достоверных различий регистрируемой токсичности в зависимости от половой принадлежности выявлено не было ($p=0,578$).

Разработанная схема неоадьювантного компонента комплексного лечения потенциально должна была обладать более выраженным профилем токсичности. В таблице 16 представлено частотное распределение выявленных случаев токсичности в зависимости от вида проведенного предоперационного лечения.

Таблица 16 - Частотное распределение выявленной токсичности в зависимости от вида проведенного лечения

Зарегистрированная токсичность	Метод лечения		Всего N (%)
	«Sandwich»-терапии N (%)	«ХЛТ» N (%)	
Нет	27 (37,5)	38 (52,8)	65 (45,1)
Да	45 (62,5)	34 (47,2)	79 (54,9)

Согласно данным, представленным в таблице 16, была продемонстрирована тенденция к статистической достоверности в частоте выявляемой токсичности в исследуемой и контрольной группах ($p=0,067$; $OR=1,867$; $ДИ=0,458-3,621$). В группе «Sandwich»-терапии токсичность различной степени тяжести регистрировались у 45 пациентов (62,5%), в группе «ХЛТ» нежелательные побочные эффекты были зафиксированы у 34 больных (47,2%).

В таблице 17 представлено частотное распределение видов регистрируемой токсичности в исследуемых группах.

Таблица 17 - Частотное распределение различных видов токсичности в исследуемых группах

Виды токсичности	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)	Всего N (%)	P
Диарея	15 (16,5)	8 (13,8)	23 (15,40)	0,060
Рвота	12 (13,2)	3 (5,1)	15 (10,10)	0,040
Лейкопения	14 (15,4)	8 (13,8)	22 (14,80)	0,048
Нейтропения	5 (5,5)	8 (13,8)	13 (8,70)	0,124
Тромбоцитопения	6 (6,6)	7 (12,1)	13 (8,70)	0,799

Тошнота	15 (16,5)	4 (6,9)	19 (12,70)	0,044
Повышение АСТ	6 (6,6)	-	6 (4,00)	0,044
Повышение АЛТ	2 (2,2)	-	2 (1,30)	0,363
Кардиальная токсичность	1 (1,0)	-	1 (0,07)	0,316
Периферическая нейропатия	7 (7,7)	-	7 (5,70)	0,025
Вагинит	2 (2,2)	4 (6,9)	6 (4,00)	0,186
Цистит	3 (3,3)	7 (12,1)	10 (6,70)	0,249
Проктит	3 (3,3)	9 (15,5)	12 (8,00)	0,291

В нашем исследовании нежелательные эффекты со стороны органов желудочно-кишечного тракта (рвота, тошнота, повышение АСТ) достоверно чаще регистрировались в группе «Sandwich»-терапии и были выявлены у 40 пациентов (27,8%). В группе «Sandwich»-терапии данные осложнения встречались в 45,8 %, а в группе «ХЛТ» в 9,7% случаев. Рвота и тошнота, достоверно чаще регистрировались в группе «Sandwich»-терапии у 13,2% и 16,5% пациентов соответственно. В группе «ХЛТ» аналогичные виды токсичности были зарегистрированы у 13,8% и 6,9% пациентов соответственно. Такое нежелательное побочное явление со стороны желудочно-кишечного тракта, как повышение показателя уровня АСТ в группе «Sandwich»-терапии выявлялось у 6,6% пациентов, в то время как в группе «ХЛТ» этот показатель был на уровне 4,0%.

Вторым по встречаемости осложнением являлась гематологическая токсичность (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), которая была зарегистрирована у 48 пациентов (33,3%), при этом в группе «Sandwich»-терапии данный вид токсичности выявлялся у 34,7% пациентов, а в группе ХЛТ - у 31,9 % больных.

Нежелательные явления со стороны органов таза (прямая кишка, мочевого пузыря и у женщин влагалище), связанные с проведением лучевой терапии, и проявившиеся в виде проктита, цистита и вагинита, регистрировались у 12 (8,3%), 10 (6,9%) и 6 (4,2%) пациентов соответственно. При этом в группе «Sandwich»-терапии явления проктита, цистита и вагинита фиксировались у 4,2%, 4,2% и 2,8% пациентов соответственно. В группе «ХЛТ» аналогичные осложнения были зафиксированы в 12,5 %, 9,7% и 5,5% случаев соответственно.

Такое побочное явление как периферическая полинейропатия было зарегистрировано только в группе «Sandwich»-терапии у семи пациентов (9,7%).

Анализ частоты максимально регистрируемой степени токсичности в данном исследовании отражен в таблице 18.

Таблица 18 - Частотное распределение степеней тяжести токсичности в исследуемых группах лечения

Степень тяжести токсичности	Метод лечения	
	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)
1-2	39 (54,2)	30 (41,7)
3-4	6 (8,3)	4 (5,6)

Анализ представленной таблицы 18 демонстрирует, что преимущественно отмечалась токсичность 1 - 2 степени тяжести – у 69 пациентов. Токсичность 3 - 4 степени была зарегистрирована у 10 пациентов: в группе «Sandwich»-терапии у шести (8,3%), а в группе «ХЛТ» - у четырёх (5,6%) больных. Проведенный сравнительный анализ выявил наличие тенденции к статистической достоверности в частоте развития клинически значимой токсичности ($p=0,096$).

Поскольку в нашем исследовании наиболее часто встречались нежелательные эффекты, связанные с нарушением работы ЖКТ (диарея, рвота, тошнота, повышение показателей АСТ), угнетением ростков кроветворения (лейкопения) и поражением слизистых оболочек влагалища, мочевого пузыря и

прямой кишки, были проанализированы степени выраженности тяжести токсичности в исследуемых группах (Таблица 19).

Таблица 19 - Частотная характеристика статистически значимых степеней токсичности в исследуемых группах

Виды токсичности	«Sandwich»-терапия N (%)		«ХЛТ» N (%)	
	1-2	3-4	1-2	3-4
Диарея	13 (18,1)	2 (2,8)	6 (8,3)	2 (2,8)
Тошнота	12 (16,7)	3(4,2)	3(4,2)	1 (1,4)
Повышение АСТ	6 (8,3)	-	-	-
Рвота	12 (16,7)	-	3 (4,2)	-
Лейкопения	11 (15,3)	3 (4,2)	8 (11,1)	-
Периферическая нейропатия	7 (9,7)	-	-	-

Анализ представленной таблицы демонстрирует, что в группе «Sandwich»-терапии, 3 - 4 степень диареи встречались у 2,8% пациентов. Аналогичный показатель в группе «ХЛТ» был зарегистрирован у 2,8% больных ($p=0,06$).

В группе «Sandwich»-терапии тошнота 3 - 4 степени была зарегистрирована у 4,2% пациентов, а в группе «ХЛТ» проявление эметогенного эффекта 3 - 4 степени было выявлено у 1,4% пациента ($p=0,044$).

Только в группе «Sandwich»-терапии было зарегистрировано статистически достоверное повышение уровня АСТ 1 - 2 степени у 8,3% больных ($p=0,044$).

В нашем исследовании не было зафиксировано рвоты 3 - 4 степени тяжести. В группе «Sandwich»-терапии достоверно чаще регистрировалась рвота 1 - 2 степени – 16,7% больных, в группе «ХЛТ» наиболее частым проявлением также являлась рвота 1 - 2 степени – 4,2% пациента ($p=0,04$).

В группе «Sandwich» терапии 3 - 4 степень лейкопении встречалась у 4,2% пациентов, а в группе «ХЛТ» наиболее частой явился аналогичный вид токсичности 1 - 2 степени, зарегистрированный у 11,1% пациентов ($p=0,048$).

Периферическая полинейропатия 1 - 2 степени была зарегистрирована только в группе «Sandwich»-терапии у 9,7% пациентов ($p=0,025$). Данное обстоятельство было обусловлено наличием неоадыювантных курсов полихимиотерапии и закономерным увеличением частоты такого рода токсичности в исследуемой группе.

Наиболее частыми постлучевыми осложнениями, связанными с повреждением слизистых оболочек мочевого пузыря и прямой кишки были цистит (у 10 больных (7,4%)) и проктит (у 12 пациентов (8,3%)). В таблице 20 и 21 представлены частотные характеристики степени тяжести проктита и цистита в исследуемых группах.

Таблица 20 - Частотное распределение степени тяжести проктита в исследуемых группах

Степень тяжести токсичности	Метод лечения	
	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)
1-2	3 (4,2)	8 (11,1)
3-4	-	1 (1,4)

В группе «Sandwich»-терапии наиболее часто регистрировался проктит 1 - 2 степени, который встречался у 4,2% пациентов. В группе «ХЛТ» данное осложнение наиболее часто было отмечено у восьми больных (11,1%), а токсичность 3 - 4 степени у одного пациента (1,4%). Проведенный сравнительный анализ не продемонстрировал статистически значимые различия ($p=0,291$).

Таблица 21 - Частотное распределение степени тяжести цистита в исследуемых группах

Степень тяжести токсичности	Метод лечения	
	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)
1-2	3 (4,2)	6 (8,3)
3-4	-	1 (1,4)

При анализе распределения степени тяжести цистита в исследуемых группах показано, что в группе «Sandwich»-терапии цистит 1-2 степени тяжести был зарегистрирован у 4,2% пациентов. В группе «ХЛТ» данное осложнение чаще было отмечено у 8,3% пациентов, а 3-4 степени у 1,4% больных. Проведенный сравнительный анализ не продемонстрировал статистически значимые различия ($p=0,249$).

3.1.4 Анализ частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств

В нашем исследовании проведен анализ частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств при использовании разработанной схемы комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Выполнение хирургических вмешательств такого рода являлось приоритетным в силу возможного влияния на социально-психологическую и трудовую адаптацию больных. В таблице 22 представлено количественное и процентное распределение сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, выполненных в рамках данного исследования.

Таблица 22 - Частотная характеристика сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств

Вид хирургического вмешательства	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)
Сфинктеросохраняющие операции	53 (73,6)	39 (54,2)
БПЭ+ТЭ	19 (26,4)	33 (45,8)

Анализ представленной таблицы 22 показывает, что в группе «Sandwich»-терапии процент выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств составил 73,6 %, в то время как аналогичный показатель в контрольной группе «ХЛТ» - лишь 54,2 %. Данный анализ продемонстрировал статистически достоверные различия между контрольной и исследуемой группами по показателю частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций ($p=0,016$; $OR=0,424$; $ДИ=0,210-0,853$).

Местная распространенность и локализация опухолевого процесса может оказывать влияние на возможность осуществления сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств. Так как всем больным исследуемых групп на предоперационном этапе было проведено неoadьювантное лечение, вышеобозначенные характеристики оценивались непосредственно перед проведением хирургического этапа лечения по результатам магнитно-резонансной томографии. В таблице 23 отражена частота выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств в исследуемых группах в зависимости от ответа опухоли на предоперационное лечение по критериям RECIST 1.1.

Таблица 23 - Ответ опухоли на предоперационное лечение в соответствии с критериями RECIST 1.1

Группы больных	«Sandwich»-терапия N (%)		«ХЛТ» N (%)		Всего (%)
	частичный ответ	стабили- зация	частичный ответ	стабили- зация	
Сфинктеро- сохраняющие операции	36 (76,6)	17 (68,0)	29 (63,0)	10 (38,5)	92 (63,9)
ЭПК+ТЭ	11 (23,4)	8 (32,0)	17 (37,0)	16 (61,5)	52 (36,1)
Всего	47 (32,6)	25 (17,4)	46 (31,9)	26 (18,1)	144 (100)

Анализ данных в представленной таблице 23 продемонстрировал наличие достоверных различий в частоте выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств в зависимости от критериев RECIST ($p=0,044$; $OR=2,063$; $ДИ=1,018-4,181$). При достижении частичного опухолевого ответа частота выполнения сфинктеросохраняющих операций в группе «Sandwich»-терапии и в группе «ХЛТ» составила 76,6% против 63,0% ($p=0,044$). Сфинктеросохраняющие операции с опухолевым ответом, расцененным как стабилизация, были выполнены в группе «Sandwich»-терапии у 68,0% против 38,5% в группе «ХЛТ»

($p=0,044$). В данном исследовании не было зарегистрировано случаев полного клинического ответа или прогрессирования заболевания.

Локализация опухолевого процесса играла важную роль в планировании хирургического вмешательства. Наиболее сложными для возможности выполнения сфинктеросохраняющего хирургического вмешательства являлись пациенты с опухолями нижеампулярной локализации. В таблице 24 продемонстрирована частота осуществления сфинктеросохраняющих хирургических операций при нижеампулярной локализации первичной опухоли.

Таблица 24 - Частота осуществления сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств при нижеампулярной локализации опухоли

Хирургическое вмешательство	«Sandwich»-терапия N (%)	«ХЛТ» N (%)
Сфинктеросохраняющие операции	20 (54,1)	19 (39,6)
БПЭ+ТЭ	17 (45,9)	29 (60,4)

В группе «Sandwich»-терапии у пациентов частота выполнения сфинктеросохраняющих операций составила 54,1%, что на 14,5% выше, чем в группе «ХЛТ» - 39,6%. Однако достоверных различий между группами достигнуто не было ($p=0,186$; $OR=0,557$; $ДИ=0,234-1,324$).

Глубина инвазии опухоли также может играть решающую роль в выполнении сфинктеросохраняющих операций. При опухолях, распространяющихся на соседние структуры (Т4), зачастую выполнение такого рода хирургического вмешательства сопряжено с высоким риском «положительного» края резекции. В таблице 25 отражено распределение частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств в исследуемых группах по критерию глубины инвазии опухоли.

При анализе таблицы 25 были получены статистически достоверные различия ($p=0,016$; $OR=0,329$; $ДИ=0,133-0,813$). В группе «Sandwich»-терапии данное хирургическое вмешательство удалось выполнить 68,3% пациентам, что на 26,8% больше, чем в группе ХЛТ.

Таблица 25 - Частота выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств при опухоли прямой кишки T4

Группы больных	«Sandwich»-терапия	«ХЛТ»
	N (%)	N (%)
Сфинктеросохраняющие операции	28 (68,3)	17 (41,5)
БПЭ+ЭТ	13 (37,7)	24 (58,5)

3.2 Отдаленные результаты лечения

Одной из целей данного ретроспективного исследования являлась оценка трехлетней общей и безрецидивной выживаемости. Медиана наблюдения в нашем исследовании составила 36 месяцев.

Информация о состоянии пациентов была получена по данным обследования в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также при личном общении по телефону с больными и (или) их родственниками.

3.2.1 Сравнительный анализ частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов в исследуемых группах

В нашем исследовании локальный рецидив был выявлен у трёх пациентов (2,1%) из общего числа прооперированных больных и только в группе «ХЛТ», при этом у двух пациентов (1,4%), помимо локального рецидива в малом тазу были зарегистрированы и отдаленные метастазы в печени. Частотная характеристика пациентов в соответствии с развитием локального рецидива представлена в таблице 26.

Таблица 26 - Развитие местных рецидивов в исследуемых группах

Местный рецидив	Метод лечения		Всего	P
	«Sandwich»-терапия N (%)	ХЛТ N (%)		
Нет	72 (50,0)	69 (47,9)	141	0,997
Да	-	3 (2,1)	3	

При анализе отдаленного метастазирования была получена тенденция к статистической достоверности, так в группе «Sandwich»-терапии метастазы были диагностированы у пяти больных (6,9%), а в группе «ХЛТ» – у 13 пациентов (18,1%) ($p=0,051$; $OR=0,339$; $ДИ=0,114-1,006$). Частотная характеристика распределения больных в зависимости от выявления отдалённых метастазов заболевания представлена в таблице 27.

Таблица 27 - Частотная характеристика распределения больных в зависимости от отдаленных метастазов в исследуемых группах

Отдаленные метастазы	Метод лечения		Всего	P
	«Sandwich»-терапия N (%)	ХЛТ N (%)		
Нет	67 (46,5)	59 (41,0)	126	0,051
Да	5 (6,9)	13 (18,1)	18	

При тщательном поданализе локализации отдаленных метастазов было обнаружено, что наиболее встречаемыми органами - мишенями были: печень – 15 больных (10,4%); легкие – восемь пациентов (5,5%); надпочечники — два пациента (1,4%), у одного больного (0,7%) отдаленные метастазы выявлены в паховых, тазовых и забрюшинных лимфатических узлах. Частотная характеристика распределения больных в зависимости от органа-мишени представлена в таблице 28.

При анализе таблицы были получены статистически достоверные различия по частоте поражения различных органов ($p=0,035$). Из анализа видно, что наиболее частыми органами-мишенями были печень и легкие – 10,4% и 5,5%. При этом в группе «Sandwich»-терапии эти показатели составили 5,5% и 4,2% соответственно, в группе «ХЛТ» – 15,3% и 6,9% соответственно ($p=0,035$). Таким образом, статистически было показано, что добавление четырёх курсов ПХТ в режиме индукции и консолидации способны снизить показатели потенциального метастазирования, в частности в печень и легкие на 9,8% и 2,7%, соответственно ($p=0,035$).

Таблица 28 – Метастатически пораженные органы-мишени в группах исследования

Пораженный орган-мишень	Метод лечения		Всего
	«Sandwich»-терапия N (%)	ХЛТ N (%)	
Нет	67 (93,0)	59 (81,9)	126
Печень	1 (1,4)	8 (11,1)	9
Легкие	-	2 (2,8)	2
Печень, легкие	1 (1,4)	3 (4,2)	4
Печень, легкие, надпочечники	2 (2,8)	-	2
Паховые, тазовые и забрюшинные лимфатические узлы	1 (1,4)	-	1

В рамках данного исследования проводился анализ больных с зарегистрированным фактом прогрессирования (У 2 (1,4%) пациентов в группе ХЛТ одновременно были выявлены и локальный рецидив в области малого таза и отдаленные метастазы в печени), куда были включены пациенты как с локальным рецидивом, так и с отдаленными метастазами (Таблица 29).

Таблица 29 - Частотная характеристика больных с зарегистрированным прогрессированием (локальный рецидив и отдаленные метастазы) в исследуемых группах

Метод лечения	Локальный рецидив	Отдаленные метастазы	Локальные рецидивы и отдаленные метастазы
«Sandwich» - терапия N (%)	-	5 (6,9%)	5 (6,9%)
ХЛТ N (%)	3 (4,2)	13 (18%)	14 (19,4%)

В таблице 29 продемонстрирована частотная характеристика общего количества больных с зарегистрированным прогрессирующим (локальный рецидив и отдаленные метастазы) заболевания.

При анализе были получены статистически достоверные различия: так в группе «Sandwich»-терапии было выявлено пять больных (6,9%), у которых было зарегистрировано прогрессирующее, а в группе «ХЛТ» этот показатель составил 14 (19,4%) больных ($p=0,033$; $OR=0,309$; $ДИ=0,105-0,910$). Проведенный анализ наглядно продемонстрировал преимущества использования «Sandwich»-терапии: несмотря на тот факт, что не было получено достоверных различий в частоте развития локальных рецидивов (0% против 4,2%; $p=0,997$), показатели отдаленного метастазирования (6,9% против 18,1%; $p=0,051$) и общего прогрессирующего (6,9% против 19,4%; $p=0,033$) ниже, чем в группе «ХЛТ». Добавление четырех курсов химиотерапии к стандартному курсу химиолучевой терапии позволил добиться оптимальных онкологических результатов, так, в частности, риск отдаленного метастазирования снизился на 11,1%, а риск общего прогрессирующего – на 12,5%, что свидетельствует об эффективности разработанной схемы лечения ($p=0,051$).

Показатели как локального, так и отдаленного прогрессирующего, как правило, находятся в корреляции с такими базисными факторами прогноза как расположение первичной опухоли, степень глубины инвазии, заинтересованности регионарного лимфатического коллектора, радикальность проведенного хирургического пособия, качество осуществления тотальной мезоректумэктомии, степень выраженности лечебного патоморфологического ответа, степень дифференцировки опухоли и EMVI. В таблице 30 методом логистической регрессии продемонстрирован однофакторный анализ частоты выявления прогрессирующего (локальный рецидив, отдаленные метастазы).

Таблица 30 - Однофакторный анализ риска прогрессирования (локальные рецидивы и отдаленные метастазы) (логистическая регрессия)

Факторы	Локальные рецидивы и отдаленные метастазы		
	P	OR	ДИ
Метод лечения (Sandwich/ХЛТ)	0,0330	0,309	0,105-0,910
Пол (м\ж)	0,3750	0,627	0,224-1,757
Локализация опухоли (н/а;с/а)	0,9140	1,055	0,397-2,806
Количество изученных л.у. (< 12)	0,8440	1,105	0,407-3,001
урТ ₍₀₋₄₎	0,0260	1,907	1,081-3,364
урN _(+/-)	0,0020	4,763	1,747-12,988
Патоморфологический ответ (I, II, III, IV, V)	0,0050	1,906	1,209-3,004
EMVI _(+/-)	0,0001	0,125	0,039-0,402
G ₍₁₋₃₎	0,2270	0,465	0,134-1,613
Адьювантная ХТ _(да/нет)	0,8350	1,112	0,408-3,032
Послеоперационные осложнения _(да/нет)	0,5400	1,619	0,347-7,561
TME _(G1-G3)	0,6060	1,238	0,471-3,255

При проведении анализа предикторов общего прогрессирования также было выявлено пять статистически значимых факторов:

- метод лечения (p=0,033; OR=0,309; ДИ=1,105-0,910);
- распространенность по символу урТ (p=0,026; OR=1,907; ДИ=1,081-3,364);
- поражение регионарных лимфатических узлов (p=0,002; OR=4,763; ДИ=1,747-12,988);
- степень выраженности лечебного патоморфологического ответа (I-V) (p=0,005; OR=1,906; ДИ=1,209-3,004);
- инвазия экстрамуральных сосудов (p=0,0001; OR=0,125; ДИ=0,039-0,402).

В таблице 31 при помощи логистической регрессии продемонстрирован

многофакторный анализ, выявляющий наиболее достоверные предикторы высокого риска отдаленного метастазирования.

Таблица 31 - Многофакторный анализ риска прогрессирования (локальный рецидив и отдаленные метастазы)

Факторы риска	P	OR	ДИ
урEMVI_(+/-)	0,007	0,186	0,055-0,632
урN _(+/-)	0,164	2,212	0,727-6,747
Патоморфологический ответ (I, II, III, IV, V)	0,212	1,460	0,808-2,638
урT ₍₀₋₄₎	0,369	1,388	0,679-2,840
Метод лечения (Sandwich/ХЛТ)	0,331	0,545	0,160-1,854

При многофакторном анализе предикторов прогрессирования был выявлен один независимый фактор негативного прогноза – инвазия экстрамуральных сосудов ($p=0,007$; $OR=0,186$; $ДИ=0,055-0,632$). Объяснением того факта, что исследуемый метод лечения при проведении многофакторного анализа риска прогрессирования не обладал статистически значимыми преимуществами, может служить тот факт, что количество проведенных курсов ПХТ являлось недостаточным.

В таблице 32 детально продемонстрировано частотное распределение развития прогрессирования в зависимости от инвазии экстрамуральных сосудов.

Таблица 32 - Частота прогрессирования в зависимости от статуса EMVI в исследуемых группах

Метод лечения		Локальные рецидивы и отдаленные метастазы	
		нет N (%)	да N (%)
«Sandwich»-терапия	EMVI(+)	20 (27,8)	4 (5,5)
	EMVI(-)	47 (65,3)	1 (1,4)
«ХЛТ»	EMVI(+)	20 (27,8)	11 (15,3)
	EMVI(-)	38 (52,7)	3 (4,2)
Всего		125 (86,8)	19 (13,2)

В группе «Sandwich»-терапии с EMVI (+) было отмечено гематогенное метастазирование у четырёх больных (5,5%), а в группе EMVI (-) – у одного (1,4%) пациента ($p=0,032$). В группе химиолучевой лечения у больных с зафиксированным EMVI (+) частота прогрессирования была зафиксирована у 11 (15,3%), а в группе EMVI (-) – у троих (4,2%) пациентов ($p=0,001$).

Изолированный анализ пациентов с EMVI(+) продемонстрирован в таблице 33. Выявлено, что при наличии EMVI была получена тенденция к статистической достоверности, риск прогрессирования регистрировался реже в группе «Sandwich»-терапии по сравнению с пациентами в группе ХЛТ (7,3% против 20,0%; $p=0,055$).

Таблица 33 - Анализ пациентов с EMVI(+) в исследуемых группах

EMVI(+)	Прогрессирование	
	нет N (%)	да N (%)
«Sandwich»-терапия	20 (36,4)	4 (7,3)
«ХЛТ»	20 (36,4)	11 (20,0)

Изолированный анализ пациентов с EMVI(-) продемонстрирован в таблице 34. При анализе пациентов с EMVI(-) достоверных различий между больными группы «Sandwich»-терапии и группы «ХЛТ» получено не было (1,1% против 3,4%; $p=0,125$).

Таблица 34 - Анализ пациентов с EMVI(-) в исследуемых группах

EMVI(-)	Локальные рецидивы и отдаленные метастазы	
	«нет» N (%)	«да» N (%)
«Sandwich»-терапии	47 (52,8)	1 (1,1)
«ХЛТ»	38 (42,7)	3 (3,4)

Основываясь на представленном анализе, схема «Sandwich»-терапии у пациентов с МРРПК в условиях присутствия фактора негативного прогноза

(EMVI(+)) способствовала снижению частоты прогрессирования на 12,5% по сравнению с контрольной группой.

3.2.2 Сравнительный анализ трехлетней безрецидивной и общей выживаемости в исследуемых группах

Наиболее значимыми критериями эффективности осуществленного лечения являются показатели общей и безрецидивной выживаемости. Медиана наблюдения в обеих исследуемых группах составила 36 месяца.

Динамика общей трехлетней выживаемости в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 2.

Как видно из построенного графика, показатель общей трехлетней выживаемости в исследуемой группе составил 96,1%, в контрольной группе — 91,5%. Разница по показателю общей трехлетней выживаемости между больными в группах лечения составила 4,5%, однако статистической достоверности получено не было ($p=0,247$; $HT=0,387$; $ДИ=0,078-1,930$).

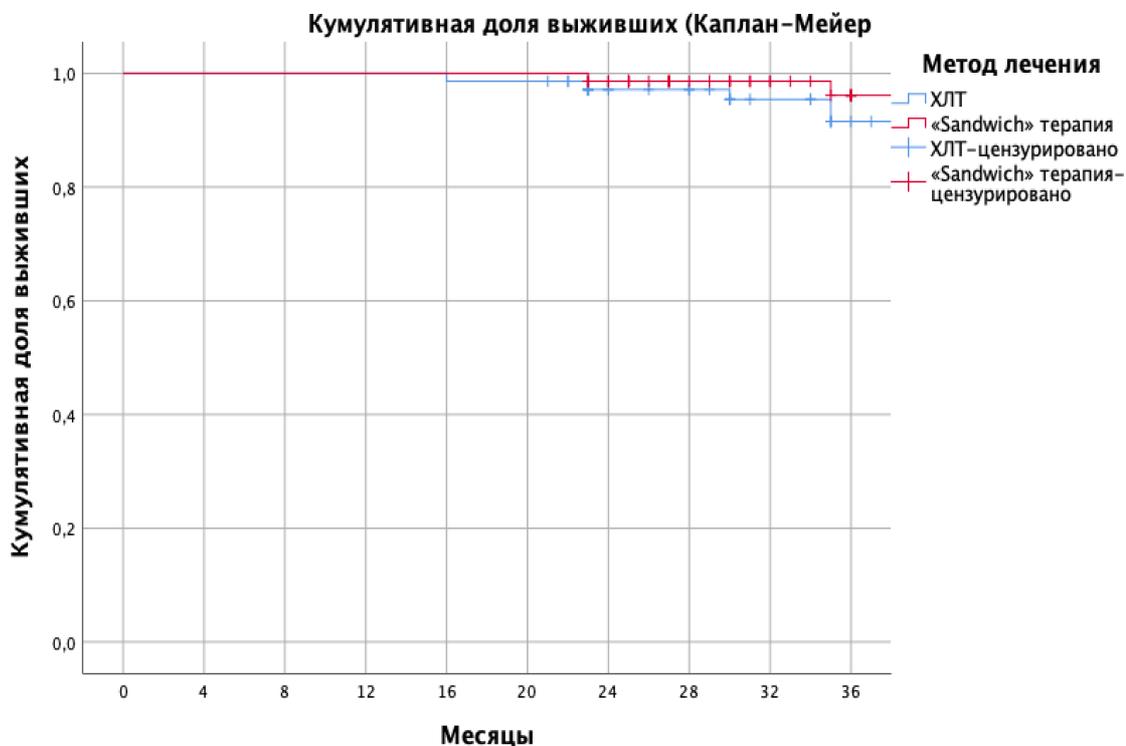


Рисунок 2 – Общая трехлетняя выживаемость в исследуемых группах

Динамика трехлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выбранной методики лечения отражена на рисунке 3.

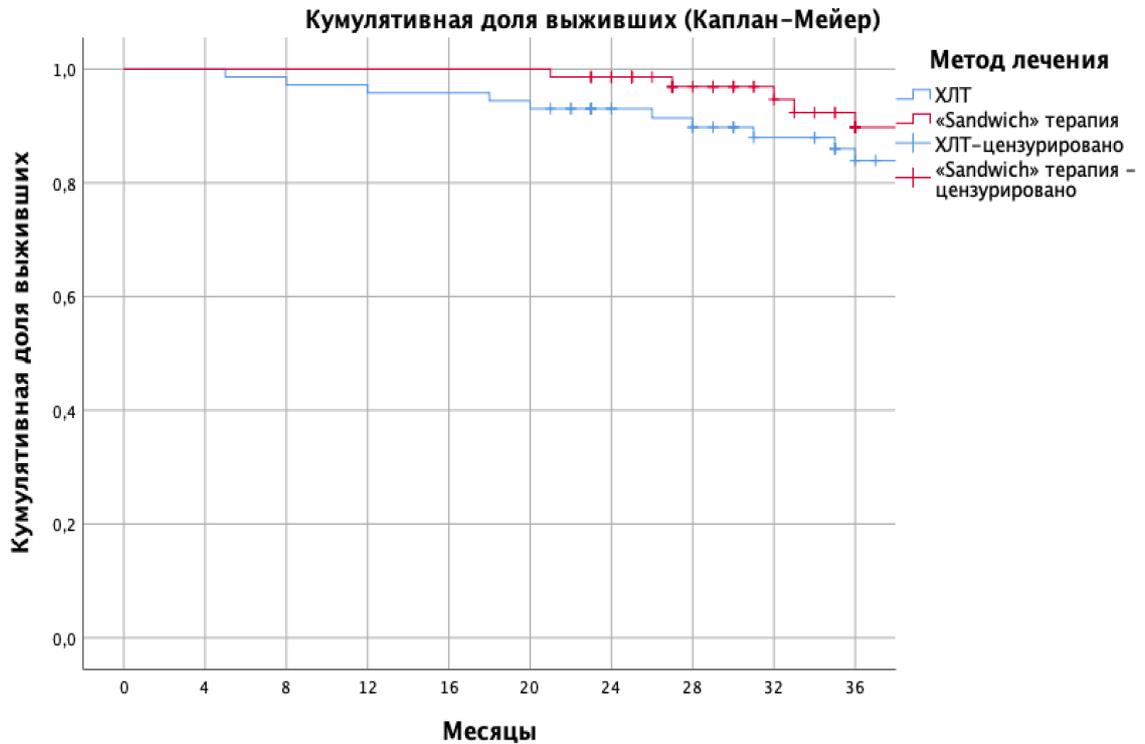


Рисунок 3 - Безрецидивная трехлетняя выживаемость в исследуемых группах

При анализе графика видно, что трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе «Sandwich»-терапии составила 89,8%, а в группе «ХЛТ» – 83,9%. Показатель частоты трехлетней безрецидивной выживаемости на 5,9% выше аналогичного показателя в контрольной группе. Однако статистически достоверных различий при анализе представленных данных получено не было ($p=0,107$; НТ =0,427; ДИ=0,152-1,203).

Учитывая тот факт, что в нашем исследовании при проведении многофакторного анализа предикторов метастазирования было выявлено, что наиболее достоверным влияющим фактором является инвазия экстрамуральных сосудов ($p=0,008$; OR=0,189; ДИ=0,055-0,647), целесообразно проанализировать показатель трехлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса уpEMVI. На рисунке 4 продемонстрирована трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса уpEMVI в группе «Sandwich»-терапии.

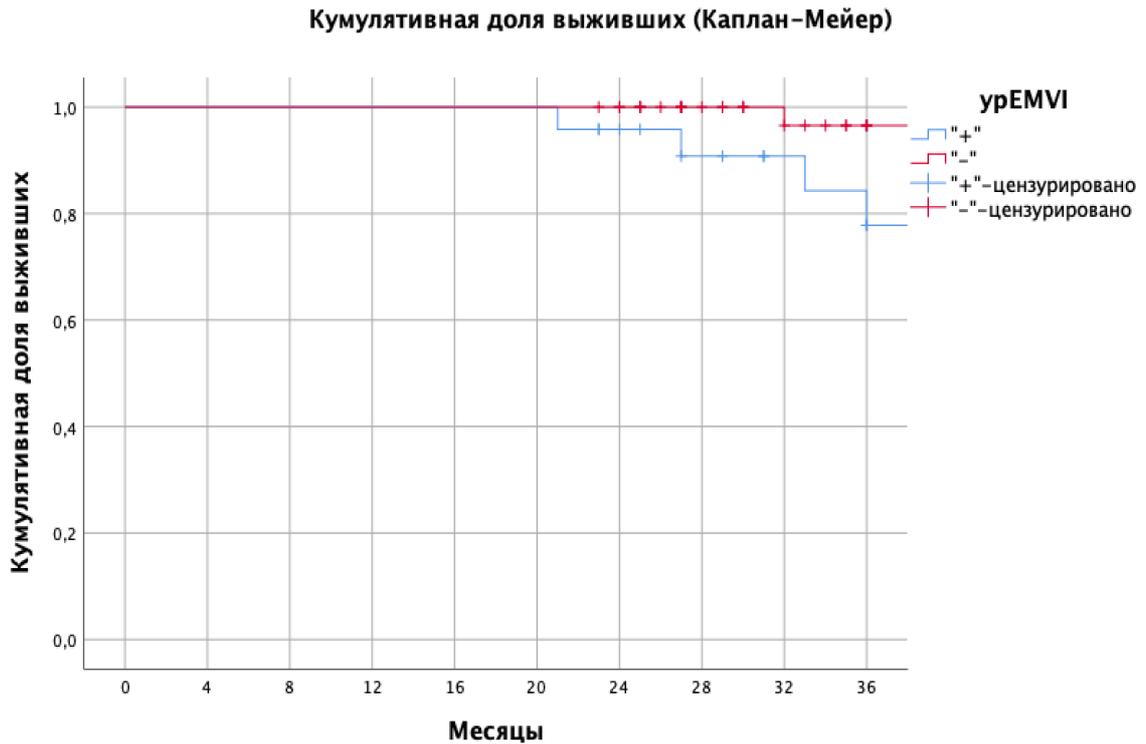


Рисунок 4 - Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса урEMVI в группе «Sandwich»-терапии

При анализе графика видно, что в группе «Sandwich»-терапии трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с статусом урEMVI (+) составляла 77,8%, а у пациентов с урEMVI (-) – 96,6%. Представленный анализ продемонстрировал тенденцию к статистической достоверности по частоте трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с негативным фактором прогноза урEMVI ($p=0,065$; НТ=0,127; ДИ=0,014-1,140).

На рисунке 5 продемонстрирована безрецидивная трехлетняя выживаемость в зависимости от статуса EMVI в группе «ХЛТ».

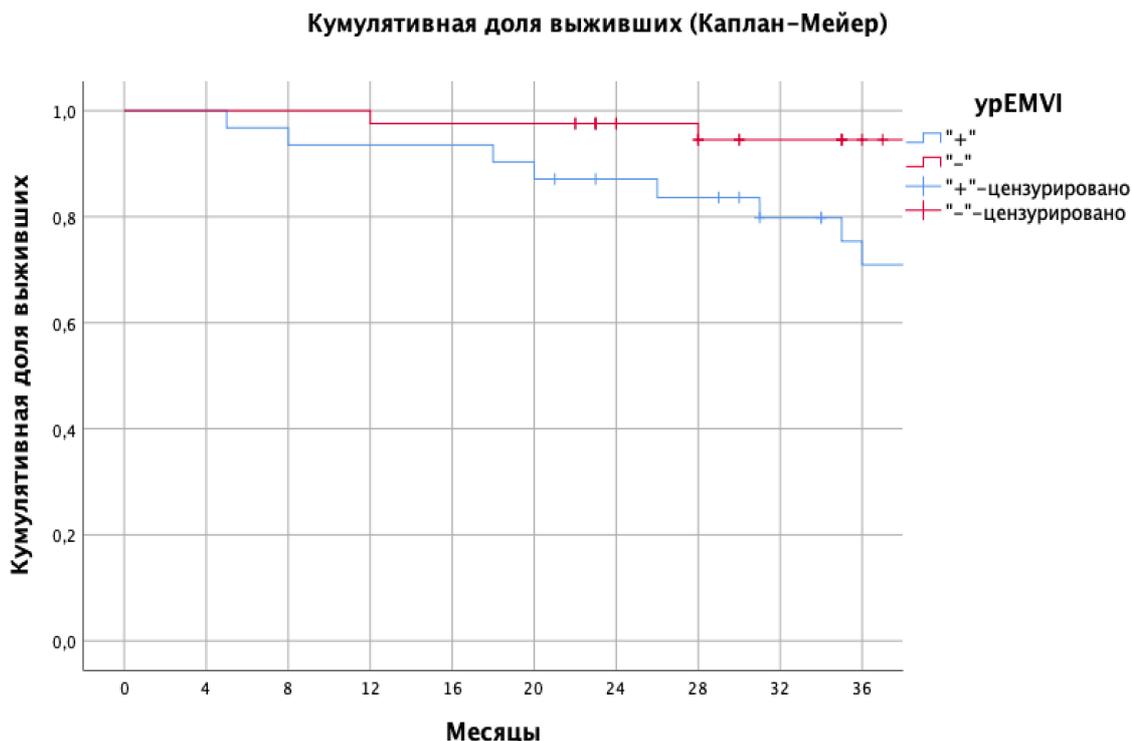


Рисунок 5 - Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса EMVI в группе «ХЛТ»

При анализе графика были получены аналогичные результаты, в группе «ХЛТ» трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов со статусом урЕМVI (+) составила 70,9%, а с урЕМVI (-) – 94,5% ($p=0,021$; НТ=0,220; ДИ=0,060-0,798). Представленный анализ продемонстрировал статистически достоверные различия по частоте трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с негативным фактором прогноза урЕМVI ($p=0,065$; НТ=0,127; ДИ 0,014-1,140).

Была проведена оценка зависимости показателей трехлетней безрецидивной выживаемости от степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в опухоли. Анализ безрецидивной трехлетней выживаемости в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в опухоли отражен на рисунке 6.

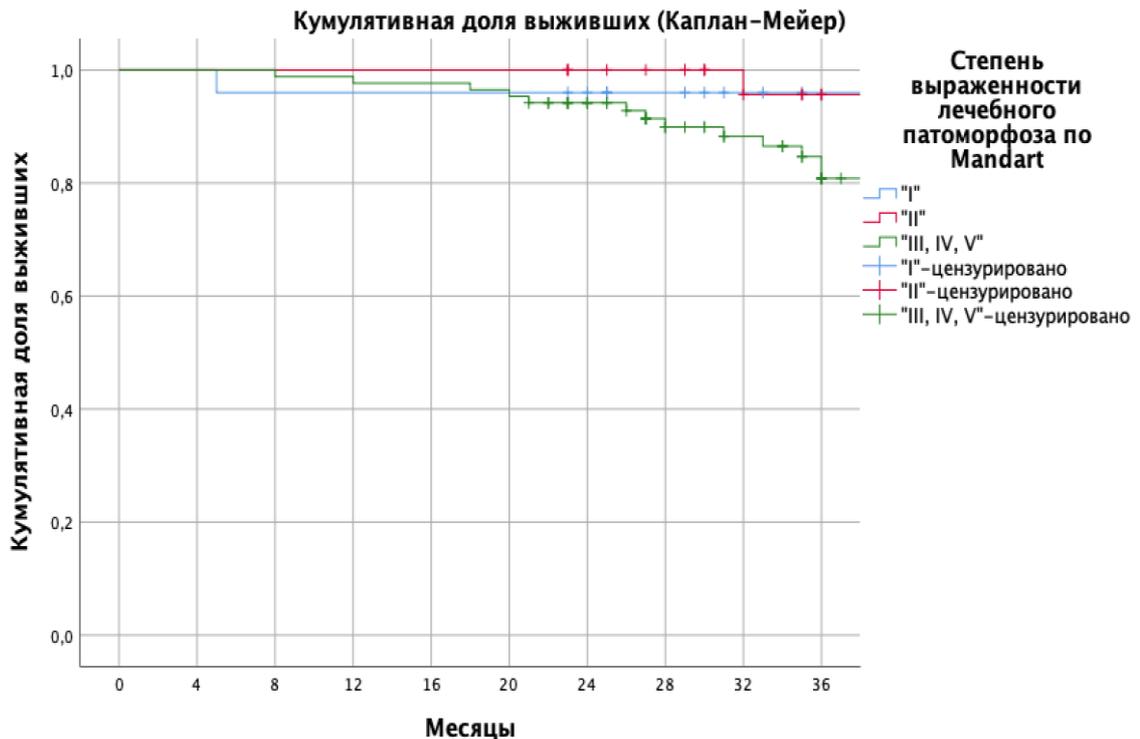


Рисунок 6 - Безрецидивная трехлетняя выживаемость в зависимости от лечебного патоморфологического в опухоли

Трехлетняя безрецидивная выживаемость у больных с pCR составила 96,0%. Схожие данные получены и при второй степени выраженности лечебного патоморфологического ответа, безрецидивная трехлетняя выживаемость этих пациентов составила 95,7%. При достижении третьей, четвертой и пятой степеней лечебного патоморфологического ответа получены не столь оптимистичные результаты, безрецидивная трехлетняя выживаемость этой когорты больных составила 80,8%. Были отмечены статистически достоверные различия по частоте развития прогрессирования в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в опухоли ($p=0,025$; $OR=3,338$; $ДИ=1,160-9,606$).

Соответственно, большая выраженность патоморфологического ответа в опухоли после предоперационного лечения коррелирует с лучшими показателями безрецидивной трехлетней выживаемости пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем современной онкопроктологии. В этот термин укладываются опухоли, для удаления которых в радикальном объеме требуется хирургическая резекция за пределами мезоректального слоя ($T \geq 3$, CRM+, N0–2). Данное понятие было принято в обращение в 2013 году группой Beyond TME Collaborative, в которую вошли хирурги, радиологи, гистологи и онкопроктологи. Использование только лишь хирургического метода лечения показало неудовлетворительные результаты:

- низкая частота выполнения R0 резекций (47 %);
- низкая 5-летняя выживаемость (57 %);
- высокая частота развития локорегионарных рецидивов (до 75 %).

Вышеперечисленные результаты стали серьезной проблемой для данной категории больных даже в случаях, когда хирургическое вмешательство считалось радикальным.

С современных позиций основой лечения пациентов с МРРПК является курс неоадьювантной ЛТ на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда (5-ФУ, капецитабин) и адьювантная химиотерапия (АХТ), обеспечивающая оптимальный локорегионарный контроль. Однако ведущей причиной низкой выживаемости пациентов является переход опухолевого процесса из фазы местного роста в фазу генерализации. Вероятнее всего это обусловлено малой частотой проведения всех запланированных курсов АХТ из-за низких показателей комплаентности пациентов. По данным ряда исследований, лишь 43–77% пациентов получают весь объем необходимого послеоперационного лечения.

Проблема появления отдаленных метастатических очагов побудила предпринять попытку транспозиции химиотерапевтического компонента лечения из послеоперационного в период, предшествующий хирургическому вмешательству. В чередѣ сообщений отмечается позитивный эффект такой комбинации. Так, данная тактика позволила достигнуть показатели пятилетней

общей и безрецидивной выживаемости, составляющие 75% и 68% соответственно.

Следствием этих изысканий стал тот факт, что с 2017 года в американских клинических рекомендациях NCCN предусмотрена такая опция как совместное использование ПХТ и ХЛТ в неоадьювантном периоде. Данная методика позволяет профилактировать диссеминацию первичного неопластического процесса и может увеличить частоту достижения pCR.

Достижение лечебного патоморфологического ответа в опухоли имеет не только фундаментальный, но и прикладной интерес, поскольку имеется взаимосвязь с прогнозом. Рядом исследователей была продемонстрирована зависимость меньшей вероятности локального и отдаленного прогрессирования заболевания и, соответственно, более высокой выживаемости от достижения полного лечебного патоморфологического ответа в опухолевой ткани.

Данное исследование явилось результатом комплексного лечения 144 больных местнораспространенным раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки, обследованных и получивших лечение в отделении онкопроктологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с 2006 по 2020 года.

В зависимости от методологии неоадьювантного этапа пациенты были распределены в две группы:

- исследуемая группа («Sandwich»-терапия) включала 72 больных. Предоперационный компонент лечения состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут перорально) и четырех курсов неоадьювантной ПХТ по схеме SAPOX (Оксалиплатин 130 мг/ м², Капецитабин 2000 мг/ м²): двух курсов в индукционном и двух в консолидирующем режиме; в промежутке между вышеобозначенными парами курсов лекарственного лечения проводилась ХЛТ;

- контрольная группа (ХЛТ) включала также 72 больных. Предоперационный компонент лечения заключался в пролонгированном курсе

дистанционной конформной ХЛТ СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут перорально).

После предоперационного этапа лечения проводилось контрольное обследование – физикальный осмотр, КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ органов малого таза.

После прохождения контрольного обследования операция была выполнена в группе «ХЛТ» – 72 (100%) и в группе «Sandwich»-терапии – 72 (100%) пациентам, т.е. всем больным, включенным в исследование.

Патоморфологическое исследование операционного материала является основополагающим в оценке стадии опухолевого процесса и определении прогноза для каждого конкретного пациента. В данном исследовании гистопатологическое изучение удаленного препарата осуществлялось для всех оперированных больных как основной (n=72), так и контрольной групп (n=72).

Из 144 пациентов, включенных в исследование, полный патоморфологический ответ был зарегистрирован у 25 пациентов (17,4%), II степень – у 33 (22,9%), III, IV и V степени – у 40 (27,8%), 34 (23,6%) и 12 (8,3%) больных соответственно. При анализе степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в каждой из исследуемых групп было выявлено, что в группе «Sandwich»-терапии частота достижения полного патоморфологического ответа составила 26,4 %, а в группе «ХЛТ» – лишь 8,3 % (p=0,004).

В группе «Sandwich»-терапии с опухолевой распространенностью сТ3 у 11,1% пациентов был зафиксирован полный патоморфологический ответ, в группе «ХЛТ» это показатель составил 5,5% (p=0,054). Аналогичная закономерность зафиксирована и у пациентов с опухолевым ответом II степени: в группе «Sandwich»-терапии в опухолях с распространённостью сТ3 на 7,0% чаще достигалась II степень патоморфологического ответа (p=0,054).

Также были выявлены статистические достоверные различия в частоте достижения патоморфологического ответа I и II степени у больных со стадией сТ4 (p=0,042). В группе «Sandwich»-терапии с опухолевой распространенностью

cT4 «полный» патоморфологический ответ был зафиксирован у 15,3% против 2,8% пациентов в группе «ХЛТ» ($p=0,019$). Патоморфологический ответ II степени, при опухолях cT4, в группе «Sandwich»-терапии составил 16,7%, в группе «ХЛТ» – 11,1% ($p=0,019$).

В группе «Sandwich»-терапии максимальный пик pCR наблюдался с 12- по 16-ти недельном интервале, при котором было выявлено 17 пациентов (23,6%). В группе «ХЛТ» максимальный пик полного pCR наблюдался в интервале от 12 до 14 недель и был зафиксирован у четырёх пациентов (5,6%).

При проведении многофакторного анализа было выявлено, что метод лечения ($p=0,006$) является единственным прогностическим фактором, влияющим на достижение полного патоморфологического ответа. Таким образом, добавление 4 курсов ПХТ по схеме CAPOX к стандартному курсу ХЛТ, статистически достоверно увеличивает частоту достижения pCR с 8,3% до 26,4 ($p=0,008$).

С наибольшей частотой встречаются послеоперационные осложнения, развивающиеся в течение ближайших 30 дней, т.е. ранние. У 23 больных (16%), включенных в исследование, развились осложнения различной степени тяжести. В группах «Sandwich»-терапии и «ХЛТ» частота послеоперационных осложнений составила 6,9% и 9,0% соответственно ($p=0,496$). Осложнения IV и V степеней в обеих исследуемых группах зарегистрированы не были.

В нашем исследовании нежелательные эффекты неоадьювантного компонента комплексного лечения МРРПК оценивались по шкале CTCAE версия 4.03 и RTOG/EORTC. Токсичность различной степени тяжести была зарегистрирована у 54,9% больных, прошедших лечение в рамках данной работы ($p=0,578$). При анализе была получена тенденция к статистической достоверности ($p=0,067$): так в группе «Sandwich»-терапии токсичность различной степени тяжести была выявлена у 62,5% пациентов, а в группе «ХЛТ» – у 47,2%.

В нашей работе достоверно часто встречались нежелательные явления связанные с нарушением работы желудочно-кишечного тракта (рвота, тошнота, повышение АСТ) ($p=0,025-0,048$) и угнетением ростков кроветворения

(лейкопения) ($p=0,048$). В группе «Sandwich»-терапии рвота, тошнота и повышение АСТ были зарегистрированы у 13,2%, 16,5% и 6,6% пациентов соответственно. Аналогичные осложнения в группе «ХЛТ» встречались у 13,8%, 6,9% и 4,0 % больных соответственно. Лейкопения в группе «Sandwich»-терапии была зафиксирована у 15,4%, а в группе «ХЛТ» – у 13,8% больных. Периферическая полинейропатия ($p=0,025$) была выявлена только в группе «Sandwich»-терапии, отмечалась у 9,7% пациентов.

Преимущественно отмечалась токсичность 1 - 2 степеней тяжести – у 69 пациентов. Токсичность 3 - 4 степени была зарегистрирована у 10 пациентов: в группе «Sandwich»-терапии у шести больных (8,3%), а в группе «ХЛТ» у четырёх (5,6%). Проведенный сравнительный анализ выявил наличие тенденции к статистической достоверности в частоте развития клинически значимой токсичности ($p=0,096$).

Сохранение сфинктерного аппарата прямой кишки целесообразно во всех позволяющих это клинических ситуациях, так как этот фактор может оказать непосредственное влияние на социальное и психологическое состояние пациента, облегчить его трудовую адаптацию. В настоящем исследовании произведен анализ частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, в том числе при использовании альтернативной схемы комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Показатель частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в исследуемой группе на 19,4% превосходит аналогичный показатель в контрольной группе, что статистически достоверно демонстрирует преимущества «Sandwich»-терапии ($p=0,016$; $OR=0,424$; $ДИ=0,210-0,853$).

Основываясь на критериях RECIST 1.1 уменьшение диаметра первичной опухоли прямой кишки на 30% и более, путем интеграции индукционной и консолидирующей ПХТ в неoadьювантный компонент лечения местнораспространенного рака прямой кишки может способствовать увеличению частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств с 63%

до 76,6%, данные различия также являются статистически достоверными ($p=0,044$; $OR=2,063$; $ДИ=1,018-4,181$).

При анализе также был выявлен статистически достоверный негативный фактор, влияющий на частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. В группе «Sandwich»-терапии пациентам с местным статусом опухоли cT4 на 26,8% чаще удавалось выполнить сфинктеросохраняющее хирургическое вмешательство, чем в группе «ХЛТ». Данные различия, вероятнее всего, объясняются добавленными курсами химиотерапии, которые позволили добиться значимой регрессии опухоли, обеспечившей возможность выполнения такого рода хирургического вмешательства. В рамках данного исследования используемая альтернативная схема комплексного лечения способна снизить частоту выполнения ЭПК и ТЭ с 58,5% до 37,7%, что является важным фактором при определении тактики лечения больного ($p=0,016$; $OR=0,329$; $ДИ=0,133-0,813$). Не было получено статистически достоверных различий при анализе частоты выполненных сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств у пациентов с нижеампулярной локализацией опухолевого процесса ($p=0,186$; $OR=0,557$; $ДИ=0,234-1,324$). Соотношение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций у больных с нижеампулярной локализацией составила 54,1% против 39,6% в пользу группы «Sandwich»-терапии.

Оценка эффективности проведенного лечения основывается не только на непосредственных, но и на отдаленных результатах – общей и безрецидивной выживаемости, частоте прогрессирования заболевания.

В нашем исследовании локальный рецидив выявлен у троих пациентов (2,1%) из общего числа прооперированных больных и только в группе «ХЛТ», при этом у двух пациентов (1,4%) помимо локального рецидива в малом тазу были зарегистрированы и отдаленные метастазы в печени ($p=0,997$).

При анализе отдаленного метастазирования были получены статистически достоверные различия: так в группе «Sandwich»-терапии метастазы диагностированы у пяти больных (6,9%), а в группе ХЛТ у 13 (18,1%) ($p=0,051$).

В группе «Sandwich»-терапии было выявлено пять больных (6,9%), у которых было зарегистрировано прогрессирование, а в группе «ХЛТ» этот показатель был выявлен у 14 (19,4%) ($p=0,033$).

При анализе предикторов прогрессирования было выявлено пять статистически значимых факторов:

- 1) метод лечения ($p=0,033$);
- 2) распространенность по символу урТ ($p=0,026$);
- 3) поражение регионарных лимфатических узлов ($p=0,002$);
- 4) степень выраженности лечебного патоморфологического ответа (I-V) ($p=0,005$);
- 5) инвазия экстрамуральных сосудов ($p=0,0001$).

Многофакторный анализ предикторов прогрессирования продемонстрировал, что наиболее достоверным фактором, оказывающим влияние, является инвазия экстрамуральных сосудов ($p=0,008$; OR=0,189; ДИ=0,055-0,647). Метод лечения при многофакторном анализе не продемонстрировал статистическую значимость, что можно объяснить недостаточным количеством курсов или выбранным режимом химиотерапии.

Сравнительный анализ общей трехлетней выживаемости не продемонстрировал статистически достоверных различий ($p=0,247$). В группе «Sandwich»-терапии этот показатель составил 96,1%, в группе «ХЛТ» – 91,5%.

Анализ трехлетней безрецидивной выживаемости также не продемонстрировал статистически достоверных различий ($p=0,107$). В группе «Sandwich»-терапии этот показатель составил 89,8%, в группе «ХЛТ» - 83,9%.

Анализ трехлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от урEMVI продемонстрировал статистически достоверные различия. В группе «Sandwich»-терапии у пациентов с урEMVI (+) этот показатель составил 77,8%, а с урEMVI (-) - 96,6% ($p=0,065$); в группе «ХЛТ» у пациентов с урEMVI (+) - 70,9%, а с урEMVI (-) - 94,5% ($p=0,021$).

Безрецидивная трехлетняя выживаемость у пациентов с полным патоморфологическим ответом составляет 96,0%, с II степенью патоморфологического ответа 95,7%, а с III, IV и V – 80,8% ($p=0,025$).

ВЫВОДЫ

1 Неoadьювантная химиотерапия в программе комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки достоверно увеличивает частоту достижения полного патоморфологического ответа в первичной опухоли с 8,3% в контрольной группе до 26,4% в исследуемой ($p=0,004$).

2 Интеграция неoadьювантной химиотерапии в программу комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки позволила достоверно увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств с 54,2% до 73,6% ($p=0,016$).

3 Применение разработанной комплексной программы лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки не продемонстрировало достоверного увеличения трехлетней общей и безрецидивной выживаемости. Показатель трехлетней общей выживаемости в группе «Sandwich»-терапии составил 96,1%, а в группе «ХЛТ» – 91,5% ($p=0,247$); показатели трехлетней безрецидивной выживаемости составили 89,8% и 83,9% соответственно ($p=0,107$).

4 Неoadьювантная химиолучевая терапия в комбинации с полихимиотерапией в плане комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки обладает приемлемым профилем токсичности. Токсичность была зарегистрирована у 62,5% больных в группе «Sandwich»-терапии и у 47,2% больных в группе «ХЛТ», токсичность 3 степени – у 8,3% и 5,6% соответственно ($p=0,096$).

5 При сравнительной оценке частоты развития послеоперационных осложнений в исследуемой и контрольной группах в зависимости от варианта неoadьювантной терапии достоверных различий получено не было (18,1% против 12,5%, $p=0,354$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CAPOX	—	капецитабин и оксалиплатин
CTV	—	Clinical tumor volume (Клинический объем опухоли)
3D-CRT	—	трёхмерная конформная лучевая терапия
ESMO	—	Европейское общество онкологов
EMVI	—	экстрамуральная венозная инвазия
GTV	—	gross tumor volume (макроскопический объем опухоли)
HR	—	hazard ratio (отношение рисков)
IMRT	—	лучевая терапия с модуляцией интенсивности
MSKCC	—	Мемориальный онкологический центр им. Слоуна — Кеттеринга
NCCN	—	Национальная всеобщая онкологическая сеть
PTV	—	Planning target volume (Планируемый объем облучения)
pCR	—	полный патоморфологический ответ
RECIST	—	критерии оценки ответа солидных опухолей
RUSSCO	—	Российское общество клинической онкологии
TRG	—	шкала оценки степени терапевтического патоморфоза опухоли
TNM	—	международная классификация стадий злокачественных новообразований
VMAT	—	Volumetric modulated arc therapy (Объёмно- модулированная лучевая терапия)
AOP	—	ассоциации онкологов России
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АХТ	—	адъювантная химиотерапия
БАР	—	брюшно-анальная резекция прямой кишки
БРВ	—	безрецидивная выживаемость
ВОЗ	—	всемирная организация здравоохранения
в/в	—	внутривенно
Гр	—	грей

ИМТ	— индекс массы тела
КТ	— компьютерная томография
ЛТ	— лучевая терапия
МРРПК	— местнораспространенный рак прямой кишки
МРТ	— магнитно-резонансная томография
н/а	— нижеампулярный
п/о	— послеоперационные
ПХТ	— полихимиотерапия
РФ	— Российская Федерация
СОД	— суммарная очаговая доза
ТМЭ	— тотальная мезоректумэктомия
ТЭО	— трансанальная эндоскопическая операция
ТЭ	— тотальная экзентерация малого таза
УЗИ	— ультразвуковое исследование
5-ФУ	— 5-фторурацил
ХЛТ	— химиолучевая терапия
ХТ	— химиотерапия
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭХОКГ	— эхокардиография
ЭПК	— экстирпация прямой кишки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Пережогин, Е. В. Дооперационное стадирование рака прямой кишки и выбор объема радикальных вмешательств: автореф. дис. д. м. н. / Е.В.Пережогин. // Санкт-Петербург. -2004. - С. 255.
- 2 Соловьев, И. А. Дифференцированный подход к комбинированному лечению рака прямой кишки: автореф. дис. д. м. н. / И. А. Соловьев // Санкт-Петербург. - 2010. - С. 344.
- 3 Холдин, С. А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. / С. А. Холдин. // Москва: Медицина. - 1977. - С. 504.
- 4 Хубезов, Д.А. Эффективность МРТ в дооперационном стадировании рака прямой кишки./Д.А. Хубезов, К.В. Пучков, Н.О. Колесникова// Колопроктология.- 2009. - №2 - С.38-41.
- 5 Allegra, C. J. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial / C. J. Allegra, et al. // Journal of the National Cancer Institute. - 2015. - №11 (107) - P. djv248.
- 6 André, T. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. / T. André, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2009. - №19 (27) - P. 3109–3116.
- 7 Aschele, C. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. / C. Aschele, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2011. - №20 (29) - P. 2773–2780.
- 8 Aschele, C. Final results of STAR-01: A randomized phase III trial comparing preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer./ C. Aschele, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2016. - №15_suppl (34) - P. 3521–3521.
- 9 Azria, D. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens

for intermediate-risk rectal cancer. / D. Azria, et al. // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. - 2017. - №10 (28) - P. 2436–2442.

10 Balslev, I. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. /I. Balslev, et al. // *Cancer*. - 1986. - №1 (58) - P. 22–28.

11 Beets-Tan, R. G. H. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. /R. G. H.Beets-Tan, et al. // *European Radiology*. - 2013. - №9 (23) - P. 2522–2531.

12 Biagi, J. J. Association Between Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. / J. J Biagi, et al.// *JAMA*. - 2011. - №22 (305) - P. 2335.

13 Bonfanti, G. Results of extended surgery for cancer of the rectum and sigmoid. / G.Bonfanti, et al. // *British Journal of Surgery*. - 2005. - №6 (69) - P. 305–307.

14 Borowski, D. W. Volume–outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. / D. W.Borowski, et al. // *British Journal of Surgery*. - 2010. - №9 (97) -P. 1416–1430.

15 Bosset, J.-F. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. / J.-F.Bosset, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2005. - №24 (23) - P. 5620–5627.

16 Bosset, J.-F. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. / J.-F.Bosset, et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 2006. - №11 (355) - P. 1114–1123.

17 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, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2014. - №2 (15) - P. 184–190.

18 Boulis-Wassif, S. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil,

followed by radical surgery trial of the european organization on research and treatment of cancer gastrointestinal tract cancer cooperative group. / S.Boulis-Wassif, et al. // Cancer. - 1984. - №9 (53) - P. 1811–1818.

19 Breugom, A. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemoradiation followed by TME-surgery: The PROCTOR/SCRIPT study. / A.Breugom, et al. // European Journal of Cancer. - 2013. - №49 - P. S1–S1.

20 Breugom, A. J. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. /A. J.Breugom, et al. // The Lancet Oncology. - 2015. - №2 (16) - P. 200–207.

21 Brown, G. Staging rectal cancer: endoscopic ultrasound and pelvic MRI. / G.Brown // Cancer Imaging. - 2008. - Special Issue A (8) - P. S43–S45.

22 Bujko, K. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. / K.Bujko, et al. // British Journal of Surgery. - 2006. - №10 (93) - P. 1215–1223.

23 Bujko, K. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. / K. Bujko, et al. // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). -- 2015. - №6 (41) - P. 713–723.

24 Bujko, K. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. / K.Bujko, et al. // Annals of Oncology. - 2016 - №5 (27) - P. 834–842.

25 Cammà, C. Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer: A Meta-analysis. / C.Cammà, et al. // JAMA. - 2000. - №8 (284) - P.1008.

26 Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. // The New England Journal of Medicine. - 2005. - P. 9.

27 Cass, A. W., Million, R. R., Pfaff, W. W. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. /A. W. Cass, R. R. Million, W. W. Pfaff // *Cancer*. -1976. - №6 (37) - P. 2861–2865.

28 Cercek, A. Neoadjuvant Chemotherapy First, Followed by Chemoradiation and Then Surgery, in the Management of Locally Advanced Rectal Cancer. /A. Cercek, et al. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. - 2014. - №4 (12) - P. 513–519.

29 Chang, G. J. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. / G. J.Chang, et al. // *Cancer*. - 2009. - №23 (115) - P. 5432–5440.

30 Cho, E. Y. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic from non-metastatic lymph nodes in primary rectal cancer. / E. Y. Cho, et al. // *European Journal of Radiology*. - 2013. - №11 (82) - P. e662–e668.

31 Chua, Y. J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. / Y. J. Chua, et al.// *The Lancet Oncology*.- 2010. - №3 (11) - P. 241–248.

32 Cotte, E. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. / E. Cotte // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. - 2016. - №3 (94) - P. 544–553.

33 Crane, C. H. Phase II Trial of Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. / C. H. Crane, et al. // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. - 2010. - №3 (76) - P. 824–830.

34 Cummings, B. J. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. / B. J. Cummings, et al. // *Diseases of the Colon & Rectum*. - 1983. - №1 (26) - P. 30–36.

35 De Leo, A. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. / A. De Leo, et al. // *Diagnostics*. - 2021. - №4 (11) - P. 697.

36 Dewdney, A. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C). / A. Dewdney, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2012. - №14 (30) - P. 1620–1627.

37 Du, D. Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. / D. Du, et al. // *Clinical Colorectal Cancer*. - 2018. - №1 (17) - P. 13–24.

38 Dueland, S. Oxaliplatin-containing Preoperative Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Local Response, Toxicity and Long-term Outcome. / S. Dueland, et al. // *Clinical Oncology*. - 2016. - №8 (28) - P. 532–539.

39 Engelen, S. M. E. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. / S. M. E. Engelen, et al. // *European Journal of Cancer*. - 2013. - №10 (49) - P. 2311–2320.

40 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, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2017. - №3 (18) - P. 336–346.

41 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, et al. // *Annals of Oncology*. - 2015. - №8 (26) - P. 1722–1728.

42 Fernández-Martos, C. Effect of Aflibercept Plus Modified FOLFOX6 Induction Chemotherapy Before Standard Chemoradiotherapy and Surgery in Patients With High-Risk Rectal Adenocarcinoma: The GEMCAD 1402 Randomized Clinical Trial. / C. Fernández-Martos, et al. // *JAMA Oncology*. - 2019. - №11 (5) - P. 1566.

43 Figueiredo, N. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. / N.

Figueiredo , et al. // European Journal of Surgical Oncology. - 2018. - №4 (44) - P. 484–489.

44 Fisher, B. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. / B. Fisher, et al. // Journal of the National Cancer Institute. - 1988. - №1 (80) - P. 21–29.

45 Fokas, E. Tumor Regression Grading After Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Revisited: Updated Results of the CAO/ARO/AIO-94 Trial. / E. Fokas, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2014. - №15 (32) - P. 1554–1562.

46 Fokas, E. Tumor Regression Grading After Preoperative Chemoradiotherapy as a Prognostic Factor and Individual-Level Surrogate for Disease-Free Survival in Rectal Cancer . / E. Fokas, et al. // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. - 2017. - №12 (109).

47 Foster, J. D. Timing of Surgery After Long-Course Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review of the Literature. / J. D. Foster, et al. // Diseases of the Colon & Rectum. - 2013. - №7 (56) - P. 921–930.

48 Francois, Y. Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial. / Y. Francois, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 1999. - №8 (17) - P. 2396–2396.

49 Gao, Y.-H. Neoadjuvant Sandwich Treatment With Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. / Y.-H. Gao, et al. // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. - 2014. - №5 (90) - P. 1153–1160.

50 Garcia-Aguilar, J. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. / J. Garcia-Aguilar, et al. // The Lancet Oncology. - 2015. - №8 (16) - P. 957–966.

51 Gastrointestinal Tumor Study Group Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *The New England Journal of Medicine*. - 1985. - №23 (312) - P. 1465–1472.

52 Georgiou, P. A. Diagnostic accuracy and value of magnetic resonance imaging (MRI) in planning exenterative pelvic surgery for advanced colorectal cancer. / P. A. Georgiou, et al. // *European Journal of Cancer*. - 2013. - №1 (49) - P. 72–81.

53 Gérard, J.-P. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. / J.-P. Gérard, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2006. - №28 (24) - P. 4620–4625.

54 Gérard, J.-P. Comparison of Two Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regimens for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the Phase III Trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. / J.-P. Gérard, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2010. - №10 (28) - P. 1638–1644.

55 Gérard, J.-P. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. / J.-P. Gérard, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2012. - №36 (30) - P. 4558–4565.

56 Gieschke, R. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients: Capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. / R. Gieschke, et al. // *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 2003. - №3 (55) - P. 252–263.

57 Gijn, W. van 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, et al. // 2011. - №12 - P. 8.

58 Glynne-Jones, R. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious? / R. Glynne-Jones, et al. // *British Journal of Cancer*. - 2006. - №3 (94) - P. 363–371.

59 Gollins, S. Preoperative Chemoradiotherapy Using Concurrent Capecitabine and Irinotecan in Magnetic Resonance Imaging–Defined Locally Advanced Rectal Cancer: Impact on Long-Term Clinical Outcomes. / S. Gollins, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2011. - №8 (29) - P. 1042–1049.

60 Gollins, S. A prospective phase II study of pre-operative chemotherapy then short-course radiotherapy for high risk rectal cancer: COPERNICUS. / S. Gollins, et al. // *British Journal of Cancer*. - 2018. - №6 (119) - P. 697–706.

61 Golo, D. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer - long-term results of phase II OIGIT-01 Trial. / D. Golo, et al. // *Radiology and Oncology*. - 2018. - №3 (52) - P. 267–274.

62 Gresham, G. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation. / G. Gresham // *Journal of Clinical Oncology*. - 2013. - №4_suppl (31) - P. 461–461.

63 Guidelines Detail // NCCN [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>

64 Habr-Gama, A. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-term Results. / A. Habr-Gama, et al. // *Annals of Surgery*. - 2004. - №4 (240) - P. 711–718.

65 Haddad, P. Addition of oxaliplatin to neoadjuvant radiochemotherapy in MRI-defined T3, T4 or N+ rectal cancer: a randomized clinical trial. / P. Haddad, et al. // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. - 2017. - №6 (13) - P. 416–422.

66 Hajibandeh, S. Systematic Review: Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer with respect to Stage of Disease. / S. Hajibandeh // *International Scholarly Research Notices*. - 2015. - P. 1–10.

67 Hartley, A. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. / A. Hartley, et al. // *The British Journal of Radiology*. - 2005. - №934 (78) - P. 934–938.

68 Havenga, K. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. / K. Havenga, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. - 1999. - №4 (25) - P. 368–374.

69 Heald, R. J. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? / R. J. Heald, E. M. Husband, R. D. Ryall // *British Journal of Surgery*. - 2005. - №10 (69) - P. 613–616.

70 Heijnen, L. A. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. / L. A. Heijnen, et al. // *European Radiology*. - 2013. - №12 (23) - P. 3354–3360.

71 Helbling, D. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. / D. Helbling, et al. // *Annals of Oncology*. - 2013. - №3 (24) - P. 718–725.

72 Hofheinz, R.-D. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. / R.-D. Hofheinz, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2012. - №6 (13) - P. 579–588.

73 Horisberger, K. Cetuximab in Combination With Capecitabine, Irinotecan, and Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Results of a Phase II MARGIT Trial. / K. Horisberger, et al. // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. - 2009. - №5 (74) - P. 1487–1493.

74 Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer // *The New England Journal of Medicine*. - 1997. - P. 8.

75 Jean-François, B. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. / B. Jean-François, et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 2006. - P. 10.

76 Jhaveri, K. S., Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. / K. S. Jhaveri, H. Hosseini-Nik // *American Journal of Roentgenology*. - 2015. - №1 (205) - P. W42–W55.

77 Kalady, M. F. Predictive Factors of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer. / M. F. Kalady, et al. // *Annals of Surgery*. - 2009. - №4 (250) - P. 582–589.

78 Kapiteijn, E. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. / E. Kapiteijn, et al. // The New England Journal of Medicine.- 2001. - P. 9.

79 Khrizman, P. Postoperative Adjuvant Chemotherapy Use in Patients With Stage II/III Rectal Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy: A National Comprehensive Cancer Network Analysis. \ P. Khrizman, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2013. - №1 (31) - P. 30–38.

80 Kim, M. J. Optimal Time Interval for Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Analysis of Health Insurance Review and Assessment Service Data. / M. J. Kim, et al. // Annals of Coloproctology. - 2018. - №5 (34) - P. 241–247.

81 Kim, S. Y. KRAS Mutation Status and Clinical Outcome of Preoperative Chemoradiation With Cetuximab in Locally Advanced Rectal Cancer: A Pooled Analysis of 2 Phase II Trials. / S. Y. Kim, et al. // International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. - 2013. - №1 (85) - P. 201–207.

82 Klos, C. L. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. / C. L. Klos, et al. // The American Journal of Surgery. - 2010. - №4 (200) - P. 440–445.

83 Kong, J. C. Total Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis of Oncological and Operative Outcomes. / J. C. Kong, et al. // Annals of Surgical Oncology. - 2021. - №12 (28) - P. 7476–7486.

84 Lambregts, D. M. J., Boellaard T. N., Beets-Tan R. G. H. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. / D. M. J. Lambregts, T. N. Boellaard, R. G. H. Beets-Tan // Insights into Imaging. - 2019. - №1 (10) - P. 15.

85 Landry, J. C. Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer

Research Group E3204. / J. C. Landry, et al. // *The Oncologist*. - 2015. - №6 (20) - P. 615–616.

86 Latkauskas, T. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery: Results of a randomized controlled trial. / T. Latkauskas, et al. // *Colorectal Disease*. - 2012. - №3 (14) - P. 294–298.

87 Lefevre, J. H. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). / J. H. Lefevre, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2016. - №31 (34) - P. 3773–3780.

88 Lehnert, T. Multivisceral Resection for Locally Advanced Primary Colon and Rectal Cancer. / T. Lehnert, et al. // *Ann. Surg.* - 2002. - №2 (235) - P. 9.

89 Maas, M. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. / M. Maas, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2010. - №9 (11) - P. 835–844.

90 Maas, M. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. / M. Maas, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2011. - №35 (29) - P. 4633–4640.

91 Maas, M. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: Defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: A pooled analysis of 3,313 patients: Adjuvant chemotherapy in rectal cancer. / M. Maas, et al. // *International Journal of Cancer*. - 2015. - №1 (137) - P. 212–220.

92 Mañas, M. J. Multivisceral Resection for Locally Advanced Rectal Cancer: Prognostic Factors Influencing Outcome. / M. J. Mañas, et al. // *Scandinavian Journal of Surgery*. - 2015. - №3 (104) - P. 154–160.

93 Marsh, P.J. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma/ P.J. Marsh, R.D. James, P.F. Schofield. / P.J. Marsh // *Br J Surg*. – 1995. – Vol.82 (4) – P.465-468.

94 McCarthy, K. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. / K. McCarthy, et al. / Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2012.

95 Mir N. TECHNICAL ARTICLE: Fusion of high b-value diffusion-weighted and T2-weighted MR images improves identification of lymph nodes in the pelvis: Lymph node identification. / N. Mir, et al. // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. - 2010. - №4 (54) - P. 358–364.

96 Moertel, C. G. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. / C. G. Moertel, et al. // Lancet (London, England). - 1969. - №7626 (2) - P. 865–867.

97 Moertel, C. G. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. / C. G. Moertel, et al. // The New England Journal of Medicine. - 1990. - №6 (322) - P. 352–358.

98 Mohan, H. M. Multivisceral Resection in Colorectal Cancer: A Systematic Review. / H. M. Mohan, et al. // Annals of Surgical Oncology. - 2013. - №9 (20) - P. 2929–2936.

99 Mohiuddin, M. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. / M. Mohiuddin, et al. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - 2000. - №4 (46) - P. 883–888.

100 Mohiuddin, M. Neoadjuvant Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: 5-Year Updated Results of a Randomized Phase 2 Study of Neoadjuvant Combined Modality Chemoradiation for Distal Rectal Cancer. / M. Mohiuddin, et al. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - 2013. - №3 (86) - P. 523–528.

101 Moore, H. G. Colorectal Cancer Pelvic Recurrences: Determinants of Resectability. / H. G. Moore, et al. // Diseases of the Colon & Rectum. - 2004. - №10 (47) - P. 1599–1606.

102 Moriya, Y. Aggressive surgical treatment for patients with T4 rectal cancer. / Y. Moriya, et al. // Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. - 2003. - №5 (5) - P. 427–431.

103 Navarro, M. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. / M. Navarro, et al. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - 2006. - №1 (66) - P. 201–205.

104 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, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2012. - №31 (30) - P. 3827–3833.

105 NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // JAMA. - 1990. - №11 (264) - P. 1444–1450.

106 Nogué, M. Addition of Bevacizumab to XELOX Induction Therapy Plus Concomitant Capecitabine-Based Chemoradiotherapy in Magnetic Resonance Imaging–Defined Poor-Prognosis Locally Advanced Rectal Cancer: The AVACROSS Study. / M. Nogué, et al. // The Oncologist. - 2011. - №5 (16) - P. 614–620.

107 O’Connell, M. J. Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. / M. J. O’Connell, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2014. - №18 (32) - P. 1927–1934.

108 on behalf of the NACCP group [et al.]. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III // British Journal of Cancer. - 2001. - №10 (85) - P. 1437–1443.

109 Park, I. J. Neoadjuvant Treatment Response As an Early Response Indicator for Patients With Rectal Cancer. / I. J. Park, et al. / Journal of Clinical Oncology. - 2012. - №15 (30) - P. 1770–1776.

110 Park, J. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. / J. Park, et al. // Cancer. - 2011. - №16 (117) - P. 3703–3712.

111 Park, J., Guillem, J. T4 and Recurrent Rectal Cancer под ред. B. G. Czito, C. G. Willett, Totowa, NJ. / J. Park, J. Guillem, et al. // Humana Press. - 2010. - P. 109–121.

112 Pawlik, T. M., Skibber, J. M., Rodriguez-Bigas, M. A. Pelvic Exenteration for Advanced Pelvic Malignancies. / T. M. Pawlik, J. M. Skibber, M. A. Rodriguez-Bigas // *Annals of Surgical Oncology*. - 2006. - №5 (13) - P. 612–623.

113 Peeters, K. C. M. J. 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. M. J. Peeters, et al. // *Annals of Surgery*. - 2007. - №5 (246)-P. 693–701.

114 Perez, K. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. / K. Perez, et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. - 2017. - №3 (40) - P. 283–287.

115 Petersen, S. H. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure./ S. H. Petersen, et al. / *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2012.

116 Petrelli, F. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. / F. Petrelli, et al. // *Annals of Surgery*. - 2016. - №3 (263) - P. 458–464.

117 Petrelli, F. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. / F. Petrelli, et al. // *Annals of Surgery*. - 2020. - №3 (271) - P. 440–448.

118 Practice Parameters for the Management of Rectal Cancer (Revised) // *Diseases of the Colon & Rectum*. - 2005. - №3 (48) - P. 411–423.

119 Probst, C. P. Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. / C. P. Probst, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. - 2015. - №2 (221) - P. 430–440.

120 Quah, H. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. / H. Quah, et al. // *Cancer*. - 2008. - №1 (113) - P. 57–64.

121 Quirke, P. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC

CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. / P. Quirke, et al. // *The Lancet*. - 2009. - №9666 (373) - P. 821–828.

122 Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party // *Lancet* (London, England). - 1996. - №9042 (348) - P. 1610–1614.

123 Rödel, C. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. / C. Rödel, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2005. - №34 (23) - P. 8688–8696.

124 Rödel, C. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. / C. Rödel, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2012. - №7 (13) - P. 679–687.

125 Rödel, C. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. / C. Rödel, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2015. - №8 (16) - P. 979–989.

126 Roh, M. S. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. / M. S. Roh, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2009. - №31 (27) - P. 5124–5130.

127 Ruo, L. Long-Term Prognostic Significance of Extent of Rectal Cancer Response to Preoperative Radiation and Chemotherapy: *Annals of Surgery*. / L. Ruo, et al. // 2002. - №1 (236) - P. 75–81.

128 Ryan, J. E. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. / J. E. Ryan, et al. // *Colorectal Disease*. - 2015. - №10 (17) - P. 849–861.

129 Saha, A. A randomized comparative study between neoadjuvant 5-fluorouracil and leukovorin versus 5-fluorouracil and cisplatin along with concurrent radiation in locally advanced carcinoma rectum. / A. Saha, et al. // *Clinical Cancer Investigation Journal*. - 2014. - №1 (4) - P. 32.

130 Saha, A. A randomized controlled pilot study to compare capecitabine-oxaliplatin with 5-FU-leucovorin as neoadjuvant concurrent chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of rectum. / A. Saha, et al. // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. - 2015. - №1 (11) - P. 88.

131 Sahni, V. A. Impact of a Structured Report Template on the Quality of MRI Reports for Rectal Cancer Staging. / V. A. Sahni, et al. // *American Journal of Roentgenology*. - 2015. - №3 (205) - P. 584–588.

132 Sanghera, P. Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: An Updated Analysis of Factors Affecting Pathological Response. / P. Sanghera, et al. // *Clinical Oncology*. - 2008. - №2 (20) - P. 176–183.

133 Sauer, R. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. / R. Sauer, et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 2004. - P. 10.

134 Schmoll, H.-J. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. / H.-J. Schmoll, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2021. - №1 (39) - P. 17–29.

135 Schou, J. V. Induction chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin followed by chemoradiotherapy before total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. / J. V. Schou, et al. // *Annals of Oncology*. - 2012. - №10 (23) - P. 2627–2633.

136 Schrag, D. Hospital and Surgeon Procedure Volume as Predictors of Outcome Following Rectal Cancer Resection/ D. Schrag, et al. // *Annals of Surgery*. - 2002. - №5 (236) - P. 583–592.

137 Scialfani, F. TP53 Mutational Status and Cetuximab Benefit in Rectal Cancer: 5-Year Results of the EXPERT-C Trial. / F. Scialfani, et al. // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. - 2014. - №7 (106).

138 Sebag-Montefiore, D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. / D. Sebag-Montefiore, et al. // *The Lancet*. - 2009. - №9666 (373) - P. 811–820.

139 Smith, J. D. Nonoperative Management of Rectal Cancer With Complete Clinical Response After Neoadjuvant Therapy. / J. D. Smith, et al. // *Annals of Surgery*. - 2012. - №6 (256) - P. 965–972.

140 Suzuki, K. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. / K. Suzuki, et al. // *Diseases of the Colon & Rectum*. - 1996. - №7 (39) - P. 730–736.

141 Talamonti, M. S. Locally advanced carcinoma of the colon and rectum involving the urinary bladder. / M. S. Talamonti, et al. // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. - 1993. - №5 (177) - P. 481–487.

142 The Beyond TME Collaborative [et al.]. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes // *British Journal of Surgery*. - 2013. - №8 (100) - P. 1009–1014.

143 Thierry, A. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. / A. Thierry, et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 2004. - P. 9.

144 Treurniet-Donker, A. D. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in the Netherlands. / A. D. Treurniet-Donker, et al. // *Cancer*. - 1991. - №8 (67) - P. 2042–2048.

145 Uehara, K. Neoadjuvant Oxaliplatin and Capecitabine and Bevacizumab without Radiotherapy for Poor-risk Rectal Cancer: N-SOG 03 Phase II Trial. / K. Uehara, et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. - 2013. - №10 (43) - P. 964–971.

146 Vecchio, F. M. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. / F. M. Vecchio, et al. // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. - 2005. - №3 (62) - P. 752–760.

147 Velenik, V. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. / V. Velenik, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. - 2010. - №3 (36) - P. 244–250.

148 Velenik, V., Oblak, I., Anderluh, F. Long-term results from a randomized phase II trial of neoadjuvant combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer. / V. Velenik, I. Oblak, F. Anderluh // *Radiation Oncology*. - 2010. - №1 (5) - P. 88.

149 Wheeler, J. M. D. Quantification of Histologic Regression of Rectal Cancer After Irradiation: A Proposal for a Modified Staging System. / J. M. D. Wheeler, et al. // *Diseases of the Colon & Rectum*. - 2002. - №8 (45) - P. 1051–1056.

150 Willeke, F. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. / F. Willeke, et al. // *British Journal of Cancer*. - 2007. - №6 (96) - P. 912–917.

151 Willett, C. G. Efficacy, Safety, and Biomarkers of Neoadjuvant Bevacizumab, Radiation Therapy, and Fluorouracil in Rectal Cancer: A Multidisciplinary Phase II Study. / C. G. Willett, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2009. - №18 (27) - P. 3020–3026.

152 Xiao, J. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. / J. Xiao, et al. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. - 2015. - №1 (76) - P. 21–27.

153 Yang, Y.-J. Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. / Y.-J. Yang, et al. // *Oncotarget*. - 2016. - №29 (7) - P. 45513–45524.

154 Yeo, S.-G. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). / S.-G. Yeo, et al. // *Annals of Surgery*. - 2010. - №6 (252) - P. 998–1004.

155 Zorcolo, L. Complete Pathologic Response after Combined Modality Treatment for Rectal Cancer and Long-Term Survival: A Meta-Analysis. / L. Zorcolo, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. - 2012. - №9 (19) - P. 2822–2832.

156 Zou, X., Wang, Q., Zhang, J. Comparison of 5-FU-based and Capecitabine-based Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer: A Meta-analysis. / X. Zou, Q. Wang, J. Zhang // *Clinical Colorectal Cancer*. - 2017. - №3 (16) - P. e123–e139.