

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

На правах рукописи

ДУДАЕВ ЗАУРБЕК АЛИХАНОВИЧ

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ
С ПОЛНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук

Мамедли Заман Заур оглы

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Определение	11
1.2. Эпидимология.....	11
1.3. Диагностика и оценка эффекта.....	14
1.4. Неoadьювантная химиолучевая терапия.....	17
1.5. Индукционная химиотерапия	19
1.6. Консолидирующая химиотерапия.....	21
1.7. Отбор пациентов	23
1.8. Международная база данных Watch and Wait (IWWD)	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	27
2.1. Дизайн исследования.....	26
2.2. Критерии включения в исследуемую группу.....	26
2.3. Критерии включения в контрольную группу.....	27
2.4. Критерии исключения.....	27
2.5. Сбор информации.....	28
2.6. Алгоритм обследования пациентов.....	28
2.7. Методика магнитно-резонансной томографии органов малого таза.....	29
2.8. Методы лечения пациентов.....	31
2.8.1. Режимы неoadьювантной химиотерапии.....	31
2.8.2. Методики химиолучевой терапии.....	32
2.8.3. Методики хирургического лечения.....	34
2.9. Статистические расчеты.....	35
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ СРЕДНЕ- И НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ С КЛИНИЧЕСКИМ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ	38
3.1. Характеристика исследуемой группы.....	37
3.2. Характеристика контрольной группы.....	47

3.3. Результаты статистического анализа.....	54
3.3.1. Основные характеристики исследуемой и контрольной групп.....	54
3.3.2. Токсичность химиолучевой терапии и переносимость лечения.....	57
3.3.3. Роль МРТ в оценке клинического полного ответа.....	61
3.3.4. Оценка функциональных результатов лечения и качества жизни.....	65
ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С КЛИНИЧЕСКИМ ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ	83
4.1. Тактика обследования в течение 1-3 лет после регистрации кПО.....	85
4.2. Тактика обследования в течение 4-5 лет после регистрации кПО.....	85
4.3. Тактика обследования после 5 лет от регистрации кПО.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Колоректальный рак остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований и занимает 3-е место в мире по распространенности в структуре онкологической заболеваемости, а рак прямой кишки занимает 7-е место в мире [62]. Из всех злокачественных новообразований прямой кишки аденогенный рак составляет 98%, и только 2% приходится на неэпителиальные опухоли. Ежегодно отмечается определенная тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки. Если говорить об эпидемиологии данной патологии, то каждый год в мире регистрируется более 700 тысяч новых случаев, и около 300 тысяч пациентов умирают. В последние годы эти показатели становятся все больше. Такая высокая цифра смертности говорит о том, что чаще всего заболевание выявляется на поздних стадиях (III-IV). В большинстве случаев болезнь развивается в возрасте 50-70 лет, чаще среди мужчин, чем женщин (в соотношении 3:2), но широко распространяется среди пациентов молодого возраста. Для сравнения, в 1975 году заболеваемость раком толстой кишки у пациентов в возрасте от 20 до 49 лет составляла 9,3 на 100 тысяч, а на сегодняшний день - возросла до 13,7 на 100 тысяч населения.

Несмотря на высокие показатели заболеваемости колоректального рака, развитие технологий диагностики и лечения последнего позволяет улучшить результаты. Стандартом лечения местнораспространенного рака прямой кишки (средне- и нижеампулярного отделов) является комбинированный метод - химиолучевая терапия разной суммарной и разовой очаговой доз. Совершенствование технологий лучевой терапии, использование систем планирования (топометрия) многопольного облучения с защитой окружающих тканей позволяют локально воздействовать на первичный опухолевый очаг и зоны регионарного метастазирования, не повреждая окружающие ткани.

Лучевая терапия подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток и приводит к их гибели. Достижение суммарной очаговой дозы от 50 до 58 Гр при раке прямой кишки приводит к значительному снижению способности

опухоли к метастазированию. Регрессия опухоли и гибель опухолевых клеток происходят не только в первичной опухоли, но и в пораженных (метастатических) лимфоузлах мезоректальной клетчатки. Это подтверждается так называемым снижением стадии у пациентов, получивших предоперационную химиолучевую терапию. При достижении полной регрессии (ответа) опухоли после лучевой или химиолучевой терапии отмечается отсутствие остаточной опухолевой ткани в удаленном препарате (урToNoMo). Выполнение хирургического вмешательства в таком случае, по мнению некоторых авторов, является излишним, и подвергаящим пациента рискам, связанным с хирургическими осложнениями, послеоперационной смертностью, нарушениями мочеполовой функции и рисками формирования постоянной колостомы.

Одним из ранних осложнений при резекции прямой кишки является несостоятельность колоанального/колоректального анастомоза (до 12%) [31]. Послеоперационная смертность колеблется в пределах 2-4%, а в группе пациентов с несостоятельностью анастомоза - увеличивается до 13% [45]. Формирование превентивной колостомы или илеостомы после тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) требует повторной операции для «закрытия» и, соответственно, подвергает пациента дополнительному риску, а у 25-40% временная стома становится постоянной по различным причинам [59]. Синдром «низкой передней резекции» приводит к снижению качества жизни, что особенно важно у пациентов трудоспособного возраста [65]. Таким образом, при достижении полной регрессии опухоли у пациентов после неoadьювантной терапии, целесообразность выполнения хирургического вмешательства, при котором не находят микроскопических признаков опухоли при патологическом исследовании удаленного препарата, является дискутабельной [24].

Полный клинический ответ подразумевает отсутствие остаточных признаков опухоли после неoadьювантной химиолучевой терапии. Несмотря на кажущуюся простоту названия, определение «полный клинический ответ» может быть интерпретировано по-разному. По данным литературы, в большинстве случаев имеется некоторый объем рубцовой ткани, зачастую

реэпителизированной, на месте ранее имевшейся опухоли, визуально представленный «площадкой» белого цвета, не всегда определяемой при пальцевом исследовании. Наличие язвенного дефекта и/или экзофитного компонента должно классифицироваться как неполный клинический ответ. Важным моментом в клинической практике является определение интервала времени между окончанием химиолучевой терапии и оценкой эффекта лечения. В мировой литературе имеются различные и порой противоречивые рекомендации по этому вопросу, отражающие предпочтения клиник. Однако по данным одного проспективного и многих ретроспективных исследований можно судить о том, что удлинение интервала между окончанием химиолучевой терапии и оценкой эффекта от проведенного лечения приводит к увеличению количества пациентов с полным клиническим ответом [29, 42, 68]. Эти данные свидетельствуют о том, что для достижения полного патоморфологического ответа необходимо, по крайней мере, 12 недель [42, 68]. Тем не менее, выжидательная тактика лечения рака прямой кишки не принята повсеместно и, по сути, является экспериментальной [39]. Исследования, изучающие эффективность данной методики, лимитированы по количеству и характеризуются «выборкой» больных. Проведение рандомизированных исследований затрудняется как этическими ограничениями, так и персональными требованиями самих пациентов, у которых выявлен полный клинический ответ на проведенное лечение. Также не всегда имеется четкая корреляция между клиническим и патоморфологическим ответами. Несмотря на все имеющиеся противоречия, интерес к выжидательной тактике лечения с активным динамическим наблюдением у больных с полным клиническим ответом остается высоким. Отказ от оперативного вмешательства с различными негативными последствиями у пациентов с полным клиническим ответом после химиолучевой терапии рака прямой кишки может являться заманчивой альтернативой хирургическому лечению, позволяющей рассчитывать на лучшие отдаленные результаты при высоком качестве жизни.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных локализованными и местнораспространенными формами рака прямой кишки с полным клиническим ответом после проведенного комбинированного лечения (ПХТ+ХЛТ).

Задачи исследования

1. Определить эндоскопические и магнитно-резонансные критерии клинического полного ответа;
2. Оценить и сравнить качество жизни больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после комбинированного лечения (ХЛТ+ПХТ) при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением и пациентов с полным патоморфологическим ответом после комплексного лечения (ХЛТ+ПХТ+Хирургия);
3. Оценить частоту и характер прогрессирования рака прямой кишки у пациентов, которым предложена выжидательная тактика;
4. Сравнить показатели выживаемости общей и без прогрессирования заболевания у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком прямой кишки с полным клиническим и патоморфологическим ответом.

Научная новизна

Впервые в России будет изучена эффективность новой выжидательной тактики лечения с активным динамическим наблюдением у больных местнораспространенными формами рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с полным клиническим ответом. Будут изучены особенности методики, онкологические, функциональные результаты и качество жизни.

Теоретическая и практическая значимость

На основании анализа мировой литературы, опыта лечения и результатов полученных данных исследования будет изучена онкологическая безопасность, функциональные результаты и качество жизни больных локализованными и местнораспространенными формами рака средне- и нижеампулярного отделов

прямой кишки с полным клиническим ответом, что даст возможность не только провести органосохраняющее лечение, но и избежать крайне травматичную операцию. Полученные данные помогут ответить на вопрос о возможности внедрения данной стратегии наблюдения и ожидания в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

В ретроспективном исследовании проанализированы данные больных раком прямой кишки ниже- и среднеампулярного отделов после проведенного неoadьювантного лечения. По данным мировой литературы показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у больных раком прямой кишки составляет 70%. Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у больных локализованным и местнораспространенным раком прямой кишки до 90%. При достоверности $\alpha=0,05$ и мощности исследования $\beta=80\%$ в исследуемую группу необходимо включить 27 пациентов. С целью расчета необходимого количества пациентов для проведения несравнительного анализа было использовано программное обеспечение Simon's Two-Stage design[61]. Второй первичной точкой служат показатели функциональных результатов у больных раком прямой кишки дистальных локализаций с клиническим полным ответом, которым была предложена выжидательная тактика, и больные, кому после проведенного хирургического лечения был выявлен полный патоморфологический ответ. Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения функциональных результатов, используя для оценки шкалу WEXNER[41] для оценки анальной континенции, где самый лучший показатель – это 0 баллов (когда пациент удерживает все компоненты кишечного содержимого, и качество жизни которого не изменилось), а самый худший показатель – 20 баллов (когда пациент не способен удерживать ни газы, ни жидкий, ни твердый стул, ему необходимо постоянное ношение прокладок, и качество жизни которого значительно нарушилось). Таким образом, второй гипотезой является улучшение функции

держания сфинктерного аппарата с 65% до 95% (с 9 до 1 балла). При достоверности $\alpha=0,05$ и мощности исследования $\beta=80\%$ в исследуемую и контрольную группу необходимо включить по 24 пациента. Для опровержения нулевой гипотезы, проведения статистических расчетов и построения графиков использована программа IBM SPSS Statistics 26 (2019 г.).

В ретроспективное клиническое исследование включены мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

В контрольной группе предоперационный этап состоит из пролонгированного курса дистанционной химиолучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут). По действующим на момент лечения пациента клиническим рекомендациями и в рамках собственных исследований, проводимых в отделении онкопроктологии НИИ КО им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ряду пациентов назначалась неoadьювантная химиотерапия в индукционном либо консолидирующем режиме. После выполнения хирургического лечения, при плановом гистологическом исследовании был зарегистрирован полный патоморфологический ответ.

В исследуемой группе пациентам проведен пролонгированный курс дистанционной конформной химиолучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м² в сутки). По действующим на момент лечения пациента клиническим рекомендациями и в рамках собственных исследований, проводимых в отделении онкопроктологии НИИ КО им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ряду пациентов назначалась неoadьювантная химиотерапия в индукционном либо консолидирующем режиме после проведенного лечения.

Анализ результатов будет проводиться у всех пациентов, включенных в исследование.

Статистические расчеты будут проводиться с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 (2019г). Выбывшие из-под наблюдения пациенты

оцениваются по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определяется от даты лечения до даты прогрессирования. Достоверность отличий будет оценена при уровне значимости, равном 0,05 ($p=0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Выжидательная тактика с активным динамическим наблюдением позволяет достичь значительно лучшего качества жизни пациентов, без ущерба показателям общей и выживаемости без прогрессирования заболевания.
2. Отбор больных с клиническим полным ответом должно быть стандартизовано на основании данных пальцевого исследования, эндоскопической и магнитно-резонансной картины клинического полного ответа и только при подтверждении полного регресса опухоли по данным этих трех исследований, возможно предлагать пациенту выжидательную тактику с активным динамическим наблюдением.
3. Наблюдение за данной группой больных должно проводиться исключительно в крупных центрах уровня НМИЦ онкологии.
4. Показанием к хирургическому лечению пациентов с диагностированным по данным МРТ, эндоскопии и пальцевого исследования может быть собственное желание пациента и подтвержденный по результатам одного из вышеперечисленных исследований повторный рост опухоли.

Степень достоверности и апробация результатов

Анализ данных самого большого в России количества пациентов с клиническим полным ответом с локализованным и местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, включённых в исследование онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, длительный период наблюдения за пациентами, углублённый анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения, применение современных методов исследования и лечения, а также статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии, отделение рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 17 июня 2022 года.

Результаты диссертационной работы представлены на Поволожском онкологическом форуме 14 мая 2022 года и на Российском конгрессе по колоректальному раку 3 декабря 2022 года.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение

Рак прямой кишки (РПК) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом. Опухоли с дистальным расположением до \leq 15 см от анального края (по данным жесткой ректоскопии) классифицируются как ректальные, а более проксимальные - как опухоли ободочной кишки. В клинической практике и при описании результатов научных исследований рак прямой кишки разделяют на нижеампулярный (0-5 см от анокутанной линии), среднеампулярный (5-10 см от анокутанной линии), вышеампулярный (10-15 см от анокутанной линии) [2].

Термином «локализованный и местнораспространённый рак прямой кишки» в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [2] обозначают опухоли с глубиной инвазии в мезоректальную клетчатку более чем на 6 мм ($> cT3b$), наличие подтвержденного вторичного поражения лимфатических узлов мезоректума (N1-N2) при любом размере и глубине инвазии опухоли, и опухоль с вовлечением собственной мышечной пластинке ($\geq T2$) при нижеампулярной локализации опухоли, которым, в связи с распространением опухолевого процесса, невозможно выполнить радикальную органосохраняющую операцию с презервацией сфинктерного аппарата без высокого риска развития местного рецидива [46, 73].

1.2. Эпидемиология

По данным GLOBOCAN 2020, колоректальный рак остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований и занимает 3-е место в мире и 4-е место в России по распространенности в структуре онкологической заболеваемости, а рак прямой кишки занимает 7-е место в России и в мире. Ежегодно отмечается определенная тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки. Если говорить об эпидемиологии данной патологии, то каждый год в мире регистрируется более 700 тысяч новых случаев, и около 300

тысяч пациентов умирают. В последние годы эти показатели становятся все больше. Такая высокая цифра смертности говорит о том, что чаще всего заболевание выявляется на поздних III-IV стадиях. В большинстве случаев болезнь развивается в возрасте 50-70 лет, чаще среди мужчин, чем женщин (в соотношении 3:2), но широко распространяется среди пациентов молодого возраста. Для сравнения, в 1975 году заболеваемость раком толстой кишки у пациентов в возрасте от 20 до 49 лет составляла 9,3 на 100 тысяч, а на сегодняшний день - возросла до 13,7 на 100 тысяч населения [8, 62].

Несмотря на высокие показатели заболеваемости колоректального рака, развитие технологий диагностики и лечения последнего позволяет улучшить результаты лечения. Стандартом лечения местнораспространенного рака прямой кишки (средне- и нижеампулярного отделов) является комбинированный метод - химиолучевая терапия разной суммарной и разовой очаговой дозы с последующей резекцией прямой кишки. Важно помнить, что, как и у любого другого метода лечения, у химиолучевой терапии есть побочные эффекты. Выполнение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) после проведенной неoadьювантной химиолучевой терапии остается общепринятым «золотым стандартом», позволяющим достичь хороших показателей безрецидивной и общей выживаемости. Однако каждый пациент потенциально может столкнуться с анальной инконтиненцией, растройством нижних мочевыводящих путей и сексуальной дисфункцией. Также не стоит забывать о ранних послеоперационных осложнениях, таких как: кровотечение, инфицирование послеоперационной раны и несостоятельность толстокишечного анастомоза [25, 34, 72]. Несомненно, любой пациент предпочел бы избежать формирования превентивной или пожизненной стомы, сохранив целостность прямой кишки и качество жизни [48]. Также важным аспектом является и послеоперационная смертность через 6 месяцев, которая достигает 2-8%, а у пациентов старше 85 лет - и вовсе 30% [57]. По последним данным, от 17% до 25% пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, после проведенной неoadьювантной химиолучевой терапии достигают патоморфологического полного ответа (пПО) [10, 40]. Эти пациенты

могли не только избежать крайне травматичную, а в некоторых случаях калечащую операцию, но и достичь лучших показателей 5-летней безрецидивной и общей выживаемости [56].

Проблема заключается в том, что невозможно понять, что у пациента пПО, не выполнив при этом «тотальную биопсию» [16, 67]. Именно эту проблему и попыталась решить команда университета Сан-Паулу, под руководством Angelita Habr-Gama, в 2004 г. они представили данные своего проспективного исследования, в которое с 1991 г. по 2002 г. включили 265 пациентов, которым был проведен пролонгированный курс химиолучевой терапии, оценка эффекта производилась через 8 недель. 71 пациент (28%) достиг клинического полного ответа (кПО), другими словами, после проведенного лечения, опухоль нельзя было обнаружить ни по данным лучевых методов исследования, ни по данным эндоскопического и пальцевого исследования. Этим пациентам была предложена стратегия «watch and wait», подразумевавшая под собой отказ от хирургического лечения в пользу выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением. Первые 2 года пациенты приходили на осмотр, подразумевавший пальцевое ректальное исследование и колоноскопию каждые 3 месяца, КТ органов грудной и брюшной полости каждые 6 месяцев, МРТ малого таза каждые 3 месяца. Показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости у больных, которым была предложена выжидательная тактика, составили 92% и 100% соответственно, у пациентов после выполнения ТМЭ составили 83% и 88% соответственно [35]. Благодаря вкладу команды университета Сан-Паулу онкологи по всему миру начали изучать безопасность и целесообразность имплементации выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением в лечение больных раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки с кПО на проведенное химиолучевое лечение. В последующем были проведены исследования в других странах, продемонстрировавшие похожие результаты. В исследовании в Нидерландах, проведенном Milou H. Martens et al [51], было включено 24 пациента с кПО, медиана наблюдений составила 41,1 месяц, Трехлетняя общая выживаемость составила 96,8%, безрецидивная выживаемость

– 84,6%. Исследования, проведенные в Денмарке [17], США [69], Великобритании [64] продемонстрировали схожие результаты. В 2017 году в метаанализе, проведенном Dossa F et al [24], в котором было изучено 23 исследования с общим числом пациентов – 867, показал, что нет разницы в общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, и у пациентов, которым была предложена выжидательная тактика лечения с активным динамическим наблюдением. Несмотря на полученные данные, проведение проспективных исследований на большом количестве пациентов остается необходимым для оценки отдаленных результатов, решения вопроса об установлении четких параметров для выбора пациента в качестве кандидата на выжидательную тактику лечения, точном определении понятия кПО и оптимальных протоколов активного наблюдения [9].

1.3. Диагностика и оценка эффекта

Четко установленного консенсуса в критериях установления диагноза клинического полного ответа на момент написания данной работы нет. Все опубликованные исследования рекомендуют использовать комбинацию эндоскопических и МР-критериев. Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) от 2017 г. определяют кПО как отсутствие какой-либо патологии и/или пальпируемой остаточной опухоли при пальцевом исследовании и визуально определяемого при эндоскопическом исследовании аномалии слизистой, за исключением плоского рубца, телеангиоэктозии или отека слизистой [33]. Также выполняется биопсия любого подозрительного, в плане наличия остаточной опухоли, участка слизистой прямой кишки, некоторые авторы сообщают о чувствительности данного метода в 50%, и негативную прогностическую ценность в 11% для эндоскопических биопсий.

Так в исследовании от 2012 г., проведенном R.O.Perez et al [58], было включено 172 пациента с опухолями прямой кишки, которые достигли клинического неполного ответа. Сравнили две группы больных: со значительным уменьшением первичной опухоли (> 30% уменьшения исходного размера) и контрольная группа (<30% регрессии опухоли прямой кишки). При

диагностической колоноскопии, после завершения пролонгированного курса химиолучевой терапии, выполнялась биопсия опухоли 3-мм щипцами. Результаты биопсии были сравнены с заключением патоморфологического исследования послеоперационного материала. Оценка опухоли производилась по классификации уpTNM, дифференцировка и степени регрессии опухоли также были изучены. Из 172 пациентов у 112 предполагалось наличие клинического неполного ответа на проведенное лечение, и они были включены в анализ. 39 пациентов достигли значительного регресса опухоли, и им была выполнена биопсия. Всего было произведено 53 биопсии. Из 39 пациентов со значительным уменьшением опухоли результаты биопсии были негативными у 14 больных. Только у 3 пациентов из 14 с негативными биопсиями был подтвержден патоморфологический полный ответ (давая негативную предиктивную ценность в 21%). Если рассматривать результаты всех выполненных биопсий, результаты только 3 из 28 негативных биопсий были по-настоящему отрицательными с негативной предиктивной ценностью в 11%. С целью оценки распространенности опухолевого процесса в прямой кишке, необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 6]. Главной целью исследования до проведенного лечения является оценка локализации, размеров, глубины инвазии, поражения лимфатических узлов мезоректальной клетчатки, наличия венозных депозитов, инвазии экстрамуральных сосудов, поражения паховых и лимфоузлов клетчатки таза, вовлечения циркулярного края резекции, для определения тактики лечения [63]. Для опухолей T2 характерна частичная или полная утрата мышечного слоя, без признаков инфильтрации окружающей клетчатки. T3 опухоли представляют собой обширную группу, к ней относятся опухоли с начальным распространением в мезоректальную клетчатку, T3a опухоли (до 1 мм) и опухоли с инфильтрацией мезоректальной клетчатки на различную глубину до мезоректальной фасции в виде изо/гипоинтенсивного МР-сигнала без вовлечения последней. Трудности могут возникнуть при дифференциации T2 и T3a опухолей. Не всегда представляется возможным однозначно высказаться о том, есть ли начальное распространение в окружающую клетчатку, но с прогностической

точки зрения данные опухоли ведут себя практически одинаково [4, 33]. Для опухолей T4 характерно обширное распространение опухоли с вовлечением таких анатомических структур, как мезоректальная фасция, мышцы тазового дна, тазовая брюшина и выход за пределы этих ориентиров с инвазией окружающих органов и структур малого таза. Следует сказать, что диффузионно-взвешенная томография, в большинстве случаев, позволяла понять, где располагается опухоль, что важно для начинающих рентгенологов, поскольку малые опухоли не всегда очевидно определяются на стандартных режимах, в частности, при спавшихся стенках кишки [4]. Но говорить об использовании ДВИ режима как о методе диагностики рака прямой кишки на сегодня, наверное, неправомерно [3]. Воспалительные изменения в подслизистом слое могут приводить к ложноположительным результатам. Таким образом, клиническое использование ДВ-МРТ для исключения рака прямой кишки на фоне воспалительных заболеваний (язвенный колит или болезнь Крона) также не доказано [70]. T2-взвешенные изображения с высоким пространственным разрешением чаще всего применяются при первичной диагностике рака прямой кишки, а также на этапах лечения и являются методом выбора для оценки анатомии кишечной стенки и окружающих ее структур [14, 75]. В частности, возможна дифференциация слоев кишечной стенки за счет высокой интенсивности сигнала от слизистого слоя, гипоинтенсивности подслизистого слоя, средней интенсивности сигнала от мышечного слоя и гиперинтенсивности параректальной клетчатки. Выявление опухоли основывается на естественной разности интенсивности МР-сигнала между неизменной кишечной стенкой, прилежащими структурами и тканью опухоли. На T2-взвешенных изображениях опухоли прямой кишки, как правило, имеют промежуточную интенсивность сигнала между параректальной жировой клетчаткой и мышечным слоем. Необходимо отметить, что интенсивность сигнала опухоли увеличивается, если образование содержит муцин, и снижается при наличии десмопластической реакции. Собственная фасция прямой кишки хорошо визуализируется на T2-взвешенных изображениях как тонкая гипоинтенсивная структура на фоне высокоинтенсивной параректальной

клетчатки, однако из-за уменьшающейся толщины параректальной клетчатки на уровне нижеампулярного отдела оценка может быть затруднена. Показатели диагностической эффективности МРТ в определении опухолевой инфильтрации собственной фасции прямой кишки составляют: чувствительность - 75%, специфичность - 88-98%, точность - 85-92% [44]. Тогда как МРТ после лечения делается с целью оценки эффекта и определения возможностей хирургического лечения и динамического наблюдения в рамках выжидательной тактики [14, 15, 52]. Эндосонография прямой кишки также является крайне информативным методом, особенно у кандидатов и проходящих динамическое наблюдение пациентов в рамках выжидательной тактики лечения [13]. Данное исследование позволяет оценить глубину инвазии при наличии небольшой остаточной опухоли или подтвердить отсутствие продолженного роста опухоли, однако метод ограничен потерей четкости при наличии большой опухоли, стенозирующей просвет или прорастающей все слои стенки кишки. Эндоскопическое ультразвуковое исследование является важным диагностическим методом исследования у пациентов с ранней формой рака прямой кишки (T1-2), где его точность превосходит МРТ [60]. Также применение эндосонографии прямой кишки может быть оправдано в тех случаях, когда выполнение МРТ пациенту противопоказано из-за кардиостимулятора или наличия металлических элементов в исследуемой области [21].

1.4. Неoadьювантная химиолучевая терапия

Лучевая терапия подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток и приводит к их гибели. Различные варианты химио- и химиолучевой терапии используются на сегодняшний день в попытке увеличить количество кПО на проводимое лечение [7]. Исследователи из Дании, Ane L. Appelt с соавторами [17, 32, 49], в 2015 году изучили роль высокодозной химиолучевой терапии в нехирургическом подходе лечения пациентов раком прямой кишки дистальных локализаций. В исследование включили 51 пациента с T2-T3, N0-1 аденокарциномами прямой кишки в дистальных 6 см от анального края. Лечение состояло из лучевой терапии 60 Гр/30 фракций на саму опухоль, 50 Гр/30 фракций

- на лимфатические узлы, дополнительно - буст на первичную опухоль 5 Гр на фоне приема фторперимединов. 40 пациентов достигли клинического полного ответа и были оставлены под динамическое наблюдение. Число повторных ростов в группе наблюдения через один год составило 6 (15,5%), и через два года – 10 (25,9%). Всем пациентам было выполнено своевременно хирургическое лечение, в объеме R0. В результате данного подхода у 30 из 40 пациентов получилось избежать хирургического вмешательства. Однако, стоит отметить, что такие высокие цифры продолженных ростов связаны с игнорированием результатов МРТ-оценки распространенности опухоли прямой кишки после лечения. Так как в протоколе включения пациентов в группу наблюдения и числилось данное исследование, оценка регрессии опухоли не влияло на включение или исключение пациента из анализа, в результате чего опирались исключительно на эндоскопическую картину. В другом исследовании, проведенном в 2015 г. в Китае Jun Li с соавторами [47] сравнили результаты лечения пациентов после проведенной химиолучевой терапии 45-50 Гр, на фоне внутривенного или перорального назначения фторпиримидинов. В группе без хирургического лечения было 42 пациента, против 69 больных в группе с патоморфологическим полным ответом. Однако применение различных вариаций неоадьювантного лечения, таких как моделированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), брахитерапия, применение индукционной и/или консолидирующей терапии, усложняет и без того тяжелую задачу стандартизации подходов лечения, выявления и наблюдения пациентов с кПО [17, 32, 49]. Также остается открытым вопрос о выборе препаратов фторпиримидинового ряда. В одном Российском исследовании Абросимов А.Ю. и др. в 2013 году сравнили две группы пациентов, которым проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии на фоне различных способов амплифицирующей эффект ЛТ химиотерапии. У 52 больных (1-я группа) с 1-го по 5-й и с 29-го по 33-й день лучевой терапии проводили непрерывную инфузию 5-ФУ в дозе 500 мг/м² в сочетании с болюсным введением лейковорина. У 47 больных (2-я группа) в дни проведения лучевой терапии применяли монокимиотерапию капецитабином в дозе 1650 мг/м² в сутки.

Сравнение патоморфоза РПК при использовании двух препаратов фторпиримидинового ряда (5-ФУ и капецитабина) показало преимущество второго (у пяти пациентов во второй группе зарегистрирован пПО против одного пациента в первой группе) из-за способа введения, его меньшей токсичности и большей степени повреждения опухоли, вплоть до полного исчезновения [1]. Не стоит забывать и про короткий курс лучевой терапии. Таким пациентам за 5 сеансов доза облучения доводится до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр, через 12 недель проводится оценка эффекта от лучевой терапии, после чего проводится полноценное обследование пациента, и при достижении кПО, пациент включается в группу «watch and wait» [32]. Стандартным вариантом лечения является пролонгированный курс химиолучевой терапии с СОД 50-58 Гр и разовой очаговой дозой 1,8-2 Гр, в комбинации с фторпиримидинами (5-Фторурацил, капецитабин) [36]. Попытки получить большее число кПО путем увеличения дозы облучения [18] и удлинения интервала до оценки эффекта от лечения не показали преимуществ. В качестве дополнительного радиосенсибилизатора в некоторых работах используется введение оксалиплатина вместе с 5-фторурацилом. Метаанализ, включающий в себя 7 рандомизированных исследований, показал прибавку в частоте развития пПО (RR = 1.24), с более значимой прибавкой в частоте развития СТСАЕ 3-4 степени тяжести (RR = 1.92) [74]. На данный момент добавление оксалиплатина не входит в стандарт химиолучевой терапии.

Добавление различных схем химиотерапевтического лечения может увеличить частоту кПО, но стоит учитывать, что данный подход применим к пациентам, как минимум, с одним негативным фактором прогноза (Т3b-Т4, N+, CRM+, EMVI+). На данный момент существуют два режима: индукционная - проведение химиотерапии до начала химиолучевой терапии и консолидирующая – после ее окончания.

1.5. Индукционная химиотерапия

Проведение химиотерапевтического лечения до химиолучевой терапии увеличивает шансы получения пациентом лекарственного лечения в более полном

объеме. Испанской группой по лечению рака прямой кишки было проведено рандомизированное исследование [27], в которое было включено 108 больных раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки, в качестве контрольной группы были пациенты, которым проведен пролонгированный курс химиолучевой терапии на фоне приема капецитабина, с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии и 4 курса лекарственного лечения по схеме CapOx в адъювантном режиме, и в качестве исследуемой группы – пациенты, получившие 4 курса индукционной химиотерапии по схеме CapOx, затем химиолучевая терапия и оперативное вмешательство (ТМЭ). Более полноценное химиотерапевтическое лечение без редукции дозировок получили пациенты из исследуемой группы с более низкой частотой развития СТСАЕ 3-4 степени тяжести. Значимой разницы в частоте пПО между двумя группами не было обнаружено (13% и 14% соответственно). Другие исследования, такие как EXPERT-C [22] и AVACROSS [54], показали, что частота R0 резекций увеличилась с добавлением в план лечения индукционной химиотерапии. Также в данных исследованиях было продемонстрировано, что добавление таргетной терапии к индукционной терапии не улучшало результаты лечения. В 2022 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного многоцентрового исследования OPRA [30], в котором участвовало 18 институтов в США. Было набрано 324 больных раком прямой кишки II-III стадий. Первичной точкой исследования было сравнение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания у больных, которым была выполнена тотальная мезоректумэктомия, и которым была предложена выжидательная тактика с активным динамическим наблюдением. Всем пациентам проводилось одинаковое лечение с проведением пролонгированного курса ХЛТ (50-56 Гр, на фоне приема капецитабина или в/в инфузии 5-ФУ) и 8 курсов ПХТ по схеме FOLFOX или 5 курсов CapOx. 158 пациентов получали химиотерапевтическое лечение в индукционном режиме, 166 – в консолидирующем. После контрольного обследования через 8-12 недель после окончания ХЛТ, пациенты в обеих группах с клиническим полным ответом были оставлены под динамическое наблюдение,

остальным было выполнено радикальное хирургическое вмешательство с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ). Не было разницы в 3-летней ВБП между группами. ВБП составила 76%. Однако 3-летняя выживаемость без выполнения ТМЭ составила 41% в группе индукционной ПХТ, и 53% - в группе консолидирующей ПХТ, что также сходится с результатами рандомизированного исследования CAO/ARO/AIO-12 [28], где частота полных патоморфологических ответов была выше при проведении 3 курсов ПХТ по схеме FOLFOX в консолидирующем режиме, чем в группе пациентов, кому проводилась то же лечение, но до начала ХЛТ (в индукционном режиме), также без различий в 3-летней ВБП, которая в обеих группах составила 73%.

1.6. Консолидирующая химиотерапия

Частоту пПО можно увеличить путем увеличения интервала между неоадьювантной химиолучевой терапией и хирургическим лечением, но данный подход может привести к возрастанию риска отдаленного метастазирования. Добавление химиотерапии в период реализации эффекта от химиолучевой терапии может предотвратить развитие метастатической болезни и оказать дополнительное воздействие на первичную опухоль [12].

Garcia-Aguilar J et al [29] провели мультицентровое нерандомизированное исследование для оценки 256 пациентов с II и III стадиями рака прямой кишки. Контрольной группе была проведена химиолучевая терапия с последующим выполнением хирургического лечения через 8 недель, с частотой пПО – 18%. В исследуемой группе была добавлена консолидирующая химиотерапия для «безопасного» увеличения интервала между химиолучевой терапией и хирургическим лечением, что привело к значительному увеличению количества пПО. При периоде ожидания в 12 недель, во время которого проведено 2 курса ПХТ по схеме mFOLFOX6, пПО наблюдался в 25% случаев, при периоде ожидания 16 недель, во время которого было проведено 4 курса ПХТ по схеме mFOLFOX6, пПО наблюдался в 30% случаев, и после 20 недель ожидания и 6 курсов лекарственного лечения по прежней схеме пПО наблюдался у 38% пациентов (P=0.004). Результаты данного исследования открывают большие

перспективы для повсеместного внедрения консолидирующей химиотерапии, хоть и неизвестно, насколько результаты исследования регламентированы выборкой больных и отсрочкой оценки эффекта, нежели самим лекарственным лечением.

Также консолидирующую химиотерапию можно применять и после проведения короткого курса лучевой терапии (25 Гр), данный подход был изучен в ряде исследований [18, 20, 53]. В исследовании третьей фазы в Польше [20], этот подход улучшил 3-летнюю общую выживаемость, в сравнении со стандартом лечения (73% и 65%, $P=0,046$). По данным рандомизированного исследования 3 фазы (RAPIDO) [18], где в исследуемой группе – пациенты, которым проводился короткий курс лучевой терапии с РОД 5 Гр и СОД 25 Гр, через 14 дней – ПХТ по схеме CapOx - 6 циклов или FOLFOX4 – 9 циклов, в контрольной группе пациентам проводился стандартный пролонгированный курс химиолучевой терапии СОД 50-50,4 Гр, РОД 1,8-2 Гр с последующим выполнением ТМЭ и 8 курсов ПХТ по схеме CapOx или 12 курсов FOLFOX4 в адьювантном режиме. Патоморфологический полный ответ был обнаружен у 120 (28%) из 423 пациентов в исследуемой группе, и у 57 (14%) из 398 пациентов - в контрольной группе, 3-летняя общая выживаемость у пациентов в исследуемой группе составила 89,1%, в контрольной – 88,8% ($P=0,59$). Значимой разницы в показателях выживаемости в двух группах больных получено не было, что позволяет более широко имплементировать короткий курс лучевой терапии в повседневную практику. Помимо явных финансовых преимуществ и удобств для пациента, немало важен фактор - отсутствие необходимости пребывать в больницы в течение длительного времени или же ежедневного посещения лечебного учреждения на протяжении 6 недель, что крайне важно во время пандемии COVID-19.

Стоит также отметить, что Nabr-Gama et al [37-39] ранее уже сообщали о положительных результатах использования консолидирующей химиотерапии в плане комплексного лечения с целью достижения кПО.

1.7. Отбор пациентов

Одно из самых главных препятствий в анализе опубликованных исследований по теме «watch and wait» - разброс показателей: начиная с рода, возраста, данных клинико-рентгенологических обследований при первичном обращении, заканчивая сроками и схемами химио- и химиолучевой терапии. Это ограничивает наши возможности в определении ряда характеристик, указывающих на предпочтительность применения выжидательной тактики у каждого конкретного пациента. Также затруднительно спрогнозировать у какого пациента может быть кПО, и какова корреляция между патоморфологическим и клиническим полным ответом.

Расположение опухоли является крайне важным фактором в выборе тактики лечения пациента, так как хирургическое лечение опухоли, расположенной в средне- и нижеампулярном отделах прямой кишки, зачастую, требует формирования пожизненной стомы. Около 90% пациентов после ТМЭ страдают от синдрома низкой передней резекции (СНПР), а 33% и 50% пациентов – от расстройства нижних мочевыводящих путей и сексуальной дисфункции [34]. Соответственно, качество жизни этих пациентов значительно ухудшается, в виду чего главными кандидатами для выжидательной тактики становятся пациенты с дистальной локализацией опухоли, которым показано выполнение ТМЭ с временной (превентивной) или постоянной колостомой, и у которых достигнут кПО после неoadъювантной терапии, помимо пациентов, которым, ввиду ряда сопутствующих заболеваний, хирургическое лечение изначально не рассматривалось. Применимо к последней группе хочется отметить, что включение этой категории пациентов является недопустимым, так как хирургическое лечение невозможно, даже если и показано. То же самое относится к пациентам, которые не достигли кПО, а лишь клинический почти полный ответ (кППО), либо значительная регрессия опухоли была зарегистрирована по данным инструментальных методов обследования, но пациент от хирургического лечения отказывается.

1.8. Международная база данных Watch and Wait (IWWD)

Все исследования, проводимые в рамках лечения пациентов с кПО, отличаются небольшой выборкой, соответственно, малой степенью доказательности, однако общемировое сообщество врачей-онкологов, занимающихся лечением этой группы пациентов, во главе с Европейским Обществом Хирургической Онкологии (ESSO) и фондом Champalimaud организовали в 2014 году международную базу данных watch and wait (IWWD) [19], целью которой было накопление информации о преимуществах, рисках и онкологической безопасности данной органосохранной тактики в лечении больных раком прямой кишки. С 2017 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ является единственным центром в Российской Федерации, включенным в данное исследование. На данный момент в электронной базе данных включены данные 2195 пациентов с клиническим полным ответом с 36 клиник по всему миру.

В 2018 году van der Valk M. J. M. et al [71] впервые опубликовали результаты отдаленной выживаемости больных из базы данных IWWD, всего в анализ включено 880 больных с медианой наблюдений в 39 месяцев. Пятилетняя общая выживаемость составила 84,7% (95% ДИ, 80,9 - 87,7), а онкоспецифическая выживаемость – 93,8% (95% ДИ, 90,9 - 95,9), что продемонстрировало безопасность данной тактики с онкологической точки зрения. У пациентов, у которых за период наблюдения сохранялся клинический полный ответ, 5-летняя общая выживаемость составила 87,9% (95% ДИ 83,8 - 91,0), что практически идентично данным, продемонстрированным в 2010 году Maas M., et al [50], при анализе отдаленной выживаемости у больных с патоморфологическим полным ответом 87,6% (95%ДИ 83,6 - 90,7). Показатели общей 5-летней выживаемости у больных, включенных в IWWD, у кого за период наблюдения отмечено прогрессирование заболевания, составили 75,4% (95% ДИ 66,2 - 82,4), что также сопоставимо с данными, продемонстрированными Maas с соавторами, где показатели 5-летней общей выживаемости у больных без полного патоморфологического ответа составили 76,4% (95% ДИ 74,4 - 78,3).

В 2021 году Fernandez L. M. et al [26] опубликовали результаты лечения 793 пациентов из базы данных IWWD с медианой наблюдения в 55,2 месяца. Выживаемость без локального прогрессирования через 1 год составила 83,8% (95% ДИ 81,2 – 86,4), 3-летняя – 74,3% (95% ДИ 71,1 - 77,4) и 5-летняя – 72,1% (95% ДИ 86,5 - 91,3). При анализе полученных данных было отмечено, что при условии исключения группы больных с повторным ростом в течение первого года наблюдения, показатели трехлетней условной безрецидивной выживаемости составили 88,1% (95% ДИ 85,8 - 90,9). Пятилетняя условная безрецидивная выживаемость при сохранении клинического полного ответа в течение первых трех лет – 97,3% (ДИ 95,2 - 98,6). И семилетняя условная выживаемость при сохранении клинического полного ответа в течение первых пяти лет – 98,6% (ДИ 97,6 - 100,0).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что активность и тщательность в динамическом наблюдении за группой больных раком прямой кишки, наблюдаемых в рамках протокола Watch and Wait возможно снизить при достижении и сохранении клинического полного ответа после первых трех лет с момента начала наблюдения за данной группой больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Материалом для представленного ретроспективного исследования послужили результаты комплексного лечения 58 пациентов с локализованным и местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, проходивших обследование и лечение в отделении онкопроктологии НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012 г. по 2019 г.. С целью постановки диагноза и определения стадии заболевания, всем пациентам проводился ряд диагностических манипуляций и исследований: пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

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

2.2. Критерии включения в исследуемую группу

Критерии включения пациентов в исследуемую группу:

1. Гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-3);
2. Локализация опухоли в ниже- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки: дистальный полюс опухоли располагается не выше 10 см от анального края;
3. Полный лечебный патоморфоз по данным МРТ органов малого таза (mrTRG 1-2) ;
4. Эндоскопическая картина клинического полного ответа в виде язвы до 10 мм в диаметре, резидуального фиброза в виде рубцового изменения стенки кишки или локальное утолщение слизистой прямой кишки за счет отека;

5. Отсутствие установленных отдаленных метастазов на момент обследования и планирования лечения;
6. Отсутствие синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей;
7. Отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование;
8. ECOG 0-2.

2.3. Критерии включения в контрольную группу

Критерии включения в контрольную группу:

1. Гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-3);
2. Локализация опухоли в нижне- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки: дистальный полюс опухоли располагается не выше 10 см от анального края;
3. При плановом гистологическом исследовании операционного материала данных за наличие резидуальной опухоли не получено;
4. Отсутствие установленных отдаленных метастазов на момент обследования и планирования лечения;
5. Отсутствие синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей;
6. Отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование;
7. ECOG 0-2.

2.4. Критерии исключения

Критерии исключения:

1. Морфологические типы опухолей, кроме аденокарциномы толстокишечного типа;
2. Ранние формы рака прямой кишки 0-I стадии (Tis–T3bN0M0 при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки, Tis–T1N0M0 при нижнеампулярном расположении);

3. Статус ECOG выше 3;
4. Пациенты с первично-множественными заболеваниями;
5. Пациенты старше 80 и младше 18 лет.

2.5. Сбор информации

Были проведены поиск и последующий анализ историй болезней пациентов, в архиве и регистратуре отделения научно-консультативного НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова с 2012 по 2019 гг., для получения информации из историй болезней, формирования базы данных и проведения статистического анализа полученных вводных.

С целью более точного анализа полученных данных и недопущения ошибочного стадирования до и после лечения, в анализ не включались данные пациентов, полученные из других научных учреждений из электронной базы данных, разработанной Российским обществом специалистов по колоректальному раку (РОСКР) [11]. В данном исследовании мы использовали только собственные данные прослеженных больных, которые соблюдали регулярный формат наблюдения и обследований в течение всего периода наблюдения.

2.6. Алгоритм обследования пациентов

До начала лечения химиотерапии или химиолучевой терапии все пациенты были комплексно обследованы. Обследование больных было произведено в соответствии с международными рекомендациями на момент начала лечения.

Всем пациентам выполнялась тотальная колоноскопия, подразумевающая осмотр всех отделов толстой кишки, с целью исключения наличия синхронных опухолей толстой кишки и полипов. С целью верификации диагноза пациентам выполнялась биопсия при помощи щипцов на струне, проводимых через колоноскоп для забора 3-5 фрагментов опухоли размерами 1x2мм, для определения тканевого происхождения опухоли (гистогенеза) и оценки патоморфологической структуры образования, степени его дифференцировки.

При первичном обследовании всем пациентам с опухолью в прямой кишке необходимо выполнение ректороманоскопии. В отличие от гибкого колоноскопа, который может дать ложное представление о расположении опухоли

относительно анокутанной линии, прямой тубус ректоскопа с установленными по передней его поверхности метками с шагом в один сантиметр позволяет точно измерить на скольких сантиметрах от анального края находится опухоль в прямой кишке.

С целью исключения синхронных отдаленных метастазов в органы грудной клетки выполняется КТ органов грудной полости без в/в контрастирования.

Для исключения синхронных отдаленных метастазов в органы брюшной полости и забрюшинного пространства выполняется КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. При обнаружении подозрительных в плане онкологического процесса образований на уровне исследования, выполнялась магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастным усилением.

На этапе первичного обследования проводилась оценка функционального статуса всех больных: выполнялась электрокардиография (ЭКГ), спирометрия, ультразвуковое исследование сердца (ЭХО-КГ) по назначению кардиолога, консультация кардиолога, с целью оценки кардиоваскулярной и дыхательной системы, забор и проведение клинического анализа крови, а также ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с целью прогнозирования риска развития ВТЭО по шкале Khorana [43], биохимический анализ крови, общий анализ мочи и коагулограмма с целью оценки мочевыделительной функции, выявления нарушений функций печени, белкового обмена и эвалюации работы свертывающей системы крови.

Для структурирования и объективной оценки состояния пациента до начала лечения использовалась шкала Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [55].

2.7. Методика магнитно-резонансной томографии органов малого таза

Оценку степени распространенности опухоли прямой кишки осуществляли на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в положении лежа на спине с использованием 6-канальной поверхностной катушки для туловища. Центр катушки позиционировался в проекции линии между передними верхними остями подвздошных костей. Руки пациента клали вдоль туловища за пределы зоны

исследования.

Так как во всех случаях опухоль прямой кишки локализовалась в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки, перестальтика толстой кишки не влияла на качество изображения. Всем пациентам проводилось разъяснение о необходимости соблюдать неподвижность во время проведения исследования.

Протокол сканирования осуществлялся следующим образом:

1. Scout-изображения с толщиной среза 7 мм и расстоянием между срезами в 35 мм (в сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях);
2. T2- взвешенное изображение (ВИ) в последовательности turbo spin echo (TSE) в сагиттальной плоскости с толщиной среза 3 мм и расстоянием между срезами 0,6 мм;
3. T2- ВИ (ВИ) поперек пораженного сегмента прямой кишки с толщиной среза 3 мм и расстоянием между срезами 0,3 мм;
4. T2- ВИ (ВИ) вдоль пораженного сегмента прямой кишки с толщиной среза 3 мм и расстоянием между срезами 0,3 мм;
5. T2-ВИ в последовательности TSE в аксиальной плоскости с толщиной среза 3 мм и расстоянием между срезами 0,6 мм (в случае если опухоль характеризовалась косым расположением, в виду анатомического изгиба кишечной трубки при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки);
6. T1-ВИ в последовательности spin echo в аксиальной плоскости.
7. Диффузно взвешенное изображение (ДВИ) в аксиальной плоскости с толщиной среза 4 мм и расстоянием между срезами 0 мм.

Scout-изображения делаются с целью определения расположения опухоли в прямой кишке, чем и обусловлена столь высокий показатель расстояния между срезами.

Самым важным для оценки распространенности опухоли в прямой кишке является T2-ВИ вдоль и поперек опухолево-измененной кишечной стенки. Данный параметр позволяет оценить каудокраниальную протяженность опухоли,

вовлечение смежных органов, определить поражение регионарных лимфатических узлов, сосудов мелкого калибра, вовлеченность тазовой брюшины, сакральной фасции, фасции Денонвиллье.

T2-ВИ в аксиальной плоскости выполнялась с целью оценки остальных органов малого таза, тазовых мышц, подвздошных сосудов.

T1-ВИ информативна в отношении муцинозных опухолей, так как помогает определить границы опухоли, в виду чего этот параметр не столь важен для нашего исследования, но входит в стандартный алгоритм обследования.

Диффузно взвешенное изображение используется с целью поиска пораженных лимфатических узлов и оказывается крайне информативно для выявления повторного роста опухоли в толще фиброзных изменений кишки после проведенного лечения.

2.8. Методы лечения пациентов

Все проведенные виды лечения пациентов можно разделить на: индукционную химиотерапию, неoadъювантную химиолучевую терапию, консолидирующую химиотерапию, в дополнение к этому, у пациентов контрольной группы - хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию. Различия в методах неoadъювантного химиотерапевтического лечения регламентированы изменениями в клинических рекомендациях и проводимыми на тот момент исследованиями в рамках отделения онкопроктологии НИИ КО им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

2.8.1. Режимы неoadъювантной химиотерапии

Всем пациентам в обеих группах, кому проводилась индукционная химиотерапия (до химиолучевой терапии), проводилась по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно капельно в 1 сутки, капецитабин 2000 мг/м^2 в 1-14 дней, следующий курс начинался на 22-ой день). В качестве премедикации вводился дексаметазон 8 мг и ондансетрон 8 мг внутривенно болюсно.

Консолидирующая химиотерапия (после окончания ХЛТ, в период реализации ее эффекта) проводилась абсолютному большинству пациентов в

обеих группах в следующих режимах: по аналогии с индукционной химиотерапией:

1. СарОх (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно капельно в 1 сутки, капецитабин 2000 мг/м^2 в 1-14 день, следующий курс начинался на 22-ой день). В качестве премедикации вводился дексаметазон 8 мг и ондансетрон 8 мг внутривенно болюсно;
2. Капецитабин 2500 мг/м^2 в монорежиме в 1-14 день, следующий курс начинался на 22-ой день. Премедикация при данной схеме лечения не проводилась.

Адьювантная химиотерапия проводилась части больных в контрольной группе, также по схеме СарОх (оксалиплатин 130 мг/м^2 внутривенно капельно в 1 сутки, капецитабин 2000 мг/м^2 в 1-14 дней, следующий курс начинался на 22-ой день). В качестве премедикации вводился дексаметазон 8 мг и ондансетрон 8 мг внутривенно болюсно.

2.8.2. Методики химиолучевой терапии

Первым этапом проводилась предлучевая топометрическая подготовка пациентов, которая занимает важнейшую роль в данном виде лечения, так как в ходе данной процедуры производится планирование объемов лучевого воздействия на первичную опухоль и зону регионарных лимфоузлов. Основывается данная методика на выполнении магнитно-резонансной томографии органов малого таза, что позволяет определить все характеристики опухоли, подробно изложенные в главе 2.7. Это, в свою очередь, служит базисом для выбора объема лучевого воздействия.

Пациент занимает положение лежа на спине, так же, как и во время выполнения МРТ органов малого таза. Выполняется компьютерная томография с шагом в 2,5 мм на протяжении всей зоны воздействия. При помощи специализированного программного обеспечения (Система планирования лучевой терапии Eclipse от Varian) создаются необходимые объемы облучения. На каждом срезе производится окунтурирование органов и структур, подлежащих облучению, и органов, которые необходимо защитить от лучевого воздействия.

Неoadьювантная химиолучевая терапия проводилась по пролонгированной программе со стандартным фракционированием каждый будний день с РОД 2 Гр и СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина 825 мг/м^2 2 раза в сутки в дни проведения лучевой терапии.

Во всех случаях облучение проводилось дистанционной 3D-конформной лучевой терапией (3D-CRT) с 6 МэВ. В объем облучения входила первичная опухоль, регионарные лимфатические коллекторы, лимфоузлы по ходу общих, внутренних подвздошных сосудов и запирающих лимфатических узлов. Границами облучения служили сверху – уровень 5-го поясничного позвонка, снизу – на 3 см дистальнее опухоли. Объемы ионизирующего излучения:

1. Общий объем опухоли (GTV), что представляет собой весь объем образования со структурами, куда опухоль распространялась, пораженные лимфоузлы, визуализированные по данным МРТ и КТ;
2. Клинический объем мишени (CTV), включавший в себя мезоректальную клетчатку, лимфоузлы по ходу общих, внутренних подвздошных артерий и обтураторную клетчатку. При распространении опухоли на смежные органы в объем облучения (CTV1) также включались лимфатические узлы по ходу наружных подвздошных сосудов. Для определения объема облучения (CTV2) использовался общий объем опухоли с добавлением 2 см во всех направлениях и в 1 см от пораженных лимфатических узлов;
3. Планируемый объем мишени (PTV) формировался добавлением 1 см во всех направлениях от клинического объема мишени.

Токсичность химиолучевой терапии оценивалась при помощи шкалы СТСАЕ [66].

Через 10-12 недель после окончания химиолучевой терапии всем пациентам выполнялись МРТ органов малого таза по той же методике, что и до начала лечения, видеокколоноскопия с регистрацией эффекта проведенного лечения, пальцевое исследование и КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Каждый пациент обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирургов отделения онкопроктологии, химиотерапевтов и лучевых терапевтов. Принималось коллегиальное решение о выборе дальнейшей тактики лечения пациента, после чего пациентам с клиническим полным ответом предлагался выбор между выжидательной тактикой (Watch and Wait) и хирургическим лечением. Если при разъяснении всех преимуществ и недостатков данного подхода пациент решит воздержаться от хирургического лечения в пользу выжидательной тактики, необходимо также объяснить пациенту необходимость регулярного комплексного обследования, каждые 3 месяца с целью своевременного выполнения предложенного изначально хирургического лечения в случае прогрессирования заболевания.

Все больные раком прямой кишки с клиническим полным ответом должны подписать отказ от хирургического лечения, с целью защиты от потенциальных судебных исков со стороны пациента.

Пациентам в контрольной группе было выполнено хирургическое лечение.

2.8.3. Методики хирургического лечения

При выборе объема хирургического лечения оценивалась вовлеченность сфинктерного аппарата, смежных структур и органов. При вовлечении мышц, поднимающих задний проход (m. levator ani) внутреннего сфинктера, в ряде случаев было выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с парциальной резекцией сфинктерного аппарата. В случае невозможности достижения оптимального хирургического клиренса выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Во всех случаях выполнялась тотальная мезоректумэктомия, в некоторых случаях - с резекцией прилежащих структур в пределах здоровых тканей. Решение об объеме удаляемого препарата принималось на основе данных дооперационного МРТ органов малого таза и интраоперационной картины. После контрольного обследования хирургическое вмешательство было выполнено 31 пациенту (100%) в контрольной группе, и 2 пациентам (7,4%) - в исследуемой группе, после подтверждения у них повторного роста опухоли.

2.9. Статистические расчеты

Расчет статистической гипотезы проводился на основании первичной конечной точки, которой является выживаемость без прогрессирования заболевания. По данным мировой литературы, показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у больных раком прямой кишки составляет 70%. Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у больных локализованным и местнораспространенным раком прямой кишки до 90%. При достоверности $\alpha=0,05$ и мощности исследования $\beta=80\%$ в исследуемую группу необходимо включить 27 пациентов.

С целью расчета необходимого количества пациентов для проведения несравнительного анализа было использовано программное обеспечение Simon's Two-Stage design [61]. Второй первичной точкой служат показатели функциональных результатов у больных раком прямой кишки дистальных локализаций с клиническим полным ответом, которым была предложена выжидательная тактика, и больные, кому после проведенного хирургического лечения был выявлен полный патоморфологический ответ. Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения функциональных результатов, используя для оценки шкалу WEXNER [41] для оценки анальной континенции, где самый лучший показатель – это 0 баллов (когда пациент удерживает все компоненты кишечного содержимого, и качество его жизни не изменилось), а самый худший показатель – 20 баллов (когда пациент не способен удерживать ни газы, ни жидкий, ни твердый стул, ему необходимо постоянное ношение прокладок, и качество его жизни значительно нарушено). Таким образом, второй гипотезой является улучшение функции держания сфинктерного аппарата с 65% до 95% (с 9 до 1 балла). При достоверности $\alpha=0,05$ и мощности исследования $\beta=80\%$ в исследуемую и контрольную группу необходимо включить по 24 пациента. Для опровержения нулевой гипотезы, проведения статистических расчетов и построения графиков использована программа IBM SPSS Statistics 26 (2019 г.).

Описательная статистика количественных данных включала расчет медианы, а также минимального и максимального диапазонов значений. Сравнительный анализ количественных данных проводился в зависимости от распределения признака. Т-критерий Стьюдента использовался в случае сравнения двух независимых выборок по количественному признаку с нормальным распределением, а тест Манна-Уитни - при неправильном распределении признака двух независимых групп. Для определения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования использовался метод Каплана-Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста. Для опровержения нулевой гипотезы использовался критерий согласия Пирсона. При использовании данных статистических методов применялись 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ СРЕДНЕ- И НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ С КЛИНИЧЕСКИМ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ

3.1. Характеристика исследуемой группы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, проходивших лечение в научно-исследовательском институте (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012 г. по 2020 г., со злокачественными опухолями средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки. В исследуемую группу включено 27 пациентов. Медиана возраста составила 58 лет в пределах 31–75 лет. Шестнадцать пациентов (59,3%) были мужчинами, одиннадцать пациентов (40,7%) были женщинами.

На рисунке 1 представлено распределение пациентов в исследуемой группе по статусу ECOG до начала проведения химиолучевой терапии. Статус ECOG 0 (Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90 - 100% по шкале Карновского)) был у пяти пациентов (18,5%); ECOG 1 (Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70% - 80% по шкале Карновского)) у двадцати одного пациента (77,8%), и статус ECOG 2 (Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу, более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50% - 60% по шкале Карновского)) был у одного пациента (3,7%).

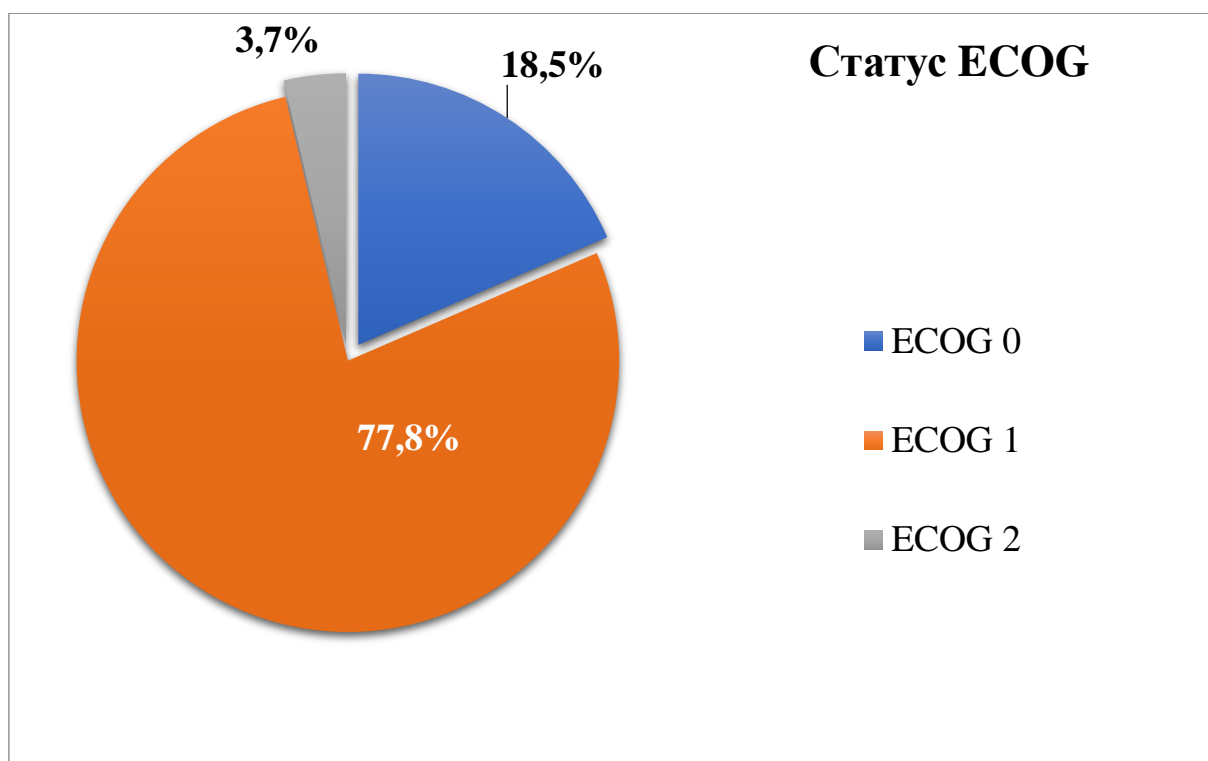


Рисунок 1 – Распределение больных в зависимости от статуса ECOG до начала лечения

На рисунке 2 отображено распределение опухолей в зависимости от расположения дистального полюса опухоли. По диаграмме видно, что большинство опухолей в нижнеампулярном отделе прямой кишки (0-5 см от анального края) - двадцать три (85,2%), в среднеампулярном отделе прямой кишки (6-10 см от анального края) – четыре (14,8%).



Рисунок 2 – Распределение больных в зависимости от расположения дистального полюса опухоли

На рисунке 3 показано распределение опухолей в зависимости от степени дифференцировки у пациентов исследуемой группы. Больше всего пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой – восемнадцать (66,7%), с высокодифференцированной аденокарциномой – семь (25,9%), и у двух пациентов (7,4%) - низкодифференцированная аденокарцинома.

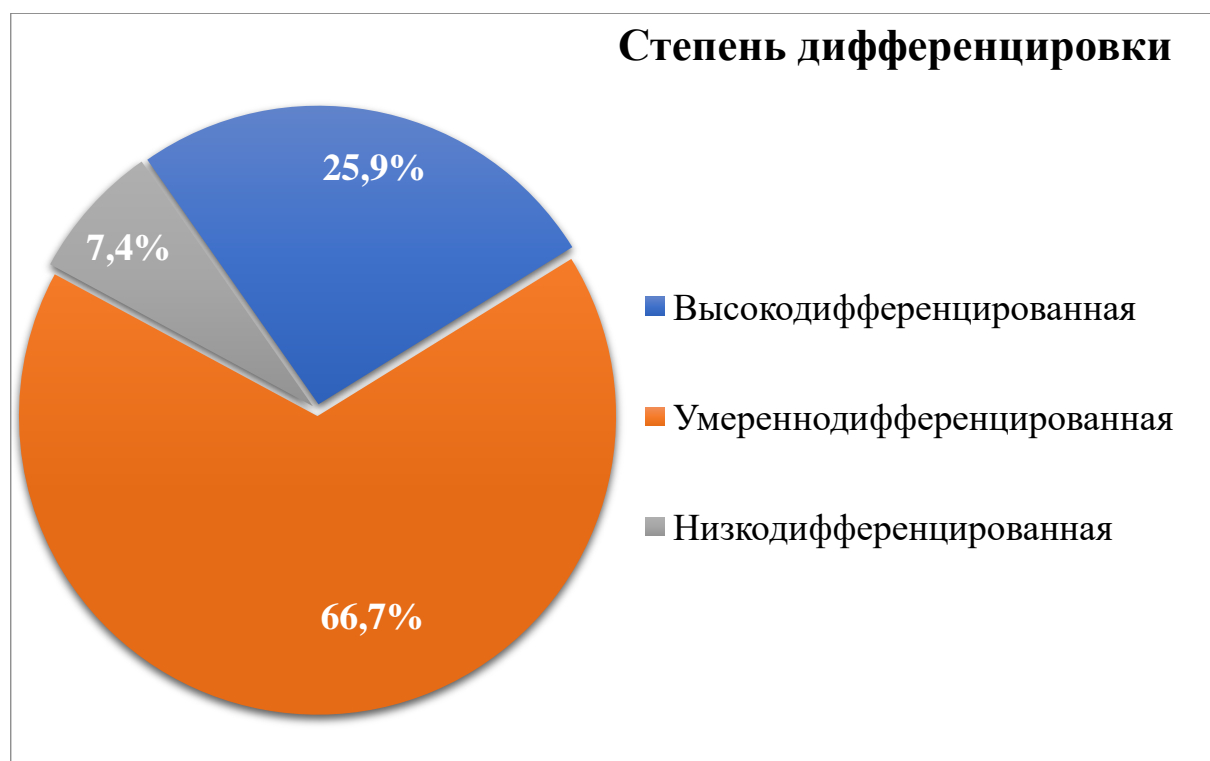


Рисунок 3 – Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли

В таблице 1 отображено распределение больных в зависимости от эндоскопической картины клинического полного ответа. Чаще всего отмечался плоский рубец, реже всего - небольшой отек слизистой оболочки кишки.

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от эндоскопической картины клинического полного ответа

Характеристика	Количество	%
Плоский рубец	15	55,6%
Плоская язва <1см	8	29,6%
Отек слизистой оболочки	4	14,8%

На рисунке 4 представлена эндоскопическая картина клинического полного ответа в виде рубца.

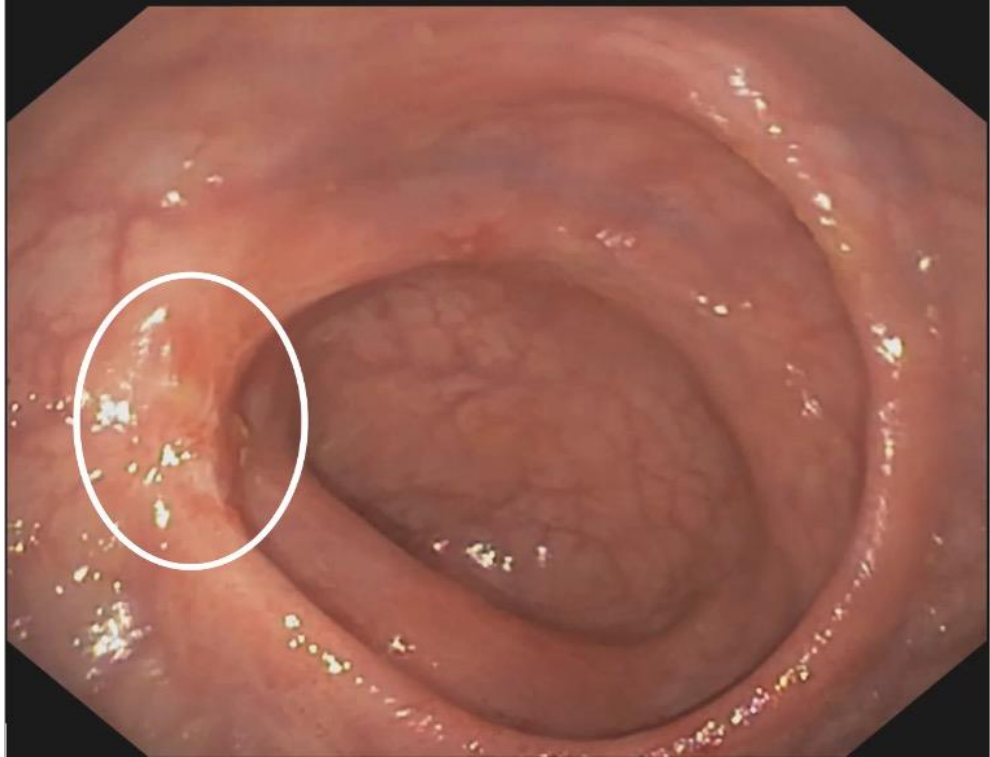


Рисунок 4 – Плоский рубец

На рисунке 5 представлена эндоскопическая картина клинического полного ответа в виде небольшой плоской язвы <1 см.

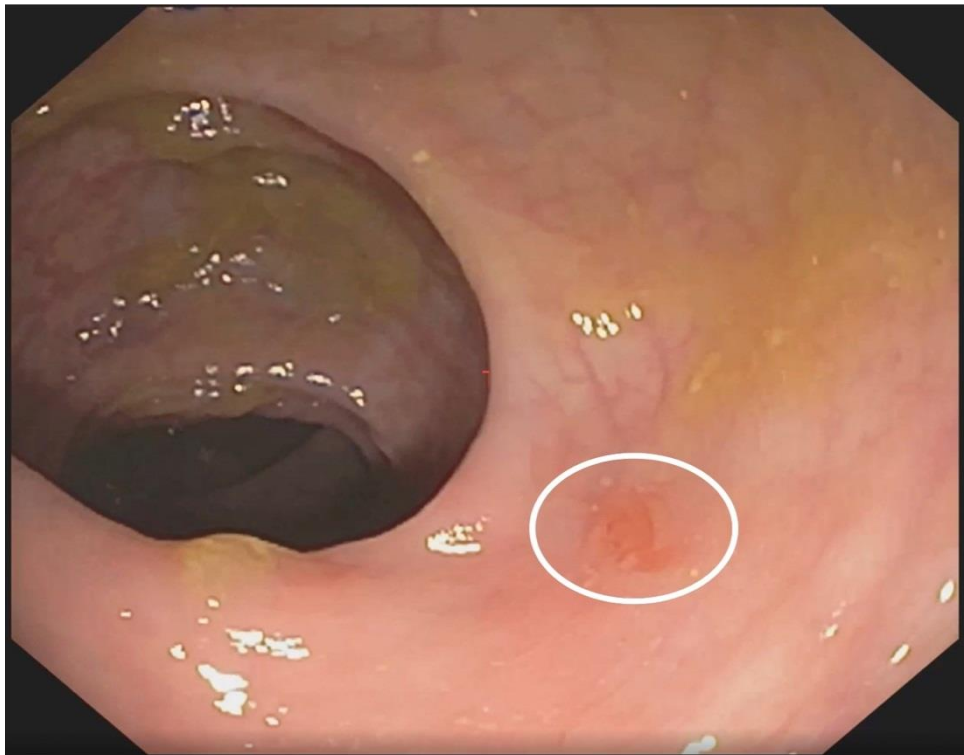


Рисунок 5 – Небольшая плоская язва <1 см

На рисунке 6 представлена эндоскопическая картина клинического полного ответа в виде небольшого отека слизистой оболочки.

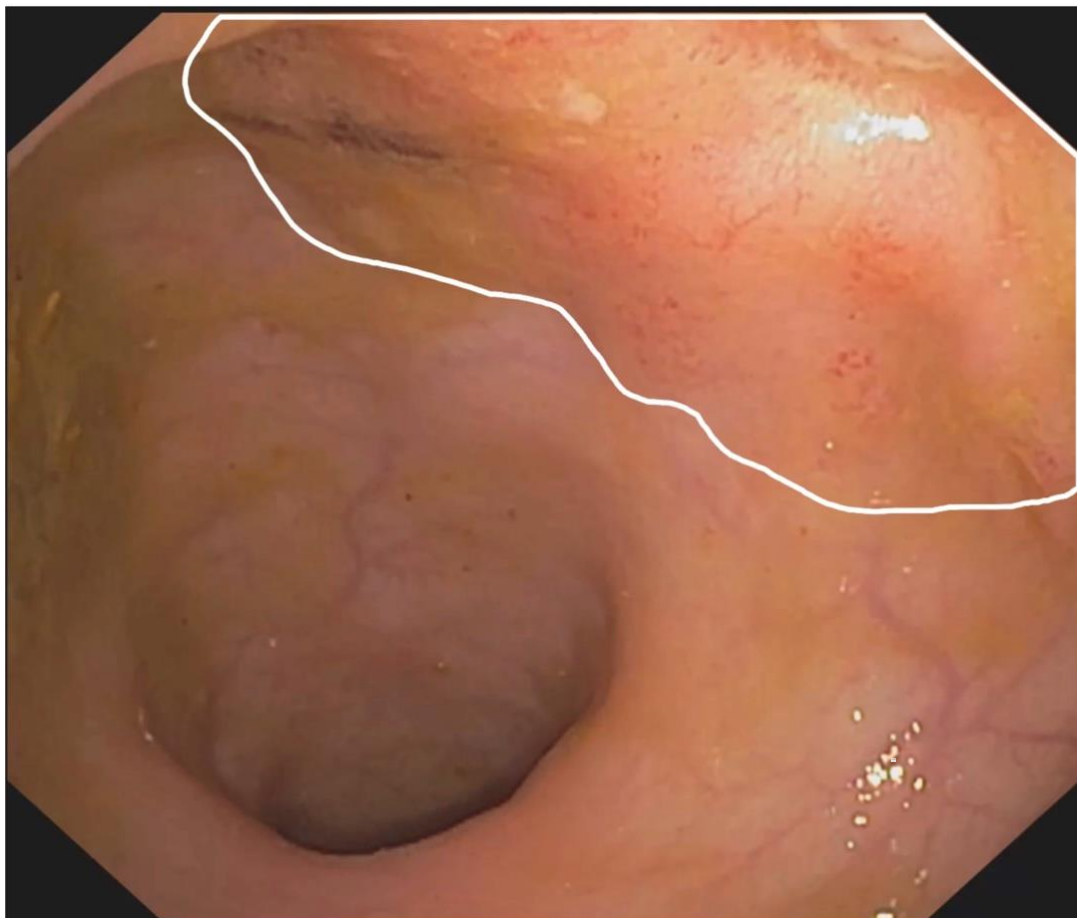


Рисунок 6 – Небольшой отек слизистой оболочки

На рисунке 7 представлено распределение больных в зависимости от степени регрессии опухоли (TRG) после неoadьювантного лечения по данным МРТ органов малого таза. В исследуемую группу включались пациенты с TRG 1 (Полный ответ: нет макроскопических признаков остаточной опухолевой ткани/визуализируется минимальный участок фиброза (тонкий рубец), и макроскопический МР-сигнал опухолевой ткани не определяется) и TRG 2 (Выраженный ответ (почти полный ответ): плотный фиброзный рубец (сигнал низкой интенсивности), при этом МР-макроскопических признаков опухолевой ткани не определяется (клетки опухолевой ткани отсутствуют/единичные на фоне плотного фиброза по данным патоморфологии)).

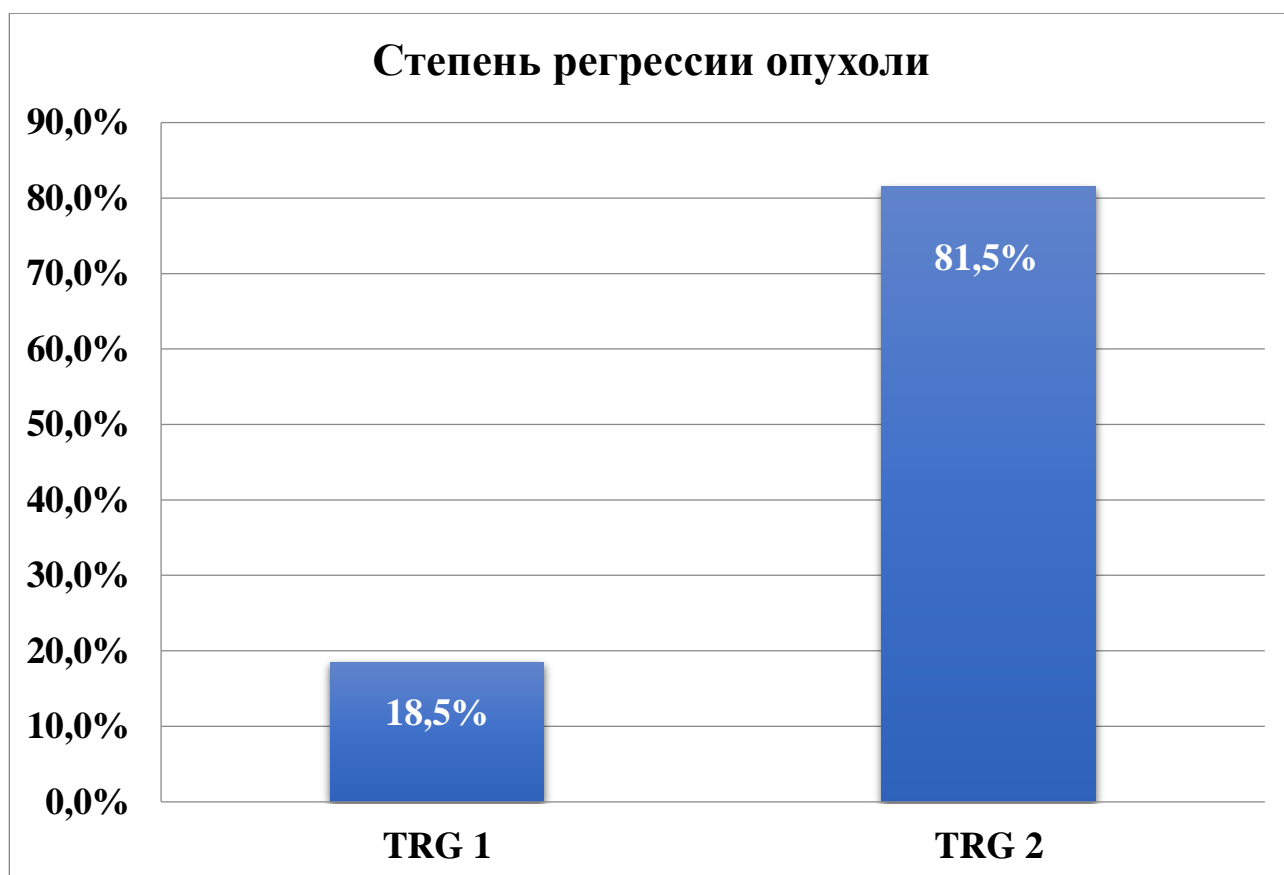


Рисунок 7 – Распределение больных в зависимости от степени регрессии опухоли (TRG) после неoadъювантного лечения по данным МРТ органов малого таза

На рисунке 8 представлено распределение больных в зависимости от степени распространенности первичной опухоли, символ Т. Большая часть пациентов были с символом Т3 (опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов) – пятнадцать пациентов (55,6%), одиннадцать больных (40,7%) - с опухолями Т2 (опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки) и только один (3,7%) - с символом Т4 (опухоль прорастает в окружающие органы и ткани). Опухоль у данного пациента распространялась на мышцу, поднимающую задний проход (m. levator ani) с правой стороны.

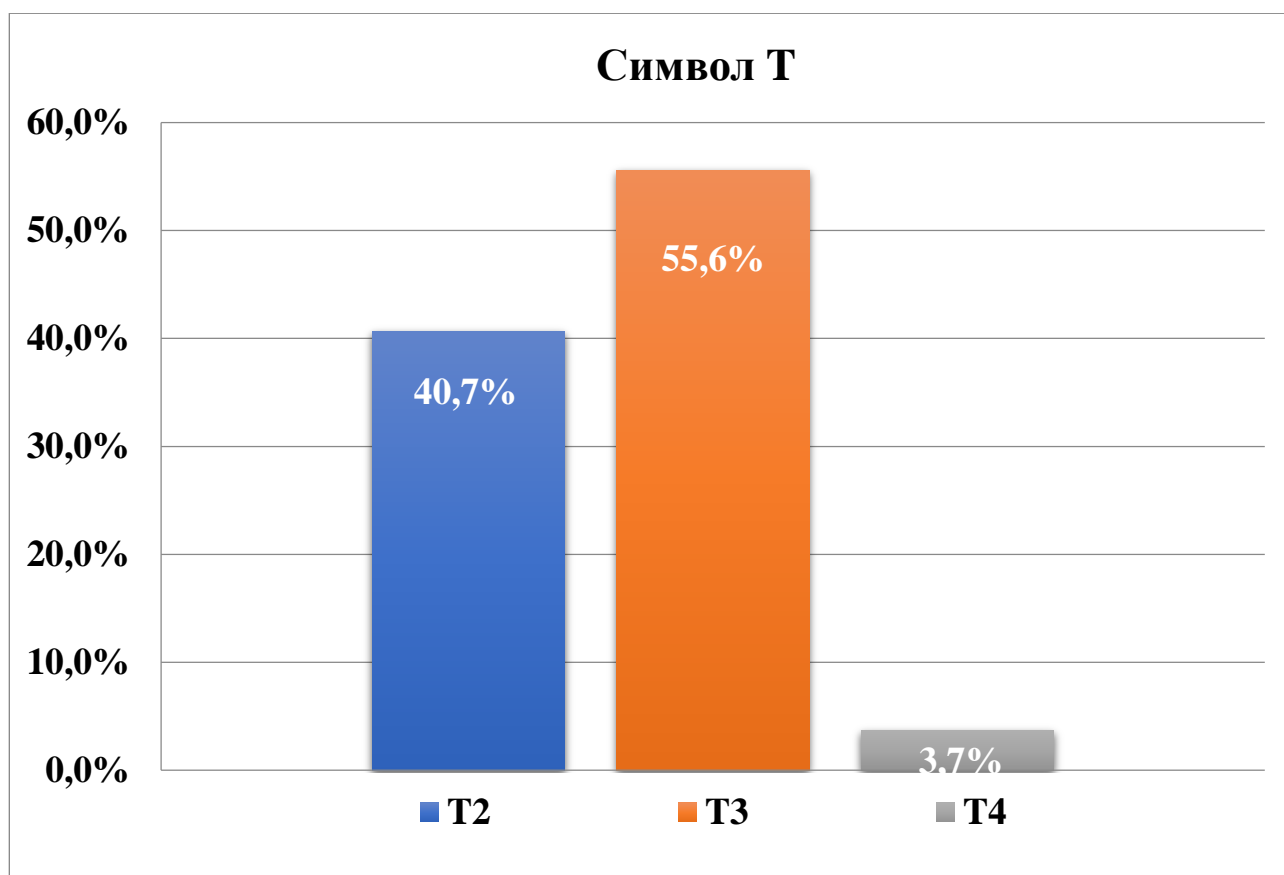


Рисунок 8 – Распределение больных в зависимости от степени распространенности первичной опухоли по данным МРТ органов малого таза до начала лечения (символ Т)

На рисунке 9 представлено распределение больных в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ органов малого таза. У 13 больных (48,1%) при обследовании до начала лечения не было обнаружено данных за поражение регионарных лимфатических узлов (N0), у 14 пациентов (51,9%) были выявлены метастазы в регионарную группу лимфоузлов (N+).

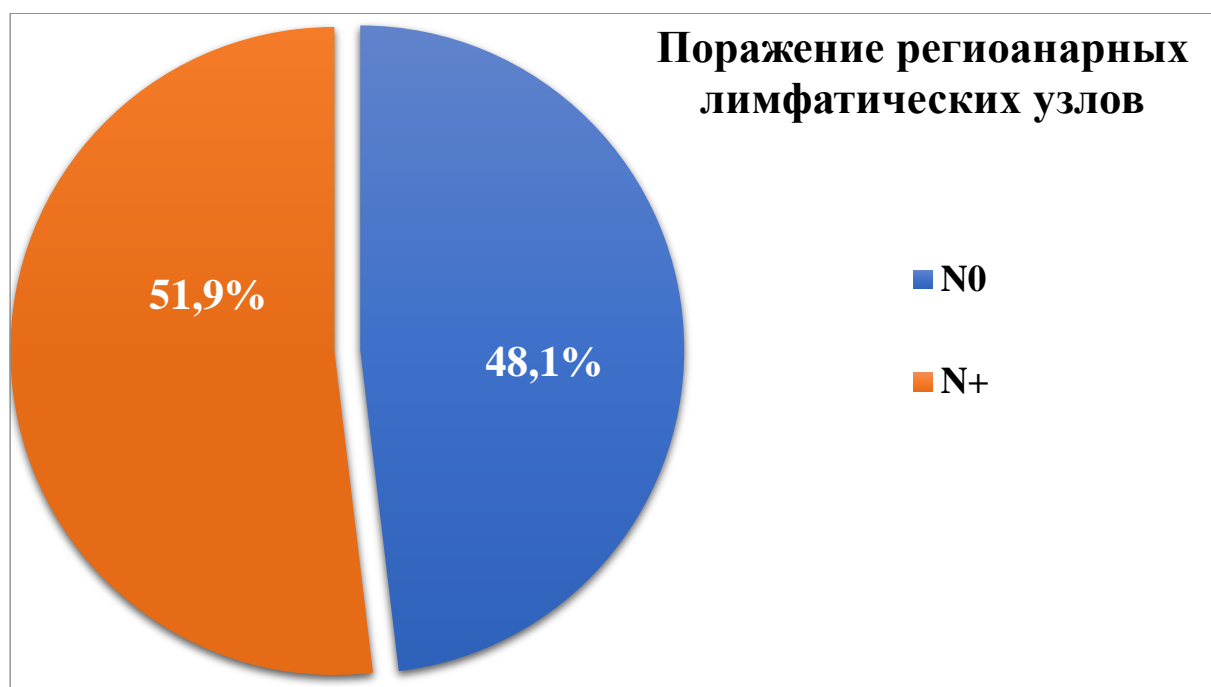


Рисунок 9 - распределение больных в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ органов малого таза до начала лечения (символ N)

Клиническая характеристика больных с клиническим полным ответом представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных с клиническим полным ответом

N	Возраст	ECOG до лечения	Расстояние от анального края в см	mrT	mrN	CRM	EMVI
1	33	1	6	2	+	-	-
2	54	1	7	3	+	-	+
3	57	1	3	3	+	-	+
4	56	1	7	3	-	-	-
5	70	1	3	3	-	+	+
6	49	1	6	3	+	-	+

7	45	1	4	3	-	-	-
8	60	1	3	3	-	-	+
9	40	1	5	3	+	-	+
10	61	2	3	4	+	-	-
11	62	0	3	2	-	-	+
12	69	1	4	2	+	-	-
13	41	1	3	2	+	-	-
14	49	1	3	3	-	-	-
15	40	1	3	2	+	-	-
16	58	1	3	3	-	-	-
17	75	0	3	2	-	+	+
18	53	1	3	2	+	-	-
19	51	0	4	2	-	+	+
20	68	0	3	2	-	-	-
21	64	1	3	3	+	-	+
22	64	1	4	3	+	+	+
23	31	0	3	2	-	-	-
24	59	1	4	3	-	-	+
25	66	1	3	3	-	-	-
26	60	1	3	3	+	+	+
27	60	1	3	2	+	-	-

3.2. Характеристика контрольной группы

В контрольную группу вошел 31 пациент. Медиана возраста составила 55 лет в пределах 34-77 лет. Всего было 16 мужчин (51,6%) и 15 женщин (48,4%).

На рисунке 10 представлено распределение пациентов по статусу ECOG до начала лечения. Статус ECOG 0 (Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90 - 100% по шкале Карновского) был у четырех пациентов (12,9%); ECOG 1 (Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70 - 80% по шкале Карновского) - у двадцати пяти пациентов (80,6%), и статус ECOG 2 (Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50 - 60% по шкале Карновского) был у двух пациентов (6,5%).

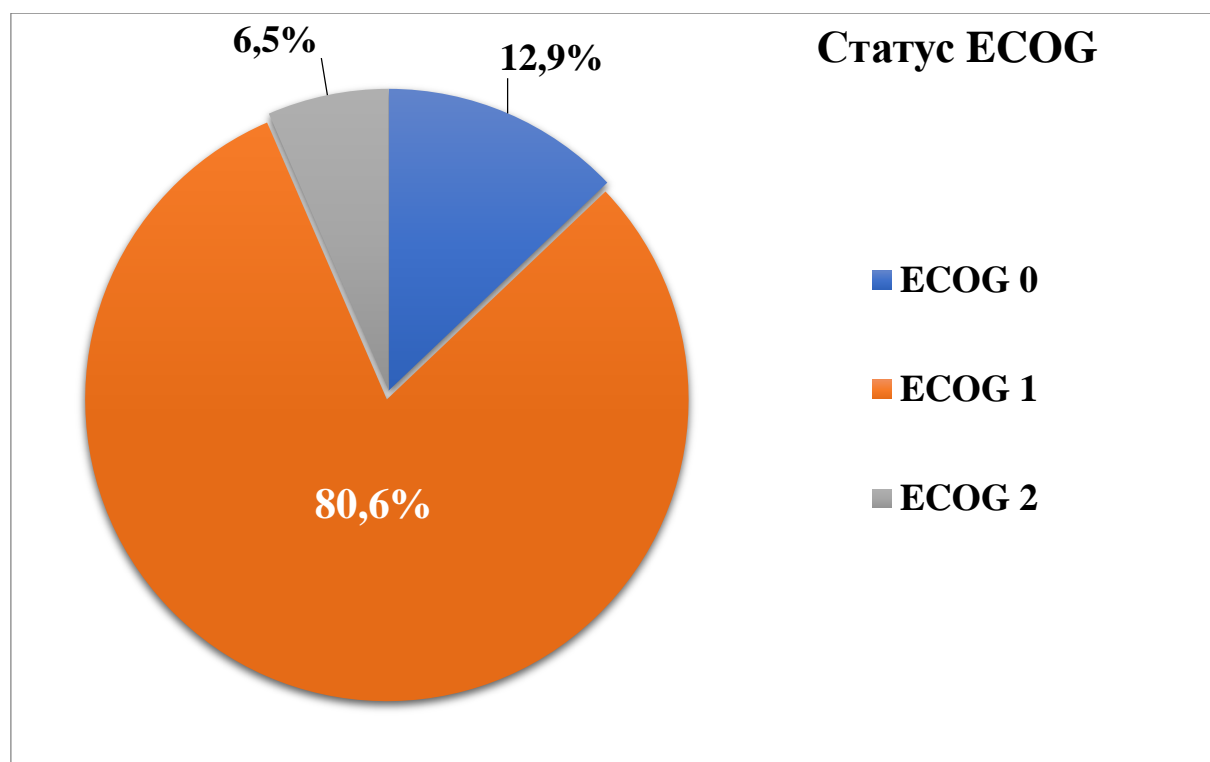


Рисунок 10 – Распределение больных в зависимости от статуса ECOG до начала лечения

На рисунке 11 отображено распределение опухолей в зависимости от расположения дистального полюса опухоли. По диаграмме видно, что большинство опухолей в нижеампулярном отделе прямой кишки (0-5 см от анального края) - двадцать одна (67,7%), в среднеампулярном отделе прямой кишки (6-10 см от анального края) – десять (32,3%).



Рисунок 11 – Распределение больных в зависимости от расположения дистального полюса опухоли

На рисунке 12 показано распределение опухолей в зависимости от степени дифференцировки у пациентов контрольной группы. Больше всего пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой – двадцать семь (87,1%), с высокодифференцированной аденокарциномой – три (9,7%), и у одного пациента (3,2%) - низкодифференцированная аденокарцинома.



Рисунок 12 – Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли

На рисунке 13 представлено распределение больных в зависимости от степени регрессии опухоли (TRG) после неoadьювантного лечения по данным МРТ органов малого таза. В контрольной группе не было пациентов (0) с mrTRG 1 (полный ответ: нет макроскопических признаков остаточной опухолевой ткани/визуализируется минимальный участок фиброза (тонкий рубец), и макроскопический МР-сигнал опухолевой ткани не определяется). Всего было 17 пациентов (54,8%) с mrTRG 2 (Выраженный ответ (почти полный ответ): Плотный фиброзный рубец (сигнал низкой интенсивности), при этом МР-макроскопических признаков опухолевой ткани не определяется (клетки опухолевой ткани отсутствуют/единичные на фоне плотного фиброза по данным патоморфологии)), 7 пациентов (22,6%) - с mrTRG 3 (Умеренный ответ: Фиброз преобладает (> 50%) при этом визуализируется МР-сигнал средней интенсивности, характерный для опухолевой ткани), 5 пациентов (16,1%) - с mrTRG 4 (Минимальный ответ: МР-сигнал от опухолевой ткани преобладает с небольшим/минимальным количеством фиброза в структуре), и 2 пациента (6,5%)

- с mrTRG 5 (Ответ на проводимое лечение отсутствует /прогрессирование заболевания: Только МР-сигнал средней интенсивности, характерный для опухолевой ткани, без признаков фиброза).

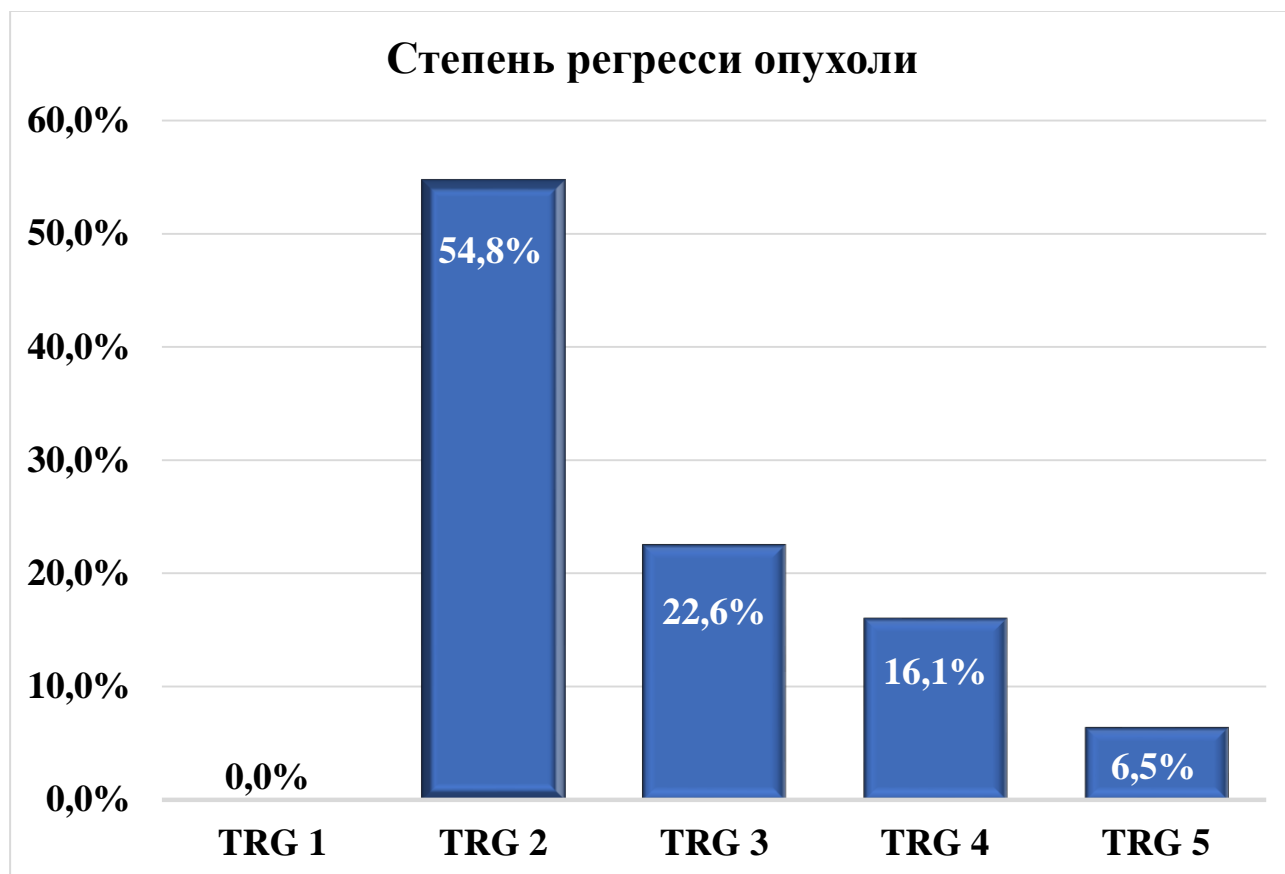


Рисунок 13 – Распределение больных контрольной группы в зависимости от степени регрессии опухоли (TRG) после неoadьювантного лечения по данным МРТ органов малого таза

На рисунке 14 представлено распределение больных в зависимости от степени распространенности первичной опухоли, символ Т. Большая часть пациентов были с символом Т3 (опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов) – девятнадцать пациентов (61,2%); десять больных (32,3%) - с опухолями Т2 (опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки), и два пациента (6,5%) с символом Т4 (опухоль прорастает в окружающие органы и ткани). Опухоль у одного пациента распространялась на капсулу предстательной

железы, у второй – на данного пациента распространялась на мышцу, поднимающую задний проход (m. levator ani) с правой стороны.

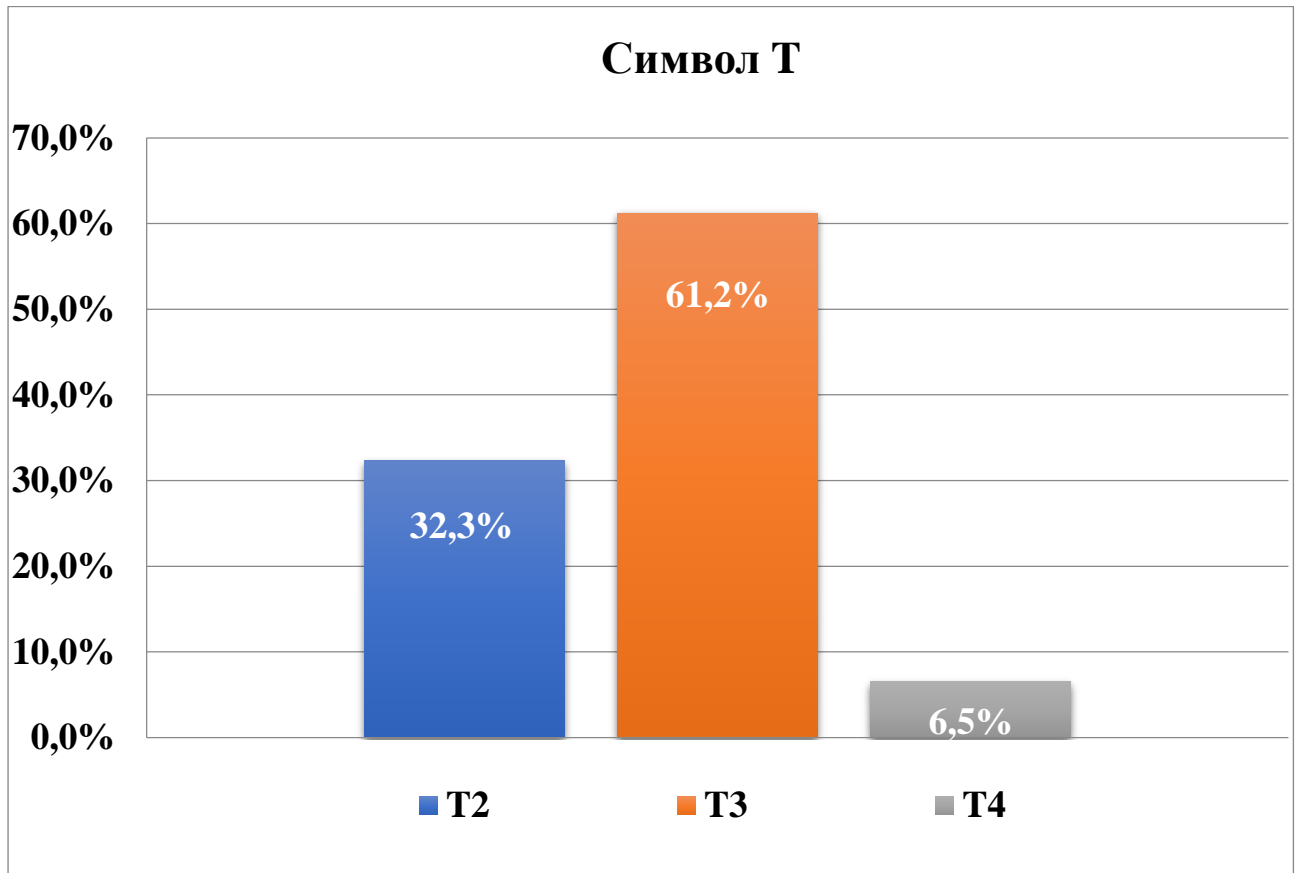


Рисунок 14 – Распределение больных в зависимости от степени распространенности первичной опухоли по данным МРТ органов малого таза до начала лечения (символ Т)

На рисунке 15 представлено распределение больных в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ органов малого таза. У одиннадцати больных (35,5%) при обследовании до начала лечения не было обнаружено данных за поражение регионарных лимфатических узлов (N0), у двадцати пациентов (64,5%) были выявлены метастазы в регионарную группу лимфоузлов (N+).

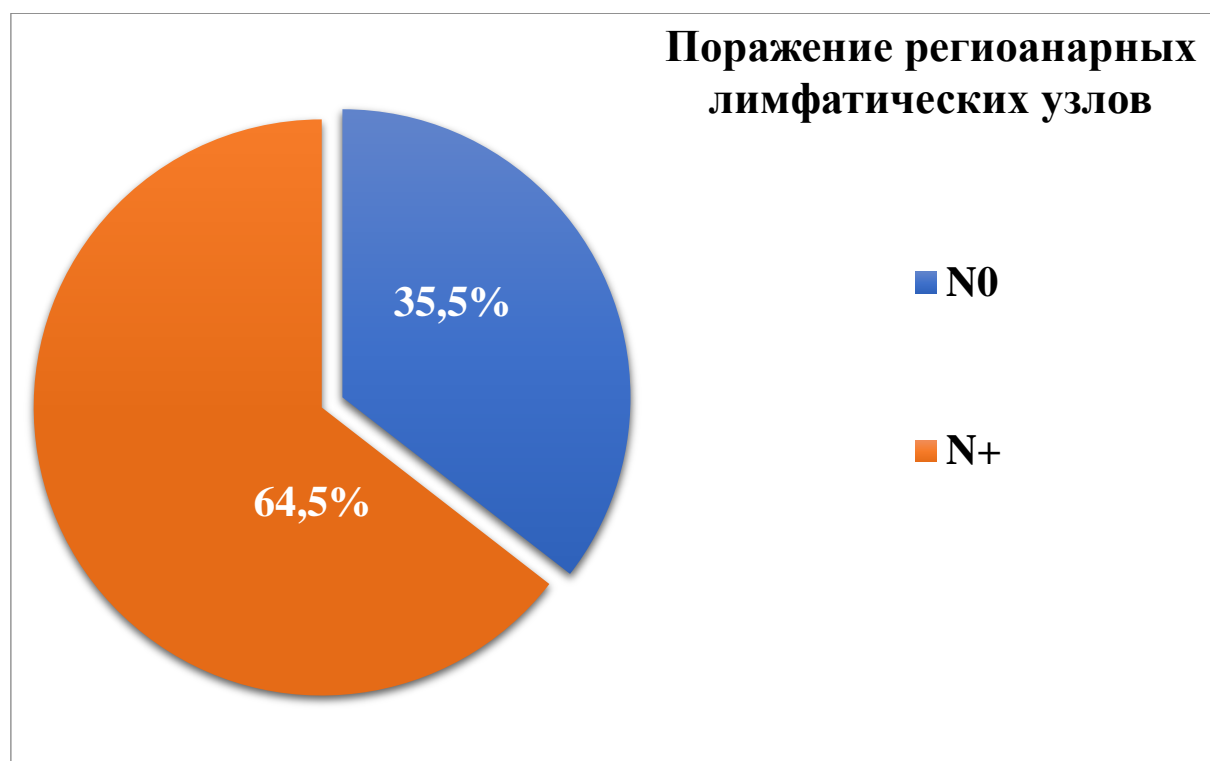


Рисунок 15 - распределение больных в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ органов малого таза до начала лечения (символ N)

Клиническая характеристика больных с патоморфологическим полным ответом представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных с патоморфологическим полным ответом

N	Возраст	ECOG до лечения	Расстояние от анального края в см	mrT	mrN	CRM	EMVI
1	64	1	5	2	-	-	-
2	42	1	3	2	-	+	+
3	54	1	7	3	+	+	+
4	51	1	4	2	+	+	+
5	66	1	5	3	-	+	-

6	62	1	4	2	-	-	+
7	38	1	8	3	-	+	+
8	34	0	4	2	+	-	+
9	62	2	3	4	-	-	-
10	64	1	3	3	+	-	+
11	55	0	5	2	-	-	-
12	53	1	3	3	+	+	+
13	51	1	4	3	+	+	+
14	43	1	5	3	+	+	-
15	39	1	8	3	+	-	+
16	62	1	8	3	-	-	+
17	67	0	4	2	-	-	-
18	56	1	8	3	+	-	+
19	54	1	5	3	+	+	+
20	63	1	6	3	+	-	+
21	50	1	4	3	+	+	+
22	54	1	9	3	+	-	-
23	55	1	5	2	-	+	+
24	40	1	5	2	+	+	-
25	59	1	8	3	+	+	-
26	66	1	5	3	-	+	-

27	54	1	7	3	+	+	+
28	64	1	6	3	+	-	-
29	77	0	3	2	+	+	+
30	67	1	3	3	+	+	+
31	58	2	3	4	+	-	-

3.3. Результаты статистического анализа

3.3.1. Основные характеристики исследуемой и контрольной групп

В таблице 4 представлено сравнение исследуемой и контрольной групп по половому признаку, возрасту и статусу ECOG до начала лечения. Группы достоверно не отличались по половому признаку ($p=0,559$), по возрасту ($p=0,932$), по статусу ECOG ($p=0,771$).

Таблица 4 – Сравнение характеристик исследуемой и контрольной группы

Характеристика		Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Кол-во пациентов		27	31	-
Пол	Муж	16 (59,3%)	16 (51,6%)	0,559
	Жен	11 (40,7%)	15(48,4%)	
Медиана возраста, лет		58	55	0,932
Пределы		31-75	34-77	
Статус EGOG до лечения	0	5(18,5%)	4(12,9%)	0,771
	1	21(77,8%)	25(80,6%)	
	2	1(3,7%)	2(6,5%)	

В таблице 5 представлено сравнение групп больных по локализации опухоли в отделе прямой кишки, степень дифференцировки, распространенности

первичной опухоли (символ T) и поражения регионарных лимфатических узлов (символ N). Группы достоверно не отличались по местной распространенности опухолевого процесса ($p=0,749$), поражению регионарных лимфатических узлов ($p=0,329$) и степени дифференцировки опухоли ($p=0,176$).

Таблица 5 – Сравнение групп по локализации, распространенности опухоли и поражению регионарных лимфатических узлов

Характеристика		Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Локализация опухоли	Нижнеампулярный отдел	23(85,2%)	21(67,7%)	0,121
	Среднеампулярный отдел	4(14,8%)	10(32,3%)	
cT	T2	11(40,7%)	10(32,3%)	0,749
	T3	15(55,6%)	19(61,3%)	
	T4	1(3,7%)	2(6,5%)	
cN	N+	14(51,9%)	20(64,5%)	0,329
	N-	13(48,1%)	11(35,5%)	
Степень дифференцировки опухоли	Высокодифференцированная	7(25,9%)	3(9,7%)	0,176
	Умереннодифференцированная	18(66,7%)	27(87,1%)	
	Низкодифференцированная	2(7,4%)	1(3,2%)	

В таблице 6 представлено сравнение групп пациентов в зависимости от проведенной химио-радиотерапевтического лечения. В обеих группах колостомия до начала лечения не выполнялась. Курс химиолучевой терапии завершен всем пациентам в обеих группах в полном объеме. Всем пациентам в обеих группах проводилась стандартная химиолучевая терапия по пролонгированной программе РОД 2 Гр с СОД 50-56 Гр. Перерыв в приеме капецитабина в обеих группах не

отмечен. Также не отмечено перерыва в проведение лучевой терапии в обеих группах.

Химиотерапевтическое лечение в консолидирующем режиме получали в исследуемой группе 23 пациента (85,2%), в контрольной группе – 25 пациентов (80,6%) ($p=0,648$). Отмечена статистически значимая разница в режимах неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в двух группах ($p=0,001$). Пациенты в обеих группах получали НАХТ. В исследуемой группе 13 пациентов (48,1%) по схеме СарОх, медиана количества курсов химиотерапии по схеме СарОх составила 6 (2-6 курсов), 14 пациентам (51,9%) проведена монокимиотерапии капецитабином, все пациенты получили по 2 цикла капецитабина в монорежиме. В контрольной группе 25 пациентам (80,6%) проведена химиотерапия по схеме СарОх, медиана количества курсов составила 4 (2-4), 6 пациентам (19,4%) химиотерапия до или после химиолучевой терапии не проводилась. В таблице 6 представлен сравнительный анализ распределения больных в обеих группах, в зависимости от проведённого неоадьювантного лекарственного противоопухолевого лечения.

Таблица 6 – Сравнение групп по режимам и количеству курсов проведенного химиотерапевтического лечения в неоадьювантном режиме

Режимы НАХТ	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Количество	%	Количество	%	
СарОх	13	48,1	25	80,6	0,001
Капецитабин	14	51,9	-		
Количество курсов ХТ по схеме СарОх					
Медиана	6		4		0,394
Пределы	2-6		2-4		
Капецитабин	2		-		

3.3.2. Токсичность химиолучевой терапии и переносимость лечения

Был проведен анализ осложнений неoadьювантного компонента лечения у пациентов обеих групп, используя шкалу оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG и международная шкала токсичности NCI-CTCAE v.5.0, 2017 г.

В обеих группах, токсичность на проведенное лечение зарегистрирована у 31 (53,4%) больных. В таблице 7 представлено распределение больных по гендерному признаку, в зависимости от регистрируемой токсичности. Статистически значимых различий не было обнаружено ($p=0,583$).

Таблица 7 – Распределение больных по гендерному признаку в зависимости от отмеченной токсичности

Токсичность лечения	Мужчины		Женщины		Всего		P
	N	%	N	%	N	%	
Да	17	54,8	14	45,2	31	53,4	0,583
Нет	15	55,6	12	44,4	27	46,6	

Также не было обнаружено достоверных различий в регистрируемой токсичности у пациентов в исследуемой и контрольной группах ($p=0,514$). В таблице 8 представлено распределение больных по группам, в зависимости от отмеченной токсичности на проведенное лечение.

Таблица 8 - Распределение больных по группам, в зависимости от регистрируемой токсичности

Токсичность лечения	Исследуемая группа		Контрольная группа		Всего		P
	N	%	N	%	N	%	
Да	14	51,9	17	54,8	31	53,4	0,514
Нет	13	48,1	14	45,2	27	46,6	

При анализе максимальной регистрируемой токсичности, различий между группами также не было отмечено ($p=0,855$) (Таблица 9). Четвертой степени

токсичности не было отмечено ни у одного пациента. Третья степень токсичности отмечена у одного (3,7%) пациента в исследуемой группе, и у двух (6,4%) - в контрольной. Вторая степень токсичности была зарегистрирована у шести (22,2%) больных в исследуемой группе, и у девяти (19,4%) больных - в контрольной группе. Первая степень токсичности выявлена у семи (25,9%) больных в исследуемой, и у шести (19,4%) - в контрольной группе. Не отмечено осложнений у тринадцати (48,2%) в исследуемой, и у четырнадцати (45,2%) - в контрольной группе.

Таблица 9 - Сравнение максимальной регистрируемой токсичности в исследуемой и контрольной группах

Степень	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Количество	%	Количество	%	
Максимальная регистрируемая токсичность					
0	13	48,2	14	45,2	0,855
1	7	25,9	6	19,4	
2	6	22,2	9	29	
3	1	3,7	2	6,4	

Проведен сравнительный анализ различных видов токсичности неоадьювантного компонента лечения между двумя группами, результаты представлены в таблице 10.

При сравнительном анализе токсичности проведенной ПХТ и ХЛТ, статистически значимой разницы между пациентами в исследуемой и контрольных группах обнаружено не было.

Таблица 10 - Сравнение видов и степени тяжести осложнений после проведенного неoadьювантного лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

Степень	Исследуемая группа		Контрольная группа		P
	Количество	%	Количество	%	
Тошнота					
0	20	74	23	74,2	0,918
1	4	14,8	4	12,9	
2	3	11,1	4	12,9	
Рвота					
0	27	100	29	93,5	0,179
1	-	-	2	6,5	
Лейкопения					
0	21	77,8	19	61,3	0,510
1	5	18,5	9	29	
2	1	3,7	2	6,5	
3	-		1	3,2	
Нейтропения					
0	20	74	19	61,3	0,694
1	5	18,6	8	25,8	
2	1	3,7	3	9,7	
3	1	3,7	1	3,2	

Тромбоцитопения					
0	26	96,3	29	93,6	0,637
1	1	3,7	2	6,4	
Проктит					
0	19	70,4	27	87,1	0,302
1	7	25,9	4	12,9	
2	1	3,7	-	-	
Цистит					
0	23	85,2	30	96,8	0,218
1	3	11,1	-	-	
2	1	3,7	1	3,2	

3.3.3. Роль МРТ в оценке клинического полного ответа

В оценке степени регрессии опухоли прямой кишки МРТ малого таза играет важнейшую роль. Пациент наблюдается и регулярно проходит эндоскопическое и пальцевое исследование. Однако, по нашим данным, именно благодаря возможностям современного магнитно-резонансного исследования мощностью не менее 1.5 Тесла, возможно обеспечить локальный контроль и вовремя зарегистрировать повторный рост опухоли.

Всем пациентам выполнялось МРТ органов малого таза (1.5Т) каждые 3 месяца, по крайней мере, в течение 2 лет после регистрации у них клинического полного ответа. У большей части пациентов, а если быть точным у двадцати двух (81,5%), отмечалось появление гипоинтенсивных изменений на T2 взвешенном изображении (ВИ), характеризующихся появлением черной полоски внутри стенки

кишки или полное замещение стенки кишки фиброзной тканью. У пяти (18,5%) пациентов отмечена полная регрессия опухоли без признаков присутствия в кишечной стенке фиброзной ткани. На рисунке 16 представлен самый распространенный вид рентгенологической картины клинического полного ответа, в исследуемой группе отмечался у тринадцати (48,1%) пациентов, который характеризуется фиброзно-измененной всей толщи стенки кишки.

У семи (25,9%) больных отмечен фиброз стенки кишки с неровными краями (Рисунок 17).



Рисунок 16 – Полное замещение стенки кишки фиброзной тканью

Как отмечалось ранее, у пяти (18,5%) пациентов отмечалась нормальная стенка кишки с дифференцируемой 2-слойной структурой кишечной стенки по всей окружности (Рисунок 18).



Рисунок 17 – Фиброзная ткань с неровными краями



Рисунок 18 – Полная регрессия опухоли без признаков присутствия в кишечной стенке фиброзной ткани

У двух (2,7%) больных определялась тонкая прослойка фиброзной ткани в пределах стенки кишки (Рисунок 19).

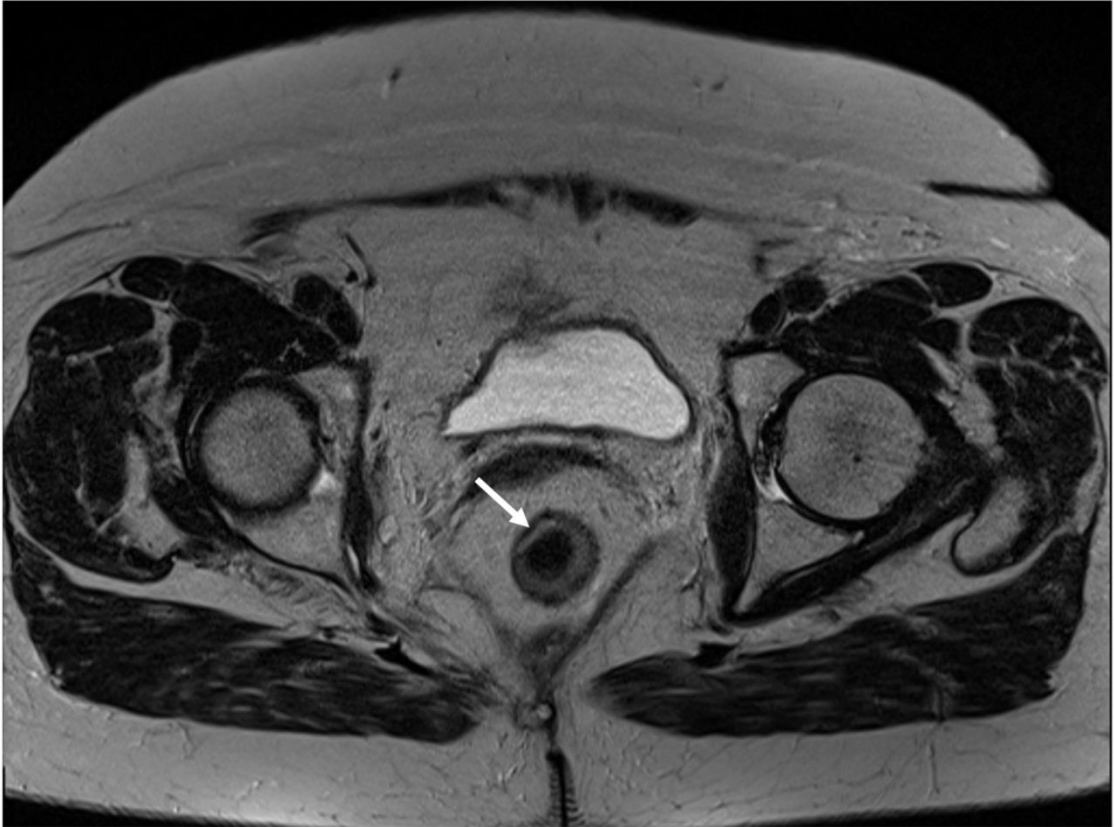


Рисунок 19 – Тонкий слой фиброзной ткани в пределах стенки кишки

По данным МРТ органов малого таза, абсолютному большинству пациентов – двадцати двум (81,5%) в исследуемой группе была выставлена вторая степень лечебного патоморфоза по Mandard, что, как и первая степень, которая зарегистрирована у пяти (18,5%) больных, принято трактовать как рентгенологическую картину клинического полного лечебного патоморфоза опухоли.

Для сравнения, в контрольной группе, также на основании МРТ малого таза до хирургического лечения, у семнадцати (54,8%) пациентов выставлена вторая степень регрессии опухоли по Mandard, что также соответствует картине полного ответа. На основании данных МРТ малого таза, у семи (22,6%) пациентов диагностирована третья степень регрессии опухоли по Mandard, у пяти (16,1%) пациентов - четвертая степень, и у двух (6,5%) пациентов – пятая. Сравнение

степени регрессии опухоли по Mandard на основании данных МРТ малого таза, представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение степени регрессии опухоли после неoadьювантного лечения в исследуемой и контрольной группах

Степень регрессии опухоли после неoadьювантного лечения				
по данным МРТ органов малого таза (mrTRG)				
Характеристика		Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Степень регрессии опухоли (TRG)	TRG I	5(18,5%)	0	0,001
	TRG II	22(81,5%)	17(54,8%)	
	TRG III	-	7(22,6%)	
	TRG IV	-	5(16,1%)	
	TRG V	-	2(6,5%)	

При соблюдении протокола наблюдения и опираясь на данные МРТ, потенциально 17 (54,8%) пациентов могли избежать хирургического вмешательства, однако пациенты предпочли выполнение радикального оперативного вмешательства несмотря на то, что четверем (23,5%) из них была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием пожизненной колостомы.

Отмечена статистически значимая разница в степени регрессии опухоли после неoadьювантного лечения по данным МРТ органов малого таза (mrTRG) ($p=0,001$) (Таблица 11).

3.3.4. Оценка функциональных результатов лечения и качества жизни

С целью оценки качества жизни нами использовалась шкала WEXNER [41] (Таблица 12) для эвалюации анальной континенции, где самый лучший

показатель – это 0 баллов (когда пациент удерживает все компоненты кишечного содержимого, и качество жизни которого не изменилось), а самый худший показатель – 20 баллов (когда пациент не способен удерживать ни газы, ни жидкий, ни твердый стул, ему необходимо постоянное ношение прокладок, и качество его жизни значительно нарушилось).

Таблица 12 – Шкала Wexner для оценки степени анальной инконтиненции

Тип недержания	Частота				
	Никогда	Редко	Иногда	Обычно	Всегда
Твердый кал	0	1	2	3	4
Жидкий кал	0	1	2	3	4
Газы	0	1	2	3	4
Ношение прокладок	0	1	2	3	4
Нарушение качества жизни	0	1	2	3	4

На рисунке 20 представлено распределение пациентов в исследуемой и контрольной группе через 12 недель после окончания химиолучевой терапии, во время прохождения ими контрольного обследования с целью оценки эффекта химиолучевой терапии. В исследуемой группе у 10 (37,03%) пациентов не было никаких расстройств сфинктерного аппарата (0 баллов), у 7 (25,93%) больных – 1 балл по шкале WEXNER, у 6 (22,23%) – 2 балла, и у 4 (14,81%) пациентов было 3 балла. В контрольной группе у 14 (45,16%) было 0 баллов по шкале WEXNER, у 9 (29,04%) больных – 1 балл, у 5 (16,12%) – 2 балла, и у 3 (9,68%) пациентов было 3 балла.

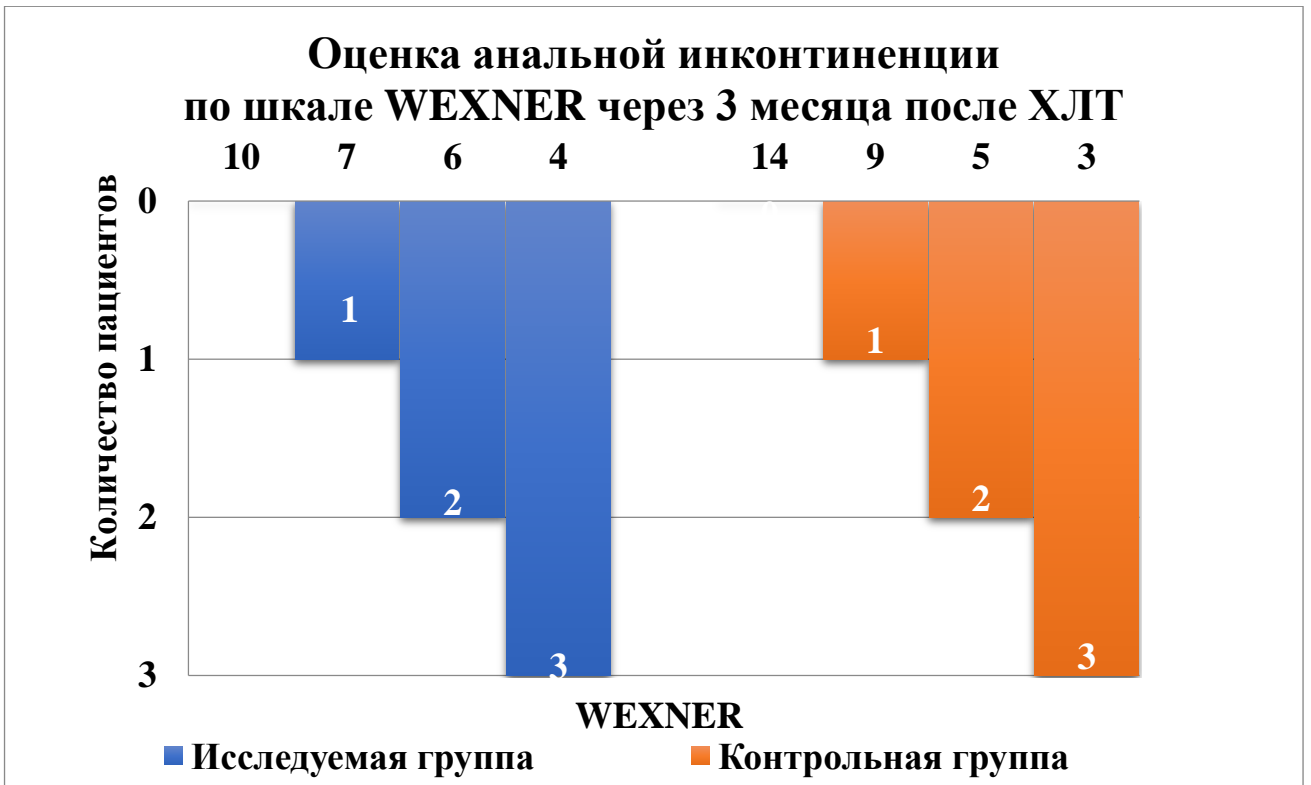


Рисунок 20 – Количество баллов по шкале Wexner через 3 месяца после ХЛТ

Средний балл в исследуемой группе составил 1,11, а в контрольной – 0,9. Разница не достигла статистической значимости ($p=0.806$) (Рисунок 21).

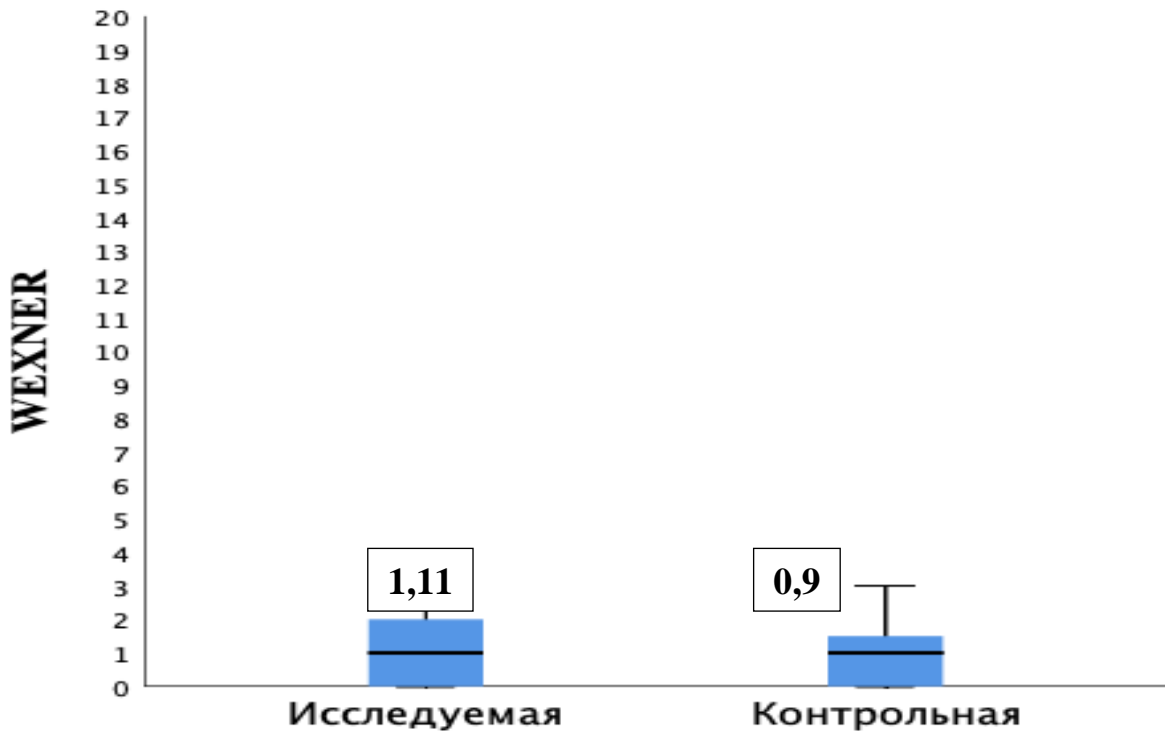


Рисунок 21. Средний балл по шкале Wexner в исследуемой и контрольной группе через 3 месяца после ХЛТ

В группе хирургического лечения всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0), 11 пациентам (35,5%) - с формированием пожизненной стомы, и 20 пациентам - с формированием превентивной стомы (64,5%), после чего всем 20 пациентам было выполнено восстановление непрерывности толстой кишки. Распределение пациентов контрольной группы в зависимости от видов хирургического лечения представлено в таблице 12. Всем пациентам контрольной группы выполнялось хирургическое лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии, с формированием превентивной или постоянной стомы.

В таблице 13 представлено распределение пациентов в контрольной группе, в зависимости от выбора доступа при оперативных вмешательствах. Больше всего операций выполнено «открытым» способом, через лапаротомию срединную – 21 (67,7%), и лапароскопическим доступом выполнено хирургическое лечение 10 пациентам (32,3%).

Таблица 13 – Распределение оперативных вмешательств в зависимости от выбранного доступа

Вид доступа	Количество больных	%
Лапаротомия	21	67,7
Лапароскопия	10	32,3

В таблице 14 представлено распределение оперативных вмешательств на сфинктеросохраняющие и с удалением сфинктерного аппарата. Двадцати двум (71%) больным выполнена тотальная мезоректумэктомия с презервацией наружного и внутреннего сфинктера, и девяти (29%) больным выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием пожизненной колостомы.

Таблица 14 – Распределение оперативных вмешательств в зависимости от презервации сфинктерного аппарата

Вид операции	Количество больных
Сфинктеросохраняющая	22 (71%)
Не сфинктеросохраняющая	9 (29%)

В таблице 15 представлена частота развития и степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo [23] у пациентов в контрольной группе. У четырех (12,9%) больных развились послеоперационные осложнения. У одного (25%) пациента развилось осложнение первой степени в виде нагноения шва лапаротомной раны, проводились ежедневные перевязки с аппликацией местной антибактериальной мази с положительным эффектом. У трех (75%) больных развились осложнения второй степени тяжести по Clavien-Dindo. У двух больных производилась гемотрансфузия в раннем послеоперационном периоде, у одного больного понадобилось назначения парентерального питания.

Таблица 15 - Частота развития и характер послеоперационных осложнений в контрольной группе

Степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo	Количество больных (N)	%
Grade I	1	25
Grade II	3	75
Grade III	0	
Grade IV	0	

При сравнении показателей оценки степени анальной инконтиненции по шкале WEXNER через один год после ХЛТ (после проведения радикального хирургического лечения и закрытия колостомы у пациентов контрольной группы), отмечена статистически значимая разница ($p < 0,001$). Как отображено на рисунке 22, у пациентов исследуемой группы отмечалась тенденция к улучшению показателей шкалы оценки анальной инконтиненции. У четырнадцати (51,9%) пациентов было 0 баллов по шкале WEXNER, у девяти (33,3%) пациентов – 1 балл, у трех (11,1%) – 2 балла и только у одного пациента (3,7%) – 3 балла. В контрольной группе, сфинктеросохраняющее хирургическое лечение было выполнено двадцати двум пациентам, остальным девяти пациентам была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с удалением сфинктерного аппарата, ввиду чего они были исключены из анализа. Из двадцати двух больных у одного (4,5%) было 5 баллов по шкале WEXNER; у двух (9,1%) – 6 баллов; у двух (9,1%) больных – 7 баллов; у пятерых (22,7%) больных – 8 баллов; у четверых (18,2%) – 9 баллов; у одного (4,5%) больного – 10 баллов; у трех (13,6%) больных – 11 баллов; у одного (4,5%) – 12 баллов; у двух (9,1%) – 16 баллов; у одного – 17 баллов (4,5%).

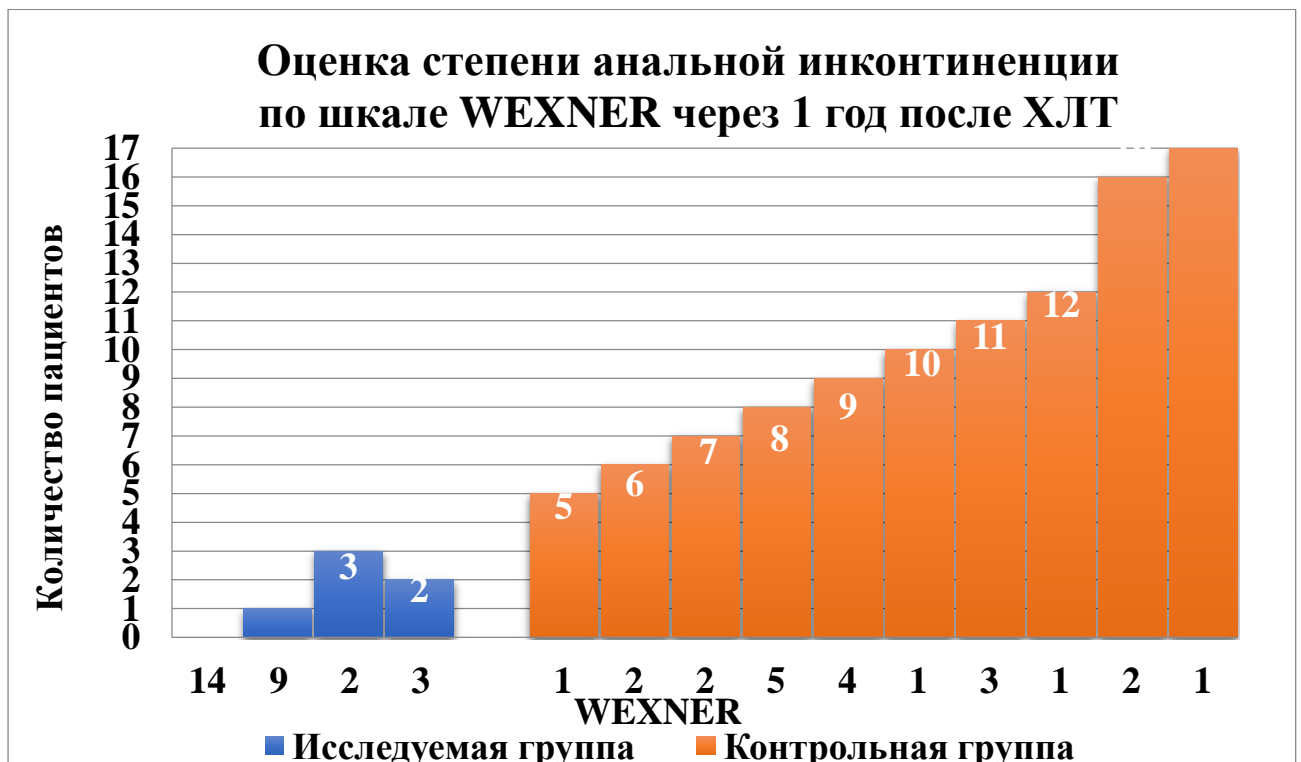


Рисунок 22 – Количество баллов по шкале Wexner через год после ХЛТ

На рисунке 23 представлено сравнение среднего балла по шкале Wexner в исследуемой (0,67) и контрольной группе (9,59) через один год после ХЛТ.

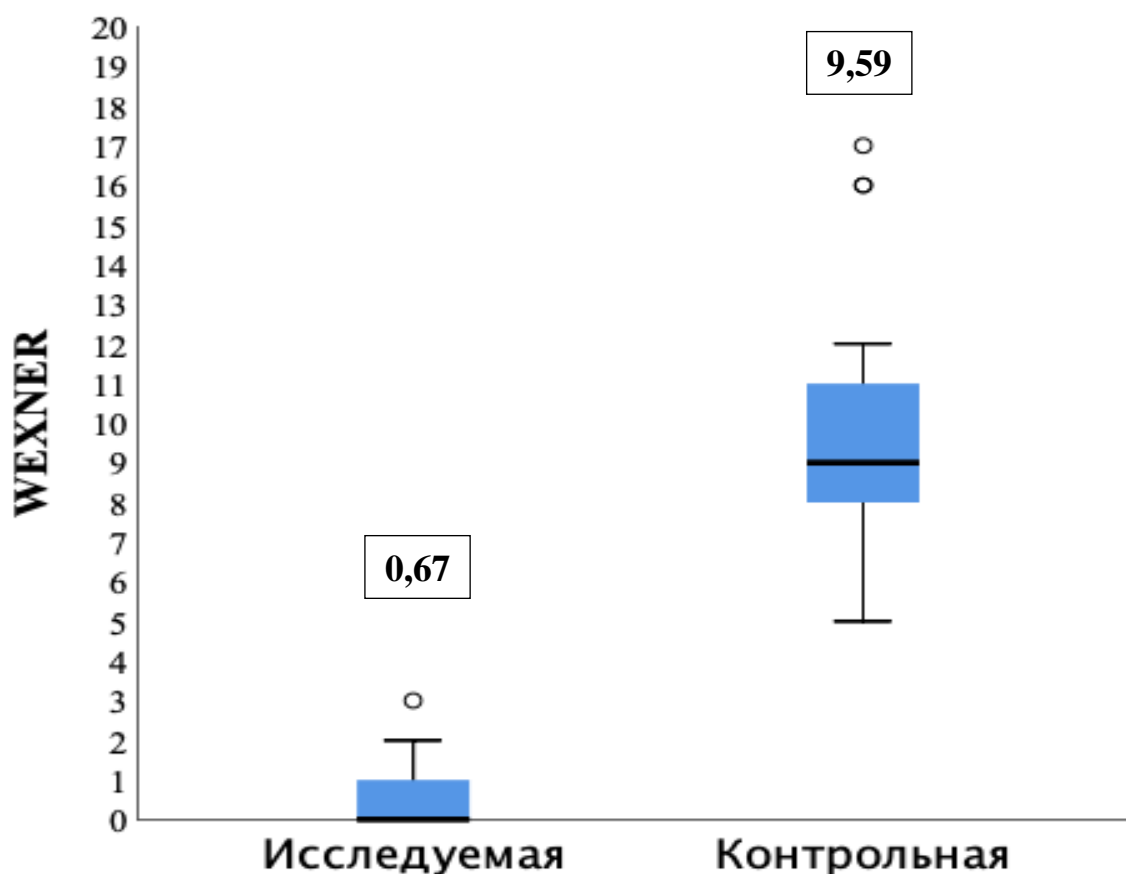


Рисунок 23 – Средний балл по шкале Wexner в исследуемой и контрольной группах

3.3.5. Отдаленные результаты лечения

Первичной конечной точкой нашего исследования были показатели двухлетней общей и выживаемости без прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения в исследуемой группе в 41 месяц (25-114 месяцев), у двух пациентов исследуемой группы развился продолженный рост на 18 и 19 месяцев после начала лечения, обоим пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с формированием пожизненной стомы, ввиду крайне низкого расположения опухоли (3 см от анального края), развития послеоперационных осложнений у обоих больных не отмечено. А при медиане наблюдения в 48 месяцев в контрольной группе (24-101

месяц), у 1 пациента диагностирован метастаз в печени через 5 месяцев после начала лечения, пациенту было выполнено simultанное хирургическое вмешательство в объеме низкой передней резекции прямой кишки, резекции печени, развития послеоперационных осложнений также не отмечено. Показатели 2-летней общей выживаемости в обеих группах составили 100%. На рисунке 24 представлен график общей выживаемости пациентов обеих групп исследования.

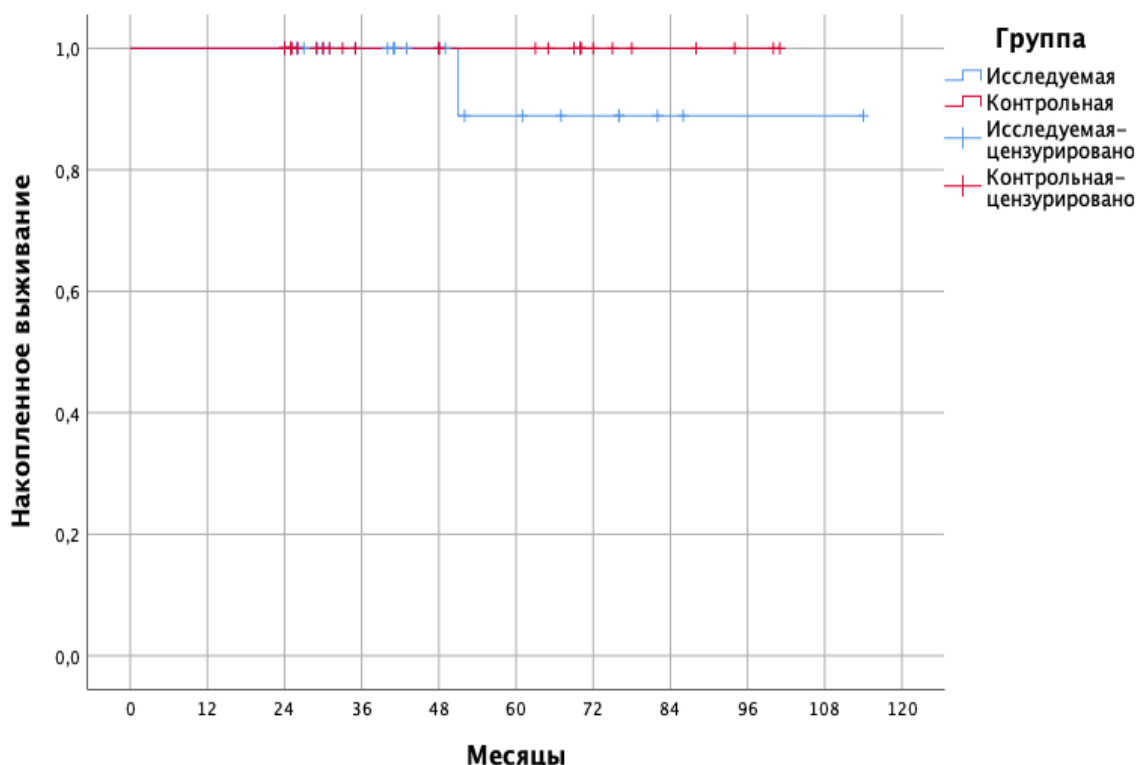


Рисунок 24 – Общая выживаемость

Статистически значимой разницы в показателях 3-летней выживаемости без прогрессирования в исследуемой и контрольных группах не отмечено ($p=0,473$). Показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследуемой группе составил 92,6%, в контрольной группе показатель 3-летней ВБП составил 96,8%.

На рисунке 25 представлен график выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов исследуемой и контрольной групп.

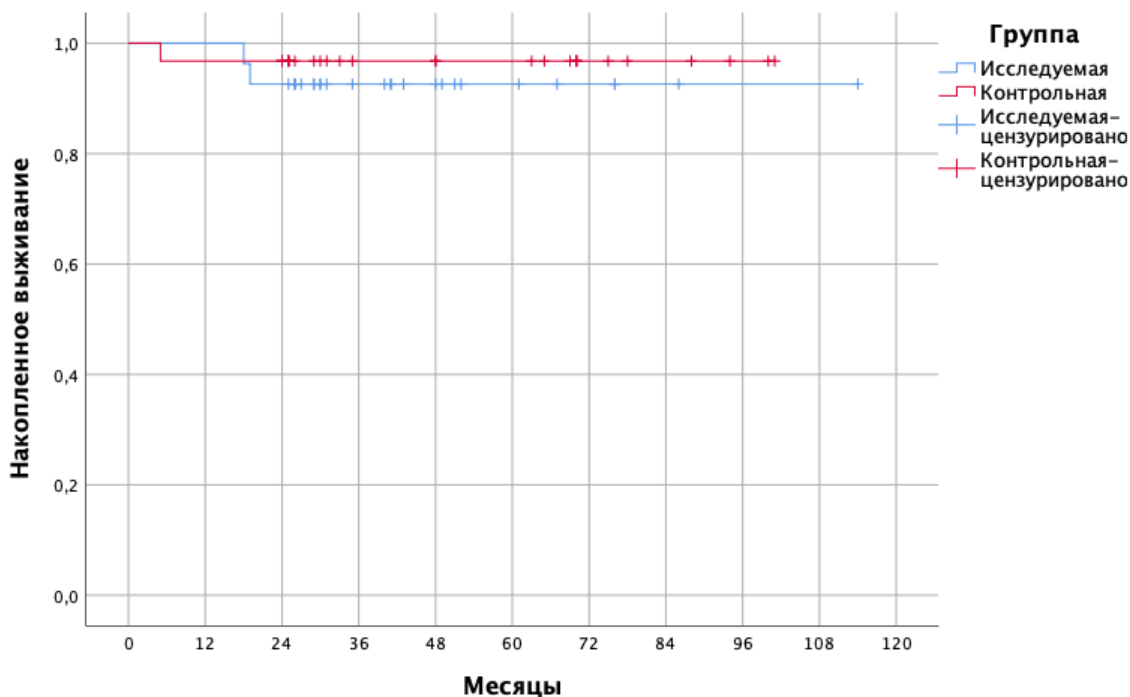


Рисунок 25 – Выживаемость без прогрессирования заболевания

С целью выявления факторов, влияющих на сохранение клинического полного ответа у больных раком прямой кишки и потенциально внесения корректив в тактику комбинированного лечения и наблюдения за пациентами, проведен однофакторный анализ зависимости выживаемости без прогрессирования заболевания от ряда характеристик. С целью описания распределение больных в зависимости от характеристик, в описании к графикам будут представлены сведения о двух пациентах, у которых было отмечено прогрессирование заболевания.

Показатели выживаемости без прогрессирования не отличались в зависимости от полового признака ($p=0,808$), как отображено на рисунке 26. Один пациент был мужчиной, вторая – женщиной.

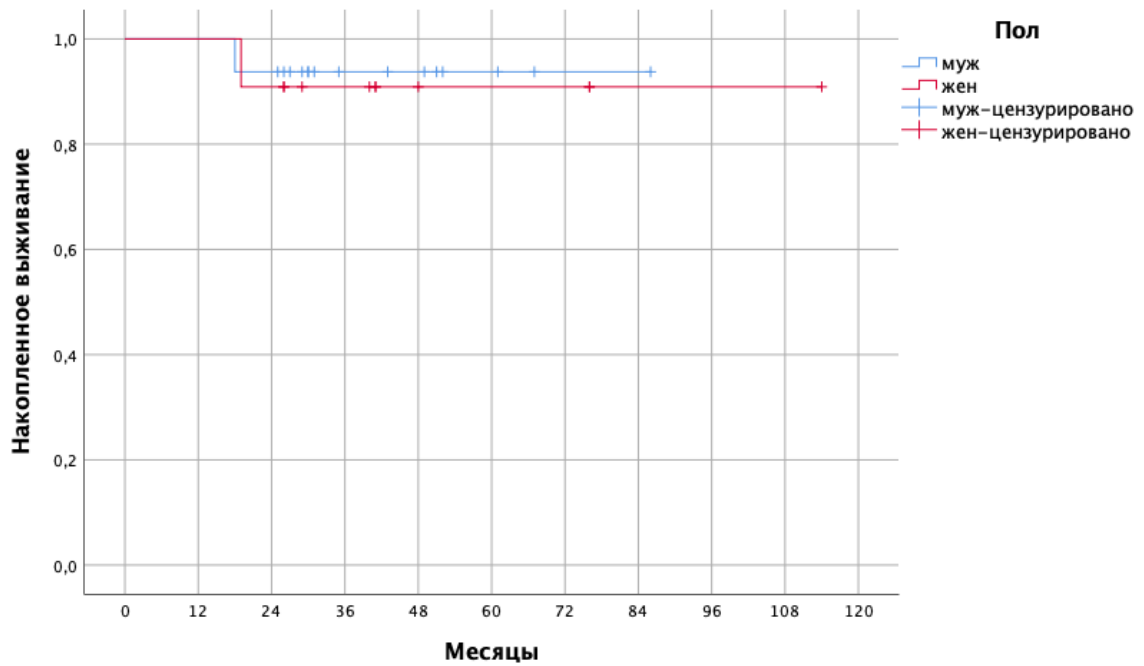


Рисунок 26 – ВБП в зависимости от полового признака

Также не отличалась выживаемость без прогрессирования в зависимости от возраста пациентов ($p=0,428$) (Рисунок 27). С целью отображения показателей выживаемости в зависимости от возраста, как отображены на рисунке 27, все пациенты разделены на 3 возрастных интервала: 1) 18-50 лет; 2) 51-59 лет; 3) 60-80 лет. Одному пациенту было 40 лет, второму – 59 лет.

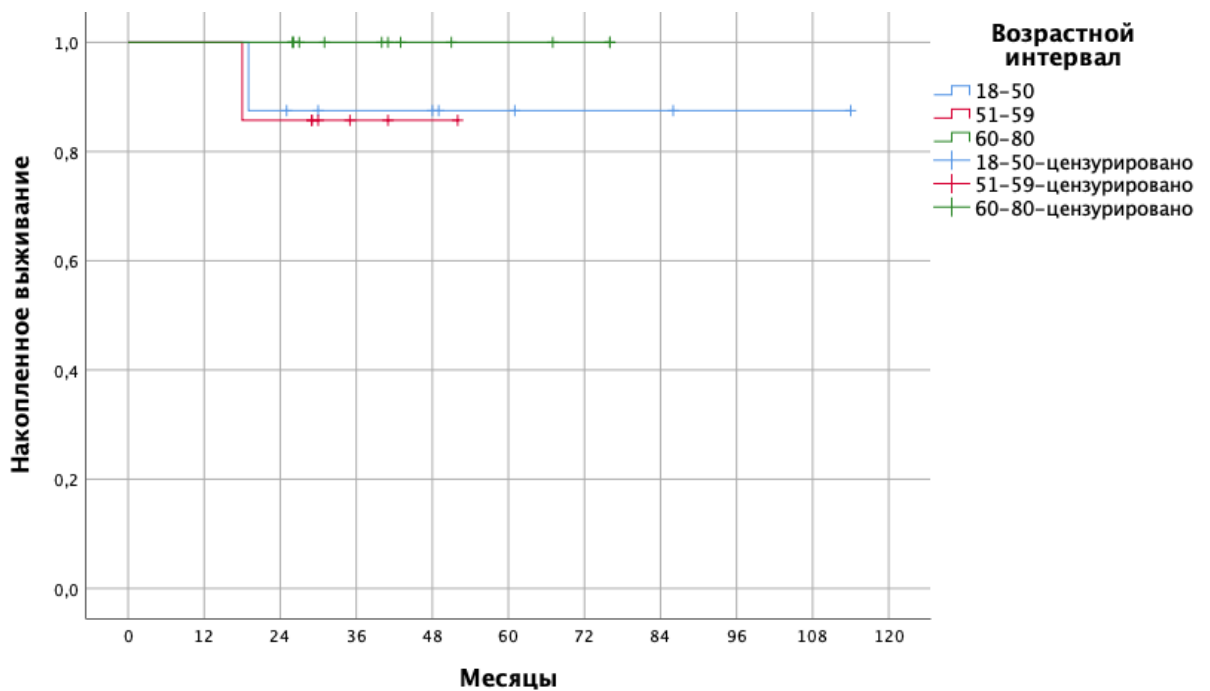


Рисунок 27 – ВБП в зависимости от возраста пациентов

На рисунке 28 отражена динамика показателей выживаемости без прогрессирования у пациентов с кПО в соответствии со статусом ECOG до начала лечения. Оба пациента с повторным ростом опухоли, был статус ECOG 1 до начала лечения ($p=0,746$).

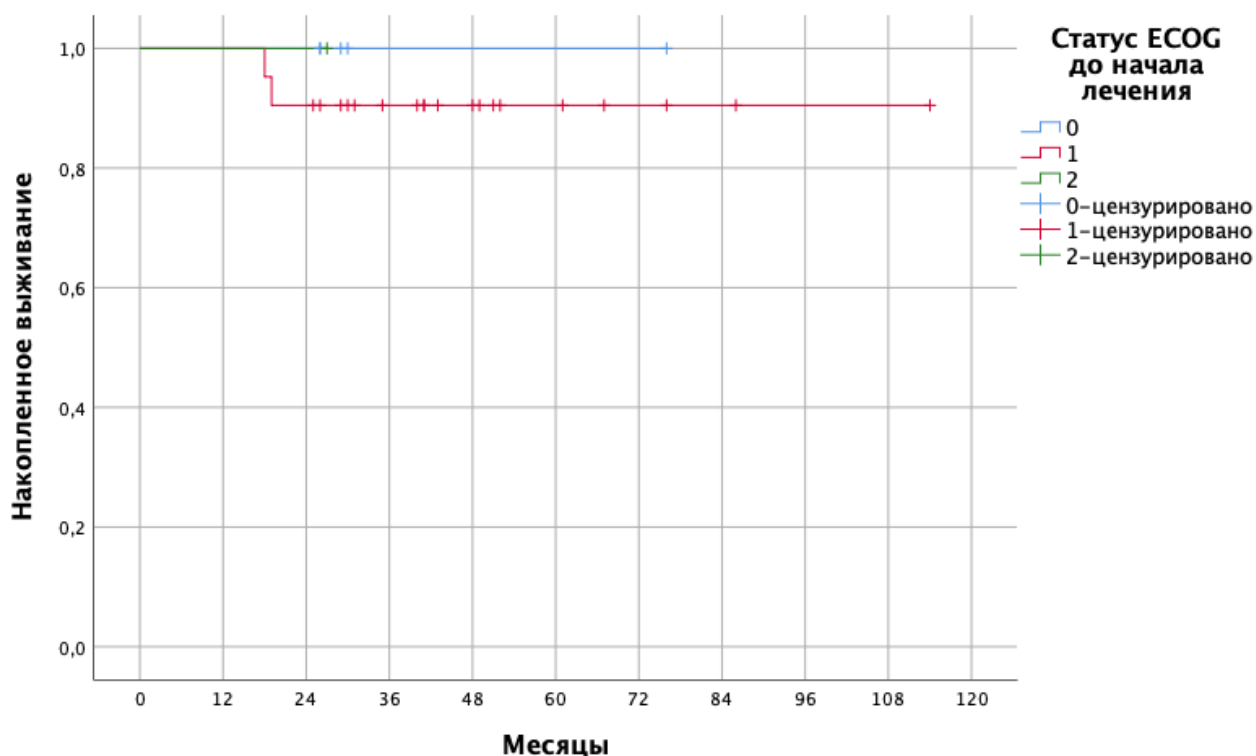


Рисунок 28 – ВБП в зависимости от статуса ECOG до начала лечения

Показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования у больных с клиническим полным ответом статистически значимо на различались в зависимости от расположения первичной опухоли ($p=0,551$). Однако стоит отметить, что у пациентов, у которых зарегистрирован повторный рост опухоли, локализовались опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки. На рисунке 29 представлен график ВБП по месяцам, в зависимости от локализации первичной опухоли. Нижеампулярный отдел – 0-5 см, среднеампулярной отдел – 6-10 см. У обоих пациентов опухоли располагались на 3 см от ануса.

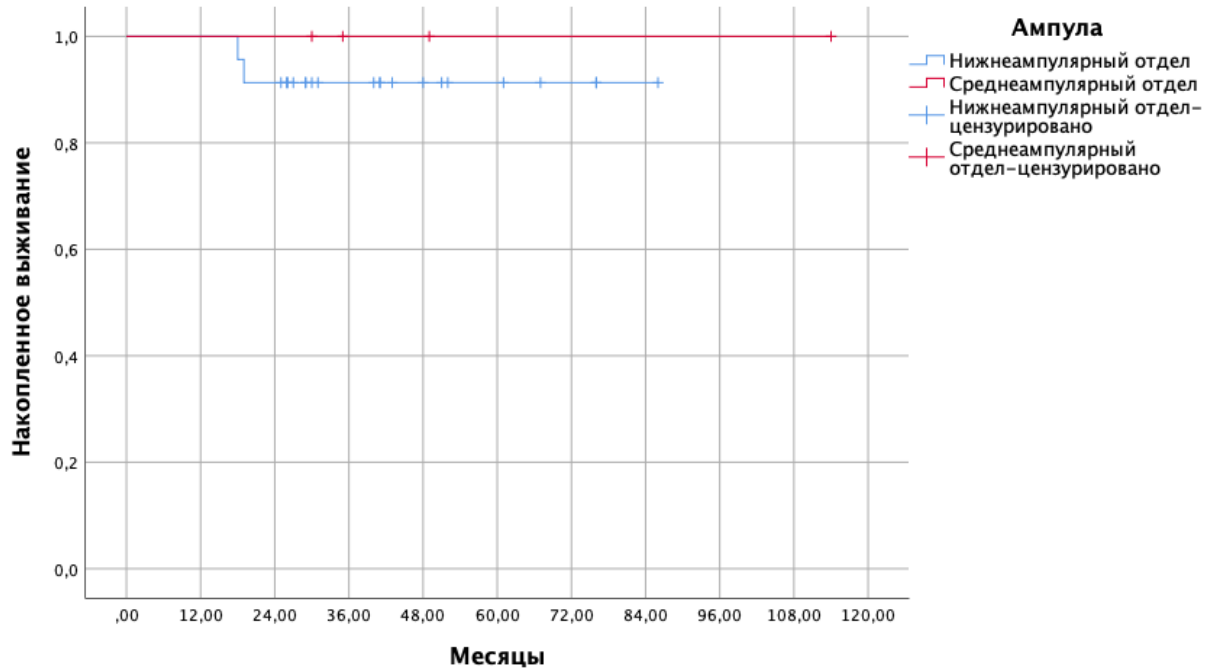


Рисунок 29 – ВБП в зависимости от локализации опухоли прямой кишки

Далее были оценена выживаемость без прогрессирования у пациентов с клинической полной регрессией опухоли, в зависимости от эндоскопической картины (Рисунок 30), которые также не достигли статистической значимости ($p=0.647$). У одного пациента при видеокOLONоскопии выявлен рубец в зоне ранее располагавшейся опухоли, у второго больного – отек слизистой.

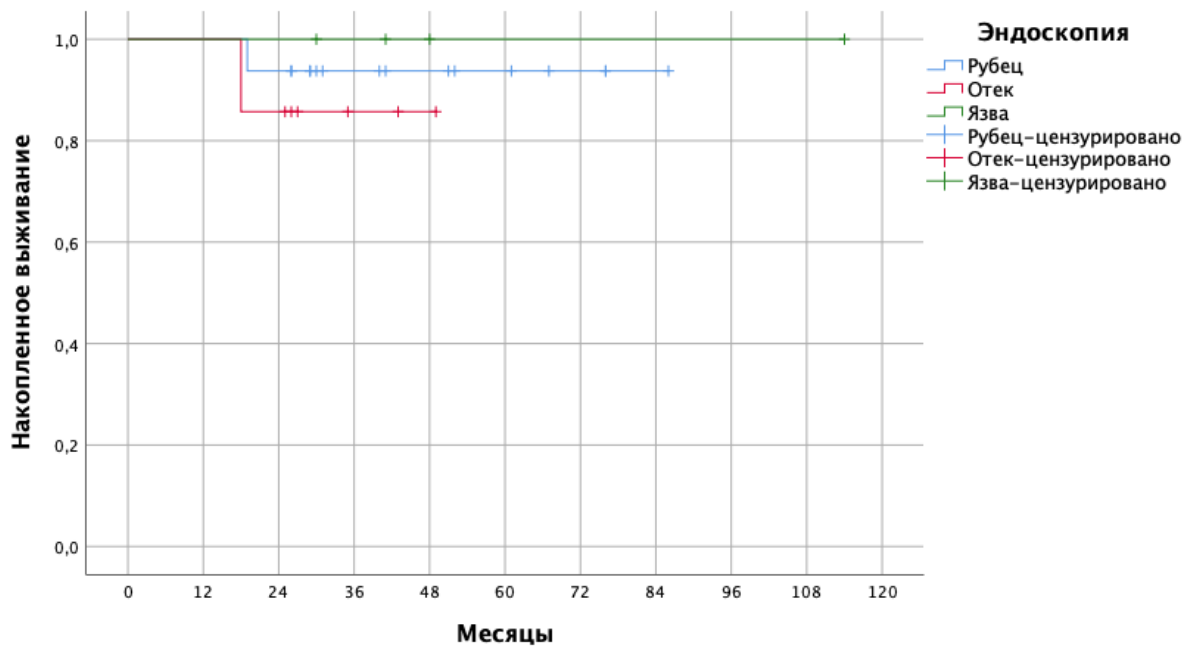


Рисунок 30 – ВБП в зависимости от эндоскопической картины клинического полного ответа

Не отмечено статистически значимой разницы в зависимости от МР-картины на момент регистрации у пациента полной регрессии опухоли ($p=0.813$), как представлено на рисунке 31. У одного пациента при МРТ малого таза после проведенного лечения отмечались изменения кишечной стенки в виде преобладания фиброза с неровными краями, у второго больного – МР-картина клинического полного ответа представлялась полностенным фиброзом, охватывающем все слои кишечной трубки.

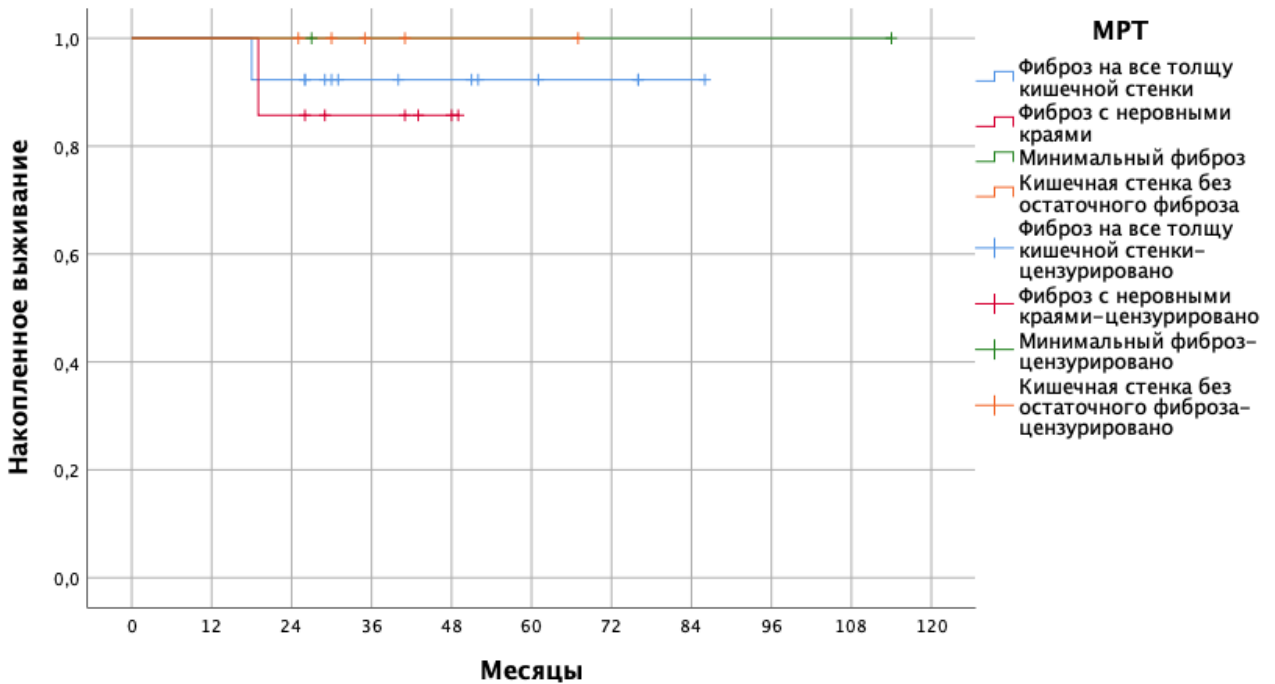


Рисунок 31 – ВВП в зависимости от МР-характеристик регрессии опухоли

Также разница в выживаемости без прогрессирования, в зависимости от оценки по данным МРТ органов малого таза степени лечебного патоморфоза по Mandard, не достигла статистической значимости ($p=0,261$). У одного пациента был $mr\ TRG -1$, у второго пациента - $mr\ TRG -2$, как показано на рисунке 32.

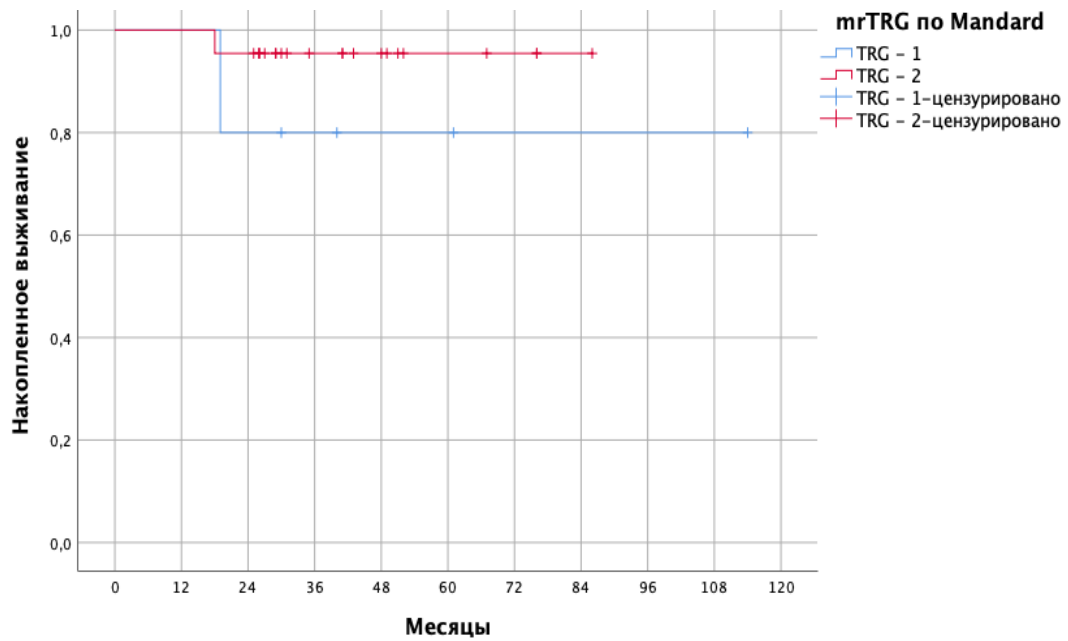


Рисунок 32 – ВБП в зависимости от оценки степени лечебного патоморфоза по Mandard, на основании данных МРТ органов малого таза (mrTRG)

При анализе не выявлено статистически значимой разницы между презервацией клинического полного ответа и морфологической степенью дифференцировкой опухоли при первичном стадировании на основании материала биопсии выполненной при колоноскопии ($p=0,598$). У пациентов с повторным ростом в обоих случаях была умереннодифференцированная аденокарцинома прямой кишки (Рисунок 33).

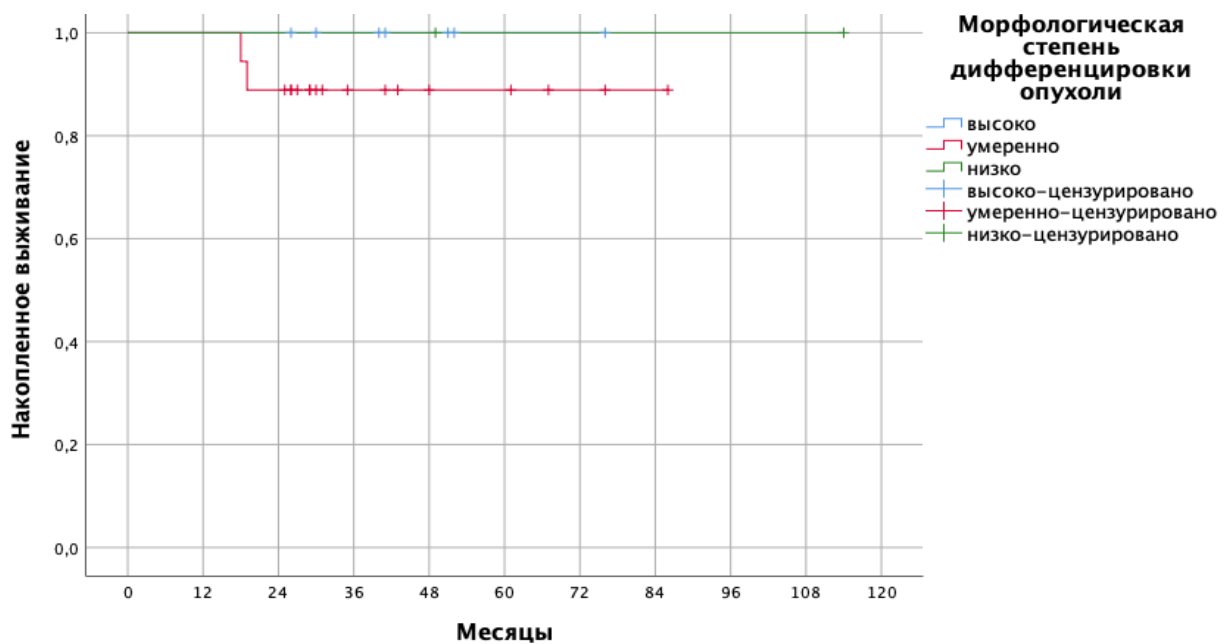


Рисунок 33 – ВБП в зависимости от морфологической степени дифференцировки опухоли

Также распределение пациентов с прогрессированием основного заболевания, в зависимости от степени инвазии опухоли (символ T), при первичном стадировании, достоверно не отличались ($p=0,943$). У одного пациента опухоль распространялась в пределах мышечной оболочки стенки кишки (mrT2), у второго – поражала все стенки кишки, включая адвентициальный слой (mrT3) (Рисунок 34).

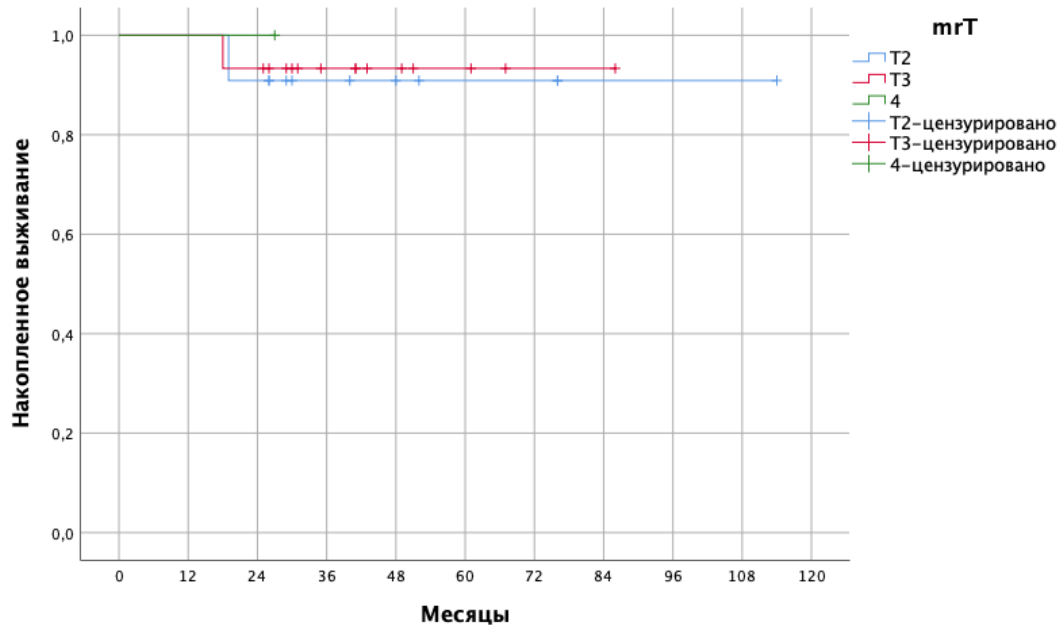


Рисунок 34 – ВВП в зависимости от степени местного распространения опухоли при первичном стадировании (символ T)

Не достигло статистической значимости ($p=0,936$) и разница в выживаемости без прогрессирования у пациентов, в зависимости от статуса поражения регионарных лимфатических узлов (символ N). Показатели выживаемости в динамике отображены на рисунке 35. У одного пациента на этапе первичного стадирования по данным МРТ органов малого таза не было обнаружено поражение лимфоузлов (N0), у второго – отмечались опухолево пораженные лимфатические узлы (N+).

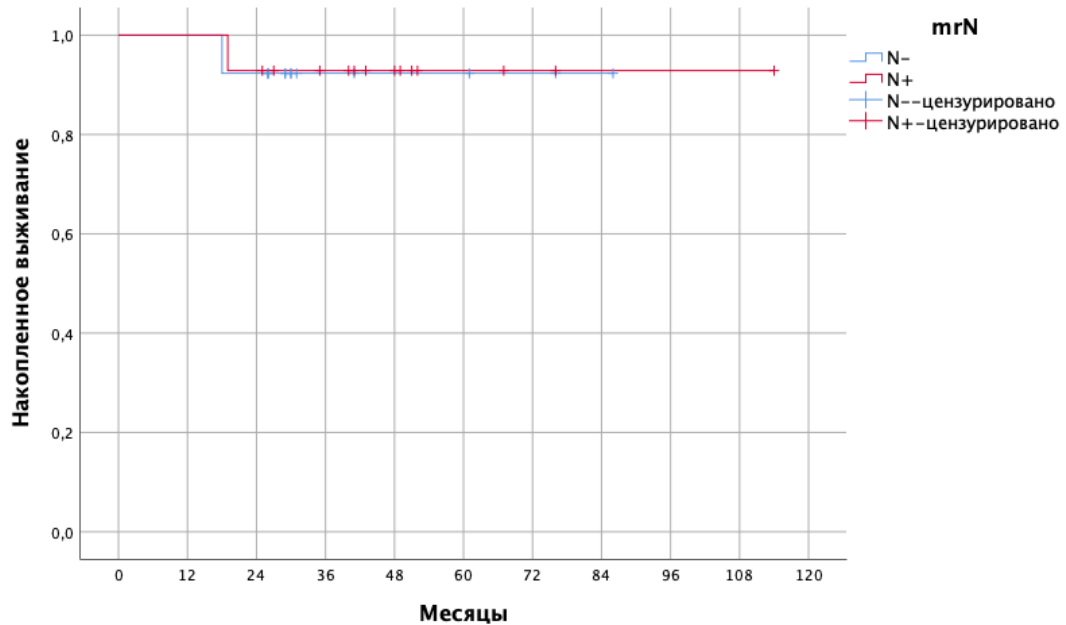


Рисунок 35 – ВВП в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

Также был произведен анализ выживаемости без прогрессирования заболевания, в зависимости от поражения циркулярного края резекции (CRM +/-), статистической значимости не отмечено ($p=0,495$). У обоих пациентов не было подтверждено поражения мезоректальной фасции при первичном стадировании, по данным МРТ малого таза (Рисунок 36).

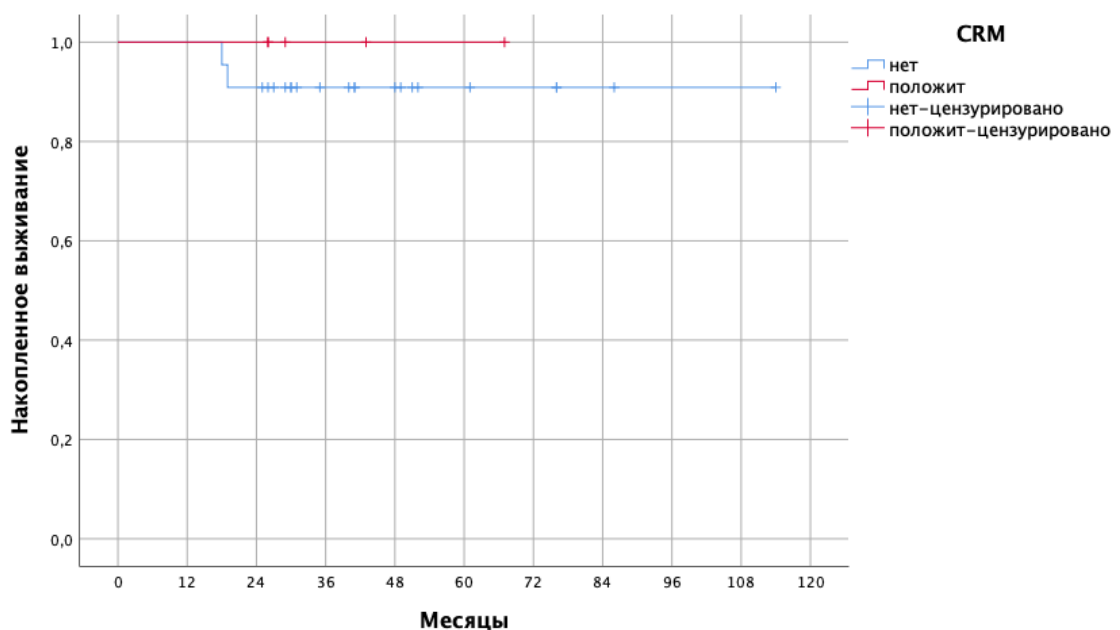


Рисунок 36 – ВВП в зависимости от поражения CRM

Не отмечено статистической значимости ($p=0,936$) в показателях выживаемости без прогрессирования заболевания в зависимости от наличия или отсутствия экстрамуральной венозной инвазии (EMVI +/-). У одного пациента по данным МРТ малого таза было выявлено поражение сосудов мелкого калибра (EMVI+), у второго – нет (EMVI-) (Рисунок 37).

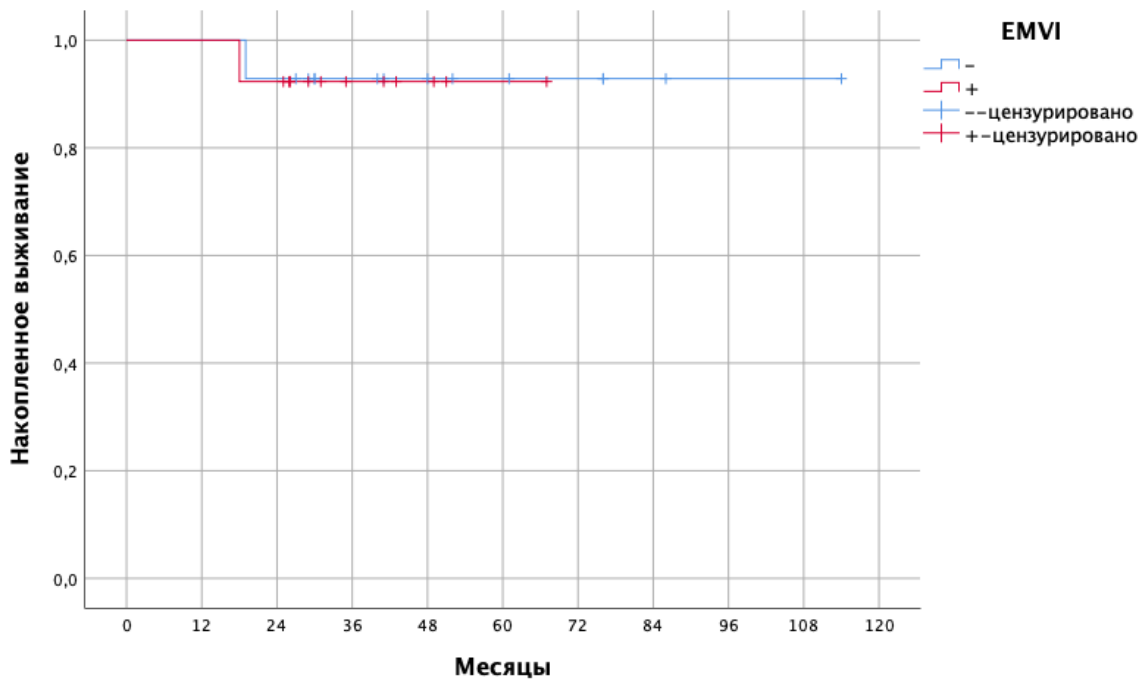


Рисунок 37 – ВВП в зависимости от экстрамуральной венозной инвазии

Выживаемость без прогрессирования заболевания, в зависимости от режимов консолидирующей химиотерапии (ХТ), достоверно не отличалась ($p=0,134$). На рисунке 38 отображена динамика показателей месяцев без прогрессирования, в зависимости от проведенного лекарственного противоопухолевого лечения. Оба пациента с выявленным повторным ростом опухоли получали консолидирующую полихимиотерапию (ПХТ) по схеме CapOx.

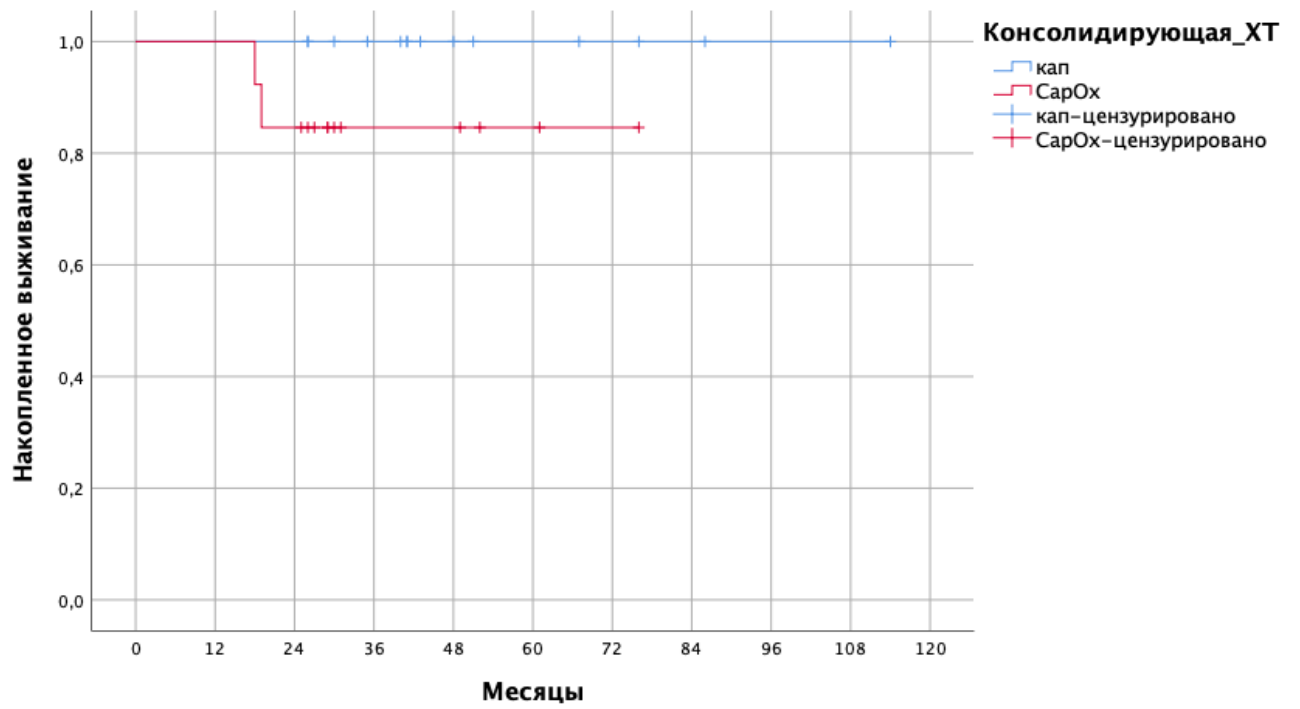


Рисунок 38 – ВБП в зависимости от режима консолидирующей ХТ

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С КЛИНИЧЕСКИМ ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На основании ретроспективного анализа собственных данных и данных мировой литературы разработан алгоритм лечения пациентов с клиническим полным ответом после комбинированного химио- и химиолучевого лечения.

Всем пациентам при регистрации клинического полного ответа, после проведенного комбинированного лечения лечащим врачом, необходимо разъяснить экспериментальный характер данной стратегии «Наблюдай и жди», предложить стандартный метод лечения в необходимом, в зависимости от локализации опухоли, объеме хирургического лечения. Также пациенту необходимо объяснить преимущества и недостатки двух видов лечения.

Преимуществом предложенной тактики является отсутствие необходимости выполнения потенциально калечащего хирургического лечения, недостатком является экспериментальный характер данного метода «не лечения», потенциальный повторный рост опухоли и возможное системное прогрессирование.

Преимуществом стандартного метода лечения (оперативное вмешательство в объеме тотальной мезоректумэктомии с сохранением (низкая передняя резекция прямой кишки, трансанальная тотальная мезоректумэктомия), с парциальным сохранением (брюшно-анальная резекция прямой кишки) или без сохранения сфинктерного аппарата (брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки)) является то, что данный метод лечения является стандартом по всем международным рекомендациям с изученными и прогнозируемыми отдаленными результатами лечения и отсутствием риска повторного роста опухоли в прямой кишке. Недостатком является значительно худшее качество жизни пациентов, потенциальное нарушение работы сфинктерного аппарата, в ряде случаев почти с полной его дисфункцией, а значительному количеству пациентов единственным возможным радикальным методом лечения будет брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием пожизненной колостомы. Если при

разъяснении всех преимуществ и недостатков данного подхода пациент решит воздержаться от хирургического лечения в пользу выжидательной тактики, необходимо также объяснить пациенту необходимость регулярного комплексного обследования (каждые 3 месяца) с целью своевременного выполнения предложенного изначально хирургического лечения, в случае прогрессирования заболевания.

Все больные раком прямой кишки с клиническим полным ответом должны подписать отказ от хирургического лечения, с целью защиты от потенциальных судебных исков со стороны пациента и возможности беспрепятственного внедрения данной стратегии пациентам, которые, при приверженности ими протокола обследований, могут безопасно для своей жизни и здоровья отказаться от хирургического лечения.

Всем больным необходимо выполнение следующих видов обследований:

1. Высокопольная магнитно-резонансная томография органов малого таза, мощностью не менее 1.5 Тесла, без внутривенного контрастирования;
2. Видеэндоскопическое исследование с обязательной фиксацией визуальной эндоскопической картины ;
3. Выполнение пальцевого исследования опытного хирурга-колопроктолога.

В группу наблюдения необходимо включать исключительно пациентов, которые соответствуют предложенным в нашем исследовании и практикуемым в нашем центре критериям включения и исключения больных. Необходимо строго следовать критериям эндоскопической картины полной резорбции опухоли, оценка регресса опухоли по данным МРТ органов малого таза и отсутствие признаков наличия остаточной опухолевой ткани в прямой кишке. Только при наличии всех трех признаков клинического полного ответа пациента можно включать в группу наблюдения, с целью предотвращения контаминации данных общей и выживаемости без прогрессирования заболевания, включением пациентов, которые изначально входили в группу высокого риска повторного роста опухоли, ввиду отсутствия у них полной регрессии опухоли. Наблюдение за группой больных с эндоскопической картиной небольшой остаточной опухоли

или язвы более одного сантиметра, а также больных с зарегистрированной 3 степенью регрессии опухоли по Mandard, на основании данных высокопольной МРТ, должно проводиться отдельно от основной группы больных с клиническим полным ответом. Наблюдение за ними возможно выполнять чаще - каждые 1,5 месяца, с целью оценки динамики клинико-рентгенологической картины и возможностью своевременного выполнения радикального хирургического лечения с презервацией сфинктерного аппарата.

4.1. Тактика обследования в течение 1-3 лет после регистрации кПО

1. Каждые 3 месяца выполняются МРТ органов малого таза в нативном режиме, видеоколоноскопия, пальцевое исследование.
2. Каждые 6 месяцев выполняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием.

4.2. Тактика обследования в течение 4-5 лет после регистрации кПО

1. Каждые 6 месяцев выполняются МРТ органов малого таза в нативном режиме, видеоколоноскопия, пальцевое исследование.
2. Каждые 12 месяцев выполняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием.

4.3. Тактика обследования после 5 лет от регистрации кПО

Каждые 12 месяцев выполняются МРТ органов малого таза в нативном режиме, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, видеоколоноскопия, пальцевое исследование

Наблюдение за пациентами должно проводиться в течение не менее 5 лет после регистрации у них полной регрессии опухоли. В каждом центре должна централизованно и своевременно заполняться база данных пациентов для дальнейшего анализа полученных результатов лечения.

В случае регистрации по данным МРТ органов малого таза, эндоскопического и пальцевого исследования данных за повторный рост опухоли, необходимо выполнение радикального хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы изучали возможность использования выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением в лечении пациентов с локализованным и местнораспространенным раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. Больные с клиническим полным ответом после неoadъювантного лечения являются пациентами с благоприятным прогнозом, ввиду чего сравнение отдаленных показателей этой группы пациентов, как правило, производится с пациентами с патоморфологическим полным ответом. Статистически значимой разницы между показателями 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у этих групп пациентов не обнаружено ($p=0,473$), при абсолютно идентичных показателях общей выживаемости, равняющихся 100%. Отмечена статистически значимая разница в режимах неoadъювантной химиотерапии в группах ($p=0,001$), но при этом не отмечено разницы в количестве курсов химиотерапевтического лечения ($p=0,394$). Разница обусловлена тем, что части пациентов в исследуемой группе изначально не предполагалось проведение консолидирующей химиотерапии ввиду актуальных на момент начала лечения клинических рекомендаций, а была назначена уже после регистрации клинического полного ответа с целью профилактики системного прогрессирования, а другая часть больных проходила лечение в клиниках по месту жительства и была отправлена на консультацию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и только при отсутствии признаков остаточной опухоли по данным комплексного обследования. После подтверждения клинического полного ответа по данным эндоскопического исследования, магнитно-резонансной томографии и пальцевого исследования пациенты включались в протокол активного динамического наблюдения, и им назначалось 2 цикла лекарственной терапии капецитабином в монорежиме также с целью профилактики системного прогрессирования основного заболевания. Статистически значимая разница в степени регрессии опухоли после неoadъювантного лечения по данным МРТ органов малого таза (mrTRG) ($p=0,001$) свидетельствует о фундаментальной важности в принятии

решения о выборе дальнейшей тактики лечения и необходимости дальнейшего изучения и совершенствования данного метода исследования с целью более прицельного обнаружения клинического полного ответа после неoadьювантного лечения.

Это исследование является одним из первых, проведенных в Российской Федерации, анализов непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с клиническим полным ответом после неoadьювантного лечения и позволяет ответить на многие вопросы о возможности и безопасности использования данного подхода в лечении данной категории больных. Ведь, несмотря на длительную историю внедрения данного подхода в мировой практике онкологов всего мира, насчитывающую более 15 лет и использующуюся во многих мультидисциплинарных центрах во всем мире, ранее в РФ не сообщалось о результатах лечения данной группы больных, несмотря на возможность предотвратить выполнение операции, которая даже при наилучшем исходе приведет к значительному ухудшению качества жизни [34]. Объясняется это тем, что невозможно спрогнозировать возникновение клинического полного ответа, а значит невозможно выполнение рандомизированных исследований, в результате чего для всего мирового сообщества остается только метод ретроспективного анализа данных, который предоставляют меньше доказательств причинного вывода, чем рандомизированное контролируемое исследование. В результате пациенты попадают под радар специалистов, осведомленных о стратегии «watch and wait» случайно, а ведь возможность ее внедрения возможна только в крупных мультидисциплинарных центрах, уровня НМИЦ онкологии, ввиду необходимости составления тщательно спланированного протокола обследований на год вперед для каждого больного, учета и контроля за соблюдением периодичности обследований и возможности быстрого реагирования и выполнения хирургического лечения при первых признаках продолженного роста опухоли прямой кишки.

Результаты, полученные нами в ходе данного исследования, показали, что использование данной стратегии является безопасной не только для больных

ранними формами рака прямой кишки дистальных локализаций, кому химиолучевая терапия назначается с целью достижения клинического полного ответа («intentional watch and wait»), но категория пациентов, которым по стандартам лечения показано проведение химиолучевой терапии ввиду низкого расположения и местной распространенности опухолевого процесса в прямой кишке.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическое исследование и МРТ играют решающую роль в оценке эффекта от неоадьювантного лечения. На основе собственных данных определены три эндоскопические картины клинического полного ответа: в виде плоского рубца, плоской язвы до 1 см и отека слизистой оболочки. По данным магнитно-резонансной томографии выделено четыре варианта МР-картины полного регресса опухоли: полное замещение стенки фиброзной тканью, фиброз стенки кишки с неровными краями, стенка прямой кишки без признаков остаточной опухоли и фиброзных изменений, тонкий слой фиброзной ткани в пределах стенки прямой кишки.
2. Выжидательная тактика лечения позволяет добиться достоверно лучшего качества жизни у больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом, в сравнении с пациентами, кому было выполнено радикальное хирургическое лечение и зарегистрирован патоморфологический полный ответ ($p = <0,001$).
3. У двух пациентов (7,4%), у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания, был отмечен повторный рост опухоли в пределах мышечного слоя в первые 2 года наблюдения.
4. Трехлетние показатели выживаемости общей и без прогрессирования заболевания у больных раком прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом достоверно не отличались и составляли 92,6% и 96,8% соответственно ($p=0,473$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР	—	брюшно-анальная резекция прямой кишки
БПЭ	—	брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
ВБП	—	выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	—	всемирная организация здравоохранения
Гр	—	грей
кПО	—	клинический полный ответ
ЛТ	—	лучевая терапия
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НАХТ	—	неoadьювантная химиотерапия
ОВ	—	общая выживаемость
пПО	—	патоморфологический полный ответ
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография
РКТ	—	рентгеновская компьютерная томография
РОД	—	разовая очаговая доза
РПК	—	резекция прямой кишки
РЭА	—	раковый эмбриональный антиген
СОД	—	суммарная очаговая доза
ТМЭ	—	тотальная мезоректумэктомия
ТРУЗИ	—	трансректальное ультразвуковое исследование
ТЭМ	—	трансанальная эндоскопическая микрохирургия
ТЭО	—	трансанальная эндоскопическая операция
ХЛТ	—	химиолучевая терапия
ХТ	—	химиотерапия
CRM	—	циркулярный край резекции
СарОх	—	капецитабин и оксалиплатин
EMVI	—	экстрамуральная венозная инвазия
MRF	—	мезоректальная фасция
5-ФУ	—	5 фторурацил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, А.Ю. Патоморфоз рака прямой кишки при неoadъювантной химиолучевой терапии / А.Ю. Абросимов, Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, Л.М. Кондрашова, Е.Ф. Лушников, А.А. Невольских // Архив патологии. – 2013. – Т. 75. - № 6. – С. 27-31.
2. Ананьев, В.С. Клинические рекомендации Рак прямой кишки / В.С. Ананьев, Е.В. Артамонова, С.И. Ачкасов, Ю.А. Барсуков, С.С. Гордеев, А.М. Карачун, М.Р. Личиницер, А.О. Расулов, И.В. Сагайдак, Д.В. Сидоров, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, Ю.А. Шельгин // – 2018. – URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pryamoy_kishki_pr2018.pdf.
3. Балясникова, С.С. Возможности стандартных режимов магнитно-резонансной томографии совместно с диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографией в оценке местной распространенности рака прямой кишки / С.С. Балясникова, Е.Л. Дронова, А.Б. Лукьянченко, Б.И. Долгушин, Ю.А. Барсуков, В.Ф. Царюк, А.В. Польшовский, Д.В. Кузьмичев // Тазовая хирургия и онкология. – 2013. - № 1. – С. 17-29.
4. Балясникова, С.С. Роль магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки / С.С. Балясникова, Ю.Э. Сураева, Б.И. Долгушин, Ю.А. Барсуков, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Д.В. Кузьмичев // Колопроктология. – 2014. – № S1. – С. 4-13.
5. Башанкаев, Б.Н. МРТ и рак прямой кишки: современный подход (комментарий к статье F. Taylor и соавт. Методология МР-томографии в определении стадии рака прямой кишки) / Б.Н. Башанкаев, С.П. Морозов, П.В. Царьков, М.Н. Чеканов, В.А. Сандриков // Медицинская визуализация. – 2009. – № 2. – С. 114-116.
6. Волкова, С.Н. Рак нижеампулярного отдела прямой кишки: роль лучевых методов исследования в оценке распространенности и стадировании / С.Н. Волкова, Г.А. Сташук, М.В. Вишнякова, Г.В. Черменский, М.А. Лунин, Е.К. Наумов // Хирург. – 2018. – № 3-4. – С. 3-17.

7. Ерыгин, Д.В. Неoadьювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки / Д.В. Ерыгин, Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Л.Н. Титова, С.Г. Смирнова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4. - № 1. – С. 13-20.

8. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России – М. - 2021. – .

9. Кит, О.И. Полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение: тактика / О.И Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, М.А. Гусарева, Д.А. Харагезов, А.Г. Милакин, С.А. Ильченко // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. - № 6. – С. 838-842.

10. Кузьмичев, Д.В. Современные возможности применения неoadьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, С.И. Ткачев, А.А. Анискин // Тазовая хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8. – № 3.

11. Российское общество специалистов по колоректальному раку Russian Watch & Wait Database [Электронный ресурс]// Book Russian Watch & Wait Database / Editor. - 2019. – Режим доступа: <https://db.oncoproct.ru/>

12. Способ лечения местнораспространенного рака прямой кишки : пат. 2578855 Рос Федерация : А61N 5/10, А61К 31/282, А61К 31/7068, А61Р 35/00: заявл. 26.03.2015; опубликовано 27.03.2016 / А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичёв, С.С. Гордеев, С.И. Ткачев, М.Ю. Федянин, В.В. Глебовская, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, В.М. Кулушев, Р.И. Тамразов / Патентообладатель – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина" (ФГБНУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина"). - 2016.

13. Торопов, В. Ю. Возможности эндоректальной ультразвуковой томографии в диагностике и оценке степени местного распространения рака прямой кишки; Государственное учреждение" Российский онкологический

научный центр РАМН" : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Торопов Виктор Юрьевич. - М., 2004. - 24.

14. Усова, А.В. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки / А.В. Усова, И.Г. Фролова, С.Г. Афанасьев, А.С. Тарасова // Сибирский онкологический журнал. – 2012. - № 5. – С. 74-79.

15. 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.

16. Akiyoshi, T. Predicting the response to preoperative radiation or chemoradiation by a microarray analysis of the gene expression profiles in rectal cancer / T. Akiyoshi, T. Kobunai, T. Watanabe // Surg Today. – 2012. – Vol. 42. – № 8. – P. 713-9.

17. Appelt, A. L. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study / A. L. Appelt, J. Ploen, H. Harling, F. S. Jensen, L. H. Jensen, J.C. Jorgensen, J. Lindebjerg, S.R. Rafaelsen, A. Jakobsen // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – № 8. – P. 919-27.

18. Bahadoer, R.R. investigators R. c. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial / R.R. Bahadoer, E.A. Dijkstra, B. van Etten, C.A.M. Marijnen, H. Putter, E. M. Kranenbarg, A.G.H. Roodvoets, I.D. Nagtegaal, R.G.H. Beets-Tan, L.K. Blomqvist, T. Fokstuen, A.J. Ten Tije, J. Capdevila, M.P. Hendriks, I. Edhemovic, A. Cervantes, P.J. Nilsson, B. Glimelius, C.J.H. van de Velde, G.A.P. Hospers // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22. - № 1. – P. 29-42.

19. Beets, G. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD) / G. Beets, N. Figueiredo, A. Habr-Gama, C.J.N. van de Velde // European Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 41. – № 12. – P. 1562-1564.

20. Bujko, K. Polish Colorectal Study G. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study / K. Bujko, L. Wyrwicz, A. Rutkowski, M. Malinowska, L. Pietrzak, J. Krynski, W. Michalski, J. Oledzki, J. Kusnierz, L. Zajac, M. Bednarczyk, M. Szczepkowski, W. Tarnowski, E. Kosakowska, J. Zwolinski, M. Winiarek, K. Wisniowska, M. Partycki, K. Beczkowska, W. Polkowski, R. Stylinski, R. Wierzbicki, P. Bury, M. Jankiewicz, K. Paprota, M. Lewicka, B. Cisel, M. Skorzevska, J. Mielko, M. Bebenek, A. Maciejczyk, B. Kapturkiewicz, A. Dybko, L. Hajac, A. Wojnar, T. Lesniak, J. Zygulska, D. Jantner, E. Chudyba, W. Zegarski, M. Las-Jankowska, M. Jankowski, L. Kolodziejcki, A. Radkowski, U. Zelazowska-Omiotek, B. Czeremyszynska, L. Kepka, J. Kolb-Sielecki, Z. Toczko, Z. Fedorowicz, A. Dziki, A. Danek, G. Nawrocki, R. Sopylo, W. Markiewicz, P. Kedzierawski, J. Wydmanski // *Ann Oncol.* – 2016. – Vol. 27. - № 5. – P. 834-42.

21. Cote, A. The accuracy of endorectal ultrasonography and high-resolution magnetic resonance imaging for restaging rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy / A. Cote, F.G. Florin, E. Mois, R. Elisei, R. Badea, C. Mare, N.A. Hajjar, C. Iancu, A. Lebovici // *Ann Ital Chir.* – 2018. – Vol. 89. – P. 168-176.

22. 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, D. Cunningham, J. Taberero, J. Capdevila, B. Glimelius, A. Cervantes, D. Tait, G. Brown, A. Wotherspoon, D. Gonzalez de Castro, Y. J. Chua, R. Wong, Y. Barbachano, J. Oates, I. Chau // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – № 14. – P. 1620-7.

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

24. Dossa, F. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic

review and meta-analysis / F. Dossa, T.R. Chesney, S.A. Acuna, N.N. Baxter // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 2, № 7. – P. 501-513.

25. Fazio, V. W. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers / V. W. Fazio, M. Zutshi, F. H. Remzi, Y. Parc, R. Ruppert, A. Furst, J. Celebrezze, S. Jr. Galanduik, G. Orangio, N. Hyman, L. Bokey, E. Toret, B. Kirchdorfer, D. Medich, M. Tietze, T. Hull, J. Hammel // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246. - № 3. – P. 481-8; discussion 488-90.

26. Fernandez, L. M. International Watch & Wait Database C. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study / L.M. Fernandez, G.P. Sao Juliao, N.L. Figueiredo, G.L. Beets, M.J.M. van der Valk, R.R. Bahadoer, D.E. Hilling, E. Meershoek-Klein Kranenbarg, A.G.H. Roodvoets, A.G. Renehan, C.J.H. van de Velde, A. Habr-Gama, R.O. Perez // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. - № 1. – P. 43-50.

27. Fernandez-Martos, C. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial / C. Fernandez-Martos, X. Garcia-Albeniz, C. Pericay, J. Maurel, J. Aparicio, C. Montagut, M.J. Safont, A. Salud, R. Vera, B. Massuti, P. Escudero, V. Alonso, C. Bosch, M. Martin, B.D. Minsky // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26. - № 8. – P. 1722-8.

28. Fokas, E. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial / E. Fokas, A. Schlenska-Lange, B. Polat, G. Klautke, G.G. Grabenbauer, R. Fietkau, T. Kuhnt, L. Staib, T. Brunner, A.-L. Grosu // *JAMA oncology.* – 2022. – Vol. 8. - № 1. – P. e215445-e215445.

29. Garcia-Aguilar, J. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation C. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced

rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial / J. Garcia-Aguilar, O.S. Chow, D.D. Smith, J.E. Marcet, P.A. Cataldo, M.G. Varma, A.S. Kumar, S. Oommen, T. Coutsoftides, S.R. Hunt, M.J. Stamos, C.A. Ternent, D.O. Herzig, A. Fichera, B. N. Polite, D.W. Dietz, S. Patil, K. Avila // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. - № 8. – P. 957-66.

30. Garcia-Aguilar, J. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy / J. Garcia-Aguilar, S. Patil, M.J. Gollub, J.K. Kim, J.B. Yuval, H.M. Thompson, F.S. Verheij, D.M. Omer, M. Lee, R.F. Dunne // *Journal of Clinical Oncology.* – 2022. – Vol. 40. - № 23. – P. 2546-2556.

31. Gessler, B. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery / B. Gessler, O. Eriksson, E. Angenete // *Int J Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 32. - № 4. – P. 549-556.

32. Glynne-Jones, R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation / R. Glynne-Jones, R. Hughes // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99. - № 7. – P. 897-909.

33. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / . R.Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes, D. Arnold // *Annals of Oncology.* – 2017. – Vol. 28. – P. iv22-iv40.

34. Guren, M.G. Norwegian Rectal Cancer G. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer / M.G. Guren, M.T. Eriksen, J.N. Wiig, E. Carlsen, A. Nesbakken, H.K. Sigurdsson, A. Wibe, K.M. Tveit, // *Eur J Surg Oncol.* – 2005. – Vol. 31. - № 7. – P. 735-42.

35. Habr-Gama, A. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results / A. Habr-Gama, R.O. Perez, W. Nadalin, J. Sabbaga, U. Ribeiro Jr., A.H. Silva e Sousa Jr., F.G. Campos, D.R. Kiss, J. Gama-Rodrigues // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240. - № 4. – P. 711-7; discussion 717-8.

36. Habr-Gama, A. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? / A. Habr-Gama, R.O. Perez, I. Proscurshim, R.M. Nunes Dos Santos, D. Kiss, J. Gama-

Rodrigues, I. Cecconello // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 71. - № 4. – P. 1181-8.

37. Habr-Gama, A. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period / A. Habr-Gama, R.O. Perez, J. Sabbaga, W. Nadalin, G.P. Sao Juliao, J. Gama-Rodrigues // *Dis Colon Rectum.* – 2009. – Vol. 52. - № 12. – P. 1927-34.

38. Habr-Gama, A. Consolidation chemotherapy during neoadjuvant chemoradiation (CRT) for distal rectal cancer leads to sustained decrease in tumor metabolism when compared to standard CRT regimen / A. Habr-Gama, R.O. Perez, G.P. Sao Juliao, I. Proscurschim, L.M. Fernandez, M.N. Figueiredo, J. Gama-Rodrigues, C.A. Buchpiguel // *Radiat Oncol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 24.

39. Habr-Gama, A. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? / A. Habr-Gama, J. Sabbaga, J. Gama-Rodrigues, G.P. Sao Juliao, I. Proscurschim, P. Bailao Aguilar, W. Nadalin, R.O. Perez // *Dis Colon Rectum.* – 2013. – Vol. 56. - № 10. – P. 1109-17.

40. Hartley, A. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials / A. Hartley, K.F. Ho, C. McConkey, J.I. Geh // *Br J Radiol.* – 2005. – Vol. 78. - № 934. – P. 934-8.

41. Jorge J.M.N. Etiology and management of fecal incontinence / J.M.N. Jorge, S.D. Wexner // *Diseases of the colon & rectum.* – 1993. – T. 36, № 1. – C. 77-97.

42. Kalady, M. F. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer / M.F. Kalady, L.F. de Campos-Lobato, L. Stocchi, D.P. Geisler, D. Dietz, I.C. Lavery, V.W. Fazio // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250. - № 4. – P. 582-9.

43. Khorana, A.A. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / A.A. Khorana, N.M. Kuderer, E. Culakova, G.H. Lyman, C.W. Francis // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* – 2008. – Vol. 111. - № 10. – P. 4902-4907.

44. Kim, S.H. Accuracy of MRI for predicting the circumferential resection margin, mesorectal fascia invasion, and tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer / S.H. Kim, J.M. Lee, H.S. Park, H.W. Eun, J.K. Han, B.I. Choi // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2009. – Vol. 29. - № 5. – P. 1093-1101.

45. Koedam T.W.A. group C. C. I. s. Oncological Outcomes After Anastomotic Leakage After Surgery for Colon or Rectal Cancer: Increased Risk of Local Recurrence / T.W.A. Koedam, B.T. Bootsma, C.L. Deijen, T. van de Brug, G. Kazemier, M.A. Cuesta, A. Furst, A.M. Lacy, E. Haglind, J.B. Tuynman, F. Daams, H.J. Bonjer // *Ann Surg*. – 2022. – Vol. 275. - № 2. – P. e420-e427.

46. Landmann, R. G. Surgical management of locally advanced and locally recurrent colon cancer / R.G. Landmann, M.R. Weiser // *Clin Colon Rectal Surg*. – 2005. – Vol. 18. -№ 3. – P. 182-9.

47. Li, J. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study / J. Li, H. Liu, J. Yin, S. Liu, J. Hu, F. Du, J. Yuan, B. Lv, J. Fan, S. Leng, X. Zhang // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6. - № 39. – P. 42354-42361.

48. Lim, L. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patient refusal / L. Lim, M. Chao, J. Shapiro, J.L. Millar, D. Kipp, A. Rezo, A. Fong, I.T. Jones, S. McLaughlin, P. Gibbs // *Dis Colon Rectum*. – 2007. – Vol. 50. - № 12. – P. 2032-9.

49. Maas, M. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer / M. Maas, R.G. Beets-Tan, D.M. Lambregts, G. Lammering, P.J. Nelemans, S.M. Engelen, R.M. van Dam, R.L. Jansen, M. Sosef, J.W. Leijtens, K.W. Hulsewe, J. Buijsen, G.L. Beets // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29. - № 35. – P. 4633-40.

50. Maas, M. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient

data / M. Maas, P.J. Nelemans, V. Valentini, P. Das, C. Rodel, L.J. Kuo, F.A. Calvo, J. Garcia-Aguilar, R. Glynne-Jones, K. Haustermans, M. Mohiuddin, S. Pucciarelli, W.Small, Jr., J. Suarez, G. Theodoropoulos, S. Biondo, R.G. Beets-Tan, G.L. Beets // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. - № 9. – P. 835-44.

51. Martens, M. H. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer / M.H. Martens, M. Maas, L.A. Heijnen, D.M. Lambregts, J.W. Leijten, L.P. Stassen, S.O. Breukink, C. Hoff, J. Belgers E., J. Melenhorst, R. Jansen, J. Buijsen, T.G. Hoofwijk, R.G. Beets-Tan, G.L. Beets // *J Natl Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108. - № 12.

52. Moreno, C. C., Sullivan P. S., Mittal P. K. Rectal MRI for Cancer Staging and Surveillance / C.C. Moreno, P.S. Sullivan, P.K. Mittal // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2018. – Vol. 47. - № 3. – P. 537-552.

53. Myerson, R.J. Five fractions of radiation therapy followed by 4 cycles of FOLFOX chemotherapy as preoperative treatment for rectal cancer / R.J. Myerson, B. Tan, S. Hunt, J. Olsen, E. Birnbaum, J. Fleshman, F. Gao, L. Hall, I. Kodner, A.C. Lockhart, M. Mutch, M. Naughton, J. Picus, C. Rigden, B. Safar, S. Sorscher, R. Suresh, A. Wang-Gillam, P. Parikh // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol.. 88. - № 4. – P. 829-36.

54. Nogue, 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. Nogue, A. Salud, P. Vicente, A. Arrivi, J.M. Roca, F. Losa, J. Ponce, M.J. Safont, I. Guasch, I. Moreno, A. Ruiz, C. Pericay, A.S. Group // *Oncologist.* – 2011. – Vol. 16. - № 5. – P. 614-20.

55. Oken, M. M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, P.P. Carbone // *American journal of clinical oncology.* – 1982. – Vol. 5. - № 6. – C. 649-656.

56. Park, I. J. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer / I.J. Park, Y.N. You, A. Agarwal, J.M. Skibber, M.A.

Rodriguez-Bigas, C. Eng, B.W. Feig, P. Das, S. Krishnan, C.H. Crane, C.Y. Hu, G.J. Chang // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. - № 15. – P. 1770-6.

57. Paun, B. C. Postoperative complications following surgery for rectal cancer / . B.C. Paun, S. Cassie, A.R. MacLean, E. Dixon, W.D. Buie // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251. - № 5. – P. 807-18.

58. Perez, R. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? / R. Perez, A. Habr-Gama, G. Pereira, P. Lynn, P. Alves, I. Proscurshim, V. Rawet, J. Gama-Rodrigues // *Colorectal Disease.* – 2012. – Vol. 14. - № 6. – P. 714-720.

59. Plasencia, A. Diverting Ostomy: For Whom, When, What, Where, and Why / A. Plasencia, H. Bahna // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2019. – Vol. 32. - № 3. – P. 171-175.

60. Puli, S. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, M.L. Bechtold, J.B. Reddy, A. Choudhary, M.R. Antillon, W.R. Brugge // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16. - № 2. – P. 254-65.

61. R S. Simon's Two-Stage design. – 1989. – URL: <http://cancer.unc.edu/biostatistics/program/ivanova/SimonsTwoStageDesign.aspx>.

62. Rawla, P. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors / P. Rawla, T. Sunkara, A. Barsouk // *Prz Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 14. - № 2. – P. 89-103.

63. Reginelli, A. Endorectal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Rectal Cancer Staging: A Modern Multimodality Approach / A. Reginelli, A. Clemente, A. Sangiovanni, V. Nardone, F. Selvaggi, G. Sciaudone, F. Ciardiello, E. Martinelli, R. Grassi, S. Cappabianca // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. - № 4.

64. Renehan, A.G. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis / A.G. Renehan, L. Malcomson, R. Emsley, S. Gollins, A. Maw, A.S. Myint, P.S. Rooney, S. Susnerwala, A. Blower, M.P. Saunders, M.S. Wilson, N. Scott, S.T. O'Dwyer // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. - № 2. – P. 174-183.

65. Ridolfi, T.J. Low Anterior Resection Syndrome: Current Management and Future Directions / T.J. Ridolfi, N. Berger, K.A. Ludwig // Clin Colon Rectal Surg. – 2016. – Vol. 29. - № 3. – P. 239-45.

66. SERVICES U. S. D. O. H. A. H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. – 2017. – URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

67. Shin, J. S. Predictive markers of radiotherapy-induced rectal cancer regression / J.S. Shin, T.G. Tut, V. Ho, C.S. Lee // J Clin Pathol. – 2014. – Vol. 67. - № 10. – P. 859-64.

68. Sloothaak, D. A. Dutch Surgical Colorectal A. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer / D.A. Sloothaak, D.E. Geijssen, N.J. van Leersum, C.J. Punt, C.J. Buskens, W.A. Bemelman, P.J. Tanis // Br J Surg. – 2013. – Vol. 100. - № 7. – P. 933-9.

69. Smith, R.K. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision / R.K. Smith, R.D. Fry, N.N. Mahmoud, E.C. Paulson // Int J Colorectal Dis. – 2015. – Vol. 30. - № 6. – P. 769-74.

70. Takahara, T. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display / T. Takahara, Y. Imai, T. Yamashita, S. Yasuda, S. Nasu, M. van Cauteren //. Radiation Medicine. - 2004. - Vol. 22. - № 4. - P. 275–282

71. van der Valk, M. J. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study / M.J. van der Valk, D.E.Hilling, E. Bastiaannet, E.M.-K.Kranenbarg, G.L. Beets, N.L. Figueiredo, A. Habr-Gama, R.O. Perez, A.G. Renehan, C.J.H. van de Velde // The Lancet. – 2018. – Vol. 391. - № 10139. – P. 2537-2545.

72. Wiltink, L.M. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial / L.M. Wiltink, T.Y. Chen, R.A Nout. E.M. Kranenbarg, M. Fiocco, S.

Laurberg, C.J.H. van de Velde , C.A. Marijnen // Eur J Cancer. – 2014. – Vol. 50. - № 14. – P. 2390-8.

73. Wong, R.K. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma / R.K. Wong, V. Tandan, S. De Silva, A. Figueredo // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. - 10.1002/14651858.pub2 № 2. – P. CD002102.

74. 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, L. Cao, Z.W. Li, L. Zhao, H.F. Wu, D. Yue, J.L. Yang, Z.R. Zhou, S.X. Liu // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7. - № 29. – P. 45513-45524.

75. Zhang, X.M. 3D dynamic contrast-enhanced MRI of rectal carcinoma at 3T: correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor markers of tumor angiogenesis / X.M. Zhang, D. Yu, H.L. Zhang, Y. Dai, D. Bi, Z. Liu, M.R. Prince, C. Li // Journal of magnetic resonance imaging. – 2008. – Vol. 27. - № 6. – P. 1309-1316.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. АНКЕТА ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В
РОССИЙСКУЮ БАЗУ ДАННЫХ WATCH AND WAIT (RWWD)**

Название клиники, которая включила пациента в базу данных	_____								
Номер истории болезни	_____								
ФИО (три буквы инициалов)	_____								
Пол	<input type="checkbox"/> Мужчина		<input type="checkbox"/> Женщина						
Возраст до начала лечения	_____								
Номер телефона	_____								
Статус ECOG до лечения	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5				
Индекс Массы Тела	_____								
Причина включения в RWWD	<input type="checkbox"/> Клинический полный ответ		<input type="checkbox"/> Патоморфологический полный ответ						
Дата включения в RWWD	_____								
Дата постановки диагноза	_____								
Степень дифференцировки	<input type="checkbox"/> Низкодифференцированная <input type="checkbox"/> Умереннодифференцированная <input type="checkbox"/> Высоккодифференцированная								
mrTNM	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3a	<input type="checkbox"/> 3b	<input type="checkbox"/> 3c	<input type="checkbox"/> 3d	<input type="checkbox"/> 4a	<input type="checkbox"/> 4b	
CRM	<input type="checkbox"/> +		<input type="checkbox"/> -						
EMVI	<input type="checkbox"/> +		<input type="checkbox"/> -						
Расстояние от анального края [см]	_____								
Расстояние от зубчатой линии [мм]	_____								
Вертикальная протяженность [мм]	_____								
РЭА до начала лечения [нг/мл]	_____								
Режим индукционной ХТ (ИХТ)	_____								
Количество курсов ИХТ	_____								
ХЛТ/ЛТ	СОД _____		РОД _____						
Дата окончания ХЛТ/ЛТ	_____								
Режим консолидирующ. ХТ (КХТ)	_____								
Количество курсов КХТ	_____								
Рестадирувание после проведенного лечения									
Дата МРТ ОМТ	_____								
ymrTNM	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3a	<input type="checkbox"/> 3b	<input type="checkbox"/> 3c	<input type="checkbox"/> 3d	<input type="checkbox"/> 4a	<input type="checkbox"/> 4b
yCRM	<input type="checkbox"/> +		<input type="checkbox"/> -						
yEMVI	<input type="checkbox"/> +		<input type="checkbox"/> -						
mrTRG (по Mandard)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5				
Вертикальная протяженность после лечения [мм]	_____								

РЭА после лечения [нг/мл]	_____					
Максимальный уровень регистрируемой токсичности	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Проктит	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Кожные реакции	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Цистит	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Лейкоцитопения	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Тромбоцитопения	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Анемия	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Нейтропения	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Лихорадка	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Слабость	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Диарея	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Тошнота	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Рвота	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Повышение АСТ	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Повышение АЛТ	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Хирургическое лечение	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (название операции): _____					
Радикальность	<input type="checkbox"/> R0		<input type="checkbox"/> R1		<input type="checkbox"/> R2	
TRG(по Mandard) после планового гистологического исследования	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
П/о осложнения (по Clavien-Dindo)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3a	<input type="checkbox"/> 3b	<input type="checkbox"/> 4a <input type="checkbox"/> 4b <input type="checkbox"/> 5
Прогрессирование	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Повторный рост/рецидив <input type="checkbox"/> Отдаленные метастазы: _____					
Дата прогрессирования	_____					
Дата последнего наблюдения	_____					
Дата смерти	_____					