

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

На правах рукописи

ЛУКМОНОВ САИДРАХИМ НОДИРОВИЧ

**ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ
РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Мамедли Заман Заур оглы

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология рака прямой кишки	12
1.2 Анатомические особенности верхнеампулярного отдела прямой кишки	12
1.3 Показания для неoadьювантной и адьювантной терапии рака прямой кишки	14
1.4 Место лучевой терапии при лечении рака верхнеампулярного отдела прямой кишки	21
1.5 Осложнения лучевой терапии.....	24
1.6 Место НАХТ без лучевой терапии при лечении рака верхнеампулярного отдела прямой кишки.....	28
1.7 Хирургическое лечение рака верхнеампулярного отдела прямой кишки без предоперационного лечения	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Общая характеристика больных	40
2.2 Критерии включения и исключения.....	41
2.3 Диагностика до лечения	42
2.4 Конечные точки и дополнительные точки исследования.....	43
2.5 Дизайн исследования	44
2.6 Метод лучевой терапии	46
2.7 Метод неoadьювантной химиотерапии	47
2.8 Метод хирургического лечения.....	48
2.10 Послеоперационная терапия и наблюдение.....	55
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ.....	57
3.1 Характеристика пациентов в исследуемых группах	57

3.2	Характеристики токсичности НАХТ и ЛТ	59
3.3	Анализ хирургического лечения	63
3.4	Соблюдение режима послеоперационного лечения.....	65
3.5	Отдаленные результаты неoadъювантной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.....	67
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ.....		
4.1	Характеристика пациентов в исследуемых группах	73
4.2	Сравнительный анализ результатов хирургического лечения в группах ЛТ и операции.....	75
4.3	Отдаленные результаты хирургического лечения и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки	79
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ		
5.1	Характеристика пациентов в исследуемых группах	89
5.2	Анализ хирургического лечения	91
5.3	Отдаленные результаты хирургического лечения и НАХТ больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		113
ВЫВОДЫ		117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак прямой кишки является одной из ведущих проблем современной онкологии, его доля в структуре онкологических заболеваний в РФ за 2021 год среди мужчин и женщин составила 5,8 % и 4,6 %, соответственно, при этом занимая шестое место среди мужского и женского населения. В структуре смертности рак прямой кишки занимает шестое место среди мужского населения (5,6% от всех злокачественных новообразований) и шестое среди женского (5,8% от всех злокачественных новообразований). Заболеваемость имеет тенденцию к постоянному росту, за 10 лет данный показатель увеличился на 22,19%. Средний возраст умерших от рака прямой кишки в России составила 67,8 и 71,2 года среди мужчин и женщин соответственно. Смертность имеет незначительную тенденцию к снижению: за 10 лет на 6,99%, за один год на 0,65% [1]. Радикальное оперативное вмешательство является основным методом лечения рака прямой кишки. Ключевыми принципами хирургического лечения является обеспечение радикализма операции, т.е. удаление опухолевого очага и зоны регионарного метастазирования единым блоком [8].

Объем и характер оперативного вмешательства зависит, прежде всего, от уровня локализации опухоли в прямой кишке. По данным экспертно-консультативной комиссией Американского и Британского общества колоректальных онкохирургов от 1999 года была утверждена следующая градация отделов прямой кишки: от анальной складки до 5см -нижнеампулярный отдел, от 5,1см до 10 см – среднеампулярный, от 10,1 см до 15 см – верхнеампулярный отделы прямой кишки. Впоследствии именно эта классификация вошла в рекомендации ESMO [50]. Анализ крупных международных исследований показывает, что частота возникновения локорегионарных рецидивов, при условии соблюдения принципов тотальной мезоректумэктомии, соблюдения дистального и латерального краев резекции

составляет от 5 до 11% [127]. Лечение местно-распространенного рака прямой кишки основано на мультимодальном подходе, включающем лучевую терапию, химиотерапию с последующей тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) или частичной мезоректумэктомии (ПМЭ) [8, 50]. В настоящее время тактика лечения при раке ниже- и среднеампулярного отделов прямой стандартизирована и в большинстве случаев включает использование неoadъювантной лучевой или химиолучевой терапии, а лечение рака верхнеампулярного отдела прямой кишки остается дискуссионным. На сегодняшний день, очень мало исследований анализировали влияние неoadъювантной терапии в узкой подгруппе пациентов при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки. В большинстве ретроспективных исследований сравнивали отдаленные результаты лечения, в которых рак верхнеампулярного отдела прямой кишки объединяли либо с группой рака сигмовидной, либо других отделов прямой кишки. Это сравнение можно считать неуместным, в связи с чем вопрос о необходимости неoadъювантной терапии при опухолях данной локализации остается нерешенным.

При поражении верхнеампулярного отдела прямой кишки выбор метода лечения остается предметом дискуссий. Прежде всего, это связано с анатомическими особенностями локализации, восходящим путем кровоснабжения, отсутствием лимфогематогенной связи с органами малого таза [7], что дает возможность относить их к опухолям ободочной кишки и позволяет выполнять радикальные операции, соблюдая все принципы хирургической абластики. Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) является потенциальной альтернативой химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных раком прямой кишки (РПК) и позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования. В рекомендациях ESMO на выбор предлагается как хирургическое лечение, так и предоперационная лучевая терапия РОД 5 Гр, СОД 25 Гр [50]. Однако по данным одного из крупнейших рандомизированных исследований достоверных различий в частоте рецидивов в подгруппе больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки получено не было, даже в эпоху

широкого использования хирургических принципов мезоректумэктомии (8% – в группе с предоперационной лучевой терапией и 12% — в хирургической группе, $p=0,3$) [44].

Неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) является одним из приоритетных направлений в современной онкологии, о чем свидетельствует ее роль в комбинированном лечении больных злокачественными образованиями. Это касается и больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Задачи неoadьювантной терапии – увеличение доли R0 резекций, как можно более раннее воздействие на микрометастазы с целью уменьшения частоты быстрого прогрессирования, отбор пациентов, опухоль которых чувствительна к химиотерапии, для планирования корректной адьювантной химиотерапии (АХТ).

Современные методы лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки с применением неадьювантной химиотерапии привлекают, в первую очередь, более низкой вероятностью развития поздних и стойких осложнений.

Наиболее эффективная и безопасная схема химиотерапии при раке прямой кишки – комбинация оксалиплатина и капецитабина, которая может вступить в роли альтернативы лучевой терапии. Эффективность и безопасность данных схем лечения планируется оценить в представленной работе.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является разработать оптимальную стратегию лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ частоты осложнений предоперационной химиотерапии и лучевой терапии у больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

2. Провести сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений у пациентов, получавших различные методы неoadьювантной терапии по поводу резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки.

3. Провести сравнительный анализ показателей лечебного патоморфоза после предоперационной лучевой терапии и предоперационной химиотерапии у больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

4. Провести одно- и многофакторный анализ отдаленных результатов лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки с учетом различных стратегий предоперационного лечения.

5. Разработать показания для хирургического и комбинированного лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Научная новизна

На основе ретроспективного исследования будет проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения, включая лучевую терапию, неoadьювантную химиотерапию больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Проведенный анализ эффективности и переносимости передоперационной химиотерапии, а также непосредственных и отдаленных результатов хирургического этапа после неoadьювантной терапии позволит разработать рекомендации по применению комбинированного подхода в лечении больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и составить алгоритм неoadьювантного лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки с учетом различных клинических характеристик.

Теоретическая и практическая значимость работы

Итоги работы будут изложены в виде научных публикаций и докладов. Результаты применения комбинированного подхода у больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки могут быть применены в практическом здравоохранении. Настоящая работа, позволяя оценить медицинскую и социальную эффективность комбинированного лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, а рекомендации, разработанные на основе результатов диссертации, помогут реализовать экономическую целесообразность.

Методология и методы исследования

Исходя из гипотезы для демонстрации преимущества назначения предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки (повышение 3-летней БРВ с 75% до 90%) с мощностью исследования 80% и достоверностью 5% потребуется включить в каждую исследуемую группу по 97 пациентов. Будет проведено попарное сравнение групп НАХТ и ЛТ с группой хирургического лечения.

Для демонстрации равноэффективности НАХТ и ЛТ при планируемых показателях 3-летней БРВ 75% и 80%, с допустимой ошибкой 10%, при мощности исследования 80% и достоверности 5% потребуется включить по 96 пациента в каждую группу.

Для проведения ретроспективного когортного исследования мы использовали архивы из следующих центров с целью получения достоверных данных: 1) Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2) ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих»; 3) ГБУЗ Ставропольский край «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; 4) ГБУЗ

Онкологический центр Калининградской области в период с 2007 по 2020 гг. В зависимости от метода лечения пациенты распределены на 3 группы: – группа хирургического лечения; – группа неoadьювантной химиотерапии, в которой на предоперационном этапе проводили 4 курса полихимиотерапии по схеме XELOX с последующим оперативным вмешательством; – группа предоперационной лучевой терапии, в которой проводилось предоперационная лучевая терапия (25 Гр во фракциях 5 Гр), а потом – хирургическое вмешательство в течение 4-8 недель. Первичной конечной точкой нашего исследования явилось изучение 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). Вторичные конечные точки включали изучение частоту интра- и послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность, 3-летнюю общую выживаемость, частоту достижения лечебного патоморфоза (по шкале Dworak). Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS v.25.

Положения, выносимые на защиту

1. Неoadьювантная химиотерапия без рутинного применения короткого курса лучевой терапии 5x5 Гр. с отсроченным хирургическим лечением является безопасным методом лечения пациентов при резектабельном раке вернеампулярного отдела прямой кишки и помогает избежать осложнений лучевой терапии.

2. При выборе комбинированного метода лечения при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки предпочтение следует отдавать применению НАХТ, так как имеется схожие отдаленные результаты и частота прогрессирования с коротким курсов ЛТ 5x5 Гр, что помогает избежать поздних лучевых осложнений.

3. Хирургическое лечение при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки можно рассматривать как основное без дополнительных факторов риска.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции с участием отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 с дневным стационаром, отделения радиотерапии, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся «21» мая 2024 года.

Материалы доложены в «Конкурсе научных работ молодых ученых по онкологии» (Тюмень, 26–27 мая 2023 г.); на конгрессе: Многопрофильный клинический медицинский центр Медицинский город (устный доклад – Тюмень, Россия, май 2023 г.).

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования представлены в 2 печатных работах, которые опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 148 источников. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 38 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака прямой кишки

Рак прямой кишки занимает одну из лидирующих позиций среди онкологических заболеваний и его показатели с каждым годом растут. Согласно данным GLOBOCAN в 2020 г. зафиксировано 732210 случаев заболевания, а смертность составила 339022 [83]. Во всем мире отмечается рост заболеваемости раком прямой кишки, наиболее выраженный в экономически развитых странах. Рак прямой кишки является одной из ведущих проблем современной онкологии, его доля в структуре онкологических заболеваний в РФ в 2021 году среди мужчин и женщин составила 5,8 % и 4,6 %, соответственно, занимая шестое место по частоте встречаемости среди мужского и женского населения. Рак прямой кишки, ректосигмоидного отдела и ануса составляет (5,7%) в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в РФ. Рак прямой кишки занимает шестое место среди мужского и женского населения по причине смерти (5,6% и 5,8 % соответственно от всех злокачественных новообразований). Заболеваемость имеет тенденцию к постоянному росту. За 10 лет данный показатель увеличился на 22,19%. Средний возраст умерших от рака прямой кишки в России среди мужчин и женщин составили 67,8 и 71,2 лет, соответственно. Смертность имеет незначительную тенденцию к снижению: за 10 лет на 6,99% [1].

1.2 Анатомические особенности верхнеампулярного отдела прямой кишки

Вопросы, связанные с верхнеампулярным отделом прямой кишки, остаются предметом дискуссии среди онкологов. С точки зрения анатомии и особенностей лимфооттока верхнеампулярный отдел занимает промежуточное положение между тазовым отделом прямой кишки и сигмовидной кишкой. Он характеризуется наличием серозной оболочки, находится полностью в брюшной полости, а не в полости таза (особенно у женщин), кровоснабжение происходит из

бассейна нижней брыжеечной артерии [6, 126]. Деление прямой кишки на отделы варьируются в разных странах. В 2000 г. в Российской Федерации деление на отделы прямой кишки отличалось от западных сообществ. Отделы прямой кишки были разделены на нижеампулярный (3-6см), среднеампулярный (6,1-9 см) и вышеампулярный отделы (9,1-12 см) [9]. Исследование прямой кишки проводилось с помощью ригидного ректоскопа, а начальной точкой являлся анальный край [10]. В японской классификации колоректального рака (JCCRC) прямая кишка разделена на отделы выше и ниже тазовой брюшины [135], в то же время Европейское общество клинических онкологов (ESMO) выделяет 3 отдела прямой кишки в зависимости от расположения от анального края при измерении с помощью ригидного ректоскопа: нижеампулярный (0-5 см), среднеампулярный (5,1-10см) и вышеампулярный (10,1-15 см) отделы. В 2000 годы в США в рекомендациях Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) вышеампулярный отдел прямой кишки определялся как расстояние свыше 12 см от анального края при измерении с помощью ригидного ректоскопа. Данная классификация базировалась на основании исследований, которые показали различную частоту возникновения локальных рецидивов при опухолевом поражении прямой кишки на расстоянии >12см от анального края (9,6%) по сравнению с опухолями средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки (30,1% и 30,7% соответственно) [100]. Stelzner F. и соавт. делят прямую кишку на дистальный и проксимальный отделы, при этом к проксимальному отделу относят вышеампулярный и ректосигмоидный отделы. Авторы перечислили 10 отличительных признаков: эмбриогенез, архитектура мышечной стенки, иннервация, отток лимфы и крови и т.д. [121].

В настоящее время в мире используются 3 наиболее распространенные классификации отделов прямой кишки: ESMO, NCCN и JCCRC. В нашем исследовании мы придерживались классификации, принятой Европейским обществом клинических онкологов (ESMO), в которой вышеампулярный отдел локализуется на уровне 10,1-15 см от анокутанной линии при измерении с помощью ригидного ректоскопа.

1.3 Показания для неoadьювантной и адьювантной терапии рака прямой кишки

Согласно клиническим рекомендациям по лечению рака прямой кишки РФ и международным руководствам существуют следующие критерии для проведения неoadьювантной и адьювантной терапии: локализация опухоли, глубина инвазии опухоли, наличие метастатически пораженных регионарных лимфоузлов, наличие опухолевых депозитов, вовлечение мезоректальной фасции, наличие лимфоваскулярной инвазии, гистологическая грация инвазивного фронта опухоли (tumor budding), опухолевый маркер РЭА, наличие микросателлитной нестабильности [3, 17, 49].

Локализация опухоли: По данным мировой литературы одним из показаний для проведения неoadьювантной и адьювантной терапии при раке прямой кишки играет роль высота расположения опухоли от анального края. В крупном шведском рандомизированном исследовании, в котором приняло участие 4153 пациентов, отмечалась зависимость частоты локальных рецидивов от локализации опухоли. Так, при локализации опухоли на 0-5 см от анального края частота местных рецидивов после хирургического лечения составила 10% против 6% случаев при локализации опухоли на 11-15 см от анокутанной линии. В этом исследовании авторами было рекомендовано назначение предоперационной лучевой терапии при верхнеампулярной локализации опухоли наряду с средне- и нижеампулярным отделами прямой кишки [63]. В ретроспективном исследовании 499 пациентов Rosenberg и соавторов отмечалась выраженная тенденция к улучшению показателей 5-летней выживаемости пациентов с локализацией опухоли в сигмовидной кишке по сравнению с верхне- и среднеампулярным отделами прямой кишки и составила 83,6%, 74,3%, 73,4% соответственно ($p=0,063$). При проведении многофакторного анализа локализация опухоли являлась независимым прогностическим фактором, который статистически значимо влиял на риск канцер-специфичной смертности в группе пациентов с верхне- и среднеампулярным отделом прямой кишки ($p = 0,007$)

[105]. Риск положительного латерального края резекции увеличивается при локализации опухоли в нижеампулярном отделе по сравнению с средне- и вышеампулярными отделами прямой кишки в связи с анатомическими особенностями, связанными с сужением слоя между париетальной и висцеральной фасциями в области пуборектальной мышцы [104]. В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании III фазы было исследовано 1861 пациент после брюшно-анальной резекции или передней резекции прямой кишки. Было выявлено, что у пациентов после брюшно-анальной резекции расстояние от края ануса достоверно влияло на показатели частоты локальных рецидивов и даже общую выживаемость: так, при принятом за единицу отношении рисков в случае расположения опухоли на расстоянии менее 2 см от края ануса, риск рецидива снижался до 0,49 (95% ДИ 0,23-1,03) при расположении опухоли на 2-4 см и до 0,44 (95% ДИ 0,17-1,17) при расположении опухоли выше четырех см ($p = 0,08$). Аналогично ОР общей выживаемости в сравнении с самыми низкими опухолями (менее 2 см от края ануса) снижался до 0,66 (95% ДИ 0,45-0,96) в случае расположения опухоли на 2-4 см и почти в два раза (0,55, 95% ДИ 0,34-0,88) при расположении опухоли выше 4 см от края ануса ($p=0,02$). При проведении многофакторного анализа при оценке риска возникновения локальных рецидивов и общей выживаемости отмечено влияние фактора расстояния опухоли от анального края, наряду с такими критериями как критерии T, N, возраст и наличие поражения циркулярной границы резекции (ЦГР) [35]. В мета-анализе, в котором сравнивались онкологические результаты лечения верхнеампулярного РПК с дистальными отделами прямой кишки было включено 3381 пациент, при этом клинические характеристики пациентов были сопоставимы по критерию T (T3/T4), наличию поражения регионарных лимфоузлов и ЦГР. Частота возникновения рецидивов и метастазов среди пациентов с верхнеампулярной локализацией опухоли была статистически ниже по сравнению с более дистальными отделами (ОР, 0,613; ДИ 95%, 0,511-0,734; $p=0,001$) [30]. В ретроспективном исследовании, проведенном в клинике города Кливленд, проведено сравнение 931 пациент после парциальной или тотальной

мезоректумэктомии по поводу рака сигмовидной кишки, верхнеампулярного или дистальных отделов прямой кишки. Частота возникновения рецидивов была статистически выше при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделах прямой кишки с частотой 8,5% по сравнению с опухолями сигмовидной и верхнеампулярного отдела прямой кишки – 2,1% случаев ($p=0,03$) [75]. В другом ретроспективном исследовании 1145 пациентов, в котором проведено сравнение онкологических результатов лечения рака сигмовидной кишки ($n=450$), ректосигмоидного отдела толстой кишки ($n=70$), верхнеампулярного отдела ($n=178$), среднеампулярного ($n=186$) и нижнеампулярного отдела прямой кишки ($n=261$) сообщают о достоверном снижении 5-летней безрецидивной и канцерспецифической выживаемости при поражении средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки по сравнению с проксимальными отделами толстой кишки ($p=0,006$; $p=0,003$). При проведении многофакторного анализа, в котором оценивался риск возникновения местных рецидивов, отмечено влияние вовлечения мезоректальной фасции при верхнеампулярном раке прямой кишки (OR, 14,23 (95% ДИ, 2,75–73,71); $p = 0,002$). Авторами рекомендовано проведение парциальной мезоректумэктомии без рутинного использования предоперационной химиолучевой терапии при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки [78].

Глубина инвазии – критерий T: также является одним из показаний для проведения предоперационного лечения при раке прямой кишки. В клинических рекомендациях cT2-4 при н/а РПК, cT3-T4 при с/а РПК и cT4b при в/а РПК, являются показаниями для проведения неoadьювантной терапии. M.Dulk и соавторы проводили изучение факторов риска и отдаленных результатов лечения 1861 пациента РПК, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию (БПЭ) и переднюю резекцию прямой кишки. При проведении многофакторного анализа глубина инвазии опухоли влияла на частоту возникновения локальных рецидивов ($p=0001$) [35]. Аналогичное исследование проведено Harrison и соавторами, где были проанализированы результаты лечения 348 пациентов после передней резекции прямой кишки. Авторы пришли к выводу, что глубина инвазии (T3-T4)

оказалась неблагоприятным фактором прогноза общей выживаемости (ОВ) [54]. В 2006 году S.Burton и соавт. проводили оценку прогностических факторов с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) при изучении опухолей дистального отдела сигмовидной кишки, ректосигмоидного отдела толстой кишки и в/а отдела прямой кишки. Оценивались пациенты с проведенной предоперационной лучевой и лекарственной терапией или без нее. При этом благоприятными прогностическими критериями были критерий T1-2, T3<5мм, N-, ЛВИ-, ЦГР-, а неблагоприятными – критерии T4, T3>5мм, ЛВИ+, ЦГР+). В результатах исследования отмечалось статистически значимое ухудшение 3-х летней ОВ в группе с благоприятным прогнозом без предоперационного лечения. Таким образом, одним из параметров для проведения предоперационной терапии является критерий T.

Поражение регионарных лимфоузлов: Наличие пораженных регионарных лимфоузлов является одним из негативных прогнозов в отношении локального рецидивирования после оперативного лечения на прямой кишке. В клинических рекомендациях по лечению рака прямой кишки предлагаются различные опции терапии при наличии данного фактора. При расположении опухоли в нижне- или среднеампулярном отделах прямой кишки с целью улучшения локального контроля рекомендовано проведение предоперационной лучевой и химиолучевой терапии. Влияние данного фактора на отдаленные онкологические результаты были продемонстрированы во многочисленных работах [35, 97, 98, 103, 141, 142]. T. Saclarides и соавт. сообщают, что частота прогрессирования заболевания у пациентов с 3 или более пораженными регионарными лимфоузлами значительно выше по сравнению с пациентами с отсутствием или наличием до 3 пораженных лимфоузлов [106]. В голландском исследовании DUTCH TME Trial подробно изучена 5-летняя частота локальных рецидивов среди 1473 пациентов, в котором 713 пациентов получали предоперационную лучевую терапию с последующей тотальной мезоректумэктомией и 704 пациентам проводилось оперативное вмешательство в объеме ТМЭ без предоперационной терапии. В группе комбинированного лечения частота 5-летнего возникновения рецидивов с N0 и

N+ составила 1,7% и 9,3 % соответственно, данные достоверно различались ($p=0,001$). В группе, где было проведено только хирургическое лечение частота локальных рецидивов с N+ составила 19,4%, а при N0 – 5,6%. В заключении этого исследования авторами был сделан вывод о том, что кроме вовлечения мезоректальной фасции в опухолевый процесс признаками агрессивности опухоли можно считать T4 и/или массивное поражение регионарных лимфоузлов (N2) [72]. Другим фактором прогноза, который учитывается при проведении неoadьювантного лечения, является наличие опухолевых депозитов, обозначаемых как N1c, который впервые обнаружил Gabriel и соавт. При этом до [46] 8 редакции классификации TNM данный критерий рассматривался как проявление лимфоваскулярной инвазии. Так, корейские ученые Y. Song и соавт. пытались дать ответ на вопрос, может ли опухолевый депозит считаться как метастатический лимфоузел при колоректальном раке. Ретроспективно исследовано 513 пациентов с поражением регионарных лимфоузлов (рак ободочной кишки $n=212$, рак прямой кишки $n=301$). Оценка проведена по 7 редакции классификации TNM. У 151 (29,4%) пациента выявлены опухолевые депозиты. При проведении многофакторного анализа N+ ($p=0,001$) и наличие опухолевых депозитов ($p=0,02$) достоверно оказали влияние на отдаленные результаты лечения [118].

Вовлечение мезоректальной фасции: В отечественных клинических рекомендациях, посвященных лечению рака прямой кишки, при вовлечении мезоректальной фасции в опухолевый процесс, рекомендуется проведение пролонгированного курса химиолучевой терапии [8]. F. Prampolini и соавт. в ретроспективном исследовании 87 пациентов РПК показали корреляцию между наличием лимфоваскулярной инвазии (EMVI+), вовлечением циркулярного края резекции и риском рецидивов, при этом показатели 3-летней БРВ при наличии таких факторов были ниже, по сравнению с отсутствием данных факторов, при CRM+ (ОР 2,49; 95%-й ДИ 0,89–6,89) и mr-EMVI+ (ОР 3,65; 95%-й ДИ 1,02–13,02) [102].

Лимфоваскулярная инвазия: Зависимость между обнаружением экстрамуральной сосудистой инвазии и появлением метастазов впервые была описана Brown и Warren в 1938 году [47]. Под понятием экстрамуральной сосудистой инвазии понимаются лимфатическая, венозная и периневральная инвазия. В настоящее время данный параметр можно определить с помощью магнитно-резонансной томографии [27].

В работе Talbot и соавт. показали, что распространение опухоли в «толстостенные сосуды» было обнаружено у 52% из 703 пациентов РПК. При оценке отдаленных результатов лечения этих пациентов отмечена тенденция к снижению 5-летней ОВ и БРВ. Отмечено 4-х кратное повышение риска возникновения метастазов в печени с частотой 40% у пациентов при наличии ЛВИ против 14% без ЛВИ [124]. Аналогичные результаты продемонстрированы учеными из Великобритании, отдаленные проявления заболевания были зарегистрированы в 4 раза чаще у пациентов с ЛВИ, а 3-летняя БРВ при ЛВИ была ниже: 35% и 74% соответственно ($p=0,001$) [115]. В мета-анализе, проведенном в 2017 году, проведено сравнение риска возникновения метастазов у пациентов с наличием и отсутствием ЛВИ. В исследование включено 1262 пациентов, статус ЛВИ был определен с помощью магнитно-резонансной томографии. Авторы сообщили что в группе ЛВИ метастазы возникали чаще (ОШ = 5,68; 95% ДИ 3,75–8,61; $p=0,001$). Большинство авторов отмечают зависимость между наличием экстрамуральной сосудистой инвазии и повышенным риском развития рецидивов и метастазов [18, 81, 116, 115].

Гистологическая градация инвазивного фронта опухоли ТВ (tumor budding) – почкование опухоли: Данный фактор наряду с вышеперечисленными также является неблагоприятным. Почкование опухоли – это единичные опухолевые клетки или небольшие скопления из менее чем 4 опухолевых клеток на стороне инвазивного фронта опухоли [76]. В исследовании L. Wang и соавт. было включено 128 пациентов, среди них 57 (45%) имели высокий уровень ТВ и 71 – низкий (55%). Результаты исследования показали, что 5-летняя канцерспецифическая выживаемость была статистически значимо ниже в группе

с высоким уровнем ТВ по сравнению с низким и составила 63% и 91% соответственно ($p=0,0001$). Многофакторный анализ критериев канцерспецифической выживаемости определил ТВ как независимый прогностический фактор ($OR=4,76$, $p=0,001$) [134]. В ретроспективном когортном исследовании 85 пациентов с колоректальным раком у 36 отмечена высокая степень ТВ и у 49 – низкая. Медиана наблюдения составила 41 месяц, при этом частота локальных рецидивов составила 11% ($OR=0,85$ ДИ 95%; 22,0-68,0). При проведении многофакторного анализа высокая степень ТВ оказалась независимым фактором при оценке риска возникновения рецидивов $OR=5,11$ ДИ 95%; 1,01-25,9. Многие авторы отмечают ТВ как фактор неблагоприятного прогноза колоректального рака [51, 66, 89, 95, 94, 101, 125, 134].

Микросателлитная нестабильность: Микросателлитная нестабильность является одним из признаков отдельного подтипа колоректального рака. MSI – ассоциированный колоректальный рак имеет свои отличительные свойства, такие как проксимальная локализация, высокая степень злокачественности, муцинозная гистологическая структура и наличие мутации BRAF [96, 99]. В систематический обзор, опубликованный в 2022 году голландскими исследователями и посвященный MSI при раке прямой кишки, было включено 1329 пациентов РПК. Достоверных различий в ОБ и БРВ пациентов со статусом опухоли MSI-H по сравнению с MSS не было выявлено (OR 1,00, ДИ 95% 0,68–1,45). Аналогичные результаты были получены S. Hong и соавт., в котором авторы не продемонстрировали улучшения БРВ ($p=0,096$) и ОБ ($p=0,425$), по сравнению с пациентами со статусом MSS при РПК. Однако в этом же исследовании при MSI-H раке ободочной кишки отмечены лучшие результаты выживаемости. БРВ была выше в группе MSI-H по сравнению с группой MSS/MSI-L и составила 58,5 месяцев и 50,7 месяцев соответственно ($p=0,009$) [61]. В работе C.Oh и соавт. также не получено ожидаемого повышения ОБ при РПК с MSI [88].

Опухолевый маркер РЭА: Раковый эмбриональный антиген является часто используемым маркером при колоректальном раке. В ретроспективном исследовании, включающее 696 пациентов, было изучено влияние исходного

уровня РЭА на отдаленные результаты среди прооперированных больных по поводу рака прямой кишки. Результаты продемонстрировали статистическое значимое снижение 5-летней ОВ и БРВ в группе с высокими показателями уровня РЭА (>5 нг/мл) до операции, 5-летняя ОВ составила 56,7% и 81,1% соответственно ($p=0,001$), а 5-летняя БРВ составила 52,5% и 71,9% соответственно ($p=0,02$) [24]. Некоторые авторы придерживаются мнения о том, что прогностическая значимость уровня РЭА выше после химиолучевой терапии и оперативного лечения, чем до предоперационного лечения. На основании результатов исследования авторы делают вывод, что уровень РЭА $>2,5$ нг/мл после операции может свидетельствовать о высоком риске прогрессирования заболевания [117].

1.4 Место лучевой терапии при лечении рака верхнеампулярного отдела прямой кишки

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях проведение предоперационной лучевой терапии является обязательным условием при наличии неблагоприятных факторов прогноза, которые были перечислены в параграфе 1.3 [8, 17, 50]. Предоперационная лучевая терапия может уменьшить объем опухоли, остановить инвазию, увеличить частоту резекции, уменьшить ятрогенную диссеминацию во время операции и снизить частоту рецидивов [74]. В начале 2000-х годов проведение предоперационной ЛТ вошло в стандарты лечения РПК. Данные рекомендации были сформулированы на основании 3х исследований III фазы, которые проводились в Европе [44, 68, 111]. Одно из этих крупных исследований производилось в Швеции, где исследователи изучили эффективность предоперационной лучевой терапии в своем многоцентровом рандомизированном исследовании 1168 пациентов РПК. Пациенты были разделены на группу предоперационной ЛТ с разовой дозой 5 Гр и суммарной дозой 25 Гр в течение недели с последующим проведением оперативного вмешательства в течение недели после завершения курса лучевой терапии ($n=454$)

и в группу хирургического лечения без проведения преоперационной терапии (n=454). Медиана наблюдения составила 13 лет. Авторы продемонстрировали лучшие результаты в группе комбинированного лечения по сравнению с группой хирургического лечения, при этом канцерспецифическая выживаемость составила 72% и 62 % соответственно (p=0,03), также было отмечено статистически значимое снижение частоты рецидивов в группе ЛТ – 9% по сравнению с хирургической группой -26%(p=0,001), 5летняя ОВ и БРВ составили 58% и 48% соответственно(p<0,004). Достоверное снижение частоты рецидивов наблюдалось при локализации опухоли в ниже-и среднеампулярных отделах прямой кишки, однако данный положительный эффект лучевой терапии при опухолях более 10 см от анального края не отмечался(p=0,3) [44]. Аналогичное исследование выполнялось в Нидерландах с 1996 по 1999 гг., было включено 1861 пациентов. Произведена рандомизация пациентов на группу ЛТ 5x5 Гр (n=897) и в хирургическую группу (n=908 пациентов). Было продемонстрировано достоверное снижение частоты рецидивов в группе комбинированного лечения с 11% до 5 % при наблюдении в течение 12 лет (p<0,0001), однако достоверных различий в ОВ в исследуемых группах не было получено. Для пациентов с III стадией и отсутствием поражения ЦГР 10-летняя ОВ составила 50 % в группе ЛТ по сравнению с 40 % в хирургической группе (p=0,032). При поданализе результатов лечения в/а РПК достоверных различий в частоте рецидивов так же, как и предыдущем исследовании, не было получено (ОР=0,84, ДИ 95% 0,64-1,12) [68]. Напротив, в немецком исследовании MRC CR 07 где участвовали 80 центров с 1350 пациентов также производилось сравнение преоперационной ЛТ (n=674)с группой хирургического лечения (n=676) с селективным проведением послеоперационной ЛТ. Частота рецидивов в течение 5 лет была достоверно ниже в группе ЛТ при любой локализации опухоли и составила 5% и 11% соответственно (p=0,0001). В отличие от двух предыдущих рандомизированных исследований, где достоверного влияния преоперационной ЛТ на частоту рецидивов при в/а РПК не было получено, в данной работе они различались и составили 1,2% в группе преоперационной ЛТ и 6,2% в группе

послеоперационной ЛТ($p<0,05$) [111]. В 2017 году исследователи Cochrane Collaboration провели систематический обзор 4 рандомизированных исследований с участием 4663 пациентов, где сравнивали результаты предоперационной лучевой терапии и хирургического лечения в чистом виде. Результаты исследования показали, что проведение предоперационной лучевой терапии ухудшает показатели ОВ через 12 лет (ОР 0,90; 95%ДИ 0,83–0,98). Однако, авторы продемонстрировали, что предоперационная лучевая терапия достоверно не влияет на показатели смертности от основного заболевания (2 исследования, ОР 0,89; 95%ДИ 0,77–1,03). Авторы продемонстрировали снижение частоты развития рецидивов при назначении предоперационной лучевой терапии (4 исследования, ОР 0,48; 95%ДИ 0,40–0,57) [138].

В крупном регистре РПК в Норвегии с 1993 г. по 2010 г. были проанализированы результаты лечения 10796 пациентов. Стоит отметить, что частота проведения предоперационной лучевой терапии увеличилась с 6% в 1993 году до 39,0% в 2010 году, что помогло снизить частоту развития рецидивов с 14,1% (1993-1997 гг.) до 5,3% (2007-2009 гг.) ($p=0,001$) и увеличить 5-летнюю ОВ на 9,4% (71,2% в 1993 г. и 80,6% в 2010 г.) ($p<0,001$) [53].

В литературе также обсуждается назначение 2 вариантов лучевой терапии: пролонгированного курса лучевой терапии с химиотерапией и короткого курса лучевой терапии. Однако, показания к выбору конкретной схемы лечения в разных странах отличаются. Так, в рекомендациях NCCN предлагается проведение пролонгированного курса ХЛТ с суммарной очаговой дозой 45-50 Гр в 25-28 фракций, у пациентов высокого риска, даже при отсутствии пораженных регионарных лимфоузлов [17]. В то же время в рекомендациях ESMO, в которых в 2017 году впервые стратифицировали рак прямой кишки в зависимости от риска развития рецидива (риск рецидива оценивается с помощью МРТ малого таза) на группы низкого, среднего и высокого риска, предлагали проведение короткого курса лучевой терапии 5x5 Гр. с отсроченной операцией в качестве допустимый вариант лечения при низком и среднем риске [50]. На сегодняшний день вопрос о рутинном назначении предоперационной лучевой терапии остается спорным при

локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки. По данным некоторых авторов наличие пораженных лимфоузлов по данным предоперационного МРТ малого таза не подтверждается результатами патоморфологического исследования у 29% пациентов [14].

1.5 Осложнения лучевой терапии

ЛТ имеет свои побочные эффекты. Их принято делить на ранние и поздние, в зависимости от времени появления симптомов. Ранние побочные эффекты развиваются в процессе лечения или в течение 90 дней после его завершения, а поздние осложнения развиваются от 1 месяца до многих лет [64]. Одним из грозных послеоперационных осложнений является несостоятельность анастомоза. Так, N. Tabchouri и соавт. в своем ретроспективном исследовании проанализировали 117 пациентов и сообщили, что проведение предоперационной ЛТ достоверно увеличивает частоту послеоперационных осложнений III и IV степени по Clavien–Dindo – ОР 18,8 (2,2–160,2), $p = 0,007$ [123]. Аналогичные результаты получили турецкие исследователи при сравнении предоперационной и послеоперационной химиолучевой терапии у 137 пациентов при раке прямой кишки. Дизайн исследования носил ретроспективный характер, частота возникновения несостоятельности анастомоза являлась незначительной и составила 1%. В нашем ранее опубликованном исследовании не было получено достоверного влияния предоперационной терапии на частоту несостоятельности анастомоза ($p = 0,208$) [4].

В мировой литературе частота несостоятельности анастомоза при проведении предоперационной лучевой или химиолучевой терапии колеблется от 1% до 26,6% [11, 32, 41, 45, 69, 77, 95, 108, 111, 119, 123, 130, 143, 147]. В двух рандомизированных клинических исследованиях лучевая терапия достоверно не оказала негативного влияния на риск развития послеоперационных осложнений [11, 111]. Основные клинические исследования, в которых изучалось влияние

лучевой терапии на риск развития послеоперационных осложнений представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Послеоперационные осложнения в зависимости от проведенной лучевой терапии

Автор, год	Дизайн исследования	N	Стадия	Группа лечения	Несостоятельность анастомоза	Раневая инфекция	Тазовые абсцессы
Zhang et al. 2017 [147]	Ректоспект.	202	II-III	ХЛТ Хирургия	5,9% 4,0% (p=0,748)	4% 5% (p=1,0)	2% 4% (p=0,683)
Zhan et al. 2019 [143]	Ректоспект.	1197	II-III	ЛТ ХЛТ	16% 9% (p=0,41)	10% 10% (p=0,41)	-
Tural et al. 2013 [130]	Ректоспект.	137	II	ХЛТ Хирургия	2% 2% (p=0,01)	-	5% 3% (0,01)
Trifunović et al. 2015 [129]	Ректоспект.	107	I-III	ЛТ Хирургия	13,7% 0% (p=0,004)	27,5% 14,3% (p=0,09)	-
Tabchouri et al. 2020 [123]	Ректоспект.	127	II-III	ХЛТ Хирургия	10,4% 2,5% (p=0,107)	-	-
Sorrentino et al. 2019 [119]	Ректоспект.	84	II-III	ХЛТ Хирургия	7,1% 9,5% (p=1,0)	-	19,0% 7,1% (p=0,194)
Sebag-Montefiore et al. 2009 [111]	РКИ	1350	I-IV	ЛТ Хирургия	9% 7% (p=0,12)	-	-
Schiffmann et al. 2013 [108]	Ректоспект.	212	I-IV	ХЛТ Хирургия	26,6% 9,7% (p=0,02)	20,8% 9,6% (p=0,03)	-
Park et al. 2016 [91]	Ректоспект.	166	II-III	ХЛТ Хирургия	9,3% 7,1% (p=0,69)	-	-

Madbouly et al. 2015 [77]	Ректоспект.	96	II-III	ХЛТ Хирургия	8,3 3,4% (p=0,24)	3,2% 4,8% (p=0,99)	-
Kim et al. 2018 [69]	Ректоспект.	79	I-III	ХЛТ Хирургия	6,2% 10,9% (p=0,7)	3,6% 0% (p=0,54)	-
Frouws et al. 2017 [45]	Ректоспект.	428 7	N/R	ЛТ ХЛТ	Степень С 3,2% Степень С 1,5% (OR=0,3 ДИ 95% 0,13- 0,72)	-	-
Fan et al. 2015 [41]	РКИ	184	II-III	ХЛТ Хирургия	2,2% 8,5% (p=0,1)	4,4% 4,3% (p=1,0)	-
Creavin et al. 2019 [32]	Ректоспект.	502	II-III	ХЛТ Хирургия	12,3% 7,6% (p=0,107)	-	-
Akgun et al. 2017 [11]	Проспективное нерандомизированное исследование	336	II-III	ХЛТ Хирургия	1,6% 0% (p=0,34)	3,9 2,5% (p=0,45)	-

Как следует из таблицы 1, вопрос о влиянии ЛТ на риск НА остается спорным. Только в 3 исследованиях было продемонстрировано повышение риска данного осложнения в группе комбинированного лечения [108, 129, 130]. В последнее время с увеличением выживаемости и использованием лучевой терапии все больше пациентов подвергаются риску развития серьезных неблагоприятных эффектов, связанных с проведением лучевой терапии.

Исследования, показывающие отсроченные побочные эффекты лучевой терапии представлены в таблице 2.

Наиболее распространенными отсроченными постлучевыми осложнениями являются: мочеполовые расстройства, гастроинтестинальные (анальная

инконтиненция, частый жидкий стул, тонкокишечная непроходимость), переломы и развитие вторичных метастатических злокачественных новообразований.

Таблица 2 – Отсроченные побочные эффекты лучевой терапии

Автор, год исследования	Дизайн	N	Группа	Время наблюдения месяцы	Мочеполовые расстройства 3 и более степени	Гастроинтестинальные расстройства 3 и более степени	Переломы
Azria 2017 [16]	РКИ	584	ХЛТ+кап ХЛТ+Са pOx	60	0,4% 0,0%(p=0,3)	3,8% 1,4%(p=0,16)	0% 0,7%(p=0,2)
Ngan 2012 [86]	РКИ	326	ЛТ ХЛТ	70,8	1,93% 1,2%(p=0,68)	3,2% 5,0%(p=0,57)	1,9% 1,8% (p=0,98)
Park 2011 [93]	РКИ	240	ХЛТ до ХЛТ после	24	2% 0%(p=0,76)	1% 3%(p=0,54)	-
M.Braenden gen [22]	РКИ	77	ХЛТ ЛТ	144	5% 9%(0,68)	6%, 5%(p=0,68)	0% 3%(p=0,78)
S.Allal [13]	Ретро	52	ХЛТ	36	1,9%	5,7%	-
De Bari 2019 [34]	Ретро	117	ХЛТ	45	0%	5,1%	0%
J.Hoon [73]	Ретро	63	ХЛТ	69	0%	2,8%	-
K.Bruheim [23]	Когортное	535	ЛТ Хирургия	72	7% LENT SOMA Grade 3 3%(p=0,04)	19% LENT SOMA Grade 3-4 3%(p=0,001)	5% 1%(p=0,02)

В исследовании Dutch TME Trial авторы продемонстрировали, что риск летального исхода от метастатических ЗНО статистически значимо выше в группе пациентов, где была проведена предоперационная лучевая терапия и составила 13,7% напротив 9,4% в хирургической группе [68]. Также L. Morton в

популяционном исследовании по изучению частоты метастатических ЗНО у детей и взрослых указывает 5 % вероятность развития вторичных злокачественных новообразований, связанную с проведением лучевой терапии [85].

Таким образом, ЛТ, хотя и улучшает локальный контроль при РПК, имеет ограниченное влияние на ОВ, связана со значительным риском развития тяжелых поздних осложнений и метастатических ЗНО. В связи с этим в литературе широко обсуждаются альтернативы проведения лучевой терапии и возможности ограничения показаний для ЛТ. Одной из таких альтернатив является неoadъювантная химиотерапия.

1.6 Место НАХТ без лучевой терапии при лечении рака верхнеампулярного отдела прямой кишки

ЛТ способна улучшить локальный контроль при РПК, однако до трети пациентов погибают от системного прогрессирования, что остается основным препятствием для улучшения выживаемости [43, 107]. Одной из опций, которая активно развивается в настоящее время, является использование НАХТ. Суть метода заключается в переносе проведения химиотерапии на дооперационный этап. Данный метод также может привести к достижению полного морфологического ответа вплоть почти у четверти пациентов [12, 19, 29, 36, 37, 38, 39, 48, 55, 62, 65, 71, 79, 80, 82, 84, 87, 109, 113, 128, 139, 145, 146, 148]. Кроме того, особенностью НАХТ является возможность раннего начала проведения системной терапии, что позволяет выделить прогностические группы на основании ответа на терапию [2, 112]. Данная опция в самостоятельном режиме может привести к аналогичному снижению стадии на 35 % по сравнению с лучевой терапией в комбинации с фторурацилом [38]. НАХТ имеет потенциальные преимущества перед адъювантной химиотерапией. В первую очередь – это высокая приверженность больных к проведению ХТ у 93% пациентов в сравнение с адъювантным режимом у 58% [56, 133]. Однако существует нерешенный вопрос: может ли НАХТ заменить ЛТ и обеспечить

схожие результаты локального контроля с ЛТ. С появлением высокого качества МРТ – исследования органов малого таза стало возможным выделить группу пациентов с диагнозом рак прямой кишки с высоким риском рецидива [102].

Основные клинические исследования по изучению НАХТ без лучевой терапии при раке прямой кишки представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинические исследования по изучению НАХТ при КРР

Автор, год	Дизайн	N	Стадии	ХТ	Токсичность 3-4	pCR	Выживаемость
D.Schrag et al, 2023 [110]	РКИ	1194	II-III	mFOLFOXx6 (9,1% селективно получали ХЛТ) ХЛТ -5ФУ	-	21,9%	5лБРВ-80,8% 5лОВ-89,5% 5лЛР – 1,8%
						24,3% (p=0,35)	5лБРВ-78,6% (p=0,005) 5лОВ-90,2% (p=0,84) 5лЛР – 1,6%
D.Morton et al, 2023 [84]	РКИ	1053 (рак ободочной кишки)	II-III	CapOx6 CapOx6+панитумумаб x 6 (при отсутствии мутации RAS) Хирургия	-	4%	2л частота прогрессирования – 16,9% 21,5% (p=0,037),
С.Н.Лукмонов и соавт. [5]	Ретро	221	II-III	4 курсов CapOx	6,6%	13,6%	3лБРВ-90,7% 3лОВ-94,5%
Ch.Matsuda et al, 2023 [79]	Прос. II фазы	54	II-III	XELORI	18,1%	7,7%	3лБРВ-77,8% 3лОВ-96% 3лЛР-3,9%
J.Xiao et al, 2023 [139]	Retro	66	III	XELORI	16,1%	12,1%	3лБРВ-89,9%
X.Zhao et al, 2023 [148]	Retro	131	II-III	CAPOX-4 mFOLFOX-4	12,5% 12,5%	4,17% 10,42%	3лБРВ,ОВ-78%,85% 3лБРВБ, ОВ-67%,84%

W.Zhang et al, 2023 [146]		50	II-III	FOLFOXIRI-5	50%	4,3%	3лБРВ-75,8% 3лОВ-86,8%
W.Mei et al, 2022 [80]	РКИ	663	II-III	CAPOX-4 ХЛТ	12,3% 8,3%	11% 13,8%(p=0,33)	Не закончено (2024)
X.Deng et al 2022 [36]	Проск	61	II-III	CAPOX	21%	8%	-
K.Miwa et al, 2021 [82]	Retro	103	II-III	SOX mFOLFOX6	39,7% 28%	3,8% 2,1%	3лБРВ, ОВ-69,4%, 92,3% 3лБРВ,ОВ-73,4%, 91,8%
K.Toritani et al, 2020 [128]	Прос II фазы	50	III	mFOLFOX+пани тумумб	24%	8%	3лБРВ-79,0% 3лОВ-93,7%
Zhang et al, 2019 [145]	Прос.	106	II-III	mFOLFOXIRI 4или6	42,5%	20,4%	-
Y. Deng и соавт, 2016,2019 [38, 37]	РКИ	495	II-III	FOLFOX ФУ+ЛТ mFOLFOX+ЛТ	9,2% 9,0% 16,5%	6,6% 14,0% 27,5%	3-лБРВ73,5% 3-лБРВ72,9% 3-лБРВ72,2%
M. Ding и соавт 2022 [39]	retro	242	II-III	FOLFOX6` mFOLFOXIRI	2,6% 7,7%	7,4% 19% (p=0,001)	3-лБРВ66,7% 3-лБРВ66,7%
J. Nishimura и соавт. 2018 г. [87]	прос	42	II-III	CAPOX	-	7,3%	2-летняя ОВ 92,7% 2- летняя БРВ 71,6%
R-NAC-01: N. Ichikawa и соавт. (2019) [62]	проспек	41	II-III	FOLFOX	7,3%	0	-
BACCHUS: R. Glynn-Jones et al. (2018) [48]	Просп	20	II-III	FOLFOX + бевацизумаб или FOLFOXIRI + бевацизумаб		0% 5%	2-летняя БРВ 75%

T. Shiraishi и соавт. 2019 [113]	retro	102	II-III	FOLFOX – 93% CAPOX – 7%	-	-	5-летняя ОВ 87,0% 5- летняя БРВ 63,4%
М. Koizumi и соавт. (2018) [71]	Проспек	30	II-III	FOLFOX6	23,3%	6,7%	3-летняя БРВ 77,5%
S. AL Gizawy и соавт. (2015) [12]	проспек	45	II-III	FOLFOX6	26,7%	17,8%	3-летняя ОВ 80,8% 3- летняя БРВ 67,9%
J. A. Cienfuegos и соавт, 2019 [29]	проспе	27	II-III	FOLFOX6	-	14,8%	3-летняя ОВ85% 3- летняя БРВ 84,7%
Насегава J. и соавт. (2013) [55]	проспек	25	T4 N+	CAPOX	28,0%	4,0%	-
CORON A I: T. Kamiya и соавт. (2018) [65]	проспек	41	II-III	CAPOX	24,4%	12,2%	-
D. Schrag и соавт. (2014) [109]	Проспе	32	II-III	FOLFOX+бевацизумаб	-	25%	4-летняя ОВ– 91,6% 4- летняя БРВ84%

В настоящее время при лечении локализованных форм рака прямой кишки применяется как двухкомпонентная оксалиплатинсодержащая химиотерапия, так и трехкомпонентная. В большинстве работ в качестве первичной точки исследования применялся такой критерий, как безрецидивная выживаемость. В литературе показатель 3-х летней безрецидивной выживаемости варьировался от 66,7% до 89,9% [29, 37, 39, 71, 79, 82, 139, 146, 148]. В многоцентровом рандомизированном исследовании из 264 центров PROSPECT, которое было опубликовано в июле 2023 года, авторы проводили сравнение стандартного

подхода к лечению рака прямой кишки НАХТ в объеме 6 курсов FOLFOX (с селективным использованием лучевой терапии). Было включено 1194 пациентов с II-III стадиями заболевания, при этом пациенты были разделены на группы с предоперационной ХТ с селективным применением лучевой терапии, если ответ на ХТ будет менее 20%, и на стандартную ХЛТ. Были получены позитивные отдаленные результаты, была доказана равноценность НАХТ и ХЛТ: 5-летняя БРВ в группе НАХТ составила 80,8% против 78,6% в группе ХЛТ (ОР=0,92 ДИ95% 0,74-1,4). 5-ти летняя ОВ в исследуемых группах составила 89,5% и 90,2% соответственно (ОР=1,04 ДИ95% 0,74-1,44). Отмечены недостоверные различия между группами при сравнении частоты местных рецидивов, которая составила 1,8% в группе ХТ напротив 1,6 % в группе ХЛТ (ОР 1,18; ДИ 95% 0,44-3,16). Следует отметить, что в этой работе необходимость лучевой терапии в группе НАХТ была всего лишь у 9% пациентов, что фактически говорит о том, что лучевая терапия нужна всего лишь 1 из 10 пациентов в данной когорте пациентов. Частота полных ответа pCR составила 22% в группе НАХТ напротив 24% в группе ХЛТ [110].

Аналогичное рандомизированное исследование FOXTROT, в которое было включено 699 пациентов раком ободочной кишки (пациенты РПК не включались в исследование). В исследуемой группе проводили 6 курсов ХТ FOLFOX до оперативного вмешательства. Было показано достоверное снижение риска прогрессирования на 5% через 2 года после наблюдения при назначении ХТ в неoadьювантной режиме (ОР: 0,72, ДИ 95% 0,54 – 0,98). Также отмечено повышение вероятности достижения резекции в объеме RO: в группе НАХТ – 94% в сравнении с 89% в хирургической группе (p=0,001) при отсутствии повышения риска послеоперационных осложнений. К дополнению вышеизложенному, у 4% пациентов в группе НАХТ зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Учитывая анатомические особенности прямой кишки данные данного исследования можно экстраполировать на тактику лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки [84].

Помимо этого, в многоцентровом рандомизированном исследовании FOWARC, проведено сравнение трех возможных подходов неoadьювантного лечения рака прямой кишки. Было включено 495 пациентов, которые были разделены на группы проведения 4 курсов НАХТ по схеме FOLFOX6, НАХТ по схеме FOLFOX6 + проведение лучевой терапии и ХЛТ. При этом достоверного преимущества одного метода над другим при оценке 3-х летней БРВ и ОВ не было получено, а частота возникновения рецидивов в исследуемых группах составила 8,3%, 8,0% и 7,0% соответственно ($p=0,971$). Эти данные потенциально свидетельствуют о равноценности НАХТ и ХЛТ [38]. В другом рандомизированном исследовании CONVERT III фазы, сравнивали НАХТ XELOX в количестве 4 курса без рутинного применения ХЛТ, были получены первичные результаты, которые продемонстрировали равную частоту возникновения полного патоморфологического ответа и уровня снижения стадии в группах. При этом частота pCR в группе НАХТ составила 11,0% против 13,8% в группе ХЛТ ($p=0,33$), а частота снижения патоморфологической стадии до ур 0 и 1 в исследуемых группах составила 40,8% и 45,6% соответственно ($p=0,27$). Следует отметить, что в этом исследовании участвовали 589 пациентов с диагнозом рак прямой кишки без вовлечения мезоректальной фасции. Отдаленные результаты исследования будут опубликованы авторами в марте 2024 года. В похожем исследовании Schrag и соав. проведена оценка применения НАХТ (FOLFOX+бевацизумаб) для больных с локализованными формами рака прямой кишки. В исследовании были исключены пациенты с поражением мезоректальной фасции и пациенты с неоперабельной опухолью до начала неoadьювантной терапии. При этом применение НАХТ позволило достичь полного патоморфологического ответа (pCR) с частотой 25%, частоту снижения стадии 56,3%, 0% рецидивов и 84% 4-х летнюю БРВ [109].

В японском проспективном исследовании II фазы, посвященном изучению эффективности и безопасности применения НАХТ XELOXIRI, была получена 7,7% частота полного патоморфологического ответа (pCR) (ДИ 95% 3,0% – 18,2%). Частота рецидивов составила 3,9%, 3-летняя БРВ – 77,3%, 3-летняя ОВ –

96,0% соответственно. Частота развития токсичности 3-4 степени составила 18,1%, из них 4,5% – нейтропения, 9,1% – периферическая нейропатия и 4,5% – анорексия [79]. Аналогичное исследование провели китайские ученые J.Xiao и соавт., изучалась эффективность и безопасность проведения 3-х курсов НАХТ XELIRI при неметастатическом раке прямой кишки. В исследование включено 68 пациентов, 16 из них была проведена лучевая терапия в связи с отсутствием ответа на проведенную ХТ. Частота pCR составила 12,8%. 3-х летняя БРВ составила 89,9%. Наиболее частыми токсическими реакциями 3-4 степени были нейтропения (8,8%), диарея (4,4%) и анемия (2,9%) [139].

Частота pCR в исследованиях составила от 0% до 25,0% [12, 29, 36, 37, 39, 48, 62, 65, 71, 79, 82, 84, 87, 109, 110, 113, 128, 139, 146, 148]. В японском проспективном исследовании N.Ichikawa и соавт. была изучена эффективность и безопасность применения 4 курсов FOLFOX6 в неoadъювантном режиме у 41 пациента перед хирургическим лечением при раке прямой кишки. При этом авторы сообщают об отсутствии полного патоморфологического ответа во всех случаях [62]. Также низкие показатели частоты pCR (4%) были продемонстрированы в исследовании FOXTROT.

В рандомизированном корейском исследовании II фазы K.Miwa и соавт. сравнили эффективность и безопасность режима SOX (S-1 и оксалиплатин) с режимом FOLFOX6 в течение 3 месяцев. При этом 3-х летняя БРВ в исследуемых группах достоверно не различалась и составила 69,4% и 73,4% соответственно ($p=0,5315$). Токсичность 3-4 степени составила 39,7% в группе SOX против 28% при применении режима FOLFOX. Несмотря на разные характеристики участников исследования частота резекции в объеме R0 в группе SOX составила 100%, что позволило авторам сделать вывод о безопасности и эффективности режима SOX при неметастатическом раке прямой кишки [82].

Выбор оптимального режима проведения НАХТ остается предметом исследований. Наиболее часто используемые схемы ХТ при раке прямой кишки – это CapOx и FOLFOX на основе оксалиплатина и FOLFIRI на основе иринотекана. CapOx и FOLFOX уже в течение нескольких лет применяются в качестве

послеоперационной адъювантной терапии. Метаанализ 4363 пациентов с метастатическим колоректальным раком из 8 РКИ показал, что БРВ, ОВ этих двух режимов сопоставимы [52]. Наиболее частыми побочными эффектами являются нейротоксичность, тромбоцитопения и диарея. Режим CapOX, был связан с более низкой частотой тромбоцитопении и ладонно-подошвенного синдрома по сравнению с FOLFOX [15]. Более того, в РКИ III фазы было показано одинаковое качества жизни пациентов, проходящих лечение с использованием этих режимов, однако больные предпочитали CapOx из-за более короткого периода пребывания в стационаре [31]. Zhao и соавт. в своем ретроспективном исследовании эффективности НАХТ по схеме CapOx/FOLFOX6 сообщают, что пациенты лучше соблюдали режим CapOx, чем mFOLFOX6. Вероятно, это было связано с более коротким пребыванием в больнице при проведении циклов терапии (1 день для CapOx против 3 дней для mFOLFOX6) и отсутствием устройства центрального венозного доступа [148].

В литературе также обсуждается вопрос о применении трехкомпонентного режима ХТ. Тройной режим, состоящий из фолиевой кислоты, 5-фторурацила, оксалиплатина и иринотекана, повышает частоту ответа при метастатическом колоректальном раке, при сравнении с двухкомпонентным режимом [33, 40, 120]. Так, результаты проспективного исследования FORTUNE (N=103) показали, что только неoadъювантное применение ПХТ по схеме mFOLFOXIRI (5 курсов) приводил к частоте pCR 20,4% и снижению стадии заболевания у 42,7% пациентов с неметастатическим раком прямой кишки [144]. Напротив, Zhang и соавт. в своем проспективном исследовании II фазы, посвященному использованию 5 курсов режима НАХТ FOLFOXIRI для перевода позитивного EMVI и CRM при локализованном раке прямой кишки, сообщают о низкой частоте pCR, которая составила 4,3%. Однако авторам удалось перевести N+ статус на N – статус у 50% пациентов [146].

Добавление таргетных препаратов в исследованиях не приводило к улучшению отдаленных результатов лечения [48, 84, 128]. Так Toritani и соавт. провели проспективное многоцентровое исследование 2 фазы, в которое были

включены пациенты с диагнозом рак прямой кишки III стадии и диким типом KRAS. Проведено 6 циклов FOLFOX с панитумумабом 6 мг/кг, при этом 3-х летняя БРВ и ОВ составила 79,0% и 93,7% соответственно. Частота pCR составила 8,0%, однако авторы не отметили преимущества при добавлении таргетного препарата. Был отмечен положительный эффект в виде уменьшения размеров опухоли, а частота объективных ответов на лечение составила 88% [128]. Аналогичное проспективное исследование III фазы было опубликовано японскими исследователями K. Uehara и соавт. и включало 32 пациентов. У 13% был отмечен pCR и в 37% случаев была достигнута регрессия опухоли при использовании XELOX в неoadьювантном режиме с добавлением бевацизумаба среди пациентов группы высокого риска при раке прямой кишки. Однако, по мнению авторов, недостатком этого исследования являлась высокая частота несостоятельности анастомоза, связанная с проведением данного режима ХТ (27,8%).

Авторы также отметили более низкую частоту формирования отключающей илеостомы (52,2% против 63,6% $p=0,008$) при схожей частоте послеоперационных осложнений (18,8% против 25,7% $p=0,05$) по сравнению с ХЛТ. Эти данные в литературе подтверждаются и другими исследованиями [38, 140].

Таким образом, накоплено большое количество данных о сопоставимой эффективности НАХТ и ХЛТ у пациентов РПК группы промежуточного риска, однако актуальным остается выбор оптимальной схемы и продолжительности лечения, а также изучение результатов в более узких прогностических подгруппах.

1.7 Хирургическое лечение рака верхнеампулярного отдела прямой кишки без предоперационного лечения

В настоящее время основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический, в основе которого лежит выполнение мезоректумэктомии, предложенной R.J. Heald с соавт. [58, 59]. В подавляющем большинстве случаев

существует возможность сохранения запирающего аппарата без ущерба онкологическим принципам. Широкое внедрение техники ТМЭ позволило существенно улучшить выживаемость и снизить частоту возникновения рецидивов [21, 26, 60, 90, 114, 132, 136, 137].

Верхнеампулярный отдел прямой кишки – это часть кишки с 10 до 15 см от анального края, который частично находится в брюшной полости, не связан с костными структурами, легко поддается мобилизации. Отмечается схожесть с сигмовидной кишкой с точки зрения анатомо-топографических особенностей, что позволяет хирургам повысить радикальность выполнения операции, тем самым обеспечив снижение частоты рецидивов болезни. Немецкие ученые Rosenberg и соавт. в своем исследовании 499 пациентов продемонстрировали, что частота рецидивов после операции в объеме передней резекции прямой кишки достоверно не различалась при локализации опухоли в сигмовидной кишке и верхнеампулярном отделе прямой кишки и составила 5,7% и 6,6% соответственно ($p=0,63$). Однако при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки отмечалась тенденция к более высокой частоте возникновения рецидивов с 10,3% частотой по сравнению с верхнеампулярным отделом ($p=0,06$) [105]. Кроме того, одним из спорных вопросов хирургии верхнеампулярного отдела прямой кишки является объем мезоректумэктомии: парциальной или тотальной. Существует различные мнения относительно необходимости выполнения ТМЭ при раке верхнего отдела прямой кишки или ограничении объема вмешательства до ПМЭ. Более того, нет единого мнения относительно того, достаточно ли хирургического вмешательства или следует также применять неоадьювантную ЛТ и/или химиотерапию при опухолях верхнего отдела прямой кишки. P. Vondevan и соавт. проводили оценку хирургического лечения 247 больных раком прямой кишки и сообщили о 13,5 % частоте при выполнении парциальной МЭ против 2,9% при ТМЭ ($p=0,03$). Авторами сделан вывод, о то что при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки парциальная МЭ без проведения неоадьювантной терапии не является достаточным объемом операции и статистически значимо увеличивает частоту рецидивов [20]. На основании

данных Стокгольмской группы по изучению колоректального рака Syk и соавт. сообщили об относительно высокой частоте рецидивов (9%) после ПМЭ по поводу в/а РПК несмотря на широкое использование короткого курса предоперационной лучевой терапии [122]. Rosenberg и соавт. выполнили ПМЭ для всех опухолей верхней части прямой кишки и отметили 5-летнюю частоту рецидивов 15,5%, что существенно не отличается от таковой для с/а РПК, но хуже, чем при раке сигмовидной кишки [105]. Kodeda и соавт. сообщили о частоте рецидивов в течение 5 лет 14,4% при в/а РПК без рутинной предоперационной лучевой терапии в их региональной когорте по сравнению с 5,5%, согласно национальным данным Шведского регистра рака прямой кишки [70].

F. Lopez-Kostner и соавт. в своем ретроспективном исследовании 891 пациентов пришли к выводу, что ПМЭ при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки достаточно, частота локальных рецидивов при выполнении ПМЭ не отличалась от ТМЭ и составила 2,8% и 2,1% соответственно ($p=0,61$) [75]. Аналогичные результаты получили F. Kanso и соавт. в своем ретроспективном анализе 172 пациентов и частота рецидивов в течение 5 лет при применении ПМЭ составила 5,2% [67].

Таким образом, выбор объема хирургического лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки остается нерешенной проблемой. Преимущество лучевой терапии, доказанной при локализации опухоли в других отделах прямой кишки, может не реализоваться при в/а РПК в связи с рядом анатомических особенностей. Несмотря на то, что лучевая терапия долгое время являлась стандартом лечения, ее роль в повышении ключевого показателя – ОВ – остается спорной, а ценность снижения риска рецидива без влияния на общую является спорной.

Накопленные данные литературы говорят о необходимости выработки оптимальной стратегии лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки и послужили причиной проведения собственного исследования в

онкологическом абдоминальном отделении №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина».

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

Данная научная работа выполнена на основании ретроспективного изучения результатов лечения 331 пациента из 3-х крупных онкологических центров: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» и ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», ГБУЗ Онкологический центр Калининградской области в период с 2007 по 2020 гг. Было проведено попарное сравнение групп НАХТ и ЛТ с группой хирургического лечения.

Группа лучевой терапии, включала 110 пациентов. Всем пациентам в этой группе проводился курс дистанционной лучевой терапии по РД 5 Гр, СД 25 Гр в течение 5 дней в 5 сеансах, после чего проводилось хирургическое лечение через 4-8 недель ожидания. Локализация и распространенность опухолевого процесса определяли объем операции. Была выполнена частичная, либо тотальная мезоректумэктомия. После операции, в зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, назначалась адьювантная химиотерапия от 4 до 8 курсов по схеме CapOx.

Группа неoadьювантной химиотерапии, в которую было включено 118 пациентов. В этой группе на предоперационном этапе пациенты получали 4 курса химиотерапии (ХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день, капецитабин 2000 мг 2 раза в день перорально, на 1–14-й дни, курс – 21 день) с последующим оперативным вмешательством в течение 2–4 недель. В случае увеличения первичной опухоли на 20% или более пациентам назначалась химиолучевая терапия СД 50-54 Гр.

Группа хирургического лечения. Использовали как открытый, так и лапароскопический доступы. Во всех группах применяли методику аппаратного двойного прошивания для формирования колоректального анастомоза.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo.

Все пациенты были осведомлены о возможных опциях лечения с получением информированного согласия.

2.2 Критерии включения и исключения

Критериями включения были;

- возраст от 18 лет до 80 лет;
- гистологически верифицированный диагноз верхнеампулярного рака прямой кишки cTлюбоеN1-2M0, T4aN0-2M0, без поражения ЦГР (на основании данных МРТ ОМТ);
- функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2

Критериями исключения будут:

- наличие клинических или радиологических признаков отдаленных метастазов;
- вовлечение циркулярной границы резекции;
- синхронные или метасинхронные ЗНО;
- инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до начала лечения;
- острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до начала лечения;
- нестабильная стенокардия в течение 3 месяцев до начала лечения;
- тяжелая недостаточность кровообращения (недостаточность кровообращения III ст.);
- клинически значимые нарушения сердечного ритма;
- гипотензия (систолическое артериальное давление < 86 мм рт. ст.) или брадикардия с ЧСС < 50 уд. в мин;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.);

- клинически значимые заболевания ЦНС в анамнезе на момент скрининга;
- предшествующая полинейропатия 2 степени и выше;
- текущая инфекция или другое тяжелое или системное заболевание, повышающее риск осложнений терапии;
- беременность, лактация;
- неспецифический язвенный колит.

2.3 Диагностика до лечения

Всем пациентам при первичном осмотре выполнялось пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопия. При проведении ректороманоскопии использовали ригидный ректоскоп и особое внимание уделяли следующим компонентам:

- высота расположения дистального края опухоли от анокутанной линии, при возможности проведения ригидного ректоскопа до уровня проксимальной границы опухоли. При отсутствии болевого синдрома, кровотечения из опухоли, стенозирующего компонента опухоли также проводили измерение проксимального края опухоли;
- распространенность опухоли по окружности прямой кишки;
- характер роста опухоли;
- состояние здоровых слизистых оболочек прямой кишки.

Проводилась биопсия опухоли для дальнейшего гистологического и цитологического исследования.

Обязательным условием для начала лечения также являлось наличие тотальной колоноскопии при отсутствии стенозирующего характера опухоли с целью исключения наличия полипов, метахронных и синхронных злокачественных новообразований в других участках толстой кишки. При обнаружении полипов в ободочной кишке размерами более 10 мм их удаляли до начала лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки. Удаление

производилось эндоскопическим путем при технической возможности. При наличии множественных полипов в ободочной кишке, пациенту рекомендовали консультацию генетика для исключения наследственных форм колоректального рака.

С целью исключения наличия отдаленных метастазов колоректального рака всем пациентам проводили компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Среди лабораторных исследований всем пациентам проводили общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови – коагулограмму и уровень опухолевого маркера РЭА для мониторинга динамики лечения. Для исключения или подтверждения сопутствующих заболеваний на этапе обследования выполняли электрокардиограмму, эхокардиографию, спирометрию, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, консультацию кардиолога и, при необходимости, консультации смежных специалистов, таких как эндокринолог, гематолог и другие.

После подтверждения злокачественного характера опухоли всем пациентам провели МРТ малого таза с целью первичного стадирования и оценки эффекта после проведенного предоперационного лечения. МРТ органов малого таза выполняли как до начала неoadьювантной терапии, так и перед хирургическим вмешательством.

МРТ малого таза проводили на МР-томографе с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Тл в положении пациента лежа на спине, притом руки больного расположены вдоль туловища за пределами зоны исследования.

2.4 Конечные точки и дополнительные точки исследования

Основной конечной точкой нашего исследования являлось изучение 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ).

Дополнительные точки исследования:

- частота интра- и послеоперационных осложнений;
- послеоперационная летальность;
- частота резекций в объеме R0;
- 3-летняя общая выживаемость;
- частота достижения лечебного патоморфоза (по шкале Dworak);
- частота соблюдения режима адъювантной химиотерапии;
- 3-летняя частота местных рецидивов;
- 3-летняя частота отдаленных метастазов.

2.5 Дизайн исследования

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование. В исследование включались пациенты, соответствующие вышеперечисленным критериям включения/исключения. Протоколом исследования не предусмотрено специфических процедур скрининга пациентов.

Схематично группы исследования представлен на рисунке 1.

Основной целью нашего исследования является продемонстрировать, что неoadъювантная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки не хуже (non-inferiority), чем предоперационная лучевая терапия без ущерба онкологическим результатам.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

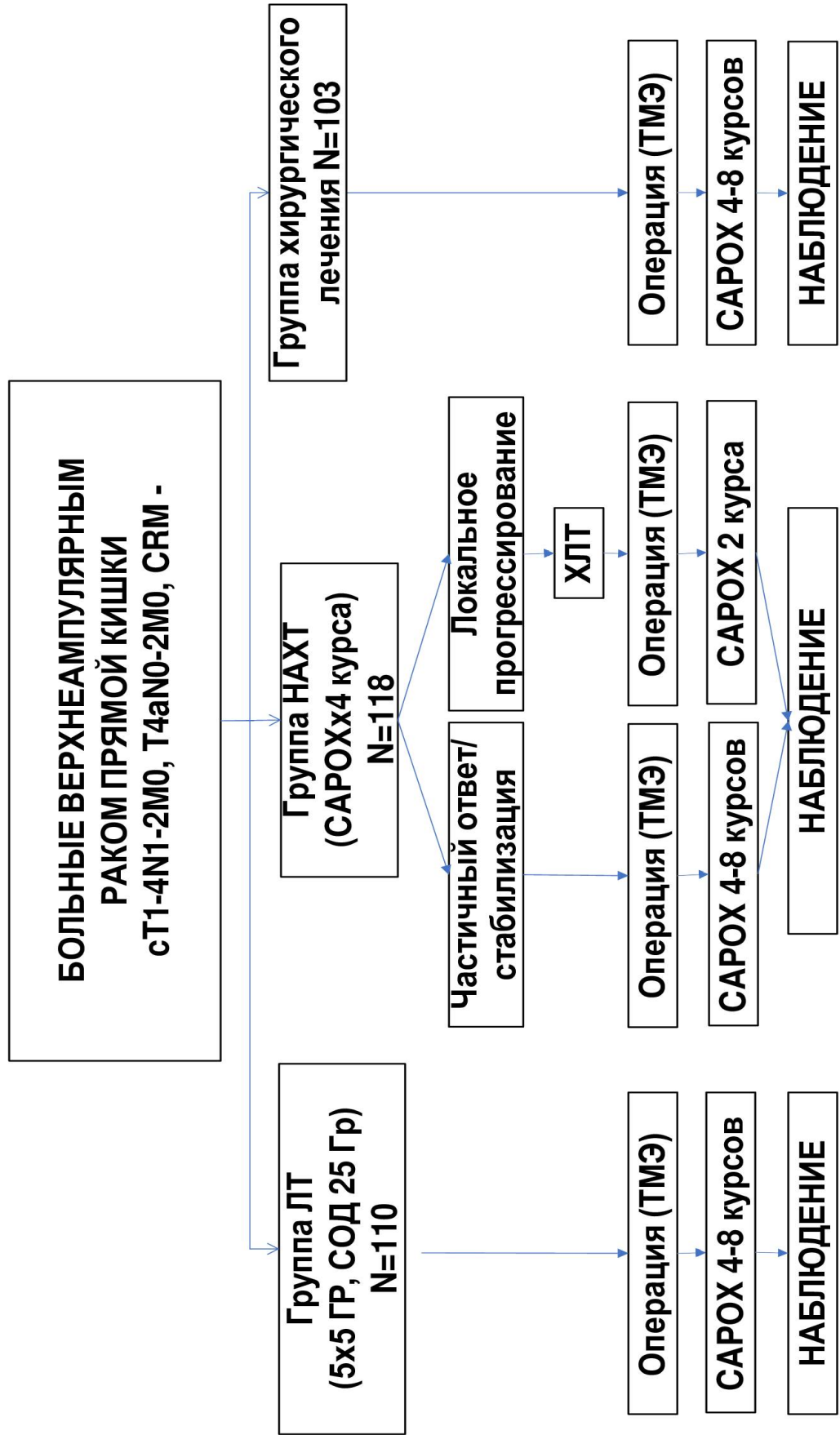


Рисунок 1 – Группы исследования

2.6 Метод лучевой терапии

Пациенты в этой группе на предоперационном этапе получили дистанционный курс лучевой терапии с разовой дозой 5 Гр в течение 5 дней до достижения суммарной очаговой дозы 25 Гр с помощью трехмерной конформной 3D-CRT лучевой терапии с модулированной интенсивностью – IMRT (intensity – modulated radiation therapy) с энергией облучения 6-18 Мэв РОД 5Гр. Топометрическая подготовка перед началом сеанса лучевой терапии осуществлялась с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с шагом 2,5-5 мм в положении пациента на спине или лежа на животе с использованием подголовника и подколенника.

Поле облучения являлась прямая кишка с опухолью и регионарные лимфоузлы: нижние брыжеечные, внутренние подвздошные, obturatorные, пресакральные и параректальные лимфоузлы.

Выбор клинического объема мишени (CTV – Clinical target volume) основывался на результатах клинических, лабораторно – инструментальных данных, таких как МРТ органов малого таза, МСКТ и колоноскопия. Также оценивался возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, его психическое состояние и наличие в анамнезе операций на брюшной полости.

Планирование лечебного плана, укладка больного и определение облучаемого объема с помощью линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) осуществлялся под контролем компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ-Cone-Beam Computerized Tomography).

Специальные математические программы прямого и инверсного 3D планирования использовали для расчета дозиметрического плана с учетом толерантных доз органов риска (головка бедренных костей, мочевого пузыря, луковица полового члена у мужчин, тонкая и толстая кишка) согласно рекомендациям QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic).

В случае проведения пролонгированного курса химиолучевой терапии разовая очаговая доза составляла 2Гр, а суммарная доза была увеличена до 50-54 гр за 25-27 сеансов. На фоне пролонгированного курса ЛТ проводили ХТ капецитабином в дозе 825 мг/м² внутрь дважды в день в дни проведения сеанса лучевой терапии.

Оценку характера токсических реакций и степени их тяжести проводили в соответствии с общепринятыми критериями токсичности СТСАЕ v.4 [28].

Радикальное хирургическое лечение выполнялось через 6-8 недель после окончания неoadьювантного лечения.

2.7 Метод неoadьювантной химиотерапии

Всем пациентов в группе НАХТ планировалось проведение 4 курсов химиотерапии по схеме САРОХ. При расчетах всегда была использована стандартная дозировка химиопрепаратов, то есть в 1-й день внутривенное капельное введение оксалиплатина 130 мг/кг² в течение 3-4 часов, с разведением в 5% 500мл декстрозы. С целью премедикации применяли дексаметазон 12 мг в/в и ондансетрон в/в 8 мг. В этот же день больным назначали прием капецитабина 2000мг/м² в течение 14 дней с последующим проведением 2 курса на 22 день. Каждый курс длился в течение 21 дня. С целью купирования негематологической токсичности в виде тошноты и рвоты различной степени всем пациентам был рекомендован прием ондансетрона 8,0 мг внутрь до 24 мг в сутки в таблетированной форме в домашних условиях.

При возникновении токсичности 3-4 степени проводилась редукция дозы химиотерапевтических препаратов: оксалиплатина до 100мг/м² при в/в введении и капецитабина 1800мг/м² в сутки внутрь. Интервал между курсами увеличивали только в случае развития некупируемых на фоне консервативной терапии осложнений 3 степени и выше. В случае возникновения гематологической токсичности 3-4 степени после 3 курса химиотерапии проведение 4 курса отменяли в связи с высоким риском сохранения данного вида токсичности в

течение длительного времени и необходимости отсрочки хирургического лечения до восстановления показателей крови. В данной когорте пациентов выполняли МРТ органов малого таза с целью оценки эффекта на проведенную неоадьювантную химиотерапию и определения тактики дальнейшего лечения. Во всех остальных случаях руководствовались общими принципам назначения химиотерапевтических препаратов, коррекции доз, проведения сопроводительной терапии.

Хирургическое лечение планировали пациентам после проведения курса НАХТ в случае уменьшения максимального размера опухоли по данным МРТ малого таза на 20% и более через 2-3 недели после завершения курса НАХТ. При возникновении токсичности 3-4 степени допускалось увеличение интервала более чем 3 недели до снижения побочных эффектов до 2 степени или ниже. При уменьшении размеров опухоли менее чем на 20% по данным МРТ малого таза или развитии некупируемых осложнений 3 степени и выше на фоне первых 3 курсов ХТ проводили пролонгированный курс химиолучевой терапии с РД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СД 50-54Гр.

2.8 Метод хирургического лечения

Хирургическое лечение проводили как с использованием открытого, так и лапароскопического доступа. Выбор зависел от предпочтений хирурга, от наличия ранее перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости открытым доступом, врастания опухоли в соседние структуры и анатомических особенностей больного.

Всем пациентам была назначена подготовка кишечника слабительными препаратами и очистительной клизмой. Также все пациенты ограничили прием фруктов, овощей и зерновых за 3 дня до госпитализации с целью уменьшения образования клетчатки, которая обеспечивает оформленность каловых масс. Также проводили периоперационную антибиотикопрофилактику в течение 48

часов. При необходимости проводили переход на антибактериальную терапию после операции по показаниям.

Укладка пациента состояла из нескольких этапов:

1. В положении на спине пациент на операционном столе укладывается со смещением в нижнюю часть стола так, чтобы нижний край операционного стола соответствовал S3 позвонка. Это создает адекватную позу Тренделенбурга (Рисунок 2), которая обеспечивает смещение петель тонкой кишки в краниальном направлении и открывает поле работы хирурга. В данном положении использовался метод установки валика под крестец для лучшего смещения петель тонкой кишки (Рисунок 3). Ноги пациента были приподняты, разведены и фиксированы на подставках для ног.

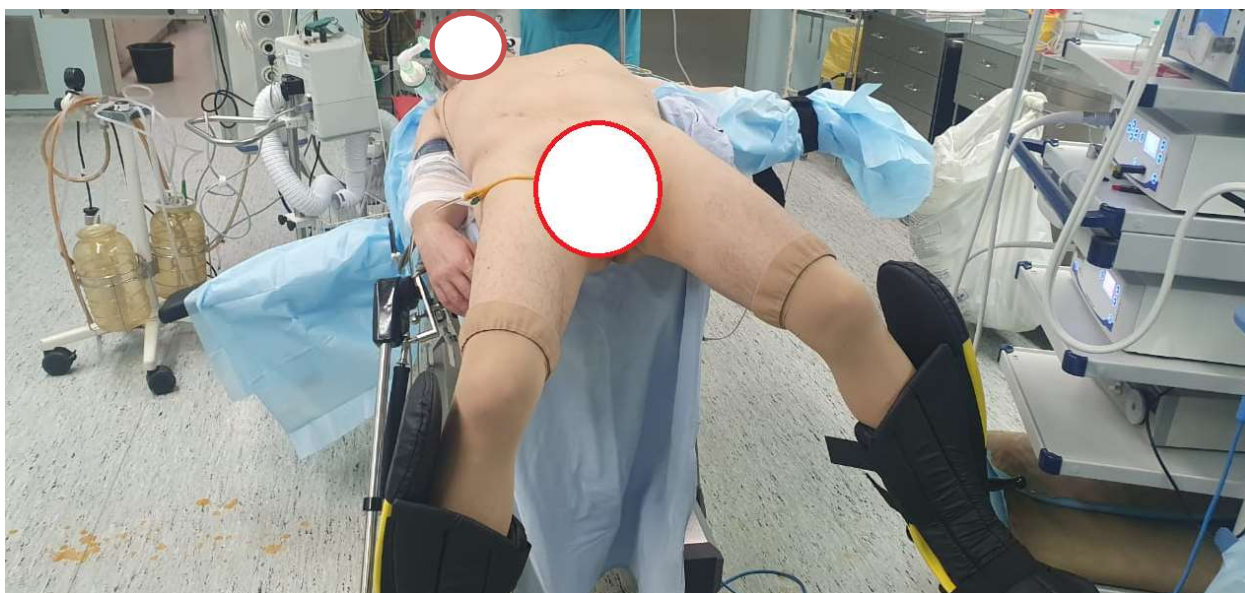


Рисунок 2 – Положение на спине

2. Следующим этапом правая рука пациента приводится к телу, как показано на рисунках 2 и 3, с помощью простыни или больших марлевых салфеток.

3. Под плечами пациента устанавливаются специальные подставки, которые, при смене положения пациента в позу Тренделенбурга, препятствуют смещению пациента со стола.

4. Последним этапом перед началом оперативного вмешательства при лапароскопическом доступе является поворот стола направо на 45°.

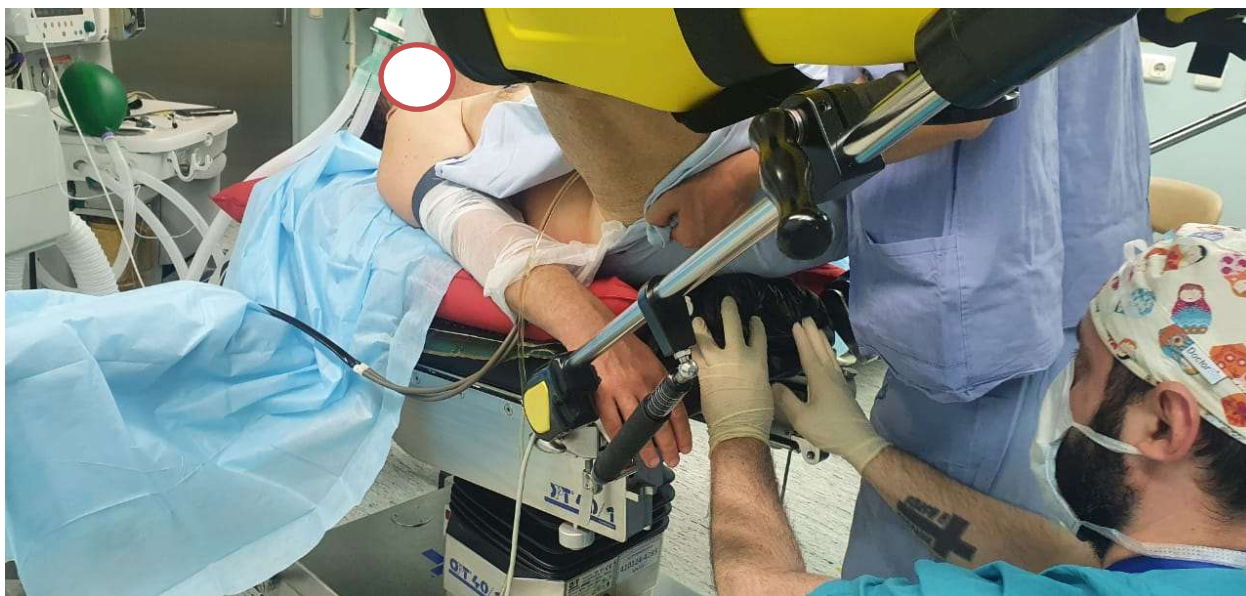


Рисунок 3 – Установка валика под крестцом

При проведении оперативного вмешательства открытым доступом дополнительно устанавливали ранорасширитель Сигала.

Хирургические вмешательства выполняли в разных объемах, таких как резекция прямой кишки, низкая резекция прямой кишки, обструктивная резекция прямой кишки.

При проведении оперативного вмешательства открытым доступом после обработки операционного поля растворами антисептика выполняется срединная лапаротомия, затем операционное поле изолируется стерильным бельем. После лапаротомии производится ревизия внутренних органов с целью определения распространенности опухолевого процесса. Особое внимание уделяется состоянию внутренних органов, таких как печень, селезенка, желудок, парааортальные, подвздошные лимфатические узлы, висцеральная и париетальная брюшина. Далее выполняется латеромедиальная мобилизация сигмовидной кишки, нисходящей ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки после рассечения брюшины левом латеральном канале. Мобилизацию проводили в пространстве между фасцией Тольдта и Герота, при этом визуализируется

левый мочеточник и левые гонадные артерии, которые остаются под фасцией Герота.

При использовании лапароскопического доступа после обработки операционного поля растворами антисептика выполняли доступ в брюшную полость при помощи иглы Вереша или по Хассену по верхней границе пупка, устанавливали 12 мм троакар для введения оптической камеры. Формируется карбоперитонеум с созданием давления в брюшной полости до 12 мм водного столба. После чего выполняется ревизия внутренних органов, забрюшинных лимфатических узлов и визуализация самой опухоли при расположении последней выше тазовой брюшины. При расположении ниже тазовой брюшины можно использовать интраоперационную ригидную ректоскопию при маленьких размерах опухоли. Устанавливаются дополнительные порты под контролем оптической камеры. После чего больной переводится в позу Тренделенбурга с поворотом направо. Далее выполняется укладка большого сальника за поперечную ободочную кишку с целью создания экспозиции, также петли тонкой кишки смещаются направо и в краниальном направлении. При данном доступе используется медиолатеральный подход к мобилизации левых отделов толстой кишки. Место входа в эмбриональный слой между фасцией Тольда и фасции Герота зависел от предпочтений хирурга, в одних случаях рассекалась брюшина в области верхнеампулярного отдела прямой кишки ниже промоториума, и мобилизация продолжалась в краниальном направлении. В других случаях вход осуществлялся под нижней брыжеечной веной с максимальной мобилизацией в каудальном направлении до основания нижней брыжеечной артерии. Далее выполнялось выделение и перевязка нижней брыжеечной артерии у основания либо после отхождения левой ободочной артерии, а нижняя брыжеечная вена была выделена в проекции нижнего края поджелудочной железы и дистального отдела восходящей части двенадцатиперстной кишки. Важным этапом являлась мобилизация селезеночного изгиба, которая производилась в три этапа. Сначала осуществлялся вход в сальниковую сумку с рассечением брюшины над поджелудочной железой при медиолатеральной мобилизации левых отделов

толстой кишки. В сальниковой сумке устанавливалась салфетка в качестве ориентира. Затем в латеромедиальном направлении рассекалась брюшина левого латерального канала в области нисходящей ободочной кишки, и мобилизация продолжалась в краниальном направлении до визуализации салфетки, оставленной на первом этапе. Затем, при необходимости, выполнялась мобилизация селезеночного изгиба путем выделения большого сальника от поперечной ободочной кишки в соответствии с эмбриональными слоями между мезогастрием и мезоколоном. Мобилизация прямой кишки также зависела от предпочтений хирурга и выполнялась как в объеме тотальной, так и парциальной мезоректумэктомии. Выделение прямой кишки производилось в эмбриональных слоях, в бессосудистой межфасциальной зоне между пресакральной фасцией и париетальной фасцией до мышц леваторов. Целью было сохранение фасциального футляра прямой кишки, в соответствии с принципами мезоректумэктомии [57]. При выполнении парциальной мезоректумэктомии мобилизация продолжалась с дистальным отступом по мезоректуму не менее 5 см. Мобилизация прямой кишки начиналась по задней стенке в бессосудистой межфасциальной зоне для предотвращения повреждения пресакральных сосудов, гипогастральных нервов, участвующих в иннервации органов мочеполовой системы. При мобилизации боковых стенок прямой кишки важное значение придавалось предупреждению повреждения мочеточников, внутренних подвздошных сосудов. По боковым стенкам мобилизация заканчивалась на уровне мышц леваторов. Выделение прямой кишки по передней стенке начиналось с рассечения тазовой брюшины в виде лиры. В этой области отмечены тесно прилежащие соседние структуры: у мужчин – семенные пузырьки и предстательная железа, у женщин – влагалище. После мобилизации опухоли и пересечения основных сосудов выполнено определение проксимального и дистального краев резекции, при этом, отступив не менее 10 см проксимальнее опухоли, кишку пересекали линейными сшивающими аппаратами. В случае выполнения обструктивной резекции прямой кишки по типу операции Гартмана проксимальную часть левых отделов толстой кишки выводили на переднюю

брюшную стенку с формированием одноствольной колостомы. После завершения мобилизации прямой кишки определялась дистальная граница резекции. Выполнялась миলাпаротомия с удалением кишки с опухолью, производилось формирование колоректального аппаратного анастомоза с использованием техники двойного прошивания.

Полость малого таза во всех случаях дренировали пресакрально. На усмотрение оперирующего хирурга тазовую брюшину ушивали непрерывным герметичным швом. При формировании низкого колоректального анастомоза во всех случаях формировали отключающую илео- или трансверзостому.

Для оценки осложнений после хирургического вмешательства использовалась классификация Clavien – Dindo.

Гистологическое исследование удаленного препарата проводилось по методике, описанной P. Quirke [25], которая содержала следующие обязательные пункты при описании патоморфологического заключения удаленного препарата:

- глубину инвазии опухоли в окружающие ткани (ypT);
- наличие или отсутствие поражения регионарных лимфоузлов и их количество (ypN);
- наличие или отсутствие поражения циркулярной границы резекции;
- наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии;
- степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak (в случае проведения предоперационного лечения);
- расстояние от верхнего края опухоли до проксимальной границы резекции и от нижнего края опухоли до дистальной границы резекции.

2.9 Оценка эффекта от проведенной предоперационной терапии

Всем пациентам после завершения предоперационного лечения, вне зависимости от вида последней, проводили следующие обследования для оценки эффекта от проведенной терапии:

1. Ригидная ректоскопия – при данном методе производится оценка дистального края опухоли от анокутанной линии, расположение опухоли по отношению к стенкам прямой кишки, ее характер роста (экзофитный, эндофитный), определение стенозирующего характера, кровоточивости последней.

2. МРТ малого таза, при этом пересмотр снимков проводился независимыми специалистами. В описании МРТ обязательными параметрами явились:

- расстояние дистального края опухоли от анального края;
- протяженность опухоли;
- отношение опухоли по отношению к тазовой брюшине, то есть выше или ниже уровня тазовой брюшины, ее вовлечение в опухолевый процесс;
- в каких проекциях опухоль инфильтрирует кишечную стенку по условному циферблату;
- состояние лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке;
- состояние лимфатических узлов по ходу внутренних, наружных тазовых лимфоузлов, в паховых лимфоузлах;
- инвазия в экстрамуральные сосуды;
- вовлечение в опухолевой процесс мезоректальной фасции;
- наименьшее расстояние до мышц тазового дна и мезоректальной фасции;
- при повторных МРТ – исследованиях степень регрессии опухоли (по критериям RECIST v 1.1);
- степень наличия фиброза в структуре опухоли (MP-TRG).

Для оценки лечебного патоморфоза при патологоанатомическом исследовании использовали шкалу Dworak:

0 степень – нет регрессии опухоли, то есть элементы фиброза отсутствуют ;

1 степень – минимальный ответ на лечение, фиброз в структуре опухоли составляет менее чем 25%;

2 степень – значительный ответ на лечение, фиброз составляет 25-50% от объема опухоли;

3 степень – выраженный ответ на лечение, фиброз более чем на 50 % от объема опухоли;

4 степень – полный ответ на лечение, фиброз составляет 100%, опухолевые клетки не определяются.

2.10 Послеоперационная терапия и наблюдение

В группе НАХТ всем пациентам проводилось 4 курса адъювантной ХТ по схеме CapOx. В группе лучевой терапии и хирургического лечения при проведении адъювантной химиотерапии также использовали оксалиплатинсодержащую схему CapOx, а количество курсов химиотерапии зависело от результатов морфологического исследования послеоперационного материала, руководствовались действовавшими на момент лечения российскими клиническими рекомендациями.

Наблюдение за пациентами производилось согласно отечественным клиническим рекомендациям [8]. В перечень контрольных обследований входили следующие исследования: колоноскопия, МРТ органов малого таза, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, определение уровня опухолевого маркера РЭА.

Пациентам после операции проведено контрольное обследование через 3 месяца, в последующем – раз в полгода в течение 2-х лет и 1 раз в год до 5 лет после операции.

2.11 Статистические расчеты

Для демонстрации преимущества назначения предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки (повышение 3-летней БРВ с 75% до 90%) с мощностью исследования 80% и достоверностью 5% потребуются включить в каждую исследуемую группу по 97 пациентов. Будет проведено попарное сравнение групп НАХТ и ЛТ с группой хирургического лечения.

Для демонстрации равноэффективности НАХТ и ЛТ при планируемых показателях 3-летней БРВ 75% и 80%, с допустимой ошибкой 10%, при мощности исследования 80% и достоверности 5% потребуется включить по 96 пациента в каждую группу.

Статистический анализ данных проводился использованием пакета программ IBM SPSS v.25.

Для анализа выживаемости использовали метод Kaplan-Meier и long rank-тест для сравнения кривых выживаемости.

Логистическую регрессию использовали для проведения одно- и многофакторного анализа по отношению к параметрам. Т-критерий Стьюдента использовали при сравнении двух выборок с нормальным распределением, а при неправильном распределении признаков использовали тест Манна-Уитни. 95% доверительный интервал и значение двухстороннего «р» использовали при расчете данных статистических методов. При $p < 0,005$ различия считались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

3.1 Характеристика пациентов в исследуемых группах

Всего в исследование было включено 228 пациентов: 118 – в группу НАХТ и 110 – в группу ЛТ. Основные клинические параметры пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные клинические параметры пациентов

Группа	НАХТ N=118 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Пол			
Мужской	63 (53,4%)	58 (52,7%)	0,513
Женский	55 (46,6%)	52 (47,3%)	
Шкала ASA			
I	32 (27,1%)	49 (44,5%)	0,643
II	68 (57,6%)	40 (36,4%)	
III	18 (15,3%)	21 (19,1%)	
Возраст			
18-44	4 (3,4%)	7 (6,4%)	0,259
45-59	51 (43,2%)	55 (50,0%)	
60-74	63 (53,4%)	47 (42,7%)	
75-90	0 (0%)	1 (0,9%)	

При анализе различий между группами не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, шкале ASA.

Также мы проанализировали основные характеристики опухолевого процесса, результаты представили в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика опухолевого процесса у исследуемых пациентов

Группа	НАХТ N=118 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Степень дифференцировки опухоли			
Высокодифференцированная	15 (12,7%)	3 (2,7%)	0,01
Умеренно дифференцированная	93 (78,8%)	102 (92,7%)	
Низкодифференцированная	10 (8,5%)	5 (4,5%)	
cT			
cT1-2	8 (6,8%)	15 (13,6%)	0,122
cT3-4	110 (93,2%)	95 (86,4%)	
cN			
cN0	14 (11,9%)	14 (12,7%)	0,843
cN+	104 (88,1%)	96 (87,3%)	
Расстояние опухоли от анального края			
10,0-12,5 см	84 (71,2%)	59 (53,6%)	0,09
12,6-15,0 см	34 (28,8%)	51 (46,4%)	

Группы были сопоставимы по глубине инвазии опухоли (сT) и частоте поражения регионарных лимфоузлов (сN). По результатам патоморфологического исследования послеоперационного материала выявлено, что высокодифференцированная форма аденокарциномы достоверно чаще встречалась в группе НАХТ (15 пациентов, 12,7%) в сравнении с группой ЛТ (3 пациента, 2,7%). Низкодифференцированная форма аденокарциномы встречалась в 7,6% случаев в группе НАХТ и в 4,5% случаев в группе ЛТ. Преобладающей формой аденокарциномы являлась умеренно дифференцированная: частота ее встречаемости составила 78,8% (93 пациента) в группе НАХТ и 92,7% (102 пациента) в группе ЛТ, при этом различия были достоверными ($p=0,001$). В рамках ретроспективного исследования невозможно достоверно определить все факторы, влияющие на выбор тактики лечения, однако, наблюдается тенденция к достоверно более редкому назначению предоперационной ЛТ при более высоком расположении опухоли ($p=0,09$).

3.2 Характеристики токсичности НАХТ и ЛТ

Любой вид предоперационного лечения рака прямой кишки имеет свои побочные эффекты, не является исключением и токсичность НАХТ и предоперационной лучевой терапии.

Мы провели сравнительный анализ токсичности предоперационной ЛТ и НАХТ. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ токсичности НАХТ и предоперационной ЛТ

Характеристика	НАХТ N=118 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Общее число токсичностей, n (%)	51 (43,2%)	46 (41,8%)	0,894
Токсичность 3-5 степени	8 (6,7%)	12 (10,9%)	0,492
Гематологическая токсичность	17 (14,3%)	4 (3,6%)	0,005
Гематологическая токсичность 3-5 степени	3 (2,5%)	0 (0%)	0,121
Негематологическая токсичность	43 (38,6%)	41 (37,3%)	0,576
Негематологическая токсичность 3-5 степени	5 (4,2%)	12 (10,9%)	0,559

В группе ЛТ токсичность лечения проявилась у 46 (41,8%) пациентов, в группе НАХТ – у 51 (43,2%) пациента ($p=0,89$). Проявления токсичности 3-5 степени наблюдались у 12 (10,9%) пациентов в группе ЛТ и у 8 (6,7%) пациентов в группе НАХТ ($p=0,35$). При этом летальный исход на фоне предоперационного лечения был отмечен только у 1 (0,084%) пациента в группе НАХТ. Общая частота гематологической токсичности составила 14,3% в группе НАХТ и 3,6% в группе ЛТ. При этом гематологическая токсичность достоверно чаще встречалась в группе НАХТ ($p=0,005$). Стоит отметить, что гематологическая токсичность 3-4 степени наблюдалась у 3 (2,5%) пациентов в группе НАХТ, в группе ЛТ такой

токсичности не наблюдалось (0%) ($p=0,98$). Общая частота негематологической токсичности составила 38,6% (43 пациента) в группе НАХТ и 37,3% (41 пациент) в группе ЛТ ($p=0,576$). Из них токсичность 3-4 степени наблюдалась у 5 (4,2%) пациентов в группе НАХТ и у 12 (10,9%) пациентов в группе ЛТ ($p=0,12$).

Подробное описание развившейся у пациентов токсичности после курса ЛТ 5x5 Гр представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Токсичность короткого курса лучевой терапии 5x5, n (%)

Показатель	Степень токсичности		
	I-II	III-V	все
Гематологическая токсичность			
Лейкопения	3 (2,7%)	0 (0%)	3 (2,7%)
Нейтропения	4 (3,6%)	0 (0%)	4 (3,6%)
Тромбоцитопения	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Негематологическая токсичность			
Диарея	26 (23,7%)	11 (10,0%)	37 (33,7%)
Рвота	6 (5,4%)	0 (0%)	6 (5,4%)
Тошнота	10 (9,1%)	3 (2,7%)	13 (11,8%)
Кожные реакции	7 (6,3%)	2 (1,8%)	9 (8,1%)
Проктит	12 (10,9%)	0 (0%)	12 (10,9%)
Цистит	5 (4,5%)	0 (0,0%)	5 (4,5%)
Повышение АСТ	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Повышение АЛТ	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)

Как следует из таблицы, гематологическая токсичность была представлена лейкопенией I степени у 3 пациентов (2,7%), нейтропенией I степени – у 4 (3,6%) пациентов, тромбоцитопенией I степени – у 1(0,9%) пациента.

Негематологическая токсичность была представлена диареей у 37 (33,7%) пациентов, рвотой – у 6 (5,4%) пациентов, тошнотой – у 13 (11,8%) пациентов, повышением АСТ – у 1(0,9%) пациента, повышением АЛТ – также у 1(0,9%) больного. Во всех случаях токсичность была I степени, состояние нормализовалось после проведения консервативной терапии, II и III степени не наблюдалось.

Также среди негематологической токсичности наблюдались местные реакции в виде расстройств дистального отдела ЖКТ – проктита, поражения мочеполовых путей – циститов, а также кожных реакций. Кожные реакции были представлены эпидермитом I степени, проявившимся к окончанию курса лучевой терапии, у 5 (4,5%) больных. У 2 (1,8%) пациентов была отмечена эритема, которая была расценена нами как II степень токсичности. Кроме того, у 2 (1,8%) пациентов выявилась III степень кожных реакций в виде сливных, влажных десквамаций с умеренным изъязвлением поверхности кожи.

У 9 (8,2%) пациентов наблюдался лучевой проктит I степени в виде изменений характера и увеличения частоты стула, который самостоятельно нормализовался после окончания курса лучевой терапии. У 3 (2,7%) больных наблюдалась II степень постлучевого проктита в виде диареи до 5 раз в сутки, пациенты получали медикаментозную терапию лоперамидом с эффектом. Цистит I и II степени встречался у 3 (2,7%) и 2 (1,8%) пациентов соответственно, им была проведена терапия уросептиками и спазмолитиками с эффектом. Несмотря на возникновение различных побочных эффектов лучевой терапии ни в одном случае не потребовалось прервать или редуцировать дозы ионизирующего излучения, что позволило провести лечение в полном объеме всем пациентам.

Структура проявления токсичности НАХТ представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Токсичность неоадьювантной полихимиотерапии, n (%)

Показатель	Степени токсичности		
	I-II	III-V	все
Гематологическая токсичность			
Лейкопения	8 (6,8%)	0 (0%)	8 (6,8%)
Нейтропения	9 (7,6%)	2 (1,7%)	11 (9,3%)
Тромбоцитопения	8 (6,7%)	1 (0,8%)	9 (7,5%)
Негематологическая токсичность			
Диарея	15 (12,7%)	2 (1,7%)	17 (14,4%)
Рвота	9 (7,6%)	1 (0,8%)	10 (8,4%)
Тошнота	36 (30,5%)	1 (0,8%)	37 (31,3%)

Периферическая полинейропатия	11 (9,3%)	1 (0,8%)	12 (10,1%)
Кардиотоксичность	0 (0%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
Бронхоспазм	0 (0%)	1 (0,84%)	1 (0,84%)
Повышение АСТ	10 (8,5%)	0 (0%)	10 (8,5%)
Повышение АЛТ	9 (7,6%)	0 (0%)	9 (7,6)

107 (91,5%) пациентов завершили все 4 курса полихимиотерапии. 1(0,8%) пациент после окончания 4 курса скончался от острого инфаркта миокарда. У 1 (0,8%) пациента в процессе введения оксалиплатина на 1 курсе лечения развился бронхоспазм, 1 курс ХТ был завершен, и далее пациент был направлен на ХЛТ. У 1 (0,8%) пациента развился ладонно-подошвенный синдром III степени, в связи с чем 4 курс ХТ не проводился. У 1(0,8%) пациента в процессе 4 курса полихимиотерапии развилась острая кишечная непроходимость, в связи с чем было выполнено формирование разгрузочной трансверзостомы, а при выполнении МРТ малого таза для оценки эффекта от проведенной НАХТ был отмечен частичный ответ, впоследствии больному было выполнено оперативное вмешательство. У 1 (0,8%) больного отмечалась кардиотоксичность IV степени после 1 курса ХТ в виде аритмии, в связи с чем ХТ была отменена. 6 (5,8%) пациентов получили 3 курса ПХТ из-за проявления токсичности III-IV степени. После проведения 3 курса ХТ у 1(0,8%) больного был выявлен острый тромбоз глубоких вен голени, после чего 4 курс ПХТ был отменен. Токсичность III-IV степени была представлена нейтропенией у 2 (1,7%) пациентов, тромбоцитопенией – у 1 (0,8%) пациента, у этих пациентов было отложено проведение очередного курса ХТ на 5-7 дней до восстановления показателей. Также среди осложнений III-IV степени отмечалась диарея – у 2 (1,7%) пациентов, состояние нормализовалось после приема антимиотиков, однако, один из этих пациентов после проведения 2 курса отказался от проведения оставшихся курсов НАХТ. У 1 (0,84%) пациента наблюдалась периферическая

полинейропатия, больной был консультирован невропатологом, рекомендовано проведение терапии, усиливающей нервную проводимость.

3.3 Анализ хирургического лечения

При анализе объема операции мы выявили, что тотальная мезоректумэктомия достоверно чаще выполнялась в группе НАХТ: у 86 (73,5%) больных в сравнении с 64 (58,2%) больными в группе ЛТ ($p=0,017$).

Достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений I и II степени между группами не было ($p=0,12$), также не отмечалось достоверных различий по частоте осложнений IIIа и IIIб степеней ($p=0,3$). Осложнения IIIа и IIIб степени были представлены несостоятельностью колоректального анастомоза, тазовым абсцессом и эвентрацией. Более детальная информация по вышеперечисленным осложнениям представлена в параграфах 4.2 и 5.2.

При оценке такого клинически значимого осложнения, как несостоятельность анастомоза, достоверных различий между исследуемыми группами не было ($p=0,474$). Достоверных различий по частоте выполнения R1-резекций между группами также не было ($p=0,355$). Основные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ N=117 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Объем операции			
ПМЭ	31 (26,5%)	46 (41,8%)	0,017
ТМЭ	86 (73,5%)	64 (58,2%)	
Степень послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo			
0	95 (80,5%)	92 (83,6%)	0,04
I	12 (10,2%)	7 (6,4%)	
II	3 (2,5%)	0 (0%)	

Ша	5 (4,2%)	2 (1,8%)	0,3
Шб	2 (1,7%)	9 (8,2%)	
Несостоятельность анастомоза			
Нет	109 (93,2%)	99 (90,0)	0,474
Есть	8 (6,8%)	11 (10,0%)	
Края резекции			
R0	117 (99,2%)	107 (97,3%)	0,355
R1	1 (0,8%)	3 (2,7%)	

При анализе частоты формирования превентивных стом мы выявили, что в группе ЛТ они были сформированы у 75 (68,2%) пациентов, в группе НАХТ – у 81 (68,6%) пациента ($p=1,0$). В группе НАХТ в 44,1 % (51 пациент) случаев формировали колостому, а в 24,6% (29 пациентов) – илеостому. В группе ЛТ у 60,9% пациентов была сформирована колостома, у 7,3% – илеостома. Частота формирования колостом была достоверно выше в группе ЛТ: она составила 60,9% в сравнении с 44,1% в группе НАХТ ($p=0,001$). Оценка частоты формирования различного вида стом представлена на рисунке 4.

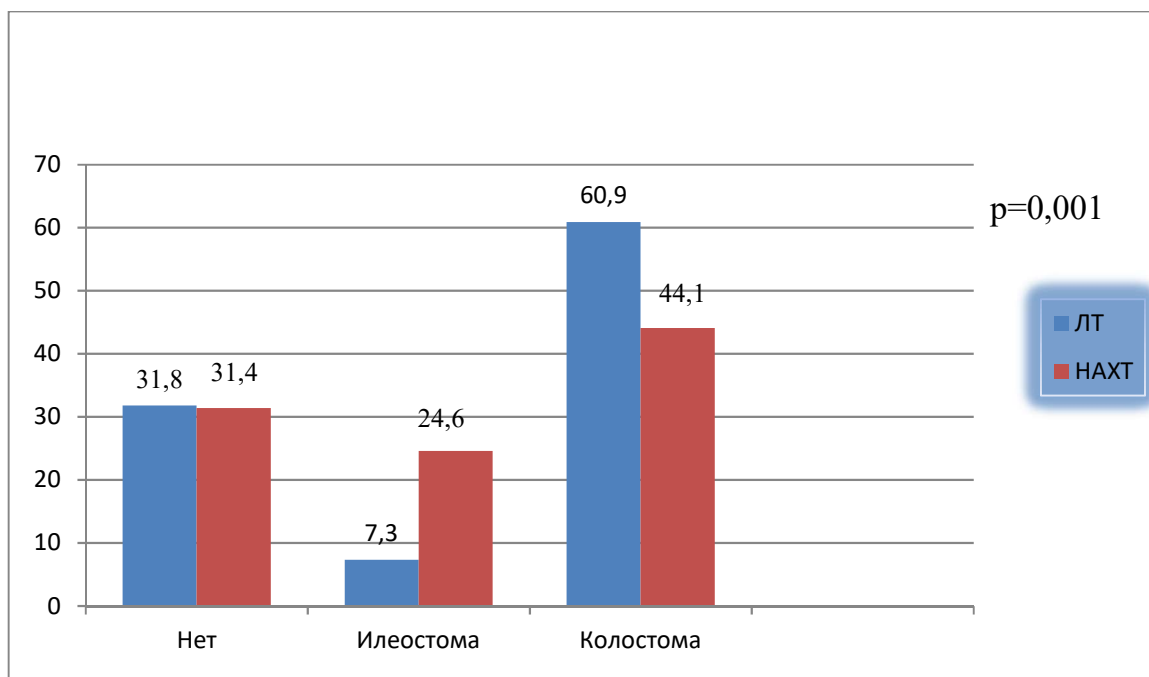


Рисунок 4 – Наличие и вид стомы в исследуемых группах

Не было зафиксировано достоверных различий между исследуемыми группами по частоте достижения полного патоморфологического ответа (pCR) ($p=0,413$). В группе ЛТ достоверно чаще наблюдались 3-4 степени патоморфологического ответа по шкале Dworak (у 42 пациентов, 38,2%) в сравнении с 29 (24,6%) пациентами в группе НАХТ ($p=0,03$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak

Степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak	ЛТ N=110 (100%)	НАХТ N= 118 (100%)	p
1	20 (18,2%)	24 (20,3%)	0,30
2	48 (43,6%)	65 (55,1%)	
3	32 (29,1%)	13 (11,0%)	
4	10 (9,1%)	16 (13,6%)	0,413

3.4 Соблюдение режима послеоперационного лечения

В нашем исследовании, включающем 331 пациентов, адъювантная ХТ в полном объеме (6 месяцев FOLFOX или XELOX) была проведена 136 пациентам (41,0%).

Сравнение объема проведенной адъювантной химиотерапии в трех исследуемых группах проводилось попарно.

Сравнение хирургической группы и группы ЛТ представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Длительность адъювантной ХТ в хирургической группе и группе ЛТ

Длительность адъювантной ХТ	Хирургия N=103 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
3 месяца и более	82 (80,5%)	61 (55,4%)	<0,001
6 месяцев	59 (57,9%)	49 (44,5%)	0,07

Анализ данных показал, что адъювантная химиотерапия в течение 3 месяцев и более достоверно чаще проводилась в хирургической группе: у 82 (80,5%) пациентов в сравнении с группой ЛТ (61 пациент, 55,4%) ($p < 0,001$). Длительность адъювантной ХТ 6 месяцев встречалась в исследуемых группах со схожей частотой: в хирургической группе – у 59 (57,9%) пациентов, а в группе ЛТ – у 49 (44,5%) пациентов, достоверных различий не было выявлено ($p = 0,07$).

Сравнение хирургической группы и группы НАХТ представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Длительность адъювантной ХТ в хирургической группе и группе НАХТ

Длительность адъювантной ХТ	Хирургия N=103 (100%)	НАХТ N=117 (100%)	P
3 месяца и более	82 (80,5%)	112 (95%)	<0,001
6 месяцев	59 (57,9%)	80 (78,3%)	0,09

Адъювантная химиотерапия в течение 3 месяцев и более достоверно чаще проводилась в группе НАХТ: у 112 (95%) пациентов в сравнении с хирургической группой (82 пациента, 80,5%) ($p < 0,001$). Длительность адъювантной ХТ 6 месяцев отмечалась у 59 (57,9%) пациентов в хирургической группе и у 80 (78,3%) пациентов в группе НАХТ, при этом наблюдалась выраженная тенденция к более высокой частоте адъювантной ХТ более 6 месяцев в группе НАХТ ($p = 0,09$).

Сравнение группы ЛТ и группы НАХТ представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Длительность адъювантной ХТ в группе ЛТ и НАХТ

Длительность адъювантной ХТ	ЛТ N=110 (100%)	НАХТ N=117 (100%)	P
3 месяца и более	61 (55,4%)	112 (95%)	0,534
6 месяцев	49 (44,5%)	80 (78,3%)	<0,001

Адьювантная химиотерапия в течение 3 месяцев и более проводилась в группе НАХТ у 112 (95%) пациентов, а в группе ЛТ – у 61 (55,4%) пациента ($p=0,534$). Достоверно чаще адьювантная ХТ более 6 месяцев проводилась в группе НАХТ: у 80 (78,3%) пациентов в сравнении с группой ЛТ (у 49 пациентов, 44,5%) ($p<0,001$).

3.5 Отдаленные результаты неадьювантной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Медиана наблюдения составила 37,14 (25,0-50,25) месяцев в группе НАХТ, 38,2 (29,9-55,5) месяцев в группе ЛТ. Метастазы развились в группе НАХТ у 19 (16,1%) пациентов, в группе ЛТ – у 20 (18,2%) пациентов ($p=0,727$). Рецидивы в исследуемых группах за данный период наблюдения не развивались.

График общей выживаемости пациентов в зависимости от проведения ЛТ или НАХТ представлен на рисунке 5.

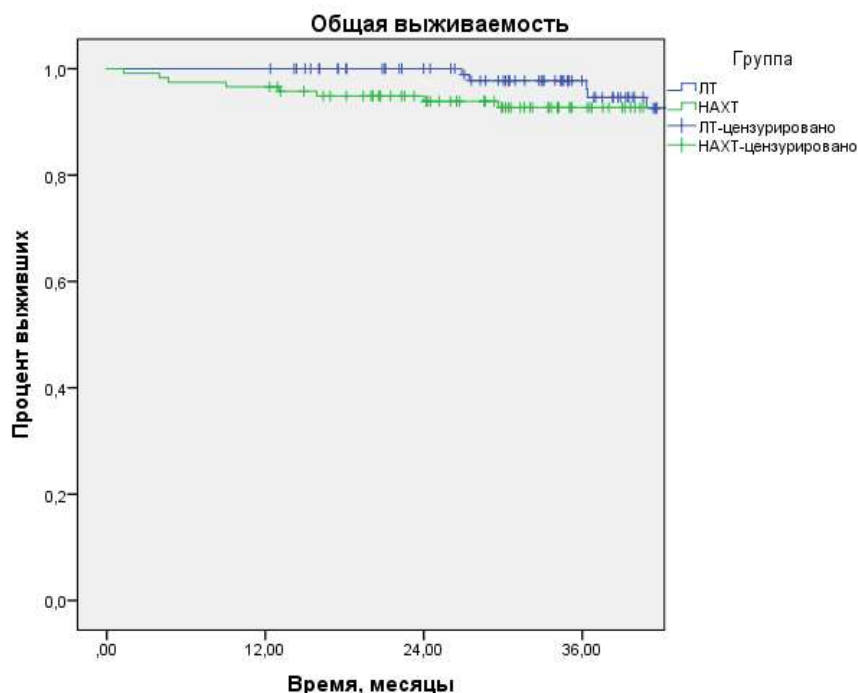


Рисунок 5 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения ЛТ или НАХТ

3-летняя общая выживаемость составила 92,7% в группе НАХТ , 97,8% – в группе ЛТ ($p=0,691$).

График безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от проведения ЛТ или НАХТ представлен на рисунке 6.

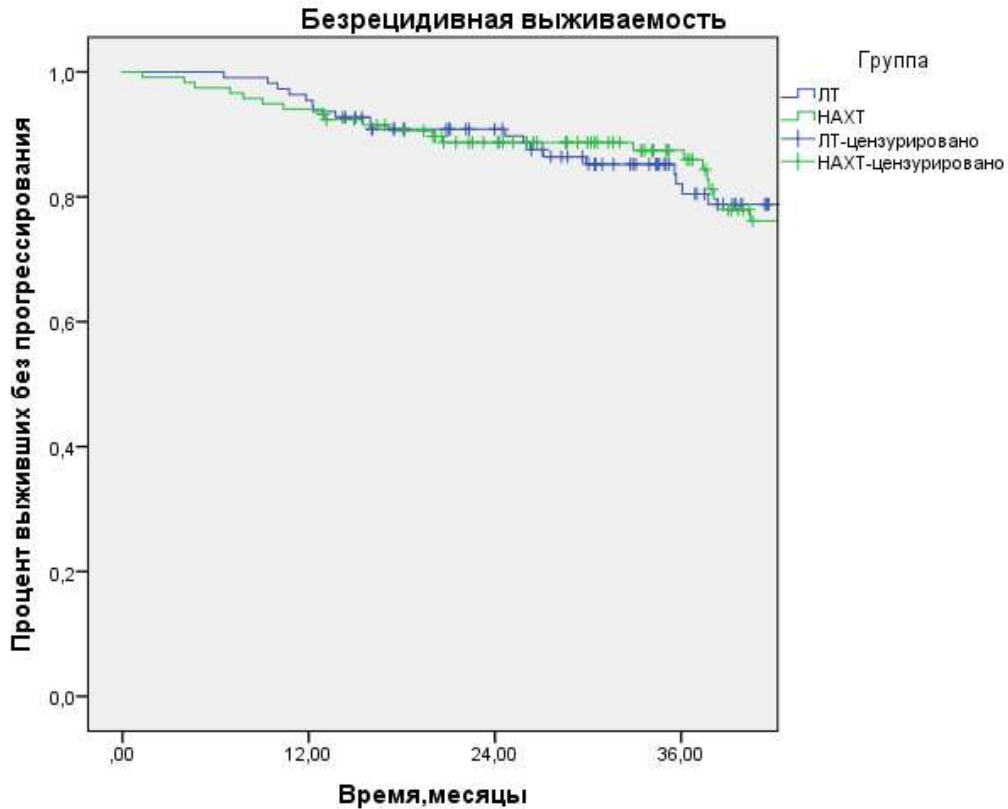


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от проведения ЛТ или НАХТ

3-летняя безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 87,4%, в группе ЛТ – 82,0% ($p=0,725$)

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли влиять на показатели 3-летней ОВ и БРВ. Результаты анализа представлены в таблице 14. Достоверно влияющие на отдаленные результаты показатели были включены в многофакторный анализ.

Таблица 14 – Влияние факторов на ОВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,196	1,041	0,980-1,105
Проведение НАХТ	0,692	2,214	0,466-3,164
Проведение ЛТ	0,678	0,824	0,316-2,148
Женский пол	0,545	0,745	0,287-1,936
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,547	0,634	0,144-2,796
cT3-4	0,147	0,662	0,379-1,156
cN+	0,237	3,407	0,447-25,978
pT3-4	0,585	1,168	0,669-2,041
pN+	0,006	2,761	1,338-5,696
EMVI +	0,194	1,918	0,718-5,122
G3	0,981	1,014	0,315-3,267
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,523	1,620	0,369-7,115
PME	0,801	1,141	0,409-3,190
ECOG2-3	0,289	1,606	0,670-3,853
HA	0,790	1,316	0,174-9,955
pCR	0,589	0,572	0,076-4,329
TRG3-5	0,095	1,510	0,930-2,449
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,221	0,707	0,405-1,233

При проведении однофакторного анализа влияние на показатели общей выживаемости оказал только один фактор – наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования.

Мы также провели анализ общей выживаемости в зависимости от наличия поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования.

3-летняя общая выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 60,9% в группе ЛТ и 89,1% в группе НАХТ, при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов составила 98,4% в группе ЛТ и 94,6% в группе НАХТ.

График общей выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 7.

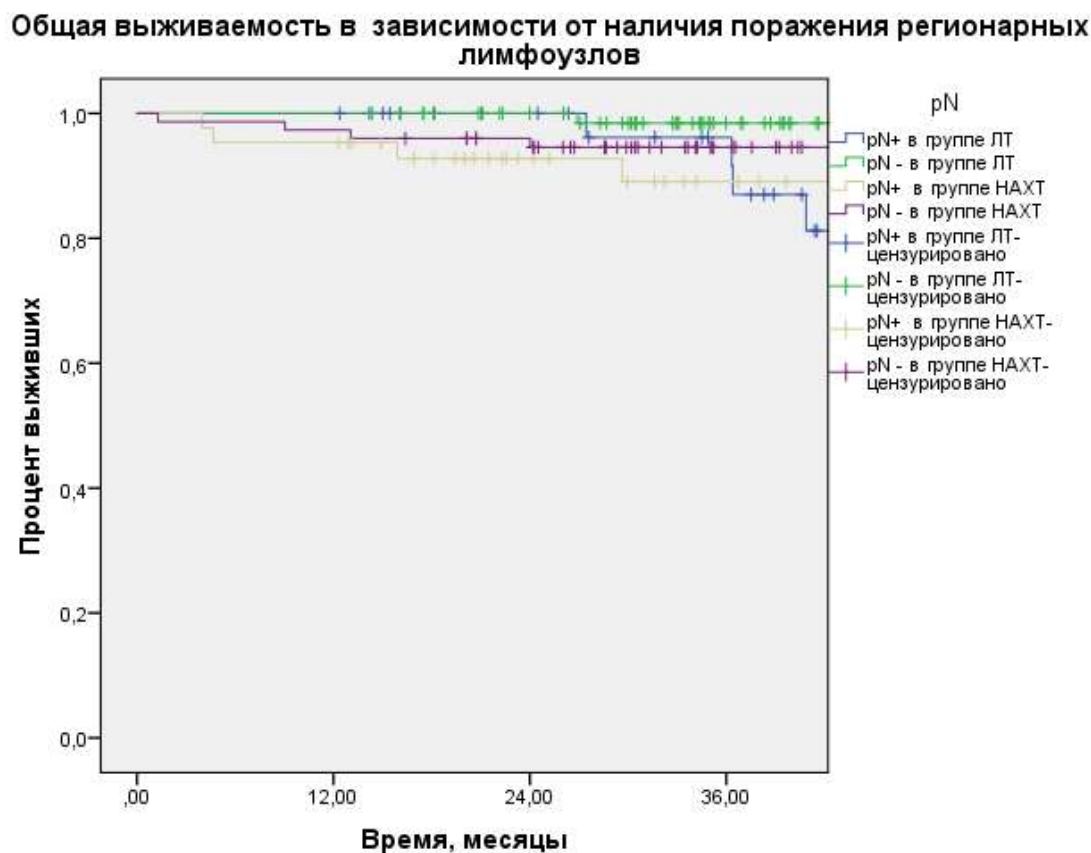


Рисунок 7 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования

При проведении однофакторного анализа критериев, достоверно влияющих на риск прогрессирования заболевания, такими явились уровень дифференцировки опухоли G3 и наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования (Таблица 15).

Таблица 15 – Влияние факторов на БРВ – однофакторный регрессионный анализ (Cox-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,133	1,030	0,991-1,070

Проведение НАХТ	0,725	1,114	0,610-2,034
Проведение ЛТ	0,725	0,898	0,492-1,639
Женский пол	0,266	0,707	0,383-1,303
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,350	0,662	0,279-1,572
cT3-4	0,784	1,075	0,642-1,798
cN+	0,148	2,380	0,735-7,707
pT3-4	0,089	1,365	0,954-1,953
pN+	0,0001	2,826	1,753-4,556
EMVI +	0,121	1,632	0,879-3,032
G3	0,032	2,168	1,068-4,403
Наличие послеоперационных осложнений	0,244	1,525	0,749-3,105
PME	0,126	1,717	0,859-3,435
ECOG2-3	0,103	1,617	0,908-2,879
HA	0,291	1,654	0,650-4,213
pCR	0,185	0,382	0,092-1,582
TRG3-5	0,057	1,340	0,991-1,881
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,189	0,782	0,543-1,128

Мы провели многофакторный анализ риска развития прогрессирования заболевания с учетом вышеуказанных показателей. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
G3	0,306	1,424	0,724-2,800
pN+	0,0001	2,645	1,606-4,355

При проведении многофакторного анализа на риск прогрессирования заболевания достоверное влияние сохранил только один фактор – наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования (pN+).

Провели анализ 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования.

График безрецидивной выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 8.

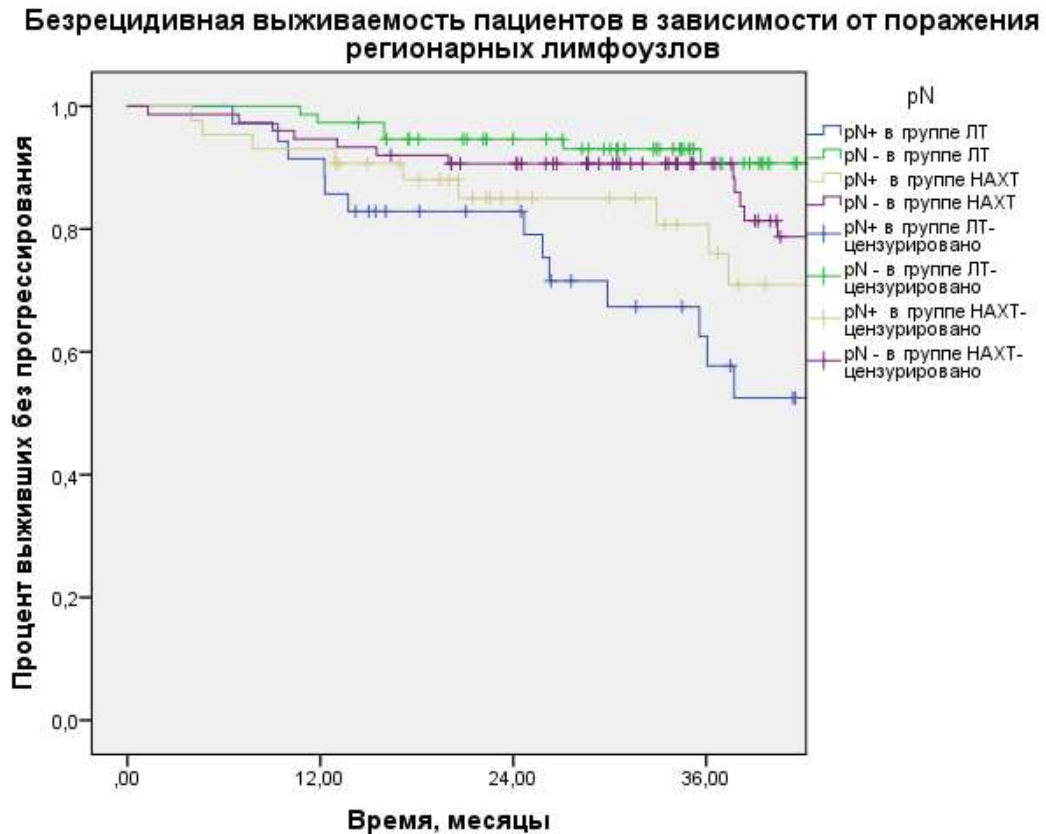


Рисунок 8 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования

3-летняя безрецидивная выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 52,5% в группе ЛТ и 64,5% в группе НАХТ ($p=0,250$), при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов – 90,7% в группе ЛТ и 90,6% в группе НАХТ ($p=0,127$).

**ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ
ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ**

4.1 Характеристика пациентов в исследуемых группах

Всего в исследование было включено 213 пациентов: 110 пациентов – в группу ЛТ и 103 – в группу хирургического лечения. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Основные клинические характеристики пациентов

Группа	ЛТ	Хирургия	p
Количество пациентов, N (%)	N=110 (100%)	N=103 (100%)	
Пол			
Мужской	58 (52,7%)	53 (51,5%)	0,891
Женский	52 (47,3%)	50 (48,5%)	
ECOG			
0	77 (70,0%)	80 (77,7%)	0,169
1	20 (18,2%)	17 (16,5%)	
2	13 (11,8%)	6 (5,8%)	
Шкала ASA			
I	49 (44,5%)	37 (35,9%)	0,249
II	40 (36,4%)	49 (47,6%)	
III	21 (19,1%)	17 (16,5%)	
Возраст			
18-44	7 (6,4%)	18 (17,5%)	0,001
45-59	55 (50,0%)	33 (32,0%)	
60-74	47 (42,7%)	44 (42,7%)	
75-90	1 (0,9%)	8 (7,8%)	

Из таблицы следует, что пациенты были сопоставимы по полу, общему состоянию по шкале ECOG, анестезиологической оценке физического состояния

по шкале ASA, критерию cT. Среди пациентов было 111 (52,1%) лиц мужского пола и 102 (47,9%) – женского. Пациенты с ECOG 0 преобладали в обеих группах: их число составило 70% и 78,4% в группе ЛТ и хирургического лечения, соответственно. Пациенты были распределены на возрастные группы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения.

Основные клинические параметры заболевания представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика опухолевого процесса у пациентов

Характеристика опухолевого процесса	ЛТ 110 (100%)	Хирургия 103 (100%)	p
Степень дифференцировки опухоли			
Высокодифференцированная	3 (2,7%)	20 (19,4%)	0,001
Умеренно дифференцированная	102 (92,7%)	75 (72,85)	
Низкодифференцированная	5 (4,5%)	8 (7,85)	
cT			
cT1-2	15 (13,6%)	12 (11,7%)	0,686
cT3-4	95 (86,4%)	91 (88,3)	
cN			
cN0	14 (12,7%)	39 (37,9%)	0,001
cN+	96 (87,3%)	64 (62,1%)	
Расстояние от анального края			
10,0-12,5см	59 (53,6%)	49 (47,6%)	0,4
12,6-15,0см	51 (46,4%)	54 (52,4%)	

У всех пациентов гистологический тип опухоли был представлен аденокарциномой. При этом опухоли чаще были умереннодифференцированными (92,7% и 72,85% в группах ЛТ и хирургии, соответственно). Реже встречались низкодифференцированные опухоли: в 4,5% случаев в группе ЛТ и в 6,85% – в группе хирургии. Стоит отметить тенденцию к большей частоте встречаемости высокодифференцированных опухолей в группе хирургии (20 пациентов, 19,4%) в сравнении с группой ЛТ (3 пациента, 2,7%). Различия между группами по показателю степени дифференцировки опухоли были достоверными (p=0,001).

Частота поражения регионарных лимфоузлов была достоверно ниже в хирургической группе (62,1%) в сравнении с группой ЛТ (87,3%) ($p=0,001$).

С одинаковой частотой в исследуемых группах опухоль располагалась на расстоянии 10-12,5 см и 12,6 -15,0 см от анокутанной линии при измерении с помощью ригидного ректоскопа.

4.2 Сравнительный анализ результатов хирургического лечения в группах ЛТ и операции

Всем пациентам в исследуемых группах было выполнено оперативное вмешательство в различном объеме. Результаты хирургического лечения представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	ЛТ N=110 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	P
Объем операции			
ПМЭ	46 (41,8%)	53 (51,5%)	0,239
ТМЭ	64 (58,2%)	50 (48,5%)	
Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo			
0	92 (83,6%)	76 (73,8%)	0,09
I	7 (6,4%)	5 (4,9%)	0,01
II	0 (0%)	8 (7,8%)	
IIIa	0 (0%)	7 (6,8%)	0,2
IIIb	13 (11,8%)	7 (6,8%)	
IVa	0 (0%)	1 (1,0%)	
Несостоятельность анастомоза			
Нет	99 (90,0%)	89 (86,4)	0,524
Есть	11 (10,0%)	14 (13,6%)	
Края резекции			
R0	107 (97,3%)	103 (100,0%)	0,001
R1	3 (2,7%)	0 (0%)	

Учитывая расположение опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки, все операции были сфинктеросохраняющими, за исключением одного

пациента (0,9%) в хирургической группе с наличием декомпенсированной формы сахарного диабета. Этому пациенту была выполнена обструктивная резекция прямой кишки – операция Гартмана.

Тотальная мезоректумэктомия была выполнена у 64 (58,2%) пациентов в группе лучевой терапии и у 50 (48,55%) пациентов в хирургической группе, в то же время доля парциальной мезоректумэктомии в хирургической группе и ЛТ составила 50,5% (52 пациента) и 41,8% (46 пациентов), соответственно. Достоверных различий между группами по данному показателю не было ($p=0,239$). Достоверно чаще R1-резекции встречалась в группе лучевой терапии: у 3 (2,7%) пациентов в сравнении с хирургической группой, в которой резекция в объеме R1 не была отмечена ($p=0,001$). Анализ частоты формирования превентивных стом представлены на рисунке 9.

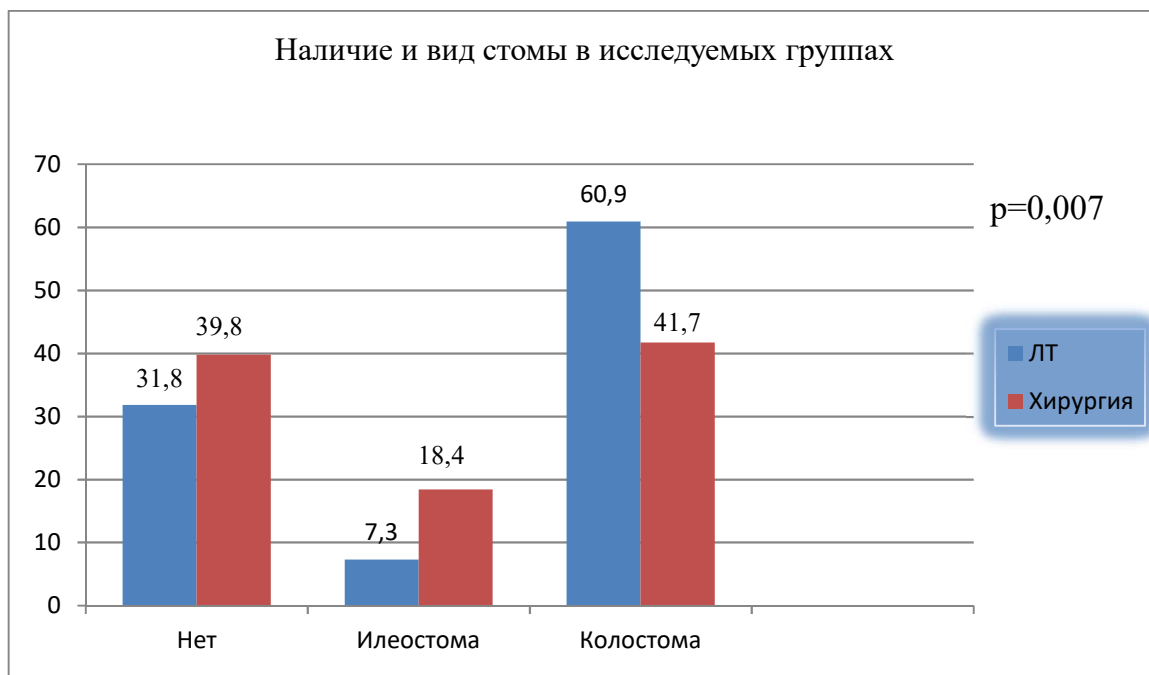


Рисунок 9 – Частота формирования превентивных стом

При анализе частоты формирования превентивных стом было выявлено, что в группе ЛТ они формировались у 75 (68,2%) пациентов, в группе хирургического лечения – у 62 (60,1%) пациентов ($p=0,2$). В группе хирургического лечения в 41,7% (43 пациентов) случаев была сформирована колостома и в 18,4% (19

пациентов)- илеостома. В группе ЛТ у 60,9% (67 пациентов) пациентов была сформирована колостома и у 7,3% (8 пациентов) – илеостома. Частота формирования колостом была достоверно выше в группе ЛТ: она составила 60,9% в сравнении с 41,7% в группе хирургического лечения ($p=0,007$).

Достоверно больше пациентов были прооперированы с использованием лапароскопического доступа в хирургической группе: их число составило 90 (87,4%) пациентов в сравнении с группой лучевой терапии, где все операции выполнялись лапаротомным доступом ($p=0,001$). Данное статистически значимое различие связано с тем, что группа ЛТ была набрана на этапе до внедрения лапароскопических технологий. При анализе послеоперационных осложнений использовали шкалу Clavien-Dindo. Клинические значимые осложнения IIIa, I IIb и IVa развились у 11(10%) пациентов в группе ЛТ в сравнении с 14 (13,6%) пациентами в хирургической группе ($p=0,2$). У 1 пациента (0,9%) в хирургической группе на 4-е сутки после операции был выявлен перитонит вследствие несостоятельности колоректального анастомоза, после чего пациенту выполнена операция Гартмана, данное осложнение было расценено как IVa. У 1 (0,9%) пациента в группе ЛТ, оперированного открытым доступом, на 5-е сутки после операции в области срединной лапаротомной раны возникла тотальная эвентрация, в связи с чем была проведена релапаротомия и ушивание лапаротомной раны, данное осложнение было расценено как IIIb. У 1 (0,9%) пациента в хирургической группе было выявлено кровотечение из зоны аппаратного колоректального анастомоза, в связи с чем была выполнена ректоскопия и осуществлен гемостаз, данное послеоперационное осложнение расценено как IIIa по шкале Clavien-Dindo. В группе ЛТ у 1 (0,9%) пациента на 4-е сутки после операции отмечалась фебрильная температура, сохранявшаяся в течение 2-3 суток на фоне приема жаропонижающих препаратов, в связи с чем была выполнена компьютерная томография малого таза, и выявлен абсцесс в тазу. Пациенту выполнили операцию Гартмана с дренированием малого таза. Данному осложнению была присвоена степень IIIb. Послеоперационные осложнения I и II степени были представлены послеоперационной гипертермией у 14 пациентов

(6,5%) – проведена симптоматическая терапия жаропонижающими препаратами с положительным эффектом, лимфореей у 1(0,46%) пациента – разрешилась самостоятельно, атонией мочевого пузыря у 1 (0,46%) пациента – проведена терапия ингибиторами холинэстеразы, альфа1-адреноблокаторами и антибактериальная терапия 8-оксихинолином с положительным эффектом, парадоксальной ишурией у 1(0,46%) пациента – разрешилась самостоятельно, острым простатитом у 1 (0,46%) пациента и циститом у 1 (0,46%) пациента – проведена антибактериальная терапия с эффектом. Несостоятельность анастомоза была выявлена у 11 (10,0%) пациентов в группе ЛТ в сравнении с 14 (13,65) пациентами в хирургической группе. При этом статистически значимых различий между группами не было выявлено ($p=0,524$). Данные о патоморфологических стадиях пациентов представлены в рисунке 10.

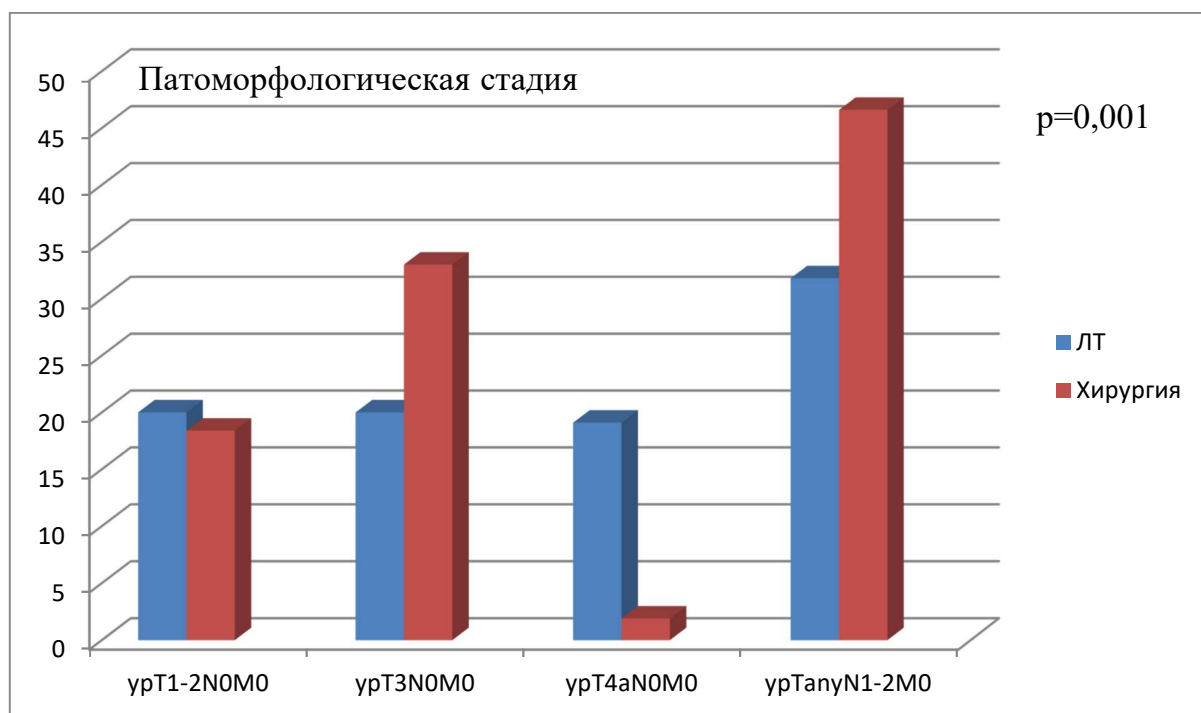


Рисунок 10 – Патоморфологические стадии исследуемых пациентов

4.3 Отдаленные результаты хирургического лечения и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Медиана наблюдения составила 38,52 (29,9-55,5) месяцев в группе ЛТ и 38,3 (19,1-56,7) месяцев в хирургической группе.

При анализе отдаленных результатов за данный период наблюдения было выявлено, что метастазы развились у 20 (18,2%) пациентов в группе ЛТ и у 15 (14,6%) пациентов в хирургической группе ($p=0,58$). В хирургической группе достоверно чаще развивались рецидивы: у 4 (3,9%) пациентов в хирургической группе в сравнение с группой ЛТ, где рецидив не развился ни у одного пациента (0%) ($p=0,05$).

Графики 3-летней общей выживаемости в зависимости от тактики лечения представлены на рисунке 11.

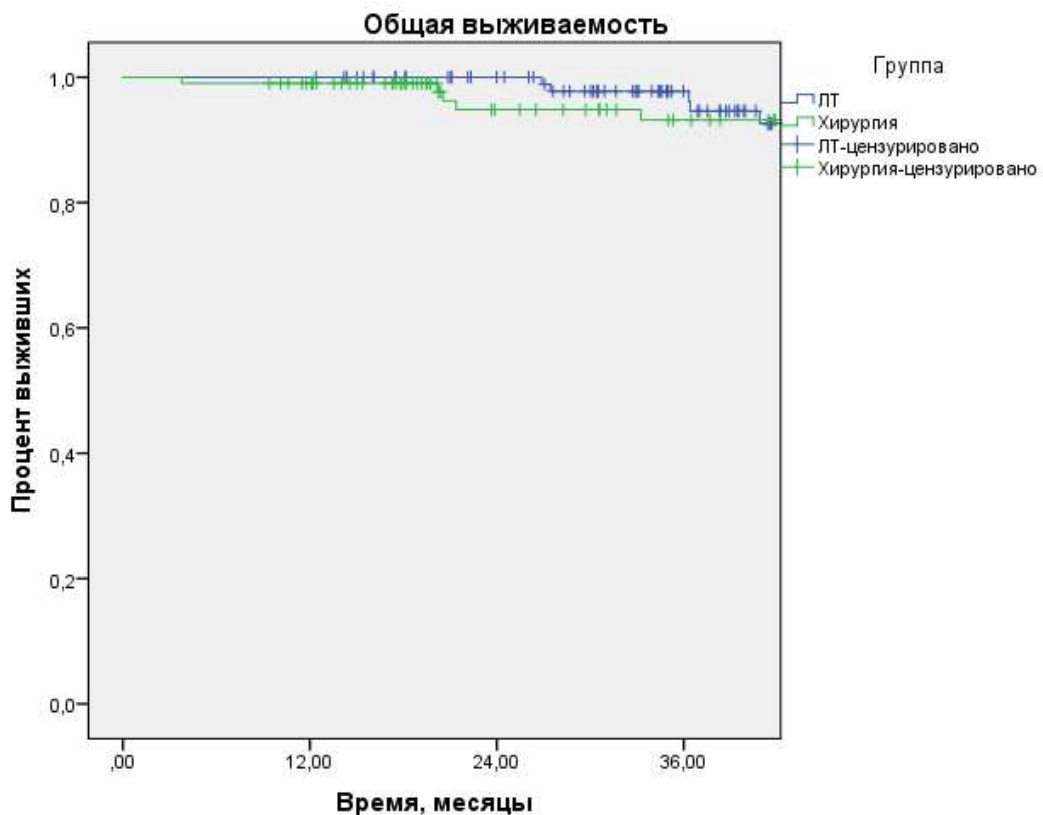


Рисунок 11 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения ЛТ или только хирургического лечения

3-летняя общая выживаемость составила 97,8% в группе ЛТ, 93,2 % – в хирургической группе ($p=0,406$).

Графики 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от тактики лечения представлены на рисунке 12.

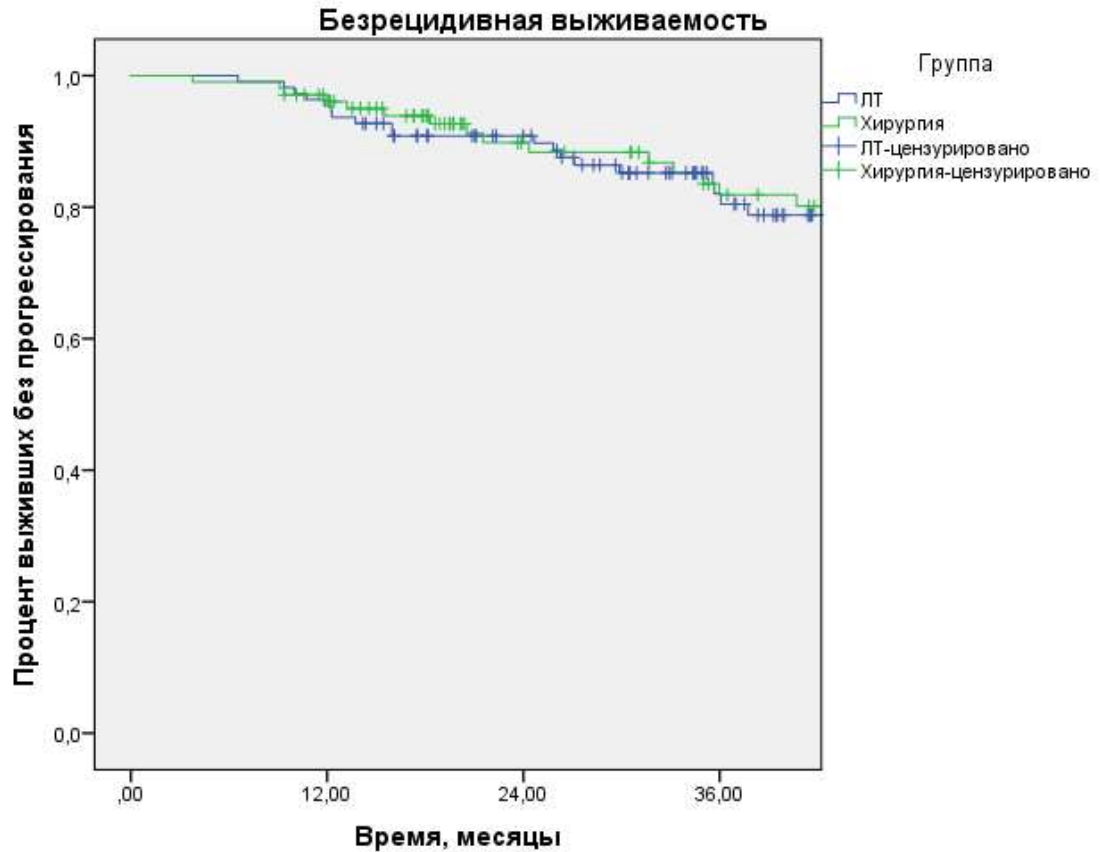


Рисунок 12 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от проведения ЛТ или только хирургического лечения

3-летняя безрецидивная выживаемость в группе ЛТ составила 83,6 %, в хирургической группе – 81,9% ($p=0,712$).

Таким образом в нашем исследовании мы не достигли повышения 3-летней БРВ в группе ЛТ, однако при сравнении с группой хирургического лечения достоверных различий не было получено ($p=0,136$). В хирургической группе у 4 (3,9%) пациентов были выявлены рецидивы. Основные характеристики пациентов с развитием рецидивов представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ клинических характеристик пациентов с развившимися рецидивами

Показатели	1-пациент	2-й пациент	3-й пациент	4-й пациент
Возраст	56	62	54	51
Пол	Ж	М	М	М
Протяженность опухоли, мм	50	51	58	60
CRM	-	-	-	-
Дифференцировка опухоли	G1	G2	G2	G2
Операция	Парциальная МЭ	Тотальная МЭ	Парциальная МЭ	Парциальная МЭ
R0	R1	R0	R0	R0
pTNM	pT1N1M0	pT3N0M0	pT3N0M0	pT3N2M0
pEMVI	EMVI+	pEMVI-	pEMVI-	pEMVI+
Дистальная граница резекции (латеральный край резекции), см	0	1	5	1
Несостоятельность анастомоза	Нет	Нет	Есть	Нет
Адьювантное лечение	6 курсов FOFOX	Нет	Нет	Нет
Осложнения ХТ	Периферическая нейропатия I степени	-	-	-
Время рецидива п/о	12 месяцев	11 месяцев	7 месяцев	24 месяца
Локализация рецидива	В зоне анастомоза	В зоне анастомоза	В зоне анастомоза	Внекишечный рецидив
Лечение рецидива	ХТ	БПЭ с резекцией крестца на уровне S4.	БПЭ с резекцией крестца на уровне S4.	Резекция мочеточника слева и прямой кишки

При анализе у 3 из 4 пациентов был выявлен неадекватный край резекции, дистальный клиренс составил 1 см и менее, также 3 из 4 пациентов не получали

адьювантную химиотерапию. У 1 пациента в послеоперационном периоде развилась несостоятельность анастомоза, причем у этого пациента дистальная граница резекции была 5 см.

1 пациенту была проведена резекция в объеме R1 по данным гистологического исследования, что могло явиться причиной рецидива. Рецидивы у 3 пациентов локализовались в зоне анастомоза, а у 1 больного был внекишечный рецидив с вовлечением в процесс левого мочеточника. 3 пациентам после выявления рецидива было выполнено повторное хирургическое вмешательство: трое из них получали ХЛТ с добавлением консолидирующей ХТ, а у 1 пациента после выявления рецидива первым этапом было выполнено оперативное вмешательство.

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, который могли влиять на показатели 3-летней ОВ и БРВ, чтобы при достоверности информации включить их в многофакторный анализ. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Влияние факторов на ОВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	P	ОР	95%ДИ
Возраст	0,186	1,037	0,983-1,094
Проведение ЛТ	0,410	1,587	0,528-4,77
Женский пол	0,752	0,843	0,292-2,434
Локализация опухоли (10-12,5 см от анокутанной линии)	0,467	0,647	0,201-2,089
cT3-4	0,498	0,801	0,423-1,520
cN+	0,416	1,7	0,473-6,111
pT3-4	0,221	1,562	0,764-3,190
pN+	0,006	2,500	1,305-4,789
cEMVI +	0,015	3,718	1,287-10,739
Степень дифференцировки G3	0,226	2,332	0,592-9,194
Наличие послеоперационных осложнений III-IV степени	0,638	0,611	0,079-4,744
ПМЭ	0,165	2,173	0,727-6,492
ECOG2-3	0,472	1,469	0,515-4,190

ССО	0,001	0,008	0,006-0,123
НА	0,653	0,627	0,082-4,803
pCR	0,607	22,64	0,0001-326,8
TRG 3-5	0,820	1,138	0,375-3,456
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,799	0,910	0,441-1,879

При проведении однофакторного анализа достоверное влияние на показатели общей выживаемости оказали 3 фактора: частота ССО, наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным морфологического исследования послеоперационного материала (N+) и EMVI+. Мы провели многофакторный анализ этих критериев, при этом достоверное влияние сохраняли все 3 фактора. Основные данные многофакторного анализа представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Влияние факторов на ОВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
ССО	0,003	3,064	0,001-0,224
EMVI+	0,047	3,064	1,013-9,267
pN+	0,046	2,004	1,011-3,974

При проведении многофакторного анализа методом Сох-регрессии параметры, которые достоверно влияли на общую выживаемость при однофакторном анализе, сохраняли влияние и на многофакторном анализе, как представлено в таблице 22. В связи с этим мы проанализировали 3-летнюю общую выживаемость в зависимости от вышеуказанных параметров.

Графики 3-летней общей выживаемости в зависимости от EMVI представлены на рисунке 13.

3-х летняя общая выживаемость при EMVI+ составила 70,5% в группе ЛТ и 91,1% в хирургической группе (p=0,563), при EMVI-: 98,4% – в группе ЛТ и 94,2% – в хирургической группе (p=0,969).

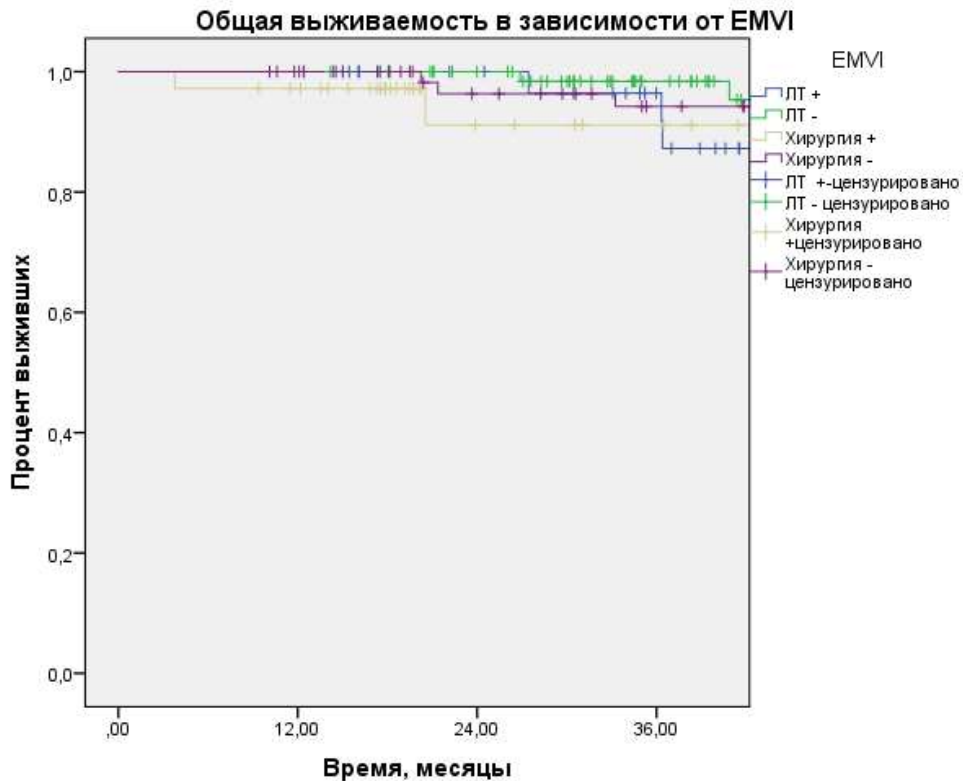


Рисунок 13 – Общая выживаемость в зависимости от наличия EMVI

График общей выживаемости в зависимости от ССО представлен на рисунке 14.

3-летняя общая выживаемость при ССО+ составила 97,8% в группе ЛТ и 96,1% – в хирургической группе($p=0,237$). У двоих пациентов в хирургической группе оперативное вмешательство было выполнено без сохранения сфинктерного аппарата, в связи с чем при отсутствие такого фактора график выживаемости между исследуемыми группами не построилась.

График общей выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 15.

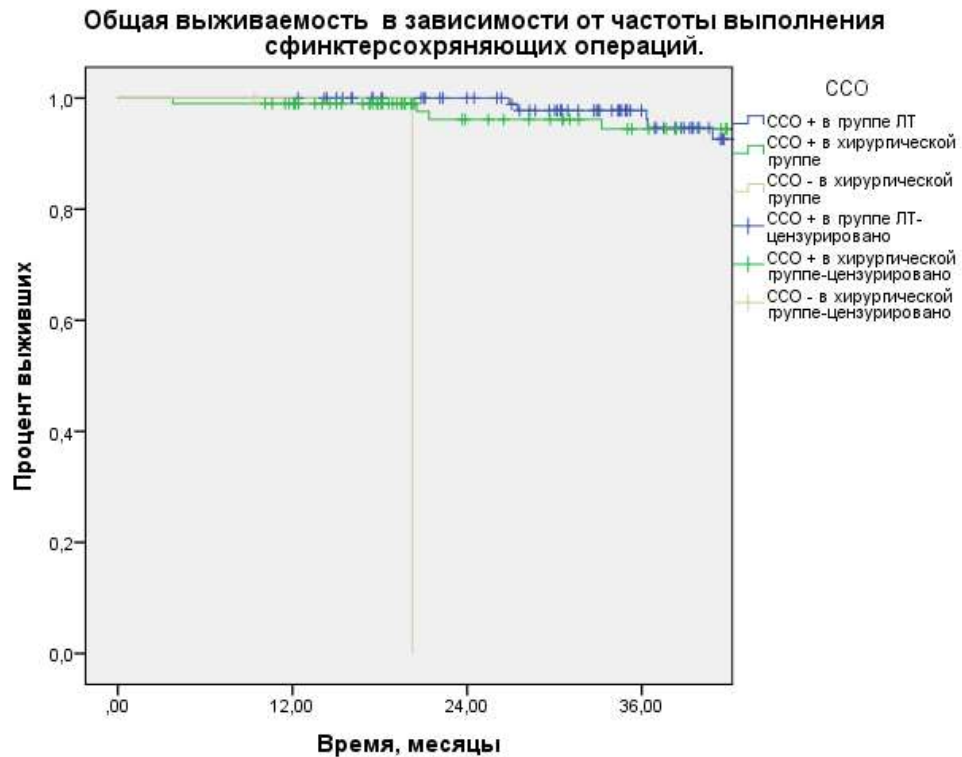


Рисунок 14 – Общая выживаемость в зависимости от частоты выполнения сфинктерсохраняющих операций (ССО)

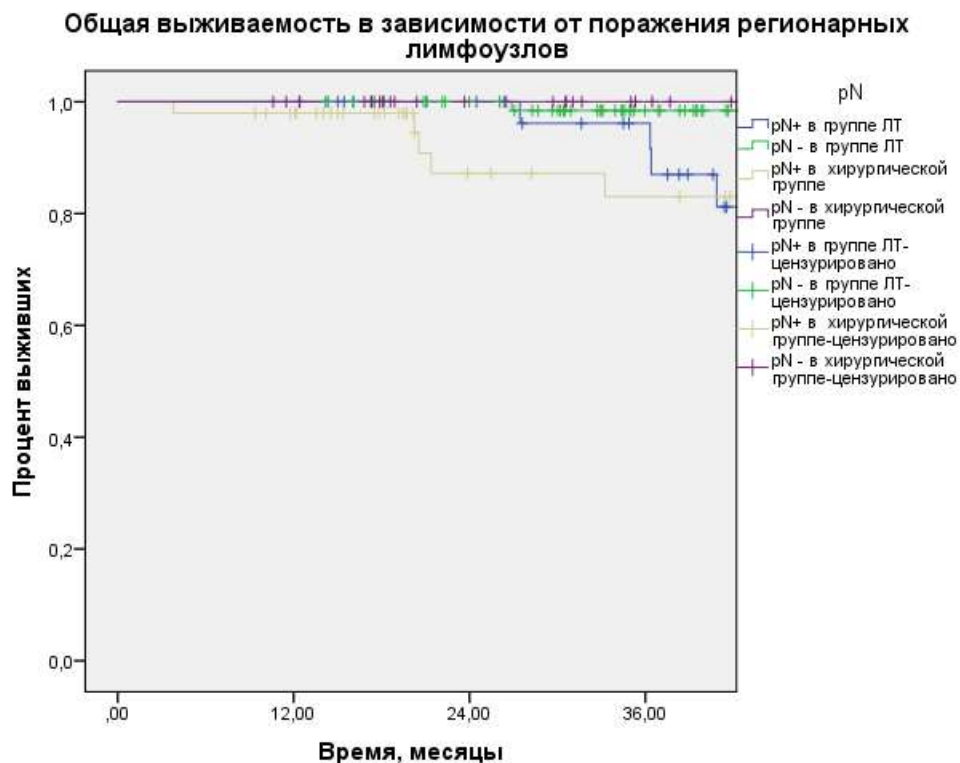


Рисунок 15 – Общая выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

3-летняя общая выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 60,9% в группе ЛТ и 83,0% – в хирургической группе ($p=0,683$), при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов данный показатель составил 98,4% – в группе ЛТ и 78,1% – в хирургической группе ($p=0,111$).

Мы провели однофакторный анализ параметров, влияющих на риск прогрессирования заболевания. данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Влияние факторов на БРВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,049	1,582	1,003-2,496
Проведение ЛТ	0,712	1,132	0,584-2,195
Женский пол	0,263	0,682	0,349-1,333
Локализация опухоли (10-12,5 см от анокутанной линии)	0,901	0,956	0,474-1,931
cT3-4	0,332	1,340	0,742-2,421
cN+	0,579	1,239	0,581-2,638
pT3-4	0,221	1,562	0,764-3,190
pN+	0,006	2,500	1,305-4,789
EMVI +	0,035	2,036	1,050-3,951
G3	0,703	1,177	0,508-2,727
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,044	2,242	1,021-4,924
PME	0,215	1,531	0,781-2,999
ECOG2-3	0,05	1,817	0,996-3,315
ССО	0,014	0,077	0,010-0,598
Несостоятельность анастомоза	0,03	2,392	1,088-5,261
pCR	0,357	0,043	0,001-34,7
TRG	0,178	1,427	0,851-2,392
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,353	0,794	0,487-1,293

При проведении однофакторного анализа критериев, достоверно влияющих на риск прогрессирования заболевания, оказались EMVI+, ECOG2-3, частота выполнения ССО, возраст, наличие послеоперационных осложнений III-V степени, наличия поражения регионарных лимфоузлов по данным

патоморфологического исследования и несостоятельность анастомоза. В связи с этим мы провели многофакторный анализ БРВ. Основные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
EMVI+	0,143	1,730	0,831-3,603
ECOG2-3	0,292	1,439	0,732-2,828
ССО	0,182	0,240	0,030-1,951
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,938	0,921	0,115-7,374
Возраст	0,225	1,023	0,86-1,062
pN+	0,008	1,809	1,163-2,812
Несостоятельность анастомоза	0,300	3,035	0,372-24,758

При многофакторном анализе риска прогрессирования заболевания влияние сохранял только один фактор, наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования. В связи с этим мы проанализировали 3-летнюю безрецидивную выживаемость в зависимости от данного фактора.

Мы проанализировали 3-летнюю безрецидивную выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования (pN).

График БРВ в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 16.

3-летняя безрецидивная выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 52,5% в группе ЛТ и 68,1% – в хирургической группе($p=0,370$), при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов – 90,7% в группе ЛТ и 89,2% в хирургической группе($p=0,830$).

Безрецидивная выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

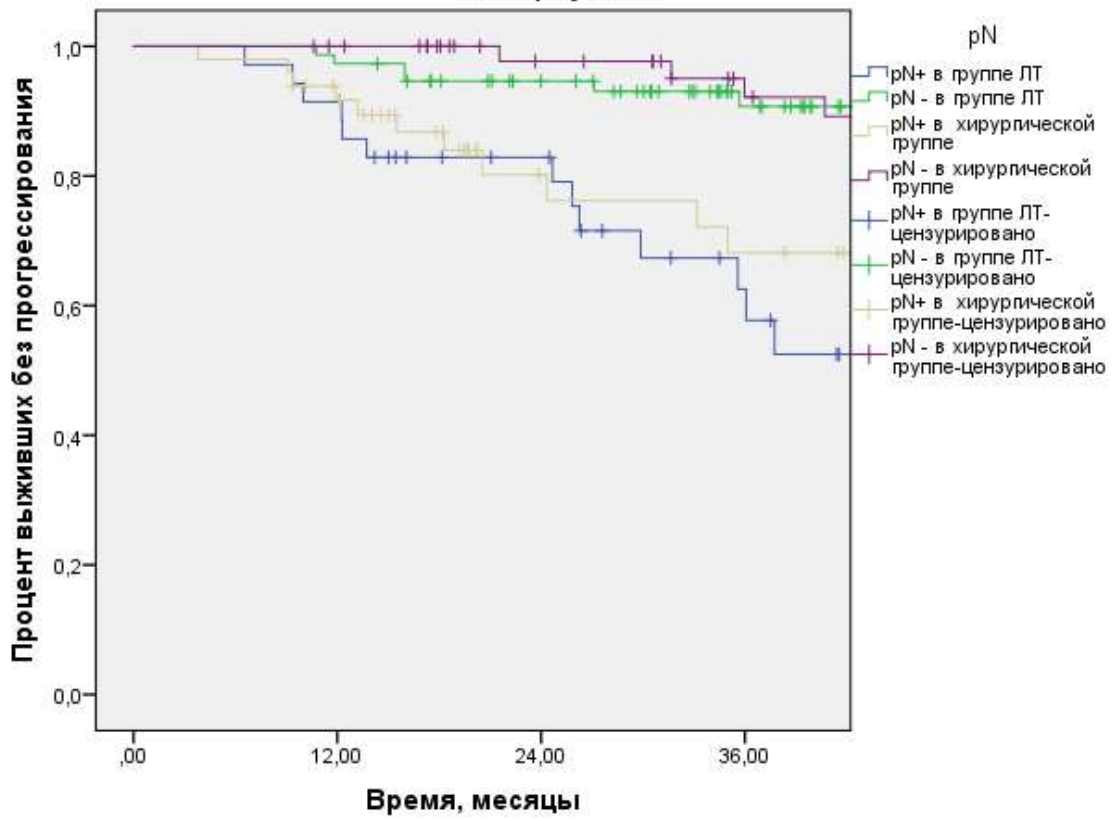


Рисунок 16 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

**ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ
ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ**

5.1 Характеристика пациентов в исследуемых группах

Всего в исследование было включено 221 пациент: 118 – в группу НАХТ и 103 – в группу хирургического лечения. Основные клинические параметры пациентов представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Основные клинические параметры пациентов

Группа	НАХТ N=118 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	p
Пол			
Мужской	63 (53,4%)	53 (51,5%)	0,440
Женский	55 (46,6%)	50 (48,5%)	
Шкала ASA			
I	32 (27,1%)	37 (35,9%)	0,733
II	68 (57,6%)	49 (47,6%)	
III	18 (15,3%)	17 (16,5%)	
Возраст			
18-44	4 (3,4%)	18 (17,5%)	0,001
45-59	51 (43,2%)	33 (32,0%)	
60-74	63 (53,4%)	44 (42,7%)	
75-90	0 (0%)	8 (7,8%)	

По основным клиническим параметрам пациенты были сопоставимы, не было отмечено статистически значимых различий по основным клиническим характеристикам пациентов, таких как пол, шкала ASA, за исключением возраста пациентов ($p=0,001$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика опухолевого процесса исследуемых групп пациентов

Группа	НАХТ N=118 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	p
Степень дифференцировки опухоли			
Высокодифференцированная	15 (12,7%)	20 (19,4%)	0,597
Умеренно дифференцированная	93 (78,8%)	75 (72,85)	
Низкодифференцированная	9 (7,6%)	8 (7,75)	
cT			
cT1-2	8 (6,8%)	12 (11,7%)	0,686
cT3-4	110 (93,2%)	91 (88,3)	
cN			
cN0	14 (11,9%)	39 (37,9%)	0,001
cN+	104 (88,1%)	64 (62,1%)	
Расстояние от анального края			
10,0-12,5 см	84 (71,2%)	49 (47,6%)	0,001
12,6-15,0 см	34 (28,8%)	54 (52,4%)	

Группы были сопоставимы по степени дифференцировки опухоли, критерию cT, однако были зафиксированы достоверные различия между исследуемыми группами по таким показателям, как частота поражения регионарных лимфоузлов ($p=0,001$) и расстояние опухоли от анального края ($p=0,001$).

В группе НАХТ было достоверно больше пациентов с поражением регионарных лимфоузлов ($p=0,001$). Нам не удалось подобрать более сопоставимые группы пациентов по частоте поражения регионарных лимфоузлов, поскольку при наличии такого негативного фактора по данным МРТ малого таза назначалось предоперационное лечение в виде НАХТ. При анализе отдаленных результатов между этими двумя группами можно отметить, что хирургическая группа имела более благоприятный прогноз: в этой группе было меньше пациентов с поражением регионарных лимфоузлов, что является важным прогностическим фактором.

По результатам патоморфологического исследования гистологический тип опухоли у всех пациентов был представлен аденокарциномой, при этом наблюдалась тенденция к преобладанию умеренной степени дифференцировки опухоли: 78,8% в группе НАХТ и 72,8% в хирургической группе.

При анализе расстояния дистального края опухоли от анокутанной линии было выявлено, что в группе НАХТ достоверно больше пациентов было с локализацией опухоли до 12,5 см по сравнению с расстоянием более 12,5 см ($p=0,002$). Это объясняется тем, что, чем ближе располагается опухоль к ободочной кишке, тем реже назначалось предоперационное лечение.

5.2 Анализ хирургического лечения

Основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ	Хирургия	p
Количество пациентов	117	103	-
Объем операции			
ПМЭ	31 (26,5%)	53 (51,5%)	0,001
ТМЭ	86 (73,5%)	50 (48,5%)	
Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo			
0	95 (80,5%)	76 (73,8%)	0,09
I	12 (10,2%)	5 (4,9%)	0,06
II	3 (2,5%)	8 (7,8%)	
IIIa	5 (4,2%)	7 (6,8%)	0,3
IIIb	2 (1,7%)	7 (6,8%)	
IVa	0 (0%)	1 (0,97%)	
Несостоятельность анастомоза			
Нет	110 (94,0%)	89 (86,4)	0,072
Есть	7 (6,0%)	14 (13,6%)	
Края резекции			
R0	117 (99,2%)	103 (100%)	0,534
R1	1 (0,8%)	0 (0%)	

Как мы упомянули выше, у 1 пациента к концу 4 курса химиотерапии наблюдалась клиника острого инфаркта миокарда, пациент был переведен в ОРИТ, однако, несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, пациент скончался, в связи с чем в группе НАХТ остались 117 пациентов. При оценке результатов хирургического лечения были выявлено, что в группе НАХТ достоверно чаще выполнялась операция в объеме тотальной мезоректумэктомии по сравнению с группой хирургического лечения ($p=0,001$). У 1 (0,9%) пациента в группе хирургического лечения в связи с выраженной сопутствующей патологией и исходной анальной инконтиненцией была выполнена операция Гартмана.

Клинические значимые осложнения IIIa, IIIb и IVa развились у 7(5,9%) пациентов в группе НАХТ в сравнении с 15 (14,5%) пациентами в хирургической группе ($p=0,3$). В группе НАХТ у всех 7 (5,9%) пациентов послеоперационные осложнения III-IVA степени были представлены с несостоятельности колоректального анастомоза. У 1 пациента (0,9%) в хирургической группе на 4-е сутки после операции был выявлен перитонит вследствие несостоятельности колоректального анастомоза, после чего пациенту выполнена операция Гартмана, данное осложнение было расценено как IVa. У 1 (0,9%) пациента в хирургической группе было выявлено кровотечение из зоны аппаратного колоректального анастомоза, в связи с чем была выполнена ректоскопия и осуществлен гемостаз, данное послеоперационное осложнение расценено как IIIA по шкале Clavien-Dindo.

Отмечалась выраженная тенденция к более высокой частоте развития НА в группе хирургического лечения без проведения НАХТ ($p=0,07$). Летальность после операции не была выявлена. В 1 (0,8%) случае в группе НАХТ по данным гистологического исследования послеоперационного материала был выявлен подслизистый отсев в крае резекции, который трактовался как R1.

Мы проанализировали частоты хирургического доступа в исследуемых группах.

Частоты выполнения операции в зависимости от хирургического доступа представлены на рисунке 17.



Рисунок 17 – Анализ хирургического лечения

Как следует из диаграммы, в группе НАХТ оперативное вмешательство чаще выполняли открытым доступом: (46 пациентов, 39,0%) в сравнении с 13 пациентами (12,6%) в хирургической группе ($p=0,001$).

Мы анализировали частоты формирования превентивных стом в зависимости от их вида.

Частота формирования превентивных стом в зависимости от их вида представлен на рисунке 18.

При анализе частоты формирования превентивных стом было выявлено, что в группе НАХТ стому сформировали у 81 (68,6%) пациента, а в группе хирургического лечения – у 62 (60,1%) пациентов ($p=0,2$). В группе хирургического лечения в 41,7(43 пациентов) % случаев была сформирована колостома, а в 18,4% (19 пациентов)- илеостома. В группе НАХТ у 51(44,1%) пациентам была сформирована колостома, а у 29 (42,6%) пациентам -илеостома. Достоверных различий между группами по данному показателю зафиксировано не было ($p=0,344$).

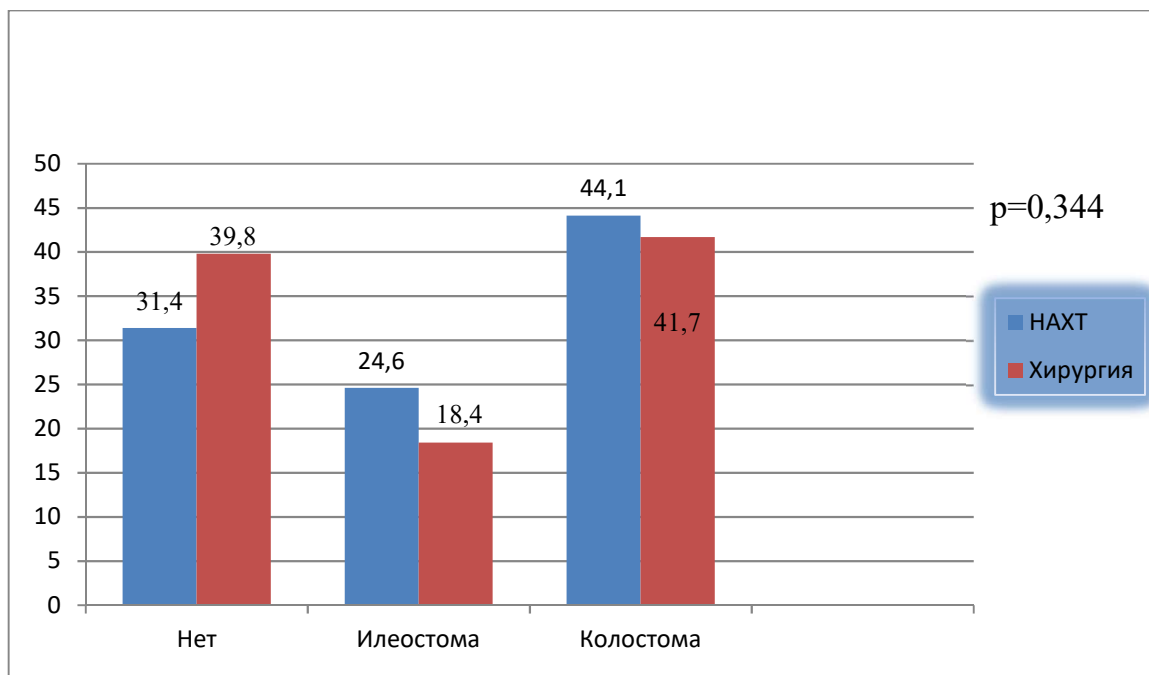


Рисунок 18 – Наличие и вид стомы в исследуемых группах

При анализе патоморфологической стадии были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,01$). Данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Патоморфологическая стадии исследуемых групп пациентов

Патоморфологическая стадия	НАХТ N=117 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	p
ypT1-2N0M0	15 (12,8%)	17 (16,7%)	0,013
ypT3N0M0	44(37,6%)	33(32,4%)	
ypT4aN0M0	3(2,6%)	2(2,0%)	
ypTanyN1-2M0	39(33,3%)	48(47,1%)	

5.3 Отдаленные результаты хирургического лечения и НАХТ больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Медиана наблюдения составила 37,14 (25,0-50,25) месяцев в группе НАХТ, 38,34 (19,4-56) месяцев в хирургической группе. При анализе частоты развития метастазов за данный период наблюдения было выявлено, что в группе НАХТ

метастазы развились у 19 (16,1%) пациентов, а в хирургической группе – у 15 (14,6%) пациентов ($p=0,852$).

В хирургической группе достоверно чаще были выявлены рецидивы: у 4 (3,9%) пациентов. В группе НАХТ рецидив не развился ни у одного пациента ($p=0,04$).

Данные о 3-летней ОВ представлены на рисунке 19.

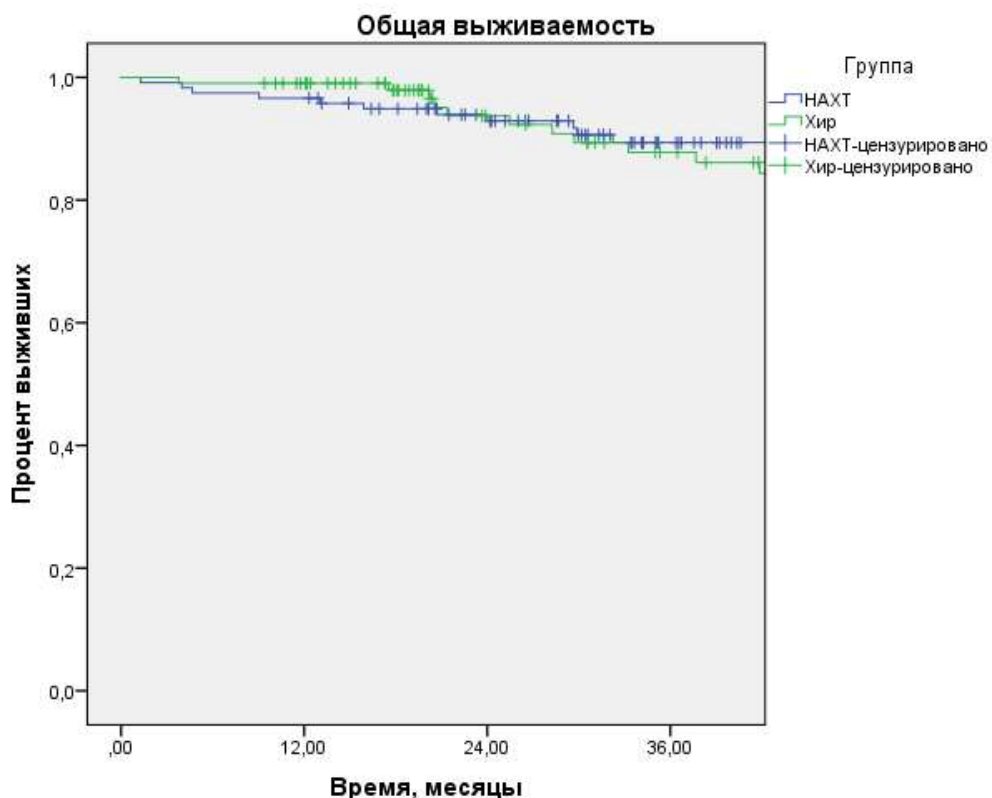


Рисунок 19 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения НАХТ или только хирургического лечения

3-летняя общая выживаемость составила 92,7% в группе НАХТ и 93,2% в хирургической группе ($p=0,445$).

Данные о 3-летней БРВ представлены на рисунке 20

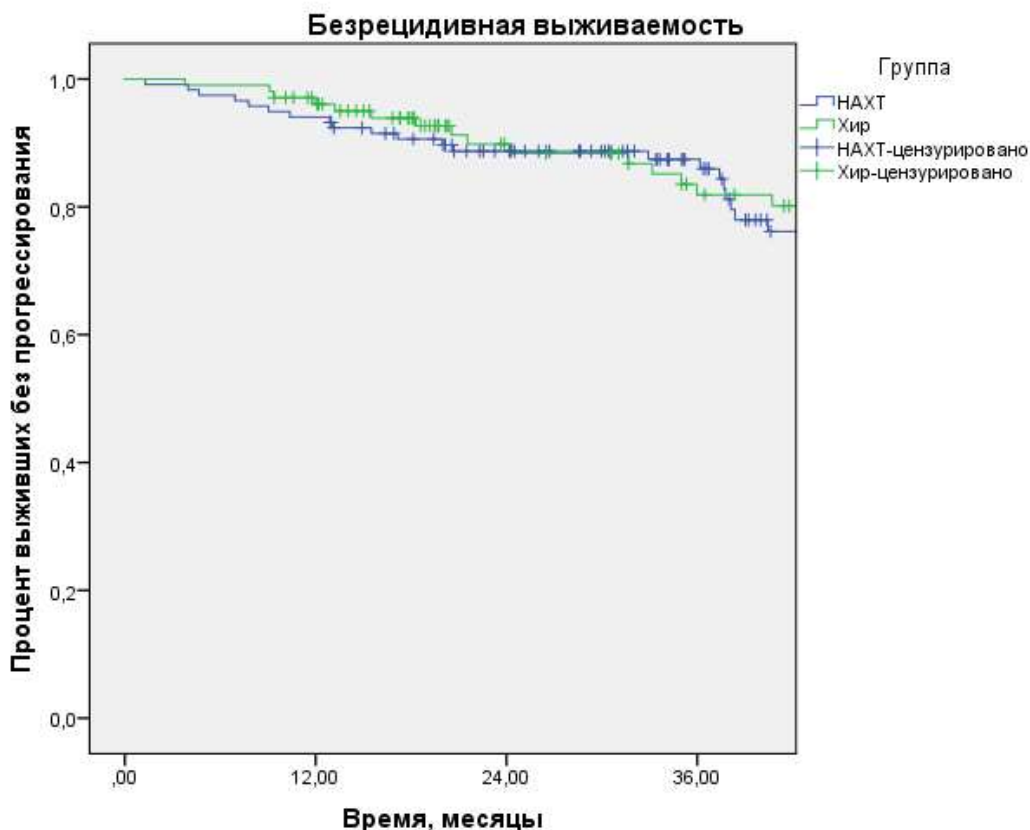


Рисунок 20 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от проведения НАХТ или только хирургического лечения

3-летняя безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 87,4%, а в хирургической группе – 81,9% ($p=0,408$).

Таким образом в нашем исследовании мы не достигли повышения 3-летней БРВ в группе НАХТ, однако при сравнении с группой хирургического лечения достоверных различий не было получено.

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли влиять на показатели 3-летней ОВ и БРВ (Таблица 29). Параметры, достоверно влияющие на отдаленные результаты, были включены в многофакторный анализ.

Таблица 29 – Влияние факторов на ОВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,023	1,073	1,010-1,140
Проведение НАХТ	0,449	0,653	0,217-1,965

Женский пол	0,316	0,572	0,191-1,707
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,272	0,521	0,162-1,669
cT3-4	0,819	1,126	0,407-3,113
cN+	0,302	2,203	0,492-9,862
pT3-4	0,200	1,773	0,738-4,259
pN+	0,027	2,048	1,086-3,863
EMVI +	0,613	1,315	0,456-3,794
G3	0,985	0,990	0,346-2,830
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,817	0,786	0,102-6,054
PME	0,186	2,369	0,660-8,502
ECOG2-3	0,067	2,979	0,925-9,601
ССО	0,004	0,045	0,005-0,380
НА	0,438	0,042	0,0001-124,5
pCR	0,942	0,926	0,115-7,424
TRG3-5	0,216	1,500	0,789-2,854
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,350	0,754	0,416-1,364

При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на показатели общей выживаемости оказали 3 фактора: частота ССО, наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования и возраст. Мы провели многофакторный анализ данных критериев. Основные данные многофакторного анализа представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Влияние факторов на ОВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
ССО	0,069	0,134	0,015-1,168
pN+	0,016	2,305	1,165-4,561
Возраст	0,020	1,074	1,012-1,141

По данным многофакторного анализа достоверное влияние на отдаленные результаты сохраняли только два параметра: наличие пораженных регионарных

лимфоузлов по данным патоморфологического исследования и возраст пациента. Мы провели анализ общей выживаемости в зависимости от вышеуказанных факторов.

График общей выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 21.

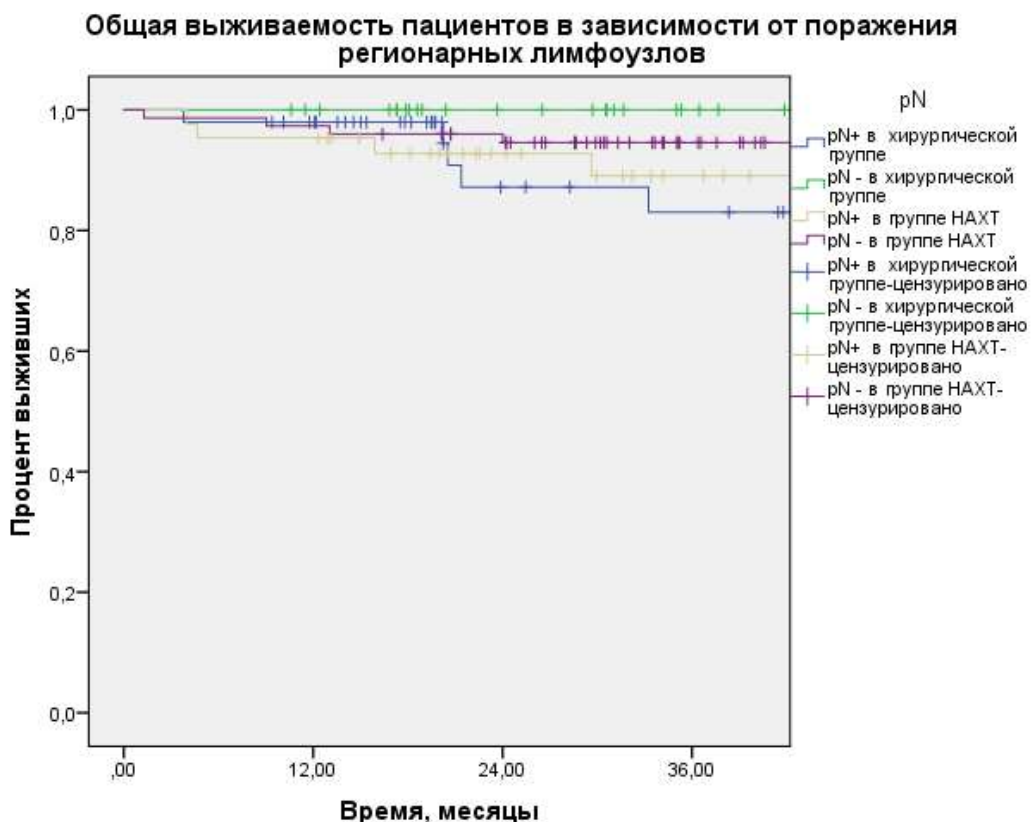


Рисунок 21 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования

3-летняя общая выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 89,1% в группе НАХТ и 83,0% в хирургической группе ($p=0,697$), при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов – 94,6% в группе НАХТ и 86,1% в хирургической группе ($p=0,042$).

Мы проанализировали параметры, влияющие на риск БРВ, критерии сперва включили в однофакторный анализ и при условии достоверной значимости

критерия включали его в многофакторный анализ. Результаты анализа представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Влияние факторов на БРВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	P	OR	95%ДИ
Возраст	0,001	1,064	1,026-1,104
Проведение НАХТ	0,409	0,760	0,396-1,458
Женский пол	0,145	0,619	0,324-1,180
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,078	0,509	0,254-1,022
cT3-4	0,181	1,970	0,730-5,318
cN+	0,266	1,557	0,713-3,398
pT3-4	0,008	2,064	1,205-3,536
pN+	0,007	1,711	1,155-2,535
EMVI +	0,502	1,244	0,658-2,353
G3	0,091	1,728	0,917-3,260
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,021	2,509	1,149-5,477
PME	0,010	2,647	1,257-5,575
ECOG2-3	0,019	2,459	1,161-5,210
ССО	0,023	0,093	0,012-0,716
НА	0,078	2,092	0,920-4,755
pCR	0,499	0,606	0,142-2,590
TRG3-5	0,166	1,313	0,893-1,930
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,947	0,988	0,689-1,416

При проведении однофакторного анализа критерии, достоверно влияющие на риск прогрессирования заболевания, были представлены следующими показателями: наличие послеоперационных осложнений III-V степени, статус ECOG2-3, частота выполнения ССО, возраст, выполнение парциальной мезоректумэктомии, стадия pT3-4 и наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования. В связи с этим мы провели многофакторный анализ риска прогрессирования заболевания. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	P	ОР	95%ДИ
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,016	2,685	1,202-5,999
ЕСОG2-3	0,438	1,417	0,587-3,416
ССО	0,276	0,314	0,039-2,523
Возраст	0,003	1,067	1,022-1,114
pT3-4	0,112	1,630	1,022-1,114
pN+	0,002	1,993	1,285-3,092
ПМЭ	0,005	2,974	1,378-6,418

При многофакторном анализе достоверное влияние на БРВ сохранили следующие показатели: наличие послеоперационных осложнений III-V степени, возраст пациента и наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования и оперативное вмешательство в объеме парциальной мезоректумэктомии. В связи с этим мы анализировали 3-летнюю безрецидивную выживаемость в зависимости от вышеуказанных факторов.

График безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия послеоперационных осложнений III-V степени представлен на рисунке 22.

3-летняя безрецидивная выживаемость при наличии послеоперационных осложнений III-V степени составила 56,3% в группе НАХТ и 51,6% в хирургической группе($p=0,868$), при отсутствии послеоперационных осложнений III-V степени – 90,5% в группе НАХТ и 90,9% в хирургической группе($p=0,301$).

Наличие пораженных регионарных лимфоузлов также при проведении многофакторного анализа достоверно влияло на риск прогрессирования заболевания ($p= 0,002$).

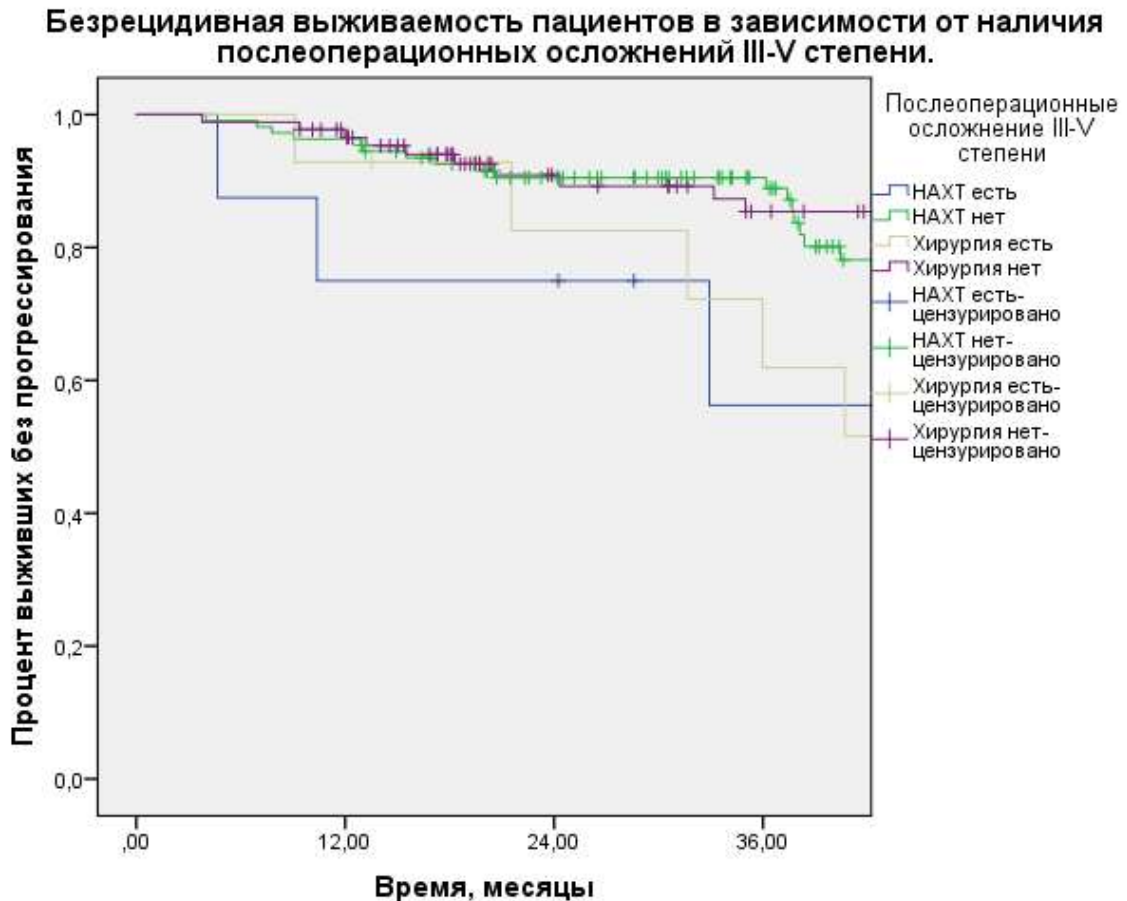


Рисунок 22 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия послеоперационных осложнений III-V степени

График безрецидивной выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 23.

3-летняя безрецидивная выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 64,5% в группе НАХТ и 68,1% в хирургической группе ($p=0,862$), при отсутствии пораженных регионарных лимфоузлов – 90,6% в группе НАХТ и 89,2% в хирургической группе ($p=0,083$).

Также на риск прогрессирования заболевания достоверное влияние оказал вид оперативного вмешательства в объеме тотальной либо парциальной мезоректумэктомии ($p=0,005$).

Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

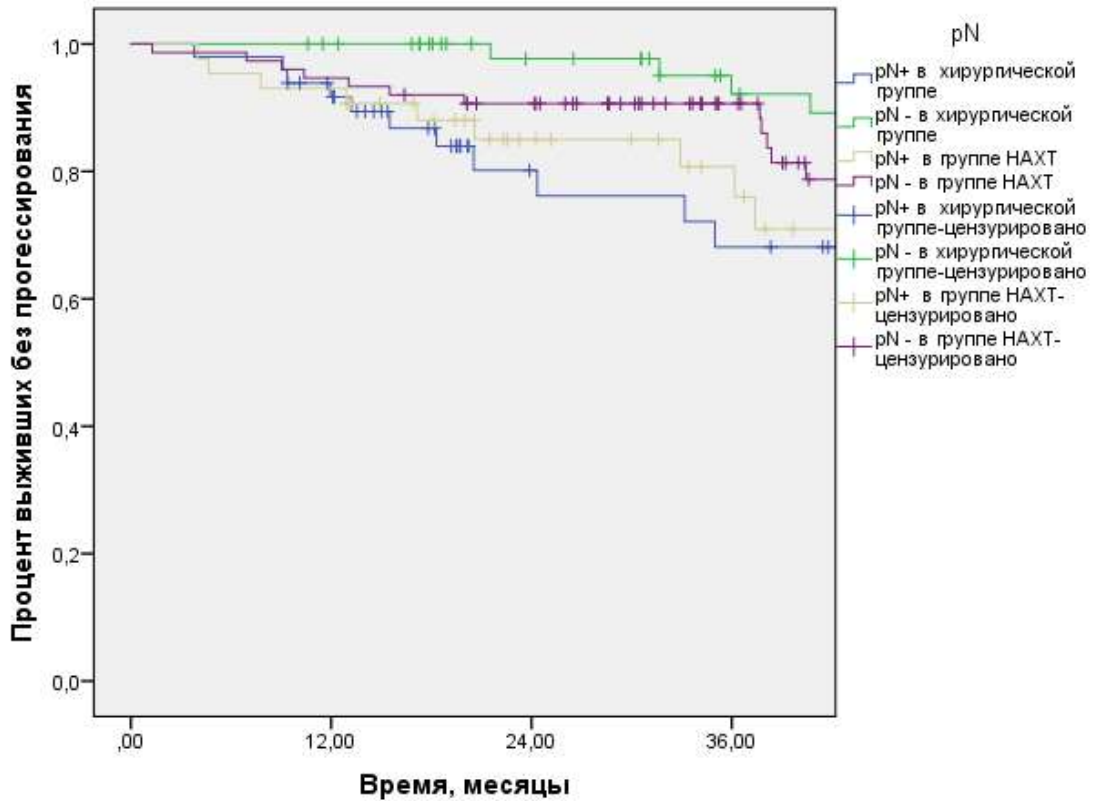


Рисунок 23 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования

График безрецидивной выживаемости в зависимости от объема выполненной операции представлен на рисунке 24.

3-летняя безрецидивная выживаемость при выполнении операции в объеме тотальной мезоректумэктомии составила 89,4% в группе НАХТ и 78,2% в хирургической группе ($p=0,877$), при парциальной мезоректумэктомии – 90,2% в группе НАХТ и 84,6% в хирургической группе ($p=0,606$).

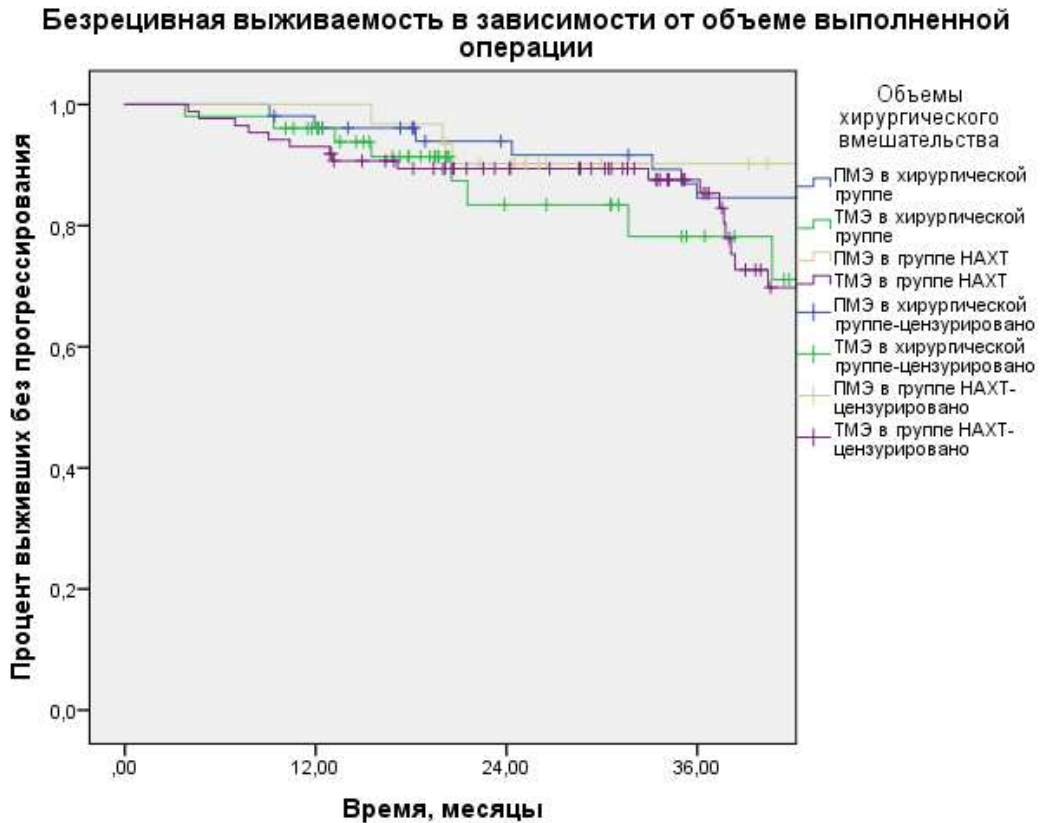


Рисунок 24 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема выполненной операции

Факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Мы провели анализ прогностических факторов в общей группе пациентов (N=331), Мы провели однофакторный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость при наличии всех групп (Таблица 33).

Таблица 33 – Влияние факторов на ОВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,041	1,050	1,002-1,100
Проведение НАХТ	0,497	1,344	0,572-3,159
Проведение ЛТ	0,729	1,160	0,502-2,682
Женский пол	0,403	0,699	0,302-1,617
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,234	0,546	0,201-1,480
cT3-4	0,381	0,786	0,458-1,348

cN+	0,202	2,209	0,654-7,461
pT3-4	0,001	1,216	1,110-1,332
pN+	0,003	2,225	1,317-3,757
EMVI +	0,075	2,149	0,925-4,991
G3	0,654	1,243	0,481-3,210
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,926	0,934	0,218-4,001
PME	0,131	2,049	0,808-5,195
ECOG2-3	0,412	1,816	0,819-4,023
HA	0,434	0,449	0,060-3,342
pCR	0,589	0,572	0,076-4,329
TRG3-5	0,095	1,510	0,930-2,449
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,298	0,768	0,468-1,261

При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на показатели общей выживаемости оказали 3 фактора: возраст, pT3-4, pN+. Мы провели многофакторный анализ данных критериев. Основные данные многофакторного анализа представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Влияние факторов на ОВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,050	1,047	1,000-1,096
pT3-4	0,005	1,147	1,041-1,263
pN+	0,008	2,110	1,210-3,679

По данным многофакторного анализа достоверное влияние на отдаленные результаты сохраняли все 3 фактора.

Мы также проанализировали 3-летнюю ОВ в зависимости от вышеуказанных факторов.

График общей выживаемости в зависимости от глубины инвазии pT представлен на рисунке 25.

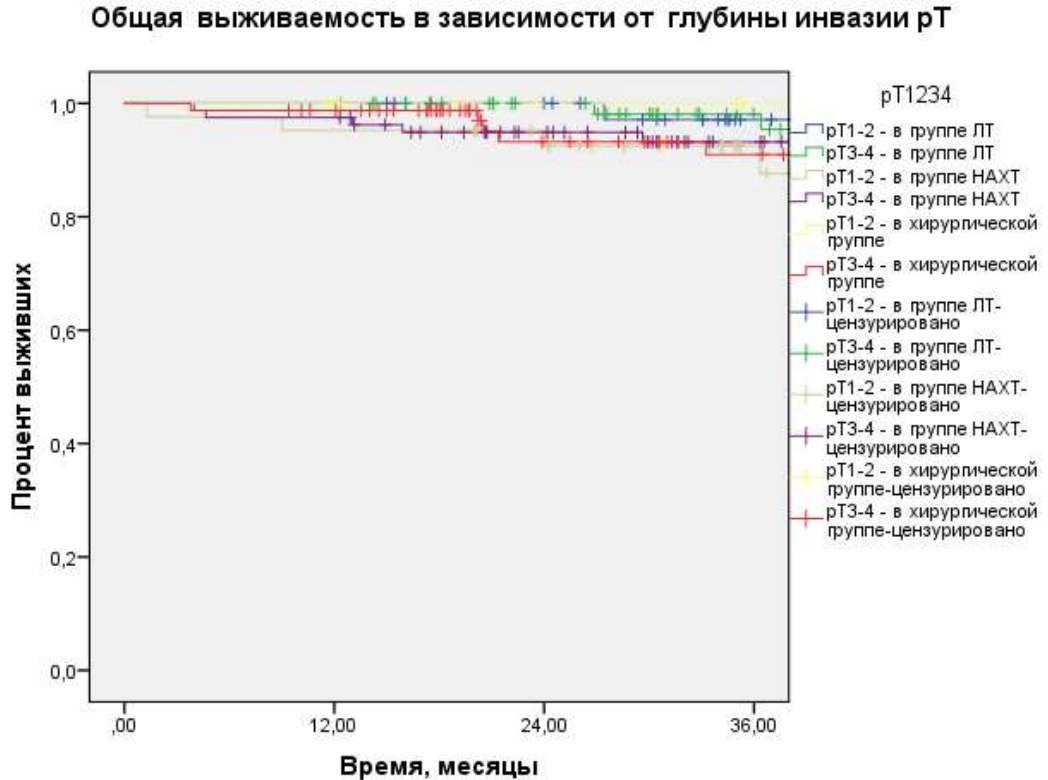


Рисунок 25 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от глубины инвазии рТ

3-летняя общая выживаемость при рТ1-2 составила 81,6% в группе ЛТ, 87,6% в группе НАХТ и 93,2% в хирургической группе, при этом значение р составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,496$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,160$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,130$). 3-летняя общая выживаемость при рТ3-4 составила 93,4% в группе ЛТ, 87,6% в группе НАХТ и 93,2% в хирургической группе, при этом значение р составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,655$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,902$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,836$).

Наличие пораженных регионарных лимфоузлов также при проведении многофакторного анализа достоверно влияло на общую выживаемость ($p=0,005$).

График общей выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 26

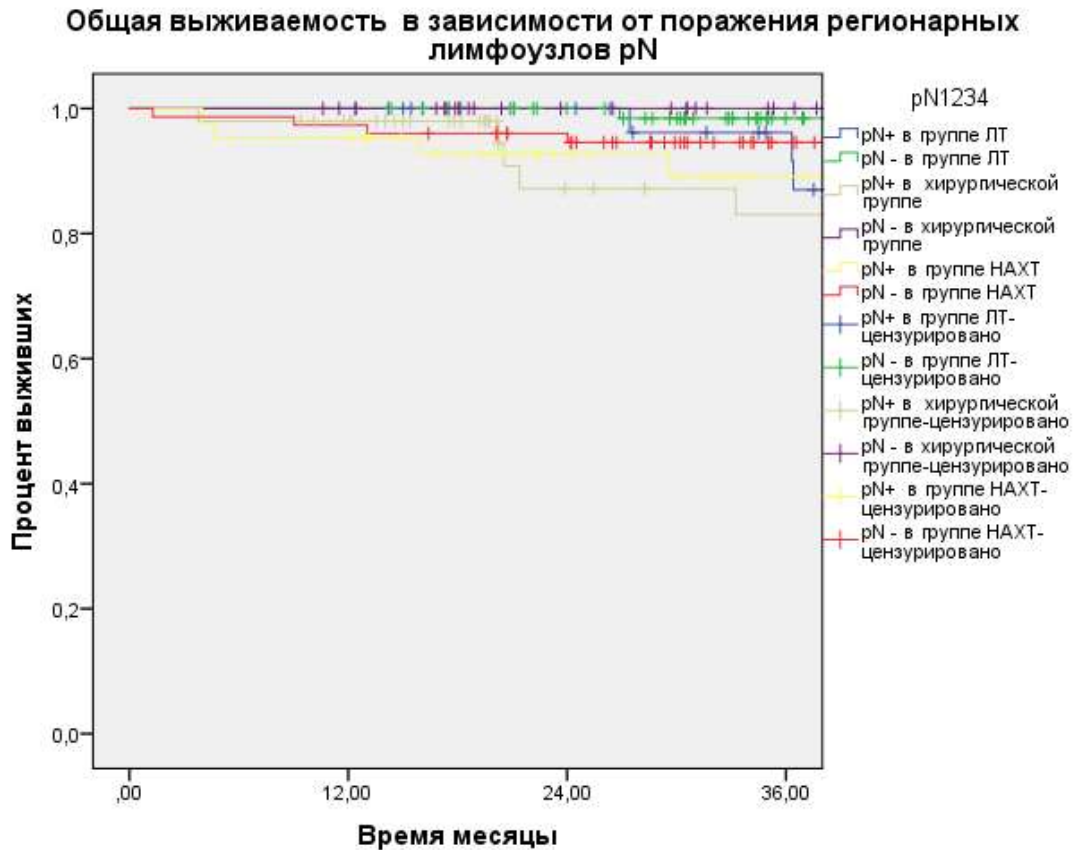


Рисунок 26 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования

3-летняя общая выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 60,9% в группе ЛТ, 89,1% в группе НАХТ и 83,0% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,499$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,683$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,697$). При отсутствии поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования ОВ составила 98,4% в группе ЛТ, 94,6% в группе НАХТ и 90,1% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,167$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,111$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,042$).

Мы проанализировали параметры, влияющие на риск БРВ, критерии сперва включили в однофакторный анализ и при условии достоверной значимости критерия включали его в многофакторный анализ. Результаты анализа представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Влияние факторов на БРВ – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	P	ОР	95%ДИ
Возраст	0,008	1,040	1,010-1,071
Проведение НАХТ	0,674	1,071	0,779-1,472
Проведение ЛТ	0,424	0,877	0,637-1,209
Женский пол	0,131	0,668	0,396-1,128
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,197	0,678	0,375-1,224
cT3-4	0,281	1,322	0,796-2,197
cN+	0,195	1,570	0,794-3,104
pT3-4	0,016	1,530	1,081-2,165
pN+	0,009	1,968	1,407-2,752
cEMVI +	0,015	3,718	1,287-10,739
G3	0,091	1,661	0,992-2,990
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,015	2,256	1,169-4,353
PME	0,031	1,852	1,057-3,243
ECOG2-3	0,018	1,843	1,111-3,057
ССО	0,088	0,175	0,024-1,297
НА	0,041	2,041	1,031-4,039
pCR	0,185	0,382	0,092-1,582
TRG3-5	0,433	1,343	0,643-2,806
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,558	0,913	0,673-1,238

При проведении однофакторного анализа критерии, достоверно влияющие на риск прогрессирования заболевания, были представлены следующими показателями: возраст, стадия pT3-4, наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования, наличие послеоперационных осложнений III-V степени, статус ECOG2-3, выполнение парциальной мезоректумэктомии и несостоятельность анастомоза. В связи с этим мы провели многофакторный анализ риска прогрессирования заболевания. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	P	ОР	95%ДИ
Возраст	0,023	1,038	1,005-1,073
pT3-4	0,031	1,551	1,041-2,312
pN+	0,009	2,120	1,485-3,028
Наличие послеоперационных осложнений	0,094	4,441	0,775-25,446
ПМЭ	0,009	2,153	1,208-3,838
ECOG2-3	0,504	1,215	0,686-2,152
НА	0,424	0,484	0,082-2,864
cEMVI +	0,047	3,064	1,013-9,267

При многофакторном анализе достоверное влияние на БРВ сохранили следующие показатели: возраст пациента, стадия pT3-4, наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования, cEMVI+ и оперативное вмешательство в объеме парциальной мезоректумэктомии. В связи с этим мы анализировали 3-летнюю безрецидивную выживаемость в зависимости от вышеуказанных факторов.

График безрецидивной выживаемости в зависимости от глубины инвазии pT представлен на рисунке 27.

3-летняя безрецидивная выживаемость при pT1-2 составила 87,4% в группе ЛТ, 86,6% в группе НАХТ и 85,2% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,659$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,140$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,105$). 3-летняя безрецидивная выживаемость при pT3-4 составила 78,7% в группе ЛТ, 85,2% в группе НАХТ и 94,9% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,678$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,905$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,511$).

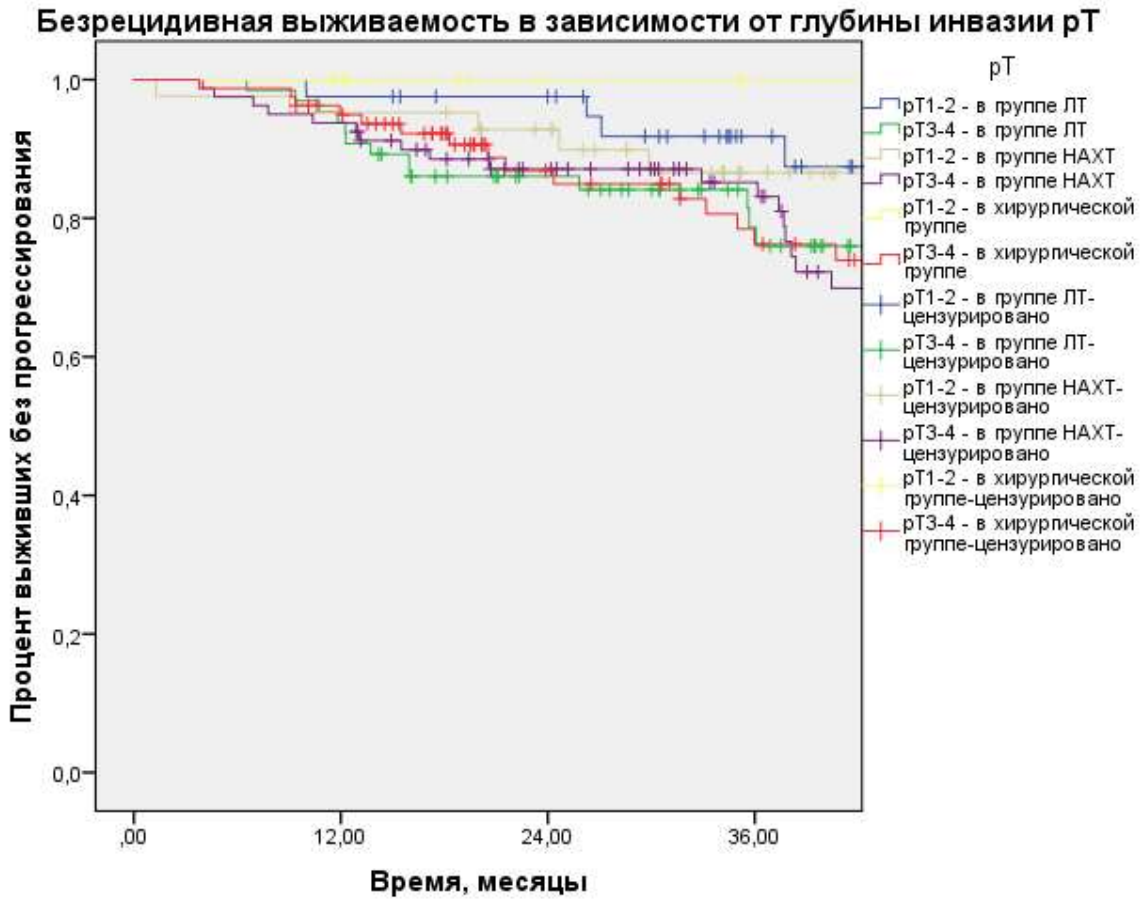


Рисунок 27 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от глубины инвазии pT

Наличие пораженных регионарных лимфоузлов также при проведении многофакторного анализа достоверно влияло на безрецидивную выживаемость ($p=0,009$).

График безрецидивной выживаемости в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов представлен на рисунке 28

Безрецидивная выживаемость в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов pN

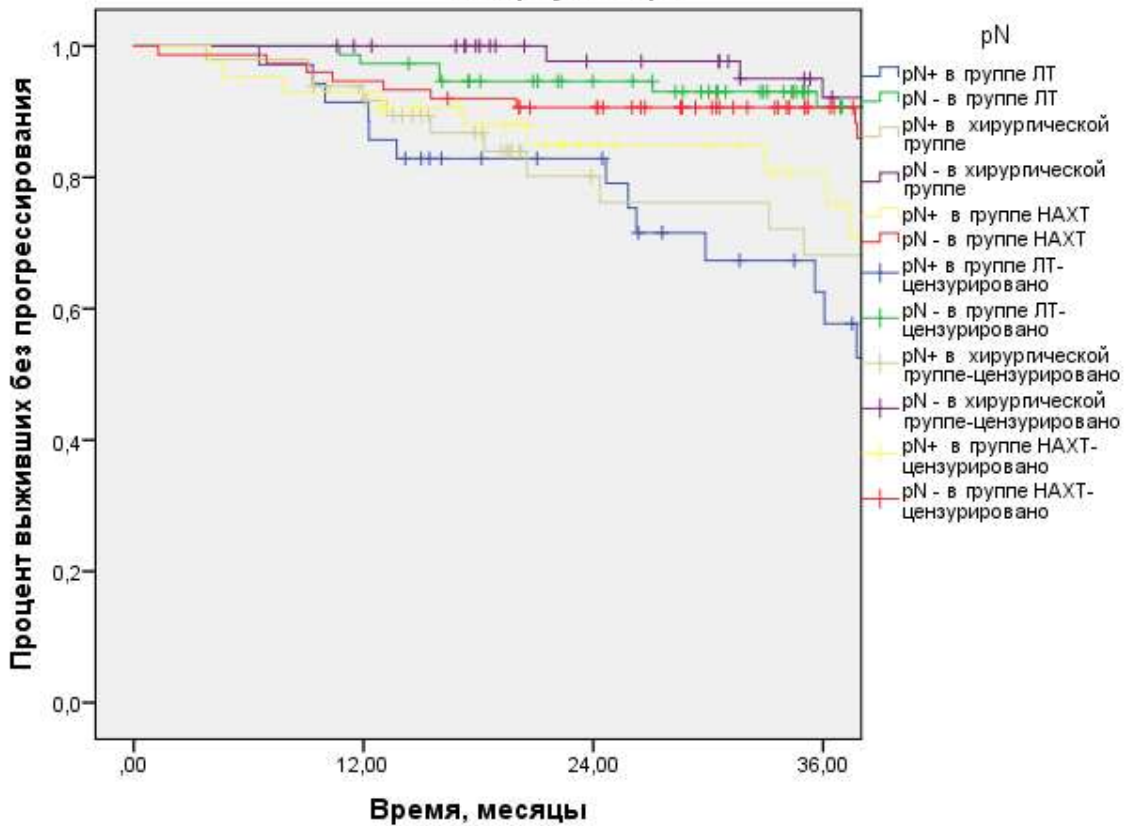


Рисунок 28 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования

3-летняя безрецидивная выживаемость при поражении регионарных лимфоузлов составила 52,5% в группе ЛТ, 64,5% в группе НАХТ и 68,1% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,250$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,370$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,862$). При отсутствии поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования БРВ составила 90,7% в группе ЛТ, 90,6% в группе НАХТ и 89,2% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,127$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,830$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,083$).

График безрецидивной выживаемости в зависимости от объема выполненной операции представлен на рисунке 29.

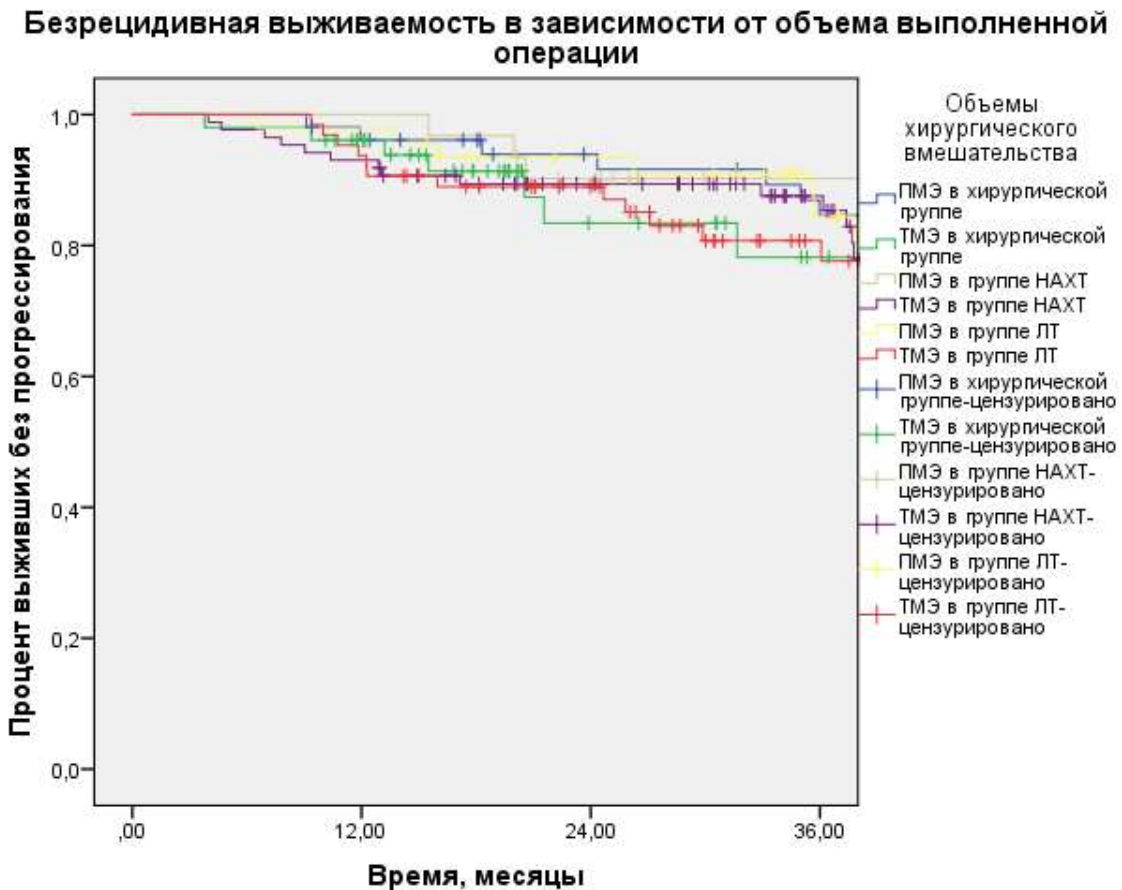


Рисунок 29 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема выполненной операции

3-летняя безрецидивная выживаемость при выполнении операции в объеме парциальной мезоректумэктомии составила 74,2% в группе ЛТ, 90,2% в группе НАХТ и 84,6% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,428$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,569$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,606$). При выполнении операции в объеме тотальной мезоректумэктомии составила 80,7% в группе ЛТ, 89,4% в группе НАХТ и 78,2% в хирургической группе, при этом значение p составило при сравнении НАХТ и ЛТ ($p=0,632$), при сравнении ЛТ и хирургии ($p=0,852$), при сравнении НАХТ и хирургии ($p=0,877$).

Мы провели однофакторный анализ факторов, влияющих на риск локального рецидива методом логистической регрессии (Таблица 37).

Таблица 37 – Влияние факторов на локальный рецидив – однофакторный анализ (логистическая регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,606	0,976	0,890-1,071
Женский пол	0,385	2,737	0,282-26,585
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,849	1,247	0,128-12,136
cT	0,581	1,591	0,306-8,270
cN+	0,167	0,248	0,034-1,795
pT	0,854	1,034	0,726-1,472
pN+	0,413	1,718	0,470-6,281
EMVI +	0,850	1,209	0,168-8,690
G3	0,040	0,130	0,019-0,915
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,025	9,867	1,341-72,586
PME	0,654	0,638	0,090-4,533
ECOG2-3	0,816	1,275	0,165-9,830
НА	0,027	0,105	0,014-0,772
Адьювантная химиотерапия 3 месяца и более	0,333	0,524	0,141-1,941

При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на риск локального рецидива оказали 3 фактора: степень дифференцировки опухоли G3, наличие послеоперационных осложнений III-V степени и несостоятельность анастомоза. Мы провели многофакторный анализ данных критериев. Данные многофакторного анализа представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Влияние факторов на локальный рецидив – многофакторный анализ (логистическая регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
G3	0,081	0,168	0,023-1,246
Наличие послеоперационных осложнений III-V степени	0,880	0,784	0,033-18,432
НА	0,183	8,682	0,361-208,84

При проведении многофакторного анализа изученные критерии не влияли на риск локального рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе мы ставили цель найти оптимальный метод лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки и сравнили наиболее распространенные подходы к его лечению, включая предоперационную лучевую терапию 5x5 Гр, НАХТ, хирургическое лечение. Мы оценили влияние этих факторов с учетом стадии заболевания и распространенности опухолевого процесса, при этом по результатам нашего исследования ни один из методов лечения не показал достоверного преимущества в плане увеличения ОБ ни в какой из анализируемых подгрупп. Исходно при расчете статистической гипотезы мы рассчитывали на повышение 3-летней БРВ выживаемости с 75% до 90%, однако в нашем исследовании мы получили одинаково результаты во всех 3 исследуемых группах: 3-летняя БРВ составила 82,0 % в группе ЛТ, 81,9% в хирургической группе и 87,4 % в группе НАХТ. Исследование носило ретроспективный характер, что ограничивает наши возможности по интерпретации показаний, которые послужили причиной выбора того или иного лечебного метода. Так, в группе хирургического лечения было достоверно меньше пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов, что делало ее прогностически исходно более благоприятной. Количества пациентов в исследуемых группах было недостаточно, чтобы использовать методы псевдорандомизации или исследования случай-контроль. Тем не менее, наш опыт позволяет сделать заключение об отсутствии достоверного влияния предоперационного лечения на БРВ у большинства больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, а накопленные данные могут послужить качественной основой для будущих работ в данной области. Схожих работ со столь же строгими критериями отбора в литературе нет. Полученные нами результаты 3-летней БРВ являются одними из наиболее высоких из опубликованных у больных раком прямой кишки, которым проводили лечение без ХЛТ. Так, показатели 3-летней БРВ после проведения НАХТ в ряде работ были ниже полученных нами: от 63,4% до 73,5% [12, 37, 39, 71, 113], в других

исследованиях – схожи с нашими данными: от 77,5% до 89,1% [29, 38, 79, 82, 139]. При проведении хирургического лечения при в/а РПК показатели 3-хлетней БРВ по данным разных авторов составили с 71,5% до 94, 4% [20, 38, 78, 84, 123], а при проведении ЛТ данные показатели составили от 72,2 % до 89,6% [38, 44, 72, 111, 123].

При анализе отдаленных результатов также выявлено что, локальные рецидивы в группе ЛТ и НАХТ не встречались, а в хирургической группе наблюдалась у 4 (3,9%) пациентов, что было достоверно выше по сравнению с другими группами. При этом нам не удалось выявить определенного универсального фактора риска развития рецидива, в связи с этим можно предположить, что хирургическое лечение в целом может подходить для большинства пациентов с резектабельным раком в/а РПК, однако индивидуально мультидисциплинарный консилиум должен принимать во внимание, что методы комбинированного лечения позволяют профилактировать развитие рецидива без влияния на ОВ и БРВ. При этом не показано преимущества ЛТ 5x5Гр над НАХТ. Последний метод можно рассматривать как предпочтительный в связи с отсутствием риска развития поздних лучевых реакций, ранним началом системной терапии и повышением комплаентности к адьювантному лечению. Наши данные совпадают с результатами классических исследований, где предоперационное лечение не влияло на выживаемость, а служило для повышения локального контроля [44, 72, 111].

В качестве НАХТ мы выбрали наиболее простой и воспроизводимый режим ХТ – CapOx. Частота завершения 4 курсов НАХТ составила 91,5%, что отражает высокую комплаентность пациентов к НАХТ, что ранее было показано и другими авторами [42, 55, 65, 131]. При сравнении с группой ЛТ существенных различий по частоте общей токсичности не получили, однако гематологическая токсичность достоверно часто встречалась в группе НАХТ и составила 14,3 % против 3,6% в группе ЛТ($p=0,005$), причем во всех случаях данная токсичность купировалась самостоятельно и не лимитировала проведения ХТ в полном объеме.

Частота осложнений ЛТ нашей работе схожа с данными других авторов [93, 99]. Частота осложнений 3 и более степени составила в группе НАХТ 6,7% и в группе ЛТ 10,9% ($p=0,492$), что ниже, чем в других исследованиях НАХТ, где она колебалась от 13,4% до 50% [42, 55, 65, 71, 79, 131, 139, 146]. Это может быть связано как с ограничением продолжительности НАХТ не более 3 месяцев в нашей работе, так и с возможной частичной потерей данных в рамках ретроспективной работы. Однако в нашем исследовании у 0,84% пациентов на фоне проведения НАХТ отмечался летальный исход. Схожие наблюдения также были описаны Glynn-Jones и соавт. при проведении ХТ по схеме FOLFOX + бевацизумаб [48].

Лучевая терапия, по данным ряда авторов, увеличивает риск развития послеоперационных осложнений [108, 129, 130]. В нашем исследовании частота послеоперационных осложнений 3 и более степени составила в группе НАХТ 5,7% и в группе ЛТ 10%, при этом достоверных различий не было получено ($p=0,3$). Также выбор метода предоперационного лечения не влиял на риск развития несостоятельности анастомоза. Однако при сравнении группы НАХТ и хирургии отмечалась выраженная тенденция к более высокой частоте несостоятельности анастомоза в хирургической группе ($p=0,072$). Вклад лучевой терапии при лечении рака прямой кишки неоспорим, однако данное лечение ассоциировано с развитием ранних и поздних постлучевых осложнений. Проведение лучевой терапии на область малого таза часто связано с повышенным риском развития мочеполовых расстройств [86], среди них часто возникает сексуальная дисфункция, преждевременная менопауза и диспареуния, бесплодие [92, 93], повышается риск развития метастатических злокачественных новообразований [68].

В нашем исследовании частота pCR составила в группе НАХТ 13,6% и в группе ЛТ 9,1%, различия были недостоверными ($p=0,413$). Наши данные говорят, что проведение НАХТ с точки зрения достижения полного патоморфологического ответа равнозначно лучевой терапии. Полученный показатель pCR в нашем исследовании является средним показателем при сравнении с мировой

литературой [36, 37, 148]. Shrang с соавт. в пилотном исследовании с 32 пациентами получили более высокие показатели pCR: 25% после 6 курсов ХТ по схеме FOLFOX + бевацизумаб [109].

В нашем исследовании мы продемонстрировали возможность отказа от проведения ЛТ при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки и возможность использования НАХТ у пациентов с высоким риском локального или системного прогрессирования. Во всех группах фактором, влияющим на риск прогрессирования заболевания, оказалась стадия по критерии pN.

Таким образом, наши результаты говорят о возможной роли предоперационного лечения в обеспечении локального контроля в/а РПК, при этом данные методы не влияли на показатели ОВ и БРВ. Не было получено данных о преимуществе НАХТ или ЛТ как в отношении непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

Подводя итоги диссертационной работы, мы можем высказать что НАХТ равнозначна короткому курсу ЛТ при в/а РПК. Мы не получили значительных различий между группой ЛТ и НАХТ в частоте послеоперационных осложнений, pCR, токсичности и отдаленных результатах. С учетом отсутствия поздних постлучевых осложнений, дополнительных рисков и высокой степени частоты завершения полного курса АХТ, НАХТ может быть опцией для лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки. Для большинства пациентов проведение хирургического лечения на 1 этапе является оптимальной стратегией лечения.

ВЫВОДЫ

1. Частота осложнений 3 и более степени достоверно не различается после НАХТ и ЛТ (6,7% и 10,9% соответственно, $p=0,492$). Гематологическая токсичность чаще встречается после НАХТ в сравнении ЛТ (14,3% и 3,6%, соответственно, $p=0,005$). НАХТ может быть связана с риском тяжелых кардиологических осложнений IV-V степени у 1,7 % пациентов.

2. Вид предоперационного лечения не оказывает влияния на риск послеоперационных осложнений: общая частота осложнений составила 18,6% в группе НАХТ и 16,4% в группе ЛТ ($p=0,72$), частота осложнений 3 и более степени – 5,7% и 10%, соответственно ($p=0,3$), частота развития несостоятельности анастомоза – 6,8% и 10,0%, соответственно ($p=0,474$).

3. НАХТ позволяет достичь схожей частоты pCR по сравнению с ЛТ 5x5 Гр с отсроченным хирургическим лечением: 16 (13,6%) и 10 (9,1%), соответственно ($p=0,413$).

4. На отдаленные результаты лечения резектабельного в/а РПК достоверно влияют: pN+ ($p=0,009$), EMVI+ ($p=0,047$), pT3-4 ($p=0,031$), возраст ($p=0,023$), ПМЭ ($p=0,009$), при этом вид предоперационного лечения не влиял на отдаленные результаты (проведение НАХТ $p=0,674$, проведение ЛТ $p=0,424$).

5. Хирургическое лечение можно рассматривать как основное при резектабельном в/а РПК, оно позволяет добиться схожих показателей БРВ по сравнению с ЛТ ($p=0,136$) и НАХТ ($p=0,408$). При наличии факторов риска, таких как cN+, cEMVI+ целесообразно рассматривать проведение НАХТ, благодаря высокой частоте соблюдения режима адьювантного лечения (95 % в течение 3 месяца и более, 78,3% в течение 6 месяцев и более). При резектабельном раке в/а РПК проведение предоперационной ЛТ не показано, так как не оказывает влияния на ОВ и БРВ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение хирургического лечения без предоперационного лечения при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки большинству пациентов.

2. Рекомендуется проведение НАХТ в качестве альтернативы 5x5 Гр ЛТ с целью уменьшения поздних постлучевых осложнений после ЛТ при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки у пациентов, которым по решению консилиума показано предоперационное лечение. Проведение НАХТ также позволяет увеличить число пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в полном объеме.

3. Рекомендуется проведение ХЛТ при отсутствии ответа на НАХТ при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки

4. Рекомендуется включить в перечень необходимых обследований консультацию кардиолога перед проведением НАХТ для минимизации частоты кардиологических осложнений III-V степени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХТ – Адьювантная химиотерапия

БПЭ – Брюшно-промежностная экстирпация

БРВ – безрецидивная выживаемость

в/а РПК – рак верхнеампулярного отдела прямой кишки

Гр – грей

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественное новообразование

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

ЛТ – Лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – магнитно-спиральная компьютерная томография

НА – несостоятельность анастомоза

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПМЭ – порциальная мезоректумэктомия

ПХТ – полихимиотерапия

рCR – Полный морфологический ответ

РД – разовая доза

РПК – рак прямой кишки

РЭА – раковый эмбриональный антиген

СД – суммарная доза

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЦГР – циркулярная граница резекции

ЭКГ – электрокардиограмма

3D-CRT – трехмерная конформная лучевая терапия

ASA – Американское общество анестезиологов

СарОх – капецитабин и оксалиплатин

EMVI – экстрамуральная венозная инвазия

ESMO – Европейское общество клинических онкологов

IMRT – лучевая терапия с модуляцией интенсивности

MSI – Микросателлитная нестабильность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2021. – 252 с.
2. Кочкина, С. Неoadьювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза / С. Кочкина, С. Гордеев, З. Мамедли // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 42-46.
3. Кочкина, С.О. Комбинированное лечение операбельного рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование / С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, К.С. Петров [и др.] // Сибирский онкологический журналю – 2021. – Т.20, № 4. – С. 49-56.
4. Лукмонов, С.Н. Влияние предоперационного лечения на частоту послеоперационных осложнений при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки / С.Н. Лукмонов, Я.В. Беленькая, М.С. Лебедько [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т.13, № 2. – С. 46-53.
5. Лукмонов, С.Н. Хирургическое лечение или неoadьювантная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки: ретроспективное исследование / С.Н. Лукмонов, Я.В. Беленькая, С.С. Гордеев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т.14, № 1. – С. 9-20.
6. Мадьяров, Ж.М. Необходима ли тотальная мезоректумэктомия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки? / Ж.М. Мадьяров, А.О. Расулов, А.Э. Куликов [и др.] // MD-Onco. – 2022. – Т.2, № 2. – С. 29-37.
7. Мадьяров, Ж.М. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Мадьяров Жасур Махирович; [Место защиты: Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. – Москва, 2017. – 113 с.

8. Мамедли, З.З. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки / З.З. Мамедли, М.Ю. Федянин [и др.]; Ассоциация онкологов России. – Москва, 2022. – 30 с.
9. Одарюк, Т.С. Хирургия рака прямой кишки: атлас / Т.С. Одарюк, Г.И. Воробьев, Ю.А. Шелыгин. – М.: Дедалус, 2005 (ООО Дубль-Фрейг). – 254 с.
10. Соловьев, И.А. Современные возможности эндоскопического лечения ранних форм рака прямой кишки / И.А. Соловьев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 47-50.
11. Akgun, E. The effects of chemoradiotherapy on recurrence and survival in locally advanced rectal cancers with curative total mesorectal excision: a prospective, nonrandomized study / E. Akgun, S. Ozkok, M. Tekin [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2017. – Vol. 15. – P. 1-10.
12. AlGizawy, S.M. Chemotherapy Alone for Patients With Stage II/III Rectal Cancer Undergoing Radical Surgery / S.M. AlGizawy, H.H. Essa, B.M. Ahmed // Oncologist. – 2015. – Vol. 20., № 7. – P. 752-757.
13. Allal, A.S. Preoperative hyperfractionated radiotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase I-II trial / A.S. Allal, S. Bieri, M.A. Bründler [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – Vol. 54., № 4. – P. 1076-1081.
14. Al-Sukhni, E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / E. Al-Sukhni, L. Milot, M. Fruitman [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2012. – Vol. 19. – P. 2212-2223.
15. Argyriou, A.A. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients / A.A. Argyriou, R. Velasco, C. Briani [et al.] // Ann Oncol. – 2012. – Vol. 23., № 12. – P. 3116-3122.
16. Azria, D. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer / D. Azria, J. Doyen, M. Jarlier [et al.] // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28., № 10. – P. 2436-2442.

17. Benson, A.B. NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6.2020: featured updates to the NCCN guidelines / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Vol. 18., № 7. – P. 806-815.
18. Betge, J. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting / J. Betge, M.J. Pollheimer, R.A. Lindtner [et al.] // Cancer. – 2012. – Vol. 118., № 3. – P. 628-638.
19. Birgisson, H. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial / H. Birgisson, L. Pahlman, U. Gunnarsson [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2005. – Vol. 23., № 34. – P. 8697-8705.
20. Bondeven, P. Suboptimal surgery and omission of neoadjuvant therapy for upper rectal cancer is associated with a high risk of local recurrence / P. Bondeven, S. Laurberg, R.H. Hagemann-Madsen [et al.] // Colorectal Disease. – 2015. – Vol.17., № 3. – P. 216-224.
21. Borreca, D. The new approach to the rectal cancer: 'down-to-up' double endolaparoscopic pelvic access / D. Borreca, A. Bona, M.P. Bellomo [et al.] // Preliminary evaluation of outcomes. Updates Surg. – 2015. – Vol. 67., № 3. – P. 293-299.
22. Brændengen, M. Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer: results from a randomized Phase III study / M. Brændengen, K.M. Tveit, K. Bruheim [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2011. – Vol. 81., № 4. – P. 1017-1024.
23. Bruheim, K. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer / K. Bruheim, M.G. Guren, E. Skovlund [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2010. – Vol. 76., № 4. – P. 1005-1011.
24. Cai, D. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer / D. Cai, Z.H. Huang, H.C. Yu [et al.] // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25., № 33. – P. 4945-4958.

25. Campa-Thompson, M. Pathologic processing of the total mesorectal excision / M. Campa-Thompson, R. Weir, N. Calcetera [et al.] // Clinics in colon and rectal surgery. – 2015. – Vol. 28., № 01. – P. 43-52.
26. Cecil, T.D. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer / T.D. Cecil, R. Sexton, B.J. Moran [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2004. – Vol. 47., № 7. – P. 1145-1149.
27. Chand, M. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer / M. Chand, R.I. Swift, P.P. Tekkis [et al.] // British journal of cancer. – 2014. – Vol. 110., №1. – P. 19-25.
28. Chen, A.P. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 / A.P. Chen, A. Setser, M.J. Anadkat [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2012. – Vol. 67., №5. – P. 1025-1039.
29. Cienfuegos, J.A. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer / J.A. Cienfuegos, J. Rodriguez, J. Baixauli [et al.] // Oncologic outcomes. Rev Esp Enferm Dig. – 2020. – Vol. 112., №1. – P. 16-22.
30. Clancy, C. Comparative oncologic outcomes of upper third rectal cancers: a meta-analysis / C. Clancy, M. Flanagan, F. Marinello [et al.] // Clinical colorectal cancer. – 2019. – Vol. 18., №4. – P. e361-e367.
31. Conroy, T. Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer / T. Conroy, M. Hebbar, J. Bennouna [et al.] // Br J Cancer. – 2010. – Vol. 102., №1. – P. 59-67.
32. Creavin, B. Minimally invasive approaches to the management of anastomotic leakage following restorative rectal cancer resection / B. Creavin, É.J. Ryan, M.E. Kelly [et al.] // Colorectal Disease. – 2019. – Vol. 21., №12. – P. 1364-1371.
33. Cremolini, C. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3

TRIBE study / C. Cremolini, F. Loupakis, C. Antoniotti [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16., №13. – P. 1306-1315.

34. De Bari, B. Neoadjuvant chemoradiotherapy delivered with helical tomotherapy under daily image guidance for rectal cancer patients: efficacy and safety in a large, multi-institutional series / B. De Bari, A. Franzetti-Pellanda, A. Saidi [et al.] // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2019. – Vol. 145. – P. 1075-1084.

35. Den Dulk, M. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial / M. den Dulk, C.A.M. Marijnen, H. Putter [et al.] // *Annals of surgery*. – 2007. – Vol. 246., №1. – P. 83.

36. Deng, X. Early response to upfront neoadjuvant chemotherapy (CAPOX) alone in low-and intermediate-risk rectal cancer: a single-arm phase II trial / X. Deng, Q. Wu, L. Bi [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 109., №1. – P. 121-128.

37. Deng, Y. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial / Y. Deng, P. Chi, P. Lan [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2016. – Vol. 34., №27. – P. 3300-3307.

38. Deng, Y. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial / Y. Deng, P. Chi, P. Lan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37., №34. – P. 3223.

39. Ding, M. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A Propensity Score Matching Analysis / M. Ding, J. Zhang, H. Hu [et al.] // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2022. – Vol. 21., №1. – P. e12-e20.

40. Falcone, A. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal

cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest / A. Falcone, S. Ricci, I. Brunetti [et al.] // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25., №13. – P. 1670-1676.

41. Fan, W.H. Surgery with versus without preoperative concurrent chemoradiotherapy for mid/low rectal cancer: an interim analysis of a prospective, randomized trial / W.H. Fan, F.L. Wang, Z.H. Lu [et al.] // Chinese journal of cancer. – 2015. – Vol. 34., №3. – P. 1-10.

42. Fernandez-Martos, C. Neoadjuvant capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial / C. Fernandez-Martos, R. Estevan, A. Salud [et al.] // American Society of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30., №15. – P. 3586.

43. Fokas, E. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO / E. Fokas, T. Liersch, R. Fietkau [et al.] // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32., №15. – P. 1554-1562.

44. Folkesson, J. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate / J. Folkesson, H. Birgisson, L. Pahlman [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23., №24. – P. 5644-5650.

45. Frouws, M.A. Clinical relevance of a grading system for anastomotic leakage after low anterior resection: analysis from a national cohort database / M.A. Frouws, H.S. Snijders, S.H. Malm [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum. – 2017. – Vol. 60., №7. – P. 706-713.

46. Gabriel, W. Lymphatic spread in cancer of the rectum / W. Gabriel, C. Dukes, H. Bussey // Journal of British Surgery. – 1935. – Vol. 23., №90. – P. 395-413.

47. Gibson, K.M. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer / K.M. Gibson, C. Chan, P.H. Chapuis [et al.] // Diseases of the colon & rectum. – 2014. – Vol. 57., №8. – P. 916-926.

48. Glynne-Jones, R. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) / R. Glynne-Jones, M.R. Hall, A. Lopes [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4., №9. – P. e00804.

49. Glynne-Jones, R. Rectal cancer / R. Glynne-Jones, M. Harrison // External Beam Therapy. – 2019. – Vol. 28. – P. 165.
50. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret [et al.] // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28. – P. iv22-iv40.
51. Goldstein, N.S. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens: Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision / N.S. Goldstein, J. Hart // American journal of clinical pathology. – 1999. – Vol. 111., № 1. – P. 51-58.
52. Guo, Y. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis / Y. Guo, B.H. Xiong, T. Zhang [et al.] // Cancer Invest. – 2016. – Vol. 34., №2. – P. 94-104.
53. Guren, M.G. Nationwide improvement of rectal cancer treatment outcomes in Norway, 1993–2010 / M.G. Guren, H. Kørner, F. Pfeffer [et al.] // Acta oncologica. – 2015. – Vol. 54., №10. – P. 1714-1722.
54. Harrison, J.C. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer / J.C. Harrison, P.J. Dean, F. El-Zeky [et al.] // Human pathology. – 1994. – Vol. 25., №5. – P. 498-505.
55. Hasegawa, J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer / J. Hasegawa, J. Nishimura, T. Mizushima [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 2014. – Vol. 73., №5. – P. 1079-1087.
56. Haynes, A.B. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare data, 1998-2007 / A.B. Haynes, Y.N. You, C.Y. Hu [et al.] // Cancer. – 2014. – Vol. 120., №8. – P. 1162-1170.
57. Heald, R. A new approach to rectal cancer / R. Heald // Br J Hosp Med. – 1979. – Vol. 22. – P. 277-281.

58. Heald, R. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / R. Heald, R. Ryall // *The Lancet*. – 1986. – Vol. 327., №8496. – P. 1479-1482.
59. Heald, R. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? / R. Heald, E. Husband, R. Ryall // *Journal of British Surgery*. – 1982. – Vol. 69., №10. – P. 613-616.
60. Herzog, T. TME quality in rectal cancer surgery / T. Herzog, O. Belyaev, A.M. Chromik [et al.] // *Eur J Med Res*. – 2010. – Vol. 15., №7. – P. 292-296.
61. Hong, S.P. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer / S.P. Hong, B.S. Min, T.I. Kim [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2012. – Vol. 48., №8. – P. 1235-1243.
62. Ichikawa, N. Preoperative FOLFOX in resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study / N. Ichikawa, S. Homma, T. Funakoshi [et al.] // *Surg Today*. – 2019. – Vol. 49., №8. – P. 712-720.
63. Jörgren, F. Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry / F. Jörgren, R. Johansson, L. Damber [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2010. – Vol. 12., №10. – P. 977-986.
64. Joye, I. Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer / I. Joye, K. Haustermans // *Early Gastrointestinal Cancers II: Rectal Cancer*. – Springer, Cham, 2014. – P. 189-201.
65. Kamiya, T. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study / T. Kamiya, K. Uehara, G. Nakayama [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2016. – Vol. 42., №6. – P. 829-835.
66. Kanazawa, H. Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer / H. Kanazawa, H. Mitomi, Y. Nishiyama [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2008. – Vol. 10., №1. – P. 41-47.
67. Kanso, F. Partial Mesorectal Excision for Rectal Adenocarcinoma: Morbidity and Oncological Outcome / F. Kanso, J.H. Lefevre, M. Svrcek [et al.] // *Clin Colorectal Cancer*. – 2016. – Vol. 15., №1. – P. 82-90.

68. Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial / E. Kapiteijn, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal [et al.] // *The lancet oncology*. – 2011. – Vol. 12., №6. – P. 575-582.

69. Kim, J.G. Indistinguishable T2/T3-N0 rectal cancer on rectal magnetic resonance imaging: comparison of surgery-first and neoadjuvant chemoradiation therapy-first strategies / J.G. Kim, K.D. Song, D.I. Cha [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2018. – Vol. 33. – P. 1359-1366.

70. Kodeda, K. Regional differences in local recurrence rates after rectal cancer surgery / K. Kodeda, E. Holmberg, G. Steineck [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2010. – Vol. 12., №10. – P. 206-215.

71. Koizumi, M. Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer / M. Koizumi, T. Yamada, S. Shinji [et al.] // *In Vivo*. – 2018. – Vol. 32., №4. – P. 937-943.

72. Kusters, M. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial / M. Kusters, C.A.M. Marijnen, C.J.H. Van de Velde [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2010. – Vol. 36., №5. – P. 470-476.

73. Lee, J.H. Long-term follow-up of preoperative pelvic radiation therapy and concomitant boost irradiation in locally advanced rectal cancer patients: a multi-institutional phase II study (KROG 04-01) / J.H. Lee, D.Y. Kim, T.K. Nam [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 84., №4. – P. 955-961.

74. Li, Y. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer / Y. Li, J. Wang, X. Ma [et al.] // *International journal of biological sciences*. – 2016. – Vol. 12., №8. – P. 1022.

75. Lopez-Kostner, F. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum / F. Lopez-Kostner, I.C. Lavery, G.R. Hool, [et al.] // *Surgery*. – 1998. – Vol. 124., №4. – P. 612-618.

76. Lugli, A. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

/ A. Lugli, R. Kirsch, Y. Ajioka [et al.] // *Modern pathology*. – 2017. – Vol. 30., №9. – P. 1299-1311.

77. Madbouly, K.M. Is it safe to omit neoadjuvant chemo-radiation in mucinous rectal carcinoma? / K.M. Madbouly, A.N. Mashhour, W. Omar // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 23. – P. 120-127.

78. Marinello, F.G. Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and preoperative chemoradiation are seldom necessary / F.G. Marinello, M. Frasson, G. Baguena [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2015. – Vol. 58., №6. – P. 556-565.

79. Matsuda, C. A phase II study of neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan (XELOXIRI) in patients with locally advanced rectal cancer / C. Matsuda, T. Kudo, Y. Morimoto [et al.] // *Annals of Gastroenterological Surgery*. – 2023. – Vol. 7., №1. – P. 81-90.

80. Mei, W.J. Neoadjuvant Chemotherapy With CAPOX Versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer With Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): Initial Results of a Phase III Trial / W.J. Mei, X.Z. Wang, Y.F. Li [et al.] // *Ann Surg*. – 2023. – Vol. 277., №4. – P. 557-564.

81. Messenger, D.E. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome / D.E. Messenger, D.K. Driman, R. Kirsch // *Human pathology*. – 2012. – Vol. 43., №7. – P. 965-973.

82. Miwa, K. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301) / K. Miwa, E. Oki, M. Enomoto [et al.] // *BMC cancer*. – 2021. – Vol. 21., №1. – P. 1-9.

83. Morgan, E. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN / E. Morgan, M. Arnold, A. Gini [et al.] // *Gut*. – 2023. – Vol. 72., №2. – P. 338-344.

84. Morton, D. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial / D. Morton, M. Seymour, L. Magill [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41., №8. – P. 1541-1552.
85. Morton, L.M. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults / L.M. Morton, K. Onel, R.E. Curtis [et al.] // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2014. – Vol. 34., №1. – P. e57-e67.
86. Ngan, S.Y. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 / S.Y. Ngan, B. Burmeister, R.J. Fisher [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30., №31. – P. 3827-3833.
87. Nishimura, J. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer / J. Nishimura, J. Hasegawa, T. Kato [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2018. – Vol. 82., №4. – P. 707-716.
88. Oh, C.R. Prognostic Value of the Microsatellite Instability Status in Patients With Stage II/III Rectal Cancer Following Upfront Surgery / C.R. Oh, J.E. Kim, J. Kang [et al.] // *Clin Colorectal Cancer*. – 2018. – Vol. 17., №4. – P. e679-e685.
89. Okuyama, T. Budding is useful to select high-risk patients in stage II well-differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma / T. Okuyama, T. Nakamura, M. Yamaguchi // *Diseases of the colon & rectum*. – 2003. – Vol. 46. – P. 1400-1406.
90. Parfitt, J.R. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment / J.R. Parfitt, D.K. Driman // *J Clin Pathol*. – 2007. – Vol. 60., №8. – P. 849-855.
91. Park, I.J. Is preoperative chemoradiotherapy beneficial for sphincter preservation in low-lying rectal cancer patients? / I.J. Park, C.S. Yu, S.B. Lim [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95., №18. – P. 34-63.
92. Park, I.J. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer / I.J. Park, Y.N. You, A. Agarwal [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2012. – Vol. 30., №15. – P. 1770.

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

94. Park, J.S. Long-term survival and local relapse following surgery without radiotherapy for locally advanced upper rectal cancer: an international multi-institutional study / J.S. Park, Y. Sakai, N.G. Simon [et al.] // *Medicine*. – 2016. -Vol. 95., №22. – P. 234-245.

95. Park, K.J. Intensity of tumor budding and its prognostic implications in invasive colon carcinoma / K.J. Park, H.J. Choi, M.S. Roh [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1597-1602.

96. Parsons, M.T. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification / M.T. Parsons, D.D. Buchanan, B. Thompson [et al.] // *J Med Genet*. – 2012. – Vol. 49., №3. – P. 151-157.

97. Perez, R.O. D Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation – can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? / R.O. Perez, D.D. Pereira, I. Proscurschim [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 2009. – Vol. 52., №7. – P. 1278-1284.

98. Perez, R.O. Distribution of lymph nodes in the mesorectum: how deep is TME necessary? / R.O. Perez, V.E. Seid, E.H. Bresciani [et al.] // *Techniques in coloproctology*. – 2008. – Vol. 12. – P. 39-43.

99. Phipps, A.I. Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: the Colon Cancer Family Registry / A.I. Phipps, N.M. Lindor, M.A. Jenkins [et al.] // *Dis Colon Rectum*. – 2013. – Vol. 56., №8. – P. 937-944.

100. Pilipshen, S.J. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer / S.J. Pilipshen, M. Heilweil, S.H.Q. Quan [et al.] // *Cancer*. – 1984. – Vol. 53., №6. – P. 1354-1362.

101. Prall, F. Tumour budding as prognostic factor in stage I/II colorectal carcinoma / F. Prall, H. Nizze, M. Barten // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 47., №1. – P. 17-24.

102. Prampolini, F. Magnetic resonance imaging performed before and after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: predictive factors of recurrence and prognostic significance of MR-detected extramural venous invasion / F. Prampolini, S. Taschini, A. Pecchi [et al.] // *Abdominal radiology*. – 2020. – Vol. 45. – P. 2941-2949.

103. Pucciarelli, S. Long-term oncologic results and complications after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a single-institution experience after a median follow-up of 95 months / S. Pucciarelli, G. Gagliardi, I. Maretto [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 893-899.

104. Radcliffe, A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? / A. Radcliffe // *Colorectal Disease*. – 2006. – Vol. 8., №3. – P. 160-167.

105. Rosenberg, R. Does a rectal cancer of the upper third behave more like a colon or a rectal cancer? / R. Rosenberg, M. Maak, T. Schuster [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 2010. – Vol. 53., №5. – P. 761-770.

106. Saclarides, T.J. Predicting lymph node metastases in rectal cancer / T.J. Saclarides, A.K. Bhattacharyya, C. Britton-Kuzel [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 1994. – Vol. 37. – P. 52-57.

107. Sauer, R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years / R. Sauer, T. Liersch, S. Merke [et al.] // *J Clin oncol*. – 2012. – Vol. 30., №16. – P. 1926-1933.

108. Schiffmann, L. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications / L. Schiffmann, N. Wedermann, M. Gock [et al.] // *BMC surgery*. – 2013. – Vol. 13. – P. 1-6.

109. Schrag, D. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial / D. Schrag, M.R.

Weiser, K.A. Goodman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32., №6. – P. 513.

110. Schrag, D. PROSPECT: A randomized phase III trial of neoadjuvant chemoradiation versus neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with selective use of chemoradiation, followed by total mesorectal excision (TME) for treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) (Alliance N1048) / D. Schrag, Q. Shi, M.R. Weiser [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41., №17. – P. 234-245.

111. Sebag-Montefiore, D. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R.J. Stephens, R. Steele [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373(9666). – P. 811-820.

112. Seymour, M.T. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer / M.T. Seymour, D. Morton, I.F.T. Investigators // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37., №15. – P. 3504.

113. Shiraishi, T. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer / T. Shiraishi, T. Sasaki, K. Ikeda [et al.] // *BMC cancer*. – 2019. – Vol. 19., №1. – P. 1-9.

114. Sidorov, D.V. Total mesorectumectomy in surgical treatment of rectal cancer / D.V. Sidorov, V.I. Chissov, A.V. Butenko [et al.] // *Khirurgiia*. – 2010. – № 7. – P. 20-24.

115. Smith, N.J. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer / N.J. Smith, Y. Barbachano, A.R. Norman [et al.] // *Journal of British Surgery*. – 2008. – Vol. 95., №2. – P. 229-236.

116. Sohn, B. MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for synchronous metastasis in patients with rectal cancer / B. Sohn, J. Lim, H. Kim [et al.] // *European radiology*. – 2015. – Vol. 25. – P. 1347-1355.

117. Song, S. Combined modality therapy for rectal cancer: the relative value of posttreatment versus pretreatment CEA as a prognostic marker for disease recurrence /

S. Song, J.C. Hong, S.E. McDonnell [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19., №8. – P. 2471-2476.

118. Song, Y.X. Can the tumor deposits be counted as metastatic lymph nodes in the UICC TNM staging system for colorectal cancer? / Y.X. Song, P. Gao, Z.N. Wang [et al.] // *PloS one.* – 2012. – Vol. 7., №3. – P. e34087.

119. Sorrentino, L. Neoadjuvant chemo-radiotherapy for cT3N0 rectal cancer: any benefit over upfront surgery? A propensity score-matched study / L. Sorrentino, M. Guaglio, L. Battaglia [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease.* – 2019. – Vol. 34. – P. 2161-2169.

120. Souglakos, J. FOLFOXIRI vs FOLFIRI as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group / J. Souglakos, N. Androulakis, K. Syrigos [et al.] // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 94. – P. 798-805.

121. Stelzner, F. Imaging, anatomic, and surgical considerations for rectal organs and function following radical resection of a rectal carcinoma: Anatomie und chirurgische Bedeutung für Mastdarmvorfall, Inkontinenz, Rektozele und Radikaloperation beim Rektumkarzinom / F. Stelzner, H. Biersack, D. von Mallek // *Der Chirurg.* – 2006. – Vol. 77. – P. 273-280.

122. Syk, E. Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target / E. Syk, M.R. Torkzad, L. Blomqvist [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 72., №3. – P. 658-664.

123. Tabchouri, N. Neoadjuvant treatment in upper rectal cancer does not improve oncologic outcomes but increases postoperative morbidity / N. Tabchouri, Y. Eid, G. Manceau [et al.] // *Anticancer research.* – 2020. – Vol. 40., №6. – P. 3579-3587.

124. Talbot, I.C. Spread of rectal cancer within veins: histologic features and clinical significance / I.C. Talbot, S. Ritchie, M.H. Leighton [et al.] // *The American Journal of Surgery.* – 1981. – Vol. 141., №1. – P. 15-17.

125. Tanaka, M. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer / M. Tanaka,

Y. Hashiguchi, H. Ueno [et al.] // Diseases of the colon & rectum. – 2003. – Vol. 46., №8. – P. 1054-1059.

126. Tanaka, A. A comparison of the localization of rectal carcinomas according to the general rules of the Japanese classification of colorectal carcinoma (JCCRC) and Western guidelines / A. Tanaka, S. Sadahiro, T. Suzuki [et al.] // Surgery Today. – 2017. – Vol. 47. – P. 1086-1093.

127. Taylor, F.G.M. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study / F.G.M. Taylor, P. Quirke, R.J. Heald [et al.] // Ann Surg. – 2011. – Vol. 253., №4. – P. 711-719.

128. Toritani, K. A prospective, single-arm, multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOX6 plus panitumumab without radiotherapy for locally advanced rectal cancer / K. Toritani, J. Watanabe, Y. Suwa [et al.] // International Journal of Colorectal Disease. – 2020. – Vol. 35. – P. 2197-2204.

129. Trifunović, B. Relationship of short-course preoperative radiotherapy and serum albumin level with postoperative complications in rectal cancer surgery / B. Trifunović, J. Kršić, M. Bezmarević [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2015. – Vol. 72., №8. – P. 663-669.

130. Tural, D. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer / D. Tural, F. Selcukbiricik, Ö. Yıldız [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 19. – P. 889-896.

131. Uehara, K. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial / K. Uehara, K. Hiramatsu, A. Maeda [et al.] // Japanese journal of clinical oncology. – 2013. – Vol. 43., №10. – P. 964-971.

132. Van de Velde, C.J. Quality assurance in rectal cancer treatment / C.J. Van de Velde, C.B. van den Broek // Dig Dis. – 2012. – Vol. 30., №2. – P. 126-131.

133. Van der Valk, M.J.M. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer—Results of the international randomized RAPIDO-trial / M.J.M. van der Valk,

C.A.M Marijnen, B. van Etten [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2020. – Vol. 147. – P. 75-83.

134. Wang, L.M. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer / L.M. Wang, D. Kevans, H. Mulcahy [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2009. – Vol. 33., №1. – P. 134-141.

135. Watanabe, T. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum / T. Watanabe, K. Muro, Y. Ajioka [et al.] // *Journal of the anus, rectum and colon*. – 2018. – Vol. 2., №1. – P. S1-S51.

136. Wibe, A. Surgical treatment of rectal cancer in Norway / A. Wibe, B.H. Endreseth // *Tidsskr Nor Laegeforen*. – 2007. – Vol. 127., №22. – P. 2950-2953.

137. Wibe, A. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit / A. Wibe, B. Møller, J. Norstein [et al.] // *Dis Colon Rectum*. – 2002. – Vol. 45., №7. – P. 857-866.

138. Wong, R.K. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma / R.K. Wong, V. Tandan, S. De Silva [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 10. – P. CD002102.

139. Xiao, J. Capecitabine, Oxaliplatin, and Irinotecan (XELOXIRI) as Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer / J. Xiao, H. Zhang // *Journal of Scientific Research in Medical and Biological Sciences*. – 2023. – Vol. 4., №2. – P. 19-35.

140. Yamamoto, T. Optimal treatment strategy for rectal cancer based on the risk factors for recurrence patterns / T. Yamamoto, K. Kawada, K. Hida [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 24. – P. 677-685.

141. Yun, H.R. Intra-operative measurement of surgical lengths of the rectum and the peritoneal reflection in Korean / H.R. Yun, H.K. Chun, W.S. Lee [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2008. – Vol. 23., №6. – P. 999-1004.

142. Yun, H.R. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers / H.R. Yun, L.J. Lee, J.H. Park [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2008. – Vol. 23. – P. 1081-1087.

143. Zhan, T.C. Surgical complications after different therapeutic approaches for locally advanced rectal cancer / T.C. Zhan, D.K. Zhang, J. Gu [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2019. – Vol. 11., №5. – P. 393.

144. Zhang, J. Neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOXIRI alone for cT4 and fixed cT3 rectal cancer: Results from a single arm phase II study (FORTUNE) / J. Zhang, Y. Cai, H. Hu [et al.] // American Society of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35., №15. – P. 3607.

145. Zhang, J. Neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOXIRI without routine use of radiotherapy for locally advanced rectal cancer / J. Zhang, M. Huang, Y. Cai [et al.] // Clinical colorectal cancer. – 2019. – Vol. 18., №4. – P. 238-244.

146. Zhang, W. Neoadjuvant chemotherapy with modified FOLFOXIRI for locally advanced rectal cancer to transform effectively EMVI and MRF from positive to negative: results of a long-term single center phase 2 clinical trial / W. Zhang, H. Zhou, J. Jiang [et al.] // BMC cancer. – 2023. – Vol. 23., №1. – P. 1-11.

147. Zhang, Y. Is neoadjuvant chemoradiotherapy always necessary for mid/high local advanced rectal cancer: a comparative analysis after propensity score matching / Y. Zhang, Y. Sun, Z. Xu [et al.] // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2017. – Vol. 43., №8. – P. 1440-1446.

148. Zhao, X. Efficacy of neoadjuvant CapeOX/mFOLFOX6 without radiation for patients with baseline resectable mid–low locally advanced rectal cancer / X. Zhao, Z.R. He, P.Y. Han [et al.] // Journal of Digestive Diseases. – 2022. – Vol. 23., №12. – P. 695-704.