

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени  
А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Сычев Сергей Игоревич**

**ТОТАЛЬНАЯ НЕО-АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА  
ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
проф. РАН д.м.н. Е.Г. Рыбаков  
д.м.н. А.А. Пономаренко

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ ТОТАЛЬНОЙ НЕО-АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ .....	11
1.1 Систематический обзор и метаанализ.....	12
1.2 Результаты систематического обзора и метаанализа .....	15
1.3 Обсуждение результатов сетевого метаанализа .....	27
1.4 Выводы по главе 1 .....	31
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ .....	32
2.1 Дизайн исследования .....	32
2.2 Расчет объема выборки.....	33
2.3 Характеристика групп больных.....	34
2.4 Характеристика методов исследования .....	37
2.5 Лучевая терапия.....	46
2.6 Химиотерапия.....	48
2.7 Динамическое наблюдение больных в рамках стратегии «наблюдения и выжидания».....	49
2.8 Хирургическое лечение .....	49
2.9 Патоморфологическое исследование операционных препаратов .....	51
2.10 Статистический анализ.....	54
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	55
3.1 Комплаентность и переносимость нео-адьювантного лечения .....	55
3.2 Эффективность нео-адьювантной терапии .....	56
3.3 Результаты лечения больных в рамках стратегии «watch and wait» .....	64
3.4 Результаты хирургического лечения.....	64
3.5 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после хирургического лечения .....	67
3.6 Общая частота полных ответов и факторный анализ.....	73

3.7	Закрытие стомы .....	85
3.8	Выводы по главе 3 .....	87
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	89
	ВЫВОДЫ .....	95
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	97
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
	Приложение А .....	110
	Приложение Б .....	113
	Приложение В.....	119
	Приложение Г .....	120
	Приложение Д.....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Рак прямой кишки по-прежнему является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний не только в мире, но и в России. В структуре онкологической заболеваемости на долю рака прямой кишки приходится не менее 5% всех впервые выявленных случаев. Летальность от рака прямой кишки также остается на высоком уровне и составляет не менее 5,5% от всей онкологической смертности [3, 71, 73]. Хирургическое вмешательство в комбинации с нео-адьювантной химиолучевой терапией (ХЛТ) СОД 50-54 Гр с фторпиримидинами является основным методом лечения у большинства больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки III стадии или II стадии с компрометированной латеральной границей резекции [2, 5, 7, 15, 38, 81]. Несмотря на приемлемый уровень локального контроля 3-5%, не менее трети больных погибает в течение первых 3 лет от отдаленных метастазов [17, 26, 39, 59, 84]. Назначение системной химиотерапии в адьювантном режиме у этой когорты больных увеличивает продолжительность жизни, однако, необходимость проведения химиолучевой терапии в нео-адьювантном режиме сказывается на переносимости и комплаентности адьювантной химиотерапии, в связи с чем запланированный курс системного лечения получает не более 70% пациентов [9, 20, 41, 44]. Перспективным подходом в лечении рака прямой кишки является тотальная нео-адьювантная терапия (ТНТ), при которой системная химиотерапия назначается индукционным или консолидирующим курсом в неоадьювантном режиме в дополнение к предоперационной ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. Преимуществом данного подхода является возможность проведения системной химиотерапии в нео-адьювантном режиме, что повышает комплаентность лечения, приводит к более выраженному лечебному патоморфозу, который ассоциируется с лучшей выживаемостью и позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки [1, 4, 6, 8, 53, 87].

Другим преимуществом тотальной нео-адьювантной терапии является возможность органосохраняющего лечения у больных раком прямой кишки. Так с момента публикации Nabr-Gama A. и соавт. результатов лечения 265 больных раком прямой кишки, убедительным образом была отображена возможность динамического наблюдения без операции в рамках стратегии «watch and wait» у пациентов с полным клиническим ответом опухоли. По достижении 10 лет наблюдения полный клинический ответ отмечен авторами у 27% пациентов при 97% общей и 84% безрецидивной выживаемости [40]. Применение ТНТ может увеличить число пациентов с полным клиническим ответом рака прямой кишки, которым можно предложить воздержаться от оперативного вмешательства в пользу динамического наблюдения, особенно при локализации опухоли вблизи запирающего аппарата прямой кишки. Следует отметить, что такое лечение является экспериментальным и возможно только в условиях специализированных научных центров, где накоплен необходимый опыт и имеются в распоряжении все необходимые инструментальные методы обследования.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки за счет увеличения частоты полных ответов (клинических и патоморфологических).

### **Задачи исследования**

1. Провести систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ сравнения ТНТ и стандартной ХЛТ.
2. Оценить частоту осложнений лучевой и химиотерапии 3-4 степени по шкале RTOG и шкале токсичности NCI-CTC ТНТ в сравнении со стандартной ХЛТ.
3. Изучить частоту полных клинических и патоморфологических ответов опухоли после ТНТ и ХЛТ и факторы, влияющие на них.
4. Изучить влияние нео-адьювантной терапии (ТНТ, ХЛТ) на безопасность хирургического лечения больных раком прямой кишки.

5. На основании патоморфологического исследования изучить частоту R0 резекций после ТНТ и ХЛТ.

### **Научная новизна**

Впервые проведен сетевой мета-анализ рандомизированных исследований, в результате которого, путем опосредованного сравнения, были наглядным образом проиллюстрированы преимущества режимов ТНТ с консолидирующей химиотерапией в сравнении со стандартной ХЛТ за счет большей частоты полных патоморфологических ответов, которая составила 22% в группе ТНТ в сравнении с 12% в группе ХЛТ (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,26 – 5,08).

Впервые проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности тотальной нео-адьювантной терапии с пролонгированной химиолучевой терапией и тремя курсами консолидирующей химиотерапии с возможностью отбора пациентов для динамического наблюдения в рамках стратегии «watch and wait» у больных раком прямой кишки. На репрезентативном клиническом материале показаны преимущества ТНТ перед стандартной ХЛТ за счет увеличения частоты клинических и патоморфологических полных ответов до 23% против 7% ( $p=0,008$ ) и 20% против 8% ( $p=0,05$ ), соответственно.

Мультивариантный анализ выявил два независимых фактора полного ответа: проведение ТНТ (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,85-13,5;  $p=0,002$ ) и отсутствие вовлечения потенциальной латеральной границы резекции (ОШ=3,4; 95% ДИ 1-12;  $p=0,04$ ).

На основании выявленных факторов путем регрессионного анализа была построена прогностическая шкала полного ответа на нео-адьювантное лечение рака прямой кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведение тотальной нео-адьювантной терапии является научно обоснованной альтернативой стандартной химиолучевой терапии и должно рекомендоваться в качестве основного метода нео-адьювантного лечения для

больных локализованным раком нижеампулярного и среднеампулярного отдела прямой кишки.

Повышение числа больных с полным патоморфологическим ответом рака прямой кишки потенциально увеличит шансы на безрецидивную и общую выживаемость пациентов, а большее число больных с полным клиническим ответом позволит активнее применять органосохраняющее лечение.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в виде проспективного, рандомизированного, исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Проведен систематический анализ литературы и сетевой мета-анализ рандомизированных исследований, в результате которого определен наиболее оптимальный режим ТНТ с консолидирующей химиотерапией. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

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

1. Проведение пролонгированного курса ХЛТ с тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX в режиме тотальной нео-адьювантной терапии повышает частоту клинических и патоморфологических полных ответов рака прямой кишки.

2. Применение тотальной нео-адьювантной терапии не ухудшает результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки и сопровождается удовлетворительной переносимостью и комплаентностью нео-адьювантного лечения.

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

Область диссертационного исследования охватывает оценку влияния тотальной нео-адьювантной терапии на эффективность и безопасность высоко технологичного хирургического лечения больных раком прямой кишки, что соответствует п.6 «Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических» Паспорта специальности 3.1.9. Хирургия.

Область диссертационного исследования охватывает комплексное совершенствование методов комбинированного нео-адьювантного лечения больных раком прямой кишки с применением химиолучевой и консолидирующей химиотерапии, что соответствует п. 7 «Разработка и совершенствование различных вариантов лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения» Паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность сформулированных выводов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, продолжительностью наблюдения за пациентами после лечения, использованием объективных методов инструментальной диагностики, а также применением методов медицинской статистики. Различия считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ . Выводы подкреплены данными, представленными в рисунках и таблицах и закономерно вытекают из полученных результатов.

Апробация работы состоялась 10 июня 2023 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих.



Основные положения работы доложены на 16-м съезде Европейской ассоциации колопроктологов (ESCP 2021 virtual conference 22-24 сентября), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский Колопроктологический Форум» (г. Москва 7-9 октября 2021г.), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (ФГБУ «НМИЦ Хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, 26 марта 2022 г.), 13-м съезде Онкологов и Радиологов стран СНГ и Евразии (27-29 апреля 2022г, Казахстан), 12-м съезде Онкологов России (18-20 мая 2023, г. Самара), Российском конгрессе по колоректальному раку – 2023 (ФГБУ НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина, 30 ноября – 2 декабря 2023 года, г. Москва).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, а также в клиническую работу колопроктологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения города Москвы.

### **Личный вклад автора**

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ данных рандомизированных исследований по теме диссертационной работы. На основании имеющихся литературных данных и актуальности изучаемой темы, автором был разработан дизайн исследования. Автор лично проводил рандомизацию пациентов, вошедших в исследование, принимал непосредственное участие в обсуждении клинических случаев на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме, и выполнял хирургическое лечение у ряда пациентов. Автором работы проведено обследование пациентов, включенных в исследование: изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления, проанализированы результаты лабораторных и

инструментальных методов исследования. Кроме того, лично выполнен полный математический анализ полученных данных, разработана прогностическая шкала вероятности получения полного ответа, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в периодических изданиях, в том числе 2 в журнале, рекомендуемом ВАК для размещения материалов докторских и кандидатских диссертаций и 1 в журнале, входящем в международную наукометрическую базу данных SCOPUS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы включает 87 источников. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 21 таблицей (в том числе 5 таблиц в приложениях).

## **ГЛАВА 1. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ ТОТАЛЬНОЙ НЕО-АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

Нео-адьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством в объеме тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) является стандартом у большинства больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки. Внедрение данного подхода позволило повысить радикальность лечения и снизить частоту местных рецидивов с 25% до 5-10% [2, 5, 7, 15, 17, 19, 38, 45, 66], однако, не было отмечено увеличения продолжительности жизни у этих больных. Данные двух мета-анализов, опубликованных Martin S.T. и соавт., Zorcolo L. и соавт. показали, что на общую выживаемость влияет не только стадия заболевания, но и полный патоморфологический ответ опухоли после нео-адьювантного лечения [53, 87]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование стандартного курса ХЛТ позволяет рассчитывать на полный патоморфологический ответ у каждого 10-го больного [55, 64, 75].

С целью повышения эффективности нео-адьювантного лечения была предложена тотальная нео-адьювантная терапия (ТНТ), суть которой заключается в добавлении системной химиотерапии к стандартной химиолучевой терапии в виде индукционного или консолидирующего курса. Применяемая в качестве альтернативного подхода ТНТ, позволяет улучшить результаты лечения и повысить частоту полных ответов, при этом эффективность и переносимость лечения напрямую зависят от выбранной схемы ТНТ, количества курсов химиотерапии и режима фракционирования лучевой терапии. Опубликованные данные показывают, что имеется тенденция в большей частоте полных ответов после применения ТНТ, достигающей 38% [29, 37, 46, 49].

На сегодняшний день отсутствует стандартизированный подход не только нео-адьювантного лечения, но и самой тотальной нео-адьювантной терапии, что затрудняет оценку эффективности и безопасности лечения. В этой связи,

актуальным является проведения сетевого мета-анализа результатов рандомизированных исследований, сравнивающих актуальные режимы ТНТ с традиционной нео-адьювантной ХЛТ у больных раком прямой кишки.

### 1.1 Систематический обзор и метаанализ

Систематический обзор и мета-анализ выполнены в соответствии с рекомендациями «The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses» (PRISMA) [54]. Исследование зарегистрировано в «Международном проспективном регистре систематических обзоров» (PROSPERO) в 2022 году (CRD42022307867).

*Поиск оригинальных исследований* для анализа проводился в электронных базах данных Medline по следующему поисковому алгоритму: (“rectal neoplasms” [MeSH Terms] OR (“rectal” [All Fields] AND “neoplasms” [All Fields]) OR “rectal neoplasms” [All Fields] OR (“rectal” [All Fields] AND “cancer” [All Fields]) OR “rectal cancer” [All Fields]) AND ((“total” [All Fields] OR “totalled” [All Fields] OR “totalling” [All Fields] OR “toaled” [All Fields] OR “totaling” [All Fields] OR “totals” [All Fields]) AND (“neoadjuvant therapy” [MeSH Terms] OR (“neoadjuvant” [All Fields] AND “therapy” [All Fields]) OR “neoadjuvant therapy” [All Fields])).

Всего было найдено 2070 англоязычных публикаций за период с 1993 г. – по 2022г. После первичного анализа были исключены: дубликаты, обзорные статьи и несравнительные исследования (рисунок 1). Публикации включались в мета-анализ на основании следующих критериев:

- 1) рандомизированное исследование;
- 2) пациенты с аденокарциномой прямой кишки ниже- и среднеампулярного отделов без отдаленных метастазов, прошедших нео-адьювантное лечение и оперированных в объеме тотальной мезоректумэктомии или брюшно-промежностной экстирпации.

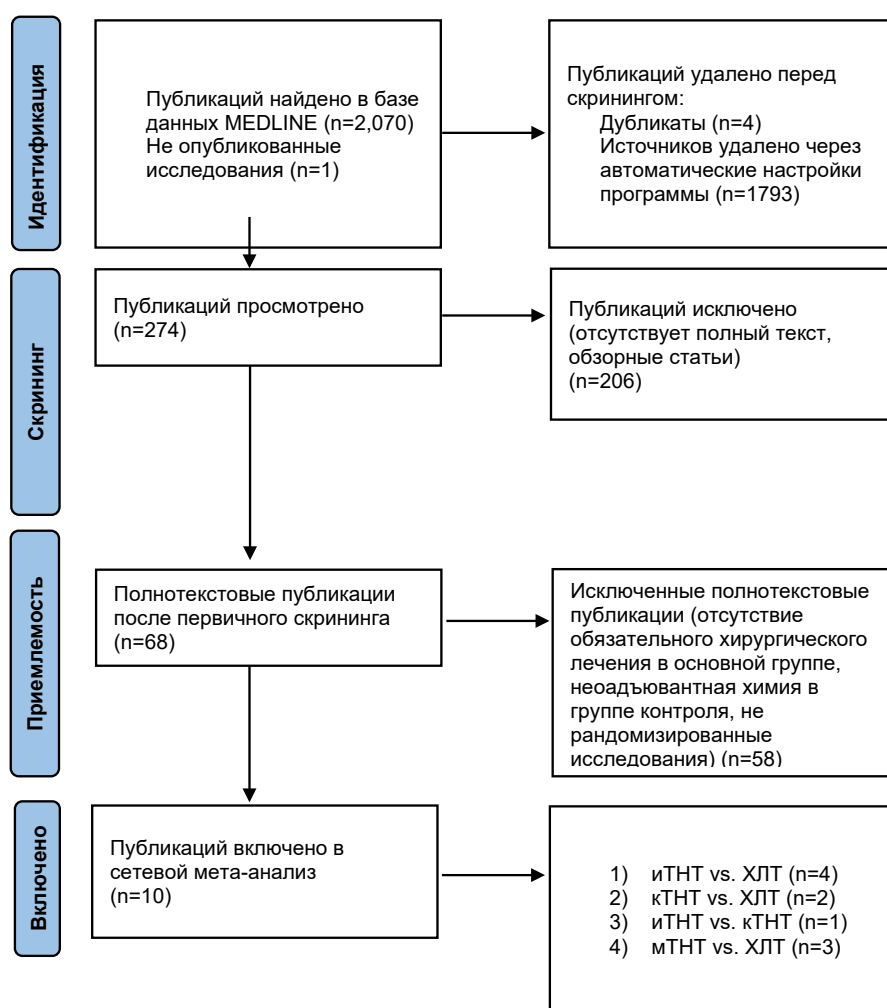


Рисунок 1 – PRISMA-диаграмма поиска статей

Нео-адьювантное лечение должно было проводиться по одной из следующих схем:

- 1) группа ХЛТ (стандартный курс пролонгированной ХЛТ СОД 50-54 Гр + капецитабин);
- 2) группа индукционной ТНТ (иТНТ) (индукционная ПХТ + пролонгированный курс ХЛТ СОД 50 54 Гр+капецитабин);
- 3) группа консолидирующей ТНТ (кТНТ) (пролонгированный курс ХЛТ СОД 50-54 Гр + консолидирующая ПХТ);
- 4) группа модифицированной ТНТ (мТНТ) (короткий курс ЛТ СОД 25 Гр + консолидирующая ПХТ). Исследования не были лимитированы назначением

адьювантной химиотерапии вне зависимости от выбранного нео-адьювантного режима.

Методологическое качество включенных в мета-анализ исследований оценивалось с использованием таблицы риска систематического отклонения – Risk of Bias (RoB). RoB был оценен в соответствии с руководством Cochrane [43]. Для создания таблицы RoB была использована программа Review Manager 5.3.

Следующие данные извлекались из исследований: автор, год публикации, дизайн исследования, число больных в группах, характеристика групп, схема ТНТ, частота полных патоморфологических ответов (pCR – pathologic complete response), частота R0-резекций, общая выживаемость, частота местных рецидивов, частота отдаленного метастазирования.

Сетевой мета-анализ проводился с использованием байесовского анализа по алгоритмам Монте-Карло в WinBUGS 1.6.1 и программы Microsoft-Excel (NetMetaXL) [22]. При анализе случайных моделей оценивалось значение такого параметра, как DIC (deviance information criterion) [82]. Для получения меньшей гетерогенности при расчете статистической модели был выбран параметр «informative prior» [77]. Количество итераций составило 40000. Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР). Размеры эффектов для байесовского сетевого мета-анализа были описаны с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Статистическая значимость гарантировалась в том случае, когда 95% ДИ не включал 1. Площадь под кумулятивной кривой распределения – Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) использовалась для оценки вероятности ранжирования, где 0% соответствует наихудшему результату, а 100% наилучшему. Математическая несогласованность в мета-анализе была выявлена путем визуального анализа среднего отклонения отдельных точек данных в математической модели. Достоверность полученных результатов сетевого мета-анализа оценивали в онлайн-приложении “<https://cinema.ispm.unibe.ch>” с использованием критериев CINeMA (Confidence In Network Meta-Analysis) [57].

## 1.2 Результаты систематического обзора и метаанализа

В результате поиска было отобрано 10 рандомизированных исследований за период с 2010 – по 2022 гг. В четырех исследованиях сравнивались группы ХЛТ и иТНТ, в двух исследованиях сравнивались группы ХЛТ и кТНТ, в трех исследованиях сравнивались группы ХЛТ и мТНТ и в одном исследовании сравнивались между собой иТНТ и кТНТ (рисунок 2) [13, 23, 35, 36, 47, 51, 56].

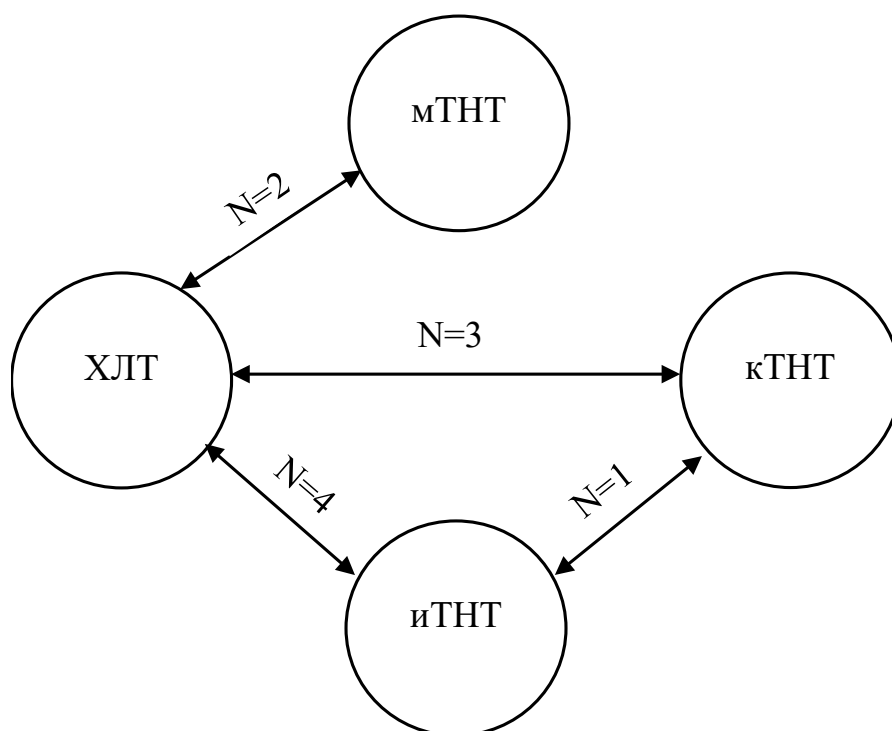


Рисунок 2 – Диаграмма исследований, включенных в анализ

Общее число включенных участников 2719, из них мужчин 1758 (64%), женщин 961 (36%). Общее число участников в группах: ХЛТ – 1191 пациента (44%), иТНТ – 506 (18%), кТНТ – 230 (9%), мТНТ – 792 (29%). Характеристика исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Автор, год	Режим ТНТ	N=2719				Пол (м/ж)	Локализация опухоли: нижнеамп. отдел среднеамп. отдел верхнеамп. отдел unknown	T4 стадия	N+ стадия	CRM+	Степень дифференцировки: G1 G2 G3 G4	pCR	R0-резекции	медиана наблюдения (месяцы/годы)	Общая выживаемость	Частота местных рецидивов	Частота отдаленного метастазирования
		ХЛТ n = 1191 (44%)	иТНТ n = 506 (18%)	кТНТ n = 230 (9%)	мТНТ n = 792 (29%)												
Marechal et al, 2011 [34]	FOLFOLX 2 курса + ХЛТ 50 Гр	29	28	н/д	н/д	21/16	11/13 13/9 4/7	2/3	26/25	н/д	1/2 7/9 18/16 1/1	8/7	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Fernandez-Martos et al, 2010 [35]	XELOX 4 курса + ХЛТ 50 Гр	52	56	н/д	н/д	39/34	н/д	7/3	31/31	0/5	11/12 11/12 28/27 6/1	8/7	48/45	22 мес	51/46	1/1	10/5
Kim et al, 2018 [18]	ХЛТ 50 Гр + XELOX 2 курса	53	н/д	55	н/д	36/46	н/д	9/10	50/51	14/16	11/11 42/39 2/3 0/0	6/3	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Moore et al, 2017 [19]	CRT 50 Гр + 5FU/LV 3 курса	24	н/д	25	н/д	18/18	н/д	1/5	25/22	7/8	-/- -/- 21/19 4/5	6/4	23/22	н/д	н/д	н/д	н/д
Fokas et al, 2019 [36]	иТНТ: FOLFOLX 3 курса + ХЛТ 50 Гр кТНТ: ХЛТ 50 Гр + FOLFOLX 3 курса	н/д	156	150	н/д	106/10 0	64/62 67/73 25/15	18/28	6	140/13 48/33	11/8 14/17	27/38	130/128	н/д	н/д	н/д	н/д
Bujko et al, 2016 [32] Cisel et al, 2019 [20]	ХЛТ 25 Гр+FOLFOLX 3 курса	254	н/д	н/д	261	183/16 9	148/138 106/99 7/16 -/1	173/17 1	н/д	н/д	н/д	41/30	202/178	8 лет	128/124	17/12	91/83
Bahadoer et al, 2020 [31]	ХЛТ 25 Гр + XELOX 6 курсов/ FOLFOLX 9 курсов	450	н/д	н/д	462	300/31 2	103 181 146 32	147/13 7	420/41 5	285/27 1	62/82 11/11 167/189 44/35 -/-	120/57	382/360	4.6 лет	н/д	38/27	92/120
Conroy et al, 2021 [3]	FOLFOLX 6 курсов + ХЛТ 50 Гр	230	231	н/д	н/д	150/15 6	87/83 114/118 30/29	40/35	8	207/20 48/54	н/д	59/26	201/202	46.5 мес	210/202	10/13	39/57
D. Chakrabarti et al, 2021 [37]	CRT 25 Гр + 2 курса XELOX	71	н/д	н/д	69	300/31 2	51/57 18/14 -/-	41/49	47/51	28/32	25/22 33/35 11/14 -/-	8/7	60/64	н/д	н/д	н/д	н/д
Мамедли и соавт, исследование не завершено	XELOX 2 курса + ХЛТ 50 Гр	28	35	н/д	н/д	25/19	н/д	23/15	24/11	26/22	н/д	4/4	35/28	н/д	н/д	н/д	н/д



### *Сравнение на однородность*

Группы были проанализированы на однородность по основным клинико-морфологическим характеристикам: пол, локализация опухоли (нижне-, средне- или верхнеампулярный отдел прямой кишки), стадии T и N, вовлечение потенциального циркулярного края резекции (CRM – circumflectial resection margins) и степень дифференцировки опухоли (GRADE). Данные исследований, включенных в мета-анализ не имели статистически значимых систематических ошибок отбора больных по базовым клинико-морфологическим характеристикам участников, что продемонстрировано в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка исследований на однородность по базовым характеристикам пациентов

Параметр	ХЛТ против кТНТ	ХЛТ против иТНТ	ХЛТ против мТНТ	мТНТ против иТНТ	иТНТ против кТНТ	мТНТ против кТНТ
Пол	1,4 (0,7-2,8)	1,06 (0,5-2)	1,1 (0,7-1,8)	1 (0,4-2,3)	1,5 (0,8-3)	1,5 (0,7-3,7)
Локализация опухоли: нижнеампулярный отдел против среднеампулярный отдел	1,2 (0,3-4,8)	1,2 (0,4-4)	1 (0,7-1,7)	1,2 (0,3-4,1)	1 (0,5-2)	1,1 (0,3-5)
T4 стадия против T2-T3	1 (0,5-2,3)	1,4 (0,6-3)	1 (0,7-1,4)	1,4 (0,6-3,5)	1,3 (0,7-2)	1,1 (0,5-2,5)
N0 стадия против N+	0,7 (0,3-1,4)	0,9 (0,5-2)	0,9 (0,5-1,5)	1 (0,4-2,3)	0,7 (0,3-1)	0,6 (0,3-1,5)
CRM+ против CRM-	0,5 (0,2-1,3)	0,6 (0,1-2)	0,9 (0,4-2,3)	0,6 (0,1-2,1)	0,8 (0,4-3)	0,5 (0,1-1,7)
Grade 3-4 против 1-2	1,4 (0,6-3)	1,4 (0,7-2)	1,5 (0,8-2,8)	1,1 (0,5-2,6)	1 (0,5-2,1)	1,1 (0,4-2,9)

Примечание: ОШ (95% ДИ).

### *Непосредственные результаты*

Результаты байесовского сетевого мета-анализа частоты полных патоморфологических ответов отображены на рисунке 3. Все режимы тотальной нео-адьювантной терапии показали статистически значимо большую частоту полных патоморфологических ответов в сравнении со стандартной ХЛТ. Частота

полных патоморфологических ответов в группе иТНТ составила 20% (ОШ=1,8; 95%ДИ 1, – 2,8), 21% (ОШ=1,9; 95%ДИ 1,2 – 2,7) в группе мТНТ, 22% (ОШ=2,5; 95%ДИ 1,2 – 5) в группе кТНТ в сравнении с 12% полных патоморфологических ответов в группе стандартной ХЛТ (рисунок 3). Наибольшая площадь поверхности под кумулятивной кривой распределения отмечена в группах ТНТ и составила 89% в группе кТНТ, 60% в группе мТНТ, 50% в группе иТНТ в сравнении с 0,8% в группе ХЛТ.

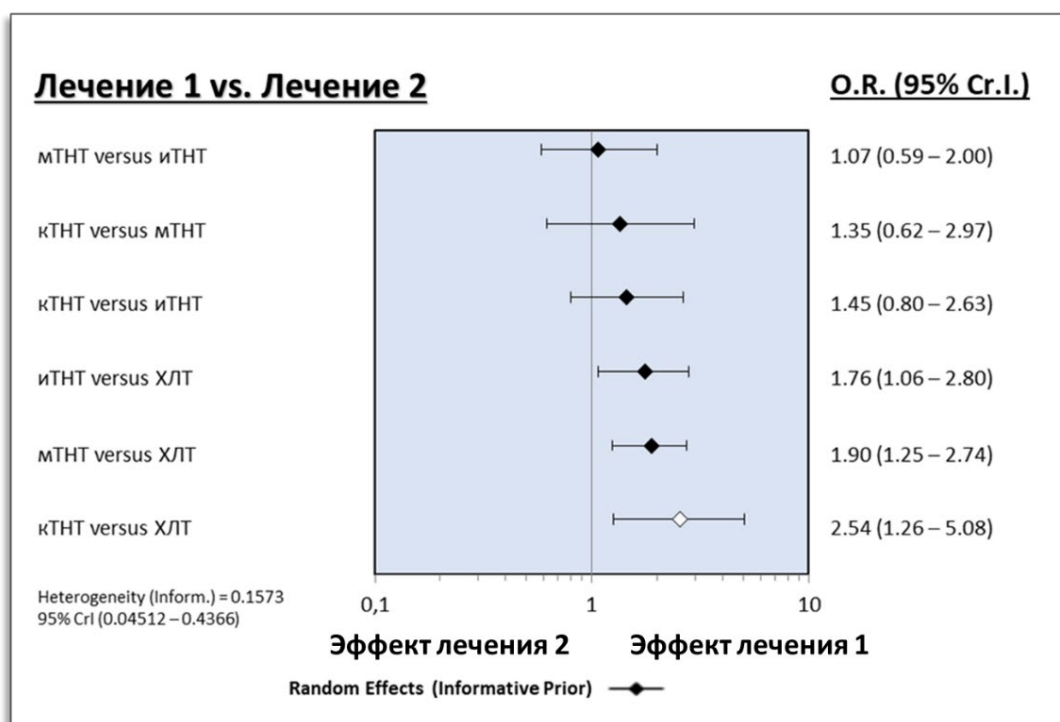


Рисунок 3 – Частота полных патоморфологических ответов (pCR)

При анализе частоты R0 резекций не было выявлено статистически значимых различий. Так в группе больных иТНТ она составила 86% (414/478), 86% (151/175) в группе кТНТ, 82% (644/782) в группе мТНТ и 81% (899/1109) в группе ХЛТ (рисунок 4).

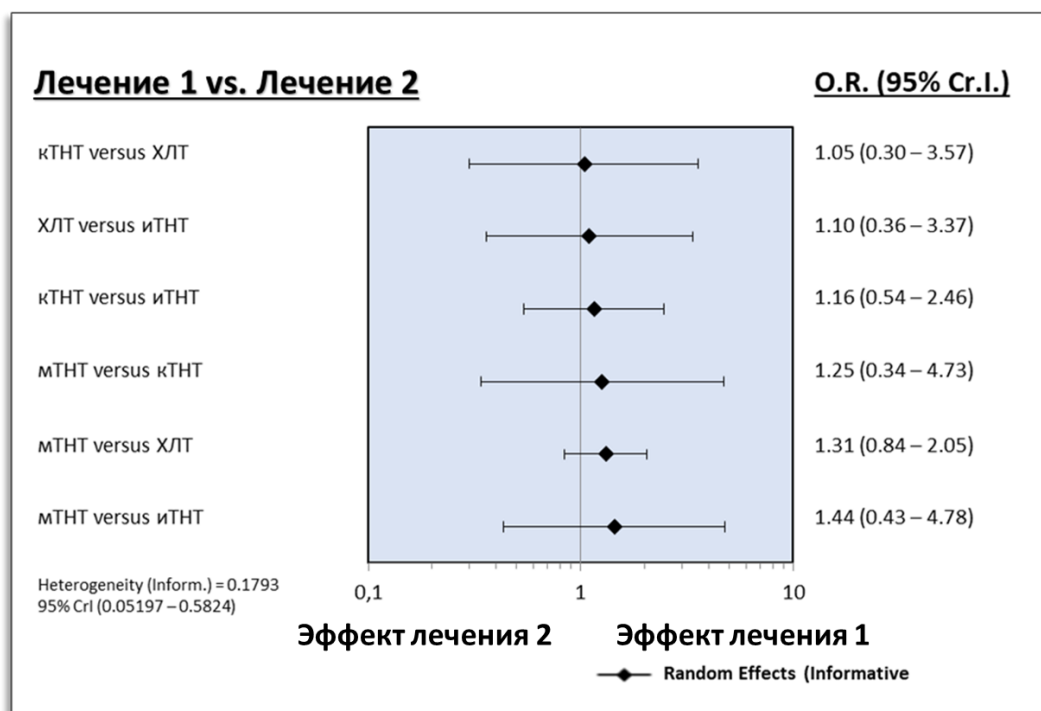


Рисунок 4 – Частота R0-резекций

### *Отдаленные результаты*

Для оценки влияния частоты полных патоморфологических ответов на отдаленные результаты лечения был проведен сетевой мета-анализ общей и безрецидивной выживаемости, а также частоты метастазирования. В анализ включено 4 рандомизированных исследования, содержащих данные об отдаленных результатах, в которых стандартная ХЛТ сравнивалась с иТНТ и мТНТ. Число пациентов в группе иТНТ составило 287 (14%), в группе мТНТ 723 (37%) и 986 (49%) в группе ХЛТ (рисунок 5).

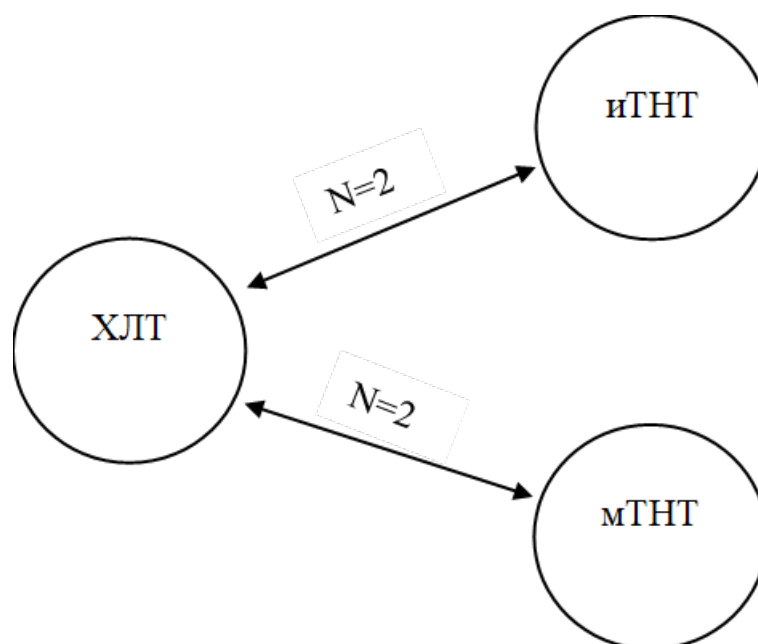
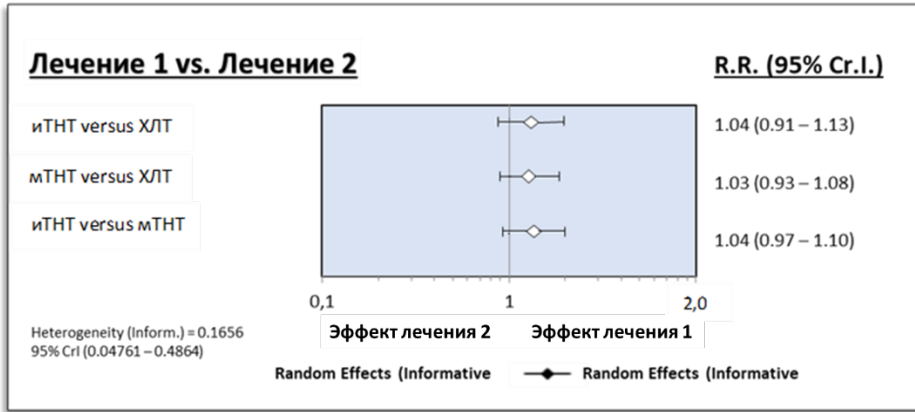


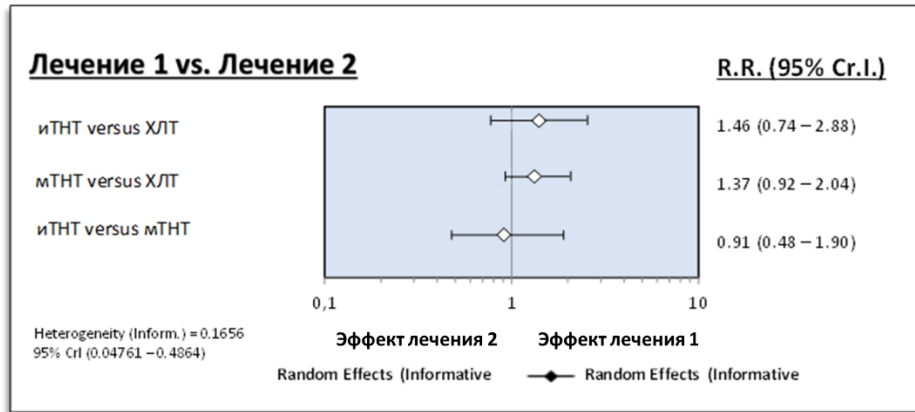
Рисунок 5 – Диаграмма исследований, включенных в анализ отдаленных результатов

Медиана наблюдения варьировала от 22 месяцев (Fernandez-Martos et al, 2010) до 8 лет (Cisel et al, 2019). Статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения выявлено не было, однако, отмечена тенденция к лучшим показателям выживаемости в группе иГНТ (SUCRA составила соответственно 82%, 81% и 71% для общей выживаемости, частоты местных рецидивов и частоты отдаленного метастазирования) (рисунок 6). Небольшое количество опубликованных данных, а также их разнородность существенно ограничили анализ (рисунок 7).

**Общая выживаемость**



**Частота метастазирования**



**Частота местных рецидивов**

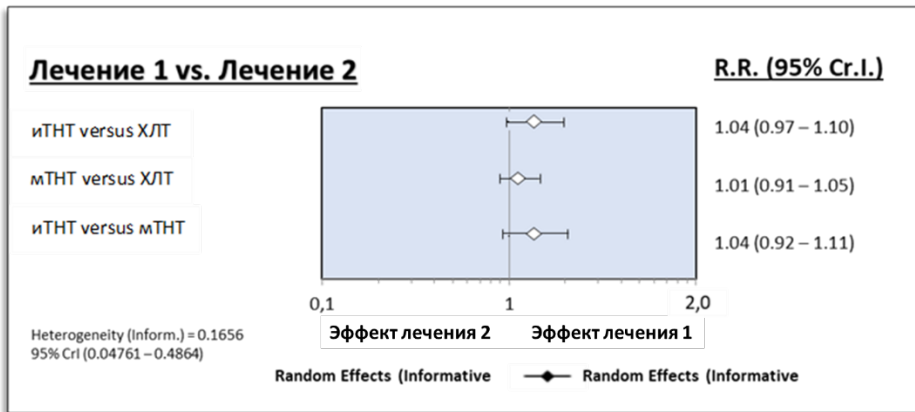
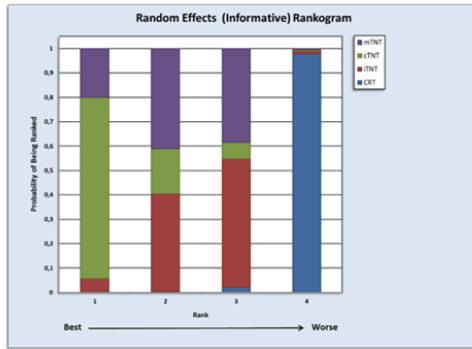


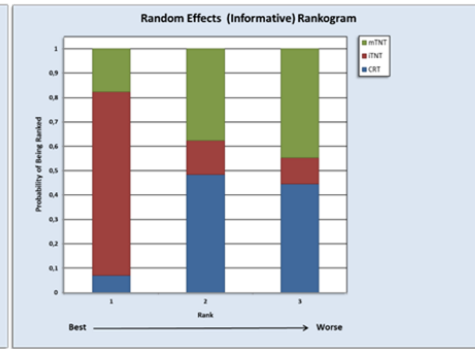
Рисунок 6 – Отдаленные результаты лечения при сравнении стандартной ХЛТ с иТНТ и мТНТ

pCR



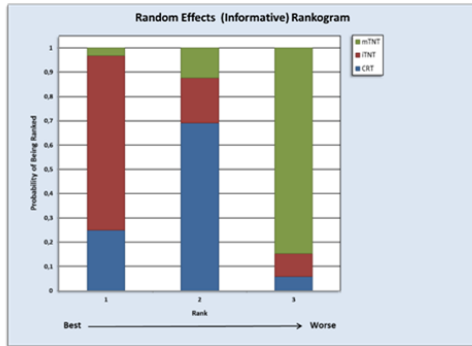
Treatment	SUCRA
кТНТ	0,8992
мТНТ	0,6032
иТНТ	0,5003
ХЛТ	0,008

OB



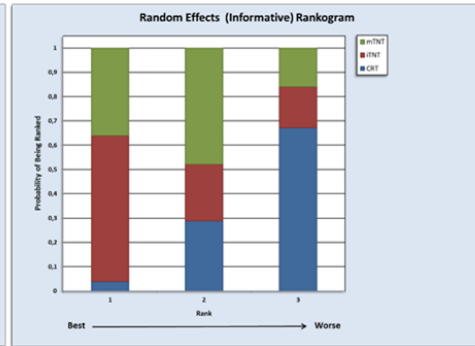
Treatment	SUCRA
иТНТ	0,823
мТНТ	0,3647
ХЛТ	0,3123

MP



Treatment	SUCRA
иТНТ	0,8118
ХЛТ	0,5956
мТНТ	0,0926

OM



Treatment	SUCRA
иТНТ	0,7154
мТНТ	0,6009
ХЛТ	0,1837

Рисунок 7 – Площадь под кумулятивной кривой распределения – Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) результатов: pCP – частота полных патоморфологических ответов; OB – общая выживаемость; MP – местные рецидивы; OM – отдаленное метастазирование

*Последовательность результатов сетевого мета-анализа и достоверность полученных данных*

На рисунке 8 графически отображены модели согласованности анализа. Диаграммы иллюстрируют среднее апостериорное отклонение каждого исследования для модели непротиворечивости (горизонтальная ось) и несвязанную модель усредненных эффектов (вертикальная ось) относительно средней линии.

При анализе частоты отдаленного метастазирования существенные несоответствия наблюдали только при косвенном сравнении исследований.

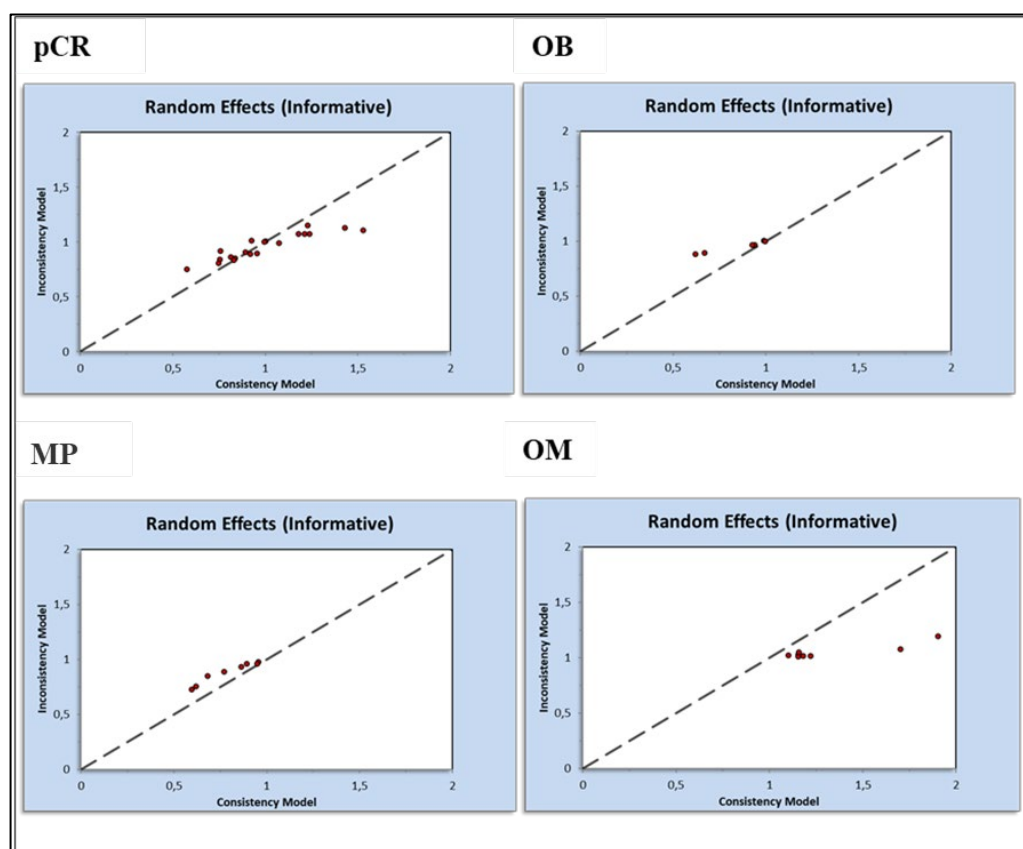


Рисунок 8 – Модели согласованности полученных результатов

При оценке данных в соответствии с критериями CINeMA была отмечена низкая достоверность полученных результатов по причине внутренних расхождений. Во время оценки отдаленных результатов полученные данные имеют очень низкую достоверность ввиду наличия большого количества неточностей и гетерогенности включенных исследований (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка полученных результатов в соответствии с критериями CiNeMA

Сравнение	Число исследований	Систематическое отклонение в рамках исследования	Предвзятость в представлении данных	Косвенность	Представление данных	Неоднородность	Непоследовательность	Рейтинг
<b>pCR</b>								
Смешанные доказательства								
ХЛТ против кТНТ	2	Некоторые замечания	Низкий риск	Нет замечаний	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Очень низкий
ХЛТ против иТНТ	3	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Низкий
ХЛТ против мТНТ	4	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Низкий
кТНТ против иТНТ	1	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Нет замечаний	Низкий
Косвенные доказательства								
Сравнение	Число исследований	Систематическое отклонение в рамках исследования	Предвзятость в представлении данных	Косвенность	Представление данных	Неоднородность	Непоследовательность	Рейтинг доверия
кТНТ против мТНТ	-	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Нет замечаний	Низкий
иТНТ против мТНТ	-	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Нет замечаний	Низкий
<b>OB</b>								



Продолжение таблицы 3

Смешанные доказательства								
ХЛТ против иТНТ	2	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
ХЛТ против мТНТ	1	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
Косвенные доказательства								
иТНТ против мТНТ	-	Нет замечаний	Очень низкий	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
<b>БРВ</b>								
ХЛТ против иТНТ	2	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
ХЛТ против мТНТ	2	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Серьезные замечания	Серьезные замечания	Очень низкий
Косвенные доказательства								
иТНТ против мТНТ	-	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
<b>ОМ</b>								
Смешанные доказательства								
ХЛТ против иТНТ	1	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
ХЛТ против мТНТ	2	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий
Косвенные доказательства								
иТНТ против мТНТ	-	Нет замечаний	Низкий риск	Нет замечаний	Серьезные замечания	Нет замечаний	Серьезные замечания	Очень низкий

*Методологическое качество*

Метод ослепления не применялся. В некоторых исследованиях отсутствует подробная информация о рандомизации и распределении по группам. Общая оценка риска систематических отклонений представлена на рисунке 9. Таблица риска для всех зарегистрированных исследований представлена на рисунке 10.

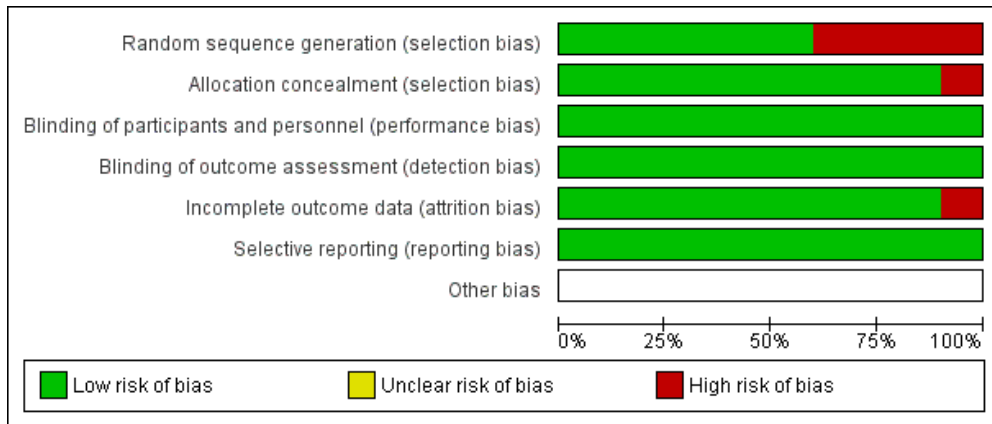


Рисунок 9 – Общая оценка риска систематических отклонений. Зеленым отображен низкий риск систематической ошибки, красным – высокий

	Moore, 2017	Marechal, 2011	Mamedu, ongoing trial	Kim, 2018	Fokas, 2019	Fernandez-Martos, 2010	Compu, 2021	Shakraborti, 2021	Vujko, 2016	Vahadov, 2020	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Other bias											

Рисунок 10 – Таблица риска систематических отклонений. Низкий риск систематического отклонения обозначен (+), неясный риск систематического отклонения обозначен пустым полем, а высокий риск систематического отклонения обозначен (-)

### 1.3 Обсуждение результатов сетевого метаанализа

Внедрение в клиническую практику лучевой терапии, совершенствование хирургической техники позволило значительно улучшить результаты лечения больных неметастатическим раком ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки. Такой комбинированный подход позволяет радикально вылечить большинство больных с первой и второй стадией заболевания. Пятилетняя общая выживаемость при третьей стадии заболевания не превышает 70-76%, а появление отдаленных метастазов – это основная причина смерти у данной когорты больных, что подчеркивает растущее значение системного лечения [17, 26, 39, 60, 68, 84].

Стандартные протоколы лечения больных раком третьей стадии рекомендуют назначать системную химиотерапию в послеоперационном режиме [7, 14, 15, 38, 56]. Данные рекомендации основаны на результатах клинических исследований адъювантной химиотерапии при раке ободочной кишки [12, 48, 72, 80, 86]. Роль системной химиотерапии в лечении рака прямой кишки до конца не установлена, а ее эффективность в послеоперационном режиме не была доказана в серьезных рандомизированных исследованиях [17, 18, 31, 66]. Другая проблема состоит в отсутствии единых конечных точек исследований, что затрудняет анализ отдаленных результатов. В этой связи, полный патоморфологический ответ, определяемый как полное отсутствие опухолевых клеток в удаленном макропрепарате, был предложен в качестве суррогатного критерия прогноза выживаемости больных [16, 50, 53, 78, 87].

Раннее назначение системной химиотерапии в режиме тотальной неоадъювантной терапии может улучшить результаты лечения и увеличить частоту полных ответов, а также уменьшить риск прогрессирования за счет элиминации микрометастазов. В настоящий момент существуют две основные тактики применения ТНТ: 1) индукционный курс системной химиотерапии с последующим пролонгированным курсом ХЛТ и 2) пролонгированный курс ХЛТ с консолидирующей химиотерапией. Разновидностью второго подхода является

комбинация короткого курса лучевой терапии и системной химиотерапии в режиме модифицированной ТНТ.

В приведенном мета-анализе рандомизированных исследований представлено, что добавление химиотерапии к лучевой терапии приводит к увеличению частоты полных ответов, которая составила 12% в группе стандартной ХЛТ, 20% в группе иТНТ, 21% в группе мТНТ и 22% в группе кТНТ. Наибольшую эффективность продемонстрировали режимы ТНТ, при которых химиотерапия назначалась в выжидательный период после окончания лучевой терапии. Полученные результаты подтверждают общее представление о необходимости выжидательного периода после окончания лучевой терапии для реализации ее эффекта [76, 83]. Наибольшая частота полных ответов была получена в группе консолидирующей ТНТ, где ее частота составила 22% против 12% в контрольной группе (ОШ=2,5; 95% ДИ 1-5), что оказалось статистически значимо. Следует заметить, что в рандомизированном исследовании Kim S. и соавт., где частота полных ответов составила 13,6% (95% ДИ 5,2-27,4) в группе кТНТ против 5,8% в контрольной группе (95% ДИ 1,2-16,5) ( $p=0,17$ ), было отмечено значительное количество выбывших из исследования пациентов. В группе ТНТ выбыло 10 из 55 (19%) пациентов. Наиболее частой причиной исключения из исследования оказался отказ пациентов продолжить лечение, причем шесть пациентов в группе кТНТ отказались от продолжения лечения еще до начала системной терапии. Остальные пациенты из группы ТНТ и двое пациентов из группы контроля были исключены в связи с нарушением протокола исследования [47]. В 2017 г. Moore J. и соавт. на выборке из 49 пациентов получили 24% полных патоморфологических ответов в группе ТНТ против 16% в контрольной группе ( $p=0,49$ ). Однако, небольшое количество набранных участников (всего 49 пациентов) не позволило авторам достичь статистически значимой разницы между двумя группами больных [56].

Убедительные данные были получены в ходе крупного рандомизированного исследования, проведенного в 2019 г. Fokas E. и соавт., которые на выборке из 306 пациентов сравнили между собой два разных режима ТНТ с индукционной (156

пациентов) и консолидирующей (150 пациентов) химиотерапией 3 курсами FOLFOX. Авторы получили 25% (95% ДИ 18-32) полных ответов в группе с консолидирующей химиотерапией, подтвердив гипотезу о преимуществе ТНТ над стандартной ХЛТ, где частоту полных патоморфологических ответов приняли равной 15% ( $p=0,001$ ). Частота полных ответов в группе с индукционной ТНТ составила 17% (95% ДИ 12-24) и не превысила этот показатель в группе ХЛТ ( $p=0.21$ ) [36].

Наилучшие результаты ТНТ с коротким курсом ЛТ и длительной системной химиотерапией выявлены в исследовании RAPIDO, где частота полных ответов в группе ТНТ составила 28% против 14% в группе стандартной ХЛТ ( $p<0,0001$ ). Интервал между окончанием лучевой терапии и операцией был значительно больше в группе ТНТ, где пациенты после окончания короткого курса лучевой терапии получали химиотерапию на протяжении четырех месяцев [13]. С другой стороны, в исследовании Polish II, где в экспериментальной группе пациенты также получали короткий курс лучевой терапии, но уже не четыре, а два месяца химиотерапии, не было получено статистически значимых различий в частоте полных ответов, которая составила 16% (41/261) в группе ТНТ против 12% (30/254) в группе ХЛТ ( $p=0.17$ ) [23].

Режим ТНТ с индукционной химиотерапией в меньшей степени привел к увеличению частоты полных ответов. Наилучшие результаты были получены в исследовании PRODIGE [23], в котором ТНТ проводили по следующей схеме: 6 индукционных курсов FOLFIRINOX с последующим пролонгированным курсом ЛТ до 50 Гр. Частота полных ответов в группе иТНТ (231 пациентов) составила 28% против 12% в группе ХЛТ (230 пациентов) ( $p<0,0001$ ) [35]. В оставшихся рандомизированных исследованиях не было выявлено преимуществ иТНТ в большей частоте полных патоморфологических ответов.

Радикальность комбинированного лечения больных раком прямой кишки во многом определяется частотой R0-резекций. В мета-анализе было наглядно проиллюстрировано, что добавление системной химиотерапии к лучевой терапии не сказывается на частоте этого показателя. В группе контроля частота R0-

резекций составила 77%, а наилучший показатель среди всех режимов ТНТ был получен в группе кТНТ и составил 86%, различия не достигли статистической значимости.

Для оценки влияния частоты полных патоморфологических ответов на выживаемость были дополнительно проанализированы отдаленные результаты. По причине отсутствия данных об отдаленных результатах лечения больных из группы кТНТ, стандартную ХЛТ сравнивали с иТНТ и мТНТ. Мета-анализ выявил тенденцию к лучшей общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и меньшей частоте отдаленного метастазирования в группе иТНТ. Возможно, по причине ограниченного количества включенных публикаций различия не достигли статистической значимости.

В исследовании RAPIDO, Bahadoer R. и соавт. обнаружили лучшие показатели выживаемости в группе тотальной нео-адьювантной терапии, где трехлетняя DRTF (disease-related treatment failure) составила 23,7% против 30,4% в контрольной группе ( $p=0,019$ ), при этом частота отдаленных метастазов также оказалась ниже в группе мТНТ (20% против 27%) ( $p=0,005$ ) [13]. Между тем, возросшая частота местных рецидивов по сравнению с группой контроля (8% против 4%) несколько ограничивает потенциальное преимущество результатов исследования RAPIDO. Более продолжительный интервал между окончанием лучевой терапии и операцией в группе мТНТ может повысить вероятность получения полного ответа. Следует подчеркнуть, что избыточное увеличение выжидательного периода у пациентов без полного ответа в группе мТНТ до 25 недель против 15 недель в группе ХЛТ может быть неоправданным и потенциально ухудшить результаты хирургического лечения. В противоположность результатам RAPIDO, в исследовании Polish II. Vujko K. и соавт. не выявили различий в безрецидивной выживаемости (53% против 52%) ( $p=0,85$ ). Частота местных рецидивов и отдаленных метастазов составила 22% против 21% ( $p=0,82$ ) и 30% против 27% соответственно ( $p=0,26$ ). По достижении 8-летнего срока наблюдения общая выживаемость составила 49% в экспериментальной и контрольной группах

(OR=0,9; 95% ДИ 0,7-1,1, p=0.4). Не было получено различий и во времени до возникновения рецидива (OR=0,9; 95% ДИ 0,7-1,2, p=0,65) [30].

#### **1.4 Выводы по главе 1**

В результате проведенного сетевого мета-анализа были выявлены преимущества режимов ТНТ в большей частоте полных патоморфологических ответов в сравнении со стандартной ХЛТ. Однако, большая частота полных ответов не привела к улучшению отдаленных результатов лечения, что может быть следствием небольшого числа опубликованных исследований, а также наличия существенных различий в медиане наблюдения (от 1,5 – до 8 лет). Немаловажным является отсутствие опубликованных отдаленных результатов ТНТ с консолидирующей химиотерапией.

Применение тотальной нео-адьювантной терапии является перспективным методом лечения. При сопоставимой переносимости, наибольшая частота полных ответов была получена в группах ТНТ, где системное лечение назначалось в выжидательный период после окончания лучевой терапии. Для окончательного суждения об эффективности тотальной нео-адьювантной терапии с консолидирующей химиотерапией необходимо проведение рандомизированных исследований достаточной мощности.

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с октября 2020 года – по октябрь 2023 года.

Дизайн: одноцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое. Анализ результатов осуществлялся «intention to treat». Протокол исследования №9 от 30.10.2020 года был рассмотрен и утвержден на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- гистологически подтвержденная аденокарцинома среднеампулярного и нижнеампулярного отдела прямой кишки cT2-4N0-2M0;
- оценка общего состояния больного по шкале ECOG не более 2 баллов;
- Критерии исключения:
  - возраст моложе 18 и старше 75 лет;
  - рецидив рака прямой кишки;
  - наличие синхронных опухолей других локализаций;
  - предшествующая лучевая терапия на органы малого таза;
  - беременность или лактация;
  - наличие отдаленных метастазов;
  - наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной системы, почек и печени в стадии декомпенсации.

Гипотеза исследования: комбинация химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией в неоадьювантном режиме (ТНТ) повышает частоту полных ответов рака прямой кишки, в сравнении со стандартной нео-



адьювантной ХЛТ.

Первичная точка исследования: частота полных ответов опухоли (клинических и патоморфологических).

Вторичные точки исследования: частота и структура интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, частота осложнений 3-4 степени лучевой терапии по шкале RTOG и химиотерапии по шкале токсичности NCI-CTCv5.0 ТНТ и ХЛТ, частота R0-резекций.

## 2.2 Расчет объема выборки

По данным литературы и проведенного нами мета-анализа частота полных ответов после стандартной ХЛТ с пероральными фторпиримидинами составляет 10-12%. Ожидаемая частота полных ответов после ТНТ составляет 22%. Для достижения статистически значимых различий в 12% при мощности исследования 80% и 95% ДИ расчетный размер выборки составил 146 пациентов в каждую группу (рисунок 11). В связи с получением статистически значимых различий по первичной точке исследование было остановлено досрочно.

Каждому включенному в исследование пациенту был присвоен индивидуальный номер рандомизации при помощи генератора последовательности случайных чисел интернет-ресурса ([www.случайное-число.рф](http://www.случайное-число.рф)). В соответствии с присвоенным индивидуальным номером пациенты были разделены на две группы: четные числа в группу ТНТ и нечетные в группу ХЛТ.

После получения добровольного информированного согласия пациентов рандомизировали в две группы:

- 1) группа ТНТ – пролонгированный курс лучевой терапии СОД 50-54Гр с приемом капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> в два приема в сутки внутрь в дни лучевой терапии и 3 консолидирующих курса химиотерапии по схеме XELOX в выжидательный период после окончания лучевой терапии;

2) группа ХЛТ – стандартный пролонгированный курс неoadъюватной химиолучевой терапии СОД 50-54Гр с приемом капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup> в два приема в сутки внутрь в дни лучевой терапии.

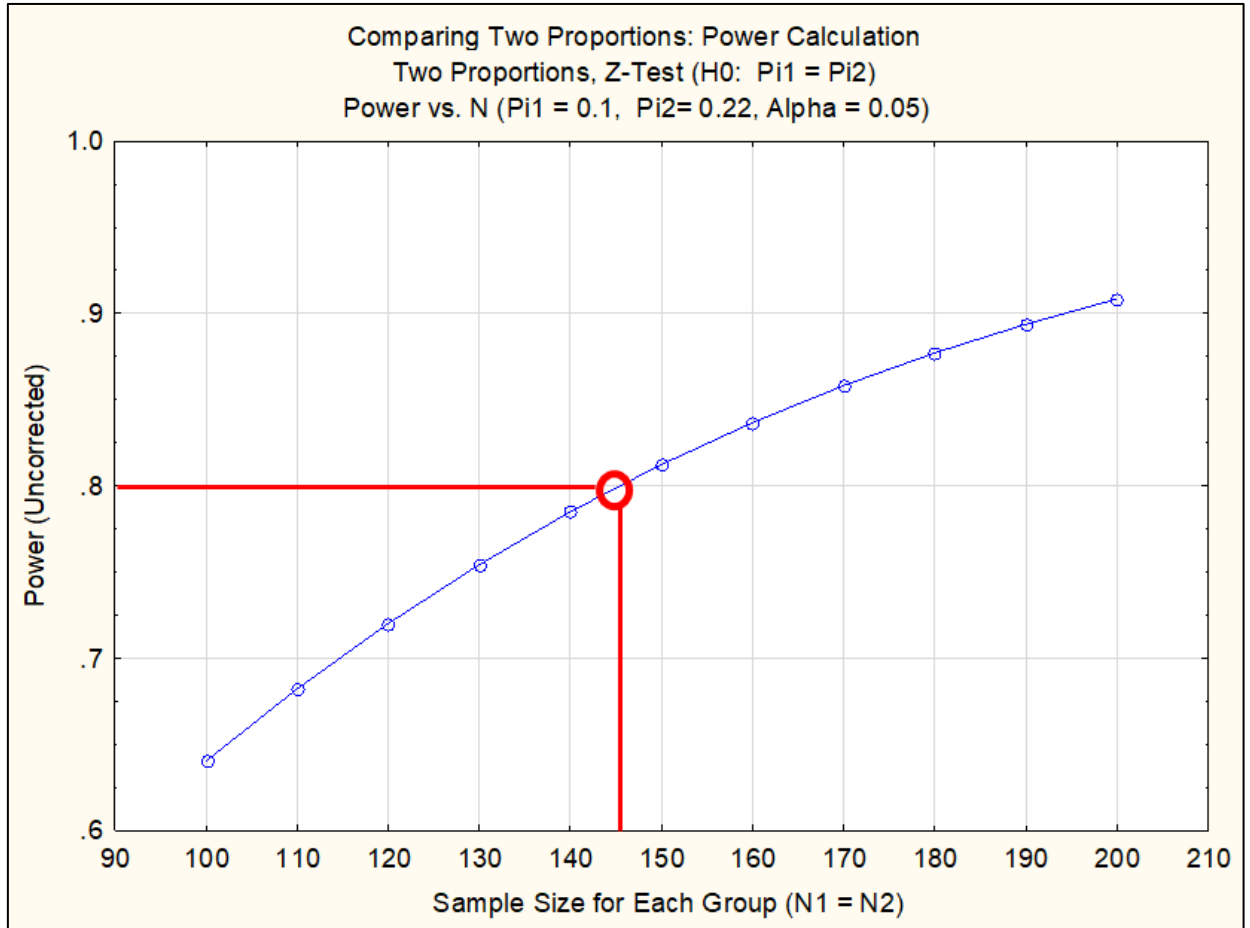


Рисунок 11 – График расчета мощности исследования в соответствии с данными мировой литературы

### 2.3 Характеристика групп больных

В период с октября 2020 – по октябрь 2022 гг. в исследование было набрано 183 пациента: 91 в группе ТНТ и 92 в группе ХЛТ. Из группы ТНТ исключен 31 пациент: 10 в связи с нарушением протокола (отказ от проведения консолидирующей химиотерапии, проведение короткого курса ЛТ СОД 25 Гр вместо пролонгированного курса ХЛТ СОД 50-54 Гр), 1 пациент исключен в связи со смертью от коронавирусной инфекции на догоспитальном этапе, у 1 пациента

была выявлена синхронная аденокарцинома сигмовидной кишки, еще 19 пациентов не явились на контрольный осмотр после проведения нео-адьювантного лечения; в группе ХЛТ исключен 21 пациент: 9 в связи с нарушением протокола, у одного пациента была выявлена синхронная нейроэндокринная опухоль прямой кишки и у одного пациента был выявлен рак на фоне язвенного колита, 10 пациентов не явились на контрольный осмотр. В общей сложности из исследования исключено 52 пациента (28%).

Такое большое число выбывших из исследования больных во многом обусловлено неблагоприятной обстановкой, вызванной пандемией COVID-19, первые волны которой пришлось на время проведения исследования. Значительное число пациентов перенесли коронавирусную пневмонию, что повлияло на отказ от проведения консолидирующей химиотерапии. Другим обстоятельством являлось проведение короткого курса ЛТ, не требующего длительной госпитализации, вместо пролонгированного курса ХЛТ. Таким образом, в анализ включено 60 пациентов, прошедших ТНТ и 71 пациент, получивших стандартный курс пролонгированной ХЛТ (рисунок 12).

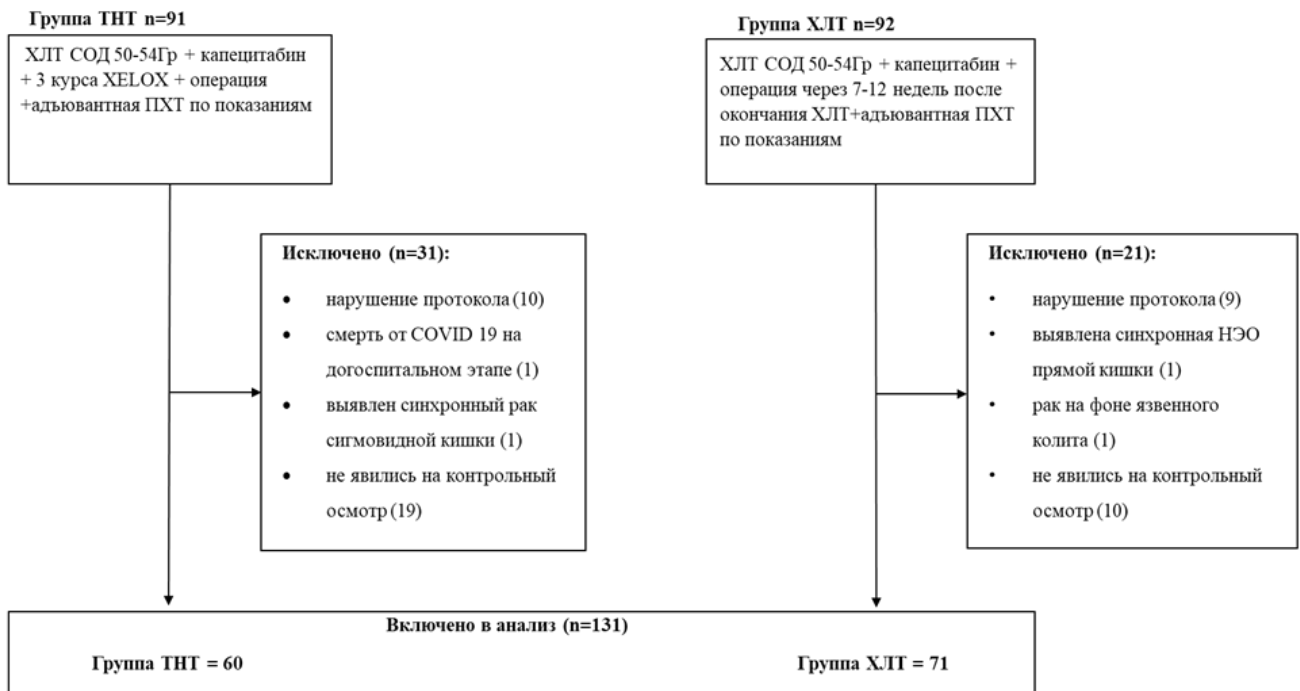


Рисунок 12 – Блок-схема исследования

Обе группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам и характеристикам опухоли: возраст, пол, ИМТ, шкала анестезиологического риска по шкале ASA, операции на органах брюшной полости в анамнезе, наличие сахарного диабета, уровень онкомаркеров (РЭА и Са 19-9), Т и N параметрам, TNM стадии заболевания, степень дифференцировки опухоли, вовлечение потенциального латерального края резекции, высота опухоли от края ануса и ее протяженность (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика пациентов

ПАРАМЕТР	Группа ТНТ N=60 (46%)	Группа ХЛТ N=71 (54%)	P
Возраст, Ме (Q1, Q3)	64 (52, 68)	64 (57, 71)	0,3
Пол, n(%)			0,5
женский	25 (42%)	25 (35%)	
мужской	35 (58%)	46 (65%)	
ИМТ, Ме (Q1, Q3)	26 (23, 27)	26 (23, 28)	0,8
ASA, n (%)			0,6
ASAI	7 (16%)	6 (10%)	
ASAPII	32 (73%)	39 (66%)	
ASAPIII	5 (11%)	13 (22%)	
ASA IV	0 (0%)	1 (2%)	
неизвестно	16	12	
Операции на органах брюшной полости в анамнезе, n (%)	4 (7%)	10 (14%)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	6 (10%)	6 (9%)	0,76
Уровень онкомаркеров, Ме (Q1, Q3)			0,9
РЭА, нг/мл	4.4 (2.4, 4.9)	3.2 (2.5, 5.4)	
неизвестно	33	44	
СЭА 19-9, Ед/мл	4 (0, 16)	6 (1, 7)	0,8
неизвестно	33	44	
cT стадия, n (%)			0,3
cT2	18 (30%)	15 (21%)	
cT3	27 (45%)	35 (49%)	
cT4	15 (25%)	21 (30%)	
cN стадия, n (%)			0,2
cN0	24 (40%)	19 (27%)	
cN1	17 (28%)	25 (35%)	
cN2	19 (32%)	27 (38%)	

Продолжение таблицы 4

cN стадия, n (%)	cN0	24 (40%)	19 (27%)	0,2
	cN1	17 (28%)	25 (35%)	
	cN2	19 (32%)	27 (38%)	
cTNM, n (%)	I	12 (20%)	9 (12%)	0,3
	II	12 (20%)	10 (15%)	
	III	32 (60%)	52 (73%)	
Дифференцировка опухоли, n (%)	G1	14 (23%)	16 (22%)	0,8
	G2	39 (65%)	48 (68%)	
	G3	5 (8%)	5 (7%)	
	G4	2 (4%)	2 (3%)	
CRM+ по данным МРТ, n (%)		25 (42%)	38 (54%)	0,2
Высота опухоли от края ануса (мм), Me (Q1, Q3)		51 (28, 62)	54 (37, 65)	0,3
Протяженность опухоли (мм), Me (Q1, Q3)		46 (39, 61)	48 (40, 56)	0,9

## 2.4 Характеристика методов исследования

На амбулаторном этапе исследования пациентам выполняли полный спектр клинико-лабораторного и инструментального обследования. У всех пациентов осуществлялся сбор жалоб и изучение анамнеза, выполняли физикальное исследование, общий осмотр, пальпацию и аускультацию грудной клетки и живота, пальпацию периферических лимфатических узлов.

В обязательном порядке оценивали местный статус путем осмотра перианальной области, пальцевого ректального исследования, которое дополняли вагинальным и бимануальным исследованием у женщин. Пальцевое исследование и ректороманоскопию проводили в положении больного на спине на гинекологическом кресле. Оценивали расположение дистального полюса опухоли в см от анального края, зубчатой линии и пуборектальной мышцы. Обращали внимание на консистенцию опухоли, размер, форму роста (эндофитную или экзофитную), степень ее подвижности относительно стенки кишки и окружающих структур, контактную кровоточивость.

Диагностическое обследование включало в себя видеокOLONоскопию, которую выполняли с целью проведения прицельной биопсии (рисунок 13), а также оценки эффекта нео-адьювантного лечения (рисунки 14–15).

Для стадирования рака прямой кишки применяли магнитно-резонансную томографию малого таза с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Т без контрастирования. В заключении МРТ указывали следующие параметры: протяженность опухоли в краниокаудальном направлении; расстояние от края ануса и от верхнего края хирургического анального канала; характеристика мезоректальных, наружных и внутренних подвздошных, запирательных лимфатических узлов; наличие лимфоваскулярной инвазии; вовлечение потенциального латерального края резекции и мезоректальной фасции в частности; вовлечение перитонеальной складки и других органов. Мы применяли классификацию, предложенную группой MERCURY, для детального стадирования глубины инвазии рака прямой кишки в мезоректальную клетчатку [21]: Т3а – инвазия в мезоректальную клетчатку менее 1 мм; Т3б – инвазия в мезоректальную клетчатку 1–5 мм; Т3с – инвазия в мезоректальную клетчатку более 5 и 15 мм и менее; Т3d – инвазия в мезоректальную клетчатку более 15 мм (рисунок 16).



Рисунок 13 – Эндоскопия больного 54 лет с диагнозом: рак прямой кишки среднеампулярного отдела

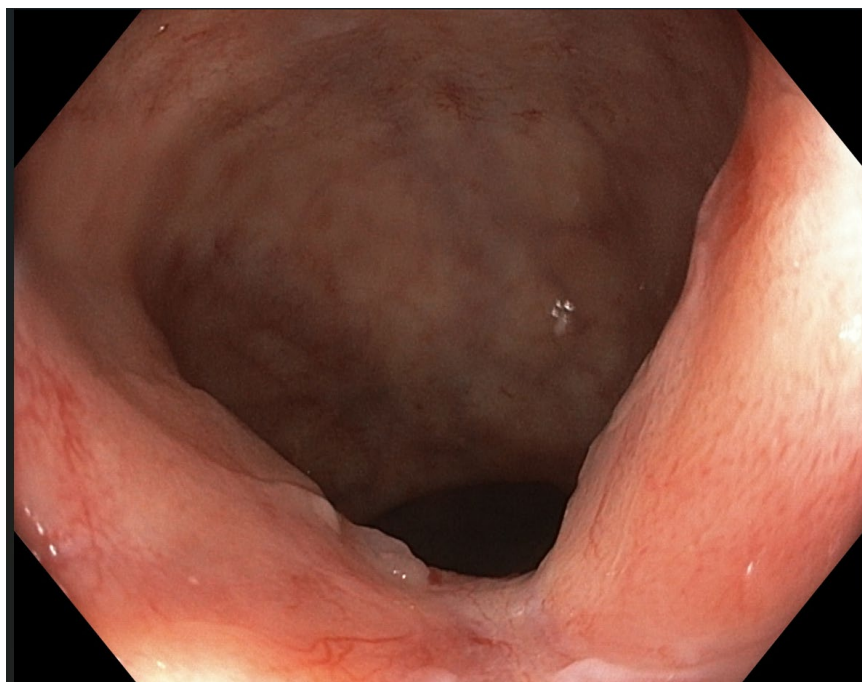


Рисунок 14 – Эндофото больного 46 лет с диагнозом рак прямой кишки нижнеампулярного отдела с полным клиническим ответом после неоадьювантной ХЛТ. На месте опухоли определяется плоский рубец

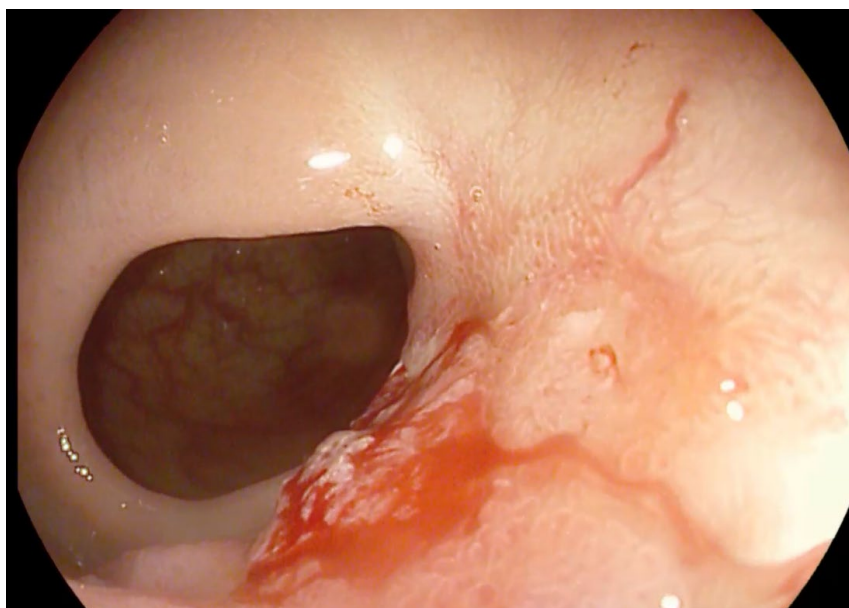


Рисунок 15 – Эндофото больного 66 лет с диагнозом рак прямой кишки среднеампулярного отдела с неполным ответом после окончания неоадьювантного лечения. На месте опухоли определяются контактно кровоточивые аденоматозные структуры

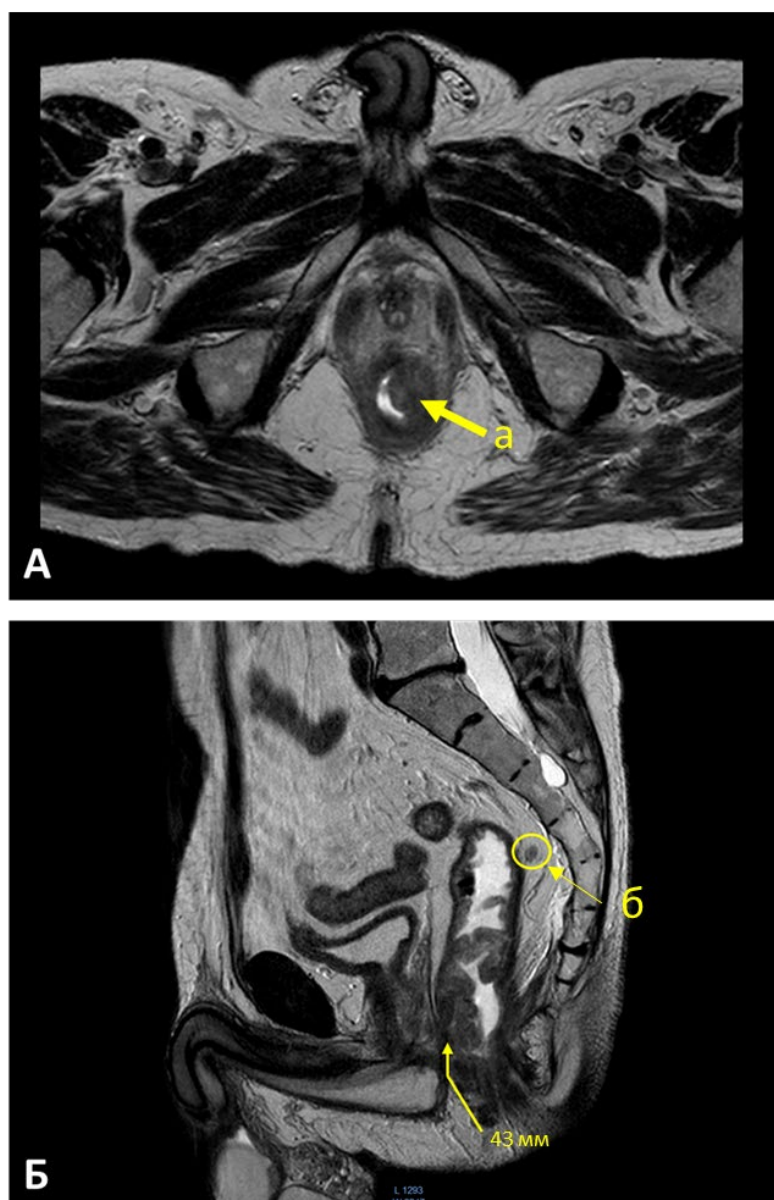


Рисунок 16 – МРТ малого таза без усиления в аксиальной (А) и сагиттальной (Б) проекции больного 67 лет с диагнозом рак прямой кишки

Примечание: по данным МРТ опухоль (а) определяется в виде циркулярного утолщения стенок нижеампулярного отдела прямой кишки с переходом на анальный канал, дистальный полюс определяется на 43 мм от анального края, опухоль вовлекает капсулу предстательной железы, прорастает в мезоректальную клетчатку на глубину до 13 мм с вовлечением потенциального латерального края резекции с 11-по 2 ч. Определяется измененный лимфоузел (б) по ходу верхней прямокишечной артерии до 12 мм. МР-стадия T4bN1a, CRM+



Эффект от неоадьювантной терапии также оценивали по данным МРТ, по шкале mrTRG: mrTRG1 – отсутствуют признаки остаточной опухоли (100% фиброз) (рисунок 17); mrTRG2 – плотная фиброзная ткань с гипоинтенсивным сигналом с минимальными признаками остаточной опухоли (фиброз 75%-100%) (рисунок 18); mrTRG3 – более 50% фиброзных или слизистых изменений на месте опухоли с участками смешанного сигнала, соответствующими опухолевой ткани, доля фиброза больше доли остаточной опухолевой ткани (фиброз 50-75%) (рисунок 19); mrTRG4 – минимальные признаки фиброзных изменений или наличия слизи на месте опухоли, доля опухолевой ткани больше доли фиброза (фиброз 25-50%) (рисунок 20); mrTRG5 – вид опухоли схож с исходным видом, без явных признаков фиброзных изменений (фиброз <25%) (рисунок 21) [85].

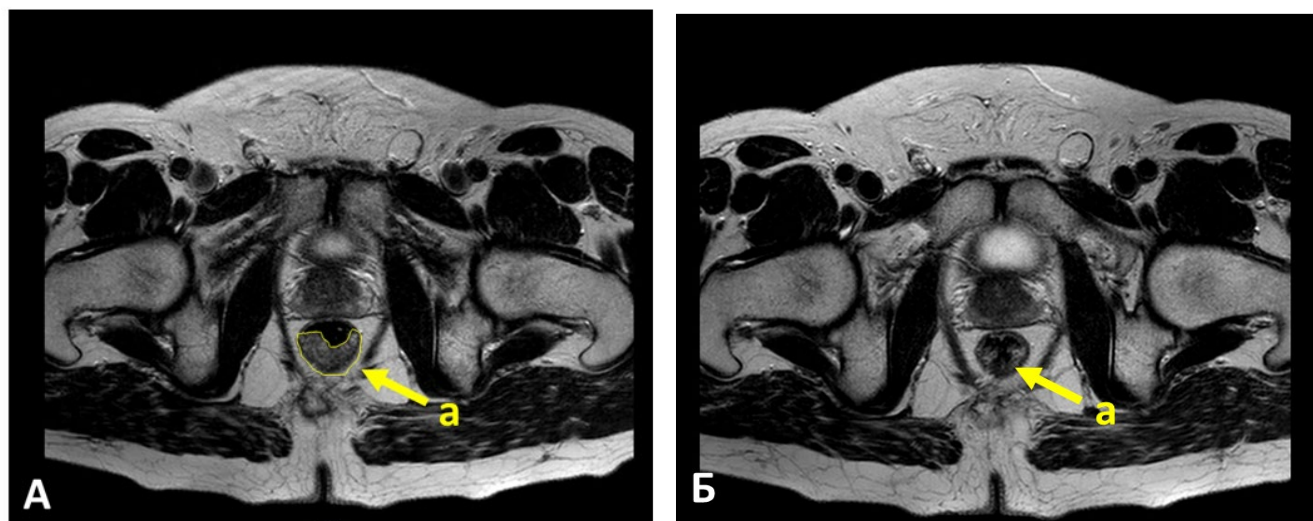


Рисунок 17 – МРТ малого таза больного 42 лет с диагнозом рак прямой кишки на 6 см от края ануса: А (первичное исследование) – опухоль (а) определяется в виде утолщения стенок нижеампулярного отдела прямой кишки с 3 – до 10 ч по условному циферблату, дистальный полюс определяется на 58 мм от анального края и на 13 мм от верхнего края пуборектальной петли, опухоль прорастает все слои кишечной стенки с инвазией в мезоректальную клетчатку на глубину до 3 мм без вовлечения латерального края резекции. Измененные мезоректальные и экстрафасциальные лимфоузлы не определяются. МР-стадия T3bN0 CRM-; Б (контрольное исследование, 2 неделя после завершения ТНТ и 12 неделя после завершения лучевой терапии) – остаточная опухоль (а) на фоне выраженных фиброзных изменений не визуализируется, TRG1 (полный регресс)

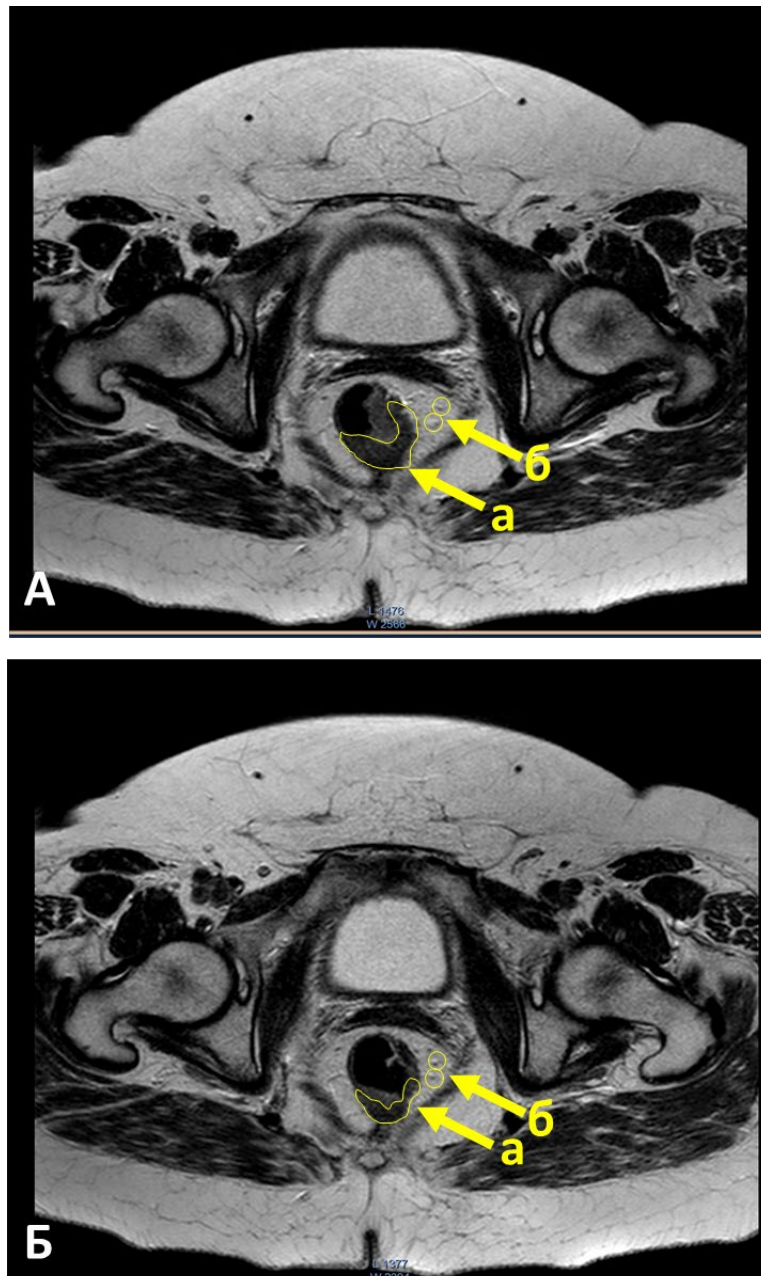


Рисунок 18 – МРТ малого таза больной 63 лет с диагнозом рак прямой кишки на 5 см от края ануса: А (первичное исследование) – опухоль (а) определяется в виде утолщения стенок нижнеампулярного отдела прямой кишки с 2 – до 7 ч по условному циферблату, дистальный полюс определяется на 52 мм от анального края и на 4 мм от верхнего края пуборектальной петли, опухоль прорастает все слои кишечной стенки с инвазией в мезоректальную клетчатку на глубину до 1 мм без вовлечения латерального края резекции. В мезоректуме определяются два лимфоузла (б) с метастатическим поражением до 5 мм в диаметре. МР-стадия T3aN1b CRM-; Б (контрольное исследование, 10 неделя после завершения ХЛТ) – остаточная опухоль (а) определяется в виде небольших участков гипоинтенсивного сигнала на фоне выраженных фиброзных изменений (фиброз более 75%) с инфильтрацией кишечной стенкой в пределах мышечного слоя. В мезоректуме определяются два лимфоузла (б) с вероятным метастатическим поражением до 5 мм в диаметре. МР-стадия T2N1b, TRG2 (выраженный регресс)

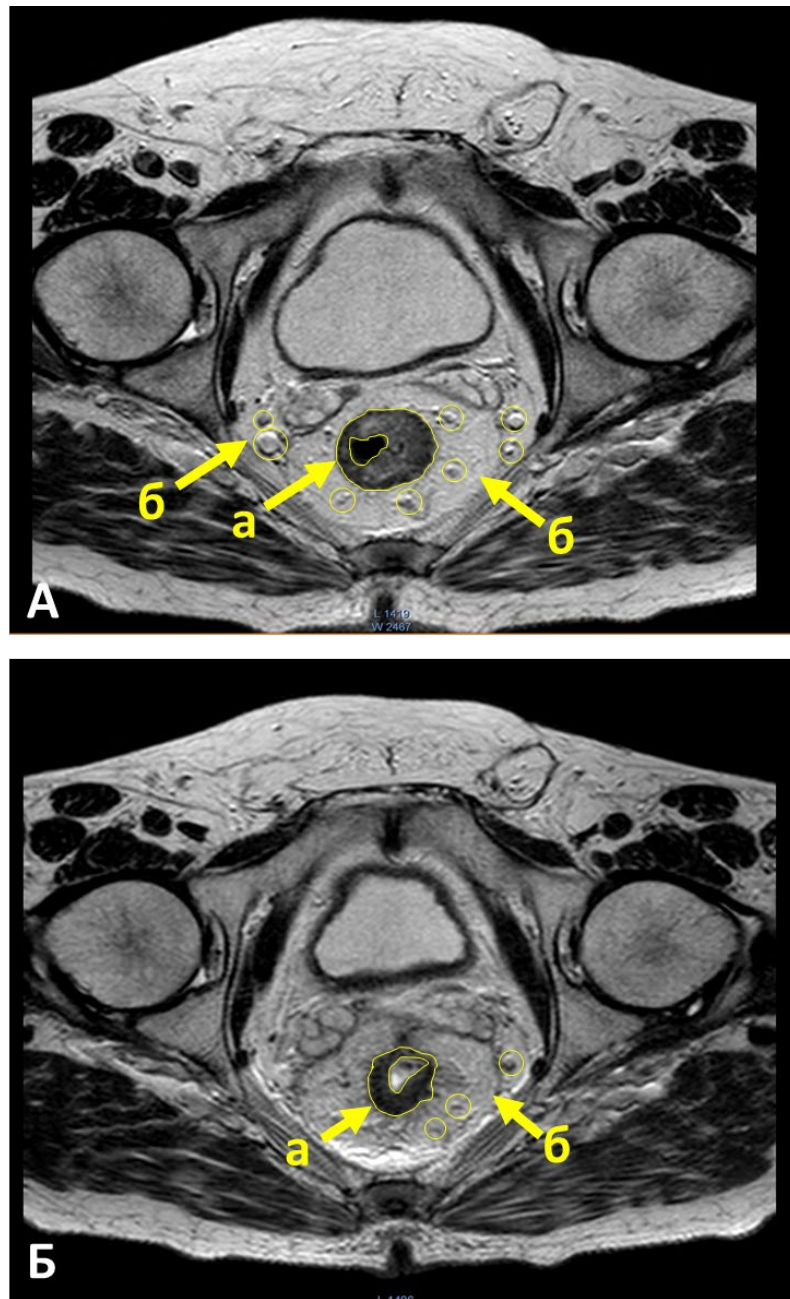


Рисунок 19 – МРТ малого таза больного 58 лет с диагнозом рак прямой кишки на 9 см от края ануса: А (первичное исследование) – опухоль (а) определяется в виде циркулярного утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки, дистальный полюс определяется на 87 мм от анального края и на 64 мм от верхнего края пуборектальной петли, опухоль прорастает все слои кишечной стенки с инвазией в мезоректальную клетчатку на глубину до 6 мм без вовлечения латерального края резекции. В мезоректуме и по ходу верхних прямокишечных артерий определяются девять лимфоузлов (б) с метастатическим поражением до 9 мм в диаметре. МР-стадия Т3сN2b CRM-; Б (контрольное исследование, 1 неделя после ТНТ и 11 неделя после завершения ХЛТ) – остаточная опухоль (а) определяется на фоне умеренных фиброзных изменений (фиброз 50-75%) с инфильтрацией мезоректальной клетчатки на глубину до 5 мм. В мезоректуме определяются три лимфоузла (б) с метастатическим поражением до 6 мм в диаметре. МР-стадия Т3bN1b, TRG3 (умеренный регресс)

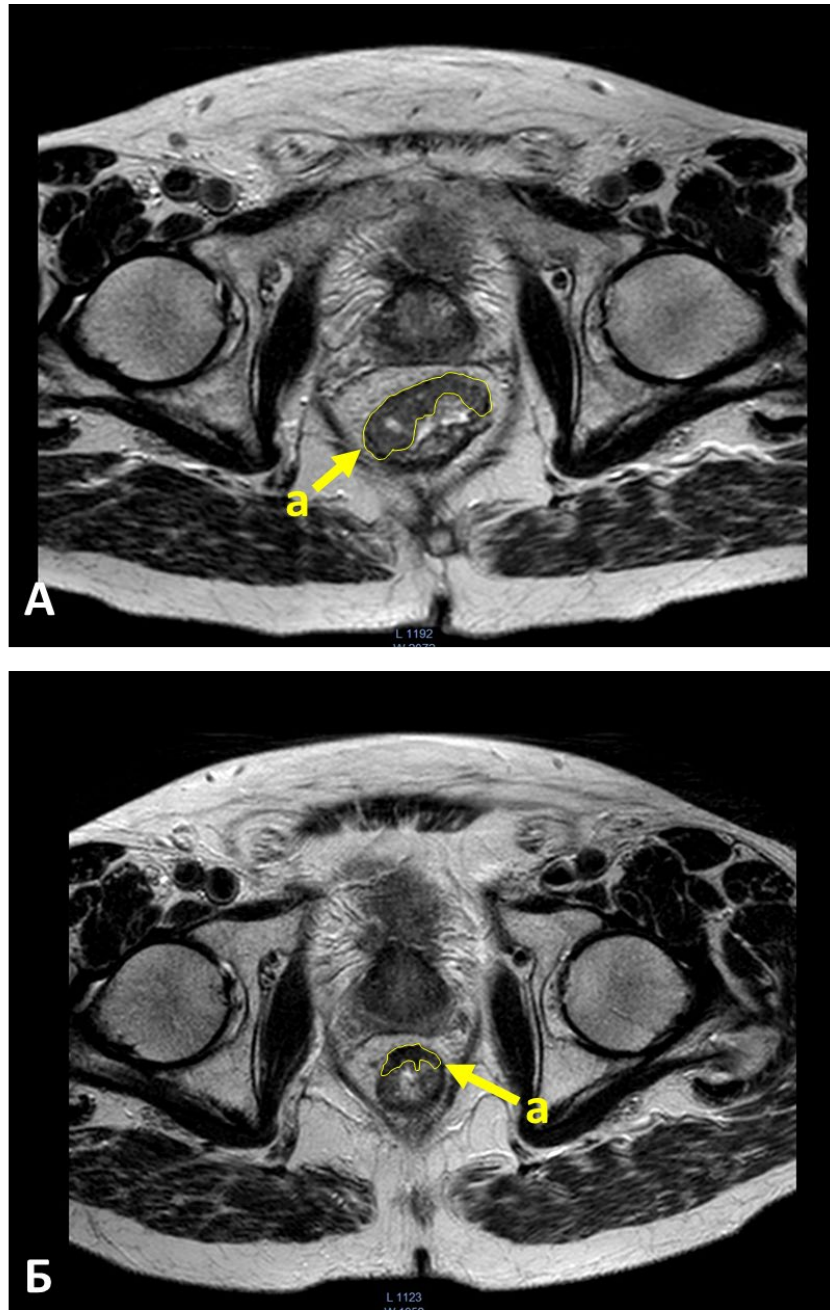


Рисунок 20 – МРТ малого таза больного 67 лет с диагнозом рак прямой кишки на уровне зубчатой линии: А (первичное исследование) – опухоль (а) определяется в виде циркулярного утолщения стенок нижеампулярного отдела прямой кишки, дистальный полюс определяется на 37 мм от анального края и на 8 мм от верхнего края пуборектальной петли, опухоль прорастает все слои кишечной стенки с инвазией в мезоректальную клетчатку на глубину до 3 мм без вовлечения латерального края резекции. Мезоректальные и экстрафасциальные метастатические лимфоузлы не определяются. МР-стадия T3bN0 CRM-; Б (контрольное исследование, 11 неделя после завершения ХЛТ) – остаточная опухоль (а) определяется на фоне незначительных фиброзных изменений (фиброз менее 50%) с инфильтрацией мезоректальной клетчатки на глубину до 3 мм. Мезоректальные и экстрафасциальные метастатические лимфоузлы не определяются. МР-стадия T3bN0, TRG4 (незначительный регресс)

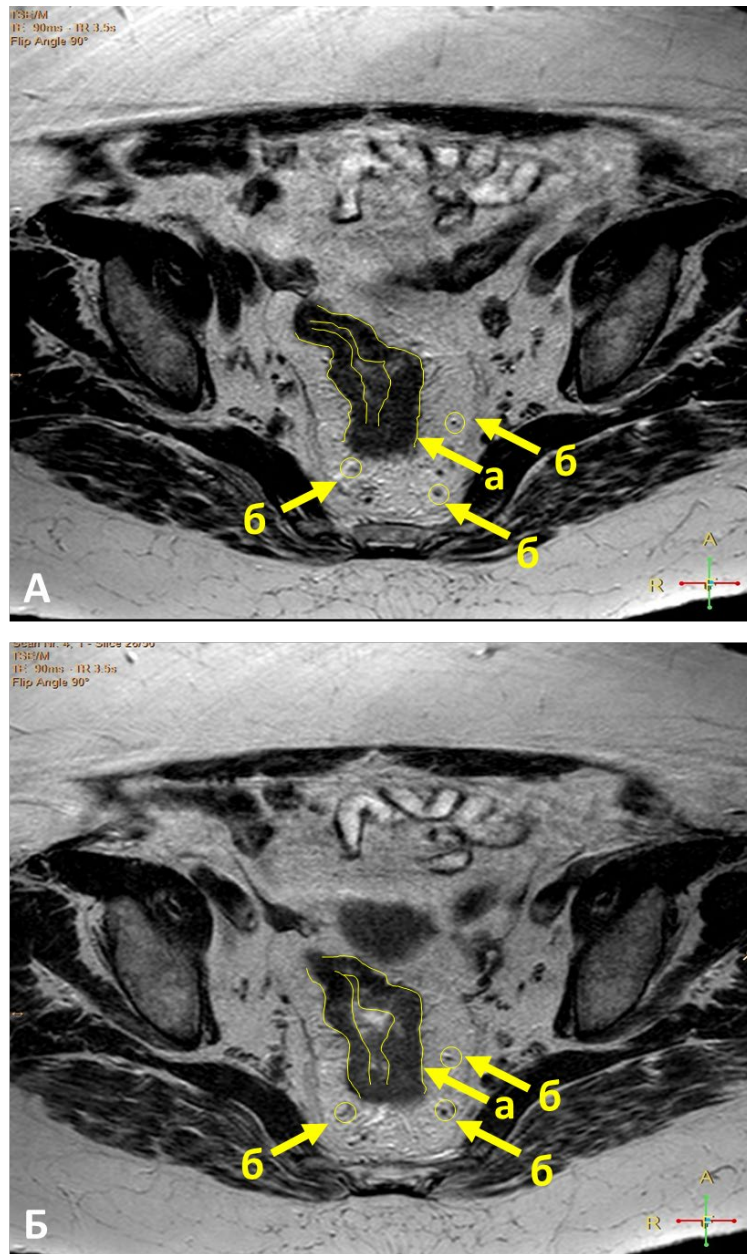


Рисунок 21 – МРТ малого таза больной 65 лет с диагнозом рак прямой кишки на 10 см от края ануса: А (первичное исследование) – опухоль (а) определяется в виде циркулярного утолщения стенок средне-верхнеампулярного отдела прямой кишки, дистальный полюс определяется на 98 мм от анального края и на 54 мм от верхнего края пуборектальной петли, опухоль прорастает все слои кишечной стенки с инвазией в мезоректальную клетчатку на глубину до 5 мм, вовлекает перитонеальную складку без вовлечения латерального края резекции. В мезоректуме определяются три лимфоузла (б) с метастатическим поражением до 5 мм в диаметре. МР-стадия T4aN1b CRM-; Б (контрольное исследование, 2 неделя после ТНТ и 12 неделя после завершения ХЛТ) – остаточная опухоль (а) определяется на фоне слабовыраженных фиброзных изменений (фиброз менее 25%) с инфильтрацией мезоректальной клетчатки на глубину до 5 мм с вовлечением перитонеальной складки. В мезоректуме определяются три лимфоузла (б) с метастатическим поражением до 5 мм в диаметре. МР-стадия T4aN1b, TRG5 (отсутствие регресса)

Для диагностики отдаленных метастазов применяли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием и/или МРТ брюшной полости с контрастированием.

Комплекс лабораторно-инструментальной диагностики также включал в себя анализ онкомаркеров (РЭА и СА19-9) до и после лечения, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ вен нижних конечностей, ЭГДС, консультация смежных специалистов при необходимости.

## **2.5 Лучевая терапия**

Подавляющее большинство пациентов (108 из 131) проходили лучевую терапию (ЛТ) на базе ФГБУ «НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, оставшиеся пациенты (23 из 131) получали ЛТ в онкологических диспансерах по месту жительства. У всех пациентов ЛТ проводили в режиме стандартного фракционирования, технологию интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT) проводили у пациентов, получавших ЛТ в ФГБУ «НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разовая Доза (РД) составляла 2Гр, СОД 50-54Гр, на фоне приема капецитабина в качестве радиомодификатора, в дозе 825мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки в дни ЛТ. Объем облучения включал первичную опухоль, пораженные регионарные и периферические лимфоузлы: пресакральные, параректальные, запирательные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы. План облучения формировали после топометрической подготовки с обязательным использованием КТ и МРТ исследований (рисунок 22).

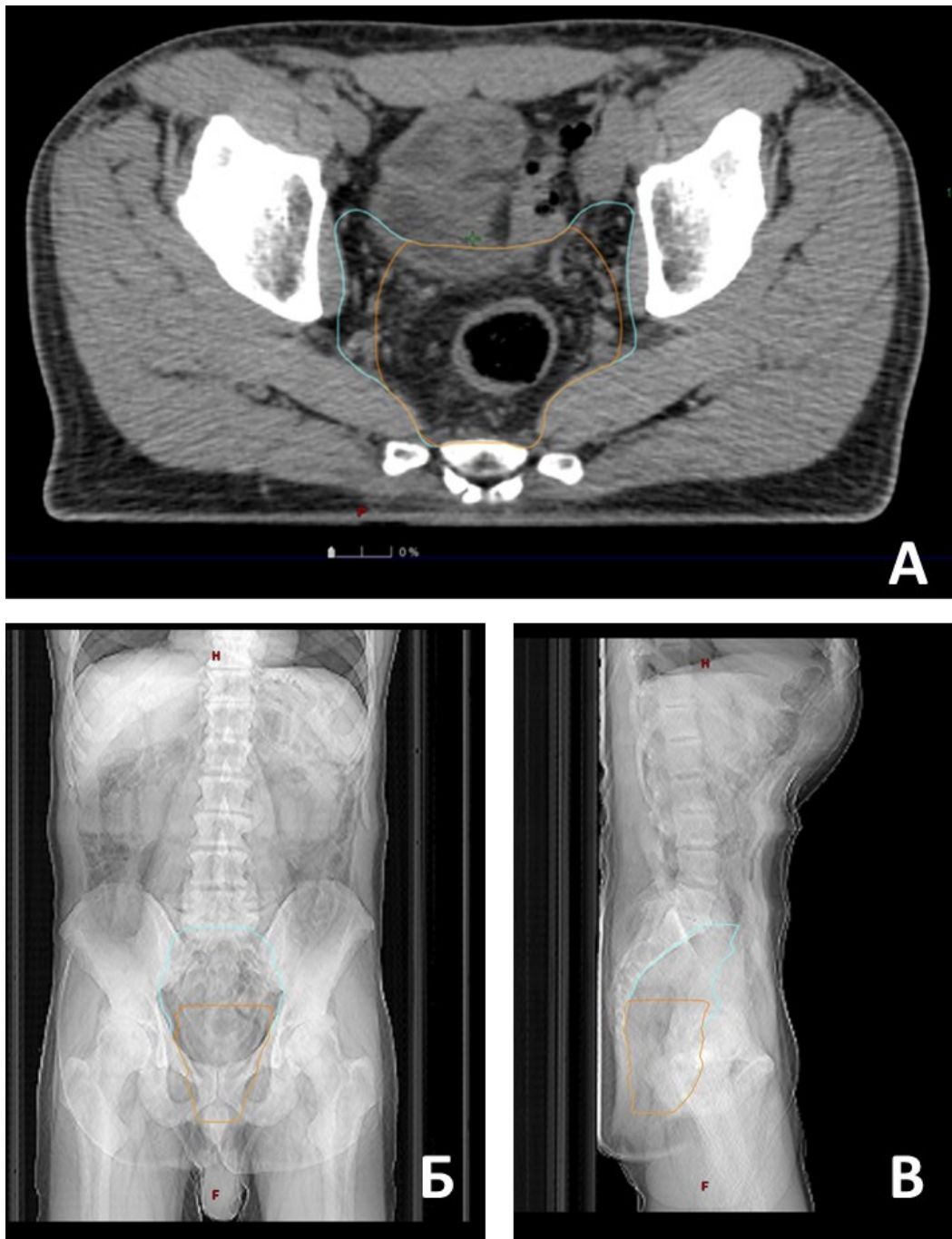


Рисунок 22– Клинический объем мишени – CTV (Clinical target volume). План облучения с использованием данных МРТ (А) и КТ (Б и В). Бирюзовая зона: базовый объем, включает первичную опухоль, регионарные и периферические экстрафасциальные лимфоузлы, РД 2 Гр до СОД 46 Гр; Оранжевая зона: зона «буста» с РД 2 Гр до СОД 4-8 Гр, включает первичную опухоль и пораженные лимфоузлы

Всем пациентам проводили 3D-планирование с использованием технологии конформной лучевой терапии (рисунок 23). Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролировали с помощью системы портальной визуализации. Для оценки лучевых реакций применяли шкалу RTOG (Приложение А) [33].

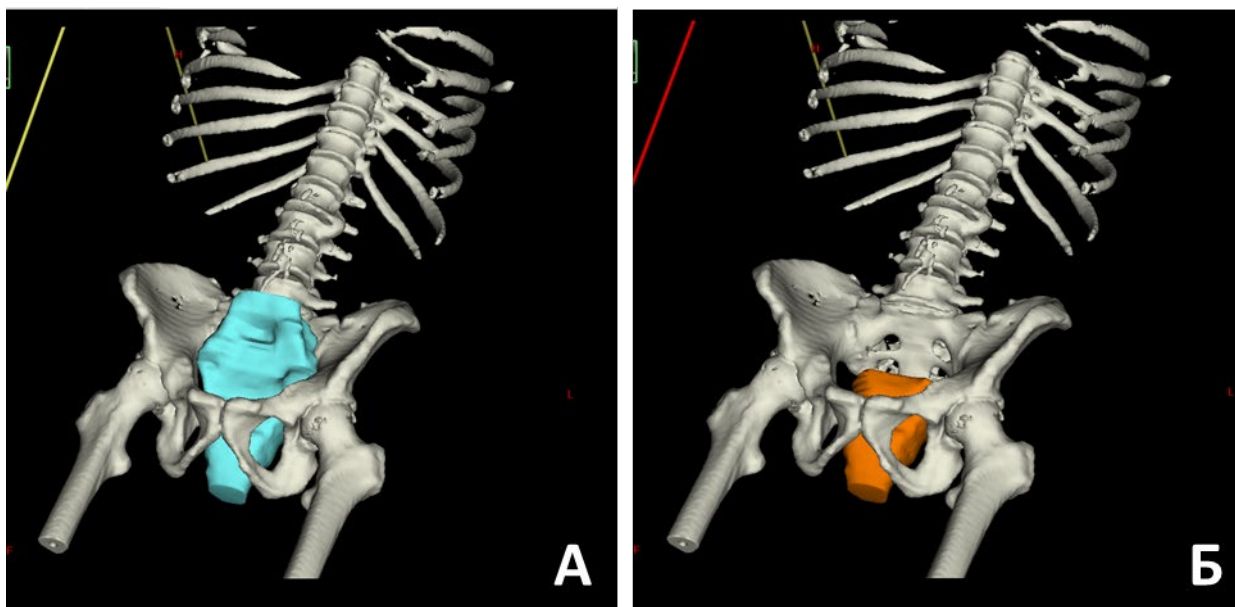


Рисунок 23 – 3D-моделирование клинического объема мишени: А – бирюзовая зона базового объема; Б – оранжевая зона «буста»

## 2.6 Химиотерапия

Все пациенты из группы тотальной нео-адьювантной терапии получали химиотерапию в отделении лекарственной противоопухолевой терапии ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Консолидирующую химиотерапию в основной группе проводили по схеме XELOX, адьювантную химиотерапию по стандартным протоколам с применением дуплета фторпиримидинов и оксалиплатина. Для оценки токсических реакций использовали шкалу NCI-CTCv5.0 (Приложение Б) [25]. Оперированным больным с III стадией по данным патоморфологического исследования и больным I-II стадией с факторами риска: лимфоваскулярная инвазия, R1 резекция, муцинозная аденокарцинома – назначали адьювантную химиотерапию.



## **2.7 Динамическое наблюдение больных в рамках стратегии «наблюдения и выжидания»**

Оперативное вмешательство предлагали всем пациентам после окончания нео-адьювантного лечения. Пациентов с полным клиническим ответом опухоли по данным пальцевого исследования, эндоскопии и МРТ малого таза информировали о возможности альтернативного подхода в рамках стратегии «наблюдения и выжидания», которое включает в себя обязательное выполнение МРТ малого таза и эндоскопического исследования каждые 3 месяца, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с усилением каждые 6 месяцев на протяжении первых трех лет динамического наблюдения. Пациенты были информированы о возможных рисках рецидива опухоли и отдаленного метастазирования, необходимости строгого соблюдения графика динамического наблюдения. Подчеркивалось, что стандартно всем больным раком прямой кишки по окончании нео-адьювантного лечения рекомендуется выполнение оперативного вмешательства. Обязательным условием являлось подписание пациентом добровольного информированного согласия. Окончательное решение о выборе тактики лечения принимали на онкологическом консилиуме.

## **2.8 Хирургическое лечение**

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на оперативное вмешательство, включающее сведения о характере и объеме операции, возможных рисках и осложнениях. Всем пациентам накануне операции выполняли маркировку расположения кишечной стомы в отделе реабилитации. Всем пациентам проводили предоперационную подготовку по стандартной методике.

Для профилактики тромбозов за 12 ч до операции выполняли подкожное введение низкомолекулярного гепарина. Накануне операции производили подготовку операционного поля. Всем пациентам без нарушения кишечной

проходимости проводили механическую подготовку кишечника растворами полиэтиленгликоля по одноэтапной схеме в объеме 3 литров.

Всем пациентам осуществляли внутривенную антибиотико-профилактику защищенным ампициллином с первым введением препарата за 30-60 минут до кожного разреза.

Оперативное вмешательство вне зависимости от объема выполняли в положении больного для литотомии с опущенным головным концом (положение Тренделенбурга).

Хирургическое вмешательство выполняли в объеме тотальной мезоректумэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии и тотальной или частичной мезоректумэктомией [42]. Оценку кровоснабжения по краевому сосуду осуществляли стандартно путем его пересечения и визуального осмотра выраженности кровотока. В сомнительных случаях выполняли интраоперационную флюоресцентную ангиографию. Мобилизацию левого изгиба ободочной кишки выполняли на усмотрение хирурга. Сфинктеросохраняющие резекции с тотальной мезоректумэктомией и колоректальным анастомозом завершали формированием превентивной кишечной стомы. Колоректальный анастомоз формировали техникой двойного скрепочного шва. Применяли циркулярные сшивающие аппараты диаметром от 28 до 31 мм. Всем пациентам с колоректальным анастомозом проводили пузырьковую пробу на герметичность.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo (Приложение В) [34]. При выявлении несостоятельности колоректального анастомоза последнюю оценивали в соответствии с классификацией Международной исследовательской группы по изучению рака прямой кишки (А, В или С степени) (Приложение Г) [62]. Всем оперированным пациентам после лечения рекомендовали динамическое наблюдение согласно принятому графику (Приложение Д) [7].

## 2.9 Патоморфологическое исследование операционных препаратов

Морфологическое исследование проводили в патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих». Качество ТМЭ оценивали в соответствии с градацией Quirke P. [24]. Стадирование осуществлялось согласно классификации TNM 8-го пересмотра [11]. После маркировки поверхности препарата тушью и фиксации препарата в 10% забуференного формалина в течение 48 часов, проводили последовательные поперечные срезы с интервалом 0,3-0,5 см, включавшие стенку кишки, мезоректальную клетчатку и мезоректальную фасцию. Производили оценку размеров опухоли и ее локализации, проксимальный, дистальный и циркулярный край резекции, а также же зону перевязанных сосудистых пучков (рисунок 24).

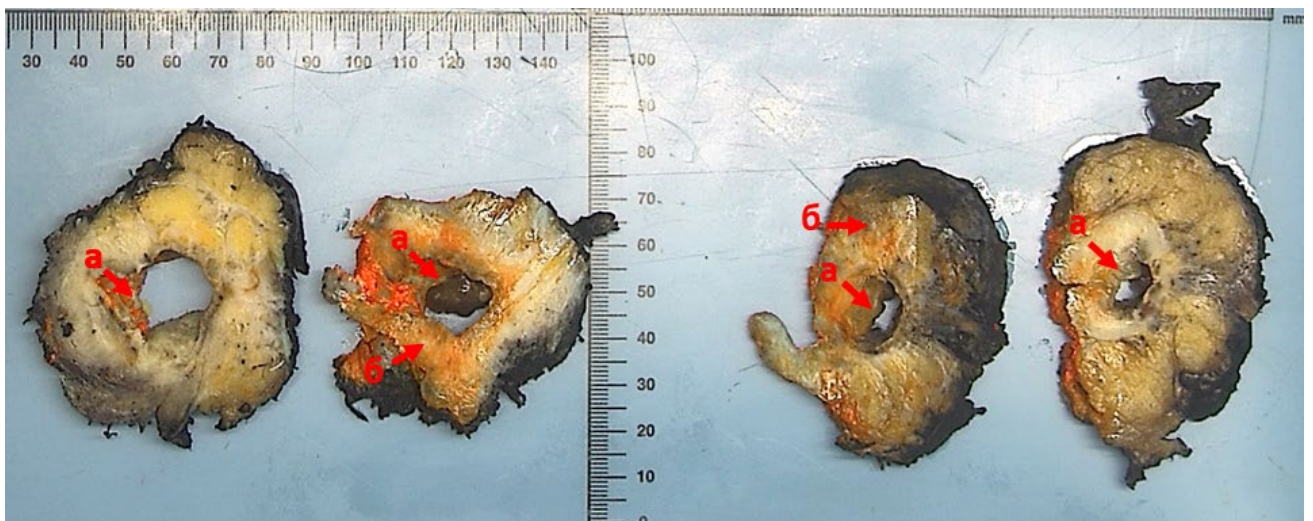


Рисунок 24 – Поперечные срезы препарата (а – первичная опухоль; б – лимфатические узлы)

При микроскопировании исследовали гистологическую структуру опухоли, измеряли глубину инвазии в стенку кишки, мезоректум и окружающие ткани, изучали удаленные лимфоузлы мезоректума и брыжейки сигмовидной кишки. Циркулярную границу резекции (ЦГР) считали позитивной при расстоянии  $\leq 1$  мм от края резекции до опухоли или метастатически пораженного лимфоузла, очага периневрального, лимфоваскулярного или перивазального роста. Лечебный

патоморфоз оценивали по шкале Ryan: TRG0 (полный регресс) – опухолевые клетки не определяются (рисунок 25); TRG1 (почти полный регресс) – определяются опухолевые клетки или их мелкие группы на фоне преобладающего фиброза (рисунок 26) ; TRG2 (частичный ответ) – на фоне выраженного фиброза определяются множественные опухолевые клетки или их группы (рисунок 27); TRG3 (незначительный ответ или его отсутствие) – распространенный резидуальный рак без очевидной регрессии опухоли (рисунок 28) [65].

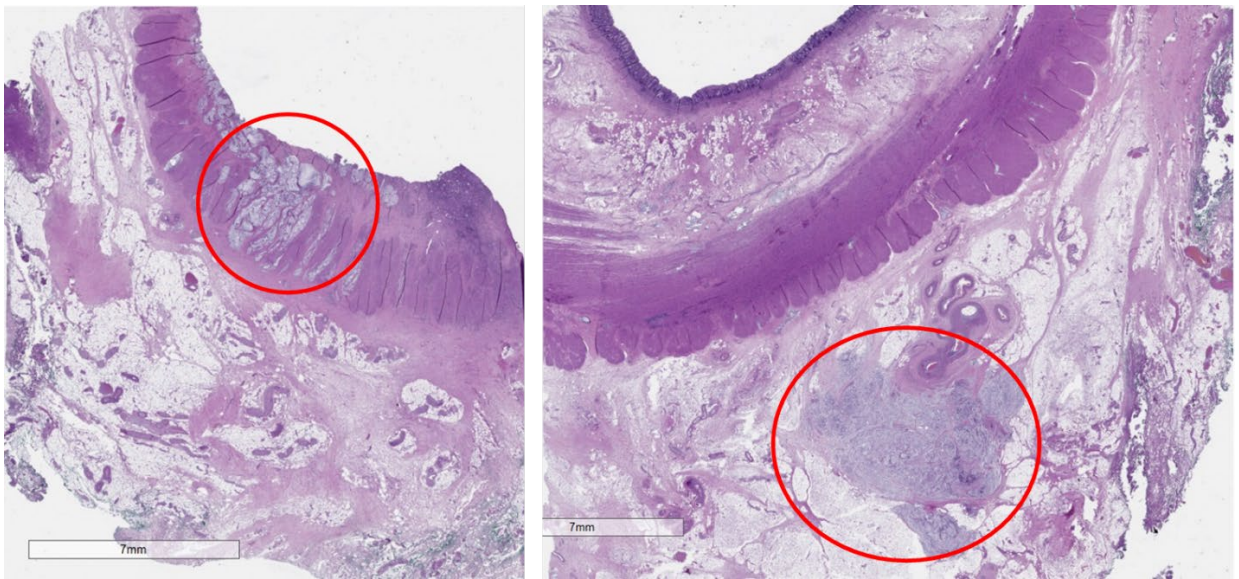


Рисунок 25 – Рак прямой кишки с полным патоморфологическим ответом после нео-адьювантного лечения (TRG0 по шкале Ryan). Полное замещение фиброзом первичной опухоли (рисунок слева) и пораженного лимфоузла в мезоректуме (рисунок справа)

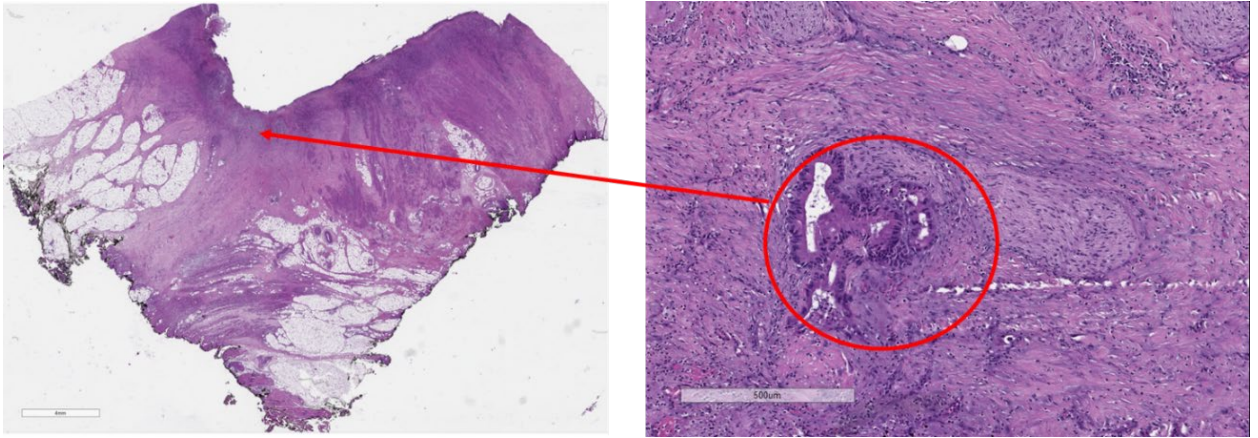


Рисунок 26 – Рак прямой кишки с выраженным патоморфологическим регрессом после нео-адьювантного лечения (TRG1 по шкале Ryan). На фоне выраженного фиброза (рисунок слева) определяются опухолевые клетки (рисунок справа)

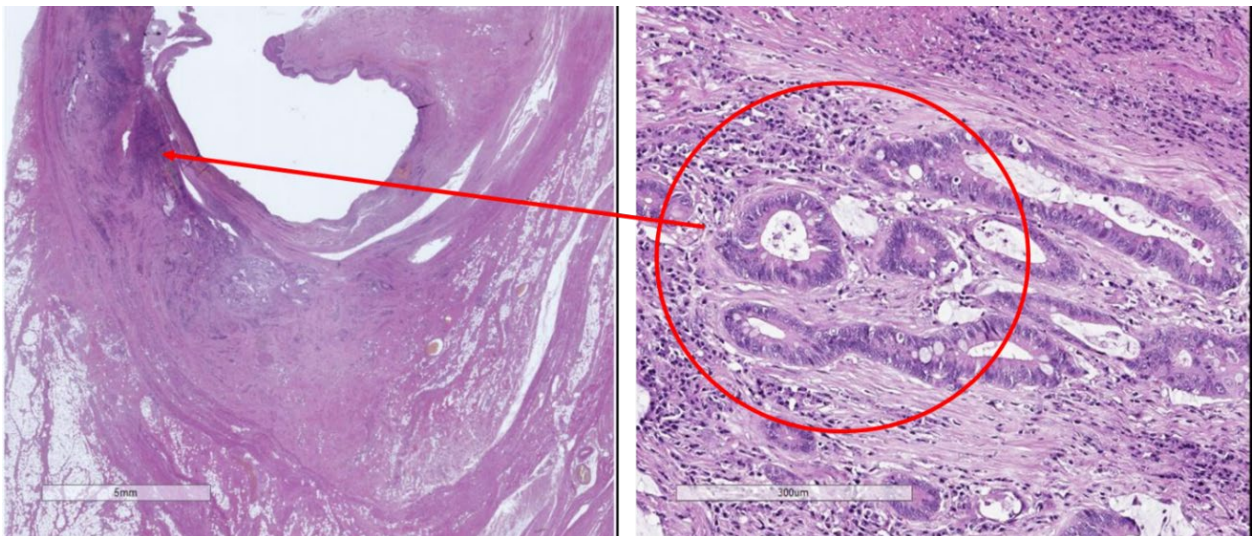


Рисунок 27 – Рак прямой кишки с частичным патоморфологическим регрессом после нео-адьювантного лечения (TRG2 по шкале Ryan). На фоне фиброзных изменений (рисунок слева) определяется опухолевая ткань с группами атипичных клеток (рисунок справа)

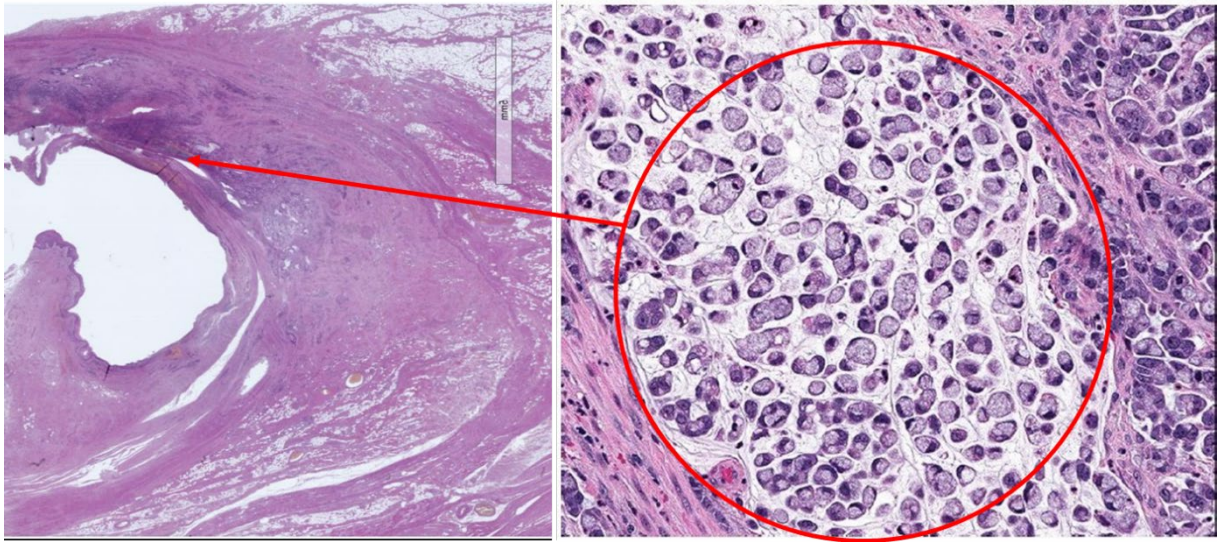


Рисунок 28 – Рак прямой кишки с незначительным патоморфологическим регрессом после нео-адьювантного лечения (TRG3 по шкале Ryan). На фоне слабовыраженных фиброзных изменений (рисунок слева) определяется опухолевая ткань (рисунок справа)

## 2.10 Статистический анализ

Данные больных были внесены в электронную таблицу Microsoft ACCESS 2019 for Windows. Непрерывные переменные при ненормальном распределении вариационных рядов описывали с помощью медиан и квартилей (Q1, Q3). Для анализа дихотомических переменных применяли критерий Фишера или дисперсионный анализ на основе критерия  $\chi^2$ . Непрерывные данные при сравнении двух групп оценивали с помощью теста Уилкоксона. Логистическую регрессию проводили для оценки факторов полного ответа и описывали отношениями шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения R studio (version 3.6.1; R studio, Boston, Massachusetts).

### ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

#### 3.1 COMPLIANCE AND TOLERABILITY OF NEO-ADJUVANT THERAPY

Полный курс нео-адьювантной терапии в группе ТНТ завершили 51/60 (85%) пациентов против 70/71 (99%) в группе ХЛТ, различия при этом статистически значимы ( $p=0,006$ ). Токсических реакций 3 степени и выше во время проведения лучевой терапии в группе ТНТ отмечено не было. У одного пациента в контрольной группе ХЛТ была прервана в связи с развитием лучевой реакции 3 степени (RTOG 4), обусловленной развитием лучевого энтероколита. Общая частота осложнений лучевой терапии в группах статистически значимо не различалась и составила 35/60 (58%) в группе ТНТ против 50/71 (70%) в группе ХЛТ ( $p=0,02$ ). Подавляющее большинство 51/60 (85%) пациентов в группе ТНТ завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии, 7 пациентов (12%) завершили 2 курса химиотерапии и 2 пациента (3%) завершили только один курс. Только в одном случае, химиотерапия была прекращена по причине развития токсической реакции 4 степени. В остальных случаях причиной было несоблюдение протокола исследования. Общая частота осложнений химиотерапии составила 26/60 (43%) в группе ТНТ против 12/71 (17%) в группе ХЛТ ( $p=0,003$ ) и были обусловлены токсическими реакциями 1-2 степени по шкале NCI-CTC v5.0. Токсические реакции 3-4 степени отмечены только в группе ТНТ у двух пациентов (3%) и были обусловлены гематологической токсичностью. По частоте развития диареи, тошноты и периферической полинейропатии значимых различий получено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Compliance and tolerability of neo-adjuvant therapy

Особенности неоадьювантного лечения	Группа ТНТ N=60	Группа ХЛТ N=71	P
Полный курс нео-адьювантного лечения	51/60 (85%)	70/71 (99%)	0,006
Прерывание лучевой терапии	-	1/71 (1%)	1

Продолжение таблицы 5

Общая частота лучевой токсичности по шкале RTOG, n (%)	Grade 1-2	35/60 (58%)	49/ 71 (69%)	0,2
	Grade 3-4	-	1/71 (1%)	
Общая частота токсических реакций по шкале NCI-CTC, n (%)	Grade 1-2	24/60 (40%)	12/71 (17%)	0,002
	Grade 3-4	2/60 (3%)	-	
Гематологическая токсичность, n (%)	Grade 1-2	6/60 (10%)	1/71 (1%)	0,01
	Grade 3-4	2/60 (3%)	-	
Диарея, n (%)	Grade 1-2	14/60 (23%)	10/71 (14%)	0,2
Периферическая полинейропатия, n (%)	Grade 1-2	5/60 (8%)	10/71 (14%)	0,4
	Grade 3-4	-	-	
Тошнота, n (%)	Grade 1-2	5/60 (8%)	1/71 (1%)	0,1

### 3.2 Эффективность нео-адьювантной терапии

По окончании нео-адьювантного лечения выполняли контрольное обследование, при этом основным методом оценки эффекта нео-адьювантной терапии было МРТ малого таза, по результатам которого отмечены статистически значимые изменения в стадии заболевания в сторону ее уменьшения, без изменений статуса потенциального края резекции, высоты опухоли от края ануса и ее протяженности. За исключением одного пациента в группе ХЛТ случаев локорегионального прогрессирования отмечено не было.

В группе ТНТ изменение глубины инвазии опухоли произошло в подавляющем большинстве случаев. Так Т2 критерий в 13/18 (72%) случаев перешел в усТ0 и лишь в 5/18 (28%) остался неизменным. Критерий Т3 у 12/27 (44%) пациентов стал усТ0, у 8/27 (30%) произошло его снижение до усТ2 и в 7/27 (26%) случаях он остался прежним. Клиническое снижение критерия Т4 до усТ0 отмечено у 1/15 (7%) пациентов, еще у 6/15 (40%) отмечено его снижение до усТ2



и у 2/15 (13%) до ycT3, при этом в 6/13 (40%) наблюдениях критерий T4 остался неизменным. Таким образом, полного клинического ответа по критерию T удалось добиться у 26/60 (43%) пациентов (рисунок 29).

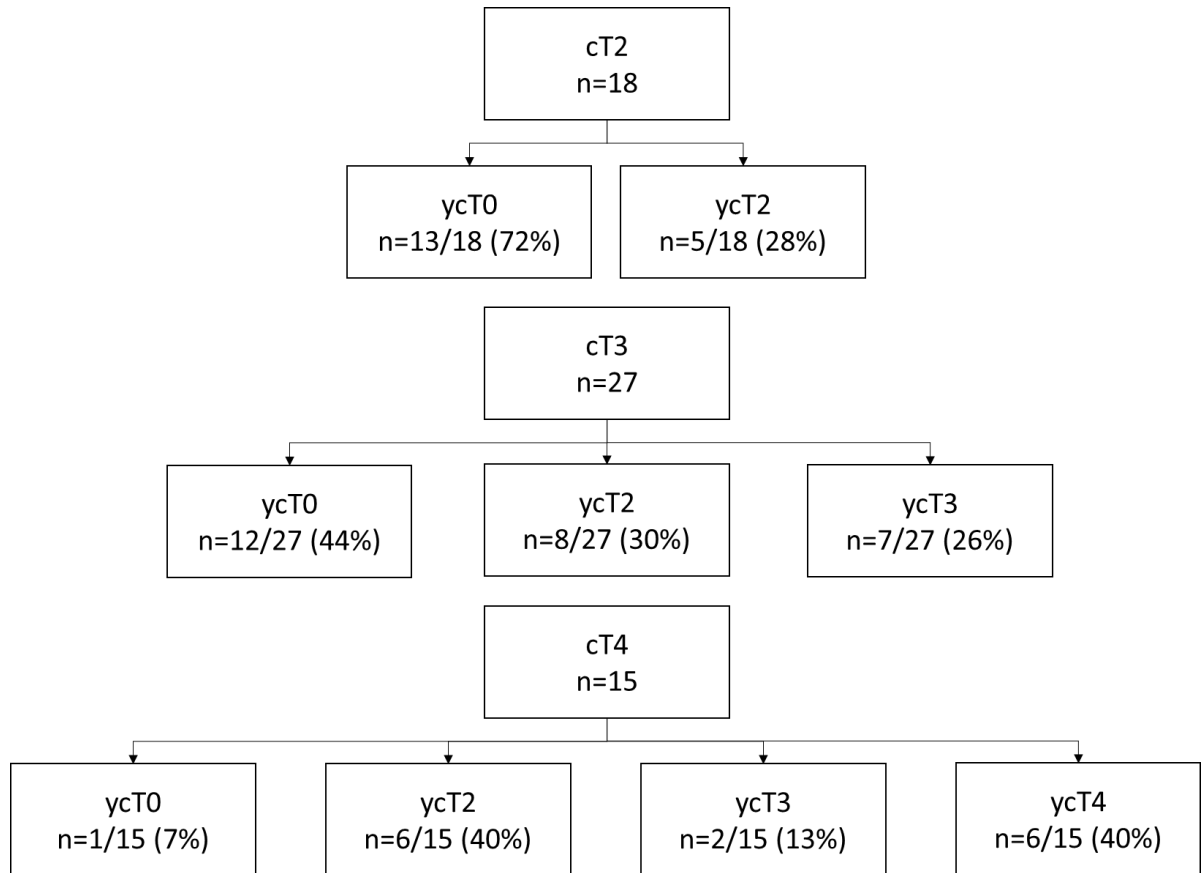


Рисунок 29 –Блок-схема изменения критерия T в группе TNM

В группе ХЛТ изменение глубины инвазии также отмечено у большинства пациентов. Понижение критерия T2 до ycT0 отмечено в 9/15 (60%) случаев и в 6/15 (40%) он не претерпел изменений. Клиническое изменение параметра T3 до ycT0 отмечено всего в 7/35 (20%) наблюдениях, снижение до ycT2 – в 11/35 (31%) и в 16/35 (46%) – критерий T3 остался без изменений. Полный регресс T4 критерия до ycT0 отмечен у 2/21 (9%) пациентов, понижение до ycT2 отмечено также у 2/21 (9%), до ycT3 у 4/21 (19%) и у 13/21 (62%) критерий T4 остался без изменений (рисунок 30). Таким образом, полного ответа по критерию T удалось добиться у 18/71 (25%) пациентов.

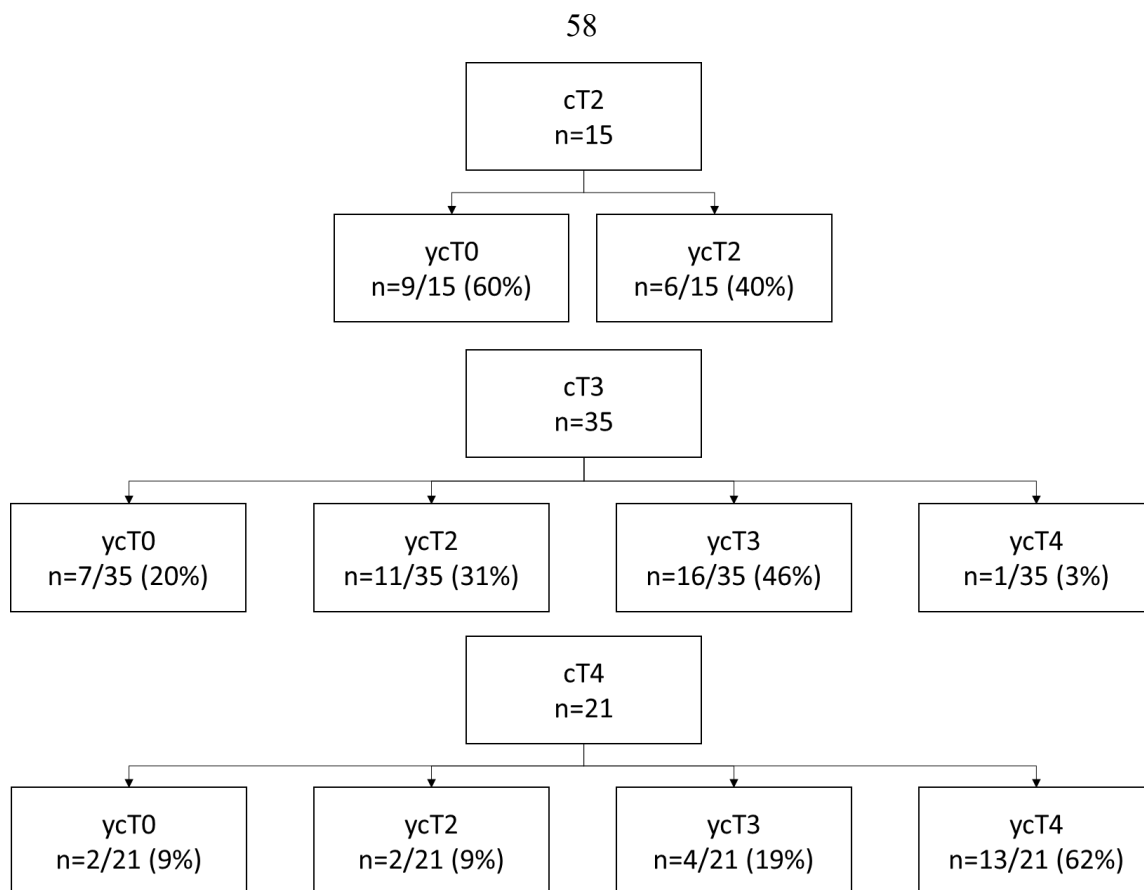


Рисунок 30 – Блок-схема изменения критерия Т в группе ХЛТ

Статус регионарных узлов в группе ТНТ изменился с N1 до ycN0 у 13/17 (76%) пациентов. Клиническое изменение параметра N2 до ycN0 отмечено у 9 из 19 (48%) пациентов, до ycN1 у 5 из 19 (26%) (рисунок 31).

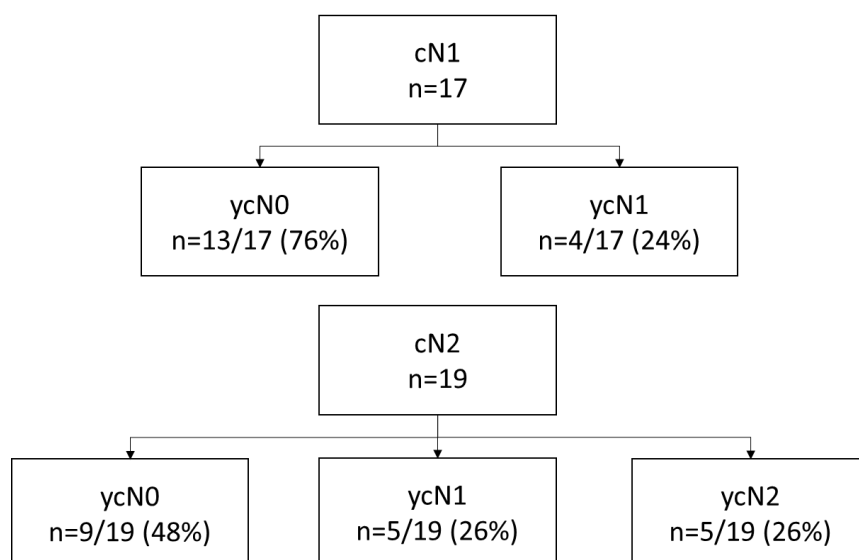


Рисунок 31 – Блок-схема изменения критерия N в группе ТНТ

В группе ХЛТ статус пораженных регионарных узлов изменился до ycN0 у 10 из 25 (40%) пациентов с исходным критерием N1 и у 8 из 27 (29%) с исходным критерием N2, еще у 9 из 27 (34%) пациентов с исходным поражением более 4 регионарных лимфоузлов произошло снижение критерия N до ycN1 (рисунок 32).

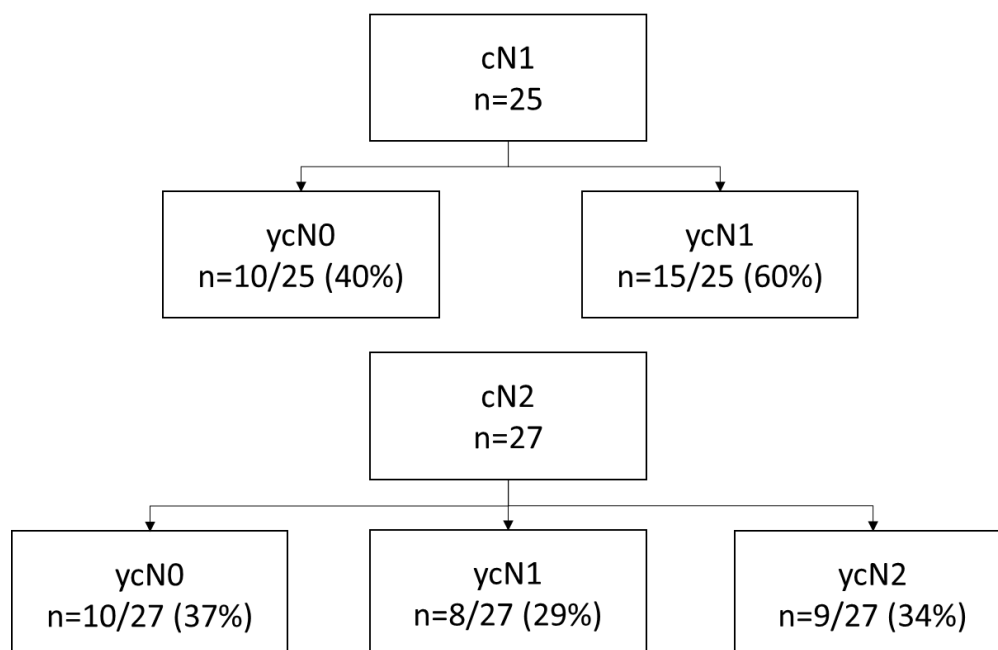


Рисунок 32 –Блок-схема изменения критерия N в группе ХЛТ

Результаты проведенного исследования показали, что статистически значимые различия в частоте полного клинического ответа в зависимости от метода нео-адьювантного лечения получены у пациентов с глубиной инвазии опухоли T3 ( $p=0,04$ ) и у пациентов с N1 стадией (таблица 6).

Таблица 6 – Изменение стадий T и N при сравнении групп ТНТ и ХЛТ

Изменение стадии	Группа ТНТ	Группа ХЛТ	p
cT2 => ycT0	13/18 (72%)	9/15 (60%)	0,6
cT3 => ycT0	12/27 (44%)	7/35 (20%)	0,04
cT4 => ycT0	1/15 (7%)	2/21 (9%)	0,8
cN1 => ycN0	13/17 (76%)	10/25 (40%)	0,02
cN2 => ycN0	9/19 (48%)	10/27 (37%)	0,5

Следует отметить, что при анализе данных не было выявлено преимуществ при использовании ТНТ относительно изменения статуса потенциального латерального края резекции и изменения размера опухоли (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика опухолей после проведения нео-адьювантного лечения

Параметр	Группа ТНТ N=60	Группа ХЛТ N=71	P
усТ стадия, n (%)			<b>0,01</b>
усТ0	26/60 (43%)	18/71 (25%)	
усТ2	19/60 (32%)	19/71 (27%)	
усТ3	9/60 (15%)	20/71 (28%)	
усТ4	6/60 (10%)	14/71 (20%)	
усN стадия, n (%)			<b>0,01</b>
усN0	46/60 (77%)	39/71 (55%)	
усN1	9/60 (15%)	23/71 (32%)	
усN2	5/60 (8%)	9/71 (13%)	
CRM после нео-адьювантной терапии, n (%)			0,4
CRM+	14/60 (23%)	22/71 (31%)	
CRM-	46/60 (77%)	49/71 (69%)	
Высота опухоли от края ануса после неоадьювантной терапии (мм), Me (Q1, Q3)	60/53 (34, 70)	58/68 (34, 78)	0,7
Протяженность опухоли после нео-адьювантной терапии (мм), Me (Q1, Q3)	32/53 (21, 43)	37/68 (28, 44)	0,2

Основным объективным критерием оценки эффективности нео-адьювантной терапии является частота полного регресса опухоли, определяемого по данным МРТ с использованием шкалы TRG, которая оценивает степень замещения опухоли фиброзной тканью. Так по данным МРТ mrTRG1 (полный регресс) отмечен у 24 из 60 (40%) пациентов в группе ТНТ, что оказалось статистически значимо больше в сравнении с группой ХЛТ, где полный регресс по данным МРТ отмечен у 16 из 71 (23%) (p=0,04) (таблица 8).

Таблица 8 – Оценка полного ответа по шкале mrTRG

Степень	Группа ТНТ N=60	Группа ХЛТ N=71	P
mrTRG1. Полный ответ	24 (40%)	16 (23%)	<b>0,04</b>
mrTRG2. Выраженный ответ	17 (28%)	11 (15%)	0,2
mrTRG3. Умеренный ответ	14 (24%)	27 (38%)	<b>0,03</b>
mrTRG4. Минимальный ответ	5 (8%)	16 (23%)	<b>0,04</b>
mrTRG5. Ответ на проводимое лечение отсутствует/ прогрессирующее	0 (0%)	1 (1%)	0,4

Всего отмечено пять случаев прогрессирования во время проведения неоадьювантного лечения. В группе ТНТ у 1/60 (2%) пациента с опухолью нижеампулярного отдела по окончании ТНТ отмечен полный регресс первичной опухоли, однако, по данным КТ выявлено множественное билобарное метастатическое поражение легких. В группе ХЛТ в 4/71 (6%) наблюдениях выявлено прогрессирование. У одного пациента с местно-распространенным раком нижеампулярного отдела прямой кишки после ХЛТ по данным МРТ выявлен метастаз в S7 печени до 1,5 см в диаметре. У одного пациента по завершении ХЛТ при контрольном КТ органов грудной клетки выявлен метастаз в S6 левого легкого до 0,6 см в диаметре, в связи с чем пациенту было выполнено этапное лечение. У двух пациентов, которым выполняли оперативное вмешательство интраоперационно в печени выявлены солитарные метастазы. В обоих случаях выполнено симультанное оперативное вмешательство с атипичной резекцией сегментов печени. Таким образом прогрессирование в группе ТНТ отмечено в 1/60 (1%) случае в сравнении с 4/71 (6%) в группе ХЛТ ( $p=0,4$ ).

После окончания нео-адьювантного лечения и прохождения контрольного обследования у 18 из 60 (30%) пациентов из группы ТНТ и у 8 из 71 (11%) из группы ХЛТ выявлен полный клинический регресс опухоли, в связи с чем эти пациенты отказались от хирургического лечения в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch and wait» ( $p=0,006$ ). Остальным 41 из 60 (68%) больных из группы ТНТ и 63 из 71 (89%) из группы ХЛТ было выполнено оперативное вмешательство (рисунки 33–34).

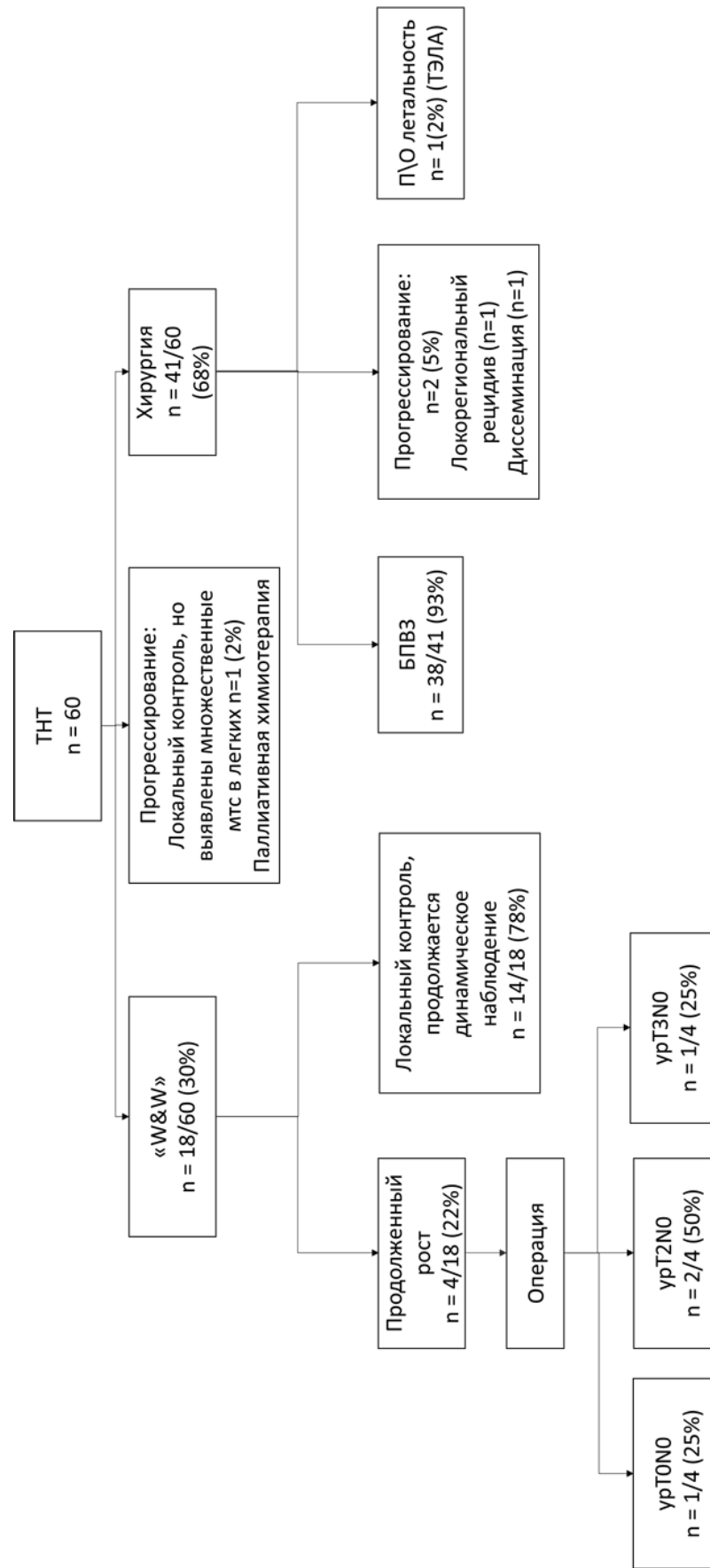


Рисунок 33 – Блок-схема результатов нео-адьювантного лечения пациентов в группе TNT: БПВЗ – без признаков возврата заболевания

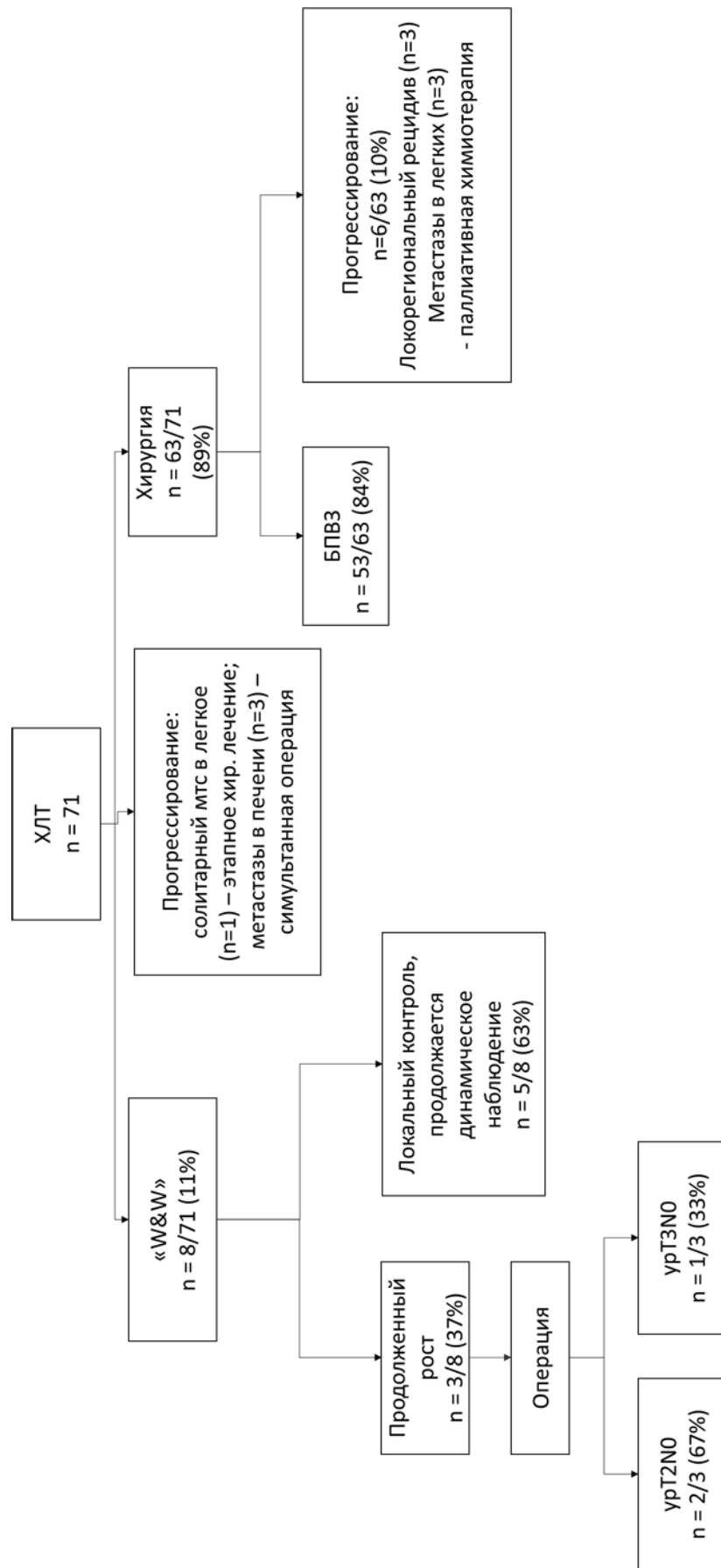


Рисунок 34 – Блок-схема результатов нео-адьювантного лечения пациентов в группе ХЛТ: БПВЗ – без признаков возврата заболевания

### 3.3 Результаты лечения больных в рамках стратегии «watch and wait»

У 18/60 (30%) пациентов получивших ТНТ и у 8/71 (11%) получивших стандартную ХЛТ выявлены признаки полного ответа опухоли по данным МРТ и эндоскопии. Эти больные отказались от хирургического вмешательства и подписали информированное согласие для дальнейшего динамического наблюдения в рамках стратегии «watch and wait». Ме (Q1, Q3) времени наблюдения пациентов в рамках стратегии динамического наблюдения составила 24 (14; 28) месяцев. У 4/18 (22%) пациентов в группе ТНТ в сроки через 6 (n=1), 12 (n=2) и 18 (n=1) месяцев и у 3/8 (37%) пациентов из группы ХЛТ через 6 (n=1) и 12 (n=2) месяцев после окончания нео-адьювантного лечения было выполнено хирургическое лечение в связи с появлением признаков продолженного роста опухоли. При патоморфологическом исследовании операционных препаратов у трех больных после ТНТ и у трех после ХЛТ были выявлены признаки резидуальной опухоли: урТ2N0сM0 (n=2) и урТ3N0сM0 (после ТНТ), урТ2N0сM0 (n=2) и урТ3N0сM0 (после ХЛТ). В одном наблюдении после ТНТ по данным патоморфологического исследования выявлен полный ответ опухоли – урТ0N0сM0. Все оставшиеся больные с полным клиническим ответом остаются под динамическим наблюдением. Медиана (Q1,Q3) времени наблюдения составляет 24 (14; 28) месяца.

### 3.4 Результаты хирургического лечения

В группе ТНТ оперативное вмешательство выполнено у 45 из 60 пациентов (75%) и у 66 из 71 (93%) в группе ХЛТ. Летальность составила 2% в группе ТНТ и была обусловлена развитием тромбоза легочной артерии в послеоперационном периоде. Медиана (Q1, Q3) интервала между окончанием нео-адьювантного лечения и операцией в группе ТНТ составила 8 недель (5, 10) и была статистически значимо меньше, чем в группе ХЛТ, где она составила 12 недель (10,15) (p=0,001). Группы были сопоставимы по медиане продолжительности



оперативного вмешательства, интраоперационной кровопотере, виду хирургического доступа и оперативного вмешательства (таблица 9).

Таблица 9 – Непосредственные результаты хирургического лечения

Параметр	Группа ТНТ N=45	Группа ХЛТ N=66	P
Продолжительность операции (мин), Me (Q1, Q3)	180 (148, 195)	180 (156, 208)	0,56
Кровопотеря (мл), Me (Q1, Q3)	65 (30, 100)	60 (30, 100)	0,8
Доступ, n (%)			
лапароскопический	33 (73%)	39 (59%)	0,3
открытый	12 (27%)	27 (41%)	
Виды оперативных вмешательств, n (%)			
БПЭ	11 (24%)	22 (35%)	0,3
БАР	10 (22%)	12 (19%)	
НПРПК	20 (45%)	31 (44%)	
ПРПК	4 (9%)	0 (0%)	
Эвисцерация	0 (0%)	1 (2%)	
Число сфинктеросохраняющих резекций, n (%)	34 (75%)	43 (65%)	0,4

Примечание: \* превентивная кишечная стома сформирована у всех пациентов с колоректальным анастомозом.

Интраоперационные осложнения отмечены в 2/45 (4%) наблюдений в группе ТНТ и в 2/66 (3%) наблюдений в группе ХЛТ. У одного пациента с местнораспространенным раком прямой кишки с вовлечением капсулы предстательной железы в группе ХЛТ произошло ранение уретры ( $p=0,76$ ), дефект был ушит, в сроки 3 недель достигнуто заживление на мочевом катетере. У одного пациента из группы ТНТ и у двух пациентов из группы ХЛТ в процессе адгезиолизиса произошла перфорация стенки тонкой кишки, Сфинктеросохраняющие резекции выполнены у 34/45 (75%) пациентов в группе ТНТ и у 43/66 (65%) в группе ХЛТ ( $p=0,4$ ), при этом первичный анастомоз сформирован у 23 пациентов (68%) в группе ТНТ и у 30 пациентов (70%) в группе ХЛТ ( $p=0,7$ ). Изменение плана оперативного вмешательства с БПЭ на сфинктеросохраняющую операцию в результате проведенного нео-адьювантного лечения стало возможным у 5/15 (33%)

пациентов в группе ТНТ и у 9/31 (29%) пациентов в группе ХЛТ ( $p=0,6$ ). Все операции с первичным колоректальным анастомозом были завершены формированием превентивной илеостомы.

Послеоперационные осложнения развились в 33% наблюдений в группе ТНТ и в 27% – в группе ХЛТ ( $p=0,6$ ). Так, у одного пациента из группы ТНТ отмечена перфорация стенки тонкой кишки при катетеризации приводящего колена илеостомы катетером Фолея на фоне развившегося пареза ЖКТ, в связи с чем было выполнено экстренное оперативное вмешательство. У другого пациента из группы ТНТ на вторые сутки после планового оперативного вмешательства отмечено кровотечение из сосудов передней брюшной стенки, что также потребовало экстренного оперативного вмешательства. Клинически выраженная несостоятельность колоректального анастомоза возникла у двух (9%) пациентов в группе ХЛТ и у одного (3%) пациента в группе ТНТ, при этом она соответствовала В степени, что потребовало дренирования и назначения антибактериальных препаратов без релапаротомии.

По частоте развития послеоперационной задержки мочеиспускания и парезу ЖКТ группы статистически значимо не различались. Ме (Q1, Q3) послеоперационного дня в группе ТНТ составила 9 (6, 11) койко-дней и 9 (7, 12) в группе ХЛТ ( $p=0,6$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – Частота и структура послеоперационных осложнений

Параметр	Степень тяжести (Clavien-Dindo)	Группа ТНТ N=45	Группа ХЛТ N=66	P
Раневая инфекция, n (%)	I	1 (2%)	1 (2%)	0,9
Атония мочевого пузыря, n (%)	I	3 (7%)	6 (9%)	0,5
Парез ЖКТ, n (%)	II	5 (11%)	9 (14%)	0,8
Несостоятельность анастомоза, n (%) В степень	II	2/23 (9%)	1/30 (3%)	0,7
Перфорация тонкой кишки, n (%)	IIIb	2 (4%)	0	>0,99
Кровотечение, n (%)	IIIb	1 (2%)	0	>0,99

Продолжение таблицы 10

ТЭЛА, n (%)	V	1 (2%)	0	>0,99
Всего, n (%)		15 (33%)	17 (26%)	0,6

Примечание: \* % процент рассчитан от числа операций с формированием анастомоза.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что группы больных в зависимости от нео-адьювантного лечения статистически значимо не различались по частоте и тяжести интра- и послеоперационных осложнений, что свидетельствует о безопасности ТНТ по сравнению с нео-адьювантной ХЛТ в отношении риска развития осложнений.

### 3.5 Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после хирургического лечения

По данным патоморфологического исследования удаленных препаратов частота полного патоморфологического ответа по шкале Руан в группе ТНТ составила 20% (9/45) в сравнении с 8% (5/62) в группе ХЛТ ( $p=0,05$ ). При этом, проведение тотальной нео-адьювантной терапии не повлияло на радикальность оперативного вмешательства: частота R0 резекций в группе ТНТ составила 91% (41/45) против 89% (59/66) в группе ХЛТ ( $p=0,9$ ) (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов

Параметр	Группа ТНТ N=45	Группа ХЛТ N=66	P
ypT стадия, n (%)	ypT0	11 (24%)	0,2
	ypT1	3 (7%)	
	ypT2	8 (18%)	
	ypT3	22 (49%)	
	ypT4	1 (2%)	
ypN стадия, n (%)	ypN0	33 (73%)	0,5
	ypN1	7 (16%)	

Продолжение таблицы 11

урN2	5 (11%)	10 (15%)	
Периневральная инвазия (PN), n (%)	6 (14%)	16 (24%)	0,2
Лимфоваскулярная инвазия (LV), n (%)	18 (40%)	39 (59%)	<b>0,02</b>
TRG по Rayn, n (%)			
TRG0	9 (20%)	5 (7%)	<b>0,04</b>
TRG1	9 (20%)	12 (18%)	
TRG2	18 (40%)	40 (61%)	
TRG3	9 (20%)	8 (12%)	
TRG4	0 (0%)	1 (2)	
Полный патоморфологический ответ (pCR), n (%)	9 (20%)	5 (8%)	0,05
Частота R0-резекций, n (%)			
R0	41 (91%)	59 (89%)	0,9
R1	4 (9%)	7 (11%)	

Лимфоваскулярная инвазия отмечена у 13 из 40 (32%) пациентов с остаточной опухолью (урT1-T2, включая одного пациента со стадией урT0урN1b) и у 38/58 (65%) пациентов с остаточной опухолью с глубокой инвазией (урT3-T4), различия статистически значимы ( $p=0,001$ ). Равным образом, периневральная инвазия отмечена у 2/40 (5%) пациентов со стадией урT2 и у 19/58 (32%) пациентов с остаточной опухолью урT3-T4, различия также статистически значимы ( $p=0,001$ ). Полученные данные косвенно свидетельствуют о более агрессивном характере опухолей с глубокой инвазией. При этом стоит отметить, что при сравнении двух групп частота лимфоваскулярной инвазии составила 40% (18/45) в группе ТНТ против 59% (39/66) в группе ХЛТ ( $p=0,02$ ), а частота периневральной инвазии составила 14% (6/45) в группе ТНТ и 24% (16/66) в группе ХЛТ соответственно ( $p=0,2$ ).

Изменения глубины инвазии опухоли и статуса регионарных лимфоузлов на фоне проведенного нео-адьювантного лечения представлены в виде блок-схем. В группе ТНТ уменьшение глубины инвазии опухоли T2 отмечено у более половины пациентов, при этом у 4 из 10 (40%) отмечен полный регресс и еще у 2 из 10 (20%)

произошло снижение до глубины инвазии Т1. Без изменений критерий Т2 остался у 3 из 10 (30%) пациентов и еще у 1 из 10 (10%) отмечено прогрессирование до Т3. Патоморфологический регресс у пациентов с Т3 опухолью отмечен в 10/22 (45%) наблюдений, при этом полный регресс произошел у 6 из 22 (27%) пациентов и еще у 1 из 22 (4%) отмечено уменьшение глубины инвазии до Т2. Регресс у пациентов с местно-распространенными формами произошел у подавляющего числа пациентов, однако, полный патоморфоз наблюдали всего в 1/13 (8%) наблюдениях, в 2/13 (15%) отмечено снижение глубины инвазии до Т2 и в 9/13 (69%) до Т3 (рисунок 35).

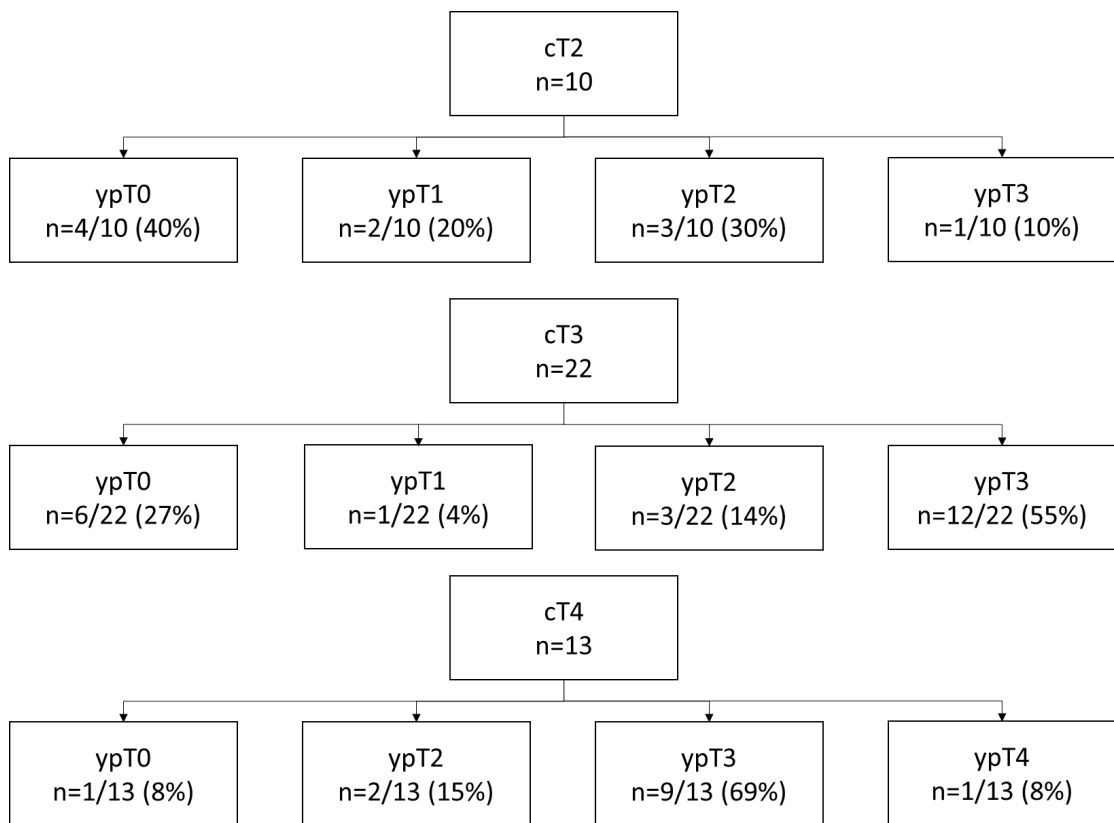


Рисунок 35 – Блок-схема изменения критерия Т по данным патоморфологического исследования в группе ТНТ

Аналогичным образом прослежены результаты лечебного патоморфоза в отношении глубины инвазии опухоли у пациентов из группы стандартной неоадьювантной ХЛТ. Так у пациентов с глубинной инвазии Т2 полный патоморфологический регресс отмечен всего у 1/9 (11%) пациентов и еще у 2/9 (22%) отмечено снижение глубины инвазии до Т1. У большей части пациентов 5/9

(56%) с T2 опухолью глубина инвазии осталась без изменений и еще у 1/9 (11%) патоморфологическая стадия оказалась T3. Полный патоморфологический регресс опухоли с глубиной инвазии T3 отмечен всего лишь у 3/37 (8%) пациентов, всего у 1/37 (3%) отмечен регресс до T1 стадии, у 11 из 37 (30%) пациентов произошел регресс до глубины инвазии T2 и у большей части пациентов, а именно у 21 из 37 (56%) пациентов патоморфологическая стадия соответствовала клинической. Только в 1 из 34 (3%) наблюдений по результатам патоморфологического исследования окончательная глубина инвазии оказалась T4. У больных местно-распространенным раком прямой кишки полный регресс отмечен всего у 1 пациента из 20 (5%), у 2 из 20 (10%) произошел регресс до T2 критерия и у подавляющего большинства: 15 из 20 (75%) – отмечено снижение глубины инвазии до T3 (рисунок 36).

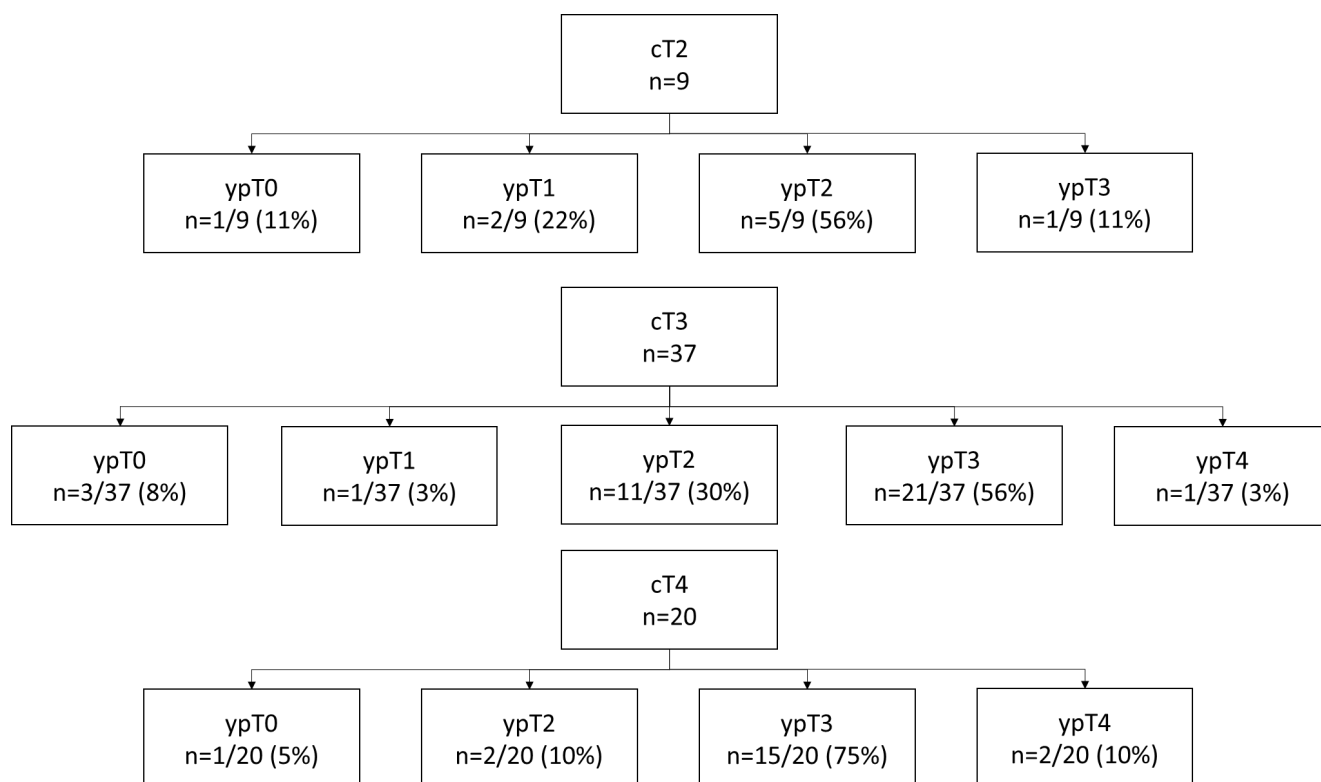


Рисунок 36 – Блок-схема изменения критерия Т по данным патоморфологического исследования в группе ХЛТ

По данным патоморфологического исследования у больных из группы ТНТ отмечен значительный патоморфоз в отношении пораженных регионарных

лимфатических узлов. Среди пациентов с N1 критерием 13 из 19 (68%) полностью ответили на неoadъювантную терапию, 3 из 19 (16%) не претерпели изменений и у 3 из 19 (16%) выявлено поражение 4 и более регионарных лимфоузлов. У пациентов с N2 критерием полный патоморфоз достигнут у 5 из 11 (46%), еще у 4 из 11 (36%) отмечено понижение до N1 и только у 2 из 11 (18%) статус регионарных лимфатических узлов остался без изменений (рисунок 37).

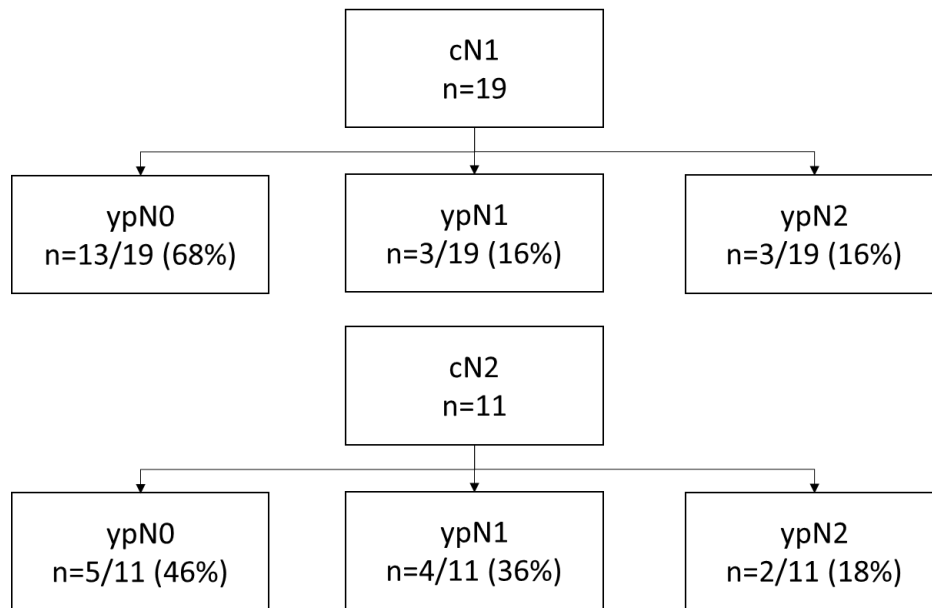


Рисунок 37 – Блок-схема изменения критерия N по данным патоморфологического исследования в группе ТНТ

После стандартной ХЛТ у больных с исходным критерием N0 метастазы в 1-3 регионарных лимфоузла отмечены у 2 из 16 (12%) больных, метастазы в 4 и более лимфоузла наблюдали еще в 1 из 16 (3%) наблюдений. Среди пациентов с N1 критерием полный регресс по лимфоузлам отмечен у 16 из 20 (80%) пациентов, у 3 из 20 (15%) статус регионарных лимфатических остался прежним, а в 1 из 20 (5%) наблюдений было выявлено метастатическое поражение 4 и более регионарных лимфоузлов. У пациентов с N2 критерием снижение до N0 отмечено у 13 из 30 (43%) пациентов, еще у 9 из 30 (30%) отмечен регресс до N1, а у 8 из 30 (27%) статус регионарных лимфоузлов остался без изменений (рисунок 38).

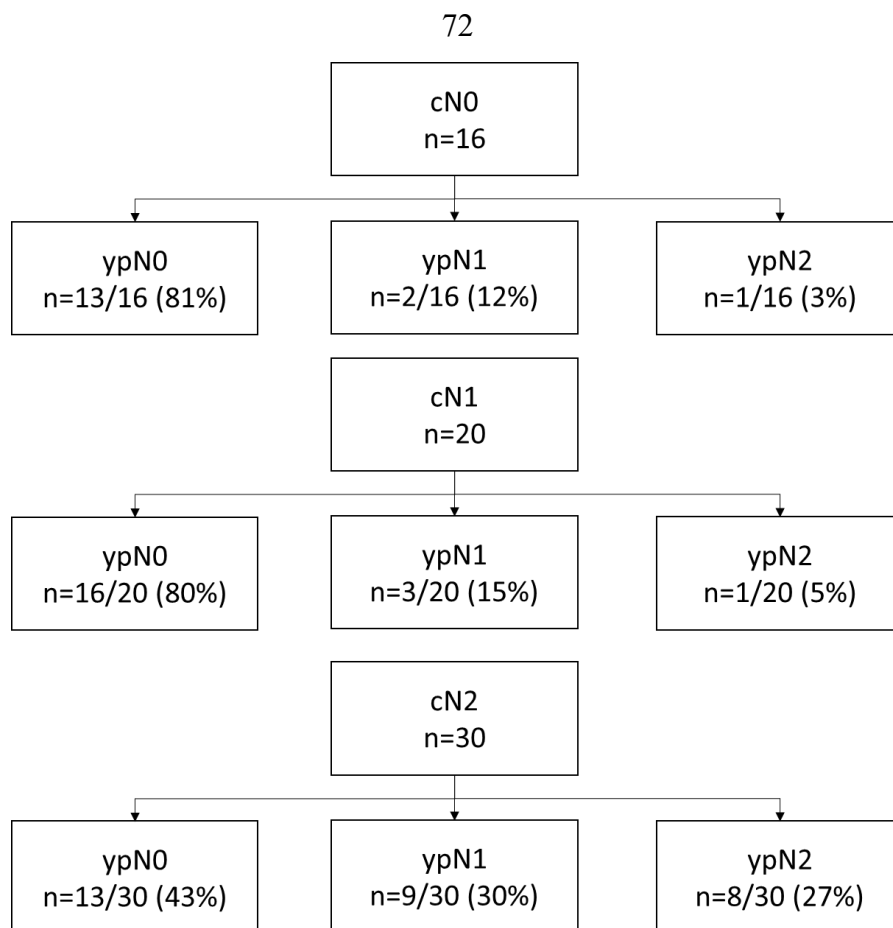


Рисунок 38 – Блок-схема диаграмма изменения критерия N по данным патоморфологического исследования в группе ХЛТ

По данным патоморфологического исследования операционных препаратов выявлены статистически значимые различия в частоте полного регресса опухолей с глубиной инвазии Т3, которая составила 27% (6/22) в группе ТНТ, в сравнении с 8% (3/37) в группе ХЛТ ( $p=0,04$ ). Применение ТНТ в отношении местно-распространенных форм рака прямой кишки не выявило преимуществ, равным образом, не было обнаружено преимуществ от воздействия системной химиотерапии в нео-адьювантном режиме в отношении регионарных метастазов (таблица 12).

Таблица 12 – Изменение стадий Т и N по данным патоморфологического исследования в зависимости от вида нео-адьювантного лечения

Изменение стадии	Группа ТНТ	Группа ХЛТ	P
cT2 => ypT0	4/10 (40%)	1/9 (11%)	0,2
cT3 => ypT0	6/22 (27%)	3/37 (8%)	<b>0,04</b>



Продолжение таблицы 12

cT4 => ypT0	1/13 (8%)	1/20 (5%)	0,7
cN1 => ypN0	13/19 (68%)	16/20 (80%)	0,4
cN2 => ypN0	5/11 (46%)	13/30 (43%)	0,9

### 3.6 Общая частота полных ответов и факторный анализ

Частота полного клинического ответа в группе ТНТ составила 23% против 7% в группе ХЛТ, различия оказались статистически значимы ( $p=0,008$ ). Частота полного патоморфологического ответа у оперированных больных составила 20% в группе ТНТ, в сравнении с 8% в группе ХЛТ ( $p=0,05$ ). Общая частота полных ответов (патоморфологического и клинического) составила 38% в группе ТНТ, против 14% в группе ХЛТ ( $p=0,001$ ) (таблица 13).

Таблица 13 – Частота ответов при сравнении двух групп

Признак	ТНТ (n=60)	ХЛТ (n=71)	P
Частота полного клинического ответа, n (%)	14 (23%)	5 (7%)	<b>0,008</b>
Частота полного патоморфологического ответа, n (%)	9/45 (20%)	5/66 (8%)	0,05
Общая частота полных ответов, n (%)	23 (38%)	10 (14%)	<b>0,001</b>

При унивариантном анализе отмечено, что использование ТНТ увеличивает общую частоту получения полного ответа (патоморфологического + клинического) (ОШ=5,2; 95% ДИ 2,25-12,7;  $p=0,001$ ) в сравнении со стандартной ХЛТ. Отсутствие глубокой инвазии опухоли (сT2-T3b) увеличивает шансы получения полного ответа (ОШ=6,1; 95% ДИ 2,4-17;  $p=0,001$ ) в сравнении с опухолью, выходящей за пределы кишечной стенки (сT3c-T4), равным образом, отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов также увеличивает шансы получения полного ответа (ОШ=5,7; 95% ДИ 2,4-13;  $p=0,001$ ). Стадия TNM оказала немаловажное влияние на частоту получения полного ответа, так у пациентов с первой стадией частота полных ответов больше, чем у пациентов

с третьей стадией заболевания (ОШ=8; 95% ДИ 2,8-25;  $p=0,001$ ). Немаловажное значение имеет статус циркулярной границы резекции, так при отсутствии вовлечения потенциальной латеральной границы резекции вероятность получения полного ответа увеличивается (ОШ=7,4; 95% ДИ 3-21;  $p<0,001$ ), при этом не имеет значение обусловлено ли вовлечение латеральной границы резекции инвазией опухоли или близким расположением регионарного лимфатического узла (ОШ=1,2; 95% ДИ 0,2-9;  $p=0,8$ ). Такие факторы, как уровень онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), протяженность опухоли и степень дифференцировки не оказали статистически значимого влияния на частоту полных ответов (рисунок 39).

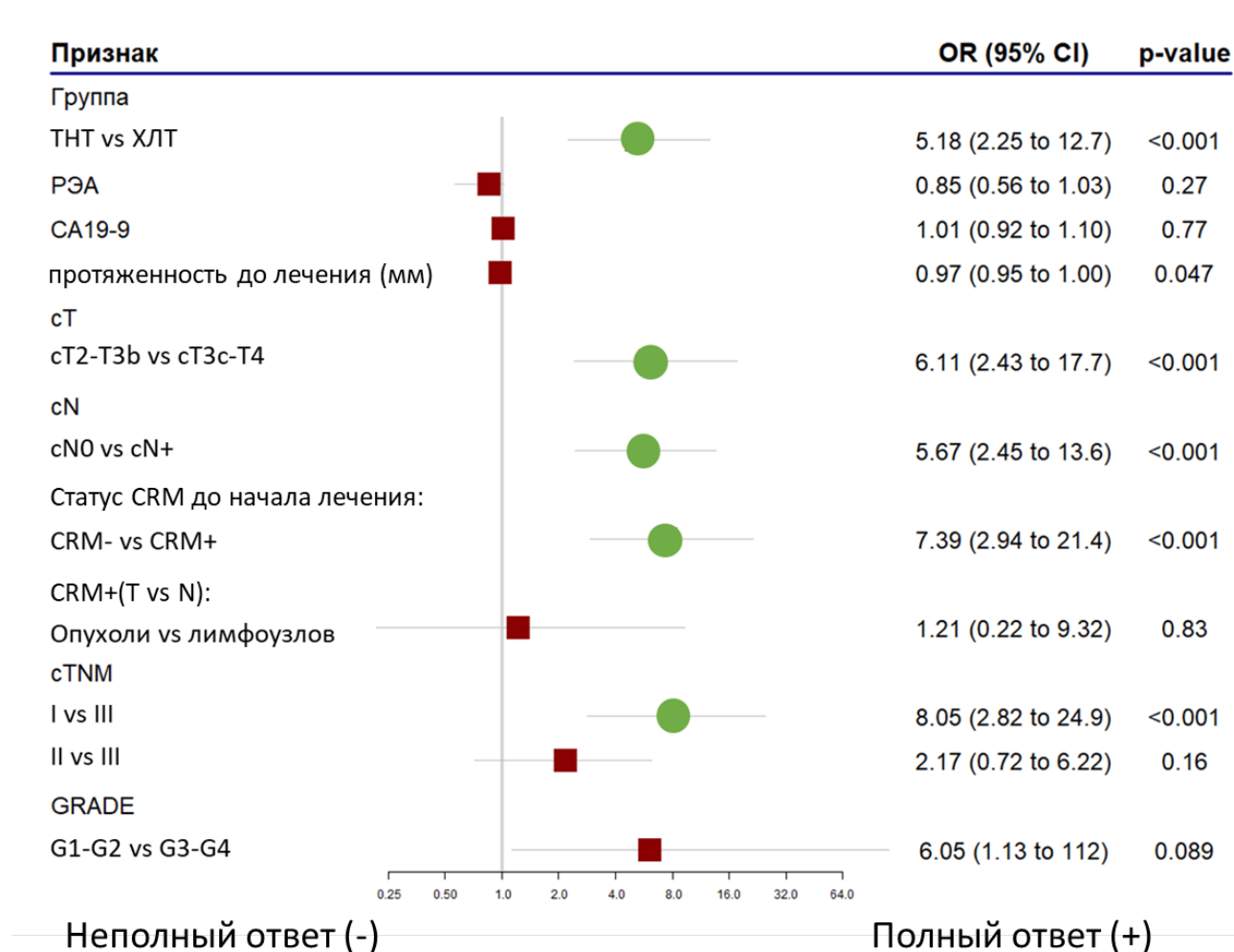


Рисунок 39 – Унивариантный анализ факторов общего полного ответа (патоморфологического + клинического) опухоли

Мультивариантный анализ выявил два независимых предиктора полного ответа, а именно применение ТНТ и CRM-статус. Так применение ТНТ в качестве метода лечения в отсутствие вовлечения латеральной границы резекции увеличивает шанс получения полного ответа (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,85-13,5;  $p<0,002$ ) и (ОШ=3,4; 95% ДИ 1-12;  $p=0,04$ ) соответственно (рисунок 40).

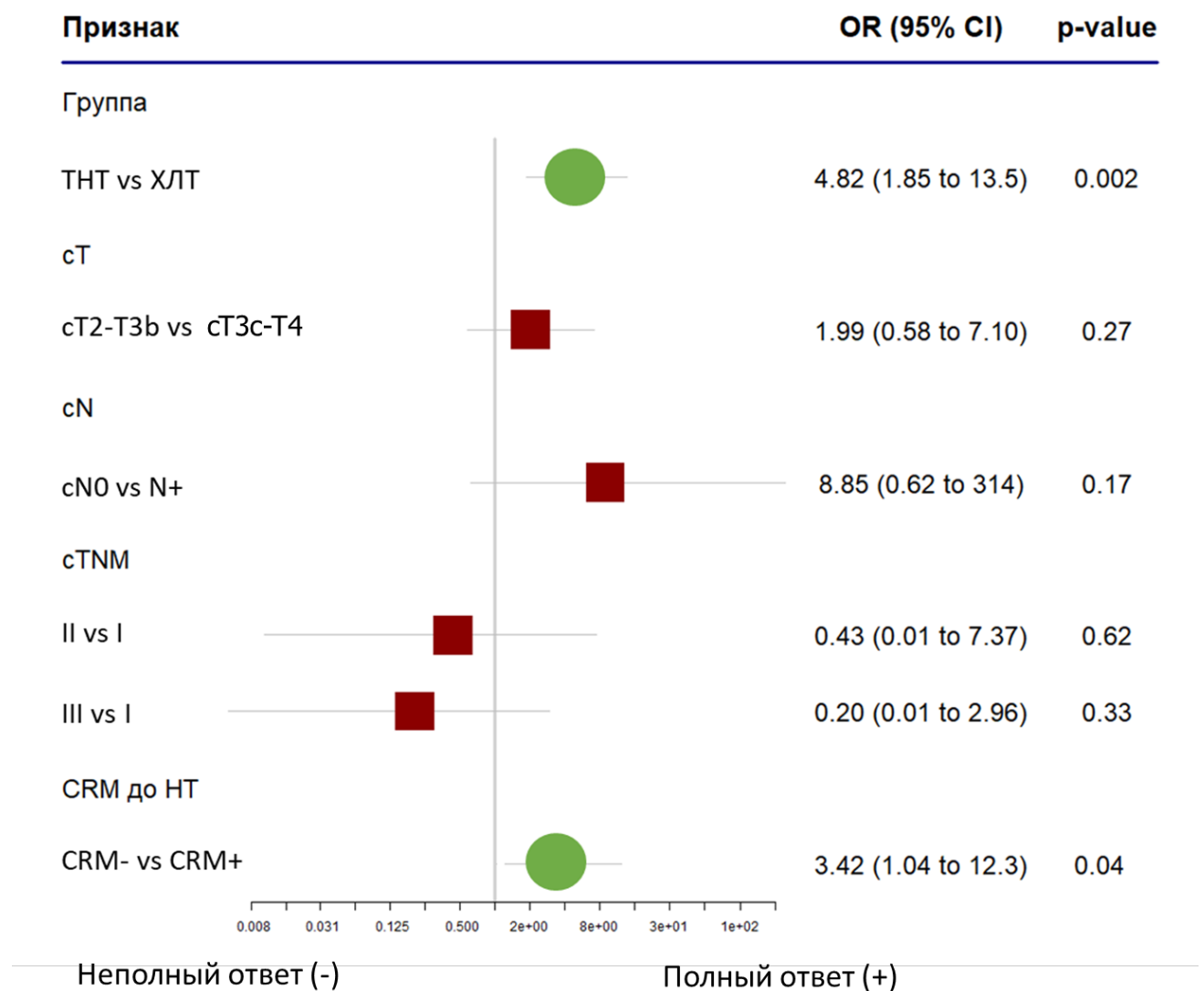


Рисунок 40 – Мультивариантный анализ факторов общего полного ответа (патоморфологического + клинического) опухоли

Следующим этапом была создана модель для определения вероятности полного ответа опухоли при помощи пошагового анализа всех факторов вне зависимости от их статистической значимости (таблица 14).

Таблица 14 – Факторы полного ответа, включенные в модель логистической регрессии

Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
ХЛТ / ТНТ	1,6278	0,4753	0,006
CRM+ / CRM-	1,9854	0,5254	0,0001

В результате проведенной логистической регрессии была создана номограмма для определения вероятности получения полного ответа у конкретного пациента (рисунок 41). В номограмму были включены два независимых фактора получения полного ответа.

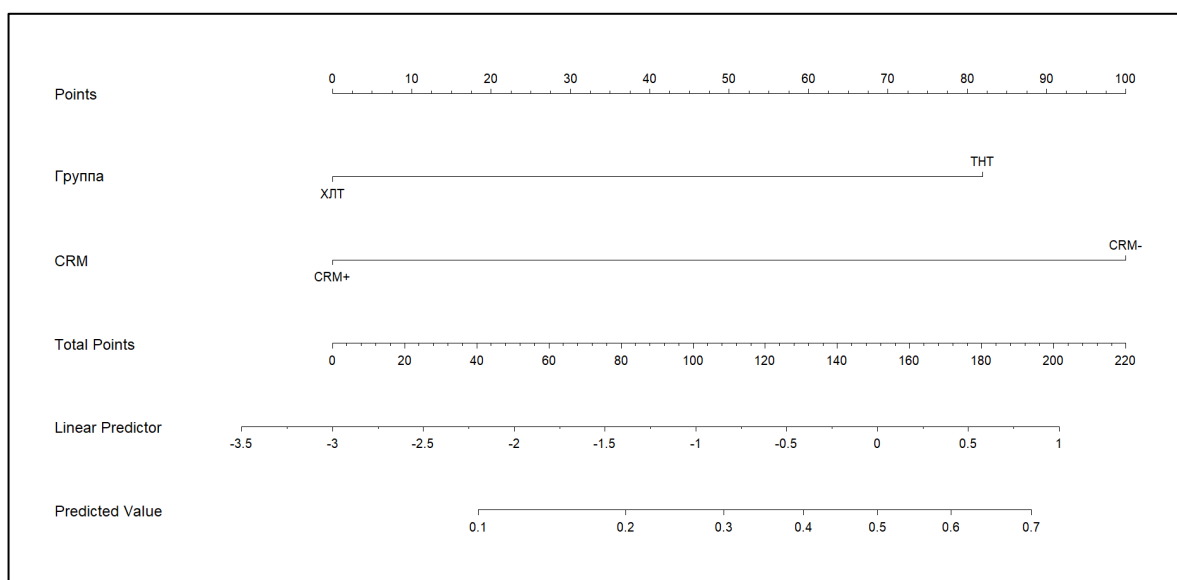


Рисунок 41 – Номограмма полного ответа опухоли

Каждому фактору были назначены следующие баллы: проведение ТНТ – 82 балла, отсутствие вовлечения потенциальной латеральной границы резекции (CRM-) – 100 баллов. При сочетании этих двух факторов (проведение ТНТ у пациентов с опухолью, не вовлекающей потенциальную латеральную границу резекции) сумма баллов равняется 182, а максимальная вероятность получения полного ответа составляет 65%.

Для определения качества построенной номограммы посредством построения ROC-кривой была вычислена площадь под кривой (рисунок 42),

которая была равна 0,79 (95% ДИ 0,65-0,9,  $p=0,0001$ ), что соответствует номограмме хорошей предсказательной точности.

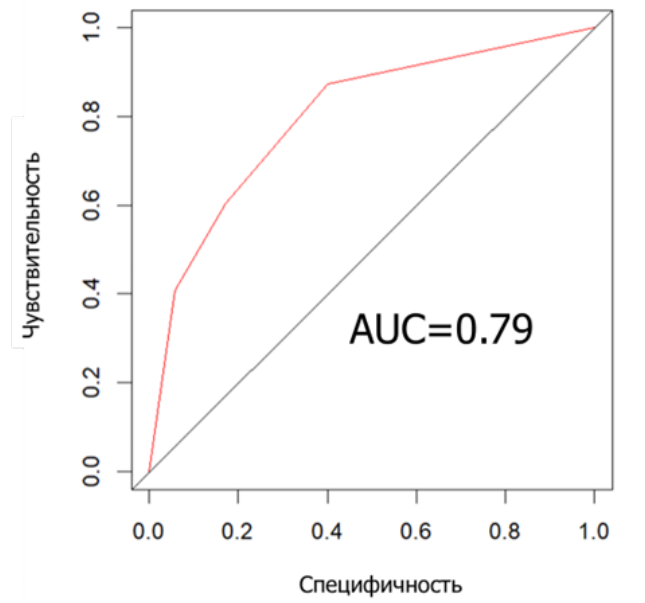


Рисунок 42 – ROC-кривая качества построенной номограммы

В связи с наличием только двух факторов, оказавших статистически значимое влияние на частоту полного ответа, была рассчитана вероятность полного ответа для четырех комбинаций этих факторов (рисунок 43).

95% ДИ

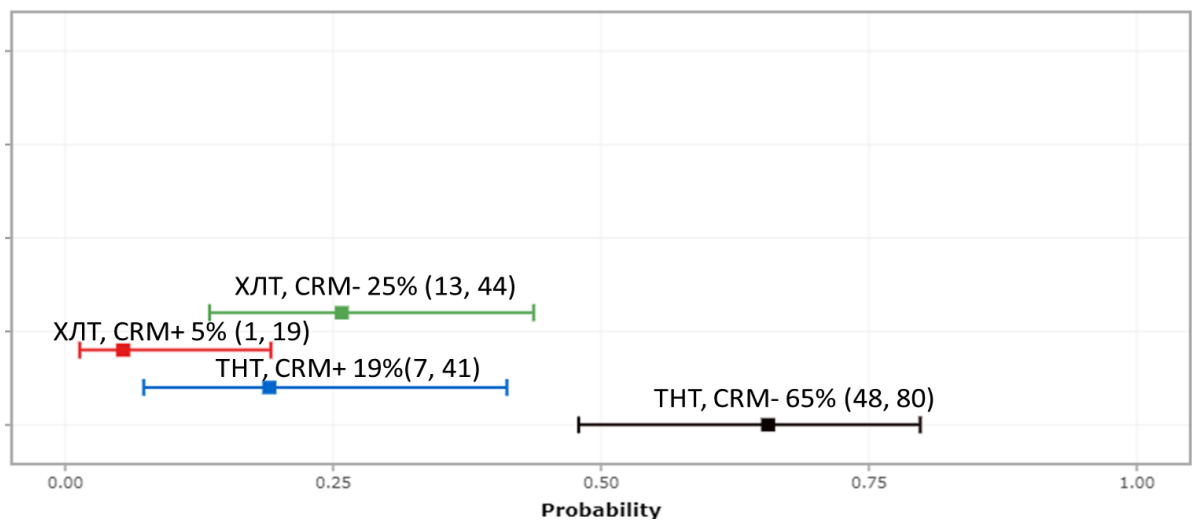


Рисунок 43 – Вероятность полного ответа при различных сочетаниях факторов риска

Таким образом, наибольшая вероятность получения полного ответа отмечена у пациентов после применения тотальной нео-адьювантной терапии и составляет 65%, которая уменьшается до 19% при вовлечении потенциального латерального края резекции. Вероятность получения полного ответа при использовании стандартной нео-адьювантной ХЛТ составляет 25% и уменьшается до 5% при вовлечении потенциального латерального края резекции.

С целью иллюстрации вероятности получения полного ответа у пациента после нео-адьювантного лечения при наличии двух статистически значимых факторов – проведение тотальной нео-адьювантной терапии у пациента с опухолью без признаков вовлечения латерального края резекции, представлен клинический пример.

Больная К. 68 лет, обратилась 04.02.2021 в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России для консультации в плановом порядке с жалобами на выделении слизи с кровью из заднего прохода при дефекации. Указанные жалобы отмечала на протяжении последних 4 месяцев. Была обследована по месту жительства, выявлено новообразование прямой кишки, располагающееся на высоте 7 см от края ануса, по данным гистологического исследования представлено аденокарциномой.

Анамнез жизни: перенесенные оперативные вмешательства, инфекционные заболевания отрицает, из сопутствующих заболеваний у больной отмечено наличие ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения 2 ФК.

На момент осмотра общее состояние удовлетворительное, пациентка нормостенического сложения, нормального питания. ИМТ 23,4 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Доступные пальпации регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание проводится с обеих сторон, частота дыхательных движений 16 ударов в минуту. Сердечные сокращения ритмичные, тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 130/80 мм ртутного столба. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания. Печень по краю реберной дуги. Стул регулярный 2-3 раза в день с примесью крови и слизи. Почки

не пальпируются, мочеиспускание самостоятельное, дизурии нет. Местный статус: при влагищном исследовании признаков органической патологии не выявлено, через задний свод опухоль не определяется. При пальцевом ректальном исследовании дистальный полюс опухоли определяется на расстоянии 7 см от края ануса по задней полуокружности, представлено бугристым полуциркулярным образованием, не смещаемым при пальпации, контактно кровоточивое.

Клинически значимых отклонений в лабораторных показателях крови отмечено не было, онкомаркеры (РЭА, СА 19-9) в норме.

По данным тотальной колоноскопии от 27.01.2021 других образований выявлено не выявлено.

По данным МРТ малого таза без усиления от 09.02.2021: первичная опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенки ниже-средне-верхнеампулярного отдела прямой кишки. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 52 мм от анального края и на расстоянии 19 мм выше верхнего края *m. puborectalis*. В кранио-каудальном направлении опухоль имеет протяженность 142 мм. Проксимальный край изменений располагается выше уровня тазовой брюшины. Опухоль инфильтрирует стенку кишки по задней полуокружности, отмечается инвазия в мезоректальную клетчатку до 8 мм глубиной, отмечается перивазальная инвазия по ходу верхних прямокишечных сосудов протяженностью до 136 мм, вовлечение тазовой брюшины на уровне перитонеальной складки. Лимфатические узлы: отмечаются лимфоузлы мезоректума, количество 5 размерами 4-8 мм с признаками метастатического поражения. Признаков инвазии экстрамуральных сосудов не отмечается. Мезоректальная фасция не вовлечена, отмечается вовлечение тазовой брюшины на уровне перитонеальной складки. По ходу внутренних подвздошных сосудов слева определяется лимфоузел 8 мм неоднородного сигнала. Заключение: *mrT4aN2aMx*, CRM- (рисунок 44).

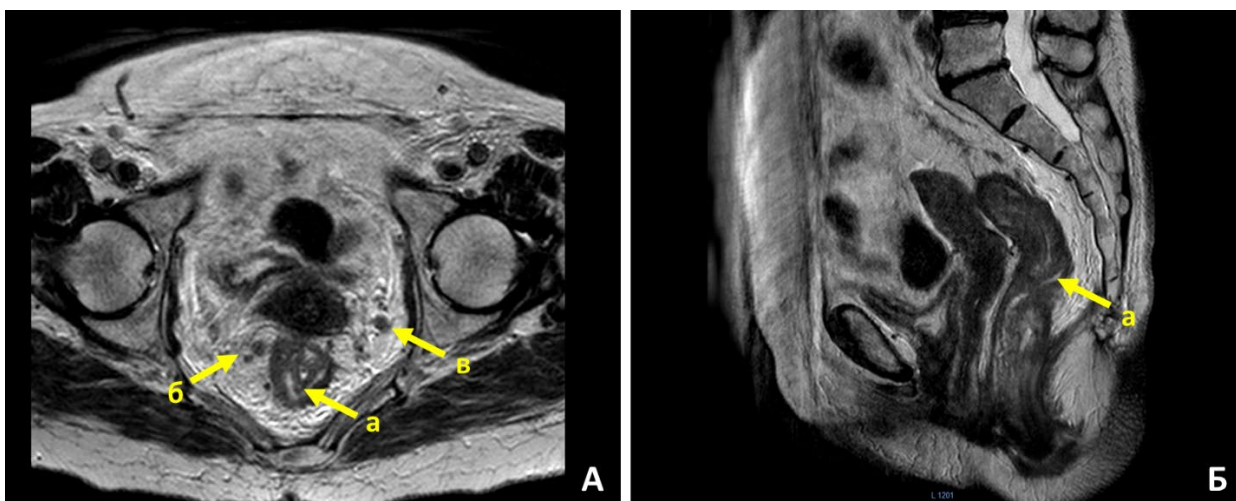


Рисунок 44 – МРТ малого таза без усиления в аксиальной (А) и сагиттальной (Б) проекциях: а – первичная опухоль; б – лимфоузлы мезоректума с признаками метастатического поражения; в – метастатический узел по ходу внутренних подвздошных сосудов слева

КТ органов грудной клетки и брюшной полости с усилением от 10.02.2021: в S5 сегменте печени выявлено очаговое образование с неровными контурами, накапливающее контрастное вещество, подозрительное в отношении метастаза рака прямой кишки (рисунок 45 А). С целью уточняющей диагностики было выполнено МРТ брюшной полости с усилением 12.02.2021: образование в S5 печени представлено гемангиомой (рисунок 45 Б).

Пациентка была обсуждена на онкологическом консилиуме ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 17.02.2021: учитывая наличие гистологически подтвержденной аденокарциномы среднеампулярного отдела прямой кишки глубиной инвазии Т4а с пораженными регионарными лимфоузлами (в количестве не менее 5) по данным МРТ малого таза и без признаков отдаленного метастазирования показана нео-адьювантная ХЛТ СОД 50 Гр с капецитабином и тремя консолидирующими курсами химиотерапии по схеме XELOX.



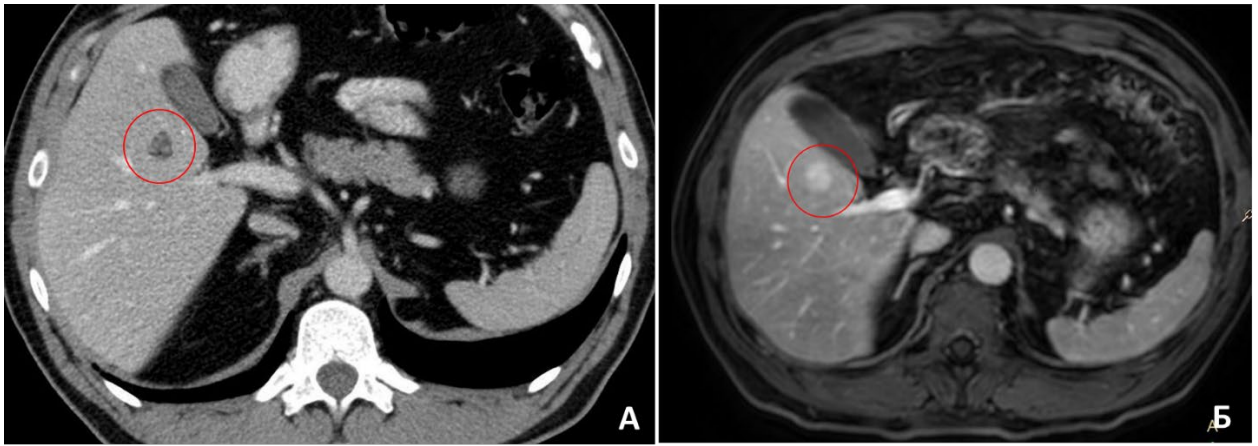


Рисунок 45 – Компьютерная томография брюшной полости с усилением (А) и магнитно-резонансная томография брюшной полости с контрастированием (Б)

Пациентка прошла нео-адьювантную ХЛТ в ФГБУ «НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с февраля по март 2021 года. Тяжелых лучевых реакций отмечено не было. Далее пациентка прошла 3 курса консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX с марта по май 2021 года. Переносимость удовлетворительная, токсических реакций 3-4 степени отмечено не было.

При контрольном осмотре 29.05.2021 по данным пальцевого исследования остаточная опухоль достоверно не определялась.

При контрольной сигмоскопии от 29.05.2021: остаточная опухоль определяется в виде рубца с конвергенцией складок и язвенным дефектом с подрывными краями в центре. Была взята биопсия из центра язвенного дефекта (рисунок 46).

Результаты биопсии от 02.06.2021: в биоптате тканевой детрит с элементами слизистой толстой кишки с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, признаков злокачественного роста не обнаружено.

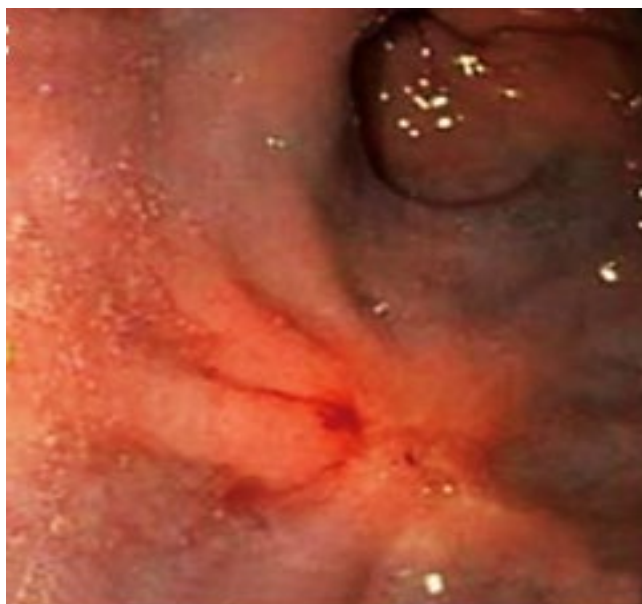


Рисунок 46 – Эндофото контрольной сигмоскопии больного раком прямой кишки после окончания тотальной нео-адьювантной терапии

Контрольное МРТ малого таза от 30.05.2021: остаточная опухоль представлена единичными участками гипоинтенсивного сигнала на фоне выраженных фиброзных изменений. Дистальный край изменений определяется на расстоянии 51 мм от анального края и на расстоянии 18 мм выше верхнего края m. puborectalis. Проксимальный край изменений располагается выше уровня тазовой брюшины. Отмечается инфильтрация стенки кишки по задней полуокружности за счет фиброза с наличием тяжей в мезоректальной клетчатке до 6 мм глубиной и вовлечением тазовой брюшины на уровне перитонеальной складки. В мезоректуме определяется увеличенный лимфоузел с однородным сигналом до 5 мм в диаметре. Признаков инвазии экстрамуральных сосудов не отмечается. Мезоректальная фасция не вовлечена. Лимфатические узлы клетчатки таза: определявшийся ранее метастатический лимфоузел по ходу внутренних подвздошных сосудов слева в настоящий момент не определяется. Заключение: ymrT4aN1aMx, CRM- , mrTRG1 (рисунок 47).

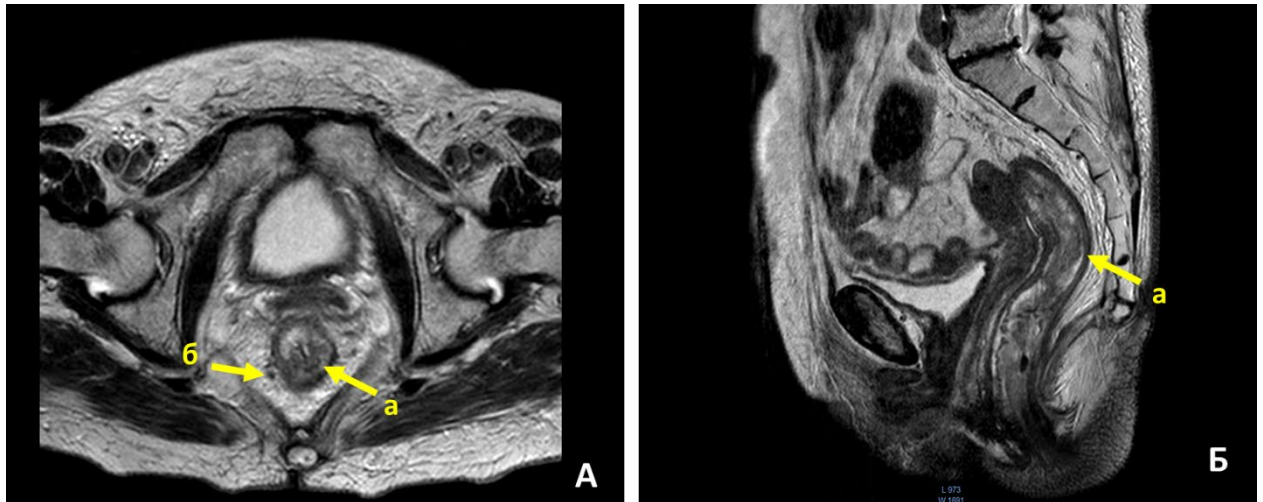


Рисунок 47 – МРТ малого таза без усиления больной раком прямой кишки после завершения ГНТ в аксиальной (А) и сагиттальной (Б) проекциях: а – первичная опухоль; б – лимфоузел мезоректума без достоверных признаков метастатического поражения

Пациентка была информирована о результатах обследования и об отсутствии убедительных данных за наличие остаточной опухоли прямой кишки. Также у пациентки отмечено два фактора полного ответа, а именно отсутствие вовлечения латерального края резекции и проведение тотальной нео-адьювантной терапии. Шанс получения полного ответа была максимальный и, в соответствии с номограммой, составлял 65%. Однако, пациентка была информирована о возможном риске рецидива заболевания при отказе от оперативного вмешательства и динамическом наблюдении, а также о возможности выполнить сфинктеросохраняющую операцию в настоящий момент. Принимая во внимание желание пациентки, а также отсутствие достоверных признаков полного регресса рака прямой кишки, онкологическим консилиумом принято решение вторым этапом выполнить хирургическое лечение.

В плановом порядке 13.06.2021 выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием ручного колоанального анастомоза, илеостомии по Торнболлу. Интраоперационных осложнений не отмечено. Продолжительность оперативного

вмешательства составила 180 минут, объем интраоперационной кровопотери составил 40 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана из стационара на 8 сутки в удовлетворительном состоянии.

Результаты гистологического исследования от 19.06.2021. Макроскопическое описание: резецированная прямая кишка с частью сигмовидной кишки общей длиной 41 см с параректальной клетчаткой (фасция сохранена), брыжейкой шириной 2,0 см с сосудистым пучком длиной 8 см. На расстоянии 5 см от дистального края резекции определяется циркулярное уплотнение слизистой оболочки протяженностью 1 см серо-розового цвета. Лимфоузлы достоверно не определяются (рисунок 48).

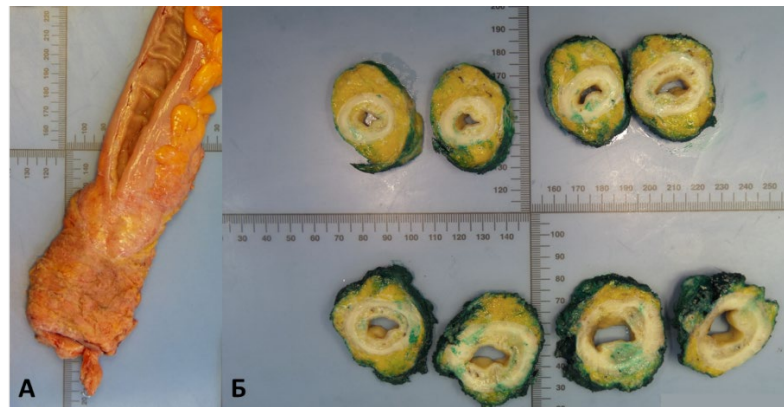


Рисунок 48 – Препарат прямой кишки (А) с качеством мезоректумэктомии Grade 3 и поперечные срезы прямой кишки (Б)

Микроскопическое описание: Стенка прямой кишки с нарушением архитектуры слоев за счет выраженного разрастания фиброзной ткани. Определяется язва слизистой оболочки кишки, дно язвы представлено грануляционной тканью с выраженной диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. В 9 обнаруженных лимфоузлах мезоректума и брыжейки без признаков злокачественного роста. В отдельно доставленном лимфоузле с внутренней подвздошной артерии слева также без признаков злокачественного роста. В проксимальном, дистальном, латеральном и сосудистых края резекции признаков опухолевого роста не выявлено. Заключение: опухоль прямой кишки с

полным патоморфологическим регрессом на фоне проведенного нео-адьювантного лечения TRG0 по Ryan уpT0N0(0/9)cM0, R0.

Учитывая данные гистологического исследования, адьювантная химиотерапия не показана. Через 3 месяца выполнена реконструктивно-пластическая операция в объеме внутрибрюшного закрытия илеостомы. На момент написания диссертационной работы срок наблюдения у данной больной составил 12 месяцев, данных за возврат заболевания нет.

### 3.7 Закрытие стомы

Во всех наблюдениях, где был сформирован колоректальный анастомоз, вмешательство было завершено превентивной кишечной стомой: у 23 из 45 (51%) пациентов в группе ТНТ и у 31 из 66 (47%) пациентов в группе ХЛТ. Медиана времени наблюдения составила 24 (14; 28) месяцев. Превентивная кишечная стома закрыта у 17 из 23 (74%) пациентов в группе ТНТ и у 16 из 31 (51%) в группе ХЛТ ( $p=0,03$ ). Нами были проанализированы факторы отказа от выполнения реконструктивной операции: закрытия илеостомы. В группе ХЛТ у 4 из 31 пациентов (13%) причиной отказа от закрытия стомы было прогрессирование основного заболевания. В группе ТНТ среди пациентов с превентивными стомами случаев прогрессирования не отмечено. Несостоятельность колоректального анастомоза А степени, выявленная в результате проктографии при контрольном обследовании, послужила противопоказанием к проведению реконструктивной операции у 1 из 23 (4%) пациентов в группе ТНТ и у 3 из 31 (10%) в группе ХЛТ. Оставшиеся 5 пациентов в группе ТНТ и 8 пациентов в группе ХЛТ на момент написания диссертации завершают адьювантную химиотерапию (таблица 15). Медиана времени до ликвидации превентивной кишечной стомы у пациентов в группе ТНТ составила 5,2 (4, 7) месяцев и была в два раза меньше, чем в группе ХЛТ, где она составила 10 (7,5; 19) месяцев ( $p=0,001$ ).

Таблица 15 – Причины отказа от закрытия превентивной стомы

Причины отказа от закрытия стомы	Группа ТНТ n=23	Группа ХЛТ n=31
Прогрессирование	-	4/31 (13%)
Несостоятельность анастомоза А степени	1/23 (5%)	3/31 (10%)
В процессе адъювантной химиотерапии	5/23 (22%)	8/31 (26%)

При анализе факторов, повлиявших на время до ликвидации кишечной стомы, статистически значимое положительное влияние оказало проведение тотальной нео-адъювантной терапии (ОШ=0,24; 95% ДИ 0,1-0,5;  $p<0,001$ ) и полный ответ опухоли (ОШ=0,4; 95% ДИ 0,2-1;  $p=0,04$ ). Негативное влияние оказало проведение адъювантной химиотерапии (ОШ=3; 95% ДИ 1,4-7;  $p=0,006$ ). При многофакторном анализе свое влияние подтвердило только проведение ТНТ (ОШ=0,3; 95% ДИ 0,1-0,6;  $p=0,003$ ) (таблица 16).

Таблица 16 – Анализ факторов, повлиявших на время до ликвидации превентивной кишечной стомы

Фактор	Анализ			
	Унивариантный		Мультивариантный	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Метод лечения (ТНТ/ХЛТ)	0,24 (0,1-0,5)	<b>&lt;0,001</b>	0,3 (0,1-0,6)	<b>0,003</b>
Полный ответ	0,4 (0,2-1)	<b>0,04</b>	0,9 (0,3-3,5)	0,9
TNM стадия заболевания				
I				
II	0,9 (0,3-3,3)	0,9		
III	0,6 (0,2-1,8)	0,4		
Прогрессирование заболевания	3,5 (0,8-15)	0,08		
Адъювантная химиотерапия	3 (1,4-7)	<b>0,006</b>	2,7 (0,9-8,3)	0,07

Таким образом, причина более ранних сроков выполнения реконструктивной операции в группе больных ТНТ заключается в меньшем количестве курсов адъювантной химиотерапии, а также отсутствием необходимости проведения

адьювантной химиотерапии у пациентов с полным патоморфологическим ответом на нео-адьювантное лечение.

### 3.8 Выводы по главе 3

Анализ результатов продемонстрировал, что применение ТНТ является безопасным и не приводит к статистически значимому увеличению частоты возникновения токсических реакций 3-4 степени, которая была отмечена в 2/60 (3%) наблюдений в группе ТНТ в сравнении с 0/71 (0%) в группе ХЛТ ( $p=0,9$ ). Полный регресс опухоли по данным МРТ по шкале mrTRG в группе ТНТ отмечен у 24 из 60 (40%) пациентов и у 16 из 71 (23%) в группе ХЛТ. В результате 18 из 60 (30%) пациентов из группы ТНТ и 8 из 71 (11%) из группы ХЛТ с полным клиническим регрессом опухоли предпочли операции динамическое наблюдение в рамках стратегии «watch & wait». У четырех пациентов в группе ТНТ и у трех пациентов из группы ХЛТ в процессе наблюдения был заподозрен продолженный рост, в связи с чем этим больным была выполнена операция. У 14 из 60 (23%) пациентов в группе ТНТ и у 5 из 71 (7%) в группе ХЛТ при медиане наблюдения 24 (14; 28) месяцев сохраняется полный клинический ответ. Всего 45/60 (75%) пациентов из группы ТНТ и 66/71 (93%) из группы ХЛТ были оперированы. Применение тотальной нео-адьювантной терапии не привело к статистически значимому увеличению частоты интра- и послеоперационных осложнений. Полный патоморфологический регресс опухоли отмечен у 9 из 45 (20%) пациентов в группе ТНТ в сравнении с группой ХЛТ, где полный регресс отмечен у 5 из 66 (8%) ( $p=0,05$ ). Таким образом, общая частота полных ответов в группе ТНТ отмечена у 23 из 60 (38%) пациентов и у 10 из 71 (14%) в группе ХЛТ. Независимыми факторами, увеличивающими вероятность полного ответа являются применение тотальной нео-адьювантной терапии (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,85-13,5;  $p<0,002$ ) и отсутствие вовлечения потенциального латерального края резекции (ОШ=3,4; 95% ДИ 1-12;  $p=0,04$ ). Вероятность получения полного ответа при наличии этих двух факторов составляет 65%. У оперированных пациентов с

первичным анастомозом превентивная стома закрыта у 17 из 23 (74%) пациентов в группе ТНТ и у 17 из 31 (55%) в группе ХЛТ ( $p=0,03$ ), а время до закрытия стомы в группе ТНТ оказалось в два раза меньше и составило 5,2 (4,7) месяцев.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, лечение больных раком прямой кишки ниже- и среднеампулярного отдела III стадии заключается в комбинации нео-адьювантной ХЛТ и хирургического лечения. Стандартные протоколы рекомендуют назначать системную химиотерапию в адьювантном режиме [7, 15]. Данные рекомендации во многом основаны на результатах клинических исследований послеоперационной химиотерапии при раке ободочной кишки [12, 48]. Роль системной химиотерапии в лечении рака прямой кишки до конца не установлена, а ее эффективность в адьювантном режиме снижена за счет низкого комплаенса и высокой частотой возникновения тяжелых токсических реакций [18, 31, 66]. Системная химиотерапия в режиме тотальной нео-адьювантной терапии может потенциально улучшить результаты лечения за счет увеличения частоты полных ответов и уменьшить риск прогрессирования за счет элиминации микрометастазов. Следует подчеркнуть, что эффективность лечения напрямую зависит от выбранного режима тотальной неоадьювантной терапии, а частота полных патоморфологических ответов варьирует в широких пределах от 12% – до 28% [13, 27, 32, 37, 47, 51, 56]. При этом переносимость и комплаентность лечения, в конечном итоге, определяют его практическую целесообразность. Перед проведением клинического исследования был выполнен сетевой мета-анализ рандомизированных исследований, сравнивающих стандартную химиолучевую терапию с различными режимами тотальной нео-адьювантной терапии.

Все режимы тотальной нео-адьювантной химиотерапии продемонстрировали статистически значимо большую частоту полных патоморфологических ответов при сравнении со стандартной химиолучевой терапией, где частота pCR составила 12%. Так частота полных патоморфологических ответов составила 22% (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,26 – 5,08) у пациентов, которым проводили пролонгированный курс ХЛТ СОД 50-54 Гр с капецитабином и консолидирующую химиотерапию. Частота полных патоморфологических ответов у пациентов, которым проводили короткий курс

лучевой терапии и консолидирующую химиотерапию составила 21% (ОШ=1,9; 95% ДИ 1,25 – 2,74) и 20% (ОШ=1,76; 95% ДИ 1,06 – 2,8) у больных с индукционной химиотерапией. При анализе частоты R0-резекций не было выявлено статистически значимых различий при сравнении ТНТ со стандартной ХЛТ.

Стоит отметить, что вопреки доказанной ценности полного патоморфологического ответа в качестве прогностического признака, наиболее объективным остается анализ отдаленных результатов лечения. К сожалению, отдаленные результаты представлены всего в 4 рандомизированных исследованиях, в которых сравнение проводили между стандартной ХЛТ и ТНТ с индукционной химиотерапией, а также с ТНТ с коротким курсом лучевой терапии и консолидирующей химиотерапией. В опубликованных исследованиях представлены данные об общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоте местных и отдаленных метастазов, частоте неудач лечения, вызванной заболеванием. Невозможность привести показатели к общему знаменателю существенно ограничила анализ, поэтому статистически значимых различий получено не было. Вместе с этим, отмечена тенденция к улучшению показателей выживаемости у больных в группах ТНТ.

Таким образом, в результате выполненного мета-анализа был сделан вывод о преимуществе в большей частоте полных патоморфологических ответов у пациентов, которым проводили пролонгированный курс нео-адьювантной ХЛТ СОД 50-54 Гр с капецтибаном и консолидирующую химиотерапию, что послужило поводом для проведения собственного рандомизированного исследования.

Рандомизированное исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. В период с октября 2020 – по октябрь 2023гг в анализ включен 131 больной раком нижеампулярного и среднеампулярного отдела прямой кишки. Из них 60 пациентам проведена тотальная неоадьювантная терапия с пролонгированным курсом ХЛТ СОД 50-54 Гр с капецитабином и 3 курса консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX,

оставшимся 71 пациентом проводили стандартную нео-адьювантную ХЛТ с капецитабином.

Основные клиничко-морфологические характеристики, такие как: возраст, пол, ИМТ, шкала анестезиологического риска ASA, операции на органах брюшной полости в анамнезе, протяженность опухоли, ее высота от края ануса, уровень онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), степень дифференцировки опухоли, а также ее инвазия, степень поражения регионарных лимфоузлов, TNM-стадия, вовлечение потенциального латерального края резекции в группах статистически значимо не различались.

В представленном рандомизированном исследовании химиотерапия назначалась консолидирующим курсом в выжидательный период после окончания лучевой терапии, при этом полный курс лечения в группе ТНТ завершили 51 из 60 (85%) пациентов, что оказалось статистически значимо меньше в сравнении с контрольной группой, где полный курс неоадьювантной терапии завершили 70 из 71 (99%) пациентов ( $p=0,006$ ). Тяжелых лучевых реакций в группе больных ТНТ отмечено не было. У одного пациента из группы стандартной ХЛТ лечение было прервано в связи с развитием лучевого энтероколита, соответствовавшего 4 степени по шкале RTOG. Общая частота осложнений лучевой терапии в группах статистически значимо не различалась и составила 35/60 (58%) в группе ТНТ против 50/71 (70%) в группе ХЛТ ( $p=0,2$ ). Подавляющее большинство 51/60 (85%) пациентов в группе ТНТ завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии, 7 пациентов (12%) завершили 2 курса химиотерапии и 2 пациента (3%) завершили только один курс. Только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсических реакций. В остальных случаях причиной было несоблюдение протокола исследования. Эскалация предоперационного лечения ожидаемо привела к повышению общей частоты токсических реакций, которая составила 26/60 (43%) в группе ТНТ против 12/71 (17%) в группе ХЛТ, различия при этом оказались статистически значимы ( $p=0,003$ ). В тоже время, добавление химиотерапии не привело к критическому повышению частоты тяжелых токсических реакций, а различия были обусловлены токсическими реакциями 1-2

степени. Тяжелые токсические реакции 3-4 степени отмечены только в группе ТНТ у двух пациентов (3%) и были обусловлены гематологической токсичностью.

Основным объективным методом оценки эффективности проводимой нео-адьювантной терапии было МРТ, которое выполнялось у всех пациентов после окончания лечения. В особенности было отмечено преимущество ТНТ у пациентов с Т3 стадией, снижение которой отмечено у 12/27 (44%) больных против 7/35 (20%) в группе ХЛТ ( $p=0,04$ ). При анализе полного клинического ответа по шкале mrTRG 1 степень была отмечена у 24/60 (40%) пациентов в группе ТНТ и у 16/71 (23%) в группе ХЛТ ( $p=0,04$ ). Во всех случаях диагностический комплекс дополняли данным эндоскопии. В результате, 18 из 60 (30%) пациентов из группы ТНТ и 8 из 71 (11%) из группы ХЛТ предпочли отказаться от операции в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch & wait» в связи с полным клиническим ответом, который оказался статистически значимо больше в группе ТНТ ( $p=0,003$ ). Немаловажным фактором, подчеркивающим необходимость системного лечения пациентов во время периода «ожидания» после окончания лучевой терапии, является меньшая частота прогрессирования у больных во время проведения ТНТ. Так в группе ТНТ прогрессирование отмечено у одного пациентов против 4 случаев в группе ХЛТ. Таким образом прогрессирование в группе ТНТ отмечено в 1/60 (2%) наблюдений, в сравнении с 4/71 (6%) в группе ХЛТ, однако, различия не достигли статистически значимых различий ( $p=0,4$ ).

Непосредственно после окончания нео-адьювантного лечения операция выполнена у 41 пациента в группе ТНТ и у 63 пациентов из группы ХЛТ. В процессе динамического наблюдения в рамках стратегии «watch & wait» оперативное вмешательство было выполнено еще у 4 пациентов из группы ТНТ и у 3 пациентов из группы ХЛТ, таким образом, в группе ТНТ оперативное вмешательство выполнено у 45 из 60 пациентов (75%) и у 66 из 71 (93%) в группе ХЛТ. Интраоперационные данные между группами статистически значимо не различались. Равным образом, не было выявлено различий и в частоте послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo, которая составила 33% в группе ТНТ против 27% в группе ХЛТ ( $p=0,6$ ), при этом самым частым

осложнением был парез ЖКТ с частотой возникновения 11% в группе ТНТ и 14% в группе ХЛТ ( $p=0,8$ ). Несостоятельность анастомоза отмечена у одного пациента (3%) в группе ХЛТ и у двух (9%) пациентов в группе ТНТ, при этом она соответствовала В степени. Летальность составила 2% (1/60) в группе ТНТ и обусловлена развитием тромбоэмболии легочной артерии.

Результаты патоморфологического исследования выявили преимущества тотальной нео-адьювантной терапии в большей частоте полных патоморфологических ответов, которая составила 9/45 (20%) в сравнении с 5/66 (8%) в группе ХЛТ ( $p=0,05$ ). По частоте R0-резекций статистически значимых различий получено не было. Стоит отметить, что статистически значимые различия были получены у пациентов с Т3 инвазией, где частота полного регресса составила 6/22 (27%) в группе ТНТ и 3/37 (8%) в группе ХЛТ ( $p=0,04$ ).

Общая частота полных ответов (клинических и патоморфологических) отмечена у 23 из 60 (38%) больных в группе ТНТ и у 10 из 71 (14%) в группе ХЛТ, различия была статистически значимы ( $p=0,001$ ). При унивариантном анализе было отмечено, что увеличивает вероятность получения полного ответа такие факторы, как применение ТНТ (ОШ=5,18; 95% ДИ 2,25-12,7;  $p=0,001$ ), отсутствие вовлечения циркулярной границы резекции (ОШ=7,4; 95% ДИ 3-21;  $p<0,001$ ), отсутствие глубокой инвазии опухоли (сТ2-Т3b) (ОШ=6; 95% ДИ 2,4-17;  $p=0,001$ ), отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (ОШ=5,7; 95% ДИ 2,4-13;  $p=0,001$ ), а также I стадия TNM (ОШ=8; 95% ДИ 2,8-25;  $p=0,001$ ). Такие факторы, как уровень онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), протяженность опухоли и степень дифференцировки не оказали статистически значимого влияния на частоту полных ответов. При мультивариантном анализе было выявлено два независимых фактора полного ответа, а именно применение ТНТ и CRM-статус. Так применение ТНТ в качестве метода лечения увеличивает шанс получения полного ответа (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,85-13,5;  $p<0,002$ ), равным образом, отсутствие вовлечения потенциального латерального края резекции также увеличивает шанс его получения (ОШ=3,4; 95% ДИ 1-12;  $p=0,04$ ).

При построении модели логистической регрессии была рассчитана вероятность полного ответа для четырех комбинаций этих двух факторов. Так при использовании тотальной нео-адьювантной терапии шанс получения полного ответа составляет 65% и уменьшается до 19% при вовлечении потенциального латерального края резекции. Шанс получения полного ответа при использовании стандартной нео-адьювантной ХЛТ составляет 25% и уменьшается до 5% при вовлечении латерального края резекции.

В заключение следует добавить, что дополнительным преимуществом применения ТНТ являются более ранние сроки хирургической реабилитации больных. В группе ТНТ время до ликвидации превентивной кишечной стомы Ме (Q1, Q3) составило 5,2 (4, 7) месяцев против 10 (7,5; 19) месяцев в группе ХЛТ ( $p=0,001$ ). При мультивариантном анализе единственным независимым фактором, ассоциированным с меньшим временем до ликвидации кишечной стомы оказалось проведение тотальной нео-адьювантной терапии (ОШ=0,3; 95% ДИ 0,1-0,6;  $p=0,003$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Мета-анализ и систематический обзор литературы показал, что наиболее эффективным, в отношении частоты полных ответов опухоли, является режим тотальной неоадьювантной терапии в виде пролонгированного курса ХЛТ и консолидирующей химиотерапии: 22% против 12% (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,26 – 5,08) в группе ХЛТ.

2. Частота осложнений химиотерапии 3-4 степени по шкале NCI-CTC в группе ТНТ составила 3% и была сопоставима с 0% в группе ХЛТ ( $p=0,9$ ). Частота осложнений лучевой терапии 3-4 степени по шкале RTOG составила 0% в группе ТНТ в сравнении с 1% в группе ХЛТ ( $p=0,9$ ).

3. Преимущества ТНТ реализовались как в большей частоте полного клинического, так и патоморфологического ответа: 23% против 7% ( $p=0,008$ ) и 20% против 8% ( $p=0,05$ ) по сравнению со стандартной ХЛТ. Общая частота полных ответов (клинических и патоморфологических) в группе ТНТ составила 38% против 14% в группе ХЛТ ( $p=0,001$ ). Независимыми факторами, влияющими на частоту полного ответа, являются тотальная нео-адьювантная терапия ( $p=0,001$ ) и негативный латеральный край резекции ( $p=0,014$ ).

4. Применение ТНТ не увеличивает частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений, которая составила 33% против 27% ( $p=0,6$ ).

5. Тотальная нео-адьювантная терапия не ухудшает онкологические результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки. Частота R0-резекций в группе ТНТ составила 91% в сравнении с 89% в группе ХЛТ ( $p=0,9$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Тотальная нео-адьювантная терапия повышает шанс получения полного клинического и патоморфологического ответа и может рассматриваться в качестве основного метода лечения в том случае, когда необходима максимальная реализация эффекта от нео-адьювантной терапии, особенно в случае локализации опухоли в нижеампулярном отделе вблизи запирающего аппарата прямой кишки. Несмотря на большую частоту развития токсических реакций 1-2 степени, они не являются серьезным препятствием для проведения лечения, а меньшее число адьювантных курсов химиотерапии повышает комплаентность всего лечения.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки

БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки CRM – circumferential resection margins (циркулярный край резекции)

ОВ – общая выживаемость

ОМ – отдаленное метастазирование

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПРПК – передняя резекция прямой кишки

РД – разовая доза

РЭА – раково-эмбриональный антиген

СА 19-9 – карбогидратный антиген

СОД – суммарная очаговая доза

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ТНТ – тотальная нео-адьювантная терапия

ХЛТ – нео-адьювантная химиолучевая терапия

pCR – pathologic complete response (полный патоморфологический ответ)

SUCRA- Surface under the cumulative ranking curve (Площадь под кумулятивной кривой распределения)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Афанасьев, С.Г. Органосохраняющее лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки / С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев, А.А. Августинovich [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 850-854.
2. Бердов, Б.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – Т. 2, № 2 – С. 60-65.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В., Старинский Г.В. Петрова [и др.]. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2019. – 250 с.
4. Карачун, А.М. Полный патоморфологический ответ на неoadьювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки / А.М. Карачун, Г.И. Синенченко, Д.В. Самсонов [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 3. – С. 25-29.
5. Майстренко, Н.А. Неoadьювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / Н.А. Майстренко, В.Н. Галкин, Д.В. Ерыгин [и др.] // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 4 – С. 31-38.
6. Орехов, И.А. Комбинированное лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки с использованием пролонгированной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии / И.А. Орехов, А.А. Невольских, Д.В. Ерыгин [и др.] // Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития. Сборник материалов секции молодых ученых. – Томск, 2019. – С. 171-173.
7. Рак прямой кишки. Клинические рекомендации / Российское общество клинической онкологии, Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по колоректальному раку, общероссийская общественная организация «Ассоциация Колопроктологов России». – Москва, 2022. – 78 с.

8. Расулов, А.О. Органосохраняющее лечения рака прямой кишки / А.О. Расулов, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 13-17.
9. Федянин, М.Ю. Адъювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин // Онкологическая колопроктология. – 2014. – № 2. – С. 5-12.
10. Aboelnaga, E.M. Induction FOLFOX followed by preoperative hyperfractionated radiotherapy plus bolus 5-fluorouracil in locally advanced rectal carcinoma: single arm phase I-II study / E.M. Aboelnaga, M.A. Daoud, E.I. Eladl [et al.] // Medical oncology. – 2015 – Vol. 32, № 4. – P. 108.
11. Amin, M.B. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging / M.B. Amin, F.L. Greene, S.B. Edge [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2017 – Vol. 67, № 2. – P. 93-99.
12. André, T. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial / T. André, C. Boni, M. Navarro [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2009 – Vol. 27, № 19. – P. 3109-3116.
13. Bahadoer, R.R. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial / R.R. Bahadoer, E.A. Dijkstra, B. van Etten [et al.] // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 29-42.
14. Benson, A.B. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020 / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 806-815.
15. Benson, A.B. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. – 2022. – Vol. 20, № 10. – P. 1139-1167.

16. Berruti, A. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies / A. Berruti, V. Amoroso, F. Gallo [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, № 34. – P. 3883-3891.
17. Bosset, J.F. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer / J.F. Bosset, L. Collette, G. Calais [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol 355, № 1.1 – P. 1114-1123.
18. Bosset, J.F. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Long-term results of the EORTC 22921 randomised study / J.F. Bosset, G. Calais, L. Mineur [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 184-190.
19. Brændengen, M. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer / M. Braendengen, K.M. Tveit, A. Berglund [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 22. – P. 3687-3694.
20. Breugom, A.J. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial / A.J. Breugom, W. van Gijn, E.W. Muller [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 696-701.
21. Brown, G. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: Results of the mercury study / G. Brown, Mercury Study Group // *Radiology*. – 2007. – Vol. 243, № 1. – P. 132-139.
22. Brown, S. A microsoft-excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses-an overview and application of NetMetaXL / S. Brown, B. Hutton, T. Clifford [et al.] // *Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 1-11.
23. Bujko, K. Long-course oxaliplatin based preoperative chemoradiation vs. 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomised phase III study / K. Bujko, Polish Colorectal Study Group // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 5. – P. 1-27.

24. 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, № 1. – P. 43-52.

25. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7] // Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). – 2017. – P. 155.

26. Cedermark, B. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer / B. Cedermark, M. Dahlberg, B. Glimelius [et al.] // The New England journal of medicine. – 1997. – Vol. 336, № 14. – P. 980-987.

27. Chakrabarti, D. Short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy versus conventionally fractionated long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Randomized clinical trial / D. Chakrabarti, S. Rajan, N. Akhtar [et al.] // British Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 108, № 5. – P. 511-520.

28. Chiorean, E.G. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53 / E.G. Chiorean, S. Sanghani, M.A. Schiel [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2012. – Vol. 70, № 1. – P. 25-32.

29. Chua, Y.J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial / Y.J. Chua, Y. Barbachano, D. Cunningham [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 241-248.

30. Ciseł, B. Long-course preoperative chemoradiation versus  $5 \times 5$  Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study / B. Ciseł, Polish Colorectal Study Group // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 1298-1303.

31. Collette, L. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and

Treatment of Cancer Rad / L. Collette, J.F. Bosset, M. den Dulk [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, № 28. – P. 4379-4386.

32. Conroy, T. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial / T. Conroy, Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 702-715.

33. Cox, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) / J.D. Cox, J.A. Stetz, T.F. Pajak // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1995. – Vol. 31, № 5. – P. 1341-1346.

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

35. Fernández-Martos, C. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, I / C. Fernández-Martos, C. Pericay, J. Aparicio [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 5. – P. 859-865.

36. Fokas, E. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ArO/AIO-12 / S. Fokas, German Rectal Cancer Study Group // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 37, № 34. – P. 3212-3222.

37. Garcia-Aguilar, J. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial / J. Garcia-Aguilar, O.S. Chow, D.D. Smith [et al.] // The Lancet Oncology. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 957-966.

38. 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: official journal of the European Society for Medical Oncology. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 22-40.

39. Gollins, S. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer / S. Gollins, D. Sebag-Montefiore // *Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 146-151.

40. Habr-Gama, A. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results / A. Habr-Gama, R.O. Perez, W. Nadalin [et al.] // *Annals of surgery*. – 2004. – Vol. 240, № 4. – P. 711-718.

41. Hattori, N. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOX) as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (CORONA II) / N. Hattori, G. Nakayama, K. Uehara [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 118-125.

42. Heald, R.J. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 / R.J. Heald, B.J. Moran, R.D. Ryall [et al.] // *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. – 1998. – Vol. 133, № 8. – P. 894-899.

43. Higgins, J.P.T. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions / J.P.T. Higgins, J. Tomas, J. Chandler [et al.] // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. – 2019. – 694 p.

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

45. Kapiteijn, E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer / E. Kapiteijn, Dutch Colorectal Cancer Group // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 345, № 9. – P. 638-646.

46. Kim, J.C. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer / J.C. Kim, T.W. Kim, J.H. Kim [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 346-353.

47. Kim, S.Y. A Randomized Phase 2 Trial of Consolidation Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Therapy Versus Chemoradiation Therapy Alone for Locally Advanced Rectal Cancer: KCSG CO 14-03 / S.Y. Kim, J. Joo, T.W. Kim Kapiteijn // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2018. – Vol. 101, № 4. – P. 889-899.
48. Kuebler, J.P. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07 / J.P. Kuebler, H.S. Wieand, M.J. O'Connell [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, № 16. – P. 2198-2204.
49. Liang, H.Q. Efficacy and safety of consolidation chemotherapy during the resting period in patients with local advanced rectal cancer / H.Q. Liang, Z.Y. Dong, Z.J. Liu [et al.] // Oncology letters. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 1655-1663.
50. Maas, M. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data / M. Maas, P.J. Nelemans, V. Valentini [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 835-844.
51. Maréchal, R. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: A randomized multicentric phase II study / R. Maréchal, B. Vos, M. Polus [et al.] // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 1525-1530.
52. Markovina, S. Improved Metastasis- and Disease-Free Survival With Preoperative Sequential Short-Course Radiation Therapy and FOLFOX Chemotherapy for Rectal Cancer Compared With Neoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy: Results of a Matched Pair Analysis / S. Markovina, F. Youssef, A. Roy [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2017. – Vol. 99, № 2. – P. 417-426.
53. Martin, S.T. Systematic review and meta-Analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer / S.T. Martin, H.M. Heneghan, D.C. Winter // British Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 99, № 7. – P. 918-928.



54. Moher, D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*) / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff [et al.] // *Physical Therapy*. – 2009. – Vol. 89, № 9. – P. 873-880.
55. Moore, H.G. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection / H.G. Moore, A.E. Gittleman, B.D. Minsky [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*. – 2004. – Vol. 47, № 3. – P. 279-286.
56. Moore, J. Prospective Randomised Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy During The “Wait Period” Following Pre-Operative Chemoradiotherapy For Rectal Cancer; Results of the WAIT trial / J. Moore, T. Price, S. Carruthers [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 42-49.
57. Nikolakopoulou, A. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis / A. Nikolakopoulou, J.P.T. Higgins, T. Papakonstantinou [et al.] // *PLoS medicine*. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. e100308.
58. Oki, E. A randomized phase III trial comparing S-1 versus UFT as adjuvant chemotherapy for stage II/III rectal cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC) / E. Oki, A. Murata, K. Yoshida [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 7. – P. 1266-1272.
59. Peeters, K.C. The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma / K.C. Peeters, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 246, № 5. – P. 693-701.
60. Peeters, K.C. The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma / K.C. Peeters, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 246, № 5. – P. 693-701.
61. Perez, K. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study / K. Perez, H. Safran, W. Sikov [et al.] // *American journal of clinical oncology*. – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 283-287.

62. Rahbari, N.N. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer / N.N. Rahbari, J. Weitz, W. Hohenberger [et al.] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 147, № 3. – P. 339-351.

63. Rahma, O.E. Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial / O.E. Rahma, G. Yothers, T.S. Hong [et al.] // *JAMA oncology*. – 2021. – Vol. 7, № 8. – P. 1225-1230.

64. Rödel, C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / C. Rödel, P. Martus, T. Papadopoulos [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 34. – P. 8688-8696.

65. Ryan, J.E. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review / J.E. Ryan, S.K. Warrier, A.C. Lynch [et al.] // *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 849-861.

66. Sainato, A. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT) / A. Sainato, L. Cernusco, V. Nunzia [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – Vol. 113, № 2. – P. 223-229.

67. Sandra-Petrescu, F. Influence of complete administration of adjuvant chemotherapy cycles on overall and disease-free survival in locally advanced rectal cancer: Post hoc analysis of a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial / F. Sandra-Petrescu, F. Herrle, I. Burkholder [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 4-11.

68. Sauer, R. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, № 17. – P. 1731-1740.

69. Schou, J.V. Induction chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin followed by chemoradiotherapy before total mesorectal excision in patients with locally

advanced rectal cancer / J.V. Schou, F.O. Larsen, L. Rasch [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2012. – Vol. 23, № 10. – P. 2627-2633.

70. Shimada, Y. Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final / Y. Shimada, T. Hamaguchi, J. Mizusawa [et al.] // *European journal of cancer*. – 1990. – 2014. – Vol. 50, № 13. – P. 2231-2240.

71. Siegel, R.L. Colorectal cancer statistics, 2017 / R.L. Siegel, K.D. Miller, S.A. Fedewa [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2017. – Vol. 67, № 3. – P. 177-193.

72. Sobrero, A. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial / A. Sobrero, S. Lonardi, G. Rosati [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 15. – P. 1478-1485.

73. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.

74. Tang, J. Long-term outcome of oxaliplatin and capecitabine (XELOX) concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer / J. Tang, X. Wu, Y. Bai [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 9, № 8. – P. 1365-1370.

75. Theodoropoulos, G. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival / G. Theodoropoulos, W.E. Wise, A. Padmanabhan [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*. – 2002. – Vol. 45, № 7. – P. 895-903.

76. Tulchinsky, H. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with

locally advanced rectal cancer / H. Tulchinsky, E. Shmueli, A. Figer [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 15, № 10. – P. 2661-2667.

77. Turner, R.M. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews / R.M. Turner, J. Davey, M.J. Clarke [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. – 2012. – Vol. 41, № 3. – P. 818-827.

78. Valentini, V. Selection of appropriate end-points (pCR vs 2yDFS) for tailoring treatments with prediction models in locally advanced rectal cancer / V. Valentini, R.G. van Stiphout, G. Lammering [et al.] // *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2015. – Vol. 114, № 3. – P. 302-309.

79. Van Zoggel, D.M.G.I. Preliminary results of a cohort study of induction chemotherapy-based treatment for locally recurrent rectal cancer / D.M.G.I. van Zoggel, S.J. Bosman, M. Kusters [et al.] // *The British journal of surgery*. – 2018. – Vol. 105, № 4. – P. 447-452.

80. Watanabe, J. S-1 and oxaliplatin versus tegafur-uracil and leucovorin as post-operative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk stage III colon cancer: updated 5-year survival of the phase III ACTS-CC 02 trial / J. Watanabe, S. Sasaki, T. Kusumoto [et al.] // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. 100077.

81. Watanabe, T. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer / T. Watanabe, K. Muro, Y. Ajioka [et al.] // *International journal of clinical oncology*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 1-34.

82. Wheeler, D.C. Assessing local model adequacy in Bayesian hierarchical models using the partitioned deviance information criterion / D.C. Wheeler, D.M.A. Hickson, L.A. Waller // *Computational Statistics and Data Analysis*. – 2010. – Vol. 54, № 6. – P. 1657-1671.

83. Wolthuis, A M. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic

outcome / A.M. Wolthuis, F. Penninckx, K. Haustermans [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19, № 9. – P. 2833-2841.

84. Xiao, T.X. Survival analysis of early-onset locally advanced rectal cancer: a retrospective study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database / T.X. Xiao, W.Y. Hou, S.W. Mei [et al.] // *Chinese journal of gastrointestinal surgery*. – 2023. – Vol. 26, № 1. – P. 75-83.

85. Yoen, H. Prognostic value of tumor regression grade on MR in rectal cancer: A large-scale, single-center experience / H. Yoen, H.E. Park, S.H. Kim [et al.] // *Korean Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 1065-1076.

86. Yoshino, T. Final Analysis of 3 Versus 6 Months of Adjuvant Oxaliplatin and Fluoropyrimidine-Based Therapy in Patients With Stage III Colon Cancer: The Randomized Phase III ACHIEVE Trial / T. Yoshino, E. Oki, T. Misumi [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 29. – P. 3419-3429.

87. Zorcolo, L. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: A meta-analysis / L. Zorcolo, A.S. Rosman, A. Restivo [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19, № 9. – P. 2822-2832.

## Приложение А

Таблица А.1 – Шкала оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG (выборочные параметры)

Параметр	[0] степень	[1] степень	[2] степень	[3] степень	[4] степень
Кожа	Без изменений	Фолликулярная, слабая или неотчетливая эритема, потеря волос, сухая десквамация кожи, сниженное потоотделение	Яркое покраснение кожи, кожа легко травмируется, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек	Сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи, оставляющий ямку после надавливания	Изъязвление, кровотечение, некроз кожи
Слизистые	Без изменений	Отек слизистой, умеренная боль, не требующая обезболивания	Очаговый мукозит со слизисто-геморрагическим отделяемым, умеренная боль, требующая регулярного использования анальгетиков	Сливной фибринозный мукозит, вызывающий выраженные боли, которые могут потребовать назначения наркотических анальгетиков	Изъязвление, кровотечение, некроз слизистой
Нижние отделы ЖКТ, включая тАЗ	Без изменений	Учащение дефекации или другие изменения, не требующие медикаментозной терапии/дискомфорт в области прямой кишки, не требующий использования анальгетиков	Диарея, требующая назначения терапии парасимпатолитиками, выделение слизи, не требующее использования гигиенических прокладок/боли внизу живота, требующие обезболивания	Диарея, требующая парентерального питания, обильное отделение крови и слизи с калом, требующие использования гигиенических прокладок, вздутие живота	Кишечная непроходимость, развитие свища, перфорации, кровотечения, требующего переливания крови, некупирующаяся боль, необходимость оперативного вмешательства

Продолжение таблицы А.1

Параметр	[0] степень	[1] степень	[2] степень	[3] степень	[4] степень
Мочеполовые	Без изменений	Учащение мочеиспускания или никтурия с удвоением частоты мочеиспускания по сравнению с исходным состоянием, дизурия и императивные позывы, не требующие медикаментозного лечения	Учащение мочеиспускания или никтурия с частотой менее 1 раза в час. Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, спазмы мочевого пузыря, требующие использования локальных анестетиков (например, пиридиум)	Учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия каждый час или чаще, дизурия, боли внизу живота или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного использования наркотических анальгетиков, гематурия с выделением сгустков крови	Гематурия, требующая переливания крови, острая задержка мочи, не связанная с прохождением м сгустков, изъязвление, некроз.
Сердце	Без изменений	Бессимптомные, не объективные изменения на ЭКГ или изменения перикарда без данных за развитие застойной сердечной недостаточности	Появление симптомов с изменениями на ЭКГ и радиологическими признаками застойной сердечной недостаточности или изменений перикарда/лечение не требуется	Застойная сердечная недостаточность, болезни перикарда, отвечающие на медикаментозное лечение	Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, болезни перикарда, аритмии, не купирующиеся медикаментозно
ЦНС	Без изменений	Нормальный функциональный статус (пациент может работать) с минимальным и неврологическим	Неврологические изменения, требующие лечения в домашних условиях/может потребоваться помощь по	Неврологические изменения, требующие госпитализации и на начальном этапе лечения	Серьезные неврологические нарушения, включая паралич, кому, припадки более 3 в

Продолжение таблицы А.1

		ими изменениями, не требует медикаментоз ного лечения	уходу/лечение с использовани ем стероидных препаратов/мо жет требоваться лечение с использовани ем препаратов для лечения эпилепсии		неделю на фоне медикаментоз ного лечения, необходимос ть госпитализац ии
Гематологическая WBC (X 1000)	$\geq 4.0$	3.0 – < 4.0	2.0 – < 3.0	1.0 – < 2.0	< 1.0
Тромбоциты (X 1000)	$\geq 100$	75 – < 100	50 – < 75	25 – < 50	< 25 или спонтанные кровотечения
Нейтрофилы	$\geq 1.9$	1.5 – < 1.9	1.0 – < 1.5	0.5 – < 1.0	< 0.5 или сепсис
Гемоглобин (HGB %)	> 11	11 – 9.5	< 9.5 – 7.5	< 7.5 – 5.0	-----
Гематокрит (%)	$\geq 32$	28 – < 32	< 28	Необходимо переливание крови	-----



## Приложение Б

Таблица Б.1 – Шкала оценки токсичности химиотерапии NCI CTCAE v5.0

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
<b>ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ</b>				
Гемоглобин	НГН $\leq^{*}$ – 100 г/л	100 – 80 г/л	80 – 65 г/л	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Лейкоциты	НГН – 3,0 x 10 <sup>9</sup> /л	3,0 – 2,0 x 10 <sup>9</sup> /л	2,0 – 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	НГН – 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л	1,5 – 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л	1,0 – 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л
Тромбоциты	НГН – 75,0 x 10 <sup>9</sup> /л	75,0 – 50,0 x 10 <sup>9</sup> /л	50,0 – 25,0 x 10 <sup>9</sup> /л	< 25,0 x 10 <sup>9</sup> /л
<b>ЛАБОРАТОРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ</b>				
Щелочная фосфатаза	ВГН $\leq^{**}$ – 2,5 x ВГН	2,5 – 5,0 x ВГН	5,0 – 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН
Билирубин	ВГН – 1,5 x ВГН	1,5 – 3,0 x ВГН	3,0 – 10,0 x ВГН	> 10,0 x ВГН
АСТ	ВГН – 3,0 x ВГН	3,0 – 5,0 x ВГН	5,0 – 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН
АЛТ	ВГН – 3,0 x ВГН	3,0 – 5,0 x ВГН	5,0 – 20,0 x ВГН	> 20,0 x ВГН
Липаза	ВГН – 1,5 x ВГН	1,5 – 2,0 x ВГН	2,0 – 5,0 x ВГН	> 5,0 x ВГН
Гипергликемия	Уровень глюкозы натошак ВГН – 8,9 ммоль/л	Уровень глюкозы натошак 8,9 – 13,9 ммоль/л	13,9 – 27,8 ммоль/л, необходима госпитализация	> 27,8 ммоль/л, жизнеугрожающие осложнения
<*> НГН – нижняя граница нормы ; <***>ВГН – верхняя граница нормы				

Продолжение таблицы Б.1

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
<b>ОТЕКИ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ)</b>				
Отеки лица	Локализованные отеки лица	Умеренные отеки лица, ограничивающие повседневную активность	Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Отеки туловища	Отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре	Заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности	Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Отеки конечностей	5 – 10% разница в окружностях конечностей, отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре	10 – 30% разница в окружностях конечностей, заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности	> 30% разница в окружностях конечностей Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

Продолжение таблицы Б.1

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
<b>ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА</b>				
Тошнота	Потеря аппетита без изменения обычной диеты	Снижение приема пищи без значимого снижения массы тела, дегидратации или недостаточности питания	Недостаточное потребление калорий или пищи, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	-
Рвота	1 – 2 эпизода (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов	3 – 5 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов	6 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Диарея	Учащение стула менее 4 раз в день; легкое	Учащение стула до 4 – 6 раз в день;	Учащение стула 7 и более раз в день; недержание стула; необходимость госпитализации;	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Запор	Периодические или редкие проявления; редкое применение препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; изменение диеты	Персистирующие симптомы с регулярным использованием препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; ограничение повседневной активности	Запоры с необходимостью ручной эвакуации, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия

Продолжение таблицы Б.1

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Стоматит	симптомов нет или невыраженные; вмешательство не требуется	Умеренная боль, не влияющая на потребление пищи, необходимо изменение диеты	Выраженная боль, влияющая на потребление пищи через рот	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
<b>БОЛЬ</b>				
Артралгия (боли в суставах)	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Боль в костях	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Миалгия (мышечная боль)	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Головная боль	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающая повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
<b>КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ</b>				
Слабость	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

Продолжение таблицы Б.1

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Лихорадка	38,0 – 39,0 °С	39,0 – 40,0 °С	> 40,0 °С продолжительность ю менее 24 часов	> 40,0 °С продолжительностью более 24 часов
Увеличение массы тела	5 – 10% от исходной массы	10 – 20% от исходной массы	20% от исходной массы	-
Потеря массы тела	5 – 10% от исходной массы	10 – 20% от исходной массы,	20% от исходной	-
<b>КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ</b>				
Гипертензия	Прегипертензия (систолическое АД 120 – 139 мм рт. ст. или диастолическое АД 80 – 89 мм рт. ст.)	Артериальная гипертензия I степени (систолическое АД 140 – 159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90 – 99 мм рт. ст.); необходимо медикаментозное воздействие; рецидивирующее или постоянное (более 24 ч); симптоматический подъем диастолического давления свыше 20 мм рт. ст. или более 140/90 мм рт. ст., если ранее было в пределах нормы; требует монотерапии	Артериальная гипертензия II степени (систолическое АД более 160 мм рт. ст. или диастолическое АД более 100 мм рт. ст.); необходимо медикаментозное воздействие; необходимо более одного лекарственного препарата или более интенсивная терапия чем ранее	Жизнеугрожающие осложнения (злокачественная гипертензия, преходящие или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз), необходима неотложная терапия

Продолжение таблицы Б.1

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
<b>ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ/КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ</b>				
Алопеция	Потеря волос до 50% от нормального количества незаметное на расстоянии, возможно скрыть с помощью прически, шиньона или парика	Потеря волос более 50% от нормального количества, заметное для окружающих, необходим шиньон или парик, связанная с психосоциальным статусом	-	-
Сухость кожи	Менее 10% поверхности тела, не связано с эритемой или зудом	Покрывает 10 – 30% поверхности тела и связано с эритемой или зудом, ограничивает повседневную активность	Покрывает более 30% поверхности тела и связано с зудом, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Зуд	Слабый или локализованный зуд, необходима местная терапия	Интенсивный или разлитой преходящий зуд, следы расчесов (отек, сыпь, ссадины, лихенификация), необходима системная терапия, ограничивает повседневную активность	Интенсивный или разлитой постоянный ограничивает способность к самообслуживанию или сон, необходимы прием кортикостероидов или иммуносупрессивная терапия	-
Пятнисто-папулезная сыпь	Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие менее 10% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность)	Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие 10 – 30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность), ограничивающие повседневную активность	Покрывает более 30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

## Приложение В

Таблица В.1 – Классификация степени послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Умеренные отклонения без необходимости повторных оперативных вмешательств. Возможно применение противорвотных препараты, антипиретиков, анальгетиков, диуретиков, электролитных растворов и физиопроцедур
II	Необходимость назначения лекарственных препаратов кроме перечисленных для I степени осложнений, в том числе антибактериальных. Включены также переливание компонентов крови и полное парентеральное питание
III IIIa IIIb	Необходимость повторного оперативного вмешательства. Без общего наркоза. Под общим наркозом
IV IVa IVb	Угрожающие жизни пациента осложнения, требующие нахождения пациента в палате интенсивной терапии. Дисфункция одного органа Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

**Приложение Г**

Таблица Г.1 – Классификация несостоятельности колоректального анастомоза международной исследовательской группы по изучению рака прямой кишки

Степень	Описание
А (Рентгенеологическая)	отсутствие клинических симптомов и необходимости назначения дополнительного лечения, не приводит к изменениям в стандартной послеоперационной тактике ведения пациентов
В (Клинически симптомная)	присутствуют клинические симптомы, при этом требует активного терапевтического вмешательства или малоинвазивного лечения без повторной лапаротомии
С (Клинически выраженная)	присутствуют выраженные клинические симптомы и требует повторного оперативного вмешательства



