

# Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

## Pelvic Surgery and Oncology

*Факторы риска развития  
несостоятельности  
колоректального анастомоза  
и методы ее профилактики*

*Оценка факторов риска,  
влияющих на развитие  
ургентных осложнений  
колоректального рака*

*Неоадъювантная терапия  
при местно-распространенном  
раке прямой кишки*

# 2

ТОМ 12  
2022

Журнал «Тазовая хирургия и онкология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

# Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ  
для онкологов, хирургов,  
радиотерапевтов, специалистов  
по лучевой диагностике

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также хирургией органов малого таза, обобщение доступной информации в области хирургии и онкологии на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

В журнале обзревается наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления крупных конференций и съездов. Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

**2** ТОМ 12  
'22

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**Адрес редакции:**  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять по адресу: 115478,  
Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15  
С.С. Гордееву  
или на e-mail: [info@oncoproct.ru](mailto:info@oncoproct.ru)

**Редактор А.В. Лукина**  
**Координатор В.Е. Бугаёв**  
**Корректор Т.Н. Помилуйко**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка О.В. Гончарук**

**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,**  
**base@abvpress.ru**

**Руководитель проекта**  
**А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,**  
**alla@abvpress.ru**

*Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых  
коммуникаций ПИ №ФС 77-76541  
от 09 августа 2019 г.*

**При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Тазовая хирургия  
и онкология» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением  
редакции.**

ISSN 2686-9594 (Print)  
ISSN 2686-7435 (Online)

Тазовая хирургия и онкология.  
2022. Том 12. № 2. 1–60.  
Сдано в печать: 30.05.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 33354  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»  
127273, Москва, Сигнальный  
проезд, 19.  
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

<http://ok.abvpress.ru/>

## **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Стилиди Иван Сократович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России (Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федерального округа) (Москва, Россия)

## **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Гордеев Сергей Сергеевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

## **ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**

**Иванов Валерий Анатольевич**, к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

## **ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Егенов Омар Алиевич**, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Аглуллин Ильдар Рауфович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

**Алиев Вячеслав Афандиевич**, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Аюпов Рустем Талгатович**, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

**Башанкаев Бадма Николаевич**, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель руководителя Комитета Государственной думы по охране здоровья (Москва, Россия)

**Геворкян Юрий Артушевич**, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

**Генс Елена Петровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Герштейн Елена Сергеевна**, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Каганов Олег Игоревич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

**Калинин Алексей Евгеньевич**, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминального) ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Костенко Николай Владимирович**, д.м.н., проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия)

**Малихова Ольга Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мамедли Заман Заурович**, к.м.н., заведующий отделением хирургическим № 3 (проктологическим) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель РОСКР (Москва, Россия)

**Монсеенко Фёдор Владимирович**, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

**Правосудов Игорь Витальевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, вице-президент Международной ассоциации университетских колоректальных хирургов от стран Восточной Европы и России (Санкт-Петербург, Россия)

**Тамразов Расим Ильхамович**, д.м.н., директор ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень, Россия)  
**Узденов Мустафа Азретович**, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней Северо-Кавказской государственной академии, отличник здравоохранения РФ, заслуженный врач Карачаево-Черкесской Республики, член правления Российского общества урологов, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики (Черкесск, Карачаево-Черкесская Республика)  
**Федянин Михаил Юрьевич**, к.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)  
**Черных Марина Васильевна**, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной радиологии, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Балясникова Светлана Сергеевна**, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)  
**Гоцадзе Илья Давидович**, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)  
**Гулиев Фуад Адалетович**, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)  
**Кохнюк Виктор Тихонович**, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)  
**Митин Тимур**, д.м.н., профессор, доцент кафедры радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, член Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американского колледжа радиологии (ACR), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американской ассоциации исследований рака (AACR), Фонда поддержки научных исследований в онкологии, Общества паллиативной радиационной онкологии (Портленд, США)  
**Наврузов Саримбек Наврузович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)  
**Парваиз Амжад**, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Алиев Фуад Шамильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)  
**Барсуков Юрий Андреевич**, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)  
**Галлямов Эдуард Абдулхаевич**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)  
**Карачун Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)  
**Рыбаков Евгений Геннадиевич**, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)  
**Тюляндин Сергей Алексеевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)  
**Хатьков Игорь Евгеньевич**, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)  
**Шельгин Юрий Анатольевич**, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

The journal "Pelvic Surgery and Oncology" is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

# Pelvic Surgery and Oncology

THE JOURNAL  
is intended for oncologists,  
surgeons, radiotherapists,  
specialists in radiation diagnostics

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of cancer, as well as pelvic surgery, a synthesis of available information in the field of surgery and oncology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveyed the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses. Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

**2** VOL. 12  
'22

**Founder:**

PH "ABV-Press"

**Editorial Office:**

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19

e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Articles should be sent**

to S.S. Gordeev, Build. 15, 24  
Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478  
or e-mail: [info@oncoproct.ru](mailto:info@oncoproct.ru)

**Editor A.V. Lukina**

**Coordinating Editor V.E. Bugayov**

**Proofreader T.N. Pomiluyko**

**Designer E.V. Stepanova**

**Maker-up O.V. Goncharuk**

**Subscription & Distribution Service**

**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**

**base@abvpress.ru**

**Project Manager**

**A.G. Prilepskaya +7 (965) 319-10-53,**  
**alla@abvpress.ru**

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance*

*of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media*

*PI № FS 77-76541 dated*

*09 August 2019.*

**If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Pelvic Surgery and  
Oncology".**

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 2686-9594 (Print)

ISSN 2686-7435 (Online)

Pelvic Surgery and Oncology.

2022. Vol. 12. No. 2. 1–60.

Submitted: 30.05.2022.

© PH "ABV-Press", 2022

Pressa Rossii catalogue index: 33354

Printed at the Mediacolor LLC. 19,

Signalny Proezd, Moscow,  
127273.

3000 copies. Free distribution.

<http://ok.abvpress.ru/>

### **CHIEF EDITOR**

**Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Specialist-Oncologist of the Ministry of Health of Russia (North-West, South, Ural, Siberian, Far Eastern Federal Districts) (Moscow, Russia)**

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

**Gordeev Sergey S., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)**

### **COMMISSIONING EDITOR**

**Ivanov Valery A., MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

### **EXECUTIVE EDITOR**

**Egenov Omar A., Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

### **EDITORIAL BOARD**

**Agliullin Ildar R., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine at the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)**

**Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Surgical Department No. 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Artamonova Elena V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Ayupov Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)**

**Bashankaev Badma N., Deputy Director for Surgery at GMS Clinics and Hospitals; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Head of the State Duma Committee on Health Protection (Moscow, Russia)**

**Gevorkyan Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)**

**Gens Gelena P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Gershtein Elena S., PhD, Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kaganov Oleg I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Research, Samara Regional Clinical Oncological Dispensary (Samara, Russia)**

**Kalinin Aleksey E., MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 6 (abdominal) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kostenko Nikolay V., MD, PhD, Vice-Rector for Clinical Work and Regional Health Development, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education With a Course of Coloproctology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital (Astrakhan, Russia)**

**Malikhova Olga A., MD, PhD, Professor, Head of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Mamedli Zaman Z., MD, PhD, Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (Moscow, Russia)**

**Moiseenko Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Nevol'skikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)**

**Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Coloproctology at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)**

**Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Director of the Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City" (Tyumen, Russia)**

**Uzdenov Mustafa A., MD, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases of the North Caucasian State Academy, Excellence in Healthcare of the Russian Federation, Honored Doctor of the Karachay-Cherkess Republic, Member of the Board of the Russian Society of Urologists, Chief Freelance Specialist-Urologist of the Ministry of Health of Karachay-Cherkess Republic (Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic)**

**Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Head of the Chemotherapeutic Treatment Service at Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)**

**Chernykh Marina V., MD, PhD, Deputy Director for Medical Work, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Head of the Department of Radiotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

#### FOREIGN EDITORS

**Balyasnikova Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)**

**Gotsadze Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)**

**Guliev Fuad A., MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)**

**Kokhnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)**

**Mitin Timur, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Medicine Oregon Health and Science University, Member of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), American College of Radiology (ACR), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association for Cancer Research (AACR), Russian Foundation for Cancer Care Research, Society of Palliative Radiation Oncology (SPRO) (Portland, USA)**

**Navruzov Sarimbek N., MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)**

**Parvaiz Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)**

#### EDITORIAL COUNCIL

**Aliiev Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)**

**Barsukov Yuriy A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Gallyamov Eduard A., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Winner of the Government Prize of Russia, Head of the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Surgery, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)**

**Karachun Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Rybakov Evgeniy G., MD, PhD, Head of the Oncoproctology Department at A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)**

**Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)**

**Shelygin Yuriy A., MD, PhD, Professor, Scientific Director of A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)**

## Содержание

От редакции ..... 10

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*М.Н. Тилляшайхов, О.А. Рахимов, А.А. Адилходжаев, С.М. Джанклич*  
Заболеемость колоректальным раком в Узбекистане ..... 11

*М.С. Лебедько, С.С. Гордеев, Э.В. Алиева, М.Д. Сиволоб, З.З. Мамедли, С.Г. Гайдаров, В.Ю. Косырев*  
Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза  
и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование ..... 17

*С.Н. Шаева*  
Оценка факторов риска, влияющих на развитие urgentных осложнений колоректального рака ..... 28

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*М.Ю. Федянин, А.А. Трякин*  
Неoadьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки. .... 36

*М.Ю. Федянин, А.А. Трякин*  
Неoadьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки ..... 46

*Т.В. Гасанли, З.З. Мамедли, И.Ш. Татаев*  
Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки ..... 55

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ..... 60

## Contents

<b>Editorial</b> .....	<b>10</b>
<b>ORIGINAL REPORT</b>	
<i>M.N. Tillyashaykhov, O.A. Rakhimov, A.A. Adilkhodzhaev, S.M. Dzhanlich</i> <b>Incidence of colorectal cancer in Uzbekistan</b> .....	<b>11</b>
<i>M.S. Lebedko, S.S. Gordeev, E.V. Alieva, M.D. Sivolob, Z.Z. Mamedli, S.G. Gaydarov, V. Yu. Kosyrev</i> <b>Risk factors for colorectal anastomotic leakage and preventive measures: a retrospective cohort study</b> .....	<b>17</b>
<i>S.N. Shchaeva</i> <b>Risk factors for urgent complications of colorectal cancer</b> .....	<b>28</b>
<b>LITERATURE REVIEW</b>	
<i>M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin</i> <b>Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer</b> .....	<b>36</b>
<i>M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin</i> <b>Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer</b> .....	<b>46</b>
<i>T.V. Gasanli, Z.Z. Mamedli, I.Sh. Tataev</i> <b>Current therapeutic approaches to locally advanced rectal cancer</b> .....	<b>55</b>
<b>INFORMATION FOR AUTORS</b> .....	<b>60</b>

## ОТ РЕДАКЦИИ



### Уважаемые читатели!

Мы рады представить вашему вниманию свежий выпуск журнала «Тазовая хирургия и онкология» с результатами исследований отечественных и зарубежных коллег.

М.Н. Тилляшайхов и соавт. в своей работе предоставили актуальные статистические данные о распространенности и других важных эпидемиологических показателях колоректального рака в Узбекистане. В статье раскрыты динамические закономерности выявляемости заболевания на различных стадиях, изучены тенденции роста данной нозологии и отмечены как негативные, так и позитивные изменения, касающиеся указанной группы заболеваний, на основании данных Министерства здравоохранения Узбекистана.

В работе М.С. Лебедько и соавт. рассматривались факторы, влияющие на несостоятельность анастомоза после резекции прямой кишки. Работа, безусловно, будет интересна онкологам-колопроктологам, так как, к сожалению, несостоятельность анастомоза остается нерешенной проблемой, способной привести к тяжелым послеоперационным осложнениям. На основании проведенных однофакторного и многофакторного анализов в данном когортном ретроспективном исследовании установлены закономерности, влияющие не только на несостоятельность анастомоза, но и на возможность развития наиболее грозного осложнения рассматриваемой проблемы – разлитого перитонита. Верим, что статья будет иметь практическое значение, и полученные результаты исследования помогут хотя бы немного приблизиться к светлому хирургическому будущему без летальных осложнений.

Продолжая тему urgentных состояний, коллектив авторов во главе с С.Н. Щаевой проанализировал в оригинальной статье факторы, связанные с возможностью развития острых хирургических осложнений колоректального рака. На основании анализа более 200 пациентов были выявлены закономерности, достоверно влияющие на развитие таких экстренных ситуаций, как перфорация опухоли и острая кишечная непроходимость. Результаты многофакторного анализа, по нашим убеждениям, должны помочь онкологам уделять максимальное внимание пациентам старшего возраста с коморбидными состояниями и оказывать специализированную помощь в кратчайшие сроки именно данной группе больных по причине возможности развития у них жизнеугрожающих состояний.

Данный номер журнала будет не менее интересен и химиотерапевтам: как минимум два обзора литературы посвящены неoadьювантному лечению рака прямой и ободочной кишок. Наиболее актуальные исследования и тенденции позволят использовать индивидуализированный подход к лечению пациентов, а редакционная коллегия верит, что именно таким должно быть будущее онкологии.

*С уважением к читателям,  
редакционная коллегия*

# Заболееваемость колоректальным раком в Узбекистане

М.Н. Тилляшайхов, О.А. Рахимов, А.А. Адилходжаев, С.М. Джанклич

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии;  
Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383

**Контакты:** Окилжон Абдулхалилович Рахимов [okiljon\\_rahimov@mail.ru](mailto:okiljon_rahimov@mail.ru)

**Введение.** Статистическая информация является основой для разработки и мониторинга результатов противо-раковых мероприятий. По данным GLOBOCAN за 2019 г., колоректальный рак (КРР) является 3-м по смертности и 4-м по количеству диагностированных новых случаев в мире.

**Материалы и методы.** В работе использовались государственная отчетная форма №7 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», а также данные о среднегодовой численности населения от Государственного комитета статистики Республики Узбекистан.

**Результаты.** В структуре заболеваемости и смертности в Республике Узбекистан КРР занимает 5-е и 4-е место соответственно. Стоит отметить, что показатель заболеваемости у мужчин составляет 5,3, а у женщин – 4,3 на 100 тыс. населения. Среди всех онкологических больных, состоящих на диспансерном учете, 5,2 % больных были с диагнозом КРР. Доля больных с запущенной стадией за последние 5 лет снизилась с 21,3 до 16,5 %. В общей структуре онкологической смертности КРР занимает 4-е место с показателем 2,9 на 100 тыс. населения.

**Выводы.** Анализ статистической информации показал, что КРР является одной из ведущих патологий в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Узбекистане. Отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от КРР. С учетом запущенности стадии при первичном выявлении опухоли вопросы диагностики КРР на ранних стадиях остаются актуальными.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, колоректальный рак, заболеваемость, смертность, статистические показатели

**Для цитирования:** Тилляшайхов М.Н., Рахимов О.А., Адилходжаев А.А., Джанклич С.М. Заболеваемость колоректальным раком в Узбекистане. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):11–6. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-11-16.

## Incidence of colorectal cancer in Uzbekistan

M.N. Tillyashaykhov, O.A. Rakhimov, A.A. Adilkhodzhaev, S.M. Dzhanlich

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan

**Contacts:** Okilzhon Abdulkhalilovich Rakhimov [okiljon\\_rahimov@mail.ru](mailto:okiljon_rahimov@mail.ru)

**Background.** Epidemiological surveillance is crucial for the development and implementation of anticancer programs. According to GLOBOCAN 2019 data, colorectal cancer (CRC) is the third most deadly and fourth most commonly diagnosed cancer worldwide.

**Materials and methods.** We used the state reporting form No. 7 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan “Information on malignant diseases”, as well as data on the average annual population from the State Statistics Committee of the Republic of Uzbekistan.

**Results.** CRC is the fifth most common malignancy and fourth leading cause of mortality in the Republic of Uzbekistan. The CRC incidence among men and women is 5.3 and 4.3 per 100 000 population, respectively. A total of 5.2 % of all registered cancer cases were CRC cases. The proportion of patients with advanced disease decreased from 21.3 % to 16.5 % over the last 5 years. CRC is the fourth most common cause of cancer mortality with an incidence of 2.9 per 100 000 population.

**Conclusion.** Our findings suggest that CRC is one of the most common and deadly malignancies in Uzbekistan and its incidence and mortality are constantly growing. Given the high proportion of patients diagnosed at late stages, early diagnosis of CRC is highly relevant.

**Key words:** malignant tumors, colorectal cancer, incidence, mortality, epidemiological surveillance

**For citation:** Tillyashaykhov M.N., Rakhimov O.A., Adilkhodzhaev A.A., Dzhanklich S.M. Incidence of colorectal cancer in Uzbekistan. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):11–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-11-16.

## Введение

По мировым данным, в 2019 г. было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) и почти 10,0 млн случаев смерти от ЗН. При этом в общей структуре онкологической заболеваемости ЗН молочной железы являются наиболее часто диагностируемым заболеванием в мире, составляя примерно 11,7 % всех онкологических заболеваний, затем следуют ЗН легких (11,4 %) и колоректальный рак (КРР) (10,2 %). В то же время ЗН легких (18 %) остаются ведущей причиной смерти в мире, за ними следуют КРР (9,4 %) и ЗН печени (8,3 %). Общая онкологическая заболеваемость в 2 и даже в 3 раза выше в высокоразвитых странах по сравнению с развивающимися странами [1, 2].

В свою очередь, в Узбекистане ежегодно регистрируется почти 25 тыс. новых случаев ЗН и более 14 тыс. случаев смерти от ЗН. В структуре общей онкологической заболеваемости лидирующие позиции занимают рак молочной железы, желудка, шейки матки, легких и КРР. При этом ведущими причинами онкологической смертности в Узбекистане являются ЗН молочной железы, желудка, легких и КРР [3, 4]. Динамика онкологической заболеваемости, смертности и ряд других показателей онкологической статистики в значительной мере зависят от половозрастной структуры населения. Большинство злокачественных опухолей возникают в пожилом и преклонном возрасте. Постепенное старение населения приводит к увеличению числа онкологических заболеваний и, соответственно, к росту смертности от них [4].

Увеличение продолжительности жизни онкологических больных и улучшение качества их жизни – важнейшая задача онкологической службы. Статистическая информация является основой для разработки противораковых мероприятий и мониторинга их результатов [5, 6].

**Цель исследования** – проанализировать заболеваемость и основные статистические показатели КРР в Республике Узбекистан.

## Материалы и методы

Объектом исследования явились статистические данные обо всех случаях ЗН в Республике Узбекистан по отчетам, предоставляемым онкологическими учреждениями согласно принятой государственной форме учетно-отчетной документации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». Для расчета всех показателей использованы

данные Государственного комитета статистики Республики Узбекистан о среднегодовой численности населения.

## Результаты

В 2019 г. в Республике Узбекистан зарегистрировано 24 648 случаев впервые выявленных ЗН, в том числе 10 511 (42,6 %) у пациентов мужского пола и 14 137 (57,4 %) у пациентов женского пола. К концу 2019 г. число онкологических больных, состоящих на учете, составило 103 063, т. е. 0,3 % населения страны.

В 2019 г. было зарегистрировано 1588 новых случаев КРР в Республике Узбекистан, в том числе 883 (55,6 %) случая у мужчин и 705 (44,4 %) случаев у женщин. В общей структуре онкологической заболеваемости КРР занимает 5-е место с показателем заболеваемости 4,8 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Стоит отметить, что в структуре заболеваемости среди мужского населения КРР занимает 3-е место с показателем заболеваемости 5,3 на 100 тыс. мужского населения, уступая только ЗН легких и желудка, а среди женщин – 4-е место (4,3 на 100 тыс. женского населения) после ЗН молочной железы, шейки матки и яичника.

При изучении повозрастного показателя заболеваемости было выявлено, что до 70–74 лет отмечается постоянный рост заболеваемости КРР как у мужчин, так и у женщин. Однако после 75 лет отмечается резкое уменьшение этого показателя. Возможно, это указывает на то, что после 75 лет недостаточно изучается истинная причина заболеваемости ЗН пожилых людей (рис. 2).

Контингент больных КРР в 2019 г. составил 5,2 % от всего числа больных с ЗН, состоящих на учете в республике, т. е. 5312 пациентов с КРР состояли на диспансерном учете к концу 2019 г. (рис. 3).

40 613 (39,4 %) пациентов (в 2018 г. – 39,0 %) среди всех пациентов с ЗН, находившихся под наблюдением в онкологических учреждениях, состояли на учете 5 лет и более. При этом доля больных КРР, наблюдавшихся 5 лет и более с момента установления диагноза, от общего числа состоящих на учете с этим диагнозом в 2013 г. была 34,9 %, в 2015 г. – 32,8 %, в 2019 г. – 35,0 % (рис. 4).

Доля выявленных больных КРР на ранних стадиях неуклонно повышается, а число запущенных случаев этого заболевания (IV стадия) снижается. Если в 2015 г. больных с I–II стадией было 28,1 %, то к 2019 г. доля пациентов, у которых КРР был верифицирован на ранних стадиях, увеличилась до 43,5 %; диагностированный

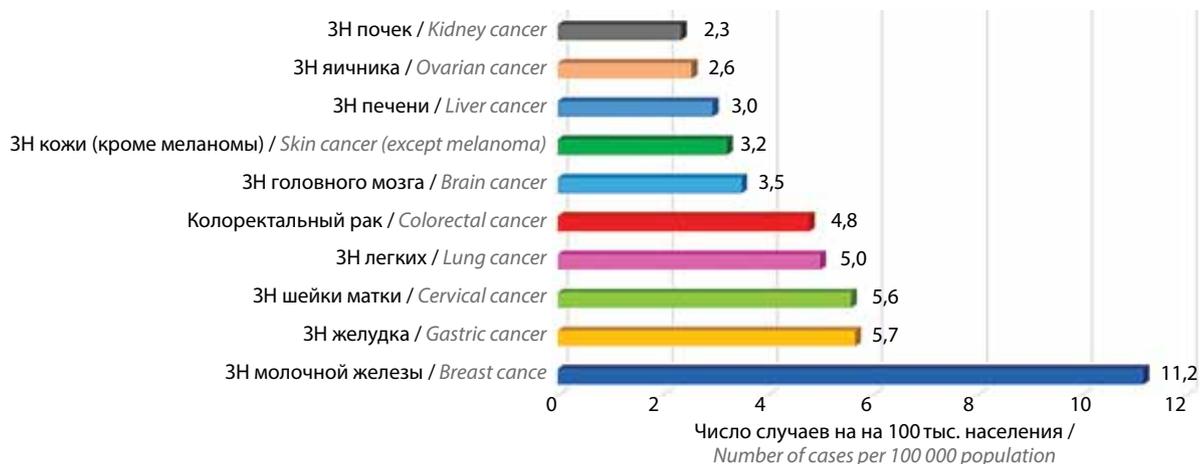


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан в 2019 г. ЗН – злокачественные новообразования  
 Fig. 1. Structure of cancer incidence in the Republic of Uzbekistan in 2019

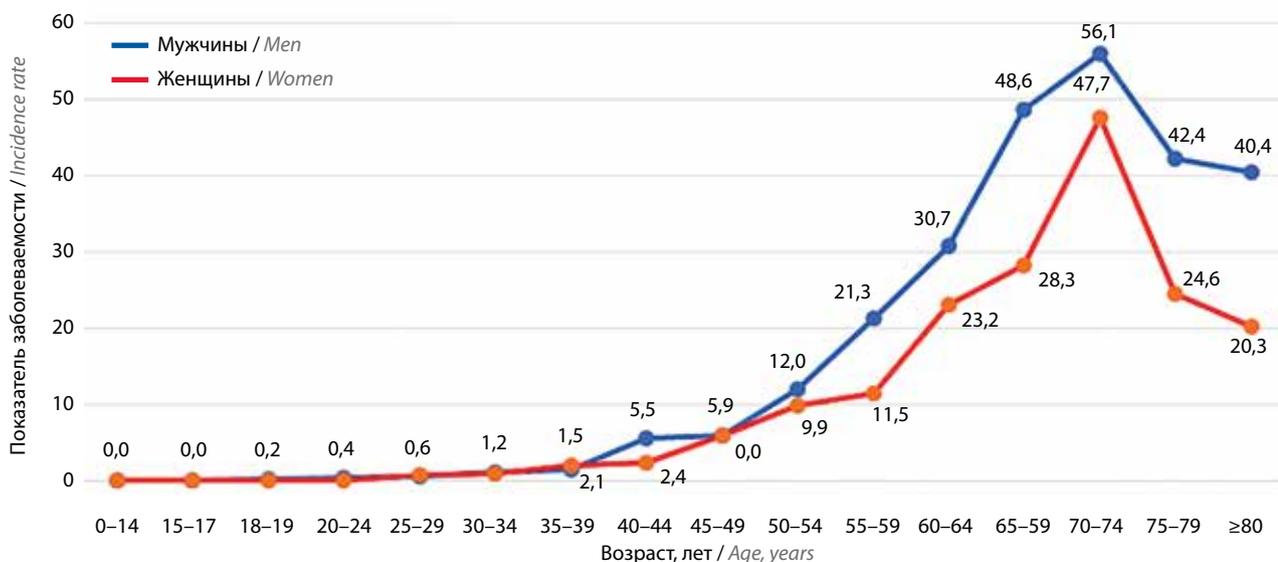
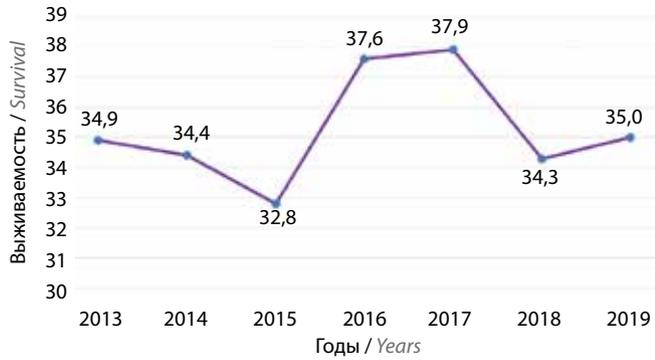


Рис. 2. Повозрастной показатель заболеваемости колоректальным раком  
 Fig. 2. Age-specific incidence of colorectal cancer

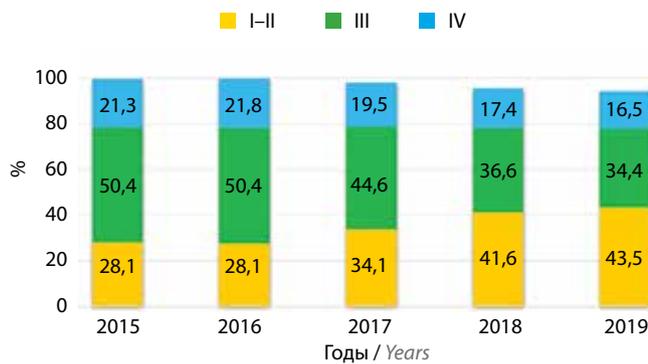


Рис. 3. Удельный вес (%) пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН), состоящих на учете в Республике Узбекистан в 2019 г.  
 Fig. 3. Proportion (%) of cancer patients registered in the Republic of Uzbekistan in 2019



**Рис. 4.** Динамика 5-летней выживаемости пациентов с колоректальным раком за последние годы

**Fig. 4.** Dynamics of 5-year survival of colorectal cancer patients over the last years



**Рис. 5.** Удельный вес (%) пациентов с колоректальным раком в зависимости от стадии заболевания

**Fig. 5.** Proportion (%) of patients with colorectal cancer depending on the disease stage

запущенный процесс канцерогенеза в 2015 г. определялся у 21,3 % пациентов, а уже в 2019 г. этот показатель снизился до 16,5 % (рис. 5).

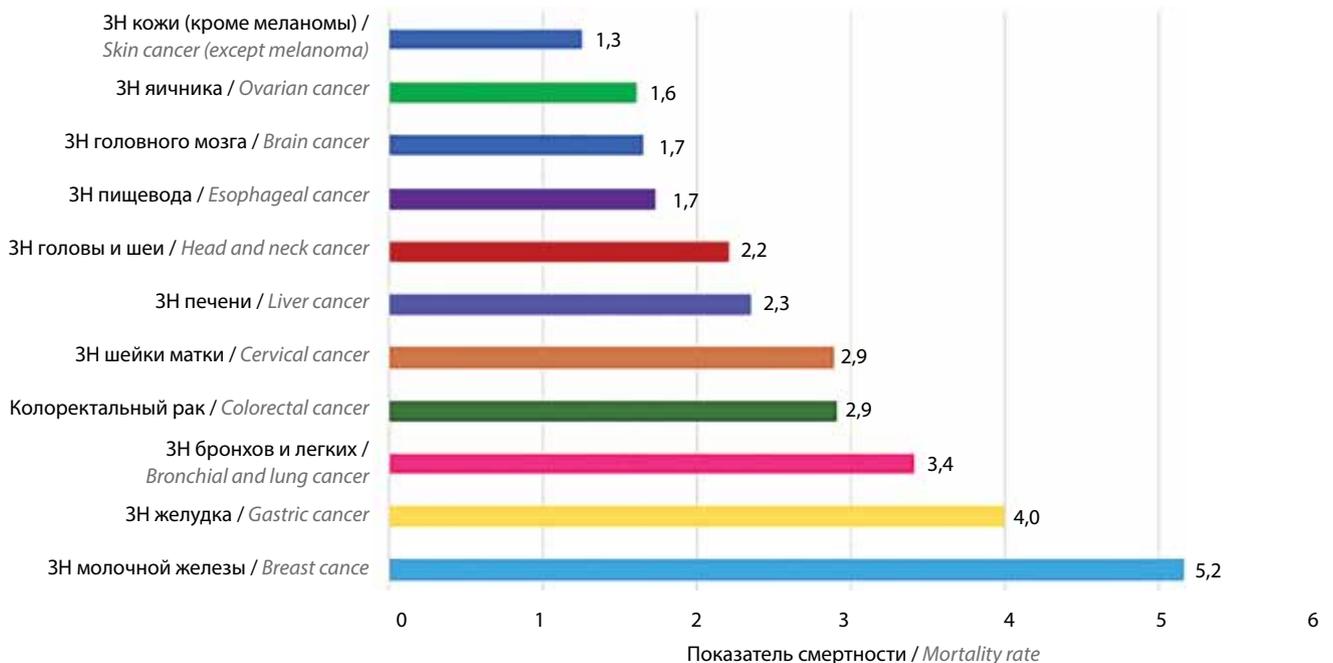
В 2019 г. по республике в общей структуре онкологической смертности КРР занял 4-е место, уступая лишь ЗН молочной железы, желудка и легких (рис. 6).

Показатель смертности от КРР с 2013 по 2019 г. имел тенденцию к незначительному увеличению. В 2013 г. от этого заболевания умерло 739 пациентов, что соответствовало показателю смертности 2,1 на 100 тыс. населения, в 2015 г. – 770 пациентов (показатель смертности – 2,4 на 100 тыс. населения), в 2017 г. – 852 пациента (2,7 на 100 тыс. населения), а в 2019 г. – 928 пациентов (2,8 на 100 тыс. населения) (рис. 7).

Анализируя по возрастной показатель смертности, можно сказать, что у мужчин смертность от КРР значительно выше и с возрастом имеет тенденцию к неуклонному росту по сравнению с женщинами. Однако у женщин после 75 лет отмечается незначительное уменьшение этого показателя (рис. 8).

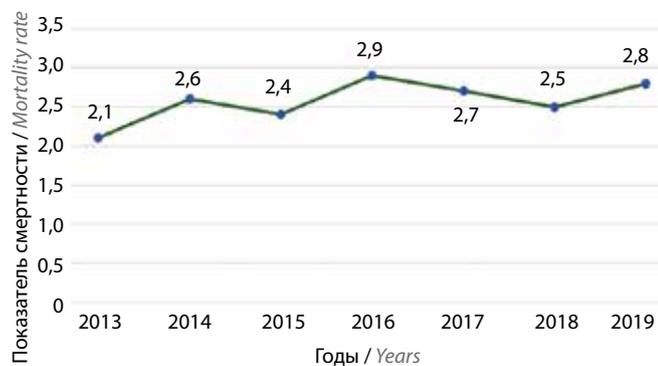
### Обсуждение

Мировая статистика показывает, что на долю КРР приходится 10,2 % случаев ЗН, а в Узбекистане – 6,7 % случаев. КРР в мире занимает 3-е место по заболеваемости после рака легкого (11,6 %) и рака молочной железы (11,6 %). По смертности КРР также находится на 3-м месте (8,2 %) после рака легкого (18,4 %) и рака молочной железы (9,2 %). В то же время в Узбекистане КРР занимает 5-е место в структуре общей



**Рис. 6.** Общая структура онкологической смертности в Узбекистане. ЗН – злокачественные новообразования

**Fig. 6.** General structure of cancer mortality in Uzbekistan



**Рис. 7.** Динамика показателя смертности от колоректального рака за последние годы

**Fig. 7.** Dynamics of colorectal cancer mortality over the last years

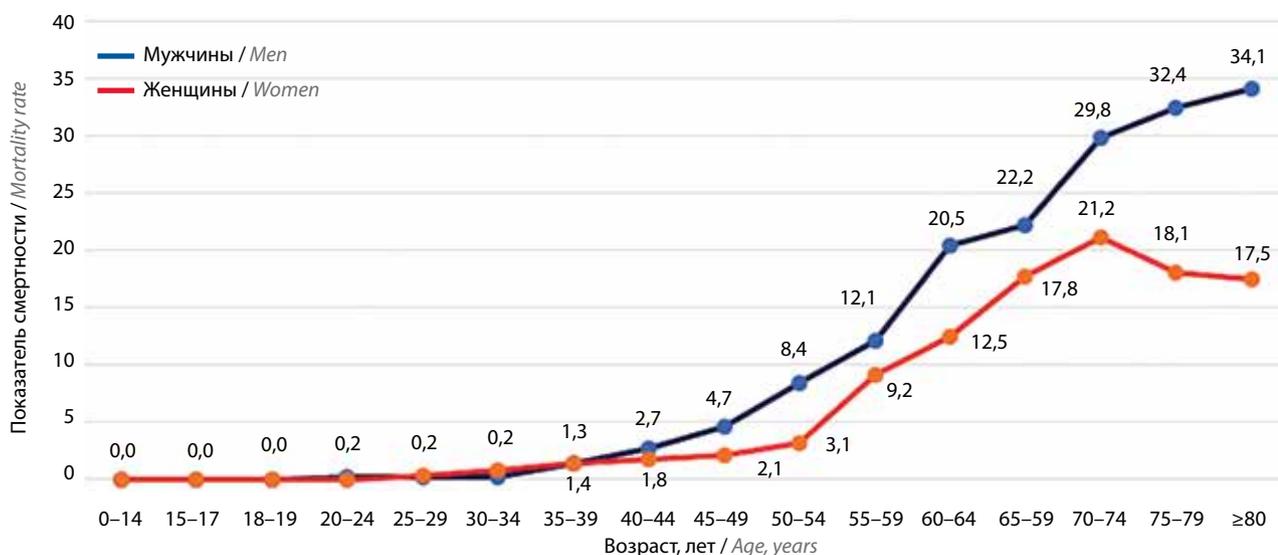
заболеваемости, уступая лишь ЗН молочной железы (15,1 %), желудка (7,7 %), шейки матки (7,6 %) и легких (6,8 %). Также, по мировым данным, заболеваемость КРР в странах Африки и Азии составляет 2–5 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в Западной Европе и США – 40–45 случаев на 100 тыс. населения. Что касается Узбекистана, заболеваемость

КРР в республике составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения.

Американское онкологическое общество (ACS) сообщает, что наиболее высокий уровень заболеваемости выявлен в Азии и Восточной Европе. Это связано с распространенностью факторов риска (особенности питания, образ жизни, вредные привычки и другие предрасполагающие факторы) [7].

### Выводы

Исходя из вышеизложенного, в Узбекистане в общей структуре онкологической заболеваемости КРР занимает 5-е место, а в структуре смертности – 4-е место. Заболеваемость и смертность от КРР среди мужчин значительно выше, чем среди женщин. Наиболее часто в республике КРР заболевают люди в возрасте от 65 до 75 лет. Пятилетняя выживаемость за последние годы не имела значительных изменений и составляет 34–35 %. Более того, за последние несколько лет доля больных с запущенными формами КРР значительно уменьшилась. Показатель смертности от КРР в 2019 г. составил 2,8 на 100 тыс. населения.



**Рис. 8.** Повозрастной показатель смертности от колоректального рака

**Fig. 8.** Age-specific colorectal cancer mortality

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019*. WHO, 2020. Available at: <http://who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
3. Государственные ведомственные отчетные формы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» за 2020 г. [State departmental reporting forms of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Form No. 7 “Information on malignant diseases” for 2020. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2019 году. Под ред. М.Н. Тилляшайхова, Ш.Н. Ибрагимова, С.М. Джанклич. Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2020. 176 с. [Situation with cancer care in the Republic of Uzbekistan in 2019. Ed by M.N. Tillyashaykhov, Sh.N. Ibragimov, S.M. Dzhanlich. Tashkent: IPTD “Uzbekistan”, 2020. 176 p. (In Russ.)].
5. Постановление Президента РФ № ПП-2866 от 4 апреля 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы». [Decree of the President of the Russian Federation No. PP-2866 dated 4.04.2017 “Measures for further development of cancer care in the Republic of Uzbekistan for 2017–2021”. (In Russ.)].
6. Постановление Президента РФ № ПП-5130 от 27 мая 2021 г. «О дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг». [Decree of the President of the Russian Federation No. PP-5130 dated 27.05.2021. “Further improvement of the system of hematological and oncological care”. (In Russ.)].
7. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2014–2016*. 2016. P. 7. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2014-2016.pdf>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 18.02.2022. **Принята к публикации:** 17.03.2022.  
**Article submitted:** 18.02.2022. **Accepted for publication:** 17.03.2022.

# Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование

М.С. Лебедько<sup>1,2</sup>, С.С. Гордеев<sup>1</sup>, Э.В. Алиева<sup>3</sup>, М.Д. Сиволоб<sup>2</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, С.Г. Гайдаров<sup>1</sup>, В.Ю. Косырев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Максим Сергеевич Лебедько [lebedkomaksim@gmail.com](mailto:lebedkomaksim@gmail.com)

**Введение.** Несостоятельность колоректального анастомоза (НА) остается одной из основных проблем хирургии рака прямой кишки.

**Цель исследования** – провести многофакторный анализ риска развития НА.

**Материалы и методы.** В ретроспективном когортном исследовании за период 2013–2020 гг. проанализированы данные историй болезни пациентов, которым по поводу рака выполнялась резекция прямой кишки с формированием анастомоза. Включали пациентов с благоприятными прогностическими факторами (локализация опухоли выше 5 см от переходной анальной складки, отсутствие предшествующей химиолучевой терапии). Оценивали влияние факторов риска на частоту развития НА на основании многофакторного анализа методом логистической регрессии.

**Результаты.** Использование более 3 кассет линейного степлера для прошивания и пересечения прямой кишки достоверно повышает частоту НА (отношение рисков 3,035; 95 % доверительный интервал 1,473–6,252;  $p = 0,003$ ). При однофакторном анализе отмечено достоверное повышение частоты развития НА при укреплении линии аппаратного шва (отношение рисков 2,35; 95 % доверительный интервал 1,112–5,762;  $p = 0,027$ ), однако при многофакторном анализе статистически значимой достоверности увеличения частоты НА не было отмечено (отношение рисков 1,520;  $p = 0,066$ ). Ушивание тазовой брюшины статистически значимо не влияло на частоту НА, однако в случае ее возникновения восстановление тазовой брюшины препятствовало развитию разлитого перитонита ( $p = 0,002$ ).

**Выводы.** Использование более 3 кассет линейного степлера для прошивания и пересечения прямой кишки, укрепление линии аппаратного анастомоза имеют тенденцию к повышению риска развития НА, но статистически значимо не влияют на него. Восстановление тазовой брюшины не влияет на частоту НА, но достоверно снижает риск развития перитонита.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, резекция прямой кишки, лапароскопическая резекция прямой кишки, несостоятельность анастомоза, восстановление тазовой брюшины, укрепление анастомоза, факторы риска

**Для цитирования:** Лебедько М.С., Гордеев С.С., Алиева Э.В. и др. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):17–27. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27.

## Risk factors for colorectal anastomotic leakage and preventive measures: a retrospective cohort study

M.S. Lebedko<sup>1,2</sup>, S.S. Gordeev<sup>1</sup>, E.V. Alieva<sup>3</sup>, M.D. Sivolob<sup>2</sup>, Z.Z. Mamedli<sup>1</sup>, S.G. Gaydarov<sup>1</sup>, V. Yu. Kosyrev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Maksim Sergeevich Lebedko [lebedkomaksim@gmail.com](mailto:lebedkomaksim@gmail.com)

**Background.** Colorectal anastomotic leakage (AL) has always been one of major challenges in rectal surgery.

**Objective:** to perform multivariate analysis of risk factors for AL.

**Materials and methods.** In this retrospective cohort study, we analyzed patients that had undergone resection of the rectum with anastomosis formation between 2013 and 2020. We included patients with favorable prognostic factors (tumor located >5 cm above the anal verge, no history of chemoradiotherapy). We performed multivariate analysis using logistic regression to assess risk factors for AL.

**Results.** The use of more than 3 linear stapler firings to suture the rectum significantly increased the risk of AL (risk ratio 3.035; 95 % confidence interval 1.473–6.252;  $p = 0.003$ ). The univariate analysis demonstrated that reinforcement of the anastomosis was significantly associated with an increased risk of AL (risk ratio 2.35; 95 % confidence interval 1.112–5.762;  $p = 0.027$ ); however, this association failed to reach statistical significance (risk ratio 1,520;  $p = 0,066$ ). Pelvic peritoneum suturing had no impact on the AL incidence, but in case of its development, pelvic peritoneum reconstruction prevented peritonitis ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** The number of stapler firings >3 used to suture the rectum, as well as reinforcement of the anastomosis tended to increase the risk of AL; however, these findings did not reach the level of statistical significance. Pelvic peritoneum reconstruction did not affect the incidence of AL, but significantly reduced the risk of peritonitis.

**Key words:** rectal cancer, resection of the rectum, laparoscopic resection of the rectum, anastomotic leakage, pelvic peritoneum reconstruction, reinforcement of the anastomosis, risk factors

**For citation:** Lebedko M.S., Gordeev S.S., Alieva E.V. et al. Risk factors for colorectal anastomotic leakage and preventive measures: a retrospective cohort study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(2):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27.

## Введение

Несостоятельность межкишечных швов колоректального анастомоза (несостоятельность анастомоза, НА) является наиболее тяжелым осложнением в хирургическом лечении рака прямой кишки. Эта проблема остается актуальной и по сей день, несмотря на совершенствование хирургического оборудования и техники операции. Согласно данным литературы частота развития НА может достигать 30 % даже в специализированных клиниках [1–3]. Развитие НА происходит по ряду причин: из-за негерметичности межкишечных швов, натяжения в зоне анастомоза и неадекватного кровоснабжения анастомозируемых участков кишки. Некоторые из этих причин могут быть обнаружены в процессе операции, в литературе описаны методы профилактики НА [4, 5]. Для объективной оценки и улучшения кровоснабжения анастомоза авторами были предложены некоторые методики, наиболее распространенные — сохранение левой ободочной артерии и ICG-контроль кровоснабжения [6, 7]. С целью повышения надежности межкишечного шва и снижения нагрузки на него были предложены методики укрепления аппаратного шва и использование трансанальной дренажной трубки [8].

Однако существуют и другие факторы, которые могут влиять на частоту развития НА [9]. Один из наиболее значимых факторов риска развития НА — расстояние анастомоза от анального края. Чем ниже уровень формирования анастомоза (особенно ниже 6 см от переходной анальной складки), тем выше риск развития НА [10–13].

Размер опухоли — редко анализируемый параметр, влияющий на риск развития НА. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что опухоль прямой кишки размером >4 см может являться независимым прогностическим фактором НА [14].

Мужской пол также ассоциирован с более высокой частотой развития НА. Возникновение технических трудностей во время операции в узком мужском тазу может осложнять течение операции и приводить впоследствии к НА [9, 15, 16]. В различных исследованиях сообщается о влиянии индекса массы тела (ИМТ) на частоту послеоперационных осложнений. Пациенты с избыточной массой тела имели более высокий риск развития послеоперационных осложнений. НА у пациентов с ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> возникала чаще (отношение шансов (ОШ) 2,3) [9].

Недостатком лапароскопического доступа по сравнению с открытым может являться технически более сложное выполнение резекции прямой кишки [9, 17]. Узкое пространство в малом тазу не позволяет создать адекватную тракцию и оптимальный угол расположения линейного степлера для пересечения кишки, что приводит к необходимости неоднократного прошивания [15]. Авторы сообщают, что при лапароскопической низкой резекции прямой кишки с использованием техники двойного прошивания для формирования анастомоза 3 и более линейных прошиваний статистически значимо повышают риск развития НА (ОШ 4,6) [15, 18].

Проведение неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ), по мнению ряда авторов, оказывает влияние на частоту развития НА. В ретроспективном исследовании 2018 г. показано, что проведение ХЛТ было одним из значимых независимых факторов риска. В группе пациентов, которым проводилась на предоперационном этапе ХЛТ, частота развития НА была достоверно выше (отношение рисков (ОР) 2,402; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,004–5,749;  $p = 0,049$ ) [19]. В аналогичном исследовании, основанном на ретроспективном анализе, авторы приводят схожие

данные: частота НА после тотальной мезоректумэктомии и парциальной мезоректумэктомии была достоверно выше у пациентов, которым проводили ХЛТ (ОШ 3,177; 95 % ДИ 1,283–7,867;  $p = 0,012$ ) [20]. С другой стороны, в метаанализе, посвященном изучению неoadьювантной ХЛТ средне- и нижеампулярного рака прямой кишки, не было показано повышения частоты НА (ОШ 1,16; 95 % ДИ 0,99–1,36;  $p = 0,07$ ). Также было отмечено, что интервал между завершением ХЛТ до операции и режим проведения лучевой терапии (короткий или пролонгированный курс) не были ассоциированы с повышением частоты НА [21].

Таким образом, существует множество факторов, которые могут оказывать влияние на частоту развития НА. Профилактика, возможность предсказания или предотвращения влияния тех или иных факторов могут способствовать снижению частоты НА и других послеоперационных осложнений. Особенно актуально это, когда решается вопрос о возможности выполнения операции без превентивной колостомы. Развитие НА в таких ситуациях создает значительно более высокие риски для пациента [22]. Существует ряд прогностических шкал риска развития НА, на основании которых авторы предлагают принимать решение о формировании превентивной стомы [23–26]. Наиболее часто упоминаемыми факторами риска в этих шкалах риска являются низкое расположение опухоли и проведение предшествующей ХЛТ [23–26]. Однако даже в этой отобранной группе пациентов вероятность развития НА может сильно варьировать.

**Целью** нашего исследования было изучение факторов риска развития НА и эффективности методов их профилактики у когорты пациентов, для которых в клинической практике чаще всего рассматривается отказ от формирования превентивной стомы. Пациенты с локализацией опухоли прямой кишки выше 5 см от переходной анальной складки, не получавшие предоперационную ХЛТ, имели меньший риск развития НА, в связи с чем и были отобраны для анализа в исследование.

### Материалы и методы

Мы провели ретроспективное когортное исследование и проанализировали данные историй болезни пациентов из медицинского архива ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России за период с 2013 по 2020 г. Мы идентифицировали истории болезни пациентов, которым были выполнены передние и низкие передние резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза.

В группу были включены пациенты, которым выполняли резекции прямой кишки с формированием аппаратных колоректальных анастомозов с использованием техники двойного прошивания.

Критериями включения были следующие параметры: пациенты, имеющие гистологически верифицированный рак верхне- и среднеампулярного отдела прямой кишки (6–15 см от анокутанной линии), которым выполняли резекции прямой кишки с формированием колоректальных анастомозов с использованием техники двойного прошивания. Критериями исключения были отсутствие формирования колоректального анастомоза (обструктивные резекции, брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки), проведение предоперационной лучевой терапии или ХЛТ, формирование ультранизких наданальных ручных анастомозов. Допускалось использование как открытого, так и лапароскопического хирургического доступа. Превентивную стому формировали на усмотрение оперирующего хирурга.

Данные по продолжительности операции и интраоперационной кровопотере были взяты из наркозных карт пациентов.

Послеоперационные осложнения оценивали по шкале хирургических осложнений Clavien–Dindo [5].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 г. пациенты были разделены на возрастные группы: пациенты молодого возраста (18–44 года), среднего (45–59 лет), пожилого (60–74 года) и старческого (75–90 лет).

В качестве факторов риска рассматривали ряд критериев, приведенных ниже.

Со стороны опухолевого процесса оценивали стадию cT, количество пораженных лимфатических узлов (ЛУ) (N), вовлечение циркулярного края резекции (CRM), экстрамуральную сосудистую инвазию (EMVI), протяженность опухоли, расположение опухоли от анального края.

В анализе также были рассмотрены характеристики выполненных операций, которые могли повлиять на частоту НА: оперативный доступ (лапароскопический, открытый), объем выполненной мезоректумэктомии (парциальная, тотальная), вид аппаратного анастомоза («конец в конец», «бок в конец», j-rouch), укрепление анастомоза, сохранение левой ободочной артерии, уровень перевязки нижней брыжеечной вены, мобилизация селезеночного изгиба, количество прошиваний прямой кишки линейным степлером, проведение воздушной пробы, ушивание тазовой брюшины, варианты дренирования брюшной полости и зоны хирургического вмешательства (не выполняли; через промежность; через промежность и со стороны живота; только со стороны живота). В качестве методов профилактики НА рассматривались восстановление тазовой брюшины, трансперинеальное дренирование, укрепление линии аппаратного шва анастомоза, сохранение левой ободочной артерии.

В качестве профилактики ишемических нарушений в зоне анастомоза для сохранения дополнительного источника кровоснабжения применяли методику

низкой перевязки нижней брыжеечной артерии. Выполняли лимфодиссекцию от основания нижней брыжеечной артерии до отхождения левой ободочной и первой сигмовидной артерии. Далее нижнюю брыжеечную артерию клипировали дистальнее отхождения левой ободочной, таким образом, левая ободочная артерия участвовала в кровоснабжении проксимального участка будущего анастомоза.

Восстановление тазовой брюшины в совокупности с трансперинеальным дренированием было включено в анализ и как метод профилактики развития перитонита при НА. Перед формированием анастомоза через контрапертуры в левой и правой ягодичных областях в пресакральную зону устанавливали силиконовые дренажные трубки диаметром 6 мм. Для ушивания тазовой брюшины использовали рассасывающуюся нить 3–0 V–Lock, применяли непрерывный шов. Формирование шва начинали справа от свободного мобилизованного края париетальной брюшины с захватом жировых подвесков сигмовидной кишки, либо свободного ее края брыжейки, либо серозной оболочки. Направление шва продолжали дистально, затем налево и по направлению вверх. При осуществлении этой методики учитывали особенности расположения соседних анатомических структур. Было важно избежать попадания в шов мочеточников, сосудов и вегетативных нервов. Ушивание тазовой брюшины было попыткой отграничить зону колоректального анастомоза от свободной брюшной полости с целью предотвращения перитонита при развитии несостоятельности. Установленный заранее дренаж в пресакральную область выполнял 3 основные функции: непосредственно осуществлял дренирование, был маркером характера отделяемого и доступом для санации инфекционного очага в случае развития НА.

Методика укрепления линии шва колоректального анастомоза представляла собой формирование 2 дополнительных П-образных серозно-мышечных швов по передней полуокружности между анастомозированными участками прямой и сигмовидной кишки. Формирование анастомоза выполняли с применением техники двойного прошивания. Сама техника представляет собой пересечение прямой кишки линейным швующим аппаратом, затем соединение участков толстой и прямой кишки с помощью циркулярного швующего аппарата. При пересечении прямой кишки линейным степлером на культе прямой кишки формируется линия аппаратного шва, которая имеет разное направление и угол относительно фронтальной плоскости культи. После выполнения этапа формирования анастомоза почти во всех случаях образуются скрепленные углы аппаратного шва, называемые в литературе «собачьи ушки», которые потенциально считали слабыми местами в анастомозе, способными стать источником НА. При расположении таких скрепленных углов в горизонтальной плоскости последние

были доступны манипуляциям и были погружены с использованием полукокетных швов. В случае расположения линии пересечения вертикально верхнее «ушко» погружали с применением аналогичной методики. Нижний скрепленный угол не укрепляли в связи с техническими сложностями манипуляции в узком пространстве, трудностями визуализации этой зоны, высокими рисками травматизации соседних структур и самого анастомоза, особенно при лапароскопическом доступе.

**Конечные точки и статистический анализ.** Оценивали влияние каждого отдельного фактора риска на частоту НА у отобранной когорты пациентов, также был проведен многофакторный анализ рисков развития НА в этой группе с целью идентификации наиболее значимых факторов риска.

Переменные сравнивали с использованием логистической регрессии. Для многофакторного анализа отбирали критерии с уровнем достоверности  $p < 0,1$ . Категориальные переменные сравнивали с использованием  $\chi^2$ -теста, медиану сравнивали с использованием теста Манна–Уитни. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS (SPSS Inc., США) версии 23.

## Результаты

**Характеристика пациентов.** В архиве было идентифицировано 265 историй болезни. В дальнейшем 20 из них были исключены из анализа: 9 (3 %) пациентам выполнены резекции прямой кишки без формирования анастомоза, у 11 (5 %) пациентов операция завершена формированием ручного колоанального или низкого колоректального анастомоза. Таким образом, в исследование включены 245 пациентов, которым по поводу рака выполнено хирургическое лечение в объеме резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза (табл. 1).

В табл. 1 показано, что наибольшей по численности среди пациентов оказалась группа пожилого возраста, на 2-м месте – группа среднего возраста. Большинство (77,1 %) пациентов в группе имели ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как доля пациентов с ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup> составила 17,6 %, с ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> – 5,3 %. По функциональному статусу преобладали пациенты со статусом 0 и 1, только в 15,1 % случаев пациенты имели симптомные опухоли, которые приводили к нарушению их общего самочувствия и снижению функциональной активности. Значительное число пациентов с повышенным анестезиологическим риском было связано с преобладанием в группе пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие системные заболевания. Таким образом, в группе преобладали пациенты с риском II и III по ASA, молодые и некомпорбидные пациенты составили лишь 9,0 % от общего числа проанализированных случаев.

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Пол: Sex:		
женский female	130	53,9
мужской male	115	46,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> : Body mass index, kg/m <sup>2</sup> :		
<30	189	77,1
30–35	43	17,6
>35	13	5,3
Возраст: Age group:		
молодой (18–44 года) young (18–44 years)	27	11,0
средний (45–59 лет) middle-aged (45–59 years)	92	37,6
пожилой (60–74 года) elderly (60–74 years)	113	46,1
старческий (75–90 лет) senile (75–90 years)	13	5,3
Риск по ASA: ASA risk:		
I	22	9,0
II	182	74,3
III	41	16,7
Статус по ECOG: ECOG performance status:		
0	98	40,0
1	110	44,9
2	37	15,1

Далее мы проанализировали данные обследований пациентов и выявили параметры, определяющие характер опухолевого процесса, которые представили в табл. 2.

При оценке представленных в табл. 2 характеристик местной распространенности опухолевого процесса отмечена тенденция к преобладанию пациентов с опухолями I (cT3–T4a, N0) и III (cT1–T4a, N+) стадии заболевания. Кроме того, более половины пациентов имели опухоли протяженностью >4 см, а также другой негативный фактор прогноза – экстрамуральную сосудистую инвазию (EMVI+). У 20 % пациентов опухолевый процесс распространялся за пределы мезоректальной фасции (CRM+).

Также в анализ были включены параметры, которые характеризовали ход выполненных операций (табл. 3).

Исходя из табл. 3, предпочтение отдавалось лапароскопическому хирургическому доступу с незначительной тенденцией к выполнению тотальной мезоректумэктомии (58,8 %) против парциальной (41,2 %). Для пересечения прямой кишки более чем в 60 %

**Таблица 2. Характеристика опухолевого процесса**

Table 2. Tumor characteristics

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Стадия cT: cT stage:		
cT1	10	4,1
cT2	55	22,4
cT3	112	45,7
cT4a	68	27,8
Стадия N: N stage:		
N0	101	41,2
N1	90	36,7
N2	54	22,0
Циркулярный край резекции (CRM): Circumferential resection margin (CRM):		
вовлечен involved	44	18,0
не вовлечен not involved	201	82,0
Экстрамуральная сосудистая инвазия (EMVI): Extramural vascular invasion (EMVI):		
есть yes	145	59,2
нет no	100	40,8
Протяженность опухоли, см: Tumor length, cm:		
<4	73	29,8
4–6	123	50,2
>6	49	20,0
Расположение опухоли от анального края, см: Distance from the anal verge, cm:		
6–10	122	49,8
11–15	123	50,2

**Таблица 3. Характеристика выполненных операций**

Table 3. Characteristics of surgeries performed

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Доступ: Approach:		
лапароскопический laparoscopic	187	76,3
открытый open	58	23,7
Объем выполненной мезоректумэктомии: Volume of mesorectal excision:		
парциальная partial	101	41,2
тотальная total	144	58,8

Окончание табл. 3  
End of table 3

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Вид аппаратного анастомоза: Type of mechanical anastomosis:		
«конец в конец» end-to-end	187	76,3
«бок в конец» side-to-end	46	18,8
j-pouch	12	4,9
Укрепление анастомоза: Reinforcement of the anastomosis:		
да yes	53	21,6
нет no	192	78,4
Сохранение левой ободочной артерии: Left colic artery:		
сохранена preserved	73	29,8
не сохранена not preserved	172	70,2
Уровень перевязки верхней брыжеечной вены: Level of superior mesenteric vein ligation:		
под поджелудочной железой below the pancreas	186	75,9
на уровне артерии at the level of the artery	59	24,1
Мобилизация селезеночного изгиба: Splenic flexure mobilization:		
да yes	41	16,7
нет no	204	83,3
Количество прошиваний: Number of stapler firings:		
1	70	28,6
2	152	62,0
3	23	9,4
Воздушная проба: Air leak test:		
герметично hermetically sealed	23	9,4
не проводилась not performed	222	90,6
Ушивание тазовой брюшины: Pelvic peritoneum suturing:		
выполнено yes	120	49
не выполнено no	125	51
Варианты дренирования: Variants of drainage:		
не выполнено none	1	0,4
промежность perineum	17	6,9
промежность + живот perineum + abdomen	102	41,6
только живот abdomen only	125	51,0

случаев необходимо было 2-кратное использование линейного сшивающе-режущего аппарата. Причем в подавляющем большинстве среди этой группы были пациенты, подвергшиеся операции лапароскопическим доступом. Использование трехлинейных прошиваний потребовалось только при лапароскопическом доступе в 9,4 % случаев. У 28,6 % пациентов из группы удалось использовать однократное наложение линейного аппарата, в связи с тем что в этих случаях почти всем операцию выполняли открытым доступом. Завершали операции в подавляющем большинстве случаев формированием колоректального анастомоза «конец в конец».

Немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, функциональный статус, степень анестезиологического риска и ИМТ) были включены в однофакторный анализ и отражены в табл. 4.

Таблица 4. Анализ факторов риска развития несостоятельности анастомоза, связанных с пациентом

Table 4. Analysis of patient-related risk factors for anastomotic leakage

Фактор Factor	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Пол Sex	0,586	0,267–1,287	0,183
Возраст Age	0,986	0,955–1,019	0,416
Статус по ECOG ECOG performance status	1,501	0,872–2,585	0,143
Риск по ASA ASA risk	0,597	0,271–1,315	0,201
Индекс массы тела Body mass index	0,491	0,187–1,293	0,150

Исходя из табл. 4, согласно проведенному однофакторному анализу, возраст, функциональный статус, степень анестезиологического риска и ИМТ не влияли на частоту исследуемого параметра (НА).

Так же, как и немодифицируемые факторы риска, мы проанализировали влияние параметров опухолевого процесса на частоту НА. Данные приведены в табл. 5.

Параметры, отраженные в табл. 5, характеризующие стадию и распространенность опухолевого процесса, также не влияли на частоту НА ( $p > 0,05$ ).

В однофакторный анализ были включены и характеристики выполненных операций (табл. 6).

На основании данных табл. 6, отражающих характеристики выполненных операций, статистически значимо на частоту НА влияли следующие параметры: количество линейных прошиваний ( $p = 0,002$ ),

укрепление линии анастомоза ( $p = 0,027$ ). Также отмечалось незначительное влияние на исследуемый параметр объема выполненной мезоректумэктомии ( $p = 0,108$ ). Остальные перечисленные факторы не оказывали влияния на частоту развития НА.

В ходе однофакторного анализа были выявлены параметры, которые повышали риск развития НА. С целью оценки статистической достоверности этого влияния наиболее значимые факторы были включены в многофакторный анализ, результаты представлены в табл. 7.

**Таблица 5.** Анализ факторов риска развития несостоятельности анастомоза, связанных с опухолью

Table 5. Analysis of tumor-related risk factors for anastomotic leakage

Фактор Factor	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Стадия T T stage	1,011	0,833–1,227	0,910
Статус N N stage	1,107	0,673–1,821	0,689
Протяженность Tumor length	0,996	0,970–1,024	0,794
Расположение опухоли от анального края Distance from the anal verge	1,007	0,993–1,020	0,331
EMVI	0,872	0,393–1,936	0,736
CRM	0,704	0,232–2,136	0,535

**Примечание.** CRM – циркулярный край резекции; EMVI – экстрамуральная сосудистая инвазия.

**Note.** CRM – circumferential resection margin; EMVI – extramural vascular invasion.

Исходя из данных проведенного многофакторного анализа (табл. 7), только количество линейных прошиваний прямой кишки статистически значимо оказывало влияние на частоту НА. Применение методики укрепления линии анастомоза в данном анализе показало тенденцию к повышению риска развития НА, но без статистически значимой достоверности, а объем выполненной мезоректумэктомии на частоту НА не влиял ( $p = 0,196$ ).

Также мы проанализировали, каким образом оказывает влияние восстановление тазовой брюшины на частоту НА и развитие перитонита (табл. 8).

Ушивание тазовой брюшины не было включено в многофакторный анализ НА, так как статистически значимо не влияло на частоту НА, однако стоит отметить, что в случае восстановления тазовой брюшины при развитии НА не было зарегистрировано ни одного случая перитонита ( $p = 0,002$ ).

**Таблица 6.** Оценка риска несостоятельности колоректального анастомоза в зависимости от параметров выполненных операций

Table 6. Assessment of colorectal anastomotic leakage depending on the surgery characteristics

Показатель Parameter	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Доступ Approach	1,561	0,567–4,294	0,389
Операция (объем выполненной мезоректумэктомии) Surgery (volume of mesorectal excision)	0,527	0,241–1,151	0,108
Количество линейных прошиваний Number of linear stapler firings	3,114	1,533–6,326	0,002
Вид анастомоза Type of anastomosis	1,229	0,637–2,369	0,538
Укрепление анастомоза Reinforcement of the anastomosis	2,352	1,112–5,762	0,027
Ушивание тазовой брюшины Pelvic peritoneum suturing	0,883	0,406–1,981	0,753
Продолжительность операции Duration of surgery	1,751	0,804–3,814	0,158
Мобилизация селезеночного изгиба Splenic flexure mobilization	1,042	0,373–2,911	0,938
Кровопотеря Blood loss	1,202	0,679–2,127	0,527
Сохранение левой ободочной артерии Left colic artery preserved	0,453	0,166–1,239	0,123
Уровень перевязки нижней брыжеечной вены Level of inferior mesenteric vein ligation	1,232	0,515–2,950	0,639
Воздушная проба Air leak test	1,131	0,314–4,069	0,851
Варианты дренирования Variant of drainage	1,154	0,618–2,154	0,653

**Таблица 7.** Анализ факторов риска развития несостоятельности колоректального анастомоза

Table 7. Analysis of risk factors for colorectal anastomotic leakage

Фактор Factor	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Количество линейных прошиваний Number of linear stapler firings	3,035	1,473–6,252	0,003
Укрепление анастомоза Reinforcement of the anastomosis	1,520	0,972–2,376	0,066
Операция (объем выполненной мезоректумэктомии) Surgery (volume of mesorectal excision)	0,585	0,260–1,318	0,196

**Таблица 8.** Влияние ушивания тазовой брюшины на несостоятельность анастомоза и частоту развития перитонита

Table 8. Impact of pelvic peritoneum reconstruction on the risk of anastomotic leakage and peritonitis

Показатель Parameter	Восстановление тазовой брюшины Pelvic peritoneum reconstruction				<i>p</i>
	нет no	%	да yes	%	
Количество ушиваний Number of stapler firings	125	51,0	120	49,0	0,002
Перитонит: Peritonitis:					
да yes	10	8,0	0	0	
нет no	115	92,0	120	100	
Несостоятельность анастомоза: Anastomotic leakage:					0,753
да yes	14	11,2	15	12,5	
нет no	101	88,8	105	87,5	
Летальность Mortality	1	0,8	0	0	1

### Обсуждение и выводы

В ходе исследования выявлены параметры, которые статистически значимо влияли на риск развития НА. Установлено, что использование более 3 линейных прошиваний значительно чаще приводило к развитию НА ( $p = 0,002$ ; ОР 3,114; 95 % ДИ 1,473–6,252). В других исследованиях авторы сообщают о подобных результатах. Т. Braunschmid и соавт. в своей работе ретроспективного характера сообщили, что использование лапароскопического доступа, мужской пол, длитель-

ность операции >200 мин, проведение неoadьювантной ХЛТ были факторами, приводящими к необходимости неоднократного применения линейного степлера. Были проанализированы данные 382 пациентов, среди которых у 18 (4,7 %) развилась НА. В результате исследования было установлено, что только 1 фактор – применение более 3 линейных прошиваний – статистически значимо влиял на частоту НА ( $p = 0,002$ ) [27]. Также W. Sakamoto и соавт. в подобном ретроспективном одноцентровом исследовании приводят схожие данные. Частота НА среди 116 пациентов была 6,8 %. В однофакторном анализе 3-кратное использование линейного степлера ( $p = 0,001$ ) и интраоперационная кровопотеря >250 мл существенно повышали риск развития НА. При многофакторном анализе было показано, что многократное прошивание линейным степлером является независимым фактором риска НА (ОР 18,19; 95 % ДИ 2,31–111,11;  $p = 0,002$ ) [28]. Также в ретроспективном исследовании К. Otsuka и соавт. было проанализировано 272 случая лапароскопических передних резекций прямой кишки с применением техники двойного прошивания. Выполняли как тотальную (222 случая; 80,7 %), так и опухолеспецифичную мезоректумэктомию (50 случаев; 19,3 %), однако техника пересечения прямой кишки была стандартизована для обоих видов операции. Почти всем пациентам (271; 99,6 %) потребовалось двукратное применение линейного степлера, лишь в 1 (0,4 %) случае использовали 3-кратное прошивание. В результате НА развилась у 9 (3,3 %) пациентов: у 7 с тотальной (7/222 случаев; 3,2 %) и у 2 с опухолеспецифичной мезоректумэктомией (2/50 случаев; 4,0 %). Таким образом, авторы считают, что двукратное применение линейного степлера для прошивания и пересечения прямой кишки является безопасным, удобным в практическом применении и может быть стандартизовано для подобных операций [29]. Частота НА в этой работе составила 3,3 %, что представляет собой хороший результат, но основным ограничением исследования была разница в ИМТ между японской и западной популяциями. В ряде работ сообщается, что хирургические манипуляции, выполняющиеся в пространстве узкого малого таза и в случаях с более высоким ИМТ, связаны с НА [30–32].

В нашем исследовании были проанализированы в том числе и хирургические методики, направленные на профилактику развития НА. Характеристики выполненных операций, которые включали не только факторы риска, но и методики профилактики НА, были проанализированы в однофакторном анализе. В результате не все методики показали свою эффективность. Напротив, установлено, что укрепление швов колоректального аппаратного анастомоза имело статистическую достоверность в повышении риска НА (ОР 2,352; 95 % ДИ 1,112–5,00;  $p = 0,027$ ). Однако при многофакторном анализе уже не было показано

статистической значимости влияния этого фактора (ОР 1,520; 95 % ДИ 0,972–2,376;  $p = 0,066$ ), отмечалась лишь сильная тенденция к повышению риска НА. В систематическом обзоре, а затем и в рандомизированном исследовании, посвященном различным хирургическим методикам профилактики НА, укрепление линии аппаратного шва анастомоза способствовало снижению частоты развития его несостоятельности (ОР 0,18; 95 % ДИ 0,06–0,55;  $p = 0,002$ ) [33, 34], в других источниках применение данной методики влияния на частоту НА не оказывало [35, 36]. Мы не можем однозначно интерпретировать отмеченное повышение риска НА при укреплении аппаратного шва. В рамках ретроспективного исследования возможно большое количество субъективных факторов. В первую очередь, невозможно установить причины, по которым одним пациентам выполняли укрепление аппаратного шва, а другим – нет. Техника и варианты укрепления также не были стандартизованы. Но есть и другие потенциальные причины данного наблюдения. Повышение риска развития НА может быть связано с развитием ишемии и травматизацией стенки кишки в области сформированных дополнительных швов. Также причиной НА может быть изменение конфигурации и положения скрепок аппаратного шва, что снижает герметичность сформированного анастомоза. Частота НА также, по данным многих авторов, зависит от уровня формирования анастомоза. Чем ниже сформирован анастомоз (ниже 6 см от переходной анальной складки), тем выше риск развития его несостоятельности [10–13, 37]. В нашем исследовании данный параметр не оказывал влияния на частоту НА, однако последняя составила 11,8 %, причем среди исследуемой когорты пациентов частота низких передних резекций прямой кишки была незначительно выше (41,2 % против 58,8 %), чем частота передних резекций. При передней резекции прямой кишки выполняли частичную мезоректумэктомию на разных уровнях в зависимости от локализации опухоли, таким образом, уровни пересечения кишки и формирования анастомоза варьировали. Кроме того, сам процесс пересечения мезоректума при лапароскопической парциальной мезоректумэктомии является технически более сложным, чем при тотальной мезоректумэктомии. Пересечение мезоректума может сопровождаться травматизацией стенки прямой кишки, нарушением ее кровоснабжения, что впоследствии может привести к развитию НА. В случае тотальной мезоректумэктомии есть анатомический ориентир, называемый «кишечной шейей», – это та зона прямой кишки, свободная от мезоректальной клетчатки, которая служит площадкой для расположения линейного сшивающего аппарата и дистальной границей резекции при таком объеме операции.

Как метод профилактики тяжелых хирургических осложнений мы проанализировали такой параметр, как ушивание тазовой брюшины. В некоторых иссле-

дованиях авторы сообщают об эффективности этого метода в отношении снижения частоты НА [38]. Авторы отмечали статистически значимое снижение НА в группе пациентов, которым тазовая брюшина была восстановлена ( $p = 0,014$ ). В нашем исследовании таких различий не было отмечено ( $p = 0,753$ ), однако при развитии НА ушивание тазовой брюшины предотвращало развитие разлитого перитонита ( $p = 0,002$ ) и летальность.

Сохранение левой ободочной артерии не влияло на частоту НА (ОР 0,453; 95 % ДИ 0,166–1,239;  $p = 0,123$ ). Схожие данные приводят S. Fujii и соавт. в рандомизированном исследовании [39] ( $p = 0,731$ ), хотя данная методика описана в литературе как один из способов снижения случаев НА за счет обеспечения дополнительного источника кровоснабжения анастомоза [40]. Другие авторы приводят противоположные данные и сообщают о более высокой частоте НА у пациентов, которым левая ободочная артерия была сохранена (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,10–1,62;  $p = 0,004$ ) [41]. Мы предполагаем, что такая тенденция к повышению частоты НА при сохранении левой ободочной артерии может быть связана со снижением подвижности трансплантата, повышением натяжения в зоне анастомоза. Существует ряд исследований, в которых сообщается о вариабельности частоты НА после нижней передней резекции в зависимости от пола. Так, Parks и соавт. в ретроспективном мультицентровом исследовании сообщили, что мужской пол был ассоциирован с более высокой частотой НА. Такую зависимость авторы связывают с анатомическими особенностями узкого мужского таза и технически более сложным процессом выполнения данного этапа операции, что влечет за собой возникновение осложнений, в том числе и НА. Однако в нашей работе такой тенденции отмечено не было. Были проанализированы данные 245 пациентов, среди которых 130 женщин и 115 мужчин. В однофакторном анализе было показано, что частота развития НА не зависела от пола (ОР 0,586; 95 % ДИ 0,267–1,287;  $p = 0,183$ ).

Недостатком нашего исследования является, во-первых, его ретроспективный характер. Невозможно точно оценить, каким образом осуществлялся подход к выбору хирургического доступа, показаний к формированию превентивной стомы и анастомоза. Техника выполнения операции не была стандартизована, в том числе выбор и необходимость применения комплекса мероприятий, которые потенциально могли профилактировать НА, также оставались за оперирующим хирургом. Частота НА в нашем исследовании составила 11,3 %, что является удовлетворительным результатом, при этом применение некоторых методов, направленных на устранение тяжелых хирургических осложнений, показало свою эффективность. Так, восстановление тазовой брюшины в совокупности с трансперинеальным дренированием при НА

препятствовало развитию перитонита. Были проанализированы и другие методы профилактики НА, такие как сохранение левой ободочной артерии, укрепление линии шва аппаратного анастомоза. Таким образом, на основании проведенного многофакторного анализа были выявлены параметры, влияющие на частоту развития НА. Установлено, что использование более 3 кассет линейного степлера для пересечения прямой кишки достоверно повышает риск развития НА. Укрепление линии аппаратного шва имело сильную тенденцию к повышению частоты НА, однако достоверной статистической значимости не имело, хотя в литературе приведены данные об эффективности этой методики

в отношении снижения частоты НА. Высокая перевязка левой ободочной артерии с сохранением левой ободочной артерии не оказывала влияния на риск НА. Восстановление целостности тазовой брюшины не влияло на частоту НА, однако достоверно снижало риск развития перитонита. Данная методика актуальна для изучения, так как может быть эффективна в предотвращении развития тяжелых послеоперационных осложнений. Также актуальным остается вопрос выявления и изучения дополнительных факторов риска развития НА, так как частота последней остается на достаточно высоком уровне. С этой целью необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bostrom P., Haapamaki M.M., Rutegard J. et al. Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *BJS Open* 2019;3:106–11. DOI: 10.1002/bjs5.50106.
- Arron M.N.N., Greijdanus N.G., Ten Broek R.P.G. et al. Trends in risk factors of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery (2011–2019): A Dutch population-based study. *Colorectal Dis* 2021;23:3251–61. DOI: 10.1111/codi.15911.
- Kverneng Hultberg D., Svensson J., Jutesten H. et al. The impact of anastomotic leakage on long-term function after anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2020;63:619–28. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001613.
- Rullier E., Laurent C., Garrelon J.L. et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:355–8.
- Van Rooijen S.J., Huisman D., Stuijvenberg M. et al. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: Why surgeons and anesthesiologists should act together. *Int J Surg* 2016;36:183–200.
- Boni L., David G., Dionigi G. et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2016;30:2736–42. DOI: 10.1007/s00464-015-4540-z.
- Blanco-Colino R., Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2018;22:15–23.
- Chaouch M.A., Kellil T., Jeddi C. et al. How to prevent anastomotic leak in colorectal surgery? A systematic review. *Ann Coloproctol* 2020;36:213–22. DOI: 10.3393/ac.2020.05.14.2.
- Sciuto A., Merola G., De Palma G.D. et al. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2018;24:2247–60.
- Kockerling F., Rose J., Schneider C. et al. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. *Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). Surg Endosc* 1999;13:639–44.
- Boccola M.A., Buettner P.G., Rozen W.M. et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg* 2011;35:186–95.
- Damen N., Spilsbury K., Levitt M. et al. Anastomotic leaks in colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014;84:763–8. DOI: 10.1111/ans.12494.
- Moran B.J. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg* 1996;83:902–9.
- Nisar P.J., Lavery I.C., Kiran R.P. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1750–7. DOI: 10.1007/s11605-012-1936-0.
- Park J.S., Choi G.S., Kim S.H. et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013;257:665–71.
- Hamabe A., Ito M., Nishigori H. et al. Preventive effect of diverting stoma on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique reconstruction applied based on risk stratification. *Asian J Endosc Surg* 2018;11:220–6. DOI: 10.1111/ases.12439.
- Kayano H., Okuda J., Tanaka K. et al. Evaluation of the learning curve in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2011;25:2972–9. DOI: 10.1007/s00464-011-1655-8.
- Choi D.H., Hwang J.K., Ko Y.T. et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26:265–73.
- Li J., An Y., Wu G. et al. Incidence and risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018;21:413–8.
- Deng K., Zhang J., Jiang X. et al. Factors associated with anastomotic leakage after anterior resection in rectal cancer. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018;21:425–30.
- Hu M.H., Huang R.K., Zhao R.S. et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2017;19:16–26.
- Wu Y., Zheng H., Guo T. et al. Temporary diverting stoma improves recovery of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Sci Rep* 2017;7:1–7. DOI: 10.1038/s41598-017-16311-7.
- Dekker J.W.T., Liefers G.J., van Otterloo J.C.M. et al. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res* 2011;166:e27–e34.
- Yao H.H., Shao F., Huang Q. et al. Nomogram to predict anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;1:1257–61.
- Kim C.H., Lee S.Y., Kim H.R. et al. Nomogram prediction of anastomotic leakage and determination of an effective surgical strategy for reducing anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer surgery. *Gastroenterol Res Pract*

- 2017;2017:4510561.  
DOI: 10.1155/2017/4510561.
26. Penna M., Hompes R., Arnold S. et al. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by trans-anal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry. *Ann Surg* 2019;269:700–11.
  27. Braunschmid T., Hartig N., Baumann L. et al. Influence of multiple stapler firings used for rectal division on colorectal anastomotic leak rate. *Surg Endosc* 2017;31:5318–26.
  28. Sakamoto W., Ohki S., Kikuchi T. et al. Higher modified Glasgow Prognostic Score and multiple stapler firings for rectal transection are risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer. *Fukushima J Med Sci* 2020;66:10–6. DOI: 10.5387/fms.2019-17.
  29. Otsuka K., Kimura T., Matsuo T. et al. Laparoscopic low anterior resection with two planned stapler fires. *JSL S* 2019;23(1):e2018.00112.
  30. Yamamoto S., Fujita S., Akasu T. et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:239–43.
  31. Senagore A.J., Delaney C.P., Madboulay K. et al. Laparoscopic colectomy in obese and nonobese patients. *J Gastrointest Surg* 2003;7:558–61.
  32. Biondo S., Parés D., Kreisler E. et al. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2272–80.  
DOI: 10.1007/s10350-005-0159-9.
  33. Balkarov A.A., Ponomarenko A.A., Alekseev M.V. et al. Reinforcement of staple line of colorectal anastomosis for leakage prevention: a systematic review and metaanalysis. *Khirurgiia (Mosk)* 2019:53–8.
  34. Balkarov A.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G. et al. Prevention of colorectal anastomotic leakage using its reinforcement (results of the randomized study). *Khirurgiia (Mosk)* 2021:18–23.
  35. Baek S.-J., Kim J., Kwak J. et al. Can trans-anal reinforcing sutures after double stapling in lower anterior resection reduce the need for a temporary diverting ostomy? *World J Gastroenterol* 2013;19:5309.  
DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5309.
  36. Altomare D.F., Delrio P., Shelgyn Y. et al. Transanal reinforcement of low rectal anastomosis versus protective ileostomy after total mesorectal excision for rectal cancer. Preliminary results of a randomized clinical trial. *Colorectal Dis* 2021;23(7):1814–23.  
DOI: 10.1111/codi.15685.
  37. Heald R.J., Leicester R.J. The low stapled anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1981;24:437–44.
  38. Wang Z.K., Xu J., Shang C.C. et al. Clinical significance of pelvic peritonization in laparoscopic dixon surgery. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:289–94.
  39. Fujii S., Ishibe A., Ota M. et al. Randomized clinical trial of high versus low inferior mesenteric artery ligation during anterior resection for rectal cancer. *BJS Open* 2018;2:195–202.  
DOI: 10.1002/bjs5.71.
  40. Guo Y., Wang D., He L. et al. Marginal artery stump pressure in left colic artery-preserving rectal cancer surgery: a clinical trial. *ANZ J Surg* 2017;87:576–81.  
DOI: 10.1111/ans.13032.
  41. Zeng J., Su G. High ligation of the inferior mesenteric artery during sigmoid colon and rectal cancer surgery increases the risk of anastomotic leakage: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018;16:157.  
DOI: 10.1186/s12957-018-1458-7.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.С. Лебедев / M.S. Lebedko: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>  
 С.Г. Гайдаров / S.G. Gaydarov: <https://orcid.org/0000-0001-6179-0702>  
 В.Ю. Косырев / V.Yu. Kosyrev: <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>  
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>  
 С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

# Оценка факторов риска, влияющих на развитие ургентных осложнений колоректального рака

С.Н. Щаева

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

**Контакты:** Светлана Николаевна Щаева [shaeva30@mail.ru](mailto:shaeva30@mail.ru)

**Цель исследования** – изучить основные факторы, оказывающие влияние на развитие ургентных осложнений колоректального рака.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включали больных, страдающих колоректальным раком и перенесших экстренные хирургические вмешательства в период с января 2016 г. по январь 2020 г. в общехирургических стационарах г. Смоленска. Всего было включено 214 пациентов, медиана возраста пациентов составила 66 лет. Были проанализированы социально-демографические характеристики (пол, возраст, место проживания (городская или сельская местность), образование, трудовая занятость, профессиональный и семейный статусы), анамнестические сведения, клинические характеристики (вид ургентного осложнения, коморбидность), морфологические характеристики (гистологический тип опухоли, стадия pTNM, характер опухолевого роста (экзо- или эндофитный, смешанный), размер опухоли по длине кишки (до 4 см, 4–7 см, >7 см), наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленное метастазирование). При помощи многофакторной логистической регрессии проанализированы факторы, оказавшие независимое наиболее статистически значимое влияние на развитие декомпенсированной кишечной непроходимости и перфорации опухоли толстой кишки.

**Результаты.** Большее влияние на развитие декомпенсированной кишечной непроходимости оказывали стадия заболевания – местный статус опухоли T4 (отношение шансов (ОШ) 3,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,66–7,12;  $p < 0,001$ ), высокая степень злокачественности опухоли G<sub>3</sub>–G<sub>4</sub> (ОШ 2,93; 95 % ДИ 0,89–3,97;  $p = 0,008$ ) и коморбидность – наличие конкурирующих заболеваний (ОШ 2,03; 95 % ДИ 1,84–2,39;  $p < 0,001$ ). На развитие перфорации больше влияли стадия заболевания – местный статус опухоли T4 (ОШ 3,74; 95 % ДИ 2,61–5,48;  $p < 0,001$ ) и наличие стадии N+ (ОШ 1,61; 95 % ДИ 1,33–2,01;  $p < 0,001$ ), высокая степень злокачественности опухоли G<sub>3</sub>–G<sub>4</sub> (ОШ 3,56; 95 % ДИ 2,08–4,93;  $p < 0,001$ ) и коморбидность – наличие сахарного диабета, корригируемого инсулинотерапией (ОШ 2,11; 95 % ДИ 1,78–2,42;  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Пациенты старческого возраста с III и IV стадиями колоректального рака и при наличии высокой коморбидности с большей вероятностью могут иметь ургентные осложнения в виде декомпенсированной острой кишечной непроходимости и перфорации опухоли.

**Ключевые слова:** ургентные осложнения колоректального рака, декомпенсированная острая кишечная непроходимость, перфорация опухоли

**Для цитирования:** Щаева С.Н. Оценка факторов риска, влияющих на развитие ургентных осложнений колоректального рака. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):28–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-28-35.

## Risk factors for urgent complications of colorectal cancer

S.N. Shchaeva

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia

**Contacts:** Svetlana Nikolaevna Shchaeva [shaeva30@mail.ru](mailto:shaeva30@mail.ru)

**Objective:** to identify the main factors associated with an increased risk of urgent complications of colorectal cancer.

**Materials and methods.** This retrospective cohort study included 214 patients with colorectal cancer who had undergone emergency surgery in Smolensk hospitals between January 2016 and January 2020. Their median age was 66 years. We analyzed patients' sociodemographic characteristics (sex, age, settings (urban or rural), education, employment, profession, and family status), disease history, clinical characteristics (type of urgent complication, comorbidities), morphological tumor characteristics (histological type, pTNM stage, pattern of tumor growth (exo- or endophytic, mixed),

tumor length along the intestine (<4 cm, 4–7 cm, >7 cm), presence of lymph node metastases and distant metastases). Multivariate logistic regression was used to analyze factors that were independently associated with an increased risk of decompensated intestinal obstruction and colon perforation.

**Results.** The most significant risk factors for decompensated intestinal obstruction included T4 stage (odds ratio (OR) 3.19; 95 % confidence interval (CI) 1.66–7.12;  $p < 0.001$ ), high-grade tumor  $G_3-G_4$  (OR 2.93; 95 % CI 0.89–3.97;  $p = 0.008$ ), and presence of competing diseases (OR 2.03; 95 % CI 1.84–2.39;  $p < 0.001$ ). The risk of perforation was higher among patients with T4 tumors (OR 3.74; 95 % CI 2.61–5.48;  $p < 0.001$ ), lymph node involvement (N+) (OR 1.61; 95 % CI 1.33–2.01;  $p < 0.001$ ), high-grade tumors  $G_3-G_4$  (OR 3.56; 95 % CI 2.08–4.93;  $p < 0.001$ ), and diabetes mellitus requiring insulin therapy (OR 2.11; 95 % CI 1.78–2.42;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Elderly patients with stage III and IV colorectal cancer and high comorbidity are more likely do develop urgent complications, such as decompensated acute intestinal obstruction or tumor perforation.

**Key words:** urgent complications of colorectal cancer, decompensated acute intestinal obstruction, tumor perforation

**For citation:** Shchaeva S.N. Risk factors for urgent complications of colorectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):28–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-28-35.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) на ранних стадиях в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако в 15–30 % случаев пациенты с КРР имеют симптомы острого живота, характерные для таких осложнений, как перфорация кишечника или острая кишечная непроходимость [1]. Эти осложнения чаще всего возникают у лиц пожилого и старческого возраста и зачастую сопровождаются неблагоприятным прогнозом [2]. При urgentных осложнениях КРР наблюдаются высокая частота послеоперационных осложнений (40–50 %) и высокие показатели периоперационной летальности – до 20 % [3–5].

Острая кишечная непроходимость – наиболее частое осложнение КРР. По данным различных исследований, частота данного осложнения составляет от 8 до 59 % [6–8]. Непроходимость кишечника чаще встречается при злокачественных опухолях нисходящей ободочной кишки из-за меньшего диаметра левой ободочной кишки. Перфорация опухоли кишечника происходит в результате ишемии и некроза кишечной стенки [9]. Частота перфорации кишечника у пациентов с КРР варьирует от 1,2 до 10,0 % [10–12].

**Цель исследования** – изучить основные факторы, оказывающие влияние на развитие urgentных осложнений КРР.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с участием больных, страдающих КРР и поступивших по экстренным показаниям по поводу urgentных осложнений КРР в период с января 2016 г. по январь 2020 г. в общехирургические стационары г. Смоленска, являющиеся клиническими базами кафедр ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Сведения о каждом пациенте собраны в результате анализа историй болезни, протоколов операций, реанимационных карт, результатов патоморфологического исследования опухоли. В качестве urgentных

осложнений рассмотрены декомпенсированная острая кишечная непроходимость (ДОКН) и перфорация опухоли, по поводу которых выполнялись хирургические вмешательства по экстренным показаниям в первые 2–4 ч от момента поступления.

**Критерии включения:** больные в возрасте  $\geq 18$  лет с осложнениями КРР, потребовавшими экстренных хирургических вмешательств, такими как ДОКН, перфорация опухоли; гистологический тип опухоли, соответствующий аденокарциноме различной степени дифференцировки, перстневидноклеточному и недифференцированному раку.

**Критерии исключения:** пациенты, страдающие первично-множественными злокачественными новообразованиями, как синхронными, так и метастазами; случаи морфологического типа опухоли, соответствующего неэпителиальным злокачественным опухолям, карциноиду.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 1 от 20.05.2020.

В электронную базу данных включены следующие сведения: 1) социально-демографические характеристики (пол, возраст, место проживания (городская или сельская местность), образование, трудовая занятость, профессиональный и семейный статус); 2) анамнестические сведения; 3) клинические характеристики: вид urgentного осложнения, коморбидность; 4) морфологические характеристики: гистологический тип опухоли, стадия pTNM, характер опухолевого роста (экзо- или эндофитный, смешанный), размер опухоли по длине кишки (до 4 см, 4–7 см, >7 см), наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленное метастазирование.

С целью стадирования онкологического процесса применялась классификация злокачественных опухолей TNM (UICC, Международный противораковый союз) 8-го издания (2017). Стадия заболевания у пациентов, пролеченных до 2017 г., была переоценена

в соответствии с классификацией TNM 8-го пере-  
смотра. Также применялась гистологическая градация  
аденокарциномы (исключая нейроэндокринные но-  
вообразования) толстой кишки по степени злокаче-  
ственности согласно классификации Всемирной орга-  
низации здравоохранения (2019).

Статистический анализ осуществлен с помощью  
средств программного обеспечения Statistica 10 и IBM  
SPSS Statistics 20. Для определения взаимосвязи между  
предикторными переменными и развитием ургентно-  
го осложнения применялся множественный логисти-  
ческий регрессионный анализ. Факторы, показавшие  
статистическую значимость при однофакторном ана-  
лизе, в последующем проанализированы в многофак-  
торном логистическом регрессионном анализе. Уро-  
вень статистической значимости (*p*) для включения  
в многофакторный анализ принят  $\leq 0,05$ .

### Результаты

После проверки соответствия критериям включе-  
ния в исследование вошло 214 пациентов. Социально-  
демографические характеристики больных с ургент-  
ными осложнениями КРР представлены в табл. 1.  
Преобладали пациенты старших возрастных групп,  
медиана возраста больных, включенных в исследова-  
ние, составила 66 лет. У всех больных, включенных  
в исследование, диагноз был гистологически подтвер-  
жден после выполненного экстренного хирургиче-  
ского вмешательства по поводу ДОКН или перфо-  
рации опухоли. До этапа экстренного оперативного  
лечения больные к онкологу не направлялись, соот-  
ветственно, неоадьювантного лечения эти пациенты  
не получали, КРР был диагностирован интраопера-  
ционно, морфологическая верификация проведена  
по результатам послеоперационного гистологиче-  
ского исследования.

По месту проживания больные с ургентными  
осложнениями КРР в данном исследовании распреде-  
лились следующим образом: городские жители – 65,9 %,  
жители сельской местности – 34,1 %. Сорок три про-  
цента пациентов имели высшее образование, 57 % –  
среднее образование. По профессиональному статусу  
пациенты распределились относительно равномерно  
по разным отраслям (см. табл. 1). По изучаемому фак-  
тору «занятость» работающие составили 46,3 %, нера-  
ботающие (лица пенсионного возраста) – 47,6 %.

Клинико-морфологические характеристики пред-  
ставлены в табл. 2. Большое число больных с ургент-  
ными осложнениями КРР имели локализацию опухоли  
в ободочной кишке ( $n = 134$ ; 62,6 %), причем злокаче-  
ственные опухоли сигмовидной кишки с осложнен-  
ным течением составили 69 случаев, опухоли нисходя-  
щей ободочной кишки – 17, опухоли поперечной  
ободочной кишки – 11, опухоли восходящей ободоч-  
ной – 24, опухоли слепой кишки – 13 случаев. В пря-  
мой кишке злокачественная опухоль локализовалась

**Таблица 1.** Социально-демографические характеристики больных с ургентными осложнениями колоректального рака,  $n = 214$

**Table 1.** Sociodemographic characteristics of patients with urgent complications of colorectal cancer,  $n = 214$

Фактор Factor	Число пациен- тов, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Пол: Sex:	
муж male	113 (52,8)
жен female	101 (47,2)
Возраст, лет: Age, years:	
18–39	2 (0,9)
40–59	43 (20,1)
60–69	96 (44,9)
70–79	59 (27,6)
80–89	14 (6,5)
Место проживания: Settings:	
город urban	141 (65,9)
сельская местность rural	73 (34,1)
Образование: Education:	
высшее higher	92 (43,0)
среднее secondary	122 (57,0)
Профессиональный статус по отраслям: Employed in:	
промышленность и строительство industry and construction	54 (25,2)
транспорт и связь transport and communications	36 (16,8)
сельское хозяйство agriculture	23 (10,7)
торговля, бизнес trade, business	42 (19,6)
наука, просвещение, культура, здравоохранение science, education, culture, healthcare	31 (14,5)
сфера обслуживания service sector	28 (13,2)
Занятость: Employment:	
работающий employed	99 (46,3)
неработающий unemployed (pensioner, disabled, etc.)	102 (47,6)
безработный unemployed	13 (6,1)
Семейный статус: Marital status:	
не замужем/не женат single	41 (19,2)
разведена/разведен divorced	27 (12,6)
замужем/женат married	146 (68,2)

в верхнеампулярном отделе у 41 пациента, в среднеампулярном — у 18, в нижнеампулярном отделе — у 7 пациентов. Из urgentных осложнений в большем числе наблюдений зафиксирована ДОКН. Опухоли с данным осложнением локализовались как в ободочной, так и в прямой кишке. КРР, осложненный перфорацией и потребовавший экстренного хирургического вмешательства, локализовался в сигмовидной кишке у 30 пациентов, в ректосигмоидном отделе — у 12, в верхнеампулярном отделе прямой кишки — у 24 пациентов. Большинство пациентов, включенных в данное исследование, имели сопутствующие заболевания. По стадиям заболевания у пациентов с urgentными осложнениями КРР преобладала IIIВ стадия. Значительное число больных с urgentными осложнениями имели высокую степень злокачественности опухоли ( $G_3-G_4$ ) — 79,9 %. В большем числе наблюдений больные с ДОКН имели опухолевый рост по длине кишки 4–7 и >7 см, и эндофитный или смешанный характер опухолевого роста по окружности кишки (табл. 2).

При анализе анамнеза заболевания большинство пациентов с urgentными осложнениями КРР, включенных в данное исследование до развития экстренного осложнения, имели в анамнезе указания на наличие запоров (70,6 %; 151 из 214), чередование запоров и поносов (30,4 %; 65 из 214). Причем 30,8 % (66 из 214) пациентов обращались по поводу данных жалоб к терапевту или врачу общей практики, тем не менее в силу различных причин необходимого обследования они не получили.

Проанализированы факторы, оказавшие наиболее статистически значимое влияние на развитие ДОКН (табл. 3) и перфорации опухоли толстой кишки как осложнения КРР (табл. 4). При помощи многофакторной логистической регрессии были определены факторы, оказавшие наибольшее влияние на развитие urgentных осложнений.

Как следует из таблицы, наибольшее влияние на развитие ДОКН оказывали стадия заболевания, высокая степень злокачественности опухоли ( $G_3-G_4$ ), коморбидность.

Факторами, оказавшими наибольшее влияние на развитие перфорации, были стадия заболевания (местный статус опухоли T4, стадия N+), высокая степень злокачественности ( $G_3-G_4$ ), коморбидность — наличие сахарного диабета 2-го типа, корригируемого инсулинотерапией.

Риск развития urgentных осложнений колоректального рака — ДОКН, перфорации опухоли — увеличивается с возрастом, более поздней стадией заболевания и у пациентов с выраженной коморбидностью.

### Обсуждение

В данное исследование включены больные, у которых КРР не был диагностирован до поступления в стационар по экстренным показаниям.

**Таблица 2.** Основные клинко-морфологические характеристики больных с urgentными осложнениями колоректального рака, n = 214

**Table 2.** Main clinical and morphological characteristics of patients with urgent complications of colorectal cancer, n = 214

Фактор Factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Локализация опухоли по МКБ-10: Tumor location (ICD-10):	
C-18	134 (62,6)
C-19	14 (6,5)
C-20	66 (30,9)
Urgentное осложнение колоректального рака: Urgent complication of colorectal cancer:	
декомпенсированная острая кишечная непроходимость decompensated acute intestinal obstruction	172 (80,4)
перфорация perforation	42 (19,6)
Коморбидность: Comorbidity:	
пациенты без сопутствующих заболеваний patients without concomitant diseases	2 (0,9)
заболевания сердечно-сосудистой системы cardiovascular diseases	36 (16,8)
заболевания дыхательной системы respiratory diseases	27 (12,6)
сахарный диабет diabetes mellitus	51 (23,8)
мультиморбидность (присутствие конкурирующих сопутствующих заболеваний) multimorbidity (competing comorbidities)	98 (45,9)
Стадия злокачественного новообразования по TNM: TNM stage:	
T3N0M0 IA	9 (4,2)
T4aN0M0 IIB	24 (11,2)
T4bN0M0 IIC	26 (12,1)
T3N2aM0 IIIB	49 (22,9)
T4aN1M0 IIIB	53 (24,8)
T3N1M1 IV	17 (7,9)
T4aN1M1 IV	23 (10,8)
T4aN2M1 IV	13 (6,1)
Гистологическая градация аденокарциномы по степени злокачественности: Histological grade of adenocarcinoma:	
низкая степень злокачественности ( $G_1-G_2$ ) low grade ( $G_1-G_2$ )	43 (20,1)
высокая степень злокачественности ( $G_3-G_4$ ) high grade ( $G_3-G_4$ )	171 (79,9)
Опухолевый рост по длине кишки, см: Tumor length along the intestine, cm:	
<4	22 (10,3)
4–7	79 (36,9)
>7	113 (52,8)
Опухолевый рост по окружности кишки: Tumor growth pattern:	
экзофитный exophytic	45 (21,0)
эндофитный endophytic	87 (40,7)
смешанный mixed	82 (38,3)

**Примечание.** МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Note. ICD-10 — International Classification of Diseases version 10.

**Таблица 3.** Факторы, влияющие на развитие декомпенсированной острой кишечной непроходимости как осложнения колоректального рака

**Table 3.** Factors affecting the risk of decompensated acute intestinal obstruction as a complication of colorectal cancer

Фактор Factor	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	p
Возраст (≥75 лет) Age (≥75 years)	1,71 (1,19–2,51)	0,002
Место проживания (сельская местность) Settings (rural)	1,34 (1,14–1,47)	<0,001
Локализация опухоли (C-18) Tumor location (C-18)	1,27 (1,04–1,39)	0,001
Коморбидность: Comorbidity: заболевания сердечно-сосудистой системы cardiovascular diseases наличие конкурирующих заболеваний competing diseases	1,94 (1,18–2,39) 2,03 (1,84–2,39)	<0,001 <0,001
Местный статус опухоли T4 Local tumor T4	3,19 (1,66–7,12)	<0,001
Стадия N+ Stage N+	1,56 (1,28–1,69)	0,023
Стадия M+ Stage M+	1,27 (1,02–1,38)	0,011
Высокая степень злокачественности (G <sub>3</sub> –G <sub>4</sub> ) High-grade tumor (G <sub>3</sub> –G <sub>4</sub> )	2,93 (0,89–3,97)	0,008
Опухолевый рост по окружности кишки (смешанный) Mixed growth pattern	0,97 (0,65–1,02)	0,04
Опухолевый рост по длине кишки >4 см Tumor length >4 cm along the intestine	1,44 (1,15–1,64)	0,005

У пациентов пожилого и старческого возраста, как правило, наблюдается больше сопутствующих патологий и может быть больше связанных с ними госпитализаций, чем у лиц молодого возраста [13]. Они могут находиться на стационарном лечении и проходить диагностические обследования по поводу других заболеваний, и какое-то время опухолевая патология может быть в ряде случаев вовремя не диагностированной и заболевание впервые может проявиться в виде urgentных осложнений (ДОКН, перфорации опухоли), что значительно увеличивает частоту экстренных госпитализаций [14].

Несмотря на то, что в развитых странах имеются существенные различия касательно рекомендаций по скринингу КРР, практически во всех странах

**Таблица 4.** Факторы, влияющие на развитие перфорации как осложнения колоректального рака

**Table 4.** Factors affecting the risk of perforation as a complication of colorectal cancer

Фактор Factor	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	p
Возраст (≥75 лет) Age (≥75 years)	1,83 (0,92–3,91)	0,01
Место проживания (сельская местность) Settings (rural)	1,32 (1,03–1,49)	0,031
Коморбидность: Comorbidity: сахарный диабет 2-го типа (пероральные гипогликемические средства) type 2 diabetes mellitus (oral hypoglycemic agents) сахарный диабет 2-го типа (инсулинотерапия) type 2 diabetes mellitus (insulin therapy) наличие конкурирующих заболеваний competing diseases	1,43 (1,18–2,07) 2,11 (1,78–2,42) 1,97 (1,85–2,53)	0,025 <0,001 <0,001
Местный статус опухоли T4 Local tumor T4	3,74 (2,61–5,48)	<0,001
Стадия N+ Stage N+	1,61 (1,33–2,01)	<0,001
Стадия M+ Stage M+	1,32 (1,09–1,48)	0,013
Высокая степень злокачественности (G <sub>3</sub> –G <sub>4</sub> ) High-grade tumor (G <sub>3</sub> –G <sub>4</sub> )	3,56 (2,08–4,93)	<0,001
Опухолевый рост по окружности кишки (эндофитный) Endophytic growth pattern	0,73 (0,61–0,87)	<0,001

в соответствии с рекомендациями онкологов по достижении 75-летнего возраста прекращаются плановые скрининговые обследования на КРР [15]. Однако уровень заболеваемости КРР в популяции старше 80 лет составляет около 1/3 популяции в возрасте от 50 до 64 лет [16, 17]. Таким образом, отсутствие необходимого скринингового обследования наряду с другими социально-демографическими факторами может увеличивать риск urgentных осложнений КРР у пациентов пожилого и старческого возраста, включая и отсутствие специфических симптомов, характеризующих клиническую картину КРР [18, 19]. Также в ряде исследований отмечено, что в старческом возрасте наблюдается более ограниченный доступ к скрининговым программам, что оказывает неблагоприятное

влияние на своевременную диагностику заболевания и, соответственно, клиническую стадию и прогноз [13–15, 17, 20, 21]. В канадском многоцентровом исследовании, включавшем более 41 тыс. пациентов с впервые диагностированным КРР, у 39 % пациентов заболевание впервые проявилось в виде urgentных осложнений, и эти пациенты имели отдаленные метастазы, и большинство из этих больных (63 %) были старше 70 лет [21]. По результатам проведенного исследования из данных анамнеза всех 214 пациентов установлено, что ранее они не проходили скрининговые обследования на КРР.

В масштабном общенациональном голландском исследовании, которое включало более 9 тыс. пациентов, было подтверждено влияние возраста на развитие urgentных осложнений КРР. Так, в нем у 22 % больных старческого возраста ( $\geq 85$  лет) КРР впервые проявился в виде urgentных осложнений по сравнению с 12 % в более молодой популяции [22]. Популяционное исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что у пациентов пожилого и старческого возраста вероятность возникновения urgentных осложнений КРР в 3 раза выше: в этом исследовании возраст был самым сильным фактором риска возникновения urgentных осложнений у больных с деменцией и неблагоприятным социально-экономическим фоном [20]. В нашем исследовании, включавшем 214 больных с urgentными осложнениями КРР, возраст оказывал существенное влияние на проявление заболевания в виде urgentных осложнений. Так, риск развития ДОКН и перфорации опухоли увеличивался в возрасте  $\geq 75$  лет почти в 2 раза.

Проведенные исследования продемонстрировали, что с возрастом увеличивается частота рака правой половины ободочной кишки [23, 24].

Необходимо отметить, что больные с поздними стадиями, как правило, в большинстве наблюдений по тем или иным причинам обращаются за медицинской помощью в более поздние сроки. Это может быть связано с факторами, которые напрямую связаны с пациентом, а именно с наличием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, которая может требовать госпитализации и хирургических вмешательств; также наличие старческой деменции может приводить к поздней постановке диагноза. Кроме того, такой фактор, как место проживания (сельская местность), влияет таким образом, что даже наличие первых признаков заболевания и своевременное обращение пациента за медицинской помощью не всегда гарантируют своевременную диагностику опухолевого процесса, что может приводить к экстренным госпитализациям и установлению диагноза во время операции. В нашем исследовании выявлены различия в развитии urgentных осложнений в зависимости от места проживания пациента; так, риск развития urgentных осложнений у больных, проживающих

в сельской местности, в 1,3 раза выше по сравнению с лицами, проживающими в городской местности. Сходные результаты получены и в некоторых других исследованиях [25, 26].

По результатам данного исследования семейный статус и уровень образования не оказали статистически значимого влияния на развитие urgentных осложнений, хотя в некоторых других исследованиях данные факторы оказывали влияние. Другие исследователи объясняли полученные результаты тем, что люди с более высоким уровнем образования больше осведомлены о здоровом образе жизни и могут иметь более высокий социально-экономический статус. Они также могут пройти своевременное обследование и внеплановые осмотры в частных клиниках, в связи с чем частота urgentных осложнений КРР у них меньше [25, 27].

По данным проведенного исследования, на развитие осложнений КРР, требующих экстренной хирургической помощи, наибольшее влияние оказала стадия заболевания: при местном статусе опухоли T4 риск развития ДОКН увеличивался в 3 раза, а риск развития перфорации опухоли – в 3,7 раза; наличие стадии N+ увеличивает риск развития ДОКН в 1,5 раза, а риск развития перфорации опухоли – в 1,6 раза. Кроме того, по результатам многофакторного анализа, высокая степень злокачественности увеличивает риск перфорации в 3,5 раза. По данным других исследований, urgentные осложнения КРР связаны с более высокой частотой местно-распространенного заболевания (T4) и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, сосудистой инвазии, отдаленных метастазов [17, 21, 28–30].

Важно отметить, что в проведенном исследовании существенное влияние на развитие urgentных осложнений оказывала высокая степень злокачественности опухоли ( $G_3-G_4$ ), увеличивая практически в 3 раза риск развития ДОКН и в 3,6 раза – риск развития перфорации. Есть несколько исследований о влиянии степени злокачественности на развитие перфорации толстой кишки. Так, В. Вауар и соавт. в своем исследовании наблюдали влияние низкой дифференцировки опухоли на риск развития перфорации толстой кишки [31], в другом исследовании S. Ghazi и соавт. [32] при сравнении муцинозных опухолей в 2 группах больных, перенесших плановые хирургические вмешательства и экстренные операции по поводу КРР, отмечали, что в группе экстренных операций у значительного числа больных были опухоли, имеющие в своем составе большую долю перстневидных клеток.

### Выводы

По результатам данного исследования установлено, что пациенты старческого возраста с III и IV стадиями КРР и при наличии высокой коморбидности с большей вероятностью могут иметь urgentные осложнения в виде ДОКН и перфорации опухоли.

**Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S**

- Heller D.R., Jean R.A., Chiu A.S. et al. Regional differences in palliative care utilization among geriatric colorectal cancer patients needing emergent surgery. *J Gastrointest Surg* 2019;23(1):153–62. DOI: 10.1007/s11605-018-3929-0.
- Krutsri C., Sumpritpradit P., Singhatas P. et al. Morbidity, mortality, and risk factors of emergency colorectal surgery among older patients in the Acute Care Surgery service: A retrospective study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;62:485–9. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.11.001.
- Wallace D., Walker K., Kuryba A. et al. Identifying patients at risk of emergency admission for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014;111(3):577–80. DOI: 10.1038/bjc.2014.300.
- Schwenker F., Morel P., Gervaz P. Management of obstructive and perforated colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(10):1613–9. DOI: 10.1586/era.10.147.
- Sibio S., Di Giorgio A., D’Ugo S. et al. Histotype influences emergency presentation and prognosis in colon cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404 (7):841–51. DOI: 10.1007/s00423-019-01826-6.
- Biondo S., Gálvez A., Ramírez E. et al. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol* 2019;23(12):1141–61. DOI: 10.1007/s10151-019-02110-x.
- Шабунин А.В., Багателья З.А. Алгоритм хирургической помощи при осложненном колоректальном раке. *Колопроктология* 2019;18(1):66–73. [Shabunin A.V., Bagateliya Z.A. Algorithm of surgical care in complicated colorectal cancer. *Koloproktologia = Coloproctology* 2019;18(1):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-66-73.
- Lee D.B., Shin S., Yang C.S. Patient outcomes and prognostic factors associated with colonic perforation surgery: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci* 2022;39(2):133–40. DOI: 10.12701/yujm.2021.01445.
- Kim S.W., Kim H.C., Yang D.M. Perforated tumors in the gastrointestinal tract: CT findings and clinical implications. *Br J Radiol* 2012;85(1017):1307–13. DOI: 10.1259/bjr/21382039.
- Choo J.M., Baek S.J., Kwak J.M. et al. Clinical characteristics and oncologic outcomes in patients with preoperative clinical T3 and T4 colon cancer who were staged as pathologic T3. *Ann Surg Treat Res* 2020;99(1):37–43. DOI: 10.4174/astr.2020.99.1.37.
- Zielinski M.D., Merchea A., Heller S.F., You Y.N. Emergency management of perforated colon cancers: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg* 2011;15(12):2232–8. DOI: 10.1007/s11605-011-1674-8.
- Heydahl Ø., Edna T.H., Xanthoulis A. et al. Long-term trends in colorectal cancer: incidence, localization, and presentation. *BMC Cancer* 2020;20(1):1077. DOI: 10.1186/s12885-020-07582-x.
- Xing F., Luo R., Chen W., Zhou X. The risk-adjusted Charlson comorbidity index as a new predictor of one-year mortality rate in elderly Chinese patients who underwent hip fracture surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* 2021;107(3):102860. DOI: 10.1016/j.otsr.2021.102860.
- Askari A., Faiz O. Response to “Emergency presentation and socioeconomic status in colon cancer”. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(9):1163. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.01.024.
- Ebell M.H., Thai T.N., Royalty K.J. Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. *Public Health Rev* 2018;39:7. DOI: 10.1186/s40985-018-0080-0.
- Capocaccia R., Gatta G., Dal Maso L. Life expectancy of colon, breast, and testicular cancer patients: an analysis of US-SEER population-based data. *Ann Oncol* 2015;26(6):1263–8. DOI: 10.1093/annonc/mdv131.
- Wong F.M.F. Factors associated with knowledge, attitudes, and practice towards colorectal cancer and its screening among people aged 50–75 years. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18 (8):4100. DOI: 10.3390/ijerph18084100.
- Renzi C., Lyratzopoulos G., Card T. et al. Do colorectal cancer patients diagnosed as an emergency differ from non-emergency patients in their consultation patterns and symptoms? A longitudinal data-linkage study in England. *Br J Cancer* 2016;115(7):866–75. DOI: 10.1038/bjc.2016.250.
- Zhou Y., Abel G.A., Hamilton W. et al. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(1):45–56. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.155.
- Wallace D., Walker K., Kuryba A. et al. Identifying patients at risk of emergency admission for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014;111(3):577–80. DOI: 10.1038/bjc.2014.300.
- Rabeneck L., Paszat L.F., Li C. Risk factors for obstruction, perforation, or emergency admission at presentation in patients with colorectal cancer: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1098–103. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00488.x.
- Govaert J.A., Govaert M.J., Fiocco M. et al. Dutch Value Based Healthcare Study Group. Hospital costs of colorectal cancer surgery for the oldest old: A Dutch population-based study. *J Surg Oncol* 2016;114(8):1009–15. DOI: 10.1002/jso.24428.
- Qin Q., Yang L., Sun Y.K. et al. Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival. *Chronic Dis Transl Med* 2017;3(1):51–9. DOI: 10.1016/j.cdtm.2017.02.004.
- Щаева С.Н. Экстренные резекционные вмешательства у больных осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки: отдаленные результаты. *Тазовая хирургия и онкология* 2018;8(2):46–54. [Schaeva S.N. Emergency resections in patients with complicated rightand left-sided colon cancer: long-term outcomes. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2018;8(2):46–54. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-46-54.
- Hines R., Markossian T., Johnson A. et al. Geographic residency status and census tract socioeconomic status as determinants of colorectal cancer outcomes. *Am J Public Health* 2014;104(3):e63–71. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301572.
- Yu K.X., Yuan W.J., Huang C.H. et al. Socioeconomic deprivation and survival outcomes in patients with colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 2022;12(2):829–38.
- Thatcher E.J., Camacho F., Anderson R.T. et al. Spatial analysis of colorectal cancer outcomes and socioeconomic factors in Virginia. *BMC Public Health* 2021;21(1):1908. DOI: 10.1186/s12889-021-11875-6.
- Neuman H.B., O’Connor E.S., Weiss J. et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older: analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. *Cancer* 2013;119(3):639–47. DOI: 10.1002/cncr.27765.
- Askari A., Nachiappan S., Currie A. et al. Who requires emergency surgery for colorectal cancer and can national screening programmes reduce this need? *Int J Surg* 2017;42:60–8. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.04.050.
- Decker K.M., Lambert P., Nugent Z. et al. Time trends in the diagnosis of colorectal cancer with obstruction, perforation, and emergency admission after the introduction of population-based

- organized screening. JAMA Netw Open 2020;3(5):e205741. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5741.
31. Bayar B., Yılmaz K.B., Akıncı M. et al. An evaluation of treatment results of emergency versus elective surgery in colorectal cancer patients. Ulus Cerrahi Derg 2015;32(1):11–7. DOI: 10.5152/UCD.2015.2969.
32. Ghazi S., Berg E., Lindblom A., Lindfors U. Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. World J Surg Oncol 2013;11:133. DOI: 10.1186/1477-7819-11-133.

**ORCID автора / ORCID of author**

С.Н. Шаева / S.N. Shchaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 20.05.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated 20.05.2020). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45



# Неoadъювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки

**М.Ю. Федянин, А.А. Трякин***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Михаил Юрьевич Федянин [fedianinmu@mail.ru](mailto:fedianinmu@mail.ru)

К началу 2000-х годов сформировался определенный стандарт ведения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки – проведение предоперационной химиолучевой терапии с последующим, через 6–8 нед с момента окончания лучевой терапии, хирургическим лечением. При этом четких данных, указывающих на эффективность адъювантной химиотерапии в данной клинической ситуации, получено не было. Однако за последние десятилетия концепция неoadъювантного лечения больных местно-распространенным раком толстой кишки поменялась за счет как более широкого применения гипофракционирования в лучевой терапии, так и переноса химиотерапевтического лечения с послеоперационного на предоперационный этап. Целью данного обзора литературы является изучение результатов исследований, посвященных неoadъювантному лечению при местно-распространенном раке толстой кишки, и сравнение эффективности и переносимости различных опций, которые имеются в настоящее время у онколога в лечении данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неoadъювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия**Для цитирования:** Федянин М.Ю., Трякин А.А. Неoadъювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):36–45. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-36-45.

## Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer

**M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin***N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Mikhail Yuryevich Fedyanin [fedianinmu@mail.ru](mailto:fedianinmu@mail.ru)

By the beginning of the 2000s, oncologists have developed a standard algorithm for the management of patients with locally advanced rectal cancer. It includes preoperative chemoradiotherapy followed by surgery 6–8 weeks after chemoradiotherapy completion. However, there was no clear evidence indicating the efficacy of adjuvant chemotherapy in this clinical situation. In recent decades, the concept of neoadjuvant treatment for locally advanced colon cancer changed due to an opportunity to perform hypofractionated radiotherapy and conduct chemotherapy in the preoperative stage. This literature review aims to summarize the results of studies analyzing neoadjuvant therapy for locally advanced colon cancer, as well as to compare the efficacy and tolerability of various therapeutic options currently available for this group of patients.

**Key words:** rectal cancer, neoadjuvant therapy, radiotherapy, chemotherapy**For citation:** Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A. Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):36–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45.

### Введение

Классическим вариантом ведения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки является проведение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим, через 6–8 нед с момента окончания лучевой терапии (ЛТ), хирургичес-

ким лечением. Это позволяет снизить стадию болезни, уменьшить риск локального рецидива, достигнуть у 14 % пациентов полного патоморфологического эффекта или у 4 % – полного клинического эффекта, а в некоторых работах – и увеличить общую выживаемость (ОВ) [1–5]. В дальнейшем было показано, что

различные варианты фракционирования, в частности применение короткого курса ЛТ (5 × 5 Гр), является эффективной и безопасной альтернативой пролонгированной ХЛТ в отношении ОВ, выживаемости без признаков болезни (ВБП) и частоты локальных рецидивов [6–10]. Кроме того, проведение короткого курса позволяет уменьшить финансовую нагрузку и в сроки реализации лучевого эффекта инкорпорировать полноценный курс неoadъювантной химиотерапии. Именно последнему, как следующему этапу развития неoadъювантного лечения, и посвящен настоящий обзор литературы.

### Оценка патоморфологического эффекта

Со времени широкого распространения выполнения тотальной мезоректумэктомии стандартизация патоморфологической оценки удаленного препарата стала критичной для оценки вовлечения краев резекции, патоморфологического стадирования [11, 12]. Однако патоморфологическая оценка – очень субъективный, зависимый от морфолога и его заключения, параметр [13–15]. Наиболее приближенным к реаль-

ной практике был патоморфологический эффект в виде степени снижения стадии болезни и, в частности, достижения полного патоморфологического эффекта (pCR). Однако не во всех исследованиях достижение полного патоморфоза было ассоциировано с увеличением ОВ [16, 17]. С учетом относительно низкой частоты достижения полного патоморфоза [18, 19], его бинарной характеристики (есть или нет) стали разрабатывать системы оценки степени регресса опухоли в качестве суррогатных критериев выживаемости [20–28]. Примеры таких систем оценки степени регресса опухоли, которые были относительно полно валидированы и при раке прямой кишки, представлены в таблице.

При этом любая из систем достаточно субъективна в оценке патоморфологического регресса опухоли, и практически всегда в клинических исследованиях по неoadъювантному лечению требуется ее подтверждение в центральной гистологической лаборатории [29–31].

В связи с этим в настоящее время все больше исследований неoadъювантного лечения касаются уже

*Примеры систем оценки степени регресса опухоли после неoadъювантного лечения*

*Examples of systems for assessing tumor regression grade after neoadjuvant treatment*

Степень регресса опухоли Tumor regression grade	Dworak et al. [20]	Система AJCC [13] AJCC system [13]	Mandard et al. [24]	Система MSKCC MSKCC system	Лавникова и соавт. [27, 28] Lavnikova et al. [27, 28]
TRG0	Минимальный ответ опухоли на лечение Minimal tumor response to treatment	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	–	–	–
TRG1	Фиброз <25 % опухоли Fibrosis of <25 % of the tumor	Единичные клетки или небольшие группы клеток Rare cells or small groups of cells	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	Сохранено >50 % паренхимы опухоли >50 % of residual tumor parenchyma
TRG2	Фиброз 25–50 % опухоли Fibrosis of 25–50 % of the tumor	Опухоль с фиброзными изменениями Tumor with fibrous changes	Редкие опухолевые клетки Rare tumor cells	86–99 % ответа опухоли 86–99 % tumor response	Сохранено 20–50 % паренхимы опухоли 20–50 % of residual tumor parenchyma
TRG3	Фиброз >50 % опухоли Fibrosis of >50 % of the tumor	Минимальный ответ опухоли на лечение Minimal tumor response to treatment	Фиброз преобладает над жизнеспособной опухолью Fibrosis outgrowing viable tumor cells	≤85 % ответа опухоли ≤85 % tumor response	До 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов Up to 20 % of residual tumor parenchyma as individual foci
TRG4	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	–	Жизнеспособная опухоль преобладает над фиброзом Viable tumor cells outgrowing fibrosis	–	Полное отсутствие опухолевой паренхимы Complete absence of tumor parenchyma
TRG5	–	–	Минимальный ответ опухоли на лечение Minimal tumor response to treatment	–	–

не достижения полного морфологического ответа и степени регресса опухоли, а неоадьювантного ректального индекса (НРИ), который, как предполагается, более стандартизован и лучше оценивает терапевтический эффект [32].

Неоадьювантный ректальный индекс – суррогатный критерий эффективности, который можно относительно быстро оценить и применять в клинических исследованиях различных вариантов предоперационного лечения при раке прямой кишки, и он более лабилен в сравнении с таким параметром, как частота полного патоморфологического эффекта. Исследователи взяли несколько параметров из номограммы V. Valentini и соавт. [32, 33], которые отражали непосредственную эффективность неоадьювантного лечения или были связаны с ней – pN, pT и показатель cT, – с целью оценки степени снижения стадии болезни. Была создана формула расчета НРИ:

$$NAR = \frac{[5pN - 3(cT - pT) + 12]^2}{9,61},$$

где у pN могут быть значения 0, 1, 2; у cT – 1, 2, 3, 4; у pT – 0, 1, 2, 3, 4

Таким образом, если принимать во внимание все значения перечисленных 3 факторов, получается псевдопараметрический параметр с 24 возможными значениями от 0 до 100. Чем выше значение, тем хуже эффект. После создания данного индекса он был валидирован ретроспективно на базе данных пациентов, которые принимали участие в проспективном исследовании NSABP R-04 [34]. Исследование изначально было посвящено сравнению 4 неоадьювантных режимов у 1479 пациентов с II и III стадией рака прямой кишки: ЛТ на фоне пролонгированной инфузии 5-фторурацила, 5-фторурацила и оксалиплатина, на фоне приема капецитабина и капецитабина с оксалиплатином. Показатель НРИ был значимо ассоциирован с ОВ (отношение рисков (ОР) 1,04; 95 % доверительный интервал 1,03–1,05;  $p < 0,0001$ ). При этом результаты исследования позволили разделить пациентов по показателю НРИ на 3 прогностические группы: низкого индекса (<8), промежуточного (8–16) и высокого (>16). Показатели 5-летней ОВ составили 92, 89 и 68 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). В сравнении с показателем полного патоморфоза НРИ обладал большей прогностической силой. Аналогичные данные были получены и в других работах [35]. В то же время валидация НРИ на данных 6596 пациентов национальной базы Нидерландов показала его плохую корреляцию с показателями выживаемости [36]. Тем не менее полученные результаты легли в основу регистрации Национальным противораковым институтом США НРИ в качестве возможного основного критерия эффективности в исследованиях II фазы неоадьювантной терапии рака прямой кишки [37].

### Добавление химиопрепаратов во время лучевой терапии

Среди рандомизированных исследований III фазы по сравнению ЛТ и ХЛТ при местно-распространенном раке прямой кишки наибольшим по численности пациентов было исследование EORTC 22921, в котором было рандомизировано 1011 больных с индексом Т3–4 в 4 группы, в 2 из которых проводилась неоадьювантная ЛТ на фоне применения 5-фторурацила или без него. При сравнении этих 2 групп исследователи обнаружили, что при добавлении 5-фторурацила во время пролонгированного курса ЛТ значительно увеличилась частота достижения полных патоморфологических эффектов – с 5 до 14 % ( $p < 0,001$ ). Однако показатели ВБП и ОВ при сроках наблюдения в 10 лет не различались, при этом частота локальных рецидивов была выше в группе ЛТ без химиотерапии (22 % против 11–15 %) [38]. Полученные результаты были подтверждены и в метаанализе 6 рандомизированных исследований – при добавлении химиотерапии во время ЛТ значительно улучшался локорегионарный контроль, увеличивалась частота острой токсичности без влияния на риск развития поздних осложнений [39]. И хотя в метаанализе не изучалась частота достижения полных патоморфологических эффектов, в других исследованиях, так же как в исследовании EORTC 22921, при добавлении химиопрепарата увеличивалась частота снижения стадии болезни и достижения полного патоморфологического регресса [40, 41].

В исследовании NSABP R-04 продемонстрирована эквивалентность инфузионного режима введения 5-фторурацила во время ЛТ ежедневному приему капецитабина как в отношении частоты достижения полных патоморфологических эффектов, частоты снижения стадии болезни и частоты локальных рецидивов, так и в отношении показателей ВБП и ОВ [42]. Результаты еще 5 рандомизированных исследований, в которых изучались комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином, также подтвердили возможность замены пролонгированных инфузий 5-фторурацила капецитабином в качестве радиомодификатора [43–46]. Пролонгированная ХЛТ на фоне капецитабина стала стандартным подходом неоадьювантной терапии локализованного рака прямой кишки с высоким риском местного рецидива, а дальнейшие исследования по улучшению результатов ХЛТ сфокусировались в 2 направлениях: интеграции дополнительных препаратов в схемы с фторпиримидинами во время ЛТ и частичном или полном переносе послеоперационной химиотерапии на неоадьювантный этап.

Попытка интенсификации химиотерапии во время пролонгированного курса ЛТ за счет добавления оксалиплатина к фторпиримидинам оказалась unsuccessful. По совокупному анализу данных 2914 пациентов из 3 рандомизированных исследований она не привела

ни к увеличению ВБП, ни к увеличению ОВ (ОР 0,98 и 0,96 соответственно) [47].

Добавление иринотекана к капецитабину во время предоперационной ЛТ в рамках рандомизированного проспективного исследования III фазы (ARISTOTLE) также не привело к значимому улучшению результатов лечения, в том числе и увеличению частоты достижения полных патоморфологических эффектов (20 % против 17 % в группе классической ХЛТ,  $p = 0,45$ ). При этом частота осложнений III–IV степени в группе с иринотеканом увеличилась с 50 до 76 % ( $p < 0,001$ ) [48].

Как и при изучении режимов неоадьювантного лечения при раке молочной железы, при местно-распространенном раке прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза также была разработана платформа по изучению добавления новых препаратов к неоадьювантному лечению – NRG-GI002. Преимуществом данного подхода явилось наличие контрольной группы со стандартным лечением, которое уже подразумевало индукционную химиотерапию по схеме mFOLFOX6 с последующей пролонгированной ЛТ на фоне приема капецитабина. В качестве основного критерия эффективности выбрали достижение патоморфологического регресса в соответствии с НРИ. К настоящему времени завершено лечение в 2 первых когортах с велипарибом и пембролизумабом, которые добавляли во время ХЛТ. К сожалению, в обеих группах не удалось добиться значимого увеличения частоты достижения патоморфологического регресса [49, 50].

Аналогичный подход изучался и в исследовании AVANA, в котором во время ЛТ проводились введения препарата анти-PD-L1-антител авелумаба с последующим проведением оперативного лечения и адьювантной химиотерапии в режиме XELOX в количестве 6 курсов. Было включено 100 больных с местно-распространенным раком прямой кишки (сT3 с факторами риска, сT4 или N1–2) (исследователи стремились достичь 25 % полных патоморфологических эффектов). Авторы сообщили о 23 % случаев достижения полного патоморфологического регресса и 60 % случаев выраженного патоморфоза. Осложнения лечения зарегистрированы у 65 % пациентов, но только у 8 % – III и более степени тяжести, и у 4 % пациентов отмечены иммуноопосредованные реакции III–IV степени [51].

Более перспективным видится другой подход добавления иммунотерапии в схему неоадьювантного лечения рака прямой кишки. Так, в исследовании VOLTAGE-A1 при резектабельном раке прямой кишки ( $n = 42$ ) проводился пролонгированный курс ЛТ на фоне приема капецитабина. В следующие 10 нед применялся ниволумаб в монорежиме с дальнейшим хирургическим лечением и адьювантной химиотерапией с включением оксалиплатина и фторпиримидинов. В группе 5 пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI) у 60 % был достигнут полный

патоморфологический эффект; в группе 37 пациентов с микросателлитно-стабильным фенотипом полный регресс был достигнут у 30 % больных. Исследователи отметили, что в случае экспрессии PD-L1  $\geq 1$  и отношения CD8-лимфоцитов к  $eTreg \geq 2,3$  в опухоли перед началом ХЛТ частота полных патоморфозов достигала 100 % даже в отсутствие MSI. Несмотря на обнадеживающие результаты, авторы отметили прогрессирующие заболевания у 4 из 37 пациентов с MSS-фенотипом и ни у кого в группе MSI [52].

Таким образом, попытки улучшения результатов пролонгированного курса ЛТ за счет добавления к фторпиримидинам дополнительных препаратов к настоящему времени не увенчались успехом.

### Сочетание индукционной и консолидирующей химиотерапии с лучевым предоперационным воздействием

После того как стало понятно, что для лучевого воздействия необходимо время для его реализации (до 8–11 нед), исследователи стали заполнять этот интервал стандартными химиотерапевтическими режимами, применяемыми в лечении метастатического рака толстой кишки.

Первое исследование, показавшее возможность эффективной реализации такого подхода, было опубликовано в 2015 г. Было сформировано 4 проспективных группы пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки: в 1-й группе проводилась только ХЛТ ( $n = 60$ ) с хирургическим лечением через 12 нед; во 2-й группе между ХЛТ и хирургическим лечением проводилось 2 курса терапии по схеме FOLFOX ( $n = 67$ ); в 3-й группе ( $n = 67$ ) – 4 курса по схеме FOLFOX, в 4-й группе ( $n = 60$ ) – 6 курсов. Таким образом, хирургия в группах 2–4 проводилась в сроки от 18 до 26 нед с момента завершения ХЛТ. Исследователи отметили, что с увеличением количества курсов консолидирующей химиотерапии увеличивалась и частота достижения полного патоморфологического эффекта: 18, 24, 30 и 38 % в группах 1, 2, 3 и 4 ( $p = 0,0036$ ) соответственно. А по результатам многофакторного анализа проведение только 6 курсов химиотерапии независимо значимо увеличивало шанс достижения полного патоморфологического эффекта (отношение шансов 3,49;  $p = 0,011$ ) [53]. Последние находки, по-видимому, объясняют негативные результаты проспективного рандомизированного исследования POLISH II, в котором в группе консолидирующей химиотерапии после завершения короткого курса ЛТ ( $5 \times 5$  Гр) проводилось только 3 курса режимом FOLFOX (6 нед). В группе сравнения проводилась ХЛТ с режимом FOLFOX, но без консолидации. В качестве основного критерия эффективности была выбрана частота достижения R0-резекции. В исследовании было рандомизировано 515 пациентов с опухолями прямой кишки и с индексом T4 или фиксированными опухолями с индексом T3. Авторам

работы не удалось значимо улучшить ни частоту выполнения R0-резекций, ни частоту достижения полных патоморфологических эффектов (77 % против 71 %,  $p = 0,07$ ; 16 % против 12 %,  $p = 0,17$  соответственно). Также значимо не различались ни ВБП (ОР 0,95;  $p = 0,65$ ), ни ОВ (ОР 0,9;  $p = 0,38$ ) [54, 55].

Проведение 4 курсов терапии по схеме XELOX (12 нед) в консолидирующем режиме после короткой ЛТ в сравнении с классической пролонгированной ХЛТ у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки нижней и среднеампулярной локализации сT3–4 и/или N1–2 в рандомизированном исследовании STELLAR ( $n = 593$ ) значимо увеличило частоту достижения полных патоморфологических эффектов (22,4 % против 12,6 %,  $p = 0,001$ ) и ОВ (3-летняя 86,5 % против 75,1 %, ОР 0,67,  $p = 0,036$ ) при отсутствии различий в показателях ВБП [56].

В проспективном рандомизированном исследовании III фазы ClinClare ( $n = 356$ ) проводилась имплантация иринотекана в комбинации с капецитабином в процессе пролонгированного курса ЛТ с последующим 1 курсом консолидации и адьювантной химиотерапии. Подбор дозы иринотекана выполнялся исходя из генотипа полиморфизма гена *UGT1A1*. В качестве контроля проводилась классическая ХЛТ с 1 курсом консолидации по схеме XELOX и адьювантной химиотерапией. Включались пациенты с аденокарциномой прямой кишки с локализацией на 10 и менее сантиметров и индексом T3 или T4. Исследователям удалось увеличить частоту полных патоморфологических эффектов, что являлось первичным критерием эффективности, с 17,5 до 33,8 % ( $p = 0,001$ ). Однако ни по частоте локальных рецидивов в течение 4 лет наблюдения (4 % против 7 %), ни по ВБП (74 % против 69 %, ОР 0,74), ни по ОВ (85 % против 80 %, ОР 0,7) значимых различий не было отмечено [57]. И хотя в исследовании консолидация проводилась только в рамках 1 курса лечения, она позволила инициировать протоколы по применению в неоадьювантном назначении режимов с иринотеканом.

Высокая эффективность трехкомпонентных режимов химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака явилась основанием их интеграции в качестве индукционной терапии (перед ХЛТ). Так, в исследовании PRODIGE 23461 пациенту с местно-распространенным раком прямой кишки проводилось 6 курсов (12 нед) терапии по схеме mFOLFIRINOX с последующим проведением пролонгированной ХЛТ, затем 7 нед отдыха, с последующей операцией и 6 курсами адьювантной химиотерапии по схеме mFOLFOX6. В группе контроля применялся пролонгированный курс ХЛТ с последующей через 7 нед операцией и 12 курсами адьювантной химиотерапии по схеме mFOLFOX6. Основным критерием эффективности в исследовании явилась 3-летняя ВБП, которая при медиане наблюдения 47,5 мес составила 78,8 % в груп-

пе индукционной химиотерапии и 71,7 % в группе стандартного лечения (ОР 0,69;  $p < 0,02$ ). Однако показатели ОВ значимо не различались (91 % против 88 %,  $p = 0,08$ ). Следует отметить, что в группе индукционной химиотерапии частота полных патоморфологических эффектов составила 27,5 % против 11,7 % ( $p < 0,001$ ) [58, 59].

Менее токсичным и более простым подходом представляется возможность замены классической пролонгированной ХЛТ с адьювантной химиотерапией на короткий курс ЛТ с консолидирующей химиотерапией, изучавшаяся в исследовании RAPIDO. В экспериментальной группе проводился короткий курс ЛТ  $5 \times 5$  Гр, через 11–18 дней пациенты получали в течение 18 нед химиотерапию (6 курсов терапии комбинации XELOX или 9 курсов по схеме FOLFOX) с последующим хирургическим лечением. Всего в исследование было включено 912 пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки с наличием хотя бы одного из факторов неблагоприятного прогноза (сT4a или сT4b, инвазия экстрамуральных сосудов, сN2, вовлечение мезоректальной фасции или увеличение лимфатических узлов латеральной группы). Основным критерием эффективности являлся показатель 3-летней ВБП. При медиане наблюдения 4,6 года в исследуемой группе показатель первичного критерия эффективности составил 23,7 %, тогда как в контрольной группе – 30,4 % (ОР 0,75;  $p = 0,019$ ). Группы не различались по частоте развития серьезных нежелательных явлений: в экспериментальной группе – 38 %, в контрольной – 34 %. Так же как и в предыдущем исследовании, в группе неоадьювантной химиотерапии отмечены удвоение частоты патоморфологических полных эффектов (27,7 % против 13,8 %) и снижение относительного риска 3-летнего развития отдаленных метастазов до 7 % (ОР 0,69;  $p = 0,004$ ). Частота рецидивов в обеих группах не различалась [60].

Тогда становится актуальным вопрос, можно ли проводить индукционный режим комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов, и будет ли это лучше применения данного лечебного подхода в виде консолидации?

Ответ на этот вопрос дают результаты ретроспективных и 2 рандомизированных исследований. Так, в исследовании A. Segsek и соавт. проведение ХЛТ после индукционной химиотерапии по схеме FOLFOX у 61 пациента с местно-распространенным раком прямой кишки привело к достижению полного клинического или патоморфологического эффекта у 36 % больных [61]. В дальнейшем эта же группа авторов сравнила исходы лечения у 308 пациентов, которым проводилась индукционная химиотерапия по схеме FOLFOX с последующей ХЛТ, и 320 пациентов, которым проводилось стандартное лечение. Если суммировать полные клинические и патоморфологические эффекты, исследовательский подход был лучше стандартной ХЛТ (36 % против 21 %) [62].

В первом проспективном исследовании II фазы CAO/ARO/AIO-12 пациенты были рандомизированы на 2 группы: в одной проводилось 3 курса индукционной химиотерапии по схеме FOLFOX, далее пролонгированный курс ХЛТ с включением оксалиплатина и 5-фторурацила, и далее хирургическое лечение. В другой группе сначала проводили ХЛТ, затем 3 консолидирующих курса по схеме FOLFOX, а затем хирургическое лечение. По мнению исследователей, выиграл бы тот подход, который бы обеспечил достижение 25 % полных патоморфологических эффектов. После включения в исследование 306 пациентов авторы отметили, что частота полных патоморфологических эффектов в группе консолидирующей химиотерапии составила 25 %, тогда как в группе индукционной химиотерапии – 17 %. Также в группе консолидирующей химиотерапии реже развивались нежелательные явления III–IV степени: 27 % против 37 % [63].

В другом рандомизированном проспективном исследовании II фазы OPRA также проводилось сравнение индукционного и консолидирующего подхода: в 1-й группе на 1-м этапе проводилось 16–18 нед лечения комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов, а в дальнейшем пролонгированный курс ХЛТ; во 2-й группе на 1-м этапе проводилась пролонгированная ХЛТ, а 2-м этапом – консолидирующая химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение 16–18 нед. В дальнейшем выполняли рестадирование: в случае полного клинического ответа пациенты оставались под динамическим наблюдением, а в случае отсутствия клинического ответа выполнялось хирургическое лечение. В каждой группе необходимо было улучшить показатели 3-летней ВБП с 75 до 85 %. В исследование было рандомизировано 144 пациента. При медиане наблюдения в 19 мес общий показатель полного клинического ответа составил 81 %, операция была выполнена лишь 28 % больных, еще 13 пациентам была выполнена спасательная операция при локальном росте опухоли. Таким образом, только 34 % пациентов подверглись хирургическому лечению. Показатели 3-летней ВБП не различались между сравниваемыми подходами: 78 % против 77 % соответственно ( $p = 0,9$ ). Также не различалась и выживаемость до развития отдаленных метастазов: 81 % против 83 %,  $p = 0,86$ . Однако в группе консолидирующей химиотерапии была значимо выше частота выполнения органосохраняющих вмешательств: 58 % против 43 %,  $p = 0,01$ , последствием чего стало значимое улучшение выживаемости до выполнения тотальной мезоректумэктомии ( $p = 0,007$ ) [64].

Таким образом, если и рассматривать возможность внедрения химиотерапии до или после гипофракционной ЛТ, то лучше назначать консолидирующую терапию с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение не менее 16–18 нед – это улучшит непосредственные результаты, пока без данных в поль-

зу увеличения ОВ; или после пролонгированного курса химиолучевого воздействия, что увеличит шанс достижения полного клинического ответа и повысит возможность избежать хирургического лечения, опять без данных в пользу увеличения ОВ.

### Самостоятельная неоадьювантная химиотерапия

Предоперационная ЛТ ассоциирована с рядом острых и поздних осложнений, что всегда являлось триггером к минимизации ее применения за счет, в том числе, использования неоадьювантной химиотерапии. Первым таким исследованием III фазы была работа из Китая FOWARC, в которой 495 пациентов были рандомизированы между 3 группами предоперационного лечения: 1-я группа – 4–6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX6; 2-я группа – пролонгированная ХЛТ на фоне FOLFOX; 3-я группа – классическая ХЛТ с капецитабином. Во всех группах допускалось проведение адьювантной химиотерапии суммарно до 12 курсов (в 1-й и 2-й группе по схеме mFOLFOX6, в 3-й – по схеме de Gramont). Основным критерием эффективности являлась 3-летняя ВБП. В группе одной химиотерапии отмечалась закономерно меньшая частота полных патоморфологических эффектов (6,5 % против 14 % в группе 1 и 27,5 % в группе 2), однако показатели ВБП, ОВ и частоты местных рецидивов во всех группах не различались. При этом группа с применением только химиотерапии ассоциировалась с наименьшей частотой нежелательных явлений и лучшими показателями анальной функции при отсутствии стомы [65].

Исследователи из Китая не остановились и запустили еще одно исследование III фазы (CONVERT), где при местно-распространенном раке прямой кишки сравнили 4 курса периоперационной химиотерапии по схеме XELOX (по 4 курса до и после операции) и стандартный вариант предоперационной ХЛТ с последующей хирургией. В качестве основного критерия эффективности выступал показатель 3-летней выживаемости без развития локального рецидива. Основным критерием включения являлся рак прямой кишки II–III стадии без вовлечения мезоректальной фасции, изначально с локализацией от 5 до 12 см, а с 2019 г. разрешалось включать пациентов и с локализацией менее 5 см. Авторы хотели доказать меньшую эффективность предоперационной химиотерапии по сравнению со стандартным подходом. И хотя в 2021 г. сообщили лишь промежуточные результаты после рандомизации 533 пациентов, которые касались непосредственной эффективности; они согласуются с данными исследования FORWARC. Не отмечено различий между группами по частоте достижения полных патоморфологических эффектов (11 % против 13,8 %,  $p = 0,33$ ), полных клинических эффектов (0,7 % против 1,7 %,  $p = 0,278$ ), по частоте R0-резекций (99,6 %

в обеих группах,  $p = 0,999$ ). При этом значимо снижалась частота отдаленного метастазирования в группе предоперационной химиотерапии (0,7 % против 3,1 %,  $p = 0,034$ ). Аналогичные результаты в процессе лечения достигнуты и в подгруппе низкорасположенных опухолей. Частота выполнения превентивной илеостомии была ниже в группе неoadъювантной химиотерапии во всей популяции больных (52,2 % против 63,6 %,  $p = 0,008$ ), но не в группе низкорасположенных опухолей (71,3 % против 72,4 %,  $p = 0,89$ ) [66].

На европейской популяции пациентов прямого сравнения неoadъювантной химиотерапии с ХЛТ в рандомизированных исследованиях не проводилось, однако изучался персонализированный подход. При более распространенных опухолях прямой кишки в исследовании GRECCAR 4 на 1-м этапе 194 больным проводилось 4 курса индукционной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI; лишь у 30 пациентов (15 %) ответ был расценен как хороший ( $\geq 75$  % редукции размеров опухоли), и их рандомизировали на группу хирургического лечения или стандартной ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. В обеих группах частота R0-резекций, которая являлась основным критерием эффективности в исследовании, составила 100 %, частота полных патоморфологических эффектов – 10 и 58 % соответственно. А 164 пациента с недостаточным ответом на индукционную химиотерапию были рандомизированы на группы ХЛТ с суммарной очаговой дозой 50 и 60 Гр. Частота R0-резекций в данных группах составила 83 и 88 %, а частота полного патоморфологического регресса – 13,5 и 20 % соответственно. Интересно, что показатели 5-летней ОВ составили 90; 93,3; 84,3 и 86,1 % соответственно и значимо не различались. Аналогично и показатели ВВП также значимо не различались: 80; 89,5; 72,9 и 72,8 %. Частота локальных рецидивов составила 0 % в обеих группах без ЛТ и 2,1 и 9,3 % в группах ЛТ; отдаленные метастазы развивались примерно с одинаковой частотой в сравниваемых группах: 20; 10,5; 18 и 18,8 % соответственно. Не отмечено различий и в частоте отсроченных осложнений и качестве жизни [67]. Таким образом, по результатам данного исследования лишь у 15 % пациентов возможно избежать ЛТ.

Вопрос, нужна ли интенсификация неoadъювантной химиотерапии до комбинации FOLFOXIRI у пациентов с местно-распространенными опухолями, остается открытым. Интересно, что при ретроспективном сравнении непосредственной эффективности неoadъювантного назначения режимов FOLFOXIRI ( $n = 49$ ) или XELOX (SOX) ( $n = 41$ ) в течение 12 нед при местно-распространенном раке прямой кишки (T3–4 или N1–2) независимо от локализации опухоли не отмечено различий ни в частоте патоморфологических полных эффектов (3,9 % против 12,2 %), ни в однолетней ВВП (85,7 % против 74,3 %) [68].

Добавление же таргетных препаратов, например бевацизумаба, к режиму XELOX в неoadъювантном назначении в небольших нерандомизированных исследованиях приводило к достижению полных патоморфологических эффектов у 12,5–25,0 % пациентов [69, 70]. Роль анти-EGFR-антител изучалась также в рамках нерандомизированных исследований. Так, 33 больным местно-распространенным раком прямой кишки с промежуточным риском по данным магнитно-резонансной томографии и «диким типом» генов *RAS*, *BRAF*, *PIK3CA* на 1-м этапе проводилось 6 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме mFOLFOX6 с панитумумабом, в дальнейшем выполнялись повторная магнитно-резонансная томография и оценка резектабельности. При риске R1-резекции или прогрессировании проводилась ХЛТ по пролонгированному курсу, при резектабельности опухоли выполняли операцию. Всем включенным пациентам была выполнена радикальная операция. При этом у 33 % больных документирован полный патоморфологический эффект. Частота нежелательных явлений III–IV степени составила 53 %, все запланированные 6 курсов получили 88 % пациентов [71].

Следующим этапом явилась возможность проведения неoadъювантной химиотерапии при ранних стадиях рака прямой кишки с целью уменьшения объема хирургического лечения. В исследовании NEO при раке прямой кишки cT1–T3a/bN0 без факторов риска проводилось 12 нед химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, при прогрессировании выполнялась тотальная мезоректумэктомия; при эффекте выполнялась трансанальная эндоскопическая хирургия, при подтверждении выраженного патоморфологического эффекта (урT0–1) пациентов переводили под динамическое наблюдение; при неполном патоморфологическом эффекте планировалось выполнение тотальной мезоректумэктомии. И хотя авторы не подтвердили запланированную статгипотезу по достижению органосохраняющего подхода у не менее чем 65 % больных (достигнуто у 57 %), если учесть пациентов, которые даже при патоморфологической стадии  $> \text{урT1}$  отказались от операции, органосохраняющий подход был реализован у 79 % пациентов. Данные по выживаемости еще не представлено [72]. В связи с этим интересны и результаты исследования WW2, в котором также при ранних стадиях (cT1–3N0–1) дистально расположенных опухолей (до 6 см) проводился пролонгированный курс ЛТ на фоне приема капецитабина (суммарная очаговая доза 62 Гр), и при достижении полного клинического эффекта пациентов оставляли под динамическим наблюдением. Авторы сообщили о 83,3 % случаев достижения полных клинических эффектов. Как и в предыдущей работе, не сообщалось об отдаленных показателях выживаемости [73]. Таким образом, в случае сравнимой с хирургическим подходом длительности полных эффектов после

неoadъювантного лечения выбор будет за химиотерапией в связи с меньшим числом отсроченных осложнений, особенно при низкорасположенных опухолях.

### Заключение

В настоящее время отмечается все нарастающая тенденция к проведению полного курса неoadъювантной химиотерапии как в комбинации с ЛТ, так и в самостоятельном варианте. В то же время следует понимать, что это не взаимозаменяемые подходы, а каждый из них применим для определенных клинических ситуаций. В одних случаях, особенно при низкорасположенных опухолях, где цель — добиться полного клинического эффекта, вероятно, необходимо провести пролонгированный курс ХЛТ с последующим консо-

лидирующим курсом химиотерапии в течение 16–18 нед. В других случаях, когда опухоль расположена высоко или даже в среднеампулярном отделе и нет значимых факторов риска (сТ<3b), онкологи уверены в качественном исполнении оперативного лечения, неoadъювантное лечение может вообще не понадобиться. В большинстве ситуаций можно рассмотреть проведение гипофракционного курса ЛТ с последующей химиотерапией с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение 16–18 нед. Результаты исследований из Китая по отказу от ЛТ даже при низкорасположенных опухолях выглядят крайне привлекательными, однако перед их широким внедрением в практику необходимы подтверждающие исследования, выполненные на европейской популяции больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
- Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
- Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620–7.
- Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215–23.
- Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827–33.
- Ansari N., Solomon M.J., Fisher R.J. et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017;265:882–8.
- Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336–46.
- Erlandsson J., Lorinc E., Ahlberg M. et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol* 2019;135:178–86.
- Van der Pas M.H., Meijer S., Hoekstra O.S. et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(6):540–50.
- Glynn-Jones R., Wallace M., Livingstone J.I., Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51(1):10–9.
- Washington M.K., Berlin J., Branton P. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(10):1539–51.
- Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996–9.
- Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J. et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235(4):449–57.
- Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
- Roh M.S., Colangelo L.H., O’Connell M.J. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124–30.
- Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44.
- Chua Y.J. Pathological complete response: still a relevant endpoint in rectal cancer? *Lancet Oncol* 2010;11(9):807–8.
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Color Dis* 1997;12(1):19–23.
- Trakarnsanga A., Gönen M., Shia J. et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10).
- Minsky B.D., Rodell C. Identifying the most predictive postchemoradiation TRG system for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10).
- Mace A.G., Pai R.K., Stocchi L., Kalady M.F. American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(1):32–44.
- Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinico-Pathologic Correlations. *Cancer* 1994;73:2680–6.

25. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688–96.
26. Quah H.M., Chou J.F., Gonen M. et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2008;113(1):57–64.
27. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. *Медицинская радиология* 1978;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method for quantitative assessment of tumor regression after radiotherapy. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1978;(3):6–9. (In Russ.)].
28. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М., 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for quantitative assessment of tumor regression after therapy. Moscow, 1979. 13 p. (In Russ.)].
29. Agarwal A., Chang G.J., Hu C.Y. et al. Quantified pathologic response assessed as residual tumor burden is a predictor of recurrence-free survival in patients with rectal cancer who undergo resection after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2013;119:4231–41.
30. Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1770–6.
31. Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1554–62.
32. George T.J., Jr, Allegra C.J., Yothers G. Neoadjuvant rectal (NAR) score: a new surrogate endpoint in rectal cancer clinical trials. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:275–80.
33. Valentini V., Van Stiphout R.G., Lammering G. et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:3163–72.
34. Yothers G., George T.J., Petrelli N.J. et al. Neoadjuvant rectal cancer (RC) score predicts survival: potential surrogate endpoint for early phase trials. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):abstr.3533.
35. Raissouni S., Mercer J., Gresham G. et al. External validation of the neoadjuvant rectal (NAR) score and Valentini reduction nomogram (VPN): a multicenter study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):abstr.3532.
36. Van der Valk M.J.M., Vuijk F.A., Putter H. et al. Disqualification of neoadjuvant rectal score based on data of 6596 patients from the Netherlands Cancer Registry. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(2):e231–e236. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.01.001.
37. Yothers G., George T.J., Allegra C.J. et al. Predictive validity of NeoAdjuvant Rectal (NAR) score and pathologic complete response (ypCR) for overall survival (OS) as surrogate endpoints in rectal cancer clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstr.3533.
38. Bosset J.-F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184–90.
39. McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368.
40. Gérard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
41. Latkauskas T., Pauzas H., Gineikiene I. et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:294–8.
42. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J. et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv248.
43. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773–80.
44. Gérard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Clinical outcome of the ACCORD12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558–65.
45. Schmoll H.-J., Haustermans K., Price T.J. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin *versus* capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival results at interim analysis, ASCO Annual Meeting Proceedings. *Ann Oncol* 2014;32(Suppl):3501.
46. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation *versus* fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3223–33.
47. Fontana E., Zichi C., Smyth E. et al. Neoadjuvant chemoradiation (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC) with or without oxaliplatin (OX): Individual patient data (IPD) meta-analysis of three randomized controlled trials (RCTs) with subgroup analyses of age cohorts. *J Clin Oncol* 2020;38:4074. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4074.
48. Sebag-Montefiore D., Adams R., Gollins S. et al. ARISTOTLE: A phase III trial comparing concurrent capecitabine with capecitabine and irinotecan (Ir) chemoradiation as preoperative treatment for MRI-defined locally advanced rectal cancer (LARC). *J Clin Oncol* 2020;38:4101.
49. George T.J., Yothers G., Hong T.S. et al. NRG-G1002: a phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC) – first experimental arm (EA) initial results. *J Clin Oncol* 2019;37:3505.
50. Rahma O., Yothers G., Hong T. et al. NRG-G1002: A phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC) – Pembrolizumab experimental arm (EA) primary results. *J Clin Oncol* 2019;37:8.
51. Salvatore L., Bensi M., Corallo S. et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study. *J Clin Oncol* 2019;37:3511.
52. Inamori K., Togashi Y., Bando H. et al. Translational research of voltage-A1: Efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and subsequent nivolumab monotherapy in patients with microsatellite-stable locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:4073.
53. Garcia-Aguilar J., Chow O., Smith D. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
54. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation *versus* 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27(5):834–42. DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
55. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation *versus* 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298–303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186.
56. Jin J., Tang Y., Hu Ch. et al. A multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy *versus* long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): The final reports. *J Clin Oncol* 2021;37:3510.

57. Zhu J., Sun X., Liu A. et al. Long-term outcome of a phase III trial on neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan in patients with locally advanced rectal cancer: Updated results of the CinClare trial. *J Clin Oncol* 2021;37:3603.
58. Conroy T., Lamfichek N., Etienne P.-L. et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Am Soc Clin Oncol* 2020;38:4007.
59. Conroy T., Bosset J., Etienne P. et al. 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. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
60. Bahadoer R., Dijkstra E., van Etten B. et al. 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. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
61. Cercek A., Goodman K.A., Hajj C. et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Cancer Ntwk* 2014;12:513–9.
62. Cercek A., Roxburgh C.S.D., Strombom P. et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:e180071.
63. Fokas E., Allgäuer M., Polat B. et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3212–22. DOI: 10.1200/JCO.19.00308.
64. Thompson H., Ki Kim J., Yuval J. et al. Survival and organ preservation according to clinical response after total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer patients: A secondary analysis from the organ preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 2021;37:3509.
65. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3223–33. DOI: 10.1200/JCO.18.02309.
66. Ding P., Wang X., Li Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine versus chemoradiation with capecitabine for locally advanced rectal cancer with uninvolved mesorectal fascia (CONVERT): Initial results of a multicenter randomised, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl):S1283–S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
67. Rouanet P. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma: Five-year results of the French phase II, randomized, multicenter GRECCAR4 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4014.
68. Kodama H., Terazawa T., Ishizuka Y. et al. Retrospective comparison of mFOLFOXIRI with XELOX/SOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *In Vivo* 2021; 35(2):977–85. DOI: 10.21873/invivo.12340.
69. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513.
70. Tomida A., Uehara K., Hiramatsu K. et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. *Int J Clin Oncol* 2019;24(4):403–10. DOI: 10.1007/s10147-018-1372-6.
71. Fernandez-Martos C., Pericay C., Maurel J. et al. Phase II trial of neoadjuvant mFOLFOX 6 with panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3512.
72. Kennecke H., Brown C., Loree J. et al. CCTG CO.28 primary endpoint analysis: Neoadjuvant chemotherapy, excision and observation for early rectal cancer, the NEO trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3508.
73. Jensen L.H., Poulsen L.Ø., Risum S.N. et al. Curative chemoradiation for low rectal cancer: Early clinical outcomes from a multicentre phase II trial. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S409–S461. DOI: 10.1016/annonc/annonc270.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 28.12.2021. **Принята к публикации:** 26.01.2022.

**Article submitted:** 28.12.2021. **Accepted for publication:** 26.01.2022.

DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-46-54



# Неoadъювантная химиотерапия при раке ободочной кишки

**М.Ю. Федянин, А.А. Трякин***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Михаил Юрьевич Федянин [fedianinmu@mail.ru](mailto:fedianinmu@mail.ru)

Обнадеживающие результаты неoadъювантной терапии определили изменение стандартов лечения большого числа нозологий в онкологии (тройной негативный и HER-положительный подтипы рака молочной железы, рак желудка, прямой кишки и т. д.). Проведение предоперационного лечения приводит к снижению стадии болезни, что должно уменьшать объем хирургического вмешательства; улучшает прогноз течения заболевания, уменьшая число жизнеспособных опухолевых клеток и микрометастазов в регионарных лимфатических узлах; увеличивает долю больных, которые получают системное лечение, что зачастую приводит и к улучшению общей выживаемости пациентов; позволяет оценивать чувствительность опухоли к проводимому лечению, что также открывает возможности изучения чувствительности опухоли к новым фармакологическим агентам. При этом рак ободочной кишки находится в стороне от общих тенденций. Целью данного обзора литературы являются изучение результатов исследований, посвященных неoadъювантному лечению при резектабельных стадиях рака ободочной кишки, и попытка найти место предоперационной терапии при данной патологии.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, неoadъювантная терапия, химиотерапия**Для цитирования:** Федянин М.Ю., Трякин А.А. Неoadъювантная химиотерапия при раке ободочной кишки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):46–54. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-46-54.

## Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer

**M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin***N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Mikhail Yuryevich Fedyanin [fedianinmu@mail.ru](mailto:fedianinmu@mail.ru)

Promising results of neoadjuvant therapy have encouraged changes in treatment standards for many types of cancer, including triple negative and HER-positive breast cancer, gastric cancer, rectal cancer, etc. Preoperative chemotherapy can decrease the tumor burden, which might reduce the volume of surgery; it also improves the disease prognosis by reducing the number of viable tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes; it increases the proportion of patients receiving systemic treatment, which often leads to an improved overall survival of patients; it enables the evaluation of tumor sensitivity to therapy, which also allows the investigation of tumor sensitivity to new pharmacological agents. However, colon cancer seems to stay away from these trends. This literature review focuses on studies analyzing neoadjuvant therapy for resectable colon cancer and analyzes the role of preoperative therapy in this disorder.

**Key words:** colon cancer, neoadjuvant therapy, chemotherapy**For citation:** Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-46-54.

### Введение

Неoadъювантная химиотерапия — предоперационная терапия при резектабельных опухолях — завоевывает свои позиции при все большем числе нозологий. Она приводит к уменьшению стадии болезни, увеличивает частоту R0-резекций, снижает частоту послеопераци-

онных осложнений. Проведение предоперационного лечения также позволяет улучшать выживаемость пациентов за счет раннего воздействия на отдаленные микрометастазы, уменьшает число жизнеспособных опухолевых клеток и микрометастазов в регионарных лимфатических узлах, нивелируя сосудистую

и перинеуральную инвазию, снижая частоту выявления циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови, а также характеризуется лучшей переносимостью и комплаентностью по сравнению с адьювантной терапией [1, 2]. Проведение неoadьювантной терапии позволяет быстро оценивать чувствительность опухоли к получаемому лечению и персонализировать послеоперационную терапию. Этот факт позволяет использовать данный вариант лечения и для изучения чувствительности опухоли к новым фармакологическим агентам.

С другой стороны, негативными моментами могут являться боязнь хирургов и пациентов, что опухоль будет прогрессировать в процессе неoadьювантной терапии, риск развития осложнений со стороны первичной опухоли (например, кишечной непроходимости или кровотечений), снижение толерантности пациентов к последующему хирургическому лечению, перелечивание пациентов с ложно завышенными стадиями по результатам клинического стадирования [3].

И если при местно-распространенном раке прямой кишки проведение неoadьювантной химиотерапии с лучевым компонентом или без него в отсутствие данных в пользу увеличения продолжительности жизни рассматривается как метод снижения стадии болезни, снижения риска местного рецидива и повышения шанса достижения полного клинического эффекта с последующим отказом от операции, то эффективность неoadьювантного лечения при раке ободочной кишки должна рассматриваться в первую очередь в контексте увеличения общей выживаемости (ОВ). К настоящему времени стандартным подходом у пациентов с резектабельным локализованным раком ободочной кишки является хирургическое лечение. Пациентам с III стадией заболевания (поражение регионарных лимфатических узлов) обязательно проведение адьювантной химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение 3 или 6 мес. Это позволяет добиться значимого абсолютного выигрыша в длительной выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ, достигающего 20–23 и 15–18 % соответственно [4–11]. В то же время при II стадии заболевания выигрыш от адьювантной химиотерапии в отношении ОВ уменьшается до  $\approx 5$  %, поэтому у значительной части пациентов она деэскалируется до монотерапии фторпиримидинами или не проводится вообще.

### Информативность предоперационного стадирования при раке ободочной кишки

Основным риском внедрения неoadьювантного подхода при раке ободочной кишки является перелечивание части пациентов. Это определяется различными факторами, например отсутствием увеличения ОВ при добавлении оксалиплатина к фторпиримидинам у пациентов старше 70 лет с III стадией болезни

[12], отсутствием увеличения 5-летней ОВ при увеличении длительности терапии при III стадии до 6 мес в сравнении с 3 мес лечения комбинацией оксалиплатина и капецитабина. Но, даже опустив эти тонкости выбора адьювантного лечения, можно ли достаточно точно определять стадию болезни при раке ободочной кишки с помощью современных диагностических средств?

В исследовании N.J. Smith и соавт. изучалась точность стадирования при раке ободочной кишки с помощью компьютерной томографии (КТ) 2 независимыми рентгенологами. Исследователи отметили, что общая точность стадирования для индекса N (0/1/2) составила 50,4 % для рентгенолога А и 54,8 % для рентгенолога В. Если же ограничиться только указанием наличия или отсутствия поражения лимфатических узлов метастазами, без уточнения их количества, точность стадирования увеличивается до 61,8 и 62,1 % соответственно [13].

В 2019 г. были опубликованы результаты пилотного исследования по диагностическим возможностям магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении опухолей ободочной кишки стадии T3cd/T4. Среди 38 пациентов, которым по данным МРТ диагностировали III стадию или II стадию с факторами риска, только у 29 (76,3 %) стадия была подтверждена. Доля ложноположительных заключений по данным МРТ была ниже, чем при КТ (0 % против 7,9 % для рентгенолога А и 2,6 % против 10,6 % для рентгенолога В). Согласие в оценке статуса показателя T3cd/T4 между рентгенологами было выше при оценке данных МРТ, чем КТ ( $j = 0,821$  против  $0,391$ ,  $p = 0,017$ ) [14].

Еще в одной работе МРТ показывала высокую чувствительность и специфичность в определении стадии T3/T4 (72–91 и 84–89 %), низкую чувствительность и высокую специфичность при дифференциации опухолей стадии T3cd/T4 (43–67 и 75–88 %), высокую чувствительность и умеренную специфичность в выявлении инвазии экстрамуральных сосудов (88–100 и 62–70 %), умеренную чувствительность и специфичность в выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах (47–68 и 88–100 %) [15].

Диагностические способности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в плане выявления отдаленных метастазов и локальных рецидивов бесспорны: чувствительность и специфичность – 100 и 100 %; 95 и 97 % соответственно [16]. Однако возможность выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах ограничена в связи с тем, что накопление радиофармпрепарата первичной опухолью может распространяться и на регионарную клетчатку с лимфатическими узлами [17]. Данные исследований по оценке чувствительности и специфичности МРТ, КТ и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в диагностике II–III стадии рака ободочной кишки представлены в табл. 2 и показывают

**Таблица 1.** Результаты рандомизированных исследований применения адьювантной химиотерапии фторпиримидинами с оксалиплатином или без него при III стадии рака толстой кишки

**Table 1.** Results of randomized trials analyzing the efficacy of adjuvant chemotherapy with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin in patients with stage III colon cancer

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Группы сравнения Groups compared	Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months	Выживаемость без признаков болезни Disease-free survival			Общая выживаемость Overall survival		
				Временной период, лет Time period, years	Группа исследования, % Experimental group, %	Группа контроля, % Control group, %	Временной период, лет Time period, years	Группа исследования, % Experimental group, %	Группа контроля, % Control group, %
IMPACT [4]	1493	LV + 5FU Наблюдение Follow-up	37	3	62, $p < 0,0001$	44	3	76, $p = 0,018$	4
C.G. Moertel et al. [5]	929	Lev + 5FU Наблюдение Follow-up	36	3,5	63, $p < 0,0001$	47	3,5	71, $p = 0,0068$	5
M.J. O'Connell et al. [6]	317	LV + 5FU Наблюдение Follow-up	72	5	74, $p = 0,004$	58	5	74, $p = 0,02$	63
G. Francini et al. [7]	118	LV + 5FU Наблюдение Follow-up	54	5	66, $p = 0,0016$	41	5	69, $p = 0,0025$	43
MOSAIC [8]	899	FOLFOX LV + 5FU	82	5	66, $p = 0,005$	9	6	73, $p = 0,023$	9
NSABP-07 [9]	1714	FOLFOX LV + 5FU	96	5	64, $p < 0,001$	58	5	77, $p = 0,052$	74
XELOXA [10]	1886	XELOX LV + 5FU	74	7	63, $p = 0,004$	6	7	73, $p = 0,04$	7
IDEA [11]	12834	3 мес XELOX/6 мес XELOX 3 мес FOLFOX/6 мес FOLFOX 3 months XELOX/ 6 months XELOX 3 months FOLFOX/ 6 months FOLFOX	72	5,5	70; 68	69; 72	5,5	82; 83	81; 84

**Примечание.** LV – лейковорин; 5FU – 5-фторурацил; Lev – левamisол.  
**Note.** LV – leucovorin; 5FU – 5-fluorouracil; Lev – levamisole.

разнородность результатов и подчеркивают значение опыта специалиста.

В реальной клинической практике, где врачи применяют любые методы визуализации, при анализе базы данных 105 569 больных раком ободочной кишки с доступными данными клинического и патоморфологического стадирования совпадение по индексу T было отмечено у 80 % пациентов (коэффициент соответствия 0,7), а совпадение по индексу N – у 83 % (коэффициент соответствия 0,6). Однако в зависимости от индекса T совпадение стадий различилось: для T1 – 54 %, для T2 – 95 %, для T3 – 76 %, для T4 – 94 % ( $p < 0,001$ ). Меньше различалась конкордантность по индексу N: для N0 – 81 %, для N1 – 82 %, для N2 – 97 % ( $p < 0,001$ ). Чувствительность предоперационного стадирования

с целью дифференциации для стадии T3/4 против T1/2 составила 80 % против 98 %; для дифференциации показателя N1/2 против N0 – 60 % против 98 % [24].

Таким образом, если всем пациентам, которым по данным обследования ставят III стадию болезни, проводить неоадьювантную химиотерапию, то как минимум у 20 % из них она будет избыточной.

### Исследования по неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки

При анализе частоты применения неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки в клинической практике отмечено, что данное назначение увеличивается исключительно в подгруппе пациентов

**Таблица 2.** Результаты исследований по оценке чувствительности и специфичности магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии в диагностике II–III стадии рака ободочной кишки

**Table 2.** Results of studies assessing sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging and computed tomography for the diagnosis of stage II–III colon cancer

Исследование Study	T3–4		T3cd–T4		N+		EMVI	
	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %						
<b>Магнитно-резонансная томография</b> Magnetic resonance imaging								
C. Hunter et al. [18]	74	58	67	79	26	81	63	80
	42	83	43	94	35	74	26	91
E. Rollven et al. [19]	–	–	77	100	86	68	75	84
	–	–	92	94	86	64	75	79
E. Nerad et al. [15]	91	84	40	88	47	86	100	62
	72	89	60	75	68	64	88	70
S.Y. Park et al. [14]	–	–	79	96	64	88	79	75
	–	–	86	96	93	83	71	75
<b>Компьютерная томография</b> Computed tomography								
E. Nerad et al. [21]	90	69	77	70	71	67	–	–
E. Rollven et al. [19]	–	–	–	–	–	–	38	95
	–	–	–	–	–	–	38	79
S. Dighe et al. [20]	–	–	–	–	–	–	47	68
S.Y. Park et al. [14]	–	–	64	83	64	75	71	71
	–	–	79	79	86	71	36	75
<b>Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией</b> Positron emission tomography/computed tomography								
Y. Tsunoda et al. [22]	–	–	–	–	29	93	–	–
U. Tateishi et al. [23]	–	–	–	–	85	42	–	–

с клинической стадией T4 и, в частности, T4b и не превышает 20 % [25, 26].

Проведено несколько нерандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности предоперационного лечения при раке ободочной кишки комбинациями оксалиплатина и фторпиримидинов [27–31]. По результатам данных работ использование 2 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX приводило к достижению полного патоморфологического эффекта у 2–4 % пациентов, а проведение 4–6 курсов не увеличивало долю больных с полным патоморфозом (4,6 %). При этом не регистрировались случаи развития отдаленных метастазов в процессе предоперационного лечения. При применении бо-

лее интенсивного химиотерапевтического режима – 4 курсов по схеме FOLFOXIRI – у 2 из 23 пациентов было зарегистрировано прогрессирование болезни, и только у 1 пациента достигнут полный патоморфологический эффект. Следует отметить, что только 12 пациентов завершили 4 запланированных курса лечения, и у 56,5 % больных отмечены осложнения III–IV степени [30]. Тем не менее эти исследования показали безопасность проведения неoadьювантной химиотерапии, отсутствие ее влияния на сроки выполнения, подходы к хирургическому лечению и частоту послеоперационных осложнений, тенденции к высоким показателям выживаемости. Все это позволило инициировать рандомизированные исследования.

В рандомизированное исследование II фазы PRODIGE 22 по оценке эффективности и переносимости неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки было включено 104 пациента с клинической стадией T3 с факторами риска, T4 и/или N2. При этом 52 пациента попали в группу хирургии на I этапе с последующей адьювантной химиотерапией, а другие 52 были распределены между группами неоадьювантного лечения в режиме 4 курсов по схеме FOLFOX с цетуксимабом или без него с последующей хирургией и еще 8 курсами адьювантной химиотерапии. Набор в группу с цетуксимабом в дальнейшем был закрыт в связи с неэффективностью. Проведение 4 курсов предоперационного лечения привело к значимому снижению патоморфологической стадии болезни: III стадия в группе хирургии отмечена у 61 % пациентов против 44 % в группе неоадьювантного лечения ( $p = 0,03$ ); в группе неоадьювантного лечения чаще наблюдалась I–II степень патоморфоза (по Rayn): у 8 % против 44 % ( $p < 0,001$ ) соответственно; реже наблюдалась сосудистая и периневральная инвазия: 49 % против 19 % ( $p = 0,001$ ) соответственно. Однако проведение неоадьювантной химиотерапии не привело к увеличению ни ОБ (3-летний показатель составил 90,4 % в обеих группах, отношение рисков (ОР) 0,85), ни ВБП (76,8 % против 69,2 %, ОР 0,94). Отмечено, что наличие микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) в опухолях было связано с неэффективностью предоперационной химиотерапии ( $p = 0,05$ ), а поражение 4 и более лимфатических узлов, наоборот, определяло увеличение ОБ при реализации неоадьювантного подхода ( $p = 0,04$ ) [32].

В рандомизированном исследовании III фазы FOxTROT было уже 4 рукава: в группе I проводилась неоадьювантная терапия по схеме FOLFOX или XELOX на протяжении 6 нед с последующей хирургией и 18 нед адьювантной химиотерапии по аналогичной схеме; в группе II на предоперационном этапе еще добавлялся панитумумаб (при «диком типе» гена *KRAS*); в группе III на 1-м этапе выполнялась хирургия с последующими 24 нед адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX; в группе IV лечение проводилось как в группе III, только с добавлением панитумумаба на первых 3 курсах (при «диком типе» гена *KRAS*). Было рандомизировано 1052 пациента с раком ободочной кишки с клинической стадией T3 с факторами риска и экстрамуральным распространением  $\geq 5$  мм или T4 по данным КТ. В связи с неэффективностью добавления панитумумаба в дальнейшем анализ проводился по совокупности 1–2-го и 3–4-го рукавов. В группах с неоадьювантным лечением и без него в 72 % случаев исследователи выбрали режим химиотерапии FOLFOX, в группе хирургии 27 % пациентов не начали адьювантную химиотерапию, тогда как в группе предоперационной терапии только 4 % больных остались без адьювантного лечения. Из тех, кто

начал химиотерапию, завершили все запланированные 24 нед системного лечения 94 % пациентов в обеих группах. В группе неоадьювантной химиотерапии частота выполнения R0-резекций была выше: 93,1 % против 88,4 % в группе хирургии ( $p = 0,001$ ). Частота полных патоморфологических эффектов после 3 курсов по схеме FOLFOX составила 3,7 %, отсутствие патоморфоза отмечено у 37,6 % пациентов. Также отмечена тенденция к меньшему числу послеоперационных осложнений в экспериментальной группе, в частности несостоятельности анастомоза, и развитию внутрибрюшных абсцессов (4,7 % против 7,4 %,  $p = 0,07$ ), осложнений, которые привели к повторным операциям (4,3 % против 7,1 %,  $p = 0,05$ ). Отмечена тенденция к снижению риска развития прогрессирования при наблюдении в течение 2 лет в группе неоадьювантной химиотерапии (21 % против 27 %, ОР 0,77,  $p = 0,11$ ). И хотя в исследование включались пациенты с бессимптомными первичными опухолями, в процессе неоадьювантного лечения у 4,3 % больных развилась клиника кишечной непроходимости. Среди факторов, которые влияли на риск развития непроходимости, выделены локализация первичной опухоли и рентгенологическая картина стриктуры или эндоскопическая картина стеноза с невозможностью проведения эндоскопа за опухоль. При наличии рентгенологической или эндоскопической картины выраженного стеноза при локализации опухоли в сигмовидной кишке и ректосигмоидном отделе частота кишечной непроходимости отмечена лишь у 7,6 % пациентов, тогда как если опухоль локализовалась в восходящем или нисходящем отделах ободочной кишки – у 19,8 %, в поперечной ободочной кишке – у 31,4 %, в печеночном или селезеночном изгибе – у 67,8 % [33].

### Отбор пациентов для неоадьювантной химиотерапии

При поданализе исследования FOxTROT у пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли и микросателлитно-стабильным (microsatellite stability, MSS) фенотипом имело место более значимое снижение риска прогрессирования (ОР 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,91), как и при клинической стадии T4 (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,35–1,0) [34, 35]. Интересно, что аналогичные тенденции – отсутствие эффективности периоперационной химиотерапии при MSI – были получены и в исследованиях при раке желудка [36]. Возможно, это связано с благоприятным прогнозом таких пациентов, особенно при II стадии болезни, и меньшей чувствительностью к фторпиримидинам.

Различия в эффективности неоадьювантной терапии в зависимости от критерия T были показаны и в других исследованиях. Так, при анализе базы данных пациентов из Нидерландов, которая включала 16 177 больных раком ободочной кишки II–III стадий,

2 647 пациентов имели стадию T4, из них 149 проводилась предоперационная химиотерапия. Данной группе пациентов путем псевдорандомизации были подобраны 298 пациентов с аналогичным показателем T, которым на 1-м этапе проводилось хирургическое пособие с последующей адъювантной химиотерапией. Авторы не нашли различий в показателях 5-летней ОВ в сравниваемых группах (67 и 65 %,  $p = 0,87$ ). В группе неоадъювантного лечения у 9 % больных был отмечен частичный эффект, у 4 % – полный эффект; частота выполнения R0-резекции была выше в группе хирургии (86 % против 77 %,  $p = 0,037$ ), выявлялось меньше случаев поражения регионарных лимфатических узлов метастазами ( $p < 0,001$ ) [26]. В американской базе данных исследователям удалось подобрать 921 пациента со стадией T3–4, которым проводилась предоперационная химиотерапия, и 26654 пациента, которым на 1-м этапе выполнялось оперативное вмешательство. При медиане наблюдения 3,6 года 3-летняя ОВ в группе неоадъювантной химиотерапии составила 84 % против 83 % в группе хирургии ( $p = 0,79$ ). При этом в группе больных с индексом T4a также не отмечено различий в показателях 3-летней ОВ: 70 и 69 % соответственно (ОР 0,97;  $p = 0,9$ ). Однако при опухолях T4b предоперационное лечение определяло увеличение продолжительности жизни (74 % против 66 % соответственно,  $p = 0,002$ ). После проведения псевдорандомизации и подбора 350 пациентам с индексом T4b, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия, пациентов со стандартным лечением положительное влияние предоперационного лечения сохранялось (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,6–0,98;  $p = 0,04$ ). И хотя проведение неоадъювантной химиотерапии увеличивало шанс выполнения R0-резекции (отношение шансов (ОШ) 0,95; 95 % ДИ 0,9–0,98;  $p = 0,04$ ), но при этом значимо не влияло на необходимость выполнения резекции других органов (ОШ 1,04; 95 % ДИ 0,99–1,1;  $p = 0,14$ ) [25].

Другой подход отбора больных на предоперационное лечение при раке ободочной кишки II–III стадий изучался в контексте оценки метаболического эффекта по данным позитронно-эмиссионной томографии после проведения 1 курса предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX. Известно, что чем выше интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухоли ободочной кишки (пороговое значение SUV >18,26), тем хуже прогноз болезни [41]. В проспективном нерандомизированном исследовании RePiTA перед 1-м курсом по схеме FOLFOX и после него 88 пациентам выполнялась позитронно-эмиссионная томография и в дальнейшем – хирургическое лечение. Авторы еще в 2013 г. сообщили о предварительных результатах: достижение полного метаболического эффекта отмечено у 2 % пациентов, частичного метаболического эффекта – у 59 % (уменьшение на 15 % показателя SUV), стабилизации – у 24 %, прогрессирования – у 5 %

(увеличение на 25 % показателя SUV). Особенно выраженный метаболический эффект наблюдался при II клинической стадии болезни. До настоящего времени так и не сообщалось о результатах оценки основного критерия эффективности – 3-летней ВВП. Поэтому об эффективности данного подхода для отбора пациентов на продолжение неоадъювантного лечения говорить не приходится [41]. Тем не менее исследование интересно возможностью оценки предикторных свойств более удобного и современного биомаркера эффективности противоопухолевого лечения – циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови, которую забирали перед химиотерапией и перед операцией. При многофакторном анализе оказалось, что с учетом статуса ECOG, уровня раково-эмбрионального антигена, уrTN уровень циркулирующей опухолевой ДНК до лечения и динамика данного маркера после 1 курса терапии оказывали независимое влияние на ВВП (ОР 3,35; 95 % ДИ 1,15–9,77;  $p = 0,03$ , и ОР 2,57; 95 % ДИ 0,94–7,05;  $p = 0,07$  соответственно). Интересно, что не отмечено корреляции между динамикой циркулирующей опухолевой ДНК и изменением метаболической активности опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии в процессе лечения [42].

### **Предоперационная иммунотерапия при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности**

Для опухолей с MSI уже стало стандартным назначение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек не только во 2-й, но и в 1-й линии лечения. Высокая эффективность такого подхода определяется тем, что опухоли с MSI за счет нарушения в системе репарации неспаренных оснований имеют большое количество мутаций и, следовательно, неоантигенов, что увеличивает шанс распознавания иммунной системой опухолевых клеток. В связи с этим необходимо лишь снять блок, с помощью которого опухолевые клетки избегают иммунного надзора [37]. Однако частота встречаемости MSI при метастатическом раке толстой кишки не превышает 2–4 %. В то же время частота встречаемости данной абертации при II–III стадиях находится на уровне 22 и 10 % соответственно, что делает перспективным изучение иммунотерапии в неоадъювантном назначении при резектабельных стадиях рака толстой кишки.

В 2020 г. были опубликованы результаты первого исследования по оценке эффективности и переносимости 1 курса терапии по схеме ипилимумаб + ниволумаб до операции при раке ободочной кишки. Был включен 21 пациент с MSI и 20 пациентов с MSS. В 1-й группе клинически III стадия болезни была диагностирована у 81 % пациентов, во 2-й группе – у 40 %. Для оценки эффективности были доступны данные 20 пациентов из 1-й группы и 15 больных из 2-й группы. Полный патоморфологический эффект

наблюдался у 12 (60 %) из 20 пациентов с MSI, выраженный патоморфологический эффект (полный или с наличием  $\leq 10$  % жизнеспособных опухолевых клеток) – у 19 (95 %) из 20 пациентов. При этом не отмечено корреляции между патоморфологическим эффектом и рентгенологической оценкой эффективности 1 курса комбинированной иммунотерапии. В группе опухолей без нарушения в системе репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не зарегистрировано полного патоморфологического эффекта и лишь у 3 (20 %) из 15 отмечен выраженный патоморфологический регресс. В последней группе наличие инфильтрации опухоли CD8+ PD-1+-Т-лимфоцитами коррелировало с эффективностью лечения. При медиане наблюдения 9 мес все пациенты с фенотипом MSI были живы, без признаков прогрессирования. Во 2-й группе 1 пациент умер вследствие сердечно-сосудистого заболевания; еще у 1 пациента, без патоморфологического эффекта, зарегистрировали прогрессирование. После 1 курса иммунотерапии у 2 пациентов развилась сыпь III степени тяжести, которая была купирована стероидами, у 1 пациента развился колит III степени через 2 мес после хирургического лечения, который был купирован однократным введением инфликсимаба. Еще у 3 пациентов отмечались бессимптомные изменения в лабораторных показателях [38]. Аналогичные данные были получены и при изучении неоадьювантного назначения пембролизумаба в монорежиме у 35 пациентов с MSI, у большинства из которых (27 (77 %)) был колоректальный рак. Дизайн исследования предполагал проведение терапии в течение 6 нед, в случае клинического улучшения – проведение еще 6 курсов лечения с последующей хирургией и продолжением иммунотерапии до 1 года. При отсутствии клинического улучшения после 6 нед первичного лечения пембролизумабом пациента выводили из

исследования. При промежуточном анализе 9 пациентов еще продолжали предоперационное лечение, 1 пациент умер от причин, не связанных с лечением, 1 пациенту была выполнена операция без рестадирования, 4 пациента продолжают терапию до года без операции, еще 5 пациентам лечение продолжалось менее года без операции и без прогрессирования. Среди 15 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, полный патоморфологический эффект отмечен у 13 (69 %). Среди 28 пациентов с внутрипросветным ростом опухоли при эндоскопическом исследовании полный клинический эффект зарегистрирован у 12 (55 %), близкий к полному эффект – еще у 4 (18 %) [39].

### Заключение

Таким образом, рассматривая вопрос о роли неоадьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки, пока можно прийти к следующим выводам: предоперационная химиотерапия характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с адьювантной, не ухудшает переносимость последующего хирургического лечения, не ассоциирована с риском развития отдаленных метастазов до операции или частыми осложнениями со стороны первичной опухоли. Однако применение данного подхода в реальной практике, по-видимому, пока ограничено стадией T4b и клинически определяемыми множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы, желательнее при отсутствии признаков MSI. Обнаружение до хирургического лечения MSI в вышеуказанных клинических ситуациях обеспечивает возможность применения предоперационной иммунотерапии, эффективность которой крайне высока. При этом у нас пока нет убедительных данных о том, что неоадьювантное лечение при резектабельных стадиях рака толстой кишки улучшает ОВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riva F, Bidard F-C., Houy A. et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem* 2017;63(3):691–9. DOI: 10.1373/clinchem.2016.262337.
- Yang L., Wang Y., Shen L. et al. Predicting treatment outcome of rectal cancer patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy by ctDNA: the potential use of ctDNA monitoring as organ-sparing approach. *J Clin Oncol* 2018; 36(15 Suppl):3608. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3608.
- Body A., Prenen H., Latham S. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:2567–79.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939–44.
- Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352–8.
- O'Connell M.J., Mailliard J.A., Kahn M.J. et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246–50.
- Francini G., Petrioli R., Lorenzini L. et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899–906.
- André T., Boni C., Navarro M. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
- Yothers G., O'Connell M.J., Allegra C.J. et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768–74.
- Schmoll H.J., Taberero J., Maroun J. et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3733–40.

11. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177–88.
12. McCleary N.J., Meyerhardt J.A., Green E. et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2600–6. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6638.
13. Smith N.J., Bees N., Barbachano Y. et al. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(7):1030–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603646.
14. Park S.Y., Cho S.H., Lee M. et al. Diagnostic performance of MRI *versus* MDCT-categorized T3cd/T4 for identifying high-risk stage II or stage III colon cancers: a pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(5):1675–85. DOI: 10.1007/s00261-018-1822-7.
15. Nerad E., Lambregts D., Kersten E. et al. MRI for local staging of colon cancer: can MRI become the optimal staging modality for patients with colon cancer? *Dis Colon Rectum* 2017;60(4):385–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000794.
16. Hetta W., Niazi G., Abdelbary M. Accuracy of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in monitoring therapeutic response and detection of loco-regional recurrence and metastatic deposits of colorectal cancer in comparison to CT. *Egypt J Radiol Nuclear Med* 2020;51:37.
17. Brush J., Boyd K., Chappell F. et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(35).
18. Hunter C., Blake H., Jeyadevan N. et al. Local staging and assessment of colon cancer with 1.5-T magnetic resonance imaging. *Brit J Radiol* 2016;20160257.
19. Rollven E., Holm T., Glimelius B. et al. Potentials of high resolution magnetic resonance imaging versus computed tomography for preoperative local staging of colon cancer. *Acta Radiol* 2013;54:722–30.
20. Dighe S., Swift I., Magill L. et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. *Colorectal Dis* 2012;14:438–44.
21. Nerad E., Lahaye M.J., Maas M. et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016;1–12.
22. Tsunoda Y., Ito M., Fujii H. et al. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:347–53.
23. Tateishi U., Maeda T., Morimoto T. et al. Non-enhanced CT *versus* contrast-enhanced CT in integrated <sup>18</sup>F-FDG PET-CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1627–34.
24. Dehal A., Graff-Baker A., Vuong B. et al. Correlation between clinical and pathologic staging in colon cancer: implications for neoadjuvant treatment. *J Gastrointest Surg* 2018;22(10):1764–71. DOI: 10.1007/s11605-018-3777-y.
25. Dehal A., Graff-Baker A., Vuong B. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(2):242–9. DOI: 10.1007/s11605-017-3566-z.
26. De Gooyer J.-M., Versteegen M., Lam-Boer J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: a nationwide propensity-score matched cohort analysis. *Dig Surg* 2020;37(4):292–301. DOI: 10.1159/000503446.
27. Arredondo J., Baixela J., Pastor C. et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol* 2017;19(3):379–85. DOI: 10.1007/s12094-016-1539-4.
28. De Gooyer J.M., Versteegen M.G., Lam-Boer J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: a nationwide propensity-score matched cohort analysis. *Dig Surg* 2020;37(4):292–301. DOI: 10.1159/000503446.
29. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol* 2015;54(10):1747–53. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1037007.
30. Zhou H., Song Y., Jiang J. et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):598–605. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.06.
31. Liu F., Yang L., Wu Y. et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):589–97. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.
32. Karoui M., Gallois C., Piessen G. et al. Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. *Colorectal Dis* 2021;23(6):1357–69. DOI: 10.1111/codi.15585.
33. Glasbey J., Seligmann J., Morton D.G., FOxTROT Collaborating Group. Risk of bowel obstruction in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for high-risk colon cancer: A nested case-control matched analysis of an international, multi-centre, randomised controlled trial (FOxTROT). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S530–S582. DOI: 10.1016/annonc/annonc698.
34. Collaborative Group F, FOxTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–60. DOI: 10.1016/S1473-2045(12)70348-0.
35. Seymour M.T., Morton D., International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3504. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.3504.
36. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A. et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3392–400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
37. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки. *Тазовая хирургия и онкология* 2018;8(1):19–27. [Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.Kh., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Some aspects of immunotherapy for colon cancer. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2018;8(1):19–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-19-27.
38. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K. et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566–76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
39. Ludford R., Raghav K., Blum Murphy M.A. et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized/locally advanced solid tumors with mismatch repair deficiency. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1211–S1226. DOI: 10.1016/annonc/annonc716.
40. Li D., Wang Y., Liu W. et al. The correlation between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging SUV<sub>max</sub> of preoperative colon cancer primary lesions and clinicopathological factors. *J Oncol* 2021;2021:4312296. DOI: 10.1155/2021/4312296.
41. Hendlisz A., Deleporte A., Van Laethem J.-L. et al. Preoperative (preop) chemosensitivity testing as predictor of treatment benefit in adjuvant stage III colon cancer (CC): Interim analysis of the PEPITA study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 3):abstr. 385.
42. Hendlisz A., Caparica R., Deleporte A. et al. Preoperative chemosensitivity testing as predictor of treatment benefit in adjuvant stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PePiTA study. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3610.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

# Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки

Т.В. Гасанли<sup>1,2</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, И.Ш. Татаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 115230 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Турал Вафадарович Гасанли [tural.gasanli@bk.ru](mailto:tural.gasanli@bk.ru)

В настоящее время основным методом лечения неметастатического колоректального рака остается хирургический. При технической возможности выполняется радикальная операция или же проводится хирургическое вмешательство с максимальной циторедукцией, т. е. с удалением большей части опухолевых тканей. В лечении рака прямой кишки ниже- и среднеампулярной локализации существенное место занимает лучевая терапия, которая применяется в качестве неoadъювантного лечения. Однако на основании результатов рандомизированных клинических исследований можно утверждать, что более эффективен метод комбинированного неoadъювантного лечения, при котором применяется комбинация полихимиотерапии и лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, лучевая терапия, химиотерапия, комбинированное лечение

**Для цитирования:** Гасанли Т.В., Мамедли З.З., Татаев И.Ш. Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):55–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-55-59.

## Current therapeutic approaches to locally advanced rectal cancer

T. V. Gasanli<sup>1,2</sup>, Z. Z. Mamedli<sup>1</sup>, I. Sh. Tataev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology and Palliative Medicine named after acad. A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115230, Russia

**Contacts:** Tural Vafadarovich Gasanli [tural.gasanli@bk.ru](mailto:tural.gasanli@bk.ru)

Surgery remains the main treatment for non-metastatic colorectal cancer. These patients undergo radical operation (when possible) or cytoreductive surgery with the excision of most tumor tissue. Neoadjuvant radiotherapy is also an important step of treatment in patients with lower and middle rectal tumors. However, randomized clinical trials indicate that combination neoadjuvant treatment that includes polychemotherapy and radiotherapy is more effective.

**Key words:** rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, combination treatment

**For citation:** Gasanli T.V., Mamedli Z.Z., Tataev I.Sh. Current therapeutic approaches to locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):55–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-55-59.

### Введение

Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения рака прямой кишки (РПК) является возникновение местных рецидивов, частота которых до внедрения неoadъювантного лечения составляла, по данным разных авторов, от 5 до 40 % [1, 2]. Существенные достижения в области диагности-

ки РПК и новая информация в области морфологических, биологических, генетических особенностей развития и распространения опухоли позволяют улучшить онкологические результаты. Нельзя не отметить влияние достижений хирургии, в частности признание тотальной мезоректумэктомии «золотым стандартом». Применение этой операции существенно снизило

частоту местных рецидивов, повлияв на определение показаний к лучевой терапии (ЛТ) в плане комбинированного лечения [3].

### Неoadъювантная лучевая терапия

Из данных научной литературы известно, что предоперационная ЛТ способствует изменению биологических свойств опухоли, разрушая радиочувствительные клеточные популяции и нарушая, хотя бы и временно, их способность к репродукции и имплантации [4]. Ионизирующее излучение приводит к уменьшению размеров опухоли, отграничению ее от окружающих нормальных тканей [5]. При предоперационной ЛТ суммарная очаговая доза (СОД) должна быть не менее 50 Гр, а интервал до операции по окончании облучения – 6–14 нед, что оптимально для реализации эффекта и стихания лучевых реакций [6, 7].

В настоящее время опубликовано более 15 рандомизированных исследований лечения РПК с предоперационной ЛТ. В большинстве работ показано снижение частоты локального рецидивирования болезни. Так, в Swedish Rectal Cancer Trial 1168 пациентов, большинство из которых были с местно-распространенным РПК, рандомизировали в 2 группы. Одна группа получила короткий курс (КК) предоперационной радиотерапии (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр, СОД 25 Гр) с последующим хирургическим вмешательством спустя 1 нед после окончания ЛТ, а вторая группа – только хирургическое лечение. После 5 лет наблюдений частота местных рецидивов составляла 11 % в группе с предоперационной ЛТ против 27 % в группе пациентов, получавших только хирургическое лечение ( $p = 0,001$ ), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 58 % против 48 % ( $p = 0,004$ ), а скорректированная выживаемость при 9-летнем периоде наблюдения – 74 и 65 % соответственно ( $p = 0,002$ ) [8].

Данные исследования Dutch Trial [9] с включением 1861 пациента не продемонстрировали улучшения показателя локального контроля при проведении только операции в сравнении с группой пациентов, которые перед операцией получали неoadъювантную ЛТ. Предоперационная гипофракционированная радиотерапия снизила частоту местных рецидивов за 2-летний период с 8,2 до 2,4 % ( $p < 0,001$ ) и с 11,4 до 5,8 % за 5 лет, но в рамках исследования не удалось увеличить ОВ (63 % против 64,3 % за 5 лет,  $p = 0,87$ ).

В работе К. Вуйко и соавт. пациенты с опухолями сТ3с/сТ4 были рандомизированы в 2 группы: получавшие КК ЛТ в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, которых оперировали через 1 нед после завершения лечения, и получавшие химиолучевую терапию (ХЛТ) в РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр, которых оперировали через 4–6 нед после завершения лечения. По результатам исследования 4-летняя ОВ в группе КК ЛТ достигла 67,2 %, в группе ХЛТ – 66,2 % ( $p = 0,960$ ), а 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 58,4 % против

55,6 % соответственно ( $p = 0,820$ ). Статистически достоверной разницы в показателях ОВ и БРВ не было отмечено. Ранняя лучевая токсичность была выше в группе пациентов, получавших ХЛТ (18,2 % против 3,2 %,  $p < 0,001$ ). Поздняя лучевая токсичность III–IV степени тяжести составила 10,1 % против 7,1 % ( $p = 0,360$ ) соответственно [10].

По данным 2 метаанализов, где сравнивались предоперационная ХЛТ и ЛТ при РПК II и III стадии, частота полного патоморфологического ответа была выше в группе, где проводилась ХЛТ: 11,8 % против 3,5 % в группе ЛТ ( $p < 0,001$ ). Частота сфинктеросохраняющих операций в группе КК ЛТ составила 47,6 %, а в группе ХЛТ – 49,6 % ( $p = 0,29$ ). Токсичность III–IV степени тяжести развилась у 14,9 % пациентов, получивших ХЛТ, в то время как у пациентов, получивших только ЛТ, ее частота достигала 5,1 % ( $p = 0,002$ ) [11, 12].

По результатам метаанализа X. Wang и соавт. при местно-распространенном РПК достоверной разницы в ОВ ( $p = 0,44$ ), БРВ ( $p = 0,50$ ) и частоте развития местного рецидива ( $p = 0,11$ ) не было достигнуто [13].

При сравнении послеоперационных и отдаленных результатов в группах КК ЛТ и пролонгированного курса (ПК) ХЛТ были получены следующие результаты: оба подхода имели схожую частоту послеоперационных осложнений ( $p = 0,30$ ). Однако у пациентов, получавших предоперационную ЛТ, отмечалась значительно более низкая частота общей токсичности по сравнению с пациентами, получавшими ХЛТ ( $p = 0,01$ ). Между тем ПК ХЛТ значительно влиял на полный патоморфологический ответ (pCR) по сравнению с ЛТ ( $p < 0,01$ ). Это преимущество ХЛТ не приводило к более высокой частоте сфинктеросохраняющих операций ( $p = 0,25$ ). Что касается отдаленных результатов, неoadъювантная ХЛТ показала аналогичные тенденции ОВ, БРВ и частоты развития локальных рецидивов ( $p = 0,34$ ; 0,14 и 0,84 соответственно) [14].

### Лучевая терапия и время до операции

Предположив, что разница в результатах лечения может быть обусловлена не только различием режимов фракционирования, но и временем ожидания операции, для изучения фактора перерыва перед хирургическим вмешательством в 1998 г. J. Erlandsson и соавт. провели исследование Stockholm III [15]. В период с 5 октября 1998 г. по 31 января 2013 г. было набрано и рандомизировано 840 пациентов. Из них 385 пациентов были рандомизированы в 3 группы: в 1-ю группу вошли 129 пациентов, получивших КК ЛТ, во 2-ю – 128 пациентов, получивших КК ЛТ и отсроченное хирургическое вмешательство, в 3-ю – 128 пациентов, получивших ПК ЛТ и отсроченное хирургическое вмешательство. Оставшиеся 455 пациентов были рандомизированы в 2 группы: 228 вошли в группу КК ЛТ и 227 – в группу КК ЛТ с отсроченным хирургическим

вмешательством. В течение всего срока наблюдения локальные рецидивы были зафиксированы у 8 (2,24 %) из 357 пациентов, получивших КК ЛТ, у 10 (2,82 %) пациентов из 355 получивших КК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и у 7 (5,46) пациентов из 128 получивших ПК ЛТ (отношение рисков (ОР) для КК ЛТ против КК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством – 1,44 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–5,11), против ПК ЛТ – 2,24 (95 % ДИ 0,71–7,10),  $p = 0,48$ ). Пятилетняя ОВ составила 73 % (95 % ДИ 64–80) при КК ЛТ, 76 % (95 % ДИ 67–83) при КК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и 78 % (95 % ДИ 70–84) при ПК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством ( $p = 0,62$ ), а 5-летняя БРВ – 65 % (95 % ДИ 56–73), 64 % (95 % ДИ 54–71) и 65 % (95 % ДИ 56–73) соответственно ( $p = 0,92$ ). По результатам работы увеличение времени ожидания операции достоверно увеличило частоту достижения полного морфологического ответа у пациентов группы КК ЛТ до 10,1 % против 1,7 % в сравнении с группой КК без длительного перерыва ( $p < 0,001$ ), однако в группе КК ЛТ чаще наблюдались послеоперационные осложнения: 53 % против 41 % в группе ЛТ с ожиданием операции ( $p = 0,001$ ).

С. Sparreboom и соавт. исследовали вероятность развития несостоятельности анастомоза у 2131 пациента в зависимости от времени проведения КК ЛТ до хирургического лечения. Результаты работы показали, что частота развития несостоятельности анастомоза была достоверно выше у пациентов, перенесших операцию в течение менее 4 дней после ЛТ (10,1 % против 7,2 %,  $p = 0,018$ ) [16].

### Комбинированная терапия

Значимым исследованием в определении роли комбинированного лечения, включающего ЛТ и химиотерапию (ХТ), явилось Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial. Исследователи разделили пациентов на 2 группы. Пациенты исследуемой группы получали курс ЛТ в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, после чего 6 курсов ХТ в режиме Мауо. Пациенты контрольной группы получали ЛТ в РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр на фоне введения 5-фторурацила в дозе 225 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежедневно на фоне всего курса ЛТ с последующим проведением 4 курсов ХТ в режиме Мауо. Особенностью исследования было включение пациентов с Т-статусом 0–3 и N-статусом 0–2, т. е. исключение из анализа опухолей, врастающих в прилежащие структуры. По результатам работы частота местных рецидивов в течение 3 лет в группе с КК ЛТ равнялась 7,5 %, в группе ХЛТ – 4,5 % ( $p = 0,24$ ), также статистически не было получено разницы в показателях частоты местных рецидивов в течение 5 лет после лечения (27 % в группе КК ЛТ против 30 % в группе ХЛТ,  $p = 0,92$ ) и 5-летней ОВ (74 и 70 % соответственно,  $p = 0,62$ ) [17].

В польском исследовании Polish II пациенты с опухолями сТ3с/сТ4 были разделены на 2 группы: половина больных получила курс ЛТ в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, после чего – 3 курса ХТ в режиме FOLFOX4 (группа А). Вторая половина пациентов получала ЛТ в РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр на фоне введения 5-фторурацила 325 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежедневно и лейковорина 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день в течение 1-й и 5-й недели наряду с оксалиплатином 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в неделю (группа В). Частота R0-резекций и частота достижения патоморфологического полного ответа в группах А и В составили 77 % против 71 % ( $p = 0,07$ ) и 16 % против 12 % ( $p = 0,17$ ) соответственно. Показатели 3-летней ОВ и БРВ в группе А были 73 и 53 % против 65 и 52 % в группе В ( $p = 0,045$  и 0,85). Однако разница между группами в ОВ к 8 годам наблюдения исчезла и составила 49 % в обеих группах. Частота локорегионарного рецидива и частота отдаленного метастазирования составили 22 % против 21 % (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,67–1,38;  $p = 0,82$ ) и 30 % против 27 % (ОР 1,21; 95 % ДИ 0,59–1,15;  $p = 0,25$ ) соответственно.

Тем не менее это исследование имеет некоторые недостатки, ограничивающие его выводы, такие как отсутствие выполнения магнитно-резонансной томографии органов малого таза у 34 % пациентов для отбора и поправка к протоколу 2012 г., которая позволила отменить оксалиплатин по усмотрению исследователей [18, 19].

В голландское мультицентровое рандомизированное исследование RAPIDO включали пациентов с местно-распространенным РПК с негативными факторами прогноза (сТ4а/б, экстрамуральная сосудистая инвазия, сN2, вовлечение мезоректальной фасции или увеличенные тазовые лимфатические узлы). Пациенты, рандомизированные в исследуемую группу, получали КК ЛТ с последующими 6 циклами ХТ по схеме CAPOX или 9 циклами по схеме FOLFOX с последующим проведением операции. Пациенты контрольной группы получали стандартную ХЛТ с последующим хирургическим лечением через 8–10 нед после завершения ХЛТ. Адьювантная ХТ проводилась в зависимости от критериев исследователя. В период с 2011 по 2016 г. в исследование было включено 920 пациентов. Трехлетний кумулятивный риск рецидивов был ниже в исследуемой группе (23,7 % против 30,4 %,  $p = 0,02$ ), как и 3-летняя частота отдаленных метастазов (20 % против 26,8 %,  $p = 0,004$ ). Разница в частоте местных рецидивов не была статистически значимой между 2 группами: 8,3 % в исследуемой и 6 % в контрольной группе ( $p = 0,12$ ). Кроме того, 92,2 % пациентов, выделенных в исследуемую группу, подверглись хирургическому лечению против 88,9 % пациентов в контрольной группе ( $p = 0,086$ ), что является важным выводом, учитывая когорту пациентов, которая имела высокую распространенность заболевания [20]. Что касается патологического ответа, следует отметить,

что 28,4 % пациентов исследуемой группы достигли pCR по сравнению с 14,3 % в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Как и ожидалось, более высокая токсичность была отмечена в исследуемой группе из-за интенсивного лечения. Во время неoadъювантного лечения нежелательные явления  $\geq$  III степени тяжести наблюдались у 48 % пациентов в группе КК ЛТ и ХТ и только у 25 % пациентов в группе стандартной ХЛТ. Диарея была наиболее распространенным видом токсичности и наблюдалась во время неoadъювантного лечения в обеих группах. Кроме того, высокая комплаентность к системному лечению была достигнута при экспериментальном лечении КК ЛТ с последующей предоперационной системной ХТ по схеме FOLFOX или XELOX. Хотя сообщалось о значительной предоперационной токсичности по сравнению с ХЛТ, не было обнаружено никаких различий в послеоперационных осложнениях, а также в частоте или тяжести послеоперационных осложнений [21].

### Осложнения лучевой терапии

Во время ЛТ в организм поступают высокие дозы ионизирующего излучения, которое генерирует свободные радикалы, полученные из кислорода. Эти радикалы индуцируют повреждения ДНК и, в конечном итоге, апоптоз. Как известно, ЛТ вызывает острую и позднюю токсичность. Одна из форм поздней токсичности – потенциально повышенный риск развития метастатических опухолей в области облучения [22].

Как при проведении курса ЛТ  $5 \times 5$  Гр, так и при ХЛТ существует вероятность развития острых побочных эффектов лечения. В исследовании TROG 01.04 наблюдались значительные различия в пользу КК ЛТ

при сравнении с ПК. Частота развития лучевого дерматита составила 0 % против 5,6 % ( $p = 0,003$ ), также отмечались проктит (0 % против 3,7 %,  $p = 0,016$ ), тошнота (0 % против 3,1 %,  $p = 0,029$ ) [23].

Частота развития острых осложнений предоперационного лечения изучалась в исследовании Polish II и была ниже в группе КК ЛТ и консолидирующей полихимиотерапии, чем в группе ХЛТ ( $p = 0,006$ ). Показатели пациентов с поздними осложнениями не различались ( $p = 0,66$ ), токсичность III степени тяжести отмечена у 11 % пациентов против 9 % в группе КК ЛТ по сравнению с группой ХЛТ. Однако стоит отметить, что сообщаемая пациентами информация о качестве жизни, аноректальной и сексуальной дисфункции не была изучена [19].

### Обсуждение и выводы

На сегодняшний день изучены различные технологии, дозы, объемы лучевого воздействия в монорежиме и при различных комбинациях с химиотерапевтическими препаратами в неoadъювантном и адъювантном режимах, различные последовательности лучевого, лекарственного, химиолучевого и хирургического лечения. Следует отметить, что внедрение новых химиотерапевтических препаратов и режимов позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с РПК. Подходы к лечению больных местнораспространенным РПК на данный момент не являются статичными и постоянно совершенствуются. Однако дальнейшие исследования должны определить оптимальный интервал до начала хирургического лечения после завершения ЛТ и идеальную продолжительность/количество циклов ХТ до операции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Holm T., Cedermark B., Rutqvist L. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after “curative” surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1994;81(3):452–5. DOI: 10.1002/bjs.1800810344.
- Wiggers T., de Vries M., Veeze-Kuypers B. Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996;39(3):323–8. DOI: 10.1007/BF02049476.
- Сидоров Д.В. Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 226 с. [Sidorov D.V. Role of total mesorectal excision in surgical and combination treatment for rectal cancer. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2011. 226 p. (In Russ.)].
- Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129–37. DOI: 10.1002/cncr.21324.
- Tang Y., Jin J., Li S. et al. The initial results for a phase III study of short-term versus long-term chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR Trial). *In J Radiol Oncol Biology Physics* 2016;96(2):S108, S109.
- Малихов А.Г. Современная стратегия лечения больных операбельным раком прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 346 с. [Malikhov A.G. Current treatment strategy for patients with operable rectal cancer. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2015. 346 p. (In Russ.)].
- Cammà C., Giunta M., Fiorica F. et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(8):1008–15. DOI: 10.1001/jama.284.8.1008.
- Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980–7. DOI: 10.1056/NEJM199704033361402.
- Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638–46. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
- Bujko K., Nowacki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy

- with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23. DOI: 10.1002/bjs.5506.
11. Ceelen W., Fierens K., van Nieuwenhove Y., Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2966–72.
  12. Latkauskas T., Paskauskas S., Dambrauskas Z. et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2010;12(11):1075–83. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02015.x.
  13. Wang X., Zheng B., Lu X. et al. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One* 2018;13(7):e0200142.
  14. Ma B., Gao P., Song Y. et al. Short-course radiotherapy in neoadjuvant treatment for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(14):320–30. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.07.014.
  15. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): A multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
  16. Sparreboom C., Wu Z., Lingsma H. et al. Short interval between preoperative short-course radiotherapy and operation for rectal cancer increases anastomotic leakage. *J Am Coll Surg* 2018;227(2):223–31.
  17. Ngan S., Burmeister B., Fisher R. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Tans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
  18. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: Results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27:834–42. DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
  19. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30:1298–303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186.
  20. Marijnen C. OC-0429 Neoadjuvant chemoradiotherapy or 5 × 5 Gy followed by chemotherapy in rectal cancer: The RAPIDO trial. *ESTRO 36 abstract book*, 2017.
  21. Hospers G., Bahadoer R.R., Dijkstra E.A. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *ASCO Meeting Library*, 2020.
  22. Rombouts A.J.M., Hugen N., van Beek J.J.P. et al. Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;68:136–44. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.008.
  23. Ansari N., Solomon M.J., Fisher R.J. et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 2017;265:882–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001987.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.В. Гасанли / T.V. Gasanli: <https://orcid.org/0000-0002-2366-5529>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Тазовая хирургия и онкология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

### 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

### 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

### 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

### 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

### 5. Требования для оригинальных статей

К статье должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках.

Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал. Резюме должно быть структурировано на: а) введение/цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Основной текст статьи должен быть структурирован на: а) введение; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Данные проспективных рандомизированных исследований должны быть изложены в соответствии с принципами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), данные ретроспективных исследований – в соответствии с правилами STROBE (<https://www.strobe-statement.org>).

### 6. Требования для обзоров литературы

К обзору должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

**Резюме и текст метаанализов и систематических обзоров литературы** должны быть структурированы по аналогии с правилами для оригинальных статей; для других форм обзорных статей структурирование резюме не требуется. Текст обзорной статьи обязательно должен быть структурирован на разделы в соответствии с логикой представления материала.

### 7. Требования для описания клинических наблюдений

К работе должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

Структурирование резюме не требуется. Данные должны быть изложены в соответствии с принципами CARE (<https://www.care-statement.org>).

### 8. Иллюстративный материал

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

**Все рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисочной подписи.

### 9. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

### 10. Список литературы

Список литературы должен быть составлен в порядке цитирования, допускаются ссылки только на первоисточники информации и опубликованные работы.

**Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки на источники литературы обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи. При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Стиль оформления должен быть единым для всех источников литературы. Настоятельно рекомендуется использовать менеджеры цитирования (BibTex, EndNote, RefMan, RefWorks или аналоги).

**11. Все статьи** должны быть направлены через электронную регистрационную систему: <https://ok.abvpress.ru>.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**