

Частота развития полного патоморфологического ответа опухоли и отдаленные результаты после комбинированного лечения рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки

С.М. Демидов¹, С.А. Берзин¹, А.А. Дёмин²

¹ Кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

² ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург

Контакты: Антон Альбертович Дёмин dyomin2003@mail.ru

Рост заболеваемости колоректальным раком и, в частности раком прямой кишки, а также не всегда удовлетворительные результаты лечения определяют необходимость поиска новых подходов в лечении данной патологии.

Цель исследования: изучить различные режимы индукционной терапии рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки в плане влияния на лечебный патоморфоз опухоли и частоту развития полного патоморфологического ответа опухоли (ППОО); оценить отдаленные результаты лечения в группе пациентов с развитием и без развития ППОО.

Материалы и методы. В исследование включено 253 пациента, которые были поделены на 4 группы: в 1-й пациентам проводилась предоперационная лучевая терапия (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 38–44 Гр, $n = 71$; во 2-й – ЛТ СОД 45–50 Гр, $n = 34$; в 3-й – химиолучевая терапия (ХЛТ) СОД 38–44 Гр, $n = 49$; в 4-й – ХЛТ СОД 45–50 Гр, $n = 99$. ЛТ проводилась классическим фракционированием по 1,8–2 Гр до СОД 38–50 Гр. Для химиорадиомодификации применялись оксалиплатин, капецитабин, 5-фторурацил, фолинат кальция, тегафур, а также комбинации оксалиплатина, капецитабина, 5-фторурацила, фолината кальция. В зависимости от наличия или отсутствия ППОО пациенты делились на 2 группы: с ППОО – 18 пациентов, без ППОО – 181 пациент. В первом случае медиана наблюдения составила 31 мес, во втором – 30 мес.

Результаты. ППОО в 1-й группе развился у 5 пациентов (7%), во 2-й – у 3 (9%), в 3-й – у 1 (2%), в 4-й – у 15 (15%). Общая частота развития ППОО составила 9,4%. Уровень местного рецидивирования в группе с ППОО составил 5,5%, без ППОО – 7,7%. Уровень безрецидивной выживаемости – 83 и 74,5% соответственно ($p = 0,417$). Уровень общей выживаемости – 94 и 83,9% соответственно ($p = 0,228$).

Выводы. Лучшие отдаленные результаты после комбинированного лечения рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки отмечены среди пациентов с ППОО, однако ввиду малочисленности данной группы достоверных различий между исследуемыми группами достичь не удалось, что требует продолжения исследования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, химиолучевая терапия

The rate of pathological complete response and long-term outcomes of combined treatment for middle and low rectal cancer

S. M. Demidov¹, S. A. Berzin¹, A. A. Dyomin²

¹Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health, Yekaterinburg;

²European medical centre «UMMC-Health», Yekaterinburg

The increasing rate of colorectal morbidity, in particular rectal cancer, and not always good results of the treatment form the necessity of searching for the new approaches to the treatment.

Purpose: The purpose of the study was the research of different regimens of inductive therapy for middle and low rectal cancer. The rate of the tumor pathological complete response (pCR) and long-term results of the treatment were evaluated.

Methods: 253 patients were included in the research. They were divided into four groups depending on the kind of preoperative treatment: the first group – radiotherapy (RT) with total focal dose of radiation 38–44 Gy, $n = 71$, the second group – RT 45–50 Gy, $n = 34$, the third group – chemoradiotherapy (CRT) 38–44 Gy, $n = 49$, the fourth group – CRT 45–50 Gy, $n = 99$. The RT was administered in daily fractions of 1.8 to 2.0 Gy, five days per week. Five-fluorouracil alone or combined with calcium folinate, capecitabine, tegafur, oxaliplatin combined with capecitabine or 5-fluorouracil and calcium folinate were used as a radiation sensitizer. The long term results were evaluated depending on pCR. There were 18 patients with pCR and median follow up of 31 months, 181 patients with no pCR and follow up of 30 months.

Results. The pCR was registered in: the first group – in five (7%) cases, the second group – in three (9%) cases, the third group – in one (2%) case, the fourth group – in 15 (15%) cases. The overall rate of pCR was 9.4%. The rate of local relapses among patients with pCR was 5.5%, without pCR – 7.7% ($p = 0.89$). The rate of relapse free survival was 83 and 74.5% respectively ($p = 0.417$). The rate of disease free survival was 94 and 83.9% respectively ($p = 0.228$).

Conclusion. The best long-term outcomes of combined treatment for middle and low rectal cancer performed the patient with pCR, however, considering the paucity of this group, no evident differences between groups under study were identified, which requires further research.

Key words: rectal cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy

Колоректальный рак – распространенное заболевание, занимающее в России в структуре онкологической заболеваемости 3-е место, а в структуре смертности – 2-е. Число ежегодно заболевших составляет на 100 тыс. мужского населения 14,3, а женского – 8,7, умирают соответственно 8,8 и 5,2 [1]. Уровень местного рецидивирования при изолированном хирургическом лечении местно-распространенного рака прямой кишки (РПК) и/или РПК с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) составляет от 15 до 65 % [2]. При повышении локального контроля за формами местного прогрессирования опухолей можно рассчитывать на улучшение показателей выживаемости. С этой целью в настоящее время рекомендательные протоколы по лечению РПК включают лучевую (ЛТ) или химиолучевую (ХЛТ) терапию [3–8]. Показанием для проведения предоперационной ЛТ или ХЛТ РПК считается наличие опухоли прямой кишки (аденокарциномы) с локализацией в ниже- или среднеампулярном отделе, с инвазией Т3, Т4 или поражением регионарных ЛУ независимо от степени инвазии, и в целом случаи с высоким риском положительной циркулярной линии резекции по данным трансректального ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Случаи, когда в результате индукционной терапии происходит резорбция первичного очага в кишке и отсутствуют метастазы в регионарных ЛУ, относят к полному патоморфологическому ответу опухоли (ППОО) [9, 10]. Классифицируются они как уT0N0. По данным литературы частота ППОО при проведении предоперационной ЛТ и ХЛТ колеблется в широких пределах: от 1 до 37 % [11–20], что не дает четкого представления о действительной ценности неoadьювантной терапии. Еще более затрудняют ее оценку неоднозначные данные относительно влияния частоты ППОО на отдаленные результаты, т. е. на выживаемость после лечения РПК.

Цель исследования – изучить различные режимы индукционной терапии рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки в плане влияния на лечебный патоморфоз опухоли, частоту развития ППОО и оценить результаты лечения в группе пациентов с развитием и без развития ППОО.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась на кафедре онкологии и медицинской радиологии Уральской государственной медицинской академии, клинической базой которой является Свердловский областной онкологический диспансер.

Дизайн: когортное исследование.

Материалами клинического исследования являлась медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, анкеты) на больных, получивших комбинированное или комплексное лечение по поводу рака средне- или нижеампулярного отделов прямой кишки в отделении колопроктологии Сверд-

ловского областного онкологического диспансера в период 2005–2010 гг. Анализ материалов пациентов, проходивших лечение с 2005 по июль 2007 г., осуществлялся ретроспективно. Проспективный блок представлен разработкой документации по пациентам, прооперированным в период с июля 2007 по сентябрь 2010 г.

В исследование включена документация на 253 пациента.

Критерии включения в исследование были следующими:

1. Локализация опухоли в ниже- и среднеампулярном отделе прямой кишки (на расстоянии 3–12 см от переходной складки анального канала).
2. Резектабельность опухоли (возможность радикального удаления хирургическим путем).
3. Клинически установленная II или III стадия по международной классификации TNM.
4. Гистологический тип опухоли – аденокарцинома.
5. Отсутствие предшествующего лечения.
6. Отсутствие отдаленных метастазов.

Резектабельность опухоли устанавливалась на основании пальцевого ректального исследования и данных МРТ. Для исключения отдаленных метастазов всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки. При наличии в печени или в легких очаговых образований, подозрительных на метастазы, пациентам проводилась компьютерная томография с контрастированием.

Пациенты получали 4 варианта индукционной терапии (табл. 1).

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 1. Исследуемые группы

№ группы	n	Вид индукционной терапии
1	71	Предоперационная ЛТ, СОД ≤ 44 Гр
2	34	Предоперационная ЛТ, СОД 45–50 Гр
3	49	Предоперационная ХЛТ, СОД ≤ 44 Гр
4	99	Предоперационная ХЛТ, СОД 45–50 Гр

При проведении ЛТ использовалось конвенциональное фракционирование 1,8–2 Гр, 5 фракций в неделю до планируемой суммарной очаговой дозы (СОД). Реализованные дозы ЛТ находились в диапазонах: для 1-й и 3-й групп – от 38 до 44 Гр, для 2-й и 4-й – от 45 до 50 Гр.

Для химиорадиомодификации применялись: оксалиплатин (Элоксатин), капецитабин (Кселода), 5-фторурацил (5-ФУ), фолинат кальция (Лейковорин), тегафур (Фторафур), а также их комбинации.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов

Элементы характеристик	Значение
Общее количество наблюдений	253
Возраст, лет: медиана диапазон	60,0 30–79
Пол: мужчины женщины	119 (47 %) 134 (53 %)
Локализация опухоли: нижнеампулярный рак среднеампулярный рак	163 (64 %) 90 (36 %)
Дифференцировка опухоли: высокая умеренная низкая	92 (36 %) 145 (57 %) 16 (6 %)

5-ФУ вводился внутривенно струйно за 30 мин до сеанса облучения в дозе 250 мг ежедневно до курсовой дозы 5000 мг.

У ряда больных использовалась комбинация 5-ФУ и лейковорина (5-ФУ 400 мг/м², лейковорин 20 мг/м²). Препараты вводились в/в с 1-го по 5-й день двумя курсами на 1-й и 5-й неделе облучения. Капецитабин назначали из расчета 825 мг/м² дважды в день внутрь в течение курса облучения. Элоксатин назначали в/в из расчета 50 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й день облучения параллельно приему капецитабина. Фторафур пациенты принимали внутрь из расчета 700 мг/м² в сутки в 2 или в 3 приема в течение курса облучения. Данные по частоте использования химиопрепаратов приведены в табл. 3.

Таблица 3. Препараты, использованные для химиорадиомодификации

Химиопрепарат	ХЛТ ≤ 44 Гр (n = 49)	ХЛТ 45–50 Гр (n = 99)	Общее число (n = 148)
5-ФУ	35 (71 %)	54 (54 %)	89 (60 %)
Капецитабин	9 (18 %)	23 (23 %)	32 (22 %)
Капецитабин + оксалиплатин	3 (6 %)	16 (16 %)	19 (13 %)
Фторафур	2 (4 %)	3 (3 %)	5 (3 %)
5-ФУ + лейковорин	–	3 (3 %)	3 (2 %)

Медиана интервала между окончанием ЛТ (ХЛТ) и операцией составила 32 дня.

При проведении гистологического анализа оценивались дифференцировка опухоли, лечебный патоморфоз опухоли, степень инвазии опухоли, исследовались ЛУ в количестве от 2 до 16 (медиана – 7), исследовалась дистальная линия резекции. Для оценки патоморфоза опухоли использовалась классификация Е.Ф. Лушниковца.

В оценке отдаленных результатов лечения нами были использованы данные, полученные от 199 пациентов. Информацию по поводу состояния здоровья 54 пациентов получить не удалось. Общая медиана наблюдения изученных случаев составила 32 мес. В 1-й группе получены данные от 55 (77 %) пациентов, во 2-й – от 30 (88 %), в 3-й – от 33 (67 %), в 4-й – от 81 (82 %).

Для определения влияния ППОО (урT0N0) на отдаленные результаты лечения все пациенты в зависимости от его достижения или отсутствия были поделены на 2 группы. Число прослеженных пациентов без урT0N0 составило 181, с наличием урT0N0 – 18, медиана наблюдения составила 30 и 31 мес соответственно.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением среднего арифметического, медианного значений, величины среднего квадратического отклонения (δ), 95 % доверительных интервалов. Показатель достоверности различий (p) определялся по величине χ^2 , точному критерию Фишера и критерию Z. Сравнения общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и выживаемости без местного рецидивирования проводилось по методу Каплана–Майера. Для определения значимости различий применяли лог-ранговый тест. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты исследований обрабатывались с использованием пакета прикладных программ Windows XP, Microsoft Excel, Biostat, Medcalc 12.0.

Результаты

Изучение степеней патоморфоза первичной опухоли, развившегося в результате проведения различных вариантов неoadьювантного лечения, показало следующее (табл. 4).

Патоморфоз 4-й степени опухоли чаще регистрировался в 4-й группе – 19 % (95 % ДИ 0,113–0,267). Статистически достоверная разница частоты патоморфоза 4-й степени отмечена при сравнении 4-й и 3-й групп ($\chi^2 = 6,847, p = 0,009$), 4-й и 1-й ($\chi^2 = 4,082, p = 0,043$). Во 2, 3 и 4-й группах соотношение показателей патоморфоза 2-й и 3-й степени было одинаковым. Наименьший показатель частоты 4-й степени отмечен в 3-й группе. При этом частота патоморфоза 3-й степени в 3-й группе была наибольшей и составила 45 %. Отмечено, что суммарная частота патоморфозов 3-й и 4-й степеней в 1-й группе была самая низкая. При этом ее различия с показателями в остальных группах статистически достоверны: 1-я и 2-я группы – $\chi^2 = 5,225, p = 0,025$, 1-я и 3-я – $\chi^2 = 5,085, p = 0,024$, 1-я и 4-я – $\chi^2 = 14,186, p = 0,000$. У 5 (17 %) пациентов с урT0 выявлены регионарные лимфогенные метастазы.

Среди пациентов, получавших ХЛТ, случаи ППОО чаще ассоциировались с назначением в качестве химиорадиосенсибилизатора капецитабина – 4 случая

Таблица 4. Показатели лечебного патоморфоза опухоли

Патоморфоз		0	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	3-я + 4-я степень
Группы							
1	ЛТ ≤ 44 Гр (n = 71)	5 (7 %)	12 (17 %)	36 (51 %)	13 (18 %)	5 (7 %)	18 (25 %)
2	ЛТ 45–50 Гр (n = 34)	1 (3 %)	3 (8,8 %)	13 (38 %)	13 (38 %)	4 (12 %)	17 (50 %)
3	ХЛТ ≤ 44 Гр (n = 49)	–	5 (10 %)	21 (43 %)	22 (45 %)	1 (2 %)	23 (47 %)
4	ХЛТ 45–50 Гр (n = 99)	–	8 (8 %)	36 (36 %)	36 (36 %)	19 (19 %)	55 (55 %)

Таблица 5. Частота послеоперационного установления ППО в исследуемых группах пациентов

Группы	1	2	3	4	Всего (n = 253)
	ЛТ ≤ 44 Гр (n = 71)	ЛТ 45–50 Гр (n = 34)	ХЛТ ≤ 44 Гр (n = 49)	ХЛТ > 45–50 Гр (n = 99)	
Частота урT0N0M0	5 (7 %)	3 (9 %)	1 (2 %) *	15 (15 %) *	24 (9,5 %)

* Различие статистически достоверно, $p < 0,05$.

из 32 (12,5 %) и комбинации капецитабина и оксалиплатина – 2 случая из 19 (10,5 %).

Частота достижения ППО в группах представлена в табл. 5.

Как видно из табл. 5, наибольшая частота ППО (15 %, 95 % ДИ 0,080–0,220) была отмечена в группе пациентов, получавших неоадьювантное лечение в виде облучения в СОД 45–50 Гр с химиорадиомодификацией.

Для определения влияния ППО на отдаленные результаты лечения пациенты в зависимости от его наличия и/или отсутствия были поделены на 2 контингента. Контингент с ППО (урT0N0) составили 18 пациентов, контингент без патоморфологического ответа – 181 пациент (табл. 6).

Таблица 6. Характеристики групп пациентов с урT0N0 и без урT0N0

Элементы характеристик	Без урT0N0 (n = 181)	С урT0N0 (n = 18)
Возраст: медиана	67	60
Пол: мужчины женщины	82 (45 %) 99 (55 %)	10 (55 %) 8 (45 %)
Локализация опухоли: нижнеампулярный рак среднеампулярный рак	112 (62 %) 69 (38 %)	13 (72 %) 5 (28 %)
Первичная дифференцировка опухоли (биопсия): высокая умеренная низкая	67 (37 %) 101 (56 %) 12 (6 %)	5 (28 %) 12 (60 %) 2 (11 %)
Интервал, дни	34,9 ± 14,4	33,1 ± 11,37
Сфинктеросохраняющие операции	57 (24 %)	6 (33 %)

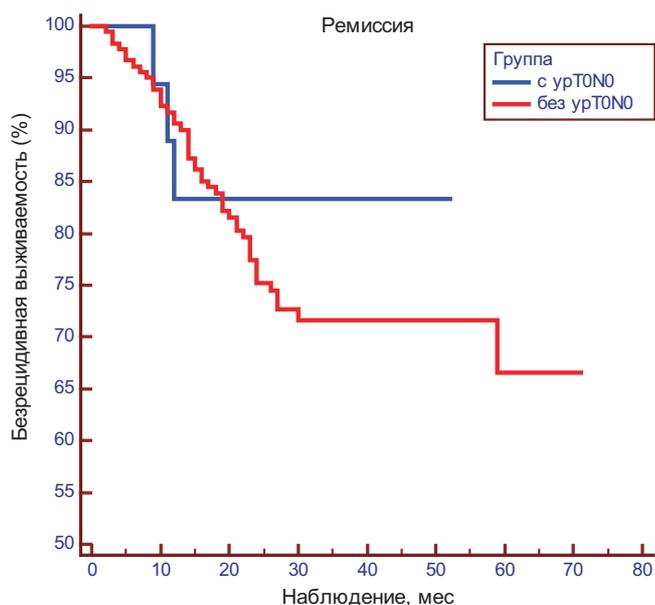
Как видно из табл. 6, в группе с урT0N0 неблагоприятных факторов было больше: возраст больных – моложе, процент мужчин с низкими локализациями опухолей и опухолей с низкой дифференцировкой – выше, чем в группе без урT0N0. При этом в группе с урT0N0 чаще выполнялись сфинктеросохраняющие операции ($p > 0,05$).

Показатели выживаемости пациентов с достигнутым ППО в сравнении с теми, где такого ответа не было, представлены в табл. 7.

Таблица 7. Показатели выживаемости среди пациентов с урT0N0 и без урT0N0

Показатели выживаемости	Без урT0N0 (n = 181), медиана 30 мес	С урT0N0 (n = 18), медиана 31 мес	Достоверность различий (p)
Местное рецидивирование	14 (7,7 %)	1 (5,5 %)	> 0,05
Только отдаленное метастазирование	27 (14,9 %)	2 (11 %)	> 0,05
Прогрессирование	41 (22,7 %)	3 (17 %)	> 0,05
Общая выживаемость	152 (83,9 %)	18 (94 %)	> 0,05
Безрецидивная выживаемость	135 (74,5 %)	16 (83 %)	> 0,05
Раковоспецифичная выживаемость	156 (86,1 %)	18 (94 %)	> 0,05

Несмотря на наличие указанных неблагоприятных факторов среди контингента с урT0N0 лучшие отдаленные результаты лечения отмечены именно у пациентов данной группы. Статистической достоверности различий по сравнению с результатами у контингента без урT0N0 получить не удалось (см. рисунок).



Кривые безрецидивной выживаемости Каплана–Майера для пациентов с урТОНО и без урТОНО ($\chi^2 = 0,656$, $p = 0,417$, КР – 1,604 (95 % ДИ 0,619–4,175))

Обсуждение

В рамках нашего исследования пациенты после проведения одной из четырех схем неоадьювантной ХЛТ рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки подвергались оперативному лечению.

Значение длительности интервала между окончанием индукционной терапии и операцией изучено в исследовании LYON R90–01. Пациентов из 1-й группы оперировали через 2 нед после ЛТ 39 Гр, из 2-й – через 6–8 нед. Получены достоверные различия в частоте клинических регрессий опухоли и снижении стадий во 2-й группе [21]. В нашем исследовании средний интервал для пациентов всех групп составил около 35 дней и был определен представлением о необходимости выполнения операции в течение месяца после окончания индукционной терапии.

Выбор вида операции зависел в первую очередь от локализации опухоли, а именно от расстояния от ануса до нижнего полюса опухоли. Чаще брюшно-промежностные экстирпации выполнялись во 2-й группе, где преобладали пациенты с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе. В 4-й группе, в которой пациенты были моложе, пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе было меньше, частота сфинктеросохраняющих операций была выше и составила 38 %. В крупных западных исследованиях, посвященных комбинированному лечению РПК, частота данного показателя составляет 47,6–75 % [22–25]. Существенные различия между данными литературы и показателем, полученным в исследовании, связаны с имеющейся установкой в отделении по выполнению брюшно-промежностной экстирпации при раке нижеампулярного отдела.

Частота патоморфоза 4-й степени была выше в группе, в которой перед операцией проводилось химиолучевое лечение с СОД 45–50 Гр. По данному показателю не было статистически значимых различий только при сравнении этой группы и 2-й, в которой проводилась только ЛТ в дозе большей, чем 45–50 Гр. Из этого можно заключить, что, возможно, большая доза ЛТ имеет большее значение для развития некробиотических изменений опухоли, чем введение химиопрепарата в качестве радиосенсибилизатора при меньшей дозе ЛТ, в данном случае при СОД 44 Гр и менее.

А. Hartley et al. было проанализировано 52 исследования, посвященных комбинированному лечению РПК. Было установлено, что только длительные инфузии 5-ФУ, назначение капецитабина и использование комбинации из химиопрепаратов при проведении ХЛТ ассоциируются с более высоким уровнем ППОО [9]. В нашем исследовании пациенты получали и капецитабин в монорежиме, и режимы с использованием 2 химиопрепаратов, однако случаи, когда использовалось струйное введение 5-ФУ, преобладали над остальными. Доля пациентов, получавших капецитабин и комбинацию капецитабина с оксалиплатином, составила только 34 %. Продленные инфузии 5-ФУ в монорежиме не проводились.

В группах больных, прооперированных после ЛТ 45–50 Гр, ХЛТ ≤ 44 Гр, ХЛТ 45–50 Гр, частота патоморфоза 2-й и 3-й степеней была примерно одинаковой, при наличии различий в частоте патоморфоза 1-й и 4-й степеней. В 1-й группе, по сравнению с остальными, имеется смещение показателей в сторону низких степеней патоморфоза (табл. 3), что можно расценивать как результат меньшего повреждающего воздействия на опухоль.

Большая частота ППОО в 4-й группе не противоречит данным других исследований. В некоторых из них частота ППОО при проведении предоперационной ХЛТ достигает 37 % [25]. Существует мнение, что в этих случаях необходимо более детально проводить микроскопию удаленного препарата с применением специальной технологии для исключения гипердиагностики ППОО.

Несмотря на то что в группе пациентов с ППОО было больше пациентов с такими неблагоприятными признаками, как мужской пол, локализация опухоли в нижеампулярном отделе, низкая дифференцировка опухоли, именно в этой группе отмечено меньшее количество местных рецидивов и лучшие показатели выживаемости. Однако небольшое количество наблюдений в нашем исследовании не позволило подтвердить это статистически.

Вероятно, ППОО следует рассматривать как желательный результат неоадьювантной терапии. Однако гетерогенность опухолей исключает возможность развития ППОО во всех случаях. Чувствительность опухоли к ЛТ (ХЛТ) связана с особенностями биологи-

ческой модели опухоли. Улучшить прогнозирование исходов лечения может внедрение генетического типирования уже известных генов (*P53*, *EGFR*, *Ki-67*, *P21* и *Bax/bcl-2*), а также выявление новых, отвечающих за агрессивность опухоли [26]. Это позволит прогнозировать чувствительность опухоли к ЛТ (ХЛТ) и риск развития отдаленных метастазов.

Усилить повреждающее действия облучения на опухоль позволяет применение радиомодификации не только в виде параллельного назначения химиопрепаратов, но и в виде дополнительного использования местной сверхвысокочастотной гипертермии и местного применения электрооакцепторных соединений. Данная методика полирадиомодификации способствует развитию более выраженных некробиотических изменений в опухоли [27–29]. Дополнительное совершенствование систем ЛТ повышает конформность облучения, снижая выраженность лучевых реакций, соответственно повышая реализуемость запланированной дозы облучения.

В проведенном исследовании индукционная терапия рака ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки в режиме с использованием дистанционной ЛТ в СОД в диапазоне 44–50 Гр с химиорадиомодификацией (4-я группа) способствовала развитию лечебного патоморфоза опухоли 4-й степени у 19 % больных против 2–12 % при меньшей дозе ЛТ в чистом виде и в сочетании с химиорадиомодификацией, развитию ППОО – у 15 % и 2–9 % соответственно. У пациентов с ППОО по сравнению с группой пациентов без ППОО после индукционной терапии отмечено улучшение отдаленных результатов лечения по всем исследуемым показателям. Однако небольшая численность группы пациентов с ППОО не позволила достичь статистической значимости различий. При некоторой парадоксальности полученных данных результаты исследования кажутся благоприятными. Для получения достоверных данных требуется исследование с большим количеством наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22:3.
2. Enker W.E., Merchant N., Cohen A.M. et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999;230 (4):544–52.
3. Руководство для врачей. Терапевтическая радиология. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М., 2010. С. 87.
4. Bleday R., Garcia-Aguilar J. Surgical Treatment of Rectal Cancer. In: Wolff B.G., Fleshman J.W., Beck D. E., Pemberton J.H., Wexner S.D. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. New York: Springer; 2007. p. 413–36.
5. Gordon P.H., Nivatvongs S. Neoplasms of the colon, rectum and anus. Second edition. 2006. P. 39.
6. National Clinical Practice Guidelines. Rectum cancer. College of oncology. 2007.
7. NCCN National Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer. 2012.
8. Glimelius B., Tiet E., Cervantes A., Arnold D.; ESMO Guidelines Working Group. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6: vi81–8.
9. Hartley A., Ho K.F., McConkey C., Geh J.I. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78 (934):934–8.
10. 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.
11. Chau I., Allen M., Cunningham D. et al. Neoadjuvant systemic fluorouracil and mitomycin C prior to synchronous chemoradiation is an effective strategy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88 (7):1017–24.
12. Ciabattini A., Cavallaro A., Potenza A.E., et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy with a 5-fluorouracil plus folinic acid bolus in the combined treatment of locally advanced extraperitoneal rectal cancer: a long-term analysis on 27 patients. *Tumori* 2003;89(2):157–63.
13. Fernandez-Martos C., Aparicio J., Bosch C. et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3016–22.
14. Gambacorta M.A., Valentini V., Coco C. et al. Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II–III resectable rectal cancer: phase I and II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):139–48.
15. Gambacorta M.A., Valentini V., Morganti A.G. et al. Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) in preoperative treatment of stage II–III resectable rectal cancer: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):130–8.
16. Gerard J.P., Chapet O., Nemoz C. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0–04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119–24.
17. Grillo-Ruggieri F., Mantello G., Cardinali M. et al. Down-staging after two different preoperative chemoradiation schedules in rectal cancer. *Tumori* 2003;89(2):164–7.
18. Klautke G., Feyerherd P., Ludwig K. et al. Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2005;92(2):1215–20.
19. Mehta V.K., Cho C., Ford J.M. et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):132–7.
20. Osti M.F., Valeriani M., Masoni L. et al. Neoadjuvant chemoradiation for locally advanced carcinoma of the rectum. *Tumori* 2004;90(3):303–9.
21. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: Lyon R90–01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396.
22. Bosset J.F., Calais G., Daban A. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and

treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40(2):219–24.

23. Ceelen W.P., Van Nieuwenhove Y., Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD006041.

24. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291–304.

25. Ceelen W., Pattyn P., Boterberg T., Peeters M. Pre-operative combined modality therapy in the management of locally advanced rectalcancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(3):259–68.

26. Kuremsky J.G., Tepper J.E., McLeod H.L. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):673–88.

27. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И. и др. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты

рандомизированного исследования). *Практическая онкология* 2002;3(2):105–13.

28. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В. и др. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации. *Онкологическая проктология* 2012;3:28–37.

29. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. Полирадиоимодификация в комбинированном и комплексом лечении больных раком прямой кишки. X Российский онкологический конгресс. Москва, 2006.