

Отдаленные результаты лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки

А.А. Юдин, В.Т. Кохнюк, Г.И. Колядич

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;
Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Антон Александрович Юдин anton_judin@mail.ru

Цель исследования — оценить влияние вида предоперационного лечения на частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций (ССО) у больных низколокализованным раком прямой кишки.

Материалы и методы. Пациенты с низколокализованным (0–6 см от анокутанной линии) раком прямой кишки были рандомизированы в 3 группы: в 1-й контрольной операции выполнялась через 0–3 сут после окончания «короткой» лучевой терапии 5×5 Гр. Во 2-й контрольной группе после идентичной лучевой терапии интервал до операции составил 42 ± 3 дня. В основной группе в дополнение к схеме 2-й группы с 1-го дня лучевой терапии проводилось 2 курса монокимиотерапии капецитабином. Основным оцениваемым параметром была частота выполнения ССО. Оценивались также частота полного морфологического ответа, общая, скорректированная и бессобытийная 5-летняя выживаемость.

Результаты. В исследование было включено 129 пациентов: 46 в 1-ю контрольную группу, 43 во 2-ю контрольную группу, 40 в основную группу. Частота выполнения ССО в 1-й группе составила $41,3 \pm 7,3$ %, во 2-й и основной — $69,7 \pm 7,0$ и $77,5 \pm 6,6$ % соответственно. Полный гистологический ответ отмечен у 14,3 % пациентов во 2-й группе и у 15 % — в основной. Пятилетняя выживаемость для всех пациентов в исследовании составила $77,8 \pm 4,5$ %, скорректированная — $89,7 \pm 3,7$ %, бессобытийная — $90,1 \pm 2,9$ %, без достоверных различий в группах.

Выводы. Использование после проведения «короткой» лучевой терапии 5×5 Гр 6-недельного интервала перед операцией позволило увеличить количество ССО без ухудшения онкологических результатов.

Ключевые слова: низколокализованный рак прямой кишки, неoadъювантная лучевая терапия, хирургическое, комбинированное и комплексное лечение

Для цитирования: Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Отдаленные результаты лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):26–33.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-26-33

Long-term treatment outcomes in patients with low rectal cancer

A.A. Yudin, V.T. Kokhnyuk, G.I. Kolyadich

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Agrotown, Minsk District
223040, Republic of Belarus

Objective: to assess the effect of preoperative treatment option on the number of sphincter-preserving operations (SPO) in patients with low rectal cancer.

Materials and methods. The patients with low rectal cancer (0–6 cm from anocutaneous line) were randomized into 3 groups: in the 1st control group surgery was performed in 0–3 days after completion of short-course radiotherapy (5×5 Gy). Patients in the 2nd control group received identical radiotherapy but the interval before surgery was extended to 42 ± 3 days. Patients in the study group received treatment identical to 2nd control group with 2 additional courses of monochemotherapy with capecitabine, starting on the first day of radiotherapy. The primary endpoint was the number of SPO. Complete pathomorphologic response rate, overall survival, tumor-specific survival and event-free 5-year survival were also assessed as secondary endpoints.

Results. Data on 129 patients was analyzed: 46 in the 1st control group, 43 in the 2nd control group, 40 in the study group. The proportion of SPO was $41,3 \pm 7,3$ % in the 1st group, $69,7 \pm 7,0$ % and $77,5 \pm 6,6$ % in the 2nd group and study group, respectively. Complete histological response was achieved in 15 % of patients in study group, comparing to 14,3 % of patients in the 2nd group. Overall 5-year survival in this study was estimated to be $77,8 \pm 4,5$ %, tumor-specific survival — $89,7 \pm 3,7$ %, event-free survival — $90,1 \pm 2,9$ %, with no significant differences between groups.

Conclusion. Short-course radiotherapy (5×5 Gy) with 6-week interval before surgery resulted in increase of SPO rate with no affect on oncologic outcome.

Key words: low rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, surgical, combined and complex treatment

For citation: Yudin A.A., Kokhnyuk V.T., Kolyadich G.I. Long-term treatment outcomes in patients with low rectal cancer. Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(1):26–33.

Введение

В Республике Беларусь отмечается небольшой, но постоянный рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК). Так, стандартизованный показатель в 2008 г. составил 11,1, а в 2016 г. — 12,3 случая на 100 тыс. населения. В большей степени — вдвое — увеличилось число пациентов, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более: с 2865 человек в 2000 г. до 5725 — в 2016 г. [1].

Стандартное лечение в Беларуси в 2010–2015 гг. при распространенности рака cT3–4NxM0 предусматривало проведение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) крупными фракциями 5×5 Гр с интервалом перед хирургическим лечением ≤ 72 ч [2]; при этом 5-летняя скорректированная выживаемость для I–II стадий в 2016 г. составляла 59,5 %, а для III стадии — 42,4 % [1].

Хирургическое лечение несет в себе риск окончательной колостомии, который тем выше, чем дистальнее локализация опухоли.

Сохранение функционального сфинктера заднего прохода является второй по важности после собственно продления безрецидивной выживаемости пациентов задачей комбинированного лечения РПК.

Целью настоящего исследования был выбор неoadъювантной схемы лечения РПК, позволяющей выполнить наибольшее количество сфинктеросохраняющих операций (ССО) без ухудшения онкологических результатов в сравнении со стандартным лечением.

Материалы и методы

В отделении онкологической колопроктологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2010 по 2015 г. проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. В исследование включено 129 пациентов в возрасте 18–75 лет с аденокарциномой прямой кишки, нижний полюс которой локализовался менее чем в 6 см от границы перианальной кожи, с глубиной инвазии T2–3, без отдаленных метастазов и первично-множественных злокачественных заболеваний, при отсутствии анального недержания III–IV степени тяжести и с риском анестезиологического пособия I–III степени по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA).

Рандомизацию осуществляли перед началом лечения в 3 группы: в 1-й контрольной группе пациенты получали предоперационную ЛТ крупными фракциями 5×5 Гр, за которой следовало хирургическое вмешательство через 0–3 сут. Во 2-й контрольной группе пациентам проводили идентичную ЛТ с интервалом до операции 42 ± 3 дня. В основной группе вместе с идентичной ЛТ с 1-го дня проводили химиотерапию (ХТ) капецитабином (1000 мг/м^2 поверхности тела 2 раза в сутки в течение 14 дней, 2 курса с интервалом

7 дней) с интервалом до операции после окончания ЛТ 42 ± 3 дня.

Применяли трех- или четырехпольную ЛТ в условиях конформного планирования с использованием тормозного рентгеновского облучения линейного ускорителя разовой очаговой дозой 5 Гр, суммарной — 25 Гр в течение 5 рабочих дней.

Все хирургические вмешательства были выполнены из лапаротомного доступа с соблюдением техники тотальной мезоректумэктомии. При возможности соблюдения дистального клиренса >1 см, отсутствии врастания опухоли в наружный сфинктер или леваторы заднего прохода по данным трансректального ультразвукового исследования (при предполагаемой глубине инвазии T2) или магнитно-резонансной томографии (при предполагаемой глубине инвазии T3–4) выполняли ССО. При возможности трансбдоминального отсечения и прошивания культи прямой кишки аппаратом линейного шва с соблюдением клиренса >1 см предпочтение отдавали формированию механического колоректального анастомоза аппаратом циркулярного шва. В прочих случаях с целью сохранения дистального клиренса выполняли брюшно-анальную резекцию прямой кишки с частичной или полной интерсфинктерной резекцией.

Большинство ССО выполнены с превентивной стомой.

Брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки проводили в случае невозможности выполнения ССО с соблюдением описанных выше онкологических критериев. Методику экстраlevatorной экстирпации не применяли. Тактика ведения промежностной раны специально оговорена не была: применяли как частичное тампонирование, так и глухой шов раны. Как осложнение расценивали нагноение или отсутствие заживления раны в течение >3 мес. Дренирование полости таза осуществляли систематически после всех типов вмешательств.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [3]. Морфологическое исследование проводили согласно критериям, предложенным Quirke [4–6]. Посттерапевтические изменения в тканях опухоли оценивали по шкале RCRG [7].

Статистическую обработку проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 21.0. Проверку на нормальность распределения количественных данных выполняли с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты

Анализу подвергли данные о 129 пациентах, окончивших лечение согласно протоколу. Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу. В исследование было включено 47 ($36,4 \pm 4,2$ %) женщин и 82 ($63,6 \pm 4,2$ %) мужчины, что соответствует статистическому

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по стадиям заболевания, n (%)

Table 1. Distribution of patients according to their disease stage, n (%)

Стадия заболевания по классификации TNM TNM stage	Группы Groups		
	1-я группа контроля (n = 46) 1 st control group (n = 46)	2-я группа контроля (n = 43) 2 nd control group (n = 43)	Основная (n = 40) Experimental group (n = 40)
cT2N0	8 (17,4)	6 (14,0)	2 (5,0)
cT2N ⁺	1 (2,2)	1 (2,3)	—
cT3N0	21 (45,7)	22 (51,2)	15 (37,5)
cT3N ⁺	12 (26,0)	13 (30,2)	21 (52,5)
cT4N0	1 (2,2)	—	2 (5,0)
cT4N ⁺	3 (6,5)	1 (2,3)	—

распределению для данной локализации рака; средний возраст пациентов составил $58,00 \pm 0,83$ года.

Распределение пациентов по стадиям заболевания приведено в табл. 1.

Все пациенты в исследовании получили запланированный объем ХТ–ЛТ, и хирургическое лечение выполнено в указанные сроки; лишь 1 пациентка из основной группы получила только 1 курс капецитабина в связи с постлучевым ректитом, расцененным как осложнение III степени тяжести.

Основные характеристики хирургических вмешательств приведены в табл. 2.

Частота ССО в основной группе ($77,5 \pm 6,6$ %) была статистически значимо выше, чем в 1-й контрольной ($41,3 \pm 7,25$ %), $p < 0,001$. Статистической разницы между частотой ССО в основной и 2-й контрольной группах ($69,7 \pm 7,0$ %) не отмечено, $p = 0,51$.

Послеоперационной летальности не было.

Послеоперационные осложнения возникли у 35 (27 %) из 129 пациентов, у 29 из них — осложнения

Таблица 2. Основные характеристики хирургических вмешательств в группах

Table 2. Main characteristics of surgeries in the groups

Параметр Parameter	Группы Groups		
	1-я группа контроля (n = 46) 1 st control group (n = 46)	2-я группа контроля (n = 43) 2 nd control group (n = 43)	Основная (n = 40) Experimental group (n = 40)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, n (%) Abdominoperineal rectal extirpation, n (%)	27 (58,7)	13 (30,2)	9 (22,5)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки с частичной или полной интерсфинктерной резекцией, n (%) Abdominoanal rectal resection with partial or complete intersphincteric resection, n (%)	16 (34,8)	24 (55,8)	26 (65,0)
Чрезбрюшная резекция, n (%) Transabdominal rectal resection, n (%)	3 (6,5)	6 (14,0)	5 (12,5)
Доля сфинктеросохраняющих операций, % Proportion of sphincter-sparing surgeries, %	$41,3 \pm 7,3$	$69,7 \pm 7,0$	$77,5 \pm 6,6$
Длительность операции (медиана $\pm$ стандартное отклонение), мин Duration of surgery (median $\pm$ standard deviation), min	195,4 (190,0 $\pm$ 42,1)	202,1 (187,5 $\pm$ 54,7)	203,6 (200,0 $\pm$ 34,2)
Среднее расстояние от перианальной кожи до опухоли, см Mean distance from the perianal skin to the tumor, cm	4,14	4,23	4,27

Таблица 3. Патоморфологические характеристики операционных препаратов

Table 3. Pathomorphological characteristics of surgical specimens

Параметр морфологического исследования Morphological parameter	Группы Groups		
	1-я группа контроля 1 st control group	2-я группа контроля 2 nd control group	Основная Experimental group
Количество морфологических исследований с указанием латерального края отсечения, <i>n</i> Number of morphological examinations with the assessment of lateral resection margin, <i>n</i>	42	42	40
Циркулярная граница резекции ≤1 мм, <i>n</i> (%) Circumferential resection margin ≤ 1 mm, <i>n</i> (%)	7 (16,6)	1 (2,4)	8 (20,0)
ypT0N0 (pCR), <i>n</i> (%)	—	6 (14,3)	6 (15,0)
Среднее количество исследованных лимфатических узлов в препарате, <i>n</i> Mean number of lymph nodes tested, <i>n</i>	12,4	11,6	11,9
ypTxN ⁺ (III стадия), <i>n</i> (%) ypTxN ⁺ (stage III), <i>n</i> (%)	16 (38,0)	17 (40,5)	10 (25,0)

I–II степени по классификации Clavien–Dindo. Повторные операции выполнены 6 пациентам: 1 случай — по поводу спаечной кишечной непроходимости, 1 — эпицистостомия при резистентной атонии мочевого пузыря, у 2 пациентов — остановка кровотечения после извлечения тампонов из промежностной раны, у 1 — остановка кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки и у 1 пациентки — ректовагинальный свищ, который потребовал пластики в отдаленном периоде. Частота несостоятельности анастомоза после ССО в исследовании составила 10 % [8].

Патоморфологические характеристики операционных препаратов в группах приведены в табл. 3.

Статистически значимой разницы между частотой развития полного гистологического ответа во 2-й контрольной и основной группах нет.

Практически всегда при выполнении ССО (80 пациентов) формировалась превентивная трансверзостомы (в 71 случае), в 4 случаях была сформирована превентивная илеостомы, у 5 пациентов превентивная стома не формировалась. Илеостомы ликвидированы у всех пациентов, закрытие превентивной трансверзостомы в сроки >3 мес не выполнено по разным причинам, в том числе из-за отказа пациента, у 9 (12,7 %) пациентов (у 1 — из 1-й группы, у 4 — из 2-й группы и у 4 — из основной).

Перед операцией среднее значение оцененной по шкале функции анальной континенции (модифицированная 16-балльная шкала Wexner) у 80 пациентов, которым были выполнены ССО, составило $1,4 \pm 0,2$ балла, а через 6 мес после операции (через 2–4 мес после закрытия превентивной кишечной стомы) — $10,6 \pm 0,7$ балла. Это свидетельствует о значительном ухудшении функции анальной континенции у пациентов, перенесших ССО в рамках

комбинированного и комплексного лечения низколокализованного РПК [9].

Медиана наблюдения пациентов в исследовании составила 46 мес.

Отмечено только 2 ($1,6 \pm 0,9$ %) случая развития местного рецидива — у пациентов 1-й и 2-й контрольных групп.

От основного заболевания умерли 13 ($10,1 \pm 2,7$ %) пациентов, от прочих заболеваний — 10 ($7,8 \pm 2,4$ %). На момент контроля под наблюдением остаются 11 ($8,5 \pm 2,5$ %) пациентов с местным или метастатическим рецидивом заболевания. В связи с низкой частотой изолированного местного рецидива отдаленные результаты представлены как бессобытийная выживаемость, где за событие приняты местный рецидив, появление отдаленных метастазов или смерть от основного заболевания.

Скорректированная 5-летняя выживаемость, вычисленная методом Каплана–Мейера для всех пациентов в исследовании, составила $77,8 \pm 4,5$ %, скорректированная — $89,7 \pm 3,7$ %, бессобытийная — $90,1 \pm 2,9$ %.

Выживаемость в группах рандомизации приведена на рис. 1.

Статистической разницы в выживаемости между группами не достигнуто.

Отдельно прослежена выживаемость в подгруппе пациентов с полным гистологическим ответом (ypT0N0/pCR) в сравнении с подгруппой, где стадия заболевания, установленная перед началом лечения, совпадает с гистологическим заключением (отсутствует патоморфоз) (рис. 2).

Отдельно прослежены отдаленные результаты для подгруппы пациентов с инвазией латерального края отсечения (ЛКО) (≤ 1 мм), данные указаны в табл. 4 в сравнении с выживаемостью пациентов с ЛКО >1 мм.

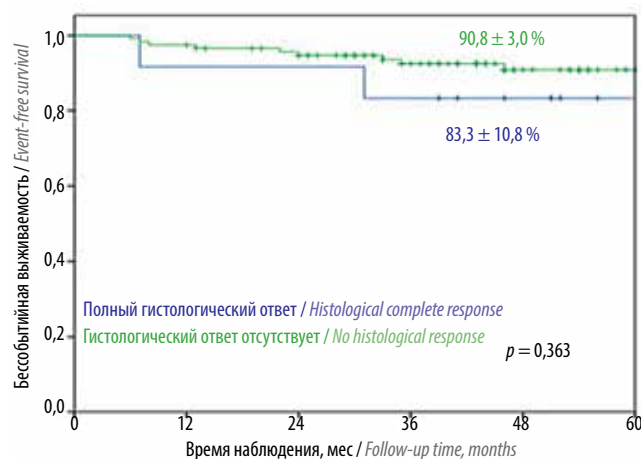
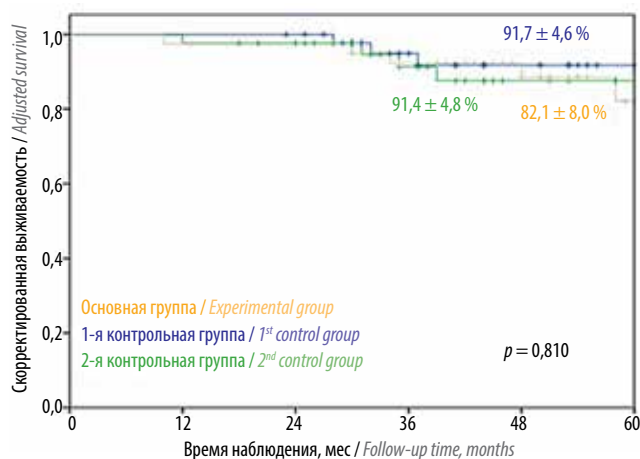
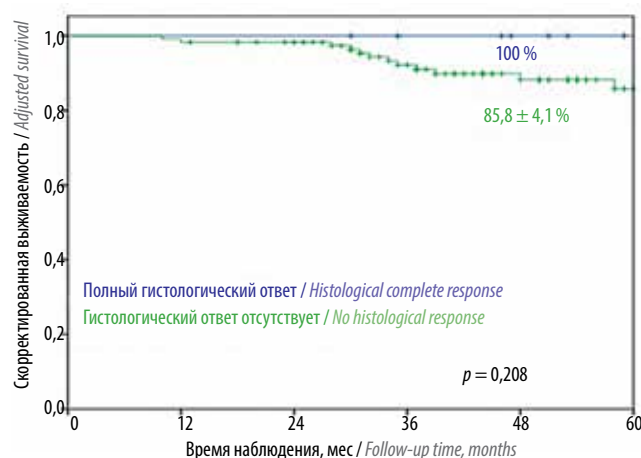
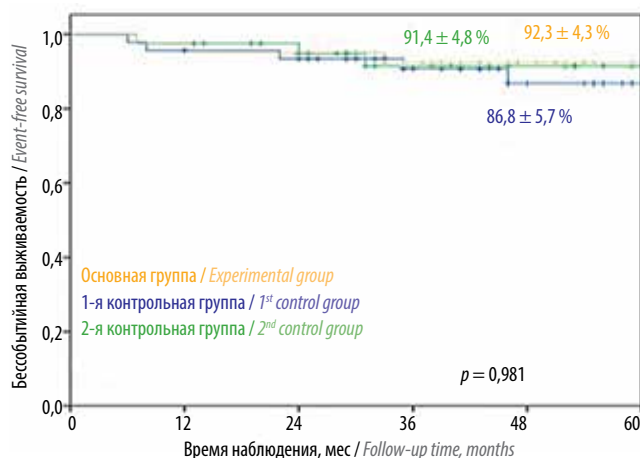
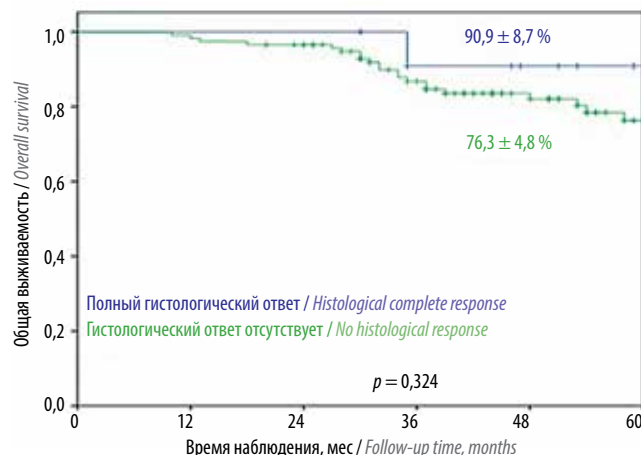
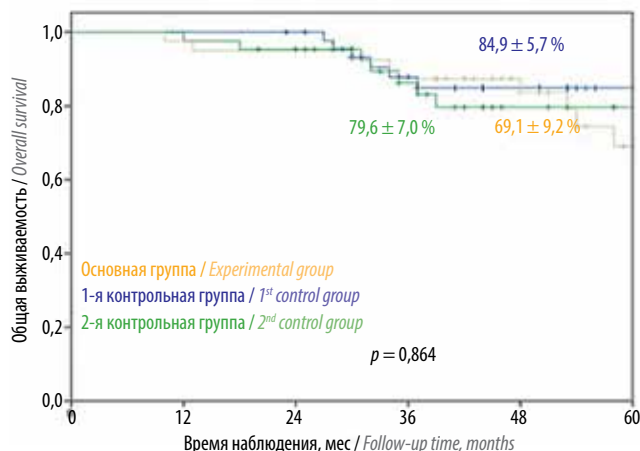


Рис. 1. Выживаемость в группах рандомизации

Fig. 1. Survival in randomization groups

В исследовании наблюдается тенденция к ухудшению онкологических результатов в подгруппе с инвазией ЛКО, однако без статически значимых различий с подгруппой с ЛКО >1 мм.

Пациенты в подгруппе после экстирпации прямой кишки в сравнении с подгруппой после ССО имели худшую 5-летнюю скорректированную выживаемость: $77,9 \pm 6,6$ % против $92,6 \pm 4,2$ %, $p = 0,009$.

Рис. 2. Зависимость выживаемости от патоморфоза опухоли

Fig. 2. Correlation between survival and tumor pathomorphosis

Выживаемость в подгруппах с экстирпацией и ССО приведена на рис. 3.

Следует отметить, что по определению экстирпации выполняли пациентам с большей степенью распространенности остаточной опухоли после проведения ХТ—ЛТ: в подгруппе с экстирпациями при послеоперационном стадировании 0 и I стадии (ypT0N0, ypT1–2N0) отмечены у 28,6 % пациентов, а в подгруппе ССО — у 48,8 %.

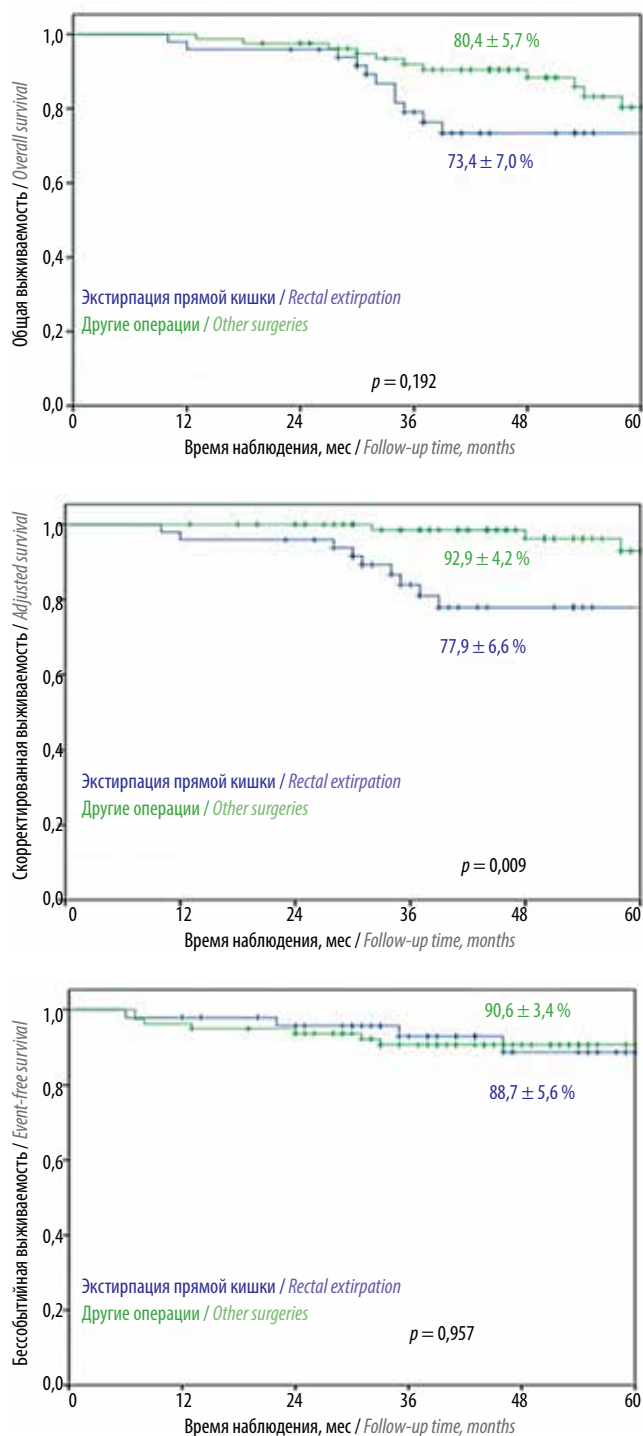


Рис. 3. Выживаемость в подгруппах в зависимости от типа операции
Fig. 3. Survival in subgroups depending on the type of surgery

Обсуждение и выводы

Локализация РПК в нижеампулярном отделе остается наиболее проблемной для лечения с частотой развития местного рецидива 15 % в течение 5 лет, в то время как для среднеампулярного рака этот показатель равен 13 %, а для вышеампулярного — 5 %, $p = 0,014$. Это верно и для 5-летней общей выживаемости, которая составляет 59 % для низкоампулярно-

го РПК, 62 % — для среднеампулярного и 69 % — для вышеампулярного, $p < 0,001$ [10].

В нашем исследовании в целом 5-летняя общая выживаемость составила $77,8 \pm 4,5\%$, скорректированная — $89,7 \pm 3,7\%$, бессобытийная — $90,1 \pm 2,9\%$. Для исследования в целом отмечена низкая частота развития изолированного местного рецидива: $1,6 \pm 0,9\%$. Статистически значимая разница 5-летней выживаемости между группами не достигнута.

Предоперационная неоадьювантная ЛТ в режиме обычного фракционирования ($25 \times 1,8-2,0$ Гр) в сочетании с производными 5-фторурацила в настоящее время используется в качестве рутинной схемы в лечении РПК II–III стадии. Недостатком ее является длительное время собственно терапии — 1,0–1,5 мес, после чего следуют 1,5–2,0 мес интервала до операции. Альтернативой выступает «короткая» ЛТ (5×5 Гр) в тех странах, где традиционно сохраняют приверженность такой схеме или в случаях, когда без ущерба для результата возможно сократить время проведения предоперационной терапии. Преимущества в онкологических результатах лечения одной схемы перед другой доказано не было [11, 12].

Очевидный недостаток классической «короткой» схемы ЛТ — отсутствие достаточного промежутка времени для реализации эффекта от ЛТ. В связи с этим собственно продолжительность интервала между окончанием ЛТ и хирургическим лечением является интересным объектом исследования. Так, по результатам работы GRECCAR-6 увеличение интервала с 7 до 11 нед незначительно увеличивало количество полных гистологических ответов pCR: 15 % против 17,4 %, $p = 0,59$, однако статистически значимо увеличивало частоту послеоперационных осложнений: 32 % против 44,7 %, $p = 0,04$ [13].

Добавление оксалиплатина к стандартной «длинной» схеме ($45-50$ Гр + 5-фторурацил) увеличивает количество токсических реакций без улучшения онкологических результатов. Только в 1 исследовании (CAO/ARO/AIO-04) отмечено статистически значимое увеличение количества полных гистологических ответов [14–16].

Совершенствование хирургической техники и ЛТ привело к тому, что попытки оптимизировать существующие схемы лечения не приводят к статистически значимому изменению выживаемости или частоты развития местного рецидива. Это вынуждает принимать другие конечные точки для оценки эффективности лечения, менее отдаленные во времени, такие как частота полного клинического/гистологического ответа или частота выполнения ССО.

В нашем исследовании добавление 2 курсов ХТ капецитабином к «короткой» схеме ЛТ с продленным до 6 нед интервалом перед операцией не увеличило вероятность развития pCR (14,3 % против 15 %), однако повысило вероятность выполнения ССО с $69,7 \pm 7,0$

Таблица 4. Выживаемость в подгруппах с инвазией латерального края отсечения и без нее, %

Table 4. Survival in subgroups with or without invasion in the lateral resection margin, %

Пятилетняя выживаемость Five-year survival	Латеральный край отсечения ≤1 мм Lateral resection margin ≤1 mm	Латеральный край отсечения >1 мм Lateral resection margin >1 mm
Общая Overall	83,0 ± 9,0	76,0 ± 5,5
Скорректированная Adjusted	83,0 ± 9,0	86,5 ± 4,5
Бессобытийная Event-free	85,0 ± 10,2	91,9 ± 3,0

до 77,5 ± 6,6 %, правда, без статистической значимости, $p = 0,51$.

Полный гистологический ответ (ypT0N0/pCR) является важным прогностическим фактором и промежуточной конечной точкой во многих исследованиях, посвященных неoadъювантному лечению. Так, известный метаанализ продемонстрировал увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с pCR после радикального лечения с 65,6 до 83,3 %, $p < 0,0001$ [17].

В нашем исследовании в подгруппе с полным гистологическим ответом отмечена 100 % 5-летняя скорректированная выживаемость, однако ввиду малого числа наблюдений (12 пациентов) статистической значимости с подгруппами без pCR не достигнуто.

Поражение циркулярной границы резекции является важнейшим критерием качества тотальной мезоректумэктомии и фактором прогноза как роста риска местного рецидива (отношение рисков 6,3 против 2,0; $p = 0,05$) и развития отдаленных метастазов (отношение рисков 2,8; 95 % доверительный интервал 1,9–4,3), так и общей выживаемости (отношение рисков 1,7; 95 % доверительный интервал 1,3–2,3) [18].

Статистически значимого ухудшения онкологического прогноза в подгруппе с ЛКО ≤1 мм в нашем исследовании не выявлено, что может быть связано как с малой выборкой, так и с уменьшением негативного эффекта после проведения ХТ–ЛТ.

Наше исследование по характеру формирования групп и проводимому лечению наиболее близко к исследованию Stockholm III, до которого целесообразность использования интервала после «короткой» ЛТ не изучалась. В нем с хорошим уровнем доказательности продемонстрировано увеличение частоты pCR с 1,7 до 11,8 % ($p = 0,001$) с увеличением интервала после ЛТ 5 × 5 Гр с 1 до 4–8 нед без эффекта на частоту развития местного рецидива через 5 лет (2,1 % против 2,8 %) или безрецидивную выживаемость (65 % против 68 %) [19, 20].

В нашем исследовании в 1-й контрольной группе развития pCR не отмечено вовсе; с увеличением постлучевого интервала с 3 до 42 дней частота развития pCR возросла во 2-й контрольной группе до 14,3 %.

Выполнение интерсфинктерной резекции согласно онкологическим канонам не ухудшает отдаленные результаты: 5-летняя безметастатическая выживаемость составила 69 и 63 % ($p = 0,714$) в сравнении с экстирпацией, 5-летняя выживаемость без местного рецидива – 83 и 80 % ($p = 0,364$) [21].

В нашем исследовании пациенты в подгруппе после ССО имели достоверно лучшую 5-летнюю скорректированную выживаемость по сравнению с подгруппой после экстирпации: 92,6 ± 4,2 % против 77,9 ± 6,6 %, $p = 0,009$.

Важна оговорка, что при прочих равных условиях в подгруппе с экстирпацией распространенность опухоли, оцененная после ХТ–ЛТ, была больше, чем в подгруппе с ССО.

По данным литературы, функциональные результаты после интерсфинктерных резекций хуже, чем при формировании колоанального анастомоза: 10,8 балла по шкале Wexner против 6,9 балла ($p < 0,001$), с большей нуждаемостью в приеме антидиарейных препаратов (60 % против 35 %, $p = 0,04$) [22].

Однако по результатам анкетирования в нашем исследовании функция анальной континенции значительно ухудшалась у всех пациентов через 6 мес после выполнения ССО (10,6 балла против 1,4 балла), однако разница в оценке после выполнения интерсфинктерных резекций и «низких» чрезбрюшных резекций совсем незначительна: 10,9 ± 0,8 балла против 10,6 ± 1,6 балла.

Использование 6-недельного интервала после ЛТ 5 × 5 Гр в сочетании с ХТ капецитабином в сравнении с группой стандартного лечения позволило увеличить количество ССО: 77,5 ± 6,6 % против 41,3 ± 7,25 %, $p < 0,001$.

Пациенты в подгруппе после экстирпации прямой кишки в сравнении с подгруппой после ССО имели худшую 5-летнюю скорректированную выживаемость.

Частота развития полного гистологического ответа после ЛТ 5 × 5 Гр с интервалом 6 нед достигает 14,3 %, в сочетании с капецитабином – 15 %. Пациенты с полным гистологическим ответом формируют подгруппу благоприятного онкологического прогноза со 100 % 5-летней скорректированной выживаемостью.

Статистически значимой разницы в 5-летней выживаемости в группах не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф., Евмененко А.А. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2017). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2017. 286 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Evmenenko A.A. Cancer statistics in the Republic of Belarus (2007–2017). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov National Cancer Centre, 2017. 286 p. (In Russ.)].
- Аверкин Ю.И. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск, 2012. 506 с. [Averkin Yu.I. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant tumors. Ed. by O.G. Sukonko, S.A. Krasnyy. Minsk, 2012. 506 p. (In Russ.)].
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- 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. PMID: 2430152.
- Quirke P., Dixon M.F. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3(2):127–31. PMID: 3045231.
- Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8. PMID: 19269520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
- Bateman A.C., Jaynes E., Bateman A. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy – how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54(6):713–21. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03292.x.
- Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с низколокализованным раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2015;5:38–42. [Yudin A.A., Kokhnyuk V.T., Kolyadich G.I. Short-term results of combination and comprehensive treatment for low rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya* = *Colorectal Oncology* 2015;5:38–42. (In Russ.)].
- Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77–97. PMID: 8416784.
- Wibe A., Syse A., Andersen E. et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47(1):48–58. PMID: 14719151. DOI: 10.1007/s10350-003-0012-y.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmeier A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72(1):15–24. PMID: 15236870. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.12.006.
- 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(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
- Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773–80. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
- O'Connell M.J., Colangelo L.H., Beart R.W. et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1927–34. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
- Gérard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4558–65. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8771.
- 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(20):2773–80. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
- 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- Nagtegaal I.D., Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303–12. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7027.
- 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.
- Pettersson D., Lörinc E., Holm T. et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8. DOI: 10.1002/bjs.9811.
- Saito N., Sugito M., Ito M. et al. Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg* 2009;33(8):1750–6. DOI: 10.1007/s00268-009-0079-2.
- Bretagnol F., Rullier E., Laurent C. et al. Comparison of functional results and quality of life between intersphincteric resection and conventional coloanal anastomosis for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47(6):832–8. PMID: 15108027. DOI: 10.1007/s10350-004-0523-1.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.12.2018. **Принята к публикации:** 31.01.2019.
Article received: 24.12.2018. **Accepted for publication:** 31.01.2019.