

Для цитирования: Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Августинович А.В., Фролова И.Г., Усова А.В., Черемисина О.В., Спирина Л.В. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 23–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31

For citation: Dobrodeev A. Yu., Afanasyev S. G., Tarasova A. S., Kostromitsky D. N., Avgustinovich A. V., Frolova I. G., Usova A. V., Cheremisina O. V., Spirina L. V. Short-term outcomes of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 23–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-23-31

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>, А.С. Тарасова<sup>1</sup>, Д.Н. Костромицкий<sup>1</sup>,  
А.В. Августинович<sup>1</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>, А.В. Усова<sup>1</sup>, О.В. Черемисина<sup>1</sup>,  
Л.В. Спирина<sup>1,2</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Томск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – изучить непосредственную эффективность и токсичность предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. **Материал и методы.** В период с 2018 по 2020 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено проспективное исследование, в которое было включено 47 больных операбельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки mT3N0M0 (при наличии негативных факторов прогноза – поражение мезоректальной фасции (CRM+), низкая степень злокачественности опухоли), mT4aN0M0 и mT3–4aN1M0. Больные были распределены на 2 группы: в I группе (n=22) проведено 3 курса предоперационной химиотерапии FOLFOX-4 и радикальная операция, во II группе (n=25) применялось хирургическое лечение. У всех больных были выполнены лапароскопические операции в объеме передней резекции прямой кишки. **Результаты.** Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме завершена у всех 22 (100 %) больных. Снижение стадии заболевания (downstaging) после химиотерапии по данным МРТ отмечено у 16 (72,7 %) больных: по первичному очагу (T) – у 12 (54,5 %) и по лимфатическим узлам (N) – у 4 (18,2 %). Общая токсичность предоперационной химиотерапии не превышала 39,3 %, при этом выраженных нежелательных явлений зафиксировано не было. Частота радикальных операций (R0) – 100 %. Количество послеоперационных осложнений в I и II группах значимо не различалось – 18,2 и 16 % (p>0,05). Послеоперационной летальности не было. **Заключение.** Предоперационная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки демонстрирует высокую непосредственную эффективность и не оказывает отрицательного влияния на течение периоперационного периода.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки; хирургическое лечение; предоперационная химиотерапия.

## SHORT-TERM OUTCOMES OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UPPER AMPULLARY RECTAL CANCER

A.Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>1</sup>, A.S. Tarasova<sup>1</sup>, D.N. Kostromitsky<sup>1</sup>,  
A.V. Avgustinovich<sup>1</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>, A.V. Usova<sup>1</sup>, O.V. Cheremisina<sup>1</sup>,  
L.V. Spirina<sup>1,2</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia<sup>2</sup>  
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**The purpose of the study:** to analyze short-term efficacy and tolerability of preoperative chemotherapy in patients with upper ampullary rectal carcinoma. **Material and Methods.** A prospective study conducted at the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia) between 2018 and 2020 included 47 patients with operable cancer of the upper ampullary part of the rectum with mrT3N0M0 (mesorectal fascia involvement (CRM+) or low-grade cancer), mrT4aN0M0 and mrT3–4aN1M0. All patients were divided into two groups. Group I comprised 22 patients, who received 3 cycles of chemotherapy with FOLFOX-4 followed by surgery. Group II consisted of 25 patients, who underwent surgery alone. All patients underwent anterior resection of the rectum. **Results.** Group I patients completed all three cycles of preoperative chemotherapy. Downstaging after chemotherapy was observed in 16 (72.7 %) patients. No severe side effects of chemotherapy were found. The frequency of radical surgeries (R0) was 100 %. No significant differences in the rate of postoperative complications between the treatment groups were observed (18.2 % and 16 %, respectively,  $p>0.05$ ). There were no cases of postoperative mortality. **Conclusion.** Compared with surgery alone, preoperative chemotherapy followed by surgery demonstrates a high short-term efficacy, does not adversely affect the course of the perioperative period.

**Key words:** rectal cancer; surgery; preoperative chemotherapy.

### Введение

По данным мировой и отечественной медицинской статистики, рак прямой кишки (РПК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. В большинстве случаев РПК развивается у лиц трудоспособного возраста, что обуславливает высокую медико-социальную значимость данной проблемы.

При местнораспространенном РПК в последние годы с успехом применяется химиолучевая терапия (ХЛТ) [3–6]. В ряде исследований было показано, что в результате предоперационной ХЛТ с использованием фторпиримидинов у 50–60 % больных отмечается уменьшение опухолевого процесса, в 10–30 % случаев подтверждается полный патоморфологический ответ опухоли на проводимую терапию [7, 8]. Кроме того, по данным метаанализа [9], в случае ответа опухоли на предоперационную ХЛТ у больных РПК зафиксировано улучшение безрецидивной выживаемости.

Несмотря на определенные достижения в лечении РПК, при расположении опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки использование ХЛТ зачастую ограничено из-за высокого риска лучевых реакций и осложнений. Так, в результате

короткого курса лучевой терапии, проведенного на предоперационном этапе, было выявлено повышение частоты поздних лучевых осложнений: инконтиненции кала (62 %), выделения из прямой кишки слизи (27 %) и крови (11 %) [10]. Подобные результаты были получены в ряде других рандомизированных исследований [11, 12], когда после лучевой терапии было зарегистрировано достоверное увеличение частоты анальной инконтиненции и сексуальных дисфункций, которые существенно снижали качество жизни больных РПК [13, 14]. В связи с этим в настоящее время перспективы развития противоопухолевого лечения РПК при поражении верхнеампулярного отдела связываются с использованием только предоперационной химиотерапии, без применения лучевого компонента, так как прогрессирование опухолевого процесса после ХЛТ в большинстве случаев (20–38 %) происходит за счет гематогенного метастазирования [15–17].

Предоперационная химиотерапия позволяет оценить чувствительность опухоли к цитостатикам *in vivo*, оказывает раннее воздействие на субклеточные микрометастазы, сокращает объем первичной опухоли и повышает её резектабельность. При этом у больных РПК химиотерапия в отличие

от ионизирующего излучения не оказывает негативного влияния на работу сфинктерного аппарата прямой кишки [18]. В последние годы в мировой литературе появился ряд исследований по оценке эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии у больных РПК [16, 17, 19]. Следует отметить, что наиболее часто химиотерапия проводится с использованием фторпиримидинов и оксалиплатина, количество курсов химиотерапии варьирует от 4 до 6, а хирургическое лечение проводится через 4–8 нед после завершения предоперационной химиотерапии [20]. Вместе с тем предоперационная химиотерапия имеет недостатки, ограничивающие её широкое применение (повышение частоты послеоперационных осложнений и летальности). Таким образом, поиск новых вариантов противоопухолевого воздействия при РПК до сих пор является актуальной задачей современной клинической онкологии.

**Целью исследования** явилось изучение непосредственной эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

**Материал и методы**

В проспективное исследование было включено 47 больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, которым в период с 2018 по 2020 г. было проведено лечение в абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Больные были распределены на две группы методом «случай-контроль»: в I группе (основной) проведены предоперационная химиотерапия и радикальная операция (22 больных), во II группе (контрольной) выполнено только хирургическое лечение (25 больных).

Критерии включения больных в исследование: операбельный рак верхнеампулярного отдела прямой кишки mT3N0M0 (при наличии негативных факторов прогноза, таких как поражение

мезоректальной фасции (CRM+) или низкая степень злокачественности опухоли), mT4aN0M0 и mT3–4aN1M0. Критерии исключения: положительный MSI-H статус при распространенности опухолевого процесса mT3N0M0. Статус мутаций в генах семейства RAS и BRAF в данном исследовании не влиял на выбор тактики лечения, так как на предоперационном этапе не предполагалось проведение таргетной терапии.

Больные в сравниваемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса (табл. 1). Общее состояние больных по шкале ECOG 0–1. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 60,5 года. В большинстве случаев встречались стадии mT3c–4aN1M0 (65,9 %), реже – mT4aN0M0 (21,3 %) и mT3dN0M0 (12,8 %). Гистологический тип опухоли – аденокарцинома различной степени дифференцировки. Дистальный полюс опухоли находился на расстоянии >10 см от аноректальной линии. До начала лечения всем больным выполнялось комплексное обследование, включающее МРТ органов малого таза [21], видеокOLONоскопию с биопсией опухоли для гистологического исследования, СКТ органов грудной клетки и брюшной полости.

В I группе больных проводилось 3 курса предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия в течение 2 ч, в 1-й день; лейковорин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия в течение 2 ч, в 1–2-й дни; 5-фторурацил в дозе 400 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно и 600 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия в течение 22 ч, в 1–2-й дни). Интервал между курсами химиотерапии составлял 2 нед, хирургическое лечение после завершения предоперационной химиотерапии выполнялось через 3–4 нед. Изучение непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии осуществлялось на основании данных МРТ органов малого таза с ис-

Таблица 1/Table 1

**Общая характеристика больных  
General characteristics of patients**

Параметры/ Parameters	Химиотерапия + операция/ Chemotherapy + surgery (n=22)	Операция/Surgery (n=25)	Всего/Total (n=47)
Пол/Gender			
Мужчины/Male	13 (59,1 %)	15 (60 %)	28 (59,6 %)
Женщины/Female	9 (40,9 %)	10 (40 %)	19 (40,4 %)
Средний возраст, лет/Age, years	58,9 (43–72)	62,1 (46–75)	60,5 (43–75)
Стадия/Stage			
mT3dN0M0	3 (13,6 %)	3 (12 %)	6 (12,8 %)
mT4aN0M0	4 (18,2 %)	6 (24 %)	10 (21,3 %)
mT3cN1M0	-	1 (4 %)	1 (2,1 %)
mT4aN1M0	15 (68,2 %)	15 (60 %)	30 (63,8 %)

пользованием шкалы RECIST 1.1. Нежелательные явления химиотерапии оценивались по критериям CTCAE (v.4.03).

Хирургическое лечение в основной и контрольной группе включало лапароскопическую переднюю резекцию прямой кишки. Формирование межкишечного анастомоза выполнялось при помощи циркулярного сшивающего аппарата. Дополнительно с целью защиты анастомоза проводилось наложение колостомы. Характер и степень тяжести послеоперационных осложнений оценивались по критериям классификации Clavien–Dindo (2004). После операции по стандартным показаниям проводилась адьювантная химиотерапия.

С целью оценки лечебного патоморфоза (ЛП) использовалась схема, предложенная Г.А. Лавниковой: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Для обработки полученных результатов применялся пакет программ «Statistica for Window» (версия 8.0). Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов медико-биологической статистики.

### Результаты

Предоперационная химиотерапия в запланированном объеме была завершена у всех 22 (100 %) больных основной группы; таким образом, всего было проведено 66 курсов химиотерапии. По данным МРТ органов малого таза в результате 3 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 у 16 (72,7 %) больных зафиксирован частичный ответ опухоли, у 6 (27,3 %) больных – стабилизация. Случаев полного ответа и прогрессирования опухолевого процесса не было.

При анализе эффективности предоперационной химиотерапии выявлено снижение распространенности опухолевого процесса по первичному очагу (T) у 12 (54,5 %) больных и по регионарным лимфатическим узлам (N) у 4 (18,2 %) больных (табл. 2). Таким образом, снижение стадии заболевания (downstaging) после проведенной химиотерапии составило 72,7 %.

Общая токсичность предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX-4 составила 39,3 % и включала: тошноту/рвоту – 9 (13,6 %) случаев, лейкопению I и II степени – 10 (15,2 %) и 4 (6 %) случаев соответственно, стоматит I степени – 3 (4,5 %) случая. Развившиеся нежелательные явления не препятствовали продолжению химиотерапии, не требовали редукции доз препаратов и не влияли на сроки проведения хирургического лечения. С целью коррекции побочных эффектов химиотерапии использовалась стандартная симптоматическая терапия.

Хирургическое лечение в обеих группах было проведено в радикальном (R0) объеме у всех больных (100 %). В процессе выполнения оперативных вмешательств каких-либо особенностей не было. Следует отметить, что интраоперационных осложнений, связанных с предоперационной химиотерапией, не отмечалось. Медиана времени от завершения предоперационной химиотерапии до проведения хирургического лечения составила 25 дней.

В раннем послеоперационном периоде осложнения в основной группе возникли у 4 (18,2 %) больных, в контрольной группе – у 4 (16 %) пациентов (табл. 3), значимых различий по частоте и структуре послеоперационных осложнений между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Одним из серьезных осложнений в обеих группах являлась недостаточность колоанального анастомоза (4,3 %). Во всех случаях данные осложнения были купированы консервативно, так как у больных были наложены превентивные колостомы. Послеоперационные пневмонии (6,4 %) зафиксированы только у больных пожилого возраста (старше 65 лет) с сопутствующей бронхо-легочной патологией, протекали без дыхательной недостаточности и благополучно разрешились после проведения патогенетической терапии. Необходимо отметить, что в I группе у 1 (4,5 %) больного в связи с внутрибрюшным кровотечением потребовалось повторное оперативное вмешательство.

Наибольшее повреждающее действие цитостатиков на опухоль, соответствующее III степени лечебного патоморфоза, было зафиксировано у 3 (13,6 %) больных РПК (табл. 4). Более часто регистрировался ЛП II и I степени – 11 (50 %) и 8 (36,4 %) больных соответственно. Случаев полного патоморфологического ответа опухоли (ЛП IV степени) не отмечено.

В группе хирургического лечения результаты предоперационного стадирования по данным МРТ были сопоставлены с данными послеоперационного патоморфологического исследования опухоли (табл. 5). При клинической оценке распространенности опухолевого процесса отмечено занижение стадии по индексу T в 1 (4 %) случае и по индексу N – в 2 (8 %) наблюдениях.

В послеоперационном периоде при T<sub>4</sub> и N+ у 18 (81,8 %) больных в основной группе и у 22 (88 %) больных в группе контроля проводилась адьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-4 общей длительностью до 6 мес, включая время предоперационного лечения.

### Обсуждение

Выживаемость больных РПК после хирургического лечения зависит от исходной распространенности опухолевого процесса: если при T1–2 5-летняя выживаемость достигает 80–90 %, то при T3–4 она существенно снижается и не превышает 20–30 %. В связи с этим актуальной является задача

Таблица 2/Table2

**Динамика распространенности опухоли после химиотерапии**  
**Changes in the extent of tumor involvement**

До лечения/Before treatment		После химиотерапии/After chemotherapy		Downstaging
mrT4a	19 (86,4 %)	mrT4a	7 (31,8 %)	
mrT3d	3 (13,6 %)	mrT3a	2 (9,1 %)	12 (54,5 %)
		mrT3b	4 (18,2 %)	
		mrT3c	6 (27,3 %)	
		mrT3d	3 (13,6 %)	
mrN1	15 (68,2 %)	mrN1	11 (50 %)	4 (18,2 %)
mrN0	7 (31,8 %)	mrN0	11 (50 %)	
Всего	22 (100 %)		22 (100 %)	16 (72,7 %)

Таблица 3/Table 3

**Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo (2004)**  
**The frequency of postoperative complications according to the Slavien – Dindo scale (2004)**

Степень/ Grade	Осложнение/ Type of complication	Химиотерапия + операция/ Chemotherapy + surgery (n=22)	Операция/Surgery (n=25)	Всего/Total (n=47)
I	Атония мочевого пузыря/ Atony of bladder	1 (4,5 %)	–	1 (2,1 %)
	Нагноение раны/ Suppuration of the wound	–	1 (4 %)	1 (2,1 %)
II	Пневмония/ Pneumonia	1 (4,5 %)	2 (8 %)	3 (6,4 %)
	Недостаточность анастомоза/ Leakage of anastomosis	1 (4,5 %)	1 (4 %)	2 (4,3 %)
IIIb	Кровотечение/ Bleeding	1 (4,5 %)	–	1 (2,1 %)

Таблица 4/Table4

**Лечебный патоморфоз опухоли**  
**Pathological response**

Лечебный патоморфоз опухоли/ Pathological response	Количество больных Number of patients
I степень/Grade I	8 (36,4 %)
II степень/Grade II	11 (50 %)
III степень/Grade III	3 (13,6 %)
IV степень/Grade IV	–
Всего/Total	22 (100 %)

Таблица 5/Table 5

**Соотношение клинического и морфологического стадирования**  
**Relationship between clinical and morphological staging**

До лечения/Before treatment		После операции/After surgery	
mrT3dN0M0	3 (12 %)	pT3N0M0	3 (12 %)
mrT4aN0M0	6 (24 %)	pT4aN0M0	5 (20 %)
		pT3N1M0	1 (4 %)
mrT3cN1M0	1 (4 %)	pT3N1M0	1 (4 %)
mrT4aN1M0	15 (60 %)	pT4aN1M0	14 (56 %)
		pT4aN2M0	1 (4 %)

по снижению стадии заболевания (downstaging), что позволяет надеяться на повышение показателей выживаемости больных. В данной ситуации при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки приоритетным направлением является сочетание хирургического лечения с химиотерапией.

При отсутствии предоперационного лечения у больных с рТ4N0 или рТ1–4N+, а также с рТ3N0 при наличии негативных факторов прогноза (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная/перинеуральная инвазия и др.) показано проведение адьювантной химиотерапии. Следует отметить, что в сравнении с послеоперационным лечением эффективность предоперационной химиотерапии существенно выше, а токсичность меньше. В связи с этим перспективным является использование предоперационной химиотерапии, которая назначается при исходно операбельных процессах с целью уменьшения объема опухоли, достижения патоморфологического ответа и улучшения выживаемости больных.

В литературе широко обсуждается возможность использования предоперационной химиотерапии у больных РПК [16, 17, 19, 20]. При этом наиболее часто применяются схемы химиотерапии с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (mFOLFOX-6, XELOX) либо комбинации химиотерапии с таргетными препаратами. По данным разных авторов, количество курсов предоперационной химиотерапии колеблется от 4 до 6, что обеспечивает высокие показатели объективного ответа опухоли на проводимую терапию, особенно при сочетании химиотерапии и таргетной терапии. Вместе с тем увеличение количества курсов предоперационного лечения зачастую влечет за собой повышение количества нежелательных явлений. В исследовании М. Koizumi et al. [17] у больных РПК со стадией, соответствующей сТ3–4NM0, полный патоморфологический ответ опухоли после 6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX-6 составил 7,6%. Несмотря на использование модифицированной схемы химиотерапии, провести лечение в запланированном объеме из-за развившихся токсических реакций не удалось в 6,7% случаев. В целом нежелательные явления в процессе химиотерапии были отмечены в 80% наблюдений. Наиболее часто встречались такие осложнения, как периферическая нейропатия (53,3%), лейкопения (36,7%), тошнота (33,3%), повышение трансаминаз (13,3%) и ладонно-подошвенный синдром (10%). При этом в 23,3% случаев лейкопения имела III–IV степень токсичности.

По данным D. Schrag et al. [16], при РПК сТ3N– и сТ3N+ в результате 6 курсов mFOLFOX-6 + бевацизумаб полный морфологический ответ опухоли достиг 25%. Однако у 6,3% больных предоперационное лечение не было завершено вследствие сердечно-сосудистых осложнений (аритмия и стенокардия). Особого внимания заслуживает ис-

следование J. Hasegawa et al. [22], в котором у больных РПК с высоким риском прогрессирования (Т4 или N+) после 4 курсов XELOX+бевацизумаб ответ опухоли, подтвержденный морфологически, был зафиксирован у 21,7% больных, включая полный ответ (4,3%). Отмечено снижение стадии заболевания (downstaging) по индексу Т (69,9%) и N (78,9%). При этом у 28% больных выполнить лечебную программу в полном объеме не представилось возможным из-за токсических реакций: анемия (44%), нейтропения (28%); периферическая нейропатия (52%), артериальная гипертензия (20%) и кровотечение (16%). Кроме того, в процессе химиотерапии у 16,7% больных потребовалась редукция дозы цитостатиков.

По данным нашего исследования, после 3 курсов химиотерапии FOLFOX-4 случаев полного патоморфологического ответа зафиксировано не было. При оценке клинического эффекта предоперационной химиотерапии наиболее часто регистрировался частичный ответ опухоли (72,7%). В результате проведенного лечения было выявлено снижение стадии опухолевого процесса (downstaging) по индексу Т (54,5%) и N (18,2%), что соотносится с литературными данными [22].

Выбор схемы FOLFOX-4 для использования на предоперационном этапе был обусловлен хорошей переносимостью и небольшой длительностью курса химиотерапии с полным контролем введения препаратов. Кроме того, учитывая данные литературы о высоком уровне нежелательных явлений при использовании 4–6 курсов химиотерапии [16, 17, 23], для снижения побочных эффектов проводимого лечения мы сократили объем предоперационной химиотерапии до 3 курсов. В итоге, предоперационная химиотерапия FOLFOX-4 в основной группе была проведена в запланированном объеме у всех больных, без редукции дозировок препаратов, с приемлемым профилем токсичности: тошнота/рвота (13,6%), лейкопения I (15,2%) и II (6%) степени, стоматит I (4,5%) степени. При этом осложнения химиотерапии носили кратковременный характер и успешно купировались на фоне медикаментозной терапии.

При анализе результатов хирургического лечения отмечено, что частота выполнения радикальных операций (R0) после предоперационной химиотерапии, по данным разных авторов, достигает 90–100% [17, 22, 23], а уровень послеоперационных осложнений колеблется от 26,1% до 43%, включая недостаточность анастомоза (4,3–27,8%), кишечную непроходимость (4,3–20%), раневой (6,6–23,3%) и тазовый (10%) сепсис, восходящую инфекцию мочеполовых путей (10%), кровотечение (4,3%) и некроз стомы (3,3%), по поводу чего в ряде случаев потребовались повторные оперативные вмешательства.

В нашем исследовании радикальные операции были проведены у всех больных (100%). В раннем

послеоперационном периоде значимых отличий по частоте осложнений в основной (18,2 %) и контрольной (16 %) группах не зафиксировано ( $p>0,05$ ). При этом характер послеоперационных осложнений соответствовал I–IIIb степени по шкале Clavien–Dindo (2004): атония мочевого пузыря (2,1 %), нагноение раны (2,1 %), пневмония (6,4 %), недостаточность анастомоза (4,3 %) и кровотечение (2,1 %). В целом, структура послеоперационных осложнений не отличалась от литературных данных, но частота осложнений была ниже среднестатистических значений [17, 21, 22], что мы связываем с использованием меньшего количества курсов предоперационной химиотерапии.

При сопоставлении данных клинического и морфологического стадирования подтверждено, что предоперационная МРТ характеризуется минимальным уровнем диагностических ошибок – различия по индексам T и N составили 4 и 8 % соответственно. Таким образом, проведение МРТ до начала лечения позволяет с высокой точностью определить исходную распространенность опухоли и планировать тактику лечения, избегая потенциально избыточного назначения предоперационной химиотерапии.

Важным показателем эффективности проводимого лечения является выживаемость онколо-

гических больных. По мере набора клинического материала и достижения 3-летнего периода наблюдения планируется оценить безрецидивную и общую выживаемость больных в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик опухоли и объективного ответа на предоперационную химиотерапию.

### Заключение

Проведенное исследование подтвердило возможность использования предоперационной химиотерапии FOLFOX-4 у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, в том числе при наличии негативных факторов прогноза и высокого риска прогрессирования заболевания (mrT3N0 с CRM+ или низкой степенью злокачественности опухоли, mrT4a или mrN+). Предоперационная химиотерапия FOLFOX-4 при отсутствии серьезных нежелательных явлений приводит к выраженному повреждению опухоли, не оказывая при этом негативного влияния на течение интра- и послеоперационного периода. Непосредственные показатели при использовании предоперационной химиотерапии у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки являются обнадеживающими, однако отдаленные результаты лечения требуют дальнейших исследований.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 250 p. (in Russian)].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.
3. Расулов А.О., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В., Худоеров Д.Х., Козлов Н.А., Сураева Ю.Э., Баясникова С.С. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2016; 6(4): 13–17. [Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Kuz'michev D.V., Khudorov D.H., Kozlov N.A., Suraeva Yu. E., Bayasnikova S.S. Organ saving treatment of rectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2016; 6(4): 13–17. (in Russian)]. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-13-17.
4. 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. doi: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.
5. Oronsky B., Reid T., Larson C., Knox S.J. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol.* 2020 Feb; 47(1): 85–92. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.001.
6. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Августинович А.В., Арасова А.С., Волков М.Ю., Урмонов У.Б., Димча А.А., Старцева Ж.А., Плакеева Д.А., Усова А.В., Спирина Л.В. Органосохраняющее лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Вопросы онкологии. 2019; 65(6): 850–854. [Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu., Avgustinovich A.V., Tarasova A.S., Volkov M.Yu., Urmonov U.B., Dimcha A.A., Startseva J.A., Plakseeva D.A., Usova A.V., Spirina L.V. Organ saving treatment of low rectal cancer. *Problems in Oncology.* 2019; 65(6): 850–854. (In Russian)].
7. Ferrari L., Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep.* 2015; 3(4): 277–88. doi: 10.1093/gastro/gov039.
8. Rödel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Wolff H.A., Lang-Welzenbach M., Raab H.R., Wittekind C., Ströbel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G.G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.; German Rectal Cancer Study. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative

chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 979–989. doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00159-X.

9. Lee Y, Hsieh C., Chuang J. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2013; 58(9): 1093–101. doi: 10.1097/DCR.0b013e318298e36b

10. Peeters K.C., van de Velde C.J., Leer J.W., Martijn H., Junggeburst J.M., Kranenbarg E.K., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Marijnen C.A. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J. Clin. Oncol.* 2005 Sep 1; 23(25): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2005.14.779.

11. Marijnen C., van de Velde C., Putter H., van den Brink M., Maas C.P., Martijn H., Rutten H.J., Wiggers T., Kranenbarg E.K., Leer J.W., Stiggelbout A.M. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9): 1847–58.

12. Stephens R.J., Thompson L.C., Quirke P., Grieve R., Couture J., Griffiths G.O., Sebag-Montefiore D. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28(27): 4233–9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5264

13. Nishizawa Y, Saito N, Fujii S, Ito M., Sugito M., Kobayashi A., Nishizawa Y. Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dig Surg.* 2012; 29: 439–445. doi: 10.1159/000345586.

14. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L., Chen W., Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J. 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: 3223–3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.

15. Bosset J., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radošević-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J.C. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. N Engl J Med.* 2006; 14(355): 1114–23. doi: 10.1056/NEJMoa060829.

16. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., Gonen M., Hollywood E., Cercek A., Reidy-Lagunes D.L., Gollub M.J., Shia J., Guillem J.G., Temple L.K., Paty P.B., Saltz L.B. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20; 32(6): 513–8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904.

17. Koizumi M., Yamada T., Shinji S., Yokoyama Y., Takahashi G., Iwai T., Takeda K., Hara K., Ohta K., Uchida E., Yoshida H. Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer. *In Vivo.* 2018 Jul-Aug; 32(4): 937–943. doi: 10.21873/invivo.11332.

18. Nishizawa Y., Fujii S., Saito N., Ito M., Nakajima K., Ochiai A., Sugito M., Kobayashi A., Nishizawa Y. Differences in tissue degeneration between preoperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(8): 1047–53. doi: 10.1007/s00384-012-1434-6

19. Cercek A., Weiser M.R., Goodman K.A. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation *J Clin Oncol.* 2010, 28: 15 suppl.: 3649–3649.

20. Sakuyama N., Kojima M., Kawano S., Matsuda Y., Mino-Kenudson M., Ochiai A., Ito M. Area of residual tumor is a robust prognostic marker for patients with rectal cancer undergoing preoperative therapy. *Cancer Sci.* 2018 Mar; 109(3): 871–878. doi: 10.1111/cas.13521.

21. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 5: 74–80. [Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2012; 5: 74–80. (in Russian)].

22. Hasegawa J., Nishimura J., Mizushima T., Miyake Y., Kim H.M., Takemoto H., Tamagawa H., Noura S., Fujii M., Fujie Y., Kato T., Miwa H., Takemasa I., Ikeda M., Yamamoto H., Sekimoto M., Nezu R., Doki Y., Mori M. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 May; 73(5): 1079–87. doi: 10.1007/s00280-014-2417-9.

23. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A., Sakamoto E., Inoue M., Kobayashi S., Tojima Y., Yoshioka Y., Nakayama G., Yatsuya H., Ohmiya N., Goto H., Nagino M. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(10): 964–71. doi: 10.1093/jco/hyt115.

Received/Поступила 09.09.2021  
Accepted/Принята в печать 06.11.2021

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Добродеев Алексей Юрьевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

**Тарасова Анна Сергеевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063. Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

**Костромичский Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

**Августиневич Александра Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

**Фролова Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

**Усова Анна Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3000-6564. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Спирина Людмила Викторовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Добродеев Алексей Юрьевич**: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Тарасова Анна Сергеевна**: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

**Костромичский Дмитрий Николаевич**: анализ полученных результатов, статистическая обработка.

**Августиневич Александра Владимировна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Фролова Ирина Георгиевна**: сбор и обработка данных.

**Усова Анна Владимировна**: сбор и обработка данных.

**Черемисина Ольга Владимировна:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Спирина Людмила Викторовна:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexey Yu. Dobrodeev**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

**Sergey G. Afanasyev**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

**Anna S. Tarasova**, MD, PhD, Researcher, Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

**Dmitry N. Kostromitsky**, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

**Alexandra V. Avgustinovich**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581.

**Irina G. Frolova**, MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

**Anna V. Usova**, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1679-010X.

**Olga V. Cheremisina**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Ludmila V. Spirina**, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department Of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Сибирский государственный медицинский университет (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Alexey Yu. Dobrodeev:** study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

**Sergey G. Afanasyev:** study analysis, critical revision for the important intellectual content.

**Anna S. Tarasova:** study analysis, statistical analysis.

**Dmitry N. Kostromitsky:** study analysis, statistical analysis.

**Alexandra V. Avgustinovich:** study analysis, critical revision for the important intellectual content.

**Irina G. Frolova:** data collection and analysis.

**Anna V. Usova:** data collection and analysis.

**Olga V. Cheremisina:** study analysis, critical revision for the important intellectual content.

**Ludmila V. Spirina:** study analysis, critical revision for the important intellectual content.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*