


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Мерцалов Сергей Александрович

**Клиническое значение предикторов благоприятного  
и неблагоприятного результата на разных этапах лечения  
больных раком прямой кишки**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Куликов Евгений Петрович

Рязань – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1. Современный подход к выбору лечебной тактики при раке прямой кишки .....	17
1.2. Основные этапы лечения рака прямой кишки .....	23
1.3. Клинические факторы, определяющие выбор метода воздействия на опухоль при раке прямой кишки.....	41
1.4. Молекулярно-генетические факторы, определяющие выбор метода воздействия на опухоль при раке прямой кишки.....	43
1.5. Функциональные результаты лечения при раке прямой кишки.....	56
1.6. Заключение по обзору литературы .....	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	62
2.1. Дизайн исследования.....	62
2.2. Молекулярно-генетические методы исследования.....	64
2.2.1. Оценка полиморфных вариантов генов пациентов.....	64
2.2.2. Оценка уровня митохондриальной нестабильности опухоли.....	68
2.2.3. Оценка экспрессионного профиля опухоли.....	69
2.3. Характеристика анализируемых групп больных.....	74
2.3.1. Характеристика пациентов, завершивших неoadъювантный этап лечения.....	74
2.3.2. Характеристика пациентов, завершивших хирургический этап лечения .....	80
2.3.3. Характеристика пациентов, завершивших все этапы лечения.....	83
2.4. Общая характеристика использованных методов лечения.....	87
2.4.1. Характеристика неoadъювантного этапа лечения.....	87
2.4.2. Характеристика хирургического этапа лечения.....	88

2.4.3. Характеристика адьювантного этапа лечения.....	94
2.5. Характеристика показателей, использованных в качестве индикаторов благоприятного и неблагоприятного результатов на разных этапах лечения.....	94
2.6. Оценка функциональных нарушений в послеоперационном периода.....	96
2.6.1. Методика проведения ЭМГ и УЗИ мышц тазового дна.....	96
2.6.2. Методы оценки качества жизни больных.....	101
2.7. Методы статистической обработки полученных результатов.....	107
ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ.....	109
3.1. Сравнительная оценка экспрессионного профиля в опухолевой и здоровой ткани толстой кишки.....	109
3.2. Клиническая значимость полиморфизма генов при планировании неoadьювантного этапа лечения.....	116
3.3. Влияние уровня микросателлитной нестабильности на результат неoadьювантного этапа лечения .....	120
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ.....	122
4.1. Влияние клинических факторов на частоту развития интраоперационных осложнений.....	122
4.2. Влияние клинических факторов на частоту развития несостоятельности анастомоза.....	131
4.3. Влияние клинических факторов на частоту развития послеоперационных осложнений.....	145
ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ БЛАГОПРИЯТНОГО И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИТОГОВОГО РЕЗУЛЬТАТА ЛЕЧЕНИЯ.....	151
5.1. Влияние клинических факторов на итоговый результат лечения.....	151

5.2. Влияние молекулярно-генетических факторов на итоговый результат лечения.....	157
5.2.1. Взаимосвязь полиморфизма генов с итоговыми результатами лечения.....	157
5.2.2. Взаимосвязь уровня микросателлитной нестабильности с итоговыми результатами лечения.....	162
5.2.3. Влияние экспрессионного профиля опухоли на итоговый результат лечения.....	168
5.3. Предикторы хорошего функционального результата и высокого уровня качество жизни пациентов.....	177
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	183
ВЫВОДЫ .....	206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	208
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	210
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	212

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Проблема лечения рака прямой кишки остается чрезвычайно актуальной в настоящее время. С одной стороны, отмечается неуклонный рост заболеваемости, связанный с изменением образа жизни, характером питания, качеством употребляемых в пищу продуктов, старением населения. С другой стороны, остаются нерешенными целый ряд вопросов ранней диагностики и скрининга данной патологии. Современные методы лечения, несмотря на свою высокотехнологичность и дороговизну, не могут обеспечить удовлетворительные результаты, что требует постоянного изучения новых возможностей лекарственного воздействия на опухоль и индивидуального решения о тактике ведения каждого конкретного пациента. Клинические рекомендации подробно регламентируют этапы обследования и радикального лечения больных раком прямой кишки, опираясь, прежде всего, на стадию опухолевого процесса на момент выявления опухоли. Это позволяет придерживаться единого подхода в большинстве клинических случаев. В то же время, лечение рака прямой кишки – многоэтапный процесс, требующий не только четкого следования плану лечения, но и коррекции в зависимости от ответа опухоли на проводимую терапию, состояния пациента, наличия осложнений. Все это требует от онколога тщательного взвешивания всех «за» и «против» при переходе от одного этапа лечения к другому. В этом, в том числе, заключается персонифицированный подход. Использование такого подхода возможно при наличии у врача возможности прогнозировать не только отдаленный, но и непосредственный результат лечения на каждом из этапов, что требует углубленных знаний о природе самой опухоли и предикторах благоприятного и неблагоприятного результата. В качестве результата следует рассматривать те целевые показатели, добившись которых можно перейти к следующему шагу в лечении с надеждой на хороший прогноз.

## **Степень разработанности темы**

Предикторами благоприятного и неблагоприятного результата лечения пациентов с раком прямой кишки являются как факторы хорошо изученные (пол, возраст, стадия опухолевого процесса, клиническая и морфологическая форма опухоли), так и менее изученные (уровень микросателлитной нестабильности, полиморфизм генов, экспрессионный профиль опухоли). Их прогностическая значимость в отношении благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения рака прямой кишки требует дальнейшего уточнения и внедрения в практику. С учетом вышеизложенного были определены цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки за счет клинического применения ряда предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения.

### **Задачи исследования**

1. Оценить возможность использования ряда клинических показателей в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного непосредственного результата хирургического этапа лечения рака прямой кишки.
2. Изучить клиническую значимость предикторов НША после передней резекции прямой кишки.
3. Оценить взаимосвязь ряда благоприятных и неблагоприятных клинических факторов с итоговым результатом лечения рака прямой кишки.
4. Изучить возможность использования данных о полиморфизме генов для прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки.

5. Сравнить профиль экспрессии генов в здоровой и опухолевой ткани с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа у пациентов с раком прямой кишки.

6. Изучить взаимосвязь экспрессионного профиля опухоли и прогноза с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа при раке прямой кишки.

7. Оценить возможность прогнозирования развития функциональных нарушений и уровня качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки.

### **Научная новизна**

1. Изучено влияние полиморфизма генов на непосредственный и отдаленный результаты лечения при раке прямой кишки.

2. Среди 505 генов, которые показали достоверно отличный уровень экспрессии в опухолевой и здоровой ткани часть входят в состав терминов “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”, “multicellular organismal process” и “small molecule binding”, которые впервые можно рассматривать как значимые для пациентов с колоректальным раком.

3. Выявлена комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, которая обладает наивысшей информативностью среди 1449 генов, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

4. Изучена возможность прогнозирования развития функциональных нарушений и уровня качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки на основании данных предоперационных ЭМГ и УЗИ – получен патент на изобретение №2674097 «Способ прогнозирования функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов, получавших лечение по поводу рака прямой кишки».

5. Предложен способ прогнозирования эффективности химиолучевой терапии – получен патент на изобретение №2732336 от 15.09.2020 «Способ прогнозирования эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки».

6. Предложено оригинальное устройство для давления на промежность при операции на нижней трети прямой кишки – получен патент на полезную модель №204946 «Устройство для давления на промежность при оперативном вмешательстве на нижней трети прямой кишки».

7. Предложена оригинальная модель хирургического зеркала (полезная модель к патенту RU175659U1 «Хирургическое зеркало для оперативного вмешательства на нижней трети прямой кишки») улучшающая доступ к нижней трети прямой кишки для снижения вероятности интраоперационной травмы последней.

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

1. Произведена оценка эффективности применения клинических показателей в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения рака прямой кишки.

2. Изучено влияние уровня микросателлитной нестабильности на ответ опухоли на неoadъювантное лечение и результаты выживаемости больных раком прямой кишки.

3. Показана возможность использования данных о полиморфизме генов *MMP1*, *TNF* и *XPCC1* для прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки.

4. Выявлено различие профиля экспрессии генов в здоровой и опухолевой ткани с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа у пациентов с раком прямой кишки.

5. Изучено влияние экспрессионного профиля опухоли на прогноз при раке прямой кишки.



6. Произведена оценка влияния неблагоприятного результата хирургического этапа лечения на прогноз при раке прямой кишки.

7. Показана возможность применения УЗИ и электромиографии замыкательного аппарата прямой кишки для прогнозирования функциональных нарушений и качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки.

### **Методология и методы исследования**

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и было разделено на два основных этапа. Первый этап включал в себя ретроспективный анализ данных медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и данных рязанского областного канцер-регистра) пациентов с колоректальным раком, которые проходили обследование и лечение в ГБУ РО ОКОД в период с 2014 по 2022 год. Критериями включения были: наличие у пациента верифицированной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного перехода, завершённый курс неoadьювантной ХЛТ или ЛТ у больных со II – III стадией опухолевого процесса и/или выполненная радикальная операция в объеме передней резекции прямой кишки, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Пациенты с наличием отдаленных МТС в печень и легкие включались в исследование только в случае выполнения на первом этапе лечения предоперационной ХЛТ или ЛТ с последующей паллиативной операцией в объеме R0 на первичном очаге с последующей оценкой лечебного патоморфоза. Критериями исключения были: иная гистологическая форма опухоли, кроме аденокарциномы, неполный курс предоперационного лечения, неадекватный объем оперативного вмешательства, либо отказ от проведения операции в объеме R0 (по причине изменения тактики лечения пациента в виду обострения хронической сопутствующей патологии, смерти пациента от причин, не связанных с основным заболеванием, отказа

больного от продолжения лечения в соответствии с клиническими рекомендациями).

Второй (проспективный) этап исследования заключался в определении у пациентов с колоректальным раком полиморфизма ряда генов и экспрессионного профиля опухоли. Для этого больным с опухолевой патологией толстой кишки предлагалось принять участие в научном исследовании и после ознакомления с информационным листком пациента подписать форму информированного согласия. При получении добровольного информированного согласия пациентам проводился забор дополнительного материала для генетического исследования (образец венозной крови, здоровой слизистой толстой кишки и опухолевой ткани в ходе колоноскопии). Поскольку на момент подписания информированного согласия на участие в исследовании морфологической верификации аденокарциномы толстой кишки не было, в дальнейшем, по мере дообследования пациента, проводилась оценка его соответствия критериям включения и исключения из исследования, которые совпадали с теми, что были использованы на ретроспективном этапе.

Клинические методы обследования больных включали в себя анализ жалоб и анамнеза, колоноскопию с биопсией, патогистологическое исследование биоптатов, ОАК, ОАМ, БХ крови, МРТ/КТ малого таза, брюшной полости и грудной клетки с контрастированием, ирригоскопия, УЗИ сердца и вен нижних конечностей, а также другие методы, необходимые для определения тактики ведения пациента в соответствии с актуальными (на момент принятия решения) клиническими рекомендациями.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Неoadьювантная ХЛТ увеличивает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ( $p=0,016$ ), мужской пол 3,35 раз повышает риск развития НША ( $p=0,027$ ), вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки увеличивает риск НША в 2,6 раза ( $p=0,032$ ), интраоперационная перфорация

стенки толстой кишки увеличивает риск НША в 10,1 раза ( $p=0,04$ ), наличие анатомических факторов риска повышает риск развития послеоперационных осложнений легкой и средней степени тяжести в 3,27 раза ( $p=0,019$ ).

2. Развитие интраоперационных осложнений достоверно снижает показатели общей выживаемости больных раком прямой кишки ( $p=0,00363$ ).

3. Уровень микросателлитной нестабильности (MSI-L или MSI-H) не оказывает влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения при раке прямой кишки.

4. Наличие у пациентов гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF* (G308A) совместно с рецессивным гомозиготным полиморфным вариантом гена *MMP1* (1607 1G/2G) является предиктором хорошего ответа на ХЛТ при раке прямой кишки, но, не связано с итоговым результатом лечения.

5. Данные микрочипового анализа демонстрируют статистически значимые отличия экспрессии 505 генов в опухолевой и здоровой ткани, при этом термйны “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”, “multicellular organismal process” и “small molecule binding” не встречались ранее в ходе анализа экспрессионных данных для пациентов с колоректальным раком.

6. Среди 1449 генов, которые продемонстрировали достоверные различия в экспрессии у пациентов с различным прогнозом наивысшей информативностью обладает комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

7. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ промежности после проведенной ХЛТ на 20% является предиктором развития функциональных нарушений со стороны замыкательного аппарата прямой кишки в послеоперационном периоде ( $p<0,05$ ).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют пункту 2. «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)» и пункту 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

## **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям наук; базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

## **Апробация результатов работы**

Основные результаты работы освещены в докладах на различных конференциях и съездах:

«Высокотехнологичная помощь больным колоректальным раком». Конференция ГБУ РО ОКОД «Оказание ВМП больным раком желудка и колоректальным раком», Рязань, 24 декабря 2018 года

«Влияние высоты расположения опухоли на качество жизни пациентов, перенёвших комбинированное лечение рака прямой кишки». Ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, 20.12.2019.

«Роль генетических исследований в прогнозировании лечения колоректального рака». Научно-практическая конференция

«Персонализированная медицина – роль генетических исследований в улучшении результатов лечения онкологических больных», Рязань, 24-25 июня 2019 г.

«Роль полиморфизма генов в развитии колоректального рака». XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань, Россия. 23-25 апреля 2020. В режиме онлайн.

«Прогнозирование функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки при неoadъювантной химиолучевой терапии и ССО». Межрегиональная научно-практическая конференция «Возможности и перспективы современной онкологии», Рязань, 28 февраля 2020.

«Возможности индивидуализации лечения больных колоректальным раком». Межрегиональная научно-практическая конференция «Возможности и перспективы современной онкологии», Рязань, 28 февраля 2020.

«К вопросу о факторах неблагоприятных функциональных результатов лечения рака прямой кишки» Съезд онкологов ЦФО, 18-19.03.2021 – Воронеж (в формате онлайн).

«Индивидуализация терапии больных раком прямой кишки на основании генетических особенностей пациентов». Ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, посвященная Году науки и технологий в Российской Федерации. 17.12.2021, Рязань.

«Генетический полиморфизм и колоректальный рак». XXX Международная конференция «Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» 29.05-08.06.2022, Республика Крым, Ялта-Гурзуф.

«Предикторы развития несостоятельности швов анастомоза в хирургии рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода». VIII Всероссийская научная конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, РязГМУ, 21 октября 2022.

«Возможности оценки различий экспрессионного профиля при колоректальном раке в опухолевой и здоровой ткани толстой кишки. VIII

Всероссийская научная конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, РязГМУ, 21 октября 2022

«Состояние онкологической помощи пациентам с колоректальным раком в Рязанской области». Научно-практическая конференция «Остановим колоректальный рак. Практика». Рязань, 09.12.2022.

Межкафедральное совещание кафедр онкологии, нормальной физиологии с курсом психофизиологии, общей хирургии, урологии с курсом хирургических болезней, факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань. 15.05.2023 г.

«Предикторы оложненного течения периоперационного периода при хирургическом лечении рака прямой кишки». Межрегиональная научно-практическая конференция «Инновационные подходы в диагностике и лечении пациентов онкологического профиля». Рязань. 23.06.2023.

### **Внедрение в практику**

Данные исследования внедрены в практику работы отделений ГБУ РО ОКОД, используются в учебном процессе на кафедре онкологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России при подготовке студентов лечебного профиля по дисциплине «Онкология, лучевая терапия», ординаторов по специальности «Онкология», на кафедре онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Смоленск), кафедре онкологии с гематологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль), кафедре хирургии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Саратов).

## **Личный вклад автора**

Вклад автора работы определяется тем, что исследователем лично определено направление исследования, сформулированы цели и задачи, разработан план исследования, выбраны методы для его реализации. Исследователем самостоятельно проведен отбор пациентов, собраны анамнестические данные, определены клинико-диагностические исследования, осуществлено наблюдение больных в динамике. Автор самостоятельно обработал полученные клинические данные, провел статистическую обработку, анализ, обобщение результатов исследований, а также сравнил выводы собственной работы с имеющимися в литературе данными и изложил результаты исследования в тексте диссертации. Автором лично проанализированы, систематизированы и статистически обработаны результаты анализа диагностики и лечения пациентов. Автором лично проведена большая часть клинических наблюдений, комплексное обследование и лечение (включая предоперационную подготовку, многие из оперативных вмешательств, послеоперационный период). Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования от постановки цели и задач до обсуждения результатов, и формулировки выводов.

## **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 30 работ, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 13 статей в иных изданиях; получено 4 патента.

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 252 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 67 рисунками, содержит 35 таблиц, список литературы включает 304 источника, из них 99 отечественных и 205 зарубежных.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современный подход к выбору лечебной тактики при раке прямой кишки

Несмотря на то, что все основные методы лечения рака прямой кишки известны достаточно давно и накоплен большой опыт их применения, в настоящее время, каждый клинический случай требует индивидуального подхода и мультидисциплинарной команды врачей для получения удовлетворительного результата [93,220]. Участники онкоконсилиума руководствуются в ходе принятия решения не только клиническими рекомендациями, но и данными наиболее свежих научных исследований, личным и коллективным опытом центра, в котором проходит лечение пациент. Важнейшими факторами, влияющими на выбор лечебной стратегии являются пол и возраст больного, его соматический статус, тяжесть состояния, степень распространенности опухолевого процесса, гистологическая форма опухоли, наличие или отсутствие целого ряда прогностических факторов разной степени значимости [146]. В такой ситуации, особенно, при наличии нестандартного клинического кейса, онкологам необходимо иметь определенный алгоритм, позволяющий выбрать наиболее верную траекторию лечения для данного пациента с учетом всех перечисленных данных [59,154].

Условно можно выделить несколько групп больных раком прямой кишки. Первая группа - пациенты с преинвазивной карциномой и карциномой *in situ*. Чаще всего это больные с малигнизированными полипами толстой кишки, у которых диагноз установлен после плановой биопсии этого образования или его удаления (полипэктомии) с гистологическим исследованием. Эта категория пациентов нуждается в эндоскопическом лечении, либо оценке его адекватности. Этот метод применим и у некоторых пациентов с ранними формами рака прямой кишки, однако, критерии отбора весьма жесткие [133]. Трансанальное эндоскопическое удаление опухоли или эндоскопическая подслизистая диссекция

возможны при 0 - I стадии рака прямой кишки (Tis - T1sm1-sm2N0M0). При этом должны применяться следующие критерии отбора больных: размер опухоли менее 3 см, поражение не более 30% окружности кишки, подвижность образования, умеренная или высокая степень дифференцировки опухоли. Прогноз у пациентов этой группы, в подавляющем большинстве случаев, благоприятный во всех отношениях (крайне низкая частота рецидивов, хороший функциональный результат и высокий уровень качества жизни) [75,278].

В 2015 году был опубликован большой метаанализ, включивший 927 случаев локального иссечения опухоли прямой кишки в трансанальном или эндоскопическом варианте [294]. Полученные данные подчеркнули безопасность данных процедур для пациентов с онкологических позиций. При этом, были отмечены некоторые преимущества выполнения эндоскопической резекции слизистой: достоверное уменьшение вероятности фрагментации опухоли, снижение частоты положительного края резекции, по сравнению с трансанальным иссечением.

Нужно отметить, что с постепенным внедрением скрининга колоректального рака и развитием эндоскопической службы с каждым годом таких больных становится всё больше. [9,143,201,293]

Совсем по-другому обстоят дела у пациентов с первично метастатическим раком прямой кишки, в том случае, если это больные старшей возрастной группы (больше 80 лет), при наличии выраженной сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, тяжести состояния, соответствующей ECOG  $\geq$  3. Прогноз для этих пациентов крайне неблагоприятный и проведение специализированного лечения в подавляющем большинстве таких случаев невозможно - эта группа пациентов подлежит паллиативной помощи [122]. Нужно отметить, что в последние годы процент больных, которым при первичном обращении диагностируется 4 стадия рака прямой кишки и не проводится специализированного лечения неуклонно, хотя и достаточно медленно, снижается [9,131].

Еще одна группа больных раком прямой кишки - пациенты с осложненным течением опухолевого процесса, требующего urgentной хирургической помощи. Тактика ведения данной категории больных, прежде всего, зависит от характера осложнения и тяжести состояния пациента. Например, клинические рекомендации РФ при развитии кишечной непроходимости или свищей, вызванных раком прямой кишки, требуют на первом этапе хирургического лечения ограничиваться формированием трансверзостомы или сигмостомы. В последствие проводится комбинированное или комплексное лечение в «холодном периоде». Часто необходимость спасения жизни больного в данный момент (при неконтролируемом кровотечении или перфорации опухоли с развитием перитонита) требует отступления от ряда онкологических принципов лечения. Это неблагоприятно сказывается на прогнозе [127].

Примером являются результаты ретроспективного исследования, проведенного коллективом С.Н. Щаева и соавт., и опубликованного в 2020 году [95]. При многофакторном анализе среди предикторов, определяющих показатели пятилетней безрецидивной выживаемости больных осложненными формами рака прямой кишки одно из ведущих значений, принадлежало соблюдению онкологических принципов выполнения хирургического вмешательства. Среди 333 больных наилучший результат достигался при выборе двухэтапного подхода в лечении: формирования колостомы на первом этапе, и радикальной операции на втором. Причем проведение хирургического вмешательства в специализированном онкологическом учреждении увеличивало показатели выживаемости пациентов.

На сегодняшний день оптимальным способом избежать подобной ситуации является развитие ранней диагностики и скрининга рака прямой кишки. [89,166,271]

Наиболее многочисленной является группа пациентов с не осложненными формами течения рака прямой кишки (либо при наличии осложнений не столь выраженных, чтобы повлиять на состояние больного), 2 - 3 стадии на момент выявления, способных по своему соматическому статусу пройти полный цикл

диагностических процедур и не имеющих противопоказаний ни к одному из основных методов лечения данного заболевания. Современный спектр обследований позволяет максимально прецизионно рассмотреть вопрос прогноза для такого пациента, взвешенно подойти к построению плана лечения. Достижение наилучшего результата, в такой ситуации, зависит от грамотного выбора последовательности и характера лечебных мероприятий [59,243]. Достаточно оптимистично выглядят данные о возможностях комбинированного и комплексного паллиативного лечения больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печень и легкие [27,159,272].

Традиционно можно выделить три основных метода лечения рака прямой кишки: хирургический, лучевой и лекарственный [220]. Хирургический метод лечения рака прямой кишки остается ведущим на протяжении многих лет и не потерял своей роли в настоящее время, а даже расширил и укрепил свои позиции в последние годы за счет внедрения эндоскопической и роботизированной техники, применения лапароскопического и трансанального доступа [94,170,262]. Это обуславливает улучшение результатов лечения за счет сокращения времени восстановления пациентов в послеоперационном периоде, повышение качества макропрепарата и снижение количества локорегионарных рецидивов [253]. Распространение современных энергетических платформ и сшивающих аппаратов позволяет улучшать качество жизни пролеченных больных, а развитие анестезиологии увеличивает возможности паллиативной хирургии [154,162]. На сегодняшний день все чаще применяются комбинированные вмешательства при раке прямой кишки, включающие в себя не только резекции или полное удаление соседних органов (мочевой пузырь, матка и ее придатки, тонкая кишка), но и метастатически пораженных органов (печень, легкие) [27,100,159,262,272,288].

Нужно отметить, что увеличение хирургической активности в отношении больных раком прямой кишки связано, в том числе, с включением в план лечения предоперационной лучевой терапии [81]. Ее эффективность позволяет уменьшить размеры первичной опухоли и метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, тем самым обеспечить возможность выполнения операции

в «штатном», «стандартизованном» объеме [94]. Использование лучевой терапии как в неoadьювантном, так и в адьювантном режиме позволяет усилить локальный контроль над заболеванием, снизить количество локорегионарных рецидивов [37]. В последние годы при локализованном раке прямой кишки появилась возможность избежать хирургического лечения в ряде случаев, когда проведенная на первом этапе лучевая терапия демонстрирует высокую эффективность, выражающуюся в достижении полного клинического ответа опухоли [209,301]. Полная резорбция должна быть подтверждена по данным МРТ и ректороманоскопии с забором материала для гистологического исследования из места локализации опухолевого очага [204]. Выжидательная тактика в таких случаях называется «Watch and wait» и допустима только после полного информирования пациента о всех рисках и альтернативных вариантах лечения, при условии проведения контрольного обследования не реже 4 раз в год на протяжении 3 лет. [106,200] В то же время лечение местно-распространенного рака прямой кишки и диссеминированного процесса без системного воздействия, чаще всего, обречено на неудачу.

Современная концепция лекарственного лечения колоректального рака включает в себя классическую химиотерапию цитаостатиками (прежде всего препаратами фторпиримидинового ряда и производными платины), а также таргетную терапию [126]. Возможно применение неoadьювантной, адьювантной и периоперационной химиотерапии, в зависимости от конкретной клинической ситуации. Важное место занимает использование некоторых лекарственных препаратов (5-фторурацил, капецитабин) в качестве радиомодификаторов при проведении лучевой терапии [220].

Таким образом, спектр лечебных возможностей при лечении больных раком прямой кишки достаточно многообразен [69]. Большое количество исследований в отношении разных схем лекарственного воздействия, режимов лучевой терапии, вариантов оперативных вмешательств приводит к тому, что клиницисту сложно самостоятельно разобраться в том, какие из них наиболее близки к практическим реалиям и на которые можно опираться, составляя план лечения пациента [18]. В

таких ситуациях на помощь призваны клинические рекомендации. В нашей стране клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки актуализируются не реже чем через каждые три года, утверждаются в Минздраве РФ и фактически имеют статус закона, то есть обязательны к исполнению. В то же время по целому ряду позиций они содержат возможность выбора из нескольких вариантов лечения того, который наиболее оптимален для данного клинического случая. Клинические рекомендации задают «общий тон» стратегии лечения рака прямой кишки и опираются прежде всего на локализацию опухоли (нижне-, средне- или верхнеампулярный отдел) и стадию опухолевого процесса. Наиболее очевидны следующие тренды: чем выше стадия опухолевого процесса, тем больше показаний к комбинированному и комплексному лечению; чем ближе нижний полюс опухоли к аноректальной линии, тем больше показаний к неoadьювантному лечению; хороший функциональный результат и высокое качество жизни больных имеют всё большее значение при выборе между сфинктеросохранной и сфинктеруносящей операцией, а также хирургического доступа. [58]

В 21 веке недостаточно лишь информации о стадии и локализации опухоли для выбора оптимальной лечебной тактики при раке прямой кишки. Существует целый ряд дополнительных факторов, влияющих на планируемую терапию. Кроме клинических (пол, возраст, выраженность сопутствующей патологии и т.д.) и гистологических (степень дифференцировки опухоли, наличие инвазии сосудов, периневрального распространения), существуют еще и молекулярно-генетические (уровень онкомаркеров, полиморфные варианты некоторых генов, наличие их мутаций, уровень микросателлитной нестабильности в опухоли и т.д.). Их изучение идет чрезвычайно интенсивно. Часть из них уже активно внедряется в клиническую практику, другие находятся лишь на стадии апробации.

Таким образом, хирургический метод, в настоящее время, все чаще становится лишь этапом (пусть и важнейшим) в рамках комбинированного или комплексного лечения рака прямой кишки. Для больных со 2 - 3 стадией опухолевого процесса (а это большая часть контингента пациентов с данным

заболеванием) не менее важным компонентом лечения становится лучевая и лекарственная терапия, которые, в свою очередь, способствуют улучшению качества хирургии при использовании их на дооперационном этапе [3]. Достижение хорошего результата во многом зависит от выбора оптимальной последовательности методов лечения на основании целого ряда клинических, морфологических, биохимических и молекулярно-генетических факторов. Изучение этих факторов, их значимости для прогнозирования результата лечения имеет важнейшее значение для персонализации терапии рака прямой кишки и достижения лучшего результата, как с позиции выживаемости больных, так и с позиции функциональных результатов и уровня качества жизни.

## 1.2. Основные этапы лечения рака прямой кишки

Условно можно разделить весь процесс лечения рака прямой кишки на 4 периода: этап неoadъювантной терапии, основной (хирургический этап лечения), этап адъювантной терапии и реабилитационный период. В зависимости от клинической ситуации пациент может проходить через каждый из них, или только через некоторые. Клинические рекомендации довольно четко определяют показания к каждому из этапов, опираясь, прежде всего на локализацию опухоли и стадию на момент выявления заболевания [58,220].

Основной целью проведения предоперационного лечения у больных раком прямой кишки является улучшение локального контроля заболевания. Множество работ показали эффективность лучевой и химиолучевой терапии в достижении данной задачи [230].

Следует отметить, что чем дистальнее локализация опухоли в прямой кишке, тем выше необходимость в предоперационном лечении. Так при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки его проводят при  $cT_{4b}N_{0-2}M_0$  и  $cT_{\text{любое}}N_2M_0$ , при локализации опухоли в среднеампулярном отделе при  $cT_{3c-4}N_0M_0$  и  $cT_{\text{любое}}N_{1-2}M_0$ , при локализации в нижнеампулярном отделе -  $cT_{\text{любое}}N_{1-2}M_0$  и  $cT_{2-4}N_0M_0$ . Очевидно, что при метастатическом поражении лимфоузлов мезоректума

неoadьювантная терапия рекомендуется практически в любой ситуации. Вовлечение мезоректальной фасции также является показанием к предоперационной терапии в то время, как при «низких» раках прямой кишки рекомендуется проводить химиолучевую или лучевую терапию начиная с инвазии мышечного слоя. Предоперационная лучевая терапия может проводиться в двух вариантах. Наиболее часто используется курс дистанционной конформной лучевой терапии в «классическом режиме» РОД 1,8 - 2 Гр, СОД 50 - 54 Гр на первичную опухоль и 44 Гр на зоны регионарного метастазирования. Однако, возможно применение более интенсивного режима облучения РОД 5 Гр, 5 фракций до СОД 25 Гр в течение 5 последовательных дней [196,223].

В 2017 г. появились данные исследования Kairevičė L, et al., в которое вошли 150 пациентов с раком прямой кишки, рандомизированные на две группы. Пациенты в первой группе получали предоперационную лучевую терапию в пролонгированном режиме, во второй - короткий курс радиотерапии. В обеих группах использовались радиомодификаторы и проводилась адьювантная ПХТ. При сравнении показателей пятилетней общей и безрецидивной выживаемости оказалось, что они значимо выше у тех больных, которым лучевая терапия осуществлялась в пролонгированном режиме [242].

С другой стороны, в 2018 году были опубликованы данные большого метаанализа, проведенного китайскими учеными [134], в который были включены данные 8 рандомизированных исследований. Всего 1475 пациентов с раком прямой кишки, которым проводилась предоперационная лучевая терапия по поводу рака прямой кишки в пролонгированном или интенсивном режиме. Результаты показали равную эффективность обеих методик облучения с онкологических позиций.

В 2019 году данные польского рандомизированного исследования, включавшего 515 пациентов с раком прямой кишки продемонстрировали отсутствие достоверных различий в показателях общей безрецидивной выживаемости между группами больных, которым проводилась неoadьювантная лучевая терапия в пролонгированном и интенсивном режиме [196].



Пролонгированный курс лучевой терапии рекомендуется дополнять химиотерапией фторпиримидинами для повышения эффективности лечения или использовать другие радиомодификаторы [28,56]. Проведение неoadьювантной терапии, безусловно, явилось революцией в лечении рака прямой кишки. Обеспечение локального контроля заболевания, выраженном, прежде всего, в снижении количества местных рецидивов привело к внедрению данного подхода в рутинную практику [288]. В то же время, сохранился целый ряд вопросов, ответы на которые только предстоит найти. Первый из них - срок ожидания до хирургического лечения. В последнее время отмечается отчетливая тенденция к его значительному увеличению. Если изначально рекомендовалось придерживаться соблюдению промежутка между завершением курса химиолучевой терапии и хирургическим вмешательством в 6 - 8 недель, то в современных руководствах он вырос до 8 - 12 недель [291].

В 2016 году Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., et al., опубликовали данные метаанализа включившего в себя 13 исследований с общим количеством пациентов 3584 [178]. Авторы рассматривали зависимость между сроком после завершения неoadьювантной химиолучевой терапией, хирургическим вмешательством и степенью лечебного патоморфоза первичной опухоли. Полученные результаты продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в частоте развития осложнений. В то же время, отмечалось увеличение вероятности развития полного лечебного патоморфоза на 6% (с 13,7% до 19,5%;  $p < 0,0001$ ).

Реализация противоопухолевого эффекта от неoadьювантной терапии на сроках до 12 недель приводит к развитию у части больных полного клинического ответа и полного лечебного патоморфоза, что, в свою очередь, открыло новые возможности перед клиницистами в отношении применения органосохранных методов лечения [222,243].

Полученные результаты позволили ряду пациентов с «низкой» локализацией опухоли в прямой кишке не только рассчитывать на выполнение сфинктерсохранной операции, но и, в ряде случаев, перейти на активное динамическое наблюдение в рамках выжидательной тактики «Watch and wait»

[23,33,77,209,301]. Однако, у каждой медали - две стороны. Соблазн «подождать» реализации ответа опухоли на неоадьювантную терапию иногда может неоправданно увеличить срок до начала наиболее важного - хирургического компонента лечения, что особенно неприятно, учитывая отсутствие убедительных данных о влиянии предоперационной химиолучевой терапии на показатель общей пятилетней выживаемости больных раком прямой кишки [48]. Не добавляют оптимизма и случаи слабого ответа или прогрессирования опухоли на фоне неоадьювантной терапии, с которыми, к сожалению, приходится сталкиваться. Такая ситуация привела к появлению новой концепции тотальной неоадьювантной химиотерапии или периоперационной химиотерапии при  $cT_4N_{любая}M_0$  и  $cT_{любая}N_{1-2}M_0$  [92].

В 2020 году были опубликованы результаты большого рандомизированного исследования 3 фазы RAPIDO. В него было включено 920 пациентов с раком прямой кишки, которые были рандомизированы на 2 группы. Первой проводился короткий курс предоперационной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией в режиме CapOx или FOLFOX4. Во второй группе - неоадьювантная химиолучевая терапия в стандартном пролонгированном режиме, а в послеоперационном периоде - адьювантная химиотерапия. Авторы отмечают, что пациенты первой группы, несмотря на несколько более высокую частоту осложнений лекарственной терапии, чаще завершали ее полностью, а токсичность не оказала статистически значимого влияния на течение послеоперационного периода [135].

Фактически такая стратегия предлагает начать системную терапию тем пациентам, которым она, вероятнее всего, будет показана в адьювантном периоде на предоперационном этапе. Это позволяет с одной стороны усилить эффект от неоадьювантного лечения, а с другой стороны нивелировать возможный отрицательный момент от увеличения срока ожидания между завершением лучевой терапии и хирургическим вмешательством [18,129].

Показательным является интересное исследование, опубликованное А.В. Плыновским, Д.В. Кузьмичевым, З.З. Мамедли и соавт., в 2021 году [62].

Включено 414 пациентов с раком прямой кишки, которым проведение стандартной предоперационной химиолучевой терапии интенсифицировали за счет включения в план лечения дополнительной предоперационной химиотерапии по схеме CapOx. У одной группы пациентов химиотерапия проводилась после облучения, у другой - в «сэндвич-режиме», то есть и до и после лучевой терапии. Такое усиление неоадьювантного воздействия привело к увеличению частоты полных лечебных патоморфозов до 17,5% (против 8% в контрольной группе). Во всех группах, которые получали более интенсивное лечение авторы отметили достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости.

Подобный подход, по сути, ориентируется на главных предиктивный фактор - стадию опухолевого процесса, однако, не учитывает биологию опухоли. Например, такой показатель, как уровень микросателлитной нестабильности, важен при выставлении показаний к адьювантной химиотерапии у пациентов с опухолью pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности является показанием к отказу от проведения лекарственной терапии, что, по-видимому, необходимо учитывать и при планировании неоадьювантной химиотерапии. Данный пример демонстрирует, что выбор тактики неоадьювантного лечения при раке прямой кишки требует учета самых различных факторов, способных прогнозировать эффективность планируемых мероприятий [5].

Проведение неоадьювантного лечения требует контроля полученного результата для определения степени достижения поставленной задачи. В случае, если показанием к предоперационной химиолучевой терапии послужил первично-неоперабельный опухолевый процесс (вовлекающий мезоректальную фасцию или окружающие структуры и органы) таким критерием может быть оценка опухоли по данным МРТ [43,74,204,205,232]. Общепринятыми являются критерии RECIST 1.1 [260]. Степень лечебного патоморфоза, определяемого патологоанатомом, также является хорошим показателем эффективности проведенных мероприятий [29,47,64,185]. Достижение удовлетворительного результата первого этапа

лечения рака прямой кишки, очевидно, позволяет рассчитывать на хороший локальный контроль [22,53].

Например, хорошо известно большое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование W.van Gijn, Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al., завершённое в 2011 году, включившее 1861 больного раком прямой кишки [244]. Пациентам проводилась тотальная мезоректумэктомия после лучевой терапии или без нее. В первой группе частота локальных рецидивов составила 5% в то время, как в группе чисто хирургического лечения - достоверно чаще - в 11% случаев.

Значимые результаты были получены в исследовании Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al., 2014 года [295]. Оно было посвящено оценке прогностического значения степени лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Материалом послужили данные 10-летнего наблюдения за 386 пациентами, принимавшими участие в исследовании CAO/ARO/AIO-94. Оказалось, что частота местных рецидивов у больных с полным лечебным патоморфозом составила 2,6%, а безрецидивная 10-летняя выживаемость 89,5%.

Исследование японских ученых 2017 года продемонстрировало возможность использования степени лечебного патоморфоза при раке прямой кишки в качестве прогностического фактора [101]. На основании анализа отдаленных результатов комбинированного лечения 198 больных было установлено, что показатель общей безрецидивной пятилетней выживаемости тем выше, чем меньше значение  $ypTNM$ . Степень лечебного патоморфоза по TRG по данным многофакторного статистического анализа оказалась независимым фактором прогноза у данной категории пациентов.

В то же время, усовершенствование предоперационного этапа за счет перехода на тотальную неoadъювантную терапию или периоперационную химиотерапию в сочетании с индивидуализацией тактики лечения пациентов с учетом предикторов удовлетворительного или неудовлетворительного результата проводимых мероприятий позволяет так же рассчитывать на улучшение не только

непосредственных, но и отдаленных результатов лечения больных и требует дальнейшего изучения [199,246,290].

С этих позиций весьма интересны результаты работы, опубликованные А.О. Расуловым, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичевым с соавт. в 2019 году [34]. В исследование вошли 130 пациентов с раком средне и нижнеампулярного отдела прямой кишки. У 8 больных после неoadъювантного этапа лечения выполнялась органосохранная операция - экономное трансанальное иссечение остаточной опухоли и у 7 из них зафиксирован полный лечебный патоморфоз, что позволило избежать выполнения полноценной операции с тотальной мезоректумэктомией.

Большого внимания заслуживает рандомизированное проспективное исследование III фазы GRECCAR 2, результаты которого были опубликованы в 2020 году [225]. В нём приняли участие 148 пациентов с раком прямой кишки, которые имели хороший клинический ответ на предоперационную химиолучевую терапию. Они были рандомизированы на две группы - больным из первой группы проводилась стандартная операция с тотальной мезоректумэктомией, а второй - экономное иссечение первичной опухоли. Продемонстрированные результаты пятилетней общей и безрецидивной выживаемости не имели достоверных различий, что подтверждает важность достижения хорошего ответа на предоперационное лечение и возможность, в такой ситуации, рассчитывать на функционально-щадящее хирургическое вмешательство.

Особенно важным, кажется данное направление в свете научных работ, демонстрирующих возможность, в ряде клинических случаев, заменить предоперационную лучевую терапию предоперационной химиотерапией [65,224]. Речь идет прежде всего о тех пациентах, которые имеют индивидуальные противопоказания к лучевому лечению, отказываются от него или при выявлении факторов, указывающих на неблагоприятный функциональный результат в будущем, что может отрицательно сказаться не столько на показателях выживаемости, сколько на качестве жизни данной группы больных.

Индивидуальные противопоказания могут быть связаны и с генетическими особенностями опухолей. Так, в 2021 году были опубликованы результаты

исследования отечественных авторов Д.С. Кутилин, М.А. Гусарева, Н.Г. Кошелева и др., посвященного анализу особенностей функционирования регуляторной сети конкурентно-взаимодействующих РНК (lncRNA, miRNA и мРНК) у больных раком прямой кишки, радиорезистентных и чувствительных к лучевой терапии. Лучевая терапия в классическом режиме была произведена 100 пациентам, которым предварительно при колоноскопии была произведена биопсия опухоли и условно здоровой ткани, из которых выделялась РНК для последующего ПЦР в режиме реального времени. Статистический и биоинформационный анализ продемонстрировал, что эффективность лучевой терапии связана с уровнем транскрипционной активности микроРНК (miR-195; miR-1273h; miR-6737; miR-6808; miR-3202; miR-5195; miR-4257; miR-5187; miR-149; miR-138; miR-6798; miR-6819; miR-4728; miR-1249; miR-557; miR-130b) и lncRNA (XIST, HELLPAR, NEAT1, AC008124.1, LINC01089, LINC01547 и VASH1-AS1), обеспечивающих эффективную регуляцию системы репарации ДНК (H2AX и RBBP-8) и апоптоза (BCL-2) [26]. Подобные исследования чрезвычайно интересны и перспективны, с позиции их внедрения в практику в обозримом будущем [32,188].

Хирургический метод лечения при раке прямой кишки в настоящее время продолжает доминировать. Разработка концепции мезоректумэктомии, широкое внедрение в практику энергетических платформ, успехи периоперационного ведения и современное анестезиологическое пособие позволяет успешно выполнять оперативные вмешательства не только в ведущих онкологических центрах, но и на базе онкодиспансеров. Контроль качества проведенной операции по полученному макропрепарату стал доступным инструментом для оценки техники, которой владеет специалист и прогнозирования появления локального рецидива у пациента. При раке прямой кишки  $cT \geq 2$  выделяют следующие виды операций: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, интерсфинктерная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением и брюшно-промежностная экстирпация прямой

кишки. Названия этих операций отражают объем вмешательства непосредственно на кишечнике, но не отражают объем удаляемых окружающих тканей, то есть уровень лимфодиссекции и вид мезоректумэктомии. Общепринято, что выполнение частичной мезоректумэктомии возможно только при передней резекции (если дистальная граница опухоли ближе 10 см от ануса). Современное представление о хирургическом лечении рака прямой кишки включает в себя следующие аспекты: отступ от края опухоли до уровня пересечения кишки, сохранение целостности мезоректальной фасции (то есть, по сути, выполнение частичной или тотальной мезоректумэктомии), уровень лимфодиссекции, выбор адекватного доступа. Эти пункты оказывают непосредственное влияние на онкологический результат - показатели общей и безрецидивной выживаемости и вероятность локорегионарного рецидива.

Например, исследование 2021 года Д.В. Сидорова, А.А. Троицкого, М.В. Ложкина и др., было посвящено определению прогностических факторов, в том числе, морфологических, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения рака прямой кишки. Тотальная мезоректумэктомия выполнялась 112 пациентам. Медиана наблюдения составила 72 месяца. При оценке полученных данных оказалось, что наличие интактного циркулярного края резекции (CRM-) является фактором, независимо связанным с более высокой опухолево-специфической выживаемостью [30].

Отступ от края опухоли длительное время оставался дискуссионным вопросом. В последнее время утвердилось мнение, что 1 см до дистального края достаточно для обеспечения онкологической адекватности и достижения локального контроля. Уровень лимфодиссекции при раке прямой кишки остается спорным и сегодня. В клинических рекомендациях отражен наиболее обоснованный, на данный момент, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии сразу после отхождения левой ободочной артерии, но изучение преимуществ и недостатков расширения данного объема лимфодиссекции продолжается. Не менее спорным остается и вопрос о необходимости «латеральной» лимфодиссекции. Четких показаний и противопоказаний к данной

процедуре, в настоящее время, не разработано, хотя это направление остается весьма интересным [85,140,227]. Развитие лапароскопической техники, стандартизация методики оперирования, повышение качества и безопасности сшивающих аппаратов и энергетических платформ позволило перевести лапароскопический доступ при раке прямой кишки из опционального в рекомендуемый [21,77]. Многочисленные исследования показали его адекватность с онкологических позиций и преимущества в отношении раннего послеоперационного периода [42].

Еще в 2005 году стали известны результаты рандомизированного исследования COLOR, которые были посвящены сравнению непосредственных результатов открытых и лапароскопических операций на прямой кишке [189]. Всего было включено 1247 пациентов. Полученные результаты указывают на отсутствие достоверной разницы в частоте развития осложнений между группами, такие показатели радикальности проведенных хирургических вмешательств, как количество удаленных лимфоузлов, позитивный край резекции так же не различались, в то же время, после лапароскопических операций раньше восстанавливалась функция кишечника, отмечалась меньшая выраженность болевого синдрома, сокращались сроки госпитализации больных.

Известны результаты большого рандомизированного исследования Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA., опубликованные в 2015 году [121]. Из 1044 пациентов 699 оперативное лечение рака прямой кишки проводилось в лапароскопическом варианте, а 345 - в открытом. Отмечается отсутствие достоверных различий между группами по важнейшим онкологическим показателям: общая и безрецидивная выживаемость, частота локорегионарных рецидивов. При этом преимущества лапароскопического доступа в раннем послеоперационном периоде сохранялись.

Активное применение в последние годы роботической хирургии рака прямой кишки и трансанального доступа продолжает изучаться, но и уже сегодня становится очевидно, что в ряде случаев эти методики имеют свои преимущества [20,23,36,78,233,253].



Примером может служить рандомизированное исследование ROLARR, опубликованное в 2017 году и включившее в себя 471 пациента с раком прямой кишки [147]. Больным выполнялся хирургический этап лечения в лапароскопическом или роботизированном варианте (соотношение 1:1). Конечной точкой исследования являлась частота конверсий. По данному параметру, а также по целому ряду других непосредственных показателей достоверных различий в исследуемых группах зарегистрировано не было.

В то же время, чрезвычайно важным является и вопрос последующей реабилитации пациента, и достижение максимального уровня качества жизни как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Здесь уже на первый план выступают не только такие аспекты, как выбор оптимального операционного доступа, но и способ наложения анастомоза, способ профилактики его несостоятельности и методы борьбы с ее возможными последствиями, сроки и способы восстановления непрерывности кишечника в случаях выведения колостомы с профилактической целью.

В 2019 году были проанализированы данные рандомизированного исследования III фазы SAKK 40/04, которое включало 257 пациентов после тотальной мезоректумэктомии. Этим больным колоректальный анастомоз формировался по одной из трех различных методик, в том числе «бок в конец» и с формированием J-образного резервуара. Показатели качества жизни пациентов, определявшиеся с помощью опросника FACT-C, оказались без достоверных различий [254].

Однако, в 2021 году А.О. Расулов, А.Б. Байчоров, А.М. Мерзлякова и соавт., опубликовали данные рандомизированного проспективного исследования в котором 90 пациентам с раком прямой кишки операции завершались формированием трех разных типов анастомозов: J-образного резервуара, анастомоза «бок-в-конец» или анастомоза «конец-в-конец». Авторы анализировали такие показатели, как частота возникновения и выраженность проявлений синдрома низкой передней резекции, уровень качества жизни больных. Полученные результаты продемонстрировали преимущества J-

образного резервуара и анастомоза «бок-в-конец» перед анастомозом «конец в конец» [67].

В 2021 году были опубликованы данные большого метаанализа, включившего информацию о 10 рандомизированных исследованиях [268]. В общей сложности произведена оценка функциональных результатов после наложения колоректального анастомоза по типу «конец в бок» и формированием J-образного резервуара при сфинктерсохранных операций у 864 пациентов. Изучение показателей проводилась через 3 месяца и 1 год после хирургического вмешательства. Авторы отмечают схожие функциональные результаты после обоих вариантов реконструкции.

Учитывая, что хирургический этап лечения остается основным при раке прямой кишки, во многом, от его результатов зависят и судьба пациента, и его качество жизни [15]. Критериями эффективности проведенного оперативного вмешательства является целый ряд показателей. Наиболее значимыми с онкологических позиций являются общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость, однако, учитывая, что подавляющее большинство больных получают комбинированное или комплексное лечение, вклад хирургического вмешательства объективно оценить становится довольно проблематично. Количество локорегионарных рецидивов также снижается в виду применения неоадьювантной терапии, обеспечивающей оптимальные условия для выполнения стандартизованного вмешательства [279]. На сегодняшний день главным показателем качества выполненной при раке прямой кишки операции становятся данные патоморфологического исследования удаленного препарата. Среди них ведущее значение имеют хирургический клиренс, качество мезоректумэктомии, характер края резекции, количество удаленных лимфоузлов [202]. Важность этих параметров подчеркивает их влияние на прогноз. Эффективность проведенного хирургического этапа находится в непосредственной зависимости от грамотного выбора характера оперативного вмешательства (всех его компонентов) и результата неоадьювантного этапа, который, таким образом, приобретает важнейшее прогностическое значение [255]. В случае хорошего ответа опухоли на

предоперационное лечение можно рассчитывать и на удовлетворительный результат операции, а в ряде случаев, позволяет выбрать наиболее выгодный вариант хирургического лечения в функциональном отношении и, следовательно, в отношении достижения высокого уровня качества жизни [198]. Например, по некоторым данным, отмечается преимущество резервуарных реконструкций и анастомозов «конец в бок» перед «конце-концевыми», рекомендуется использовать нервосохранную технику мезоректумэктомии для достижения наилучшего функционального результата [67,299].

Отдельным вопросом является проблема несостоятельности колоректальных анастомозов и влиянием ее последствий на возможности послеоперационной реабилитации пациентов [190,263]. Очевидно, что наиболее частым способом нивелирования осложнений, вызванных несостоятельностью анастомоза после низких, прежде всего, резекций прямой кишки является наложение превентивной трансверзостомы или илеостомы. Отключение части или всей толстой кишки от пассажа кишечного содержимого значительно снижает вероятность развития тазового перитонита или абсцесса в зоне несостоятельности - наиболее угрожающих жизни пациентов и их реабилитационному потенциалу [50]. В то же время, данные мероприятия не уменьшают самой частоты развития несостоятельности, а с учетом того, что далеко не все пациенты склонны к повторным операциям «закрытия стом», поиски методик пред и интраоперационной профилактики несостоятельности остаются важнейшим направлением научных исследований по данному направлению [31,54]. Известны такие из них, как предоперационная пероральная антибиотикотерапия, интубация толстой кишки, интраоперационная оценка интрамурального кровотока и многие другие [43,71,103,149,296].

Так, данные рандомизированного исследования Pucciarelli S., Del Bianco P., Rase U., et al., посвященного сравнению аппаратного колоректального анастомоза по типу «конец в конец» и формирования J-образного резервуара после низкой передней резекции прямой кишки, опубликованные в 2019 году не показали

преимущество какого-то из них с позиции частоты развития несостоятельности. В исследование было включено 379 пациентов с низким раком прямой кишки [219].

Прогнозирование развития несостоятельности анастомоза так же является важным фактором, позволяющим более точно выбрать характер операции и тактику ведения пациента в целом [51,86,87,207].

Работа Lim S.-B., et al., от 2016 года включала анализ 141 случая несостоятельности колоректального анастомоза после низкой передней резекции прямой кишки. В большинстве случаев отмечалась ранняя несостоятельность (60,3%), в остальных - поздняя. Среди факторов риска развития данного осложнения статистически значимой оказалась неоадьювантная лучевая терапия [190].

В 2017 году опубликованы данные крупного ретроспективного исследования Rutkowski A. et al., включавшего 501 пациента после передней резекции без превентивной стомы. Несостоятельность анастомоза была отмечена у 12,2% больных. При статистическом анализе достоверными факторами, повышавшими риск её возникновения, оказались длительность операции и расстояние от аноректальной линии до анастомоза [287].

Весьма показательна работа 2020 года Ш.О. Дарбишгаджиева с соавт., в которой ретроспективно проанализированы результаты хирургических вмешательств по поводу рака прямой кишки у 248 больных в зависимости от уровня формирования колоректального анастомоза [72]. В первой группе пациентов он находился выше 9 см от зубчатой линии, во второй - от 5 до 8 см, и в третьей дистальнее 4 см. Статистически значимо чаще несостоятельность возникала у пациентов третьей группы.

В 2020 году опубликованы результаты исследования по сравнительной оценке непосредственных результатов низкой передней резекции прямой кишки лапароскопическим и открытым доступом [79]. Была выполнена 221 операция и определены независимые факторы риска несостоятельности низкого колоректального анастомоза вне зависимости от оперативного доступа: размер опухоли  $\geq 5$  см, циркулярный и стенозирующий характер роста, осложненный

кишечной непроходимостью, глубина прорастания (показатель T<sub>3</sub>) опухоли стенки прямой кишки, а также мужской пол пациента.

Таким образом хирургический этап лечения больных раком прямой кишки крайне важен не только с позиции достижения онкологического результата, но и с точки зрения сохранения реабилитационного потенциала пациента и возможности достижения наиболее высокого уровня качества жизни в отдаленном периоде [63].

Адьювантный этап лечения рака прямой кишки призван усилить эффективность ранее проведенных мероприятий, которые чаще всего носили локальный характер, за исключением тех случаев, когда в предоперационном периоде проводились курсы химиотерапии - тогда лекарственная терапия продолжается (если не была осуществлена тотальная неоадьювантная химиотерапия) [108]. Клинические рекомендации определяют показанием к проведению послеоперационной химиотерапии наличие III стадии заболевания, ориентируясь на стадию в качестве главного прогностического показателя [241]. В то же время уже при II стадии опухолевого процесса возникает необходимость более глубокого понимания биологии опухоли и в качестве фактора, определяющего необходимость проведения или отказа от адьювантной химиотерапии, выступает показатель микросателлитной нестабильности, высокий уровень которой позволяет воздержаться от проведения химиотерапии. Адьювантный период лечения рака прямой кишки сложно поддается оценке. Большой вклад в онкологический результат вносят мероприятия, проведенные на предыдущих этапах.

Весьма знаковым исследованием в отношении влияния адьювантной химиотерапии на результаты лечения рака прямой кишки стал большой мета-анализ, включивший в себя 21 рандомизированное клиническое исследование, опубликованное Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. в 2012 году [237]. Общее количество включенных в него пациентов составило 9785, почти половина из которых, получила комбинированное лечение, а половина – только хирургическое. Адьювантная химиотерапия проводилась на основе препаратов:

оксалиплатин и 5-фторурацил. При проведении статистического анализа оказалось, что добавление химиотерапевтического компонента в послеоперационном периоде снижает риск смерти на 17% и риск прогрессирования на 25%.

Результаты рандомизированного исследования III фазы Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al., опубликованные в 2012 году продемонстрировали преимущество использования схемы с включением капецитабина перед режимами с продленной инфузией 5-фторурацила при проведении комбинированного лечения больных раком прямой кишки [126]. Были включены 401 пациент и оценены результаты общей трёх и пятилетней выживаемости, а также переносимость терапии и приверженность пациентов к лечению. В группе больных, получавших химиотерапию на основе капецитабина, оказались более высокие цифры трёхлетней безрецидивной выживаемости.

Принято считать, что выигрыш от проведения адъювантной химиотерапии составляет порядка 15% к общей пятилетней выживаемости, поэтому чаще всего критериями качества выполнения данного этапа лечения выступают хорошая его переносимость, отсутствие незапланированных перерывов между курсами, получение пациентом запланированной дозы препаратов в полном или близком к нему объеме [241]. Условиями осуществления этих задач является своевременное начало адъювантного этапа, отсутствие осложнений хирургического вмешательства, снижающего переносимость химиотерапии (истощение на фоне илеостомии, тазовый абсцесс и т.п.) и другие нарушения, ухудшающие качество жизни больных, их приверженность к проводимому длительному и неприятному лечению [126,135]. С такого ракурса удовлетворительный результат хирургического этапа лечения является залогом успешности адъювантной химиотерапии, что в свою очередь диктует необходимость прогнозирования при составлении плана ведения каждого пациента с раком прямой кишки [96]. Мультидисциплинарная команда, включающая в себя хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога должна ориентироваться на объективные данные

обследования и промежуточные результаты, получаемые в завершении очередного лечебного этапа [220].

Реабилитационный этап регламентируется в нашей стране приказом № 788н от 31 июля 2020 г. «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Затрагивает он и пациентов с раком прямой кишки. В соответствии с приказом первый и второй реабилитационные этапы начинаясь в раннем послеоперационном периоде продолжают и далее и на практике совпадают с периодом адъювантного лечения. Наряду с психологической реабилитацией задачей врача является и планирование медицинских мероприятий, направленных на восстановление утраченных или нарушенных в ходе лечения функций и улучшение качества жизни пациентов [256]. Среди факторов, снижающих качество жизни больных раком прямой кишки после завершения основного (хирургического этапа лечения) ведущими являются наличие кишечной стомы и осложнения, связанные с нарушением дефекации [17,25,63]. Разработка плана лечения пациента с раком прямой кишки крайне ответственный этап, который требует от команды врачей внимания к мелочам и умения прогнозировать возможные осложнения проводимой терапии, которые могут негативно сказаться на реабилитационном этапе [55,292].

Например, в 2020 году была опубликована работа российских исследователей по изучению функциональных нарушений после низкой передней резекции прямой кишки [1]. Результаты данной хирургической операции были оценены у 144 пациентов. Недостаточность анального сфинктера достоверно чаще возникала у женщин, чем у мужчин. Фактором риска, также, оказалась более низкое расположение сформированного колоректального анастомоза.

Наметившийся в последнее время четкий тренд к сокращению доли брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки и рост количества сфинктерсохранных операций является, по сути, отражением данного подхода [61,158]. Формирование временной стомы нивелирует, в большинстве случаев, осложнения, которые чаще возникают при низких резекциях прямой кишки, но сам характер вмешательства при низких раках часто приводит к нарушению

функционирования замыкательного аппарата, а в ряде случаев свой вклад вносит и предоперационная лучевая терапия [102].

В 2020 году опубликованы результаты исследования отечественных авторов О.И. Кит с соавт., в котором изучались функциональные результаты после комбинированного лечения рака прямой кишки с помощью методики аноректальной манометрии высокого разрешения [2]. Оценка проводилась 50 пациентам. Полученные данные выявили отрицательное влияние на ряд показателей работы внутреннего и наружного сфинктеров пролонгированного курса лучевой терапии.

Инструменты для прогнозирования возникновения таких нарушений чрезвычайно скудны, но необходимы для выбора правильной лечебной тактики [35,99,115,146].

Интересное исследование выполнено коллективом авторов Sturiale A., Martellucci J., Zurli L., et al., в 2017 году [197]. В ретроспективном анализе было обследовано 93 пациента после низких передних резекций прямой кишки со средним сроком после операции 13,7 года. У 47,5% из них были выявлены признаки синдрома низкой передней резекции. Предикторами развития стали возраст более 70 лет, расстояние от дистального края опухоли до аноректальной линии, наличие неoadъювантной терапии и временной интервал до восстановления непрерывности ЖКТ (закрытия превентивной стомы).

Развитие несостоятельности колоректального анастомоза значительно ухудшает реабилитационные возможности. У части пациентов в итоге формируется выраженная стриктура анастомоза, нарушается функционирование анального сфинктера. Это приводит либо к полному отказу от восстановительной операции, либо повторным, часто тяжелым, рискованным и не всегда успешным реконструкциям. Можно с уверенностью утверждать, что благоприятный результат хирургического вмешательства является ведущим фактором сохранения возможностей восстановления качества жизни больного, однако, не единственным [148]. Работы, указывающие на зависимость между снижением функциональных результатов и предоперационной лучевой терапией, так же



существуют [112], а значит, необходимо внимательнее относиться к альтернативным вариантам лечения, в том числе, возможностям неoadьювантной химиотерапии с учетом будущих реабилитационных трудностей.

Большое исследование Wiltink L.M., Chen T.Y.T., Nout R.A. et al., включившее в себя 478 пациентов, пролеченных по поводу рака прямой кишки, было опубликовано в 2014 году [171]. Всем пациентам выполнялась тотальная мезоректумэктомия. Медиана наблюдения составила 14 лет. Некоторые показатели качества жизни пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию, оказалась ниже, за счет более частого развития сексуальной дисфункции и нарушений дефекации. При этом показатели общего уровня здоровья и качества жизни достоверно не отличались.

В 2018 году опубликованы данные исследования Trenti L, Galvez A, Biondo S et al., которое было посвящено поиску факторов, оказывающих влияние на функциональные результаты и качество жизни пациентов после хирургического лечения рака средне и нижнеампулярного отдела прямой кишки. 358 больным выполнялись передняя резекция прямой кишки и низкая передняя резекция прямой кишки с наложением механического или ручного колоанального анастомоза. Авторы отметили, что частота развития синдрома низкой передней резекции оказалась выше у тех пациентов, которые получали предоперационную лучевую терапию и у тех, которым колоанальный анастомоз формировался вручную [255].

### **1.3. Клинические факторы, определяющие выбор метода воздействия на опухоль при раке прямой кишки**

Факторы, определяющие выбор метода воздействия на опухоль на каждом этапе лечения рака прямой кишки достаточно многообразны, но среди них можно условно выделить связанные с опухолью и связанные с пациентом. К первым следует отнести локализацию и степень распространенности опухолевого процесса, гистологическую форму опухоли, наличие или отсутствие мутации

некоторых генов, уровень микросателлитной нестабильности. Ко вторым относятся пол и возраст пациента, наличие и степень выраженности осложнений, соматический статус больного, тяжесть его состояния, наследственный анамнез, способность следовать плану лечения, полиморфные варианты некоторых генов.

Локализация опухоли в прямой кишке определяет тактику всего лечения. При этом главным характеризующим критерием является расстояние от дистального края бластомы до ануса. В зависимости от него можно условно разделить все опухоли на «низкие» и «высокие». При низком раке прямой кишки это расстояние менее 10 см, а при высоких - более. При низких опухолях значительно чаще лечение начинают с неoadьювантного воздействия (обычно лучевой или химиолучевой терапии), операции сопровождаются тотальной мезоректумэктомией, в связи с высоким риском несостоятельности прибегают к методикам её профилактики и наложению превентивной колостомы. Стадия опухолевого процесса является столь же определяющим фактором, как и локализация опухоли. Основное значение при II - III стадии имеют глубина инвазии опухоли в стенку кишки, окружающие ткани и органы, поражение регионарных лимфоузлов, наличие лимфососудистой инвазии [97]. Эти факторы приближают клинициста к решению о проведении комбинированного или комплексного лечения с обязательным неoadьювантным компонентом [110].

Так, в 2018 году были опубликованы результаты большого ретроспективного исследования, включившего данные о 593 пациентах с раком прямой кишки, которым проводилось комбинированное лечение [226]. Большинство пациентов получили предоперационную лучевую терапию. Прослежены отдаленные результаты и их взаимосвязь с рядом предиктивных факторов. Статистически значимое уменьшение общей выживаемости было зарегистрировано у пациентов старшей возрастной группы (более 70 лет), с низкой дифференцировкой опухоли, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

В 2020 году было опубликовано интересное исследование А.В. Пылиновского с соавт., в котором проводилась оценка экстрамуральной

сосудистой инвазии (EMVI), как фактора прогноза у 230 больных местно-распространенным раком прямой кишки. Всем пациентам проводилось комбинированное или комплексное лечение с включением неоадьювантной химиолучевой терапии в пролонгированном режиме, у части - дополненная 2 - 4 курсами ПХТ по схеме CapOx. При статистическом анализе было выявлено, что 3-х летняя безрецидивная выживаемость при наличии экстрамуральной сосудистой инвазией составила 64%, по сравнению с группой больных с EMVI (-) - 93%, что является достоверно значимым различием (HR 0,03; 95% CI, 0,08-0,19  $p < 0,001$ ). У пациентов первой группы значимо чаще отмечалось появление отдаленных гематогенных метастазов [98].

#### **1.4. Молекулярно-генетические факторы, определяющие выбор метода воздействия на опухоль при раке прямой кишки**

Остальные показатели (гистологическая форма опухоли, наличие или отсутствие мутаций в некоторых генах, уровень микросателлитной нестабильности) имеют более частное значение, несмотря на то, что существует целый ряд работ, отмечающий их прогностическое значение не только в отношении непосредственных, но и в отношении отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки [6,76].

В работе Самраюо М., et all., 2018 года изучалась взаимосвязь радиорезистентности рака прямой кишки и экспрессии микроРНК [4]. Была изучена экспрессия 377 микроРНК у 12 пациентов с очень плохим или очень хорошим ответом опухоли прямой кишки на лучевую терапию по данным лечебного патоморфоза по TRG. Статистическую значимость в качестве фактора прогноза радиорезистентности показали miR-21, miR-99b and miR-375.

Исследование You L., Guo X., Huang Y., 2018 года было направлено на определение прогностических факторов при раке прямой кишки среди некоторых молекулярно-генетических маркеров [302]. У 153 больных были определены экспрессия octamer-binding transcription factor 4 (OCT4), sex determining region Y-

box 2 (SOX2), and Nanog homebox (NANOG) в образцах здоровой и опухолевой ткани методом иммуноферментного анализа. При статистической обработке данных оказалось, что OCT-4 ассоциирован с опухолями низкой дифференцировки и метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, что может быть использовано в качестве индивидуального маркера прогноза.

Интересна работа Кутилина Д.С. с соавт., данные которой были опубликованы в 2019 году [4]. Она была посвящена выявлению факторов, указывающих на радиорезистентность опухоли прямой кишки. Изучалась транскрипционная активность 5 генов (*BRCA2*, *H2AX*, *CASP9*, *RBBP8* и *BCL2*), регулирующих репарацию ДНК, при помощи метода ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) в биоптатах, полученных из аденокарцином прямой кишки до начала лучевой терапии. Выраженный лечебный патоморфоз был отмечен при повышенной экспрессии гена *CASP9* и сниженной экспрессии генов *H2AX* и *RBBP8*. Радиорезистентными оказались опухоли при повышенной экспрессии генов *H2AX*, *RBBP8*, *BRCA2* и *BCL2*, что позволяет рассчитывать на применение этих данных с прогностической целью в будущем.

В 2021 году опубликованы результаты работы российских авторов [44], посвященная анализу значения ряда иммуногистохимических маркеров для прогнозирования радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки. В исследовании, включавшем 122 пациента, была показана возможность применения Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерина в качестве предикторов хорошего лечебного патоморфоза после химиолучевой терапии.

Широкое внедрение этих факторов в рутинную практику является лишь вопросом времени, а в ряде случаев уже состоялось [173,238,251]. Ярким примером служит показатель микросателлитной нестабильности.

Канцерогенез рака толстой кишки характеризуется накоплением мутаций в участках ДНК, контролирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток, что приводит к их генетической нестабильности. Идентификация микросателлитной нестабильности при колоректальном раке важна, так как она

может служить скрининговым инструментом для выявления синдрома Линча, предиктором ответа на химио- и иммунотерапию и маркером прогноза [70,91,214]

Микросателлиты — это короткие tandemные повторяющиеся последовательности ДНК от одной до четырех пар оснований, распределенные по всему геному человека. Благодаря своей повторяющейся структуре микросателлиты особенно подвержены ошибкам репликации, которые обычно исправляются системой восстановления несоответствий (MMR - mismatch repair). MMR — это очень высоко консервативный клеточный процесс, включающий множество белков, приводящий к идентификации и последующему восстановлению несоответствующих оснований, которые, вероятно, возникли во время репликации ДНК, генетической рекомбинации или химического или физического повреждения. Белки в данной системе включают MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, MLH3, MSH3, PMS1 и Exo1. Их дефицит приводит к сильному мутаторному фенотипу, известному как микросателлитная нестабильность, характеризующейся широко распространенными полиморфными вариантами длины микросателлитных последовательностей из-за проскальзывания ДНК-полимеразы [192,213,283].

Микросателлитную нестабильность можно разделить на три типа: высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H), низкая микросателлитная нестабильность (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS). В настоящее время клинические исследования склонны относить MSI-L и MSS к одному виду. Ранние результаты исследователей показали, что большинство случаев MSI-H — это спорадический колоректальный рак, который вызван эпигенетической инактивацией экспрессии генов у потомства из-за метилирования промотора hMLH1 без мутации гена [192,214]. Прогноз для большинства больных раком с MSI-H – хороший [70,91,283].

Для определения микросателлитной нестабильности в опухоли обычно используются две формы тестирования: полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ). Микросателлитная нестабильность обнаруживается путем сравнения длины нуклеотидных повторов в опухолевых

клетках и нормальных клетках. Стандартная диагностическая процедура, рекомендованная Национальным институтом рака, включает анализ опухолевых и нормальных тканей с использованием пяти микросателлитных маркеров (панель Bethesda), в том числе двух для мононуклеотидных повторов (BAT26 и BAT25) и трех для динуклеотидных повторов (D2S123, D5S346 и D17S250). В частности, фенотип определяется как MSI-H, если два или более из пяти микросателлитных маркеров показывают нестабильность (или >30% нестабильных маркеров, если используется большая панель), как MSI-L, если только один из пяти маркеров показывает нестабильность, и MSS, если ни один из маркеров не показывает нестабильность [213].

Теоретически, опухолевые клетки с нормально функционирующей системой репарации не спаренных оснований должны обладать химиорезистентностью. И, наоборот, при дефектах в системе репарации опухолевые клетки должны быть более чувствительны к химиотерапии [70]. Фторпиримидины являются основой химиотерапии колоректального рака [236]. В исследованиях было показано, что пациенты с III стадией и с MSI-H лучше отвечают на адьювантную терапию 5-фторурацилом, нежели пациенты со II стадией. У пациентов с MSS добавление оксалиплатина к фторпиримидинам увеличивало безрецидивную выживаемость [70,145]. Сообщалось о нескольких исследованиях, где пациенты с MSI-H были более чувствительны к ингибиторам топоизомеразы I. Увеличивалась общая выживаемость при включении в схему химиотерапии иринотекана [120,213]. Во всей группе больных РТК III стадии эффективность терапии FOLFIRI не превосходила режима 5-фторурацила с лейковорином. Только пациенты с MSI-H выигрывали в выживаемости от назначения химиотерапии по схеме FOLFIRI [70]. Пациенты с колоректальным раком II стадии имеют безрецидивную выживаемость около 80% после хирургического вмешательства, но 20% рецидивируют в течение пяти лет, хотя положительный эффект на общую выживаемость при химиотерапии на основе фторпиримидина при II стадии заболевания составляет в лучшем случае 5% [234]. 11 исследований показали отсутствие пользы от химиотерапии у пациентов с

колоректальными опухолями с MSI-H [120]. В исследовании QUASAR химиотерапия 5-ФУ + фолиевая кислота по сравнению с хирургическим вмешательством улучшила выживаемость пациентов с колоректальным раком II стадии; интересно, что частота рецидивов опухолей dMMR (дефицит) была вдвое ниже, чем у опухолей pMMR (11% против 26%). Прогностическая роль MSI-H была подтверждена также у пациентов с колоректальным раком III стадии, получавших только хирургическое лечение и значительное преимущество в выживаемости при монотерапии 5-ФУ по сравнению с хирургическим вмешательством наблюдалось как у пациентов с опухолями pMMR (5 - летняя выживаемость = 71% против 54%), так и у пациентов с опухолями dMMR (5-летняя выживаемость = 77% против 59%) [145,283].

В ряде исследований оценивали взаимосвязь микросателлитной нестабильности при колоректальном раке как ответ на лучевую терапию - F.M.Smith обнаружил, что опухоли с MSI-H имеют измененный ответ на лучевую терапию *in vitro* [231], однако в исследовании у D.A.Lawes это не подтвердилось, он получил одинаковый ответ лучевой терапии при MSI-H и MSS [192], у H.Qiu различия не были статистически значимы [217], C.Du имел разный ответ на лучевую терапию при MSI-H и MSS, но вопрос все еще остается спорным, т.к. использовалась химиолучевая терапия, а не только лучевая терапия [248]. При изучении прогностической ценности заметили, что у пациентов с MSI-H общая выживаемость значительно выше после химиолучевой терапии, чем у пациентов с MSS [118].

В 2013 году наши коллеги из Кореи предположили, что опухоли с MSI-H могут проявлять более высокую чувствительность к лучевой терапии из-за возможной прямой роли, которую белки MMR (mismatch repair) играют в DDR (discoidin domain receptor tyrosine kinase) для ионизирующего излучения, участвуя на нескольких стадиях в путях, влияющих на остановку клеточного цикла, последующую репарацию DSB (double strand breaks) и апоптоз. Следовательно, плановая оценка статуса микросателлитной нестабильности при раке прямой кишки потенциально может служить прогностическим фактором ответа на

лучевую терапию, тем самым улучшая прогноз пациента при применении данной терапии [5,258].

Несмотря на то, что при составлении плана лечения больного раком прямой кишки отталкиваются от вида, характера, локализации и других характеристик опухоли, индивидуальные особенности пациента вносят не меньший вклад в итоговый результат. Ряд из этих показателей поддаются временной или частичной коррекции, что нивелирует их значимость и позволяет осуществить весь задуманный спектр противоопухолевых воздействий. Но другие не поддаются коррекции и должны быть учтены в соответствии со своим прогностическим значением. Так, мужской пол ассоциирован с трудностями хирургического вмешательства, по некоторым данным является предиктором увеличения риска развития несостоятельности швов колоректального анастомоза. Наследственный анамнез важен для диагностики ряда синдромов (таких как синдром Линча), которые имеют значительные особенности в лечении.

В последние годы появилось много работ в отношении ассоциаций полиморфизмов с результатами лечения больных колоректальным раком [10,14,19,46,117,153,235,261,273,289].

В 2009 году увидело свет исследование J.I. Lai et al. Оно было направлено на изучение взаимосвязи между эффективностью схемы FOLFOX4 и наличием полиморфизма гена *XPD* Lys751Gln [297]. Всего было включено 188 пациентов, которые в качестве первой линии лечения получали химиотерапию по схеме FOLFOX4. Отмечались не только отдаленные результаты, но и уровень экспрессии белка изучаемого гена, распространение данного полиморфного варианта в различных популяциях. Результаты показали, что распространенность генотипа Lys/Gln у европеоидов оказалась значительно выше, чем у азиатов. Пациенты с аллелем Gln751 имели худшие результаты: выживаемость без прогрессирования составила 7 месяцев против 11;  $p < 0,01$ . Также имел место более слабый ответ на лечение схемой FOLFOX4 (36,7% против 58,2%,  $p = 0,03$ ). Общая выживаемость составила 14 месяцев против 22 ( $p < 0,01$ ). При этом токсичность оказалась приблизительно одинаковой. Это исследование показывает, что у



больных азиатской группы значительно реже встречается генотип Lys/Gln гена *XPB*, который может быть важным фактором, определяющим благоприятный ответ на лечение оксалиплатином и отдаленный результат.

В 2010 году было опубликовано исследование со схожими результатами, но в отношении гена *MTHFR*. [211]. В это исследование было включено 117 больных, получавших лечение по схеме FOLFOX. У всех пациентов отмечалась распространенная стадия КРР. Изучались полиморфные варианты генов, имеющих отношение к метаболизму 5-фторурацила: *MTHFR* (677C→T, 1298A→C), а также полиморфизмы, связанные с фармакодинамикой оксалиплатина. Авторы продемонстрировали общую частоту ответа на химиотерапевтическое воздействие 54,7%. При этом генотипы *MTHFR* 677C→T ( $p = 0,042$ ) и 1298A→C ( $p = 0,004$ ) оказались ассоциированы с клиническим ответом. Выявлено два благоприятных аллеля гена *MTHFR* (677T и 1298C). Частота положительных ответов составила 37,1, 53,3, 62,5 и 80,0% у пациентов, не имеющих ни одного, имеющих один, два или три благоприятных аллеля, соответственно ( $p = 0,040$ ). Лучший исход был отмечен у пациентов с генотипом *GSTπ* 105 Val/Val или *XPB* 751Lys-содержащим генотипом ( $p = 0,054$ ), которые были ассоциированы с фармакодинамикой оксалиплатина.

Результаты химиотерапии КРР и их связь с полиморфизмами генов *XRCC1 Arg399Gln* и *XPB Lys751Gln* были оценены группой авторов большого исследования, опубликованного в 2011 году [116]. В него было включено 289 пациентов, которые получавших химиотерапию первой линии распространенного КРР на основе 5-ФУ/оксалиплатин. По результатам статистического анализа оказалось, что генотип *XRCC1* 399 Gln/Gln ассоциирован со более высоким уровнем ответа на лекарственное воздействие по сравнению с генотипом Arg/Arg. Пациенты с генотипом *XPB* 751 Gln/Gln не только чаще «отвечали» на химиотерапию, но и имели более низкий риск смерти (в 0,51 раза), чем носители генотипа *XPB* 751Lys/Lys. Авторы делают вывод о необходимости исследования полиморфных вариантов данных генов для прогнозирования эффективности химиотерапии.

В 2015 году были опубликованы результаты исследования, включившего в себя 1184 пациента (метаанализ 7 исследований) в котором обнаружилась ассоциация некоторых генотипов VEGF-2578 C/A и VEGF -460 C/T с хорошими результатами лечения пациентов с колоректальным раком. Больным проводилось лечение с включением химиотерапевтического компонента по фторпиримидин-содержащим схемам в сочетании с таргетной терапией бевацизумабом и / или цетуксимабом. Наилучший ответ опухоли на лечение был продемонстрирован у пациентов при наличии генотипа CC vs CA полиморфизма VEGF -2578 C/A ( $p = 0,05$ ) и при наличии генотипа CC+CT vs TT полиморфизма VEGF -460 C/T ( $p = 0,02$ ), что можно рассматривать в качестве предикторов хорошего результата лекарственного лечения у данной группы больных [298].

W. Cui et al. в 2017 году опубликовали данные о лечении 125 пациентов с КРР [267]. Исследователи произвели оценку ассоциации полиморфизмов гена *VEGFA* rs699947 и rs833061 с эффективностью химиотерапевтической схемы FOFIRI+бевацизумаб. Варианты Rs699947 не показали значительной связи с результатами лечения бевацизумабом. Показателем эффективности исследователи выбрали частоту появления объективного ответа на лечение. Носители генотипов rs833061 TT и TC имели значительно более высокую частоту объективного ответа, чем носители генотипа CC ( $p=0,048$  и  $p=0,021$ , соответственно). При этом, носители варианта генотипа TT чаще имели лучший объективной ответ по сравнению с носителями генотипа CC ( $p=0,002$ ). Период безрецидивной выживаемости оказался выше у пацеинтов с полиморфизмом rs833061 ( $p=0,002$ ). В свою очередь, генотипы TT и TC полиморфизма rs833061 коррелировали с усилением увеличением безрецидивной выживаемости и частотой объективных ответов на лечение у исследуемых пациентов.

Ряд научных работ посвящен выявлению ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов с непосредственными результатами неoadьювантной терапии рака прямой кишки [7,45,164,239].

Так, исследование 2016 года, которое, было посвящено возможности использования полиморфизма гена *IL13* -1112 C/T (rs1800925) в качестве

предиктора благоприятного результата неoadьювантной химиолучевой терапии при раке прямой кишки [124]. В исследование было включено 58 пациентов. Всем производилась биопсия первичной опухоли прямой кишки перед началом предоперационного лечения и после операции. Опухолевая ДНК выделялась из биопсийного материала с последующим секвенированием для анализа полиморфизма *rs1800925*. Оценка ответа опухоли на предоперационную химиолучевую терапию проводилась по Mandard (0-2 - плохой ответ; 3-4 - хороший ответ). Статистический анализ продемонстрировал, что генотип С/С в *rs1800925* (73,9%), а также генотип Т/Т или С/Т (26,1%) не были ассоциированы с ответом на лечение. Не было достоверной разницы и в показателях 6-летней выживаемости без прогрессирования (67,6% против 50%,  $p=0,274$ ), и в 6-летней общей выживаемости (76,5% против 66,7%,  $p=0,441$ ). По мнению исследователей, полиморфизм *IL13-1112* С/Т (*rs1800925*) нельзя использовать в качестве предиктора ответа на предоперационную химиолучевую терапию или прогноза у пациентов с раком прямой кишки.

В 2016 году опубликованы данные мета-анализа 5 исследований с общим количеством пациентов 607 [142]. Все больные прошли неoadьювантную химиолучевую терапию с последующим хирургическим лечением по поводу КРР. Оценивалась ассоциация полиморфных вариантов генов репарации ДНК с результатами предоперационного лечения. Критерием ответа на лечение был лечебный патоморфоз в опухоли, определяемый по А.М. Mandard. Варианты генов *XRCC1 rs25487*, *XRCC1 rs179978*, *XRCC3 rs861539*, *ERCC1 rs11615* и *ERCC2 rs13181* не были связаны с ответом при лечении пациентов с раком прямой кишки ( $p>0,05$ ). Полученные результаты требуют дальнейшего всестороннего рассмотрения поставленного вопроса о взаимосвязи полиморфных вариантов генов с результатами противоопухолевой терапии, в том числе в качестве предикторов результатов неoadьювантного этапа лечения при раке прямой кишки.

В 2017 году вышло в свет исследование М.Д. Santos et al., которое было посвящено построению прогностической клинической модели ответа опухоли на

химиолучевую терапию при раке прямой кишки [240]. В исследование было включено 167 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Исследовался 61 однонуклеотидный полиморфизм генов *COX-2/HPGD/SLCO2A1/ABCC4*, гены пути простагландина E2 и гена *IL10*. Во всех случаях хирургическому компоненту лечения предшествовала пердоперационная химиолучевая терапия. В зависимости от степени лечебного патоморфоза по TRG пациенты были разделены на группы хорошего и плохого ответа. При статистическом анализе только полиморфный вариант rs1800871 в гене *IL10* (C-592A) сохранил прогностическую ценность, что может позволить использовать его в разработке клинической модели.

Оценка экспрессии генов при раке прямой кишки не менее перспективное направление научного поиска.

Метод микрочипового анализа основан на явлении гибридизации – соединении *in vitro* комплементарных одноцепочечных нуклеиновых кислот в одну молекулу. Для выполнения микрочипового анализа нужно преобразовать мРНК в комплементарную ДНК (кДНК) поскольку это необходимо как для этапов амплификации, так и собственно комплементарной гибридизации с чипом. После чего молекулы кДНК метят флуорохромным красителем, чаще всего это Су3 (зеленый). Далее меченые молекулы кДНК в растворе помещают на ДНК-чипы, представляющие собой расположенные очень плотно зонды-ДНК. Зонды представляют собой заякоренные на подложке молекулы олигонуклеотиды ДНК, которые заранее созданы коммерческими фирмами под необходимый, изучаемый экспрессионный профиль или даже полный транскриптом. Затем фрагменты кДНК связываются с ДНК-зондами. Оставшиеся фрагменты кДНК смываются. Произошедшую реакцию гибридизации можно идентифицировать по флуоресцентному излучению при прохождении лазерного луча. Полученные результаты (изображения) оцифровываются и обрабатываются с помощью специальных компьютерных программ. Этот метод использования ДНК-чипов является очень быстрым, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет проводить мультиплексные исследования, вплоть до

полнотранскриптомных. [212] Отметим, что с нашей, точки зрения - экспрессионные чипы интересны, для дальнейших исследований. Поскольку ДНК-чип удобен в использовании, с его помощью предоставляется платформа для одновременного тестирования большого набора генетических образцов. Это помогает в идентификации мутаций, классификации опухолей, оценки генов-мишеней супрессоров опухолей, идентификации биомаркеров рака, поиска генов, связанных с химиорезистентностью. Например, можем сравнить различные паттерны уровней экспрессии генов между группой больных раком и группой здоровых пациентов и идентифицировать ген и белок, связанные с этим конкретным раком [203].

Данные экспрессии генов могут идентифицировать группы случаев со значительно разными исходами, в которых обычное гистопатологическое исследование не позволяет разделить их на подклассы.

Практическое применение в будущем включает диагностическое и прогностическое ведение пациентов. Клиницисты смогут использовать биочипы во время первых этапов клинических испытаний, чтобы подтвердить механизмы действия лекарств и оценить их эффективность и токсичность [259]. Их можно использовать для разработки новой молекулярной таксономии рака, включая кластеризацию раковых заболеваний в соответствии с прогностическими группами на основе профилей экспрессии генов [203].

### **Применение в клинической онкологии**

На сегодняшний день существует несколько готовых тест систем, на основе экспрессионных чипов, позволяющих прогнозировать те или иные аспекты течения онкологических заболеваний и использовать их для индивидуализации лечебной тактики у больных с различными формами рака.

Например, микрочипы нашли свое применение в оценке прогноза пациентов с колоректальным раком II и III стадии.

Одним из пионеров в создании таких тест систем был Wang Y. и соавт., которые в 2004 году на основе микрочипового анализа экспрессионного профиля 36 пациентов с колоректальным раком типа В по классификации Dukes, сообщили о 23 генах, которые могут служить фактором прогноза рецидива у данной группы пациентов. Точность (доля правильных прогнозов) составила 78%. Исход заболевания, с помощью данных маркеров, был предсказан у 13 из 18 пациентов с рецидивом и 15 из 18 пациентов без рецидива, что дало отношение шансов 13 (95% ДИ, 2,6 до 65;  $P = 0,003$ ). [163]

В работе 2005 г. Barrier и соавт. взяв за основу работу Wang Y и соавт. анализировали возможность создания предикторов прогноза на основе экспрессионного профиля 18 пациентов (9 с рецидивом и 9 без рецидива) с II и III стадиями колоректального рака. Оценивались белковые профили опухолевой и нормальной ткани. В исследовании определили продукты 30 генов, которые экспрессировались в опухолевой и 70 генов чьи продукты чаще были в нормальной ткани. На основе полученных данных и их сопоставления с ретроспективным наблюдением за пациентами, были сформированы предикторы прогноза на основе соответственно 30 генов гиперэкспрессированных в опухолевой ткани (с точностью 73%) и наблюдавшихся чаще в нормальной ткани (с точностью 83%). [130]

Эти работы показали, что существуют генетические паттерны, являющиеся кандидатами для дальнейшего поиска предикторов 5-ти летней выживаемости. На их основе в дальнейшем была разработана коммерческая панель ColoPrint.

Eschrich с соавт. в 2005 году в результате анализа образцов полученных от 78 пациентов с колоректальным раком II и III стадий, оценивали возможность прогнозирования 3-х летней общей выживаемости. на основе микрочипового анализа экспрессионного профиля. Было обнаружено 43 гена, которые с точностью в 90% прогнозировали 3-х летнюю общую выживаемость у исследованных пациентов. [218]

В работе 2006 г. Barrier и соавт. продемонстрировали статистически значимую разницу в профиле экспрессии 30 генов у пациентов с наличием или

отсутствием прогрессирования КРР II стадии, с экспозицией в 5 лет. Предсказанный и фактический прогнозы (рецидив или отсутствие рецидива) сравнивались для получения трех показателей: точность (доля правильных прогнозов), чувствительность (доля правильно предсказанных рецидивов), и специфичность (доля правильно предсказанных нерецидивов). Обнаружено, что экспрессионный анализ 30 генов, предсказывал прогноз для таких пациентов с точностью 80%, чувствительностью 75% и специфичностью 85%. Из 30 генов, принятых для анализа, 10 гиперэкспрессируются у пациентов, перенесших рецидив, 20 сверхэкспрессированы у пациентов, которые не рецидивировали, в том числе 10 генов, кодирующих рибосомные белки. [275]

ColoPrint это панель из 38 генов, разработанная Agendia вслед за MammaPrint, для прогнозирования риска рецидива у пациентов с колоректальным раком II и III стадиями. Было определено три основных молекулярных подкласса с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом.

В публикации 2015 года Kopetz S. и соавт. был проведен анализ нескольких исследований, целью которых являлось определение эффективности ColoPrint как предиктора прогноза для пациентов со II стадией колоректального рака ( $n = 416$ ). ColoPrint сравнивали с клиническими факторами риска, описанными в Руководстве Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) 2013 для рака толстой кишки. Медиана наблюдения составила 81 месяц. Большинство пациентов (70%) не получали адъювантную химиотерапию. Риск рецидива определяли, как выживаемость до первого случая рецидива или смерти от рака. В объединенном наборе данных пациентов II стадии ColoPrint определил 63% пациентов с низким риском. Число 5-ти летних рецидивов составило 10%, тогда как у пациентов с высоким риском (37%) частота 5-летних рецидивов составила 21%. Это оставалось значимым в многомерной модели, которая включала количество пораженных лимфатических узлов и микросателлитную нестабильность. В подгруппе с микросателлитной стабильностью ( $n = 301$ ) ColoPrint классифицировала 59% пациентов как пациентов с низким риском. Частота рецидивов за 5 лет составила в этой группе 9,9%. Для пациентов из

группы высокого риска (31%) частота рецидивов составила 22,4% ( $p = 0,005$ ). Напротив, клинические факторы высокого риска NCCN не позволили различить пациентов с высоким и низким риском (15% против 13%;  $p = 0,55$ ). [165]

Исследования с применением ColoPrint показали, что микрочиповый экспрессионный анализ является не только перспективным методом прогнозирования различных аспектов лечения и прогноза онкобольных, но и методикой полезной в клинике.

Появление технологии микрочипов ознаменовало новый этап в молекулярно-генетическом анализе. Этот метод позволяет проводить одновременный анализ сотен продуктов транскрипции, и даже всего транскриптома, что уже на сегодняшний момент в совокупности с данными о функциях опухолевых белков, открывает широкие горизонты применения данной технологии в клинике. Накопленные данные, позволяют видеть в данном методе широкую перспективу с точки зрения анализа экспрессионного профиля, метастатического потенциала опухолей, проводить дифференциальную диагностику между отдельными типами злокачественных неоплазий, а значит индивидуализировать подход к лечению каждого конкретного пациента. На наш взгляд анализ экспрессионного профиля — это область, требующая дальнейшего, еще более детального изучения и дискуса в рамках клинической онкологии.

### **1.5. Функциональные результаты лечения при раке прямой кишки**

На современном этапе лечение больных раком прямой кишки напрямую связано с калечащими для пациента последствиями резекции органа, токсическим воздействием химиотерапии, лучевыми реакциями и повреждениями тканей [105,113,139,167,250]. При этом, показатели качества жизни пациентов после радикального лечения рака прямой кишки остаются чрезвычайно значимыми [13,49,57,66,88]. Понятие «качества жизни» онкобольных зависит от множества факторов. Среди них рецидив и прогрессирование заболевания, интра- и послеоперационные осложнения, сохранение естественного пассажа каловых масс



по кишечнику или наличия стомы, психоэмоционального отношения пациента к своей болезни и ряд других характеристик [16,62,82,176,245,270,277].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2002 год), под «качеством жизни» понимают интегральную характеристику физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия [12]. Из него следует, что качество жизни – субъективная оценка степени удовлетворённости пациентом своих возможностей и желаний [82].

Ведущую роль в определении качества жизни больных колоректальным раком, и, в особенности, раком прямой кишки играет характер проведенной операции. Этот метод лечения продолжает оставаться ведущим, а значит подавляющее число радикально пролеченных пациентов на себе испытают все особенности функциональных последствий хирургического пособия.

С точки зрения качества жизни, безусловно, преимущество сфинктерсохранных вмешательств, избавляющих пациентов от колостомы [156]. В то же время, различные резекционные вмешательства на прямой кишке отличаются друг от друга по своим функциональным последствиям. В этом отношении важнейшим является фактор локализации нижнего края опухоли в прямой кишке относительно ануса. За настоящее время можно считать доказанным преимущество малоинвазивных хирургических доступов. Лапароскопический позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, способствует ускоренной послеоперационной реабилитации пациента, особенно, при использовании технологии Fast track [81,121,172]. В то же время, существуют данные о различных резервуарных возможностях разных анастомозов. Множество вариантов реконструктивного этапа наталкивает на мысль о неудовлетворительном функционировании прямой кишки после хирургического воздействия, что подтверждается многочисленными литературными данными. Сам термин, объединяющий группу нарушений резервуарной и эвакуаторной функций прямой кишки, обозначают как синдром низкой передней резекции (СНПР). Этот синдром проявляется неустойчивым стулом, тенезмами, чувством

неполного опорожнения прямой кишки, а также различными вариантами газовой и каловой инконтиненции, затруднением акта дефекации [82]. Проведение лучевой терапии, в ряде случаев, может вызывать явления постлучевых ректитов и, в свою очередь, стать дополнительным фактором развития СНПР.

Стоит отметить многофакторный характер патогенеза развития данного синдрома. Эвакуаторная функция прямой кишки обеспечивается сложным рефлекторно скоординированным взаимодействием мышц тазового дна, нервов и рецепторов в стенке кишки [73]. В обеспечении адекватного акта дефекации и удержания каловых масс основную роль играет функциональное состояние мышц замыкательного аппарата (ЗАПК) - наружного и внутреннего сфинктеров, леватора ануса. К развитию функциональных нарушений может привести манипуляции в этой зоне в ходе операции [104,184,303], в том числе проведение сшивающего аппарата через анус [111,150]. Лучевая терапия, безусловно, также неблагоприятно сказывается на работе ЗАПК [144,157,180]. Даже малая доза облучения приводит к склеротическим изменениям сосудистых пучков. Дозная нагрузка на мышцы ЗАПК при облучении прямой кишки находится в пределах 20-30 Гр и это может способствовать атрофическим изменениям мышц [8,60,82,83,177].

Повреждение нервных вегетативных стволов (*plexus rectalis sup.*, *plexus hypogastricus sup. et inf.*, ветвей *n. pudendus*) нарушает координацию работы сфинктеров, передачу импульсов афферентными и эфферентными нейронами [183,186,206,276].

Некоторые авторы указывают на значительную роль некоторых чувствительных клеток (телец Мейснера, Гольджи-Маццони, Пачини) в переходной ректоанальной зоне, отвечающих за распознавание содержимого прямой кишки (газ, жидкость, твердые каловые массы). Их сигналы, наряду с растяжением стенок прямой кишки, формируют нервный импульс, запускающий звено поведенческих сознательных реакций человека. Интраоперационное и постлучевое повреждение данной области ректо-анального перехода приводит к угнетению ингибиторного рефлекса, что также может усугублять явления каловой

инконтиненции и увеличивать степень выраженности СНПР у данной категории пациентов [68,82,132,169,249].

Ряд работ отмечает негативное влияние ХЛТ на течение послеоперационного периода, в том числе, на увеличение частоты нагноений в послеоперационном периоде при раке прямой кишки, развитие стойких половых расстройств как у мужчин, так и у женщин, усиление явлений каловой инконтиненции, увеличение частоты расстройств мочеиспускания [171,191,208,221]. Дополнительное повреждающее действие ХЛТ на замыкательный аппарат прямой кишки очевидно, но влияние на функциональный результат и качество жизни пациентов, остаётся изученным недостаточно.

На современном этапе для адекватной оценки качества жизни применяются различные опросники (общие и специализированные). В настоящее время преимущество отдается тем из них, которые были разработаны в соответствии с определенными требованиями: многомерность, простота и краткость, приемлемость, применимость в различных языковых и социальных культурах. Необходимыми характеристиками являются надежность, валидность, чувствительность. Надежность опросника – способность дать постоянные точные измерения. Валидность – способность опросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена. Оценка валидности необходима для определения достоверности показателей различных шкал опросника. Чувствительность (респонсивность) – способность опросника давать достоверные изменения баллов качества жизни в соответствии с изменениями в состоянии пациента. Этот термин предполагает чувствительность опросника к клиническим изменениям.

Предпочтительнее в клинических исследованиях использовать опросники, разработанные в соответствии с международными рекомендациями и прошедшие апробацию. На современном этапе существует множество опросников, соответствующих этим требованиям: EUROQOL, MOS-SF20, MOS-SF22, MOS-SF36 и т.д. В онкологической практике наибольшее распространение получили два из них: американский опросник FACT и европейский – EORTC QLQ C30,

который разработан Группой Оценки качества жизни при Европейской Организации Лечения и Исследования Рака (EORTC Study Group in Quality of Life) [119,285,300]. Для субъективной оценки качества жизни пациентов, прошедших лечение по поводу колоректального рака, при оценке функции удержания используется опросник FIQL (Fecal Incontinence Quality of Life) [264], а также Кливлендская шкала каловой инконтиненции Векснера (Wexner S., 1993) [182].

EORTC QLQ C30 широко используется в многоцентровых рандомизированных исследованиях во многих странах и содержит 30 основных вопросов, сгруппированных по функциональным, симптоматическим шкалам, а также оценке общего качества жизни.

Для оценки новых методов лечения были также разработаны дополнительные модули, относящиеся к конкретной опухоли локализации – PR-25, STO-22, LS-1, MY-20, OV-28, BR-23 и ряд других. Для колоректального рака в 1999 году выпущен QoL-модуль QLQ-CR38 [274]. Позже он был пересмотрен и скорректирован на более короткий вариант QLQ-CR29, применяемый поныне [114]. Валидность этого модуля и его соответствие основным критериям опросников КЖ было и подтверждено в международном исследовании в 2009 году [128].

Полученный QLQ-CR29 состоит из четырех функциональных шкал и 19 отдельных симптомов или предметов. В настоящее время данный опросник валидирован во множестве стран [82,107,281,282].

В соответствии с рекомендациями Европейской группы оценки [151], модуль был EORTC QLQ-CR29 был переведён на русский язык и адаптирован для стран СНГ [90].

## **1.6. Заключение по обзору литературы**

В лечении рака прямой кишки устоялся комплексный подход, однако, не во всех случаях тактика лечения одинакова. Возможность применения всех трех

«классических» методов лечения у одного пациента создает целый ряд вопросов о последовательности применения их всех, возможности, в ряде случаев, исключить тот или иной метод из общего плана. Особенно важно данное обстоятельство с появлением прогрессивной тактики «watch and wait». Перед клиницистом в полный рост, встает необходимость не только оценки эффективности каждого этапа лечения, но и прогнозирования результата, как с позиций онкологической радикальности, так и функциональных результатов. В настоящее время арсенал инструментов прогнозирования достаточно скудный. Знания о стадии и гистологической форме опухоли очевидно не достаточны для правильной индивидуализации плана лечения каждого конкретного пациента. Это требует дальнейшего изучения таких факторов прогноза, как молекулярно-генетические особенности опухоли и пациента, которые позволят более взвешенно подойти к назначению ряда «стандартных» лечебных процедур, которые не только могут оказаться неэффективными, но и принести ряд функциональных нарушений. Возможность избежать подобной ситуации требует осуществлять поиск новых возможностей прогнозирования эффективности проводимых лечебных мероприятий, а также уточнять прогностическую ценность уже устоявшихся клинических инструментов контроля качества лечения. Очевидно, что такие исследования в итоге, помогут избежать излишней прямолинейности в определении тактики лечения больных раком прямой кишки. Это позволит отказаться от неэффективных, в данном конкретном случае, методов в пользу более действенных и, может быть, менее травматичных, для улучшения качества жизни пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

В общей сложности в исследование было включено 435 пациентов с колоректальным раком, которые проходили лечение в ГБУ РО ОКОД. Исследование было разделено на два основных этапа и носило когортный характер. Первый этап включал в себя ретроспективный анализ данных медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и данных рязанского областного канцер-регистра) пациентов с колоректальным раком, которые проходили обследование и лечение в ГБУ РО ОКОД в период с 2014 по 2022 год. Полученная информация заносилась в тематические карты и таблицы для будущего статистического анализа в соответствие с целью и задачами исследования. Критериями включения были: наличие у пациента верифицированной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного перехода, завершённый курс неoadъювантной ХЛТ или ЛТ у больных с I – III стадией опухолевого процесса и/или выполненная радикальная операция в объеме передней резекции прямой кишки, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Пациенты с наличием отдаленных метастазов в печень и легкие включались в исследование только в случае выполнения на первом этапе лечения предоперационной ХЛТ или ЛТ с последующей паллиативной операцией в объеме R0 на первичном очаге с последующей оценкой лечебного патоморфоза. Критериями исключения были: иная гистологическая форма опухоли, кроме аденокарциномы, неполный курс предоперационного лечения, неадекватный объем оперативного вмешательства, либо отказ от проведения операции в объеме R0 (по причине изменения тактики лечения пациента в виду обострения хронической сопутствующей патологии, смерти пациента от причин, не связанных с основным заболеванием, отказа больного от продолжения лечения в соответствие с клиническими рекомендациями).

Второй (проспективный) этап исследования заключался в определении у пациентов с колоректальным раком полиморфизма ряда генов и экспрессионного профиля опухоли. Для этого больным с опухолевой патологией толстой кишки предлагалось принять участие в научном исследовании и после ознакомления с информационным листком пациента подписать форму информированного согласия. При получении добровольного информированного согласия пациентам проводился забор дополнительного материала для генетического исследования (образец венозной крови и биоптат опухолевой и здоровой ткани слизистой толстой кишки в ходе колоноскопии). Поскольку на момент подписания информированного согласия на участие в исследовании морфологической верификации аденокарциномы толстой кишки не было, в дальнейшем, по мере дообследования пациента, проводилась оценка его соответствия критериям включения и исключения из исследования, которые совпадали с теми, что были использованы на ретроспективном этапе. Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

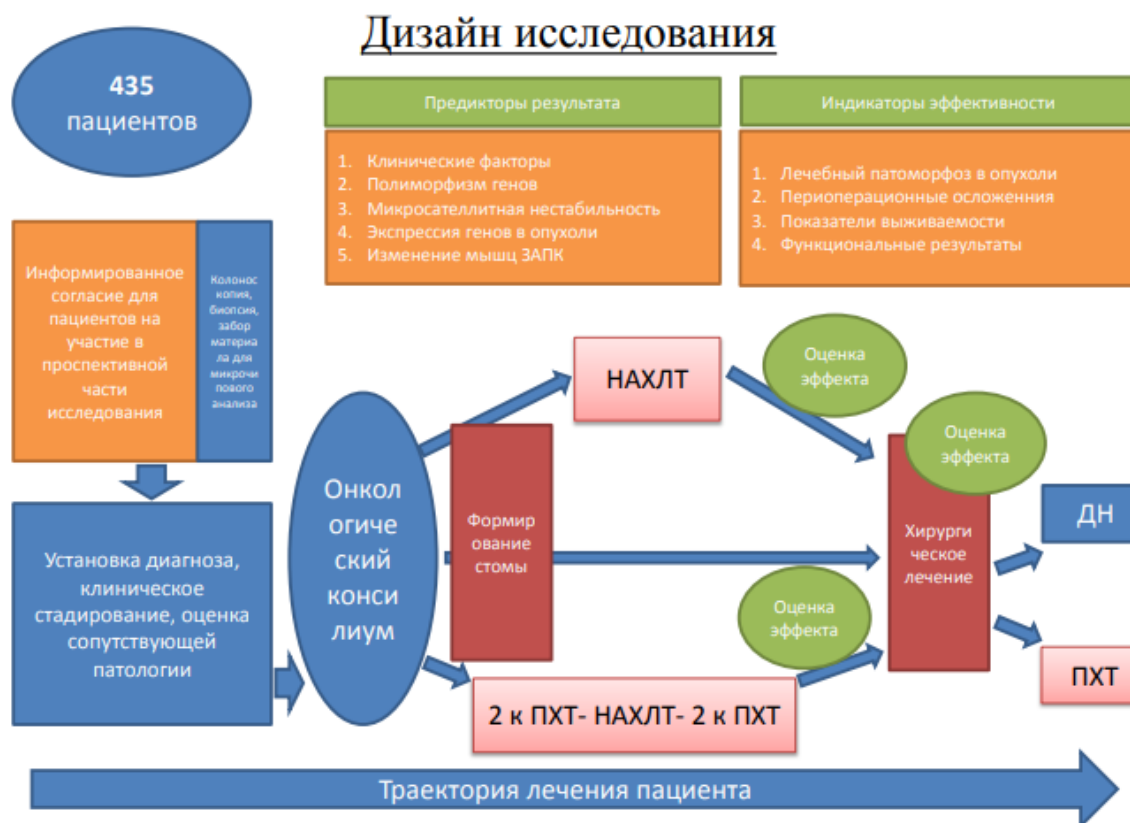


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для оценки уровня экспрессии генов в опухолевой и здоровой ткани в исследование включались пациенты с другими локализациями рака левой половины ободочной кишки в связи с их генетической однородностью.

Клинические методы обследования больных включали в себя анализ жалоб и анамнеза, колоноскопию с биопсией, патогистологическое исследование биоптатов, ОАК, ОАМ, БХ крови, МРТ/КТ малого таза, брюшной полости и грудной клетки с контрастированием, ирригоскопия, УЗИ сердца и вен нижних конечностей, а также другие методы, необходимые для определения тактики ведения пациента в соответствии с актуальными (на момент принятия решения) клиническими рекомендациями.

## **2.2. Молекулярно-генетические методы исследования**

### **2.2.1. Оценка полиморфных вариантов генов пациентов**

Для оценки возможности применения полиморфизма генов в качестве маркеров благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки нами были выбран ряд генов, ассоциация полиморфных вариантов которых с результатами лечения изучалась в ходе исследования. Литературные данные позволяют следующим образом, кратко, характеризовать выбранные гены.

Ген *XPB* (*Lis751Gln*) – (xeroderma pigmentosum group D) расположен в хромосомном локусе 19q13.3 и состоит из 23 экзонов. Продукт этого гена участвует в эксцизионной репарации нуклеотидов (NER – nucleotide excision repair). Значимость роли белка *XPB* в процессах транскрипции и репарации ДНК подчеркивается тем, что полиморфный статус этого гена определяет межиндивидуальные фенотипические различия и предрасположенность к развитию онкологических заболеваний. Полиморфизм в 23 экзоне кодирует



аминокислотную замену (Lys751Gln). Конформационное состояние этого участка влияет на стабильность белкового комплекса, ответственного за процессы репарации [19,45,82,116,153,289,297].

*XRCC1 (Arg194Trp)*, *XRCC1 (Arg399Gln)* – полиморфные варианты гена - регулятора системы эксцизионной репарации ДНК, которые могут возникать в результате воздействия ионизирующей радиации и алкилирующих агентов. Указанные полиморфные варианты характеризуются изменением конформации белка *XRCC1*, которое уменьшает активность координатора эксцизионной репарации и тем самым снижает скорость сборки белкового комплекса [82,116].

Ген *CHEK2 (Ile157Thr)* – кодирует белок чекпоинт-киназу 2, который является одним из ключевых регуляторов клеточного цикла. В случае разрывов ДНК происходит активация этого белка и апоптоз клеток. Таким образом происходит торможение клеточного цикла до репарации ДНК. Миссенс-мутация *Ile157Thr* приводит к замещению изолейцина на треонин в положении 157, что приводит к нарушению димеризации и аутофосфорилирования центрального домена протеинкиназы *CHEK2* [82,116].

Ген *MTHFR (Ala222Val)* – кодирует одноименный белок метилентетрагидрофолатредуктазу, который представляет собой внутриклеточный фермент, превращающий гомоцистеин в метионин при наличии кофакторов – пиридоксина (витамина В6), цианокобаламина (витамина В12) – и субстрата – фолиевой кислоты. Полиморфизм *MTHFR (Ala222Val)* изменяет биохимические свойства одноименного фермента, в котором происходит замена аминокислоты аланина на валин в сайте связывания фолата. Это сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, нарушением метилирования ДНК и инактивацией многих клеточных генов, числе которых находятся и онкогены [82,211].

Ген *EGFR (A2073T)* – кодирует один из трансмембранных рецепторов, который связывает внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста к подсемейству тирозинкиназных рецепторов и осуществляет пролиферативный сигналинг. Этот рецептор играет ключевую роль в развитии,

пролиферации и дифференцировке не только обычных, но и опухолевых клеток. По данным литературы, полиморфизм (*A2073T*) приводит к развитию ряда заболеваний, в том числе опухолевой природы [82].

*VEGF (C654G)* – один из членов семейства близких между собой по структуре белков. Эти белки являются лигандами для семейства рецепторов *VEGF*, и оказывают влияние на процесс неоангиогенеза и выживание незрелых кровеносных сосудов. Полиморфизм (*C654G*) приводит к патологическому ангиогенезу посредством изменения уровня экспрессии данного фактора роста [82,267].

*TNF (G308A)* – фактор некроза опухоли, синтезирующий цитокин *TNF-α*. Фактор некроза опухоли (*TNF*) - внеклеточный, многофункциональный провоспалительный цитокин. Нарушения регуляции *TNF* у человека ассоциированы с различными заболеваниями. Полиморфизм (*G308A*) влияет на промоторную область гена *TNF-α*, что приводит к увеличению скорости транскрипции по сравнению с диким аллелем [41,46,82].

*P53 (Pro47Ser)* – широко известный ген - супрессор опухолевого роста, который участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза, процессов старения и репарации ДНК. По литературным данным, полиморфный вариант этого гена (*Pro47Ser*) обладает низкой способностью вызывать апоптоз [82,181].

*MMP1 (1607 1G/2G)* – кодирует группу белков – матриксная металлопротеиназа 1 типа (интерстициальная коллагеназа I). Матриксные металлопротеиназы представляют собой группу протеолитических ферментов, которые могут разрушать компоненты внеклеточного матрикса, влияя тем самым на различные физиологические и патологические процессы, такие как эмбриональное развитие, заживление ран, атеросклероз и прогрессирование опухоли. Полиморфизм (*1607 (1G> 2G)*) связан с повышенной транскрипцией *MMP1* из-за вставки гуаниновой основы, что приводит к повышенной восприимчивости к возникновению опухоли и ранней прогрессии [41,46,82].

Генотипирование проводилось в центральной научной исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, с использованием

наборов "SNP-ЭКСПРЕСС" производства НПФ "Литех" (Россия) в соответствии с инструкциями производителей. Не менее 1 мл венозной крови собиралась в одноразовую пластиковую пробирку с раствором антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4% раствор цитрата натрия в соотношении 500 мкл крови на 50 мкл антикоагулянта). Материал доставлялся в лабораторию в течение 2-х часов, для дальнейшей обработки. В пробирку типа «Эппендорф» с замком вносилось 1000 мкл цельной крови. При расслаивании крови в процессе хранения или доставки, перед внесением ее вновь перемешивали до однородности. Закрытую пробирку центрифугировали со скоростью 3000 об/минуту в течение 5 минут при комнатной температуре. После разделения крови на плазму и форменные элементы на поверхности осадка форменных элементов располагался тонкий слой лейкоцитов. Плазма удалялась с помощью пипетки без захвата лейкоцитов. Далее пробирка выдерживалась в течение часа при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до полного замораживания форменных элементов. После содержимое размораживалось при комнатной температуре и переносилось в пробирку с реактивом «ДНК-экспресс-кровь». После 10 секунд тщательного перемешивался на вортексе материал устанавливался в предварительно термостат при  $99^{\circ}\text{C}$ , где выдерживался в течение 25 минут. Затем пробирку устанавливали в высокоскоростную микроцентрифугу, где материал центрифугировался при комнатной температуре в течение 15 секунд со скоростью 8000-14000 об/минуту. Таким образом получался супернатант, который использовался в качестве исследуемого образца ДНК. Его амплификация осуществлялась с помощью ПЦР. Полученный результат фиксировался в агарозном геле с помощью электрофоретической детекцией. В результате получали заключение о наличии у пациента одного из вариантов полиморфизма по каждому из генов. Первый вариант: гомозигота по дикому аллелю (доминантному аллелю - AA). Второй вариант: носительство гетерозиготного сочетания (AB). Третий вариант: гомозигота по мутантному аллелю (рецессивному аллелю - BB) [10,41,82].

Статистический анализ полученных данных включал в себя поиск корреляционной связи между каждым из трёх представленных вариантов, а также

среди общей встречаемости полиморфизма 1-ого (А) и 2-ого (В) аллеля в исследуемых группах. При наличии данных за корреляционную связь вариантов полиморфизма рассчитывалось отношение шансов (ОШ, 95% ДИ).

По каждому из генов было оценено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга.

### **2.2.2. Оценка уровня микросателлитной нестабильности опухоли**

В каждом случае проведено гистологическое исследование биопсийного или операционного материала по стандартной методике. С каждого исследуемого блока было изготовлено по 6 срезов толщиной 4 мкм, которые размещались на стеклах с высоко адгезивным покрытием. После ночной сушки в термостате при температуре 37°C препараты были окрашены в иммуногистохимическом стейнере Ventana Bench Mark Ultra. Первый срез окрашивали реагентом негативного контроля. Для выявления микросателлитной нестабильности выбраны 3 мышинных моноклональных антитела: Ventana anti-MLH1 (клон М1), Ventana anti-MSH2 (клон G219 1129), Ventana anti-PMS2 (клон А16-4), и одно кроличье Ventana anti-MSH6 (клон SP93). В каждом случае применяли систему детекции OptiView DAB IHC DetectionKit с OptiViewAmplificationKit. В качестве контроля использовали аппендикс. Оценивалось наличие или отсутствие ядерной реакции данных маркеров в опухолевых клетках. При отсутствии экспрессии одного маркера из четырех выставлялся статус MSI-L (низкий уровень микросателлитной нестабильности). Если отсутствовала экспрессия двух маркеров — MSI-H (высокий уровень микросателлитной нестабильности). Частичное выпадение экспрессии наблюдалось лишь в некоторых случаях, и согласно методике оценки такие препараты считались позитивными. Если не выпадало окрашивание применяемых маркеров, выставлялся статус MSS (микросателлитная стабильность).

### 2.2.3. Оценка экспрессионного профиля опухоли

Для определения экспрессионного профиля опухоли была использована технология микрочипового анализа.

Забор тканей проводился методом биопсии в количестве до 30 мг, транспортировка и хранение биоматериалов в растворе стабилизирующего реагента RNAlater. Данный раствор блокирует РНКазу, благодаря чему достигается высокая стабильность молекул РНК, предотвращается их деградация. Затем проводилась гомогенизация ткани механическим методом, с помощью гомогенизатора роторного типа в объеме лизирующего раствора 500 мкл с добавлением меркаптоэтанола. Следующим этапом производилось выделение РНК на спин-колонках набора RNeasy Plus Mini Kit, Qiagen, с использованием фильтрующих ДНК и РНК-мембран согласно инструкции производителя [80]. Набор предназначен для выделения общей РНК (total RNA) из клеток/тканей путем центрифугирования (без использования фенола) и удаления примесей геномной ДНК. Качество и количество РНК в элюированном растворе оценивалось с помощью наноспектрофотометра IMPLEN. На рисунке 2 представлены результаты анализа качества выделенной РНК.

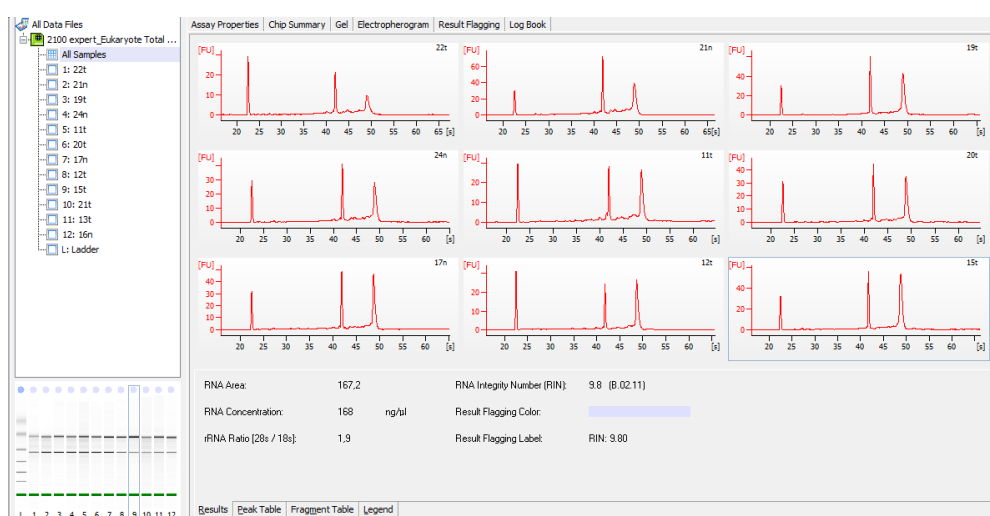


Рисунок 2 – Графики оценки качества выделенной РНК, полученные с использованием наноспектрофотометра IMPLEN. Концентрация РНК (RNA Concentration); соотношение между 28S и 18S рРНК (rRNA ratio); индекс сохранности РНК (RIN)

Оценка чистоты выделенной РНК определялась по соотношению светопреломления на длинах волн 230, 260 и 280 соответственно (данные на рисунке 1). В работу брались образцы строго соответствующие оптимальным параметрам чистоты.

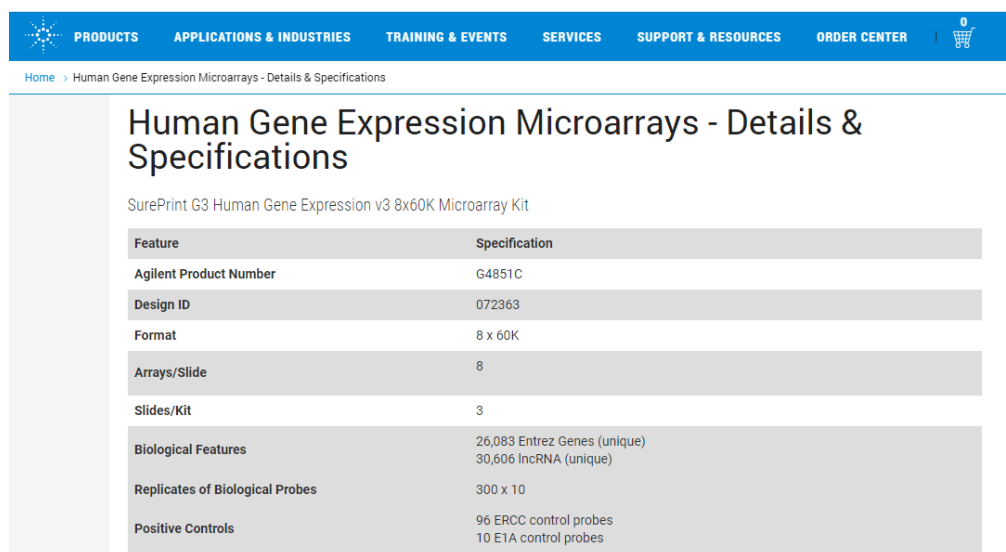
Степень деградации РНК определяли по показателю RIN (интегральный показатель сохранности РНК - RNA Integrity Number).

Анализ полос, соответствующих индивидуальному образцу РНК и маркеру молекулярного размера, проводится автоматически. В результате анализа генерируется профиль, и рассчитываются количественные и качественные характеристики образца РНК.

При анализе образцов РНК получаемые результаты имитируют электрофоретическое разделение.

В работу брались образцы, строго соответствующие оптимальным параметрам чистоты (с RIN не менее 7,5, а большая часть с показателем 8,0 и выше).

Для оценки экспрессии генов использовался набор микрочипов SurePrint G3 HumanGeneExprv3 ArrayKit (Agilent). На микрочипе 26 083 гена. Его основные характеристики представлены на рисунке 3.



Feature	Specification
Agilent Product Number	G4851C
Design ID	072363
Format	8 x 60K
Arrays/Slide	8
Slides/Kit	3
Biological Features	26,083 Entrez Genes (unique) 30,606 lncRNA (unique)
Replicates of Biological Probes	300 x 10
Positive Controls	96 ERCC control probes 10 E1A control probes

Рисунок 3 – Основные характеристики использованных микрочипов

Основными этапами анализа были: приготовление реакционной смеси РНК, обратная транскрипция с синтезом кДНК (комплиментарной ДНК), мечение (краситель Су-3) и амплификация РНК, отмывка меченной РНК от несвязавшегося флуоресцентного красителя, приготовление смеси для гибридизации, 17-часовая гибридизация на чипе, отмывка, сканирование, извлечение данных. После амплификации и мечения РНК проводился контроль количества и качества меченной РНК, с отбором проб, строго соответствующих требуемым параметрам. Стандартизация итогового количества меченной РНК на чипе (600нг) необходима для точного количественного анализа интенсивности экспрессии генов. На рисунке 4 представлено программное обеспечение Marix Software в работе (процесс сканирования).

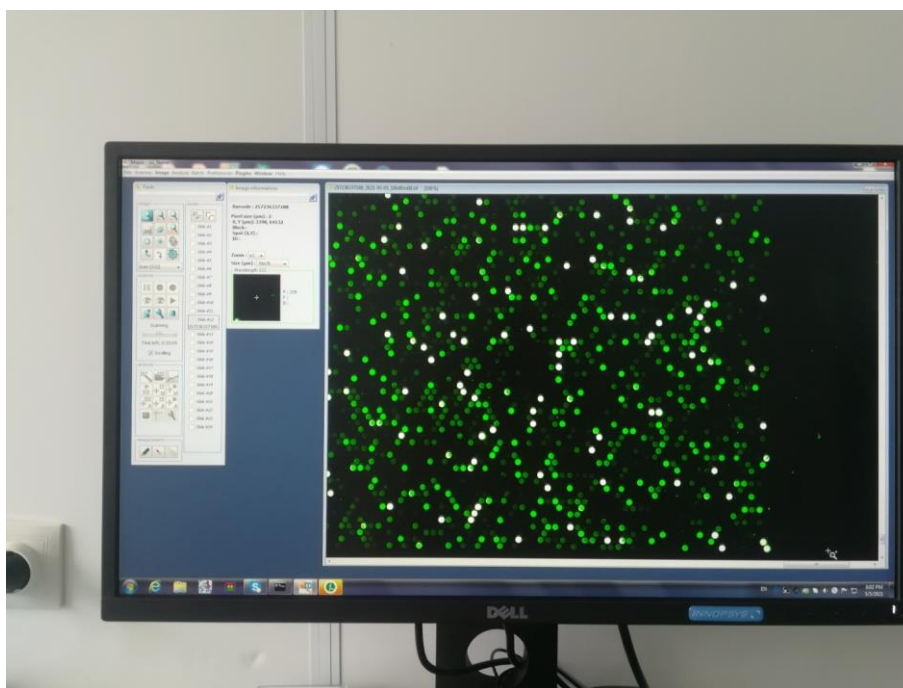


Рисунок 4 – Программное обеспечение Marix Software в работе (процесс сканирования)

Сканирование на InnoScan 1100 AL с последующей обработкой изображения на программном обеспечении Marix Software. Сырые данные получаются в формате «.tif»-файла. На рисунке 5 представлено, как выглядят

полученные данные, извлеченные с применением программного обеспечения FeatureExtraction.

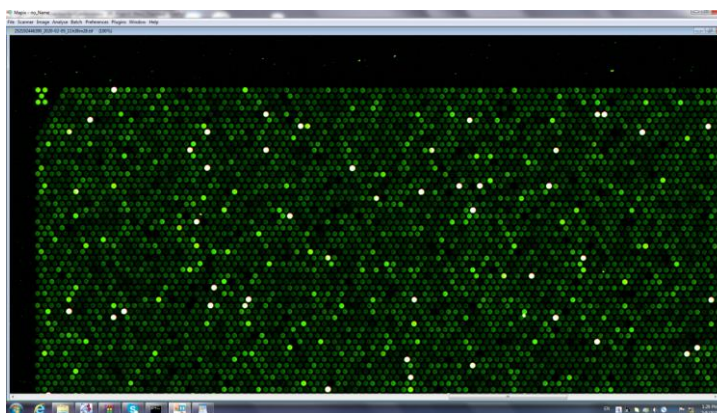


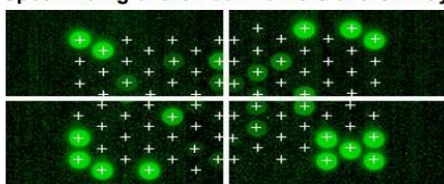
Рисунок 5 – Извлечение данных с помощью программного обеспечения FeatureExtraction

Благодаря строгому соблюдению всех условий технологического регламента проведения реакции, удалось достигнуть получения образцов хорошего качества (рисунок 6 и рисунок 7).

### QC Report - Agilent Technologies : 1 Color Gene Expression

Date	Tuesday, August 09, 2022 - 11:48	Grid	072363_D_F_20200924
Image	257236342130_2022-08-09_09h20m27_converted [1_4]	BG Method	No Background
Protocol	GE1_1200_Jun14 (Read Only)	Background Detrend	On(FeatNCRange, LoPass)
User Name	InnoScan	Multiplicative Detrend	True
FE Version	12.1.1.1	Additive Error	2(Green)
Sample(red/green)		Saturation Value	65502 (g)

#### Spot Finding of the Four Corners of the Array



Grid Normal

#### Net Signal Statistics

Agilent SpikesIns:		Green
# Saturated Features		0
99% of Sig. Distrib.		22274
50% of Sig. Distrib.		90
1% of Sig. Distrib.		3

Рисунок 6 – Оценка качества полученных данных



**Evaluation Metrics for GE1\_QCMT\_Jun14****Good (10)**

Metric Name	Value	Excellent	Good	Evaluate
IsGoodGrid	1.00		>1	<1
AnyColorPrcntFeatNonU...	0.01		<1	>1
gNegCtrlAveNetSig	4.86		<40	>40
gNegCtrlAveBGSubSig	-0.89		-10 to 5	<-10 or >5
gNegCtrlSDevBGSubSig	1.28		<10	>10
gSpatialDetrendRMSFil...	1.55		<15	>15
gNonCntrlMedCVPProcSig...	4.51		0 to 8	<0 or >8
gE1aMedCVPProcSignal	5.02		0 to 8	<0 or >8
absGE1E1aSlope	0.94		0.90 to 1.20	<0.90 or >1.20
DetectionLimit	0.14		0.01 to 2	<0.01 or >2

• Excellent • Good • Evaluate

Рисунок 7 – Оценка качества полученных данных

Для импорта данных, контроля качества полученных данных и поиска дифференциально экспрессируемых генов использовался пакет `limma`. Для построения тепловых диаграмм (`heatmap`) использовался пакет `rheatmap`. Для идентификации сигнальных путей и молекулярных функций путем анализа обогащения сигнальных путей использовался пакет `clusterProfiler`. Для всех вычислений и пакетов использовался язык программирования R версии 3.6.3.

Исследуемый массив экспрессионных данных состоял из 19 опухолевых образцов колоректального рака и 7 образцов нормальной ткани (слизистая толстой кишки).

Перед поиском дифференциально экспрессируемых генов между опухолевыми и нормальными образцами, и идентификации сигнальных путей и молекулярных функции требуется контроль качества входных данных.

После импорта сырых данных, полученных с экспрессионных чипов, проводится проверка на различие между образцами и нормализация входных данных. После нормализации данных следует коррекция шума, после чего следует очистка данных от плохих и технических микрочиповых зондов. Как

можно увидеть на рисунке 8, данным требовалась дополнительная нормализация и последующая фильтрация.

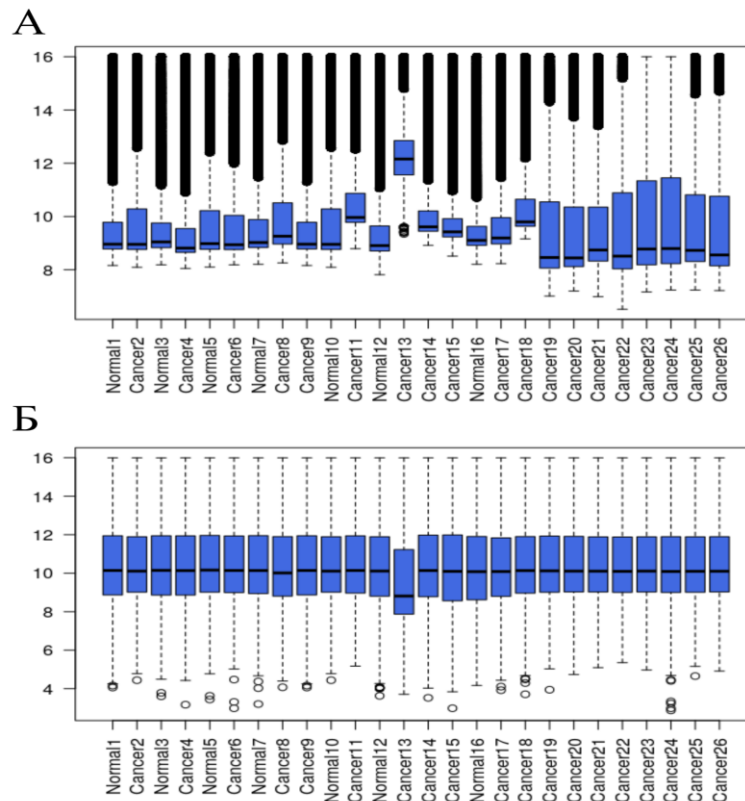


Рисунок 8 – Диаграммы размаха для (А) сырых данных, полученных с экспрессионных чипов и (Б) данных, полученных после фильтрации и проведении нормализации

## 2.3. Характеристика анализируемых групп больных

### 2.3.1. Характеристика пациентов, завершивших неоадьювантный этап лечения

Неоадьювантный этап лечения, включавший в себя химиолучевую терапию, был проведен 120 пациентам. У части больных, лечение которых проводилось до введения в клинические рекомендации понятия «Сэндвич-терапии» и химиотерапии в периоде ожидания реализации эффекта лучевой терапии химиотерапевтический компонент заключался лишь в использовании

капецитабина в качестве радиомодификатора. После того, как появились данные о положительном влиянии нескольких курсов лекарственного лечения после завершения облучения на показатели безрецидивной выживаемости пациентов и достижении полного лечебного патоморфоза, такой подход вошел в рутинную практику.

Первичный анализ с учетом наличия или отсутствия признаков микросателлитной нестабильности был проведен в отношении 73 больных раком прямой кишки, которым проводилось лечение в ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер» в период с 2008 по 2022 год. Всем пациентам определялся уровень микросателлитной нестабильности опухоли. Гендерный состав был представлен 44 мужчинами (60,3%) и 29 женщинами (39,7%). Средний возраст составил 64 года. На рисунке 9 отображены данные распределения пациентов по стадиям опухолевого процесса.

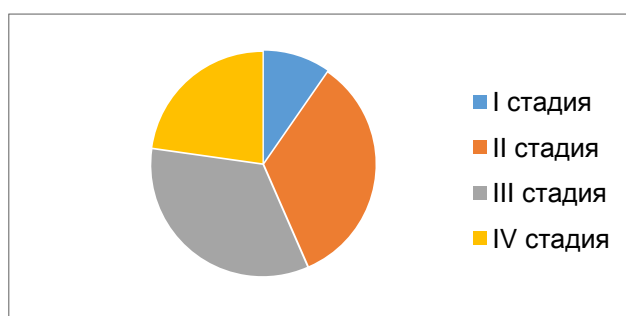


Рисунок 9 – Распределение пациентов с определенным статусом MSI по стадиям опухолевого процесса

В результате у 79,5% пациентов был отмечен низкий уровень микросателлитной нестабильности опухоли (MSI-L), а у 20,5% - высокий (MSI-H). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по уровню MSI

Уровень MSI	Количество пациентов
MSI-L (низкий)	58 (79,5%)
MSI-H (высокий)	15 (20,5%)

В группах сравнения достоверных различий по полу и возрасту пациентов, а также стадии опухолевого процесса, на момент первичной диагностики не выявлено ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Распределение пациентов в группах с различным уровнем MSI по полу

Пол	Уровень MSI		Всего	P
	MSI-H	MSI-L		
Мужской пол	9 (12,3%)	35 (47,9%)	44	0.672
Женский пол	6 (8,2%)	23 (31,6%)	29	
Всего	15	58	73	

Таблица 3 – Распределение пациентов в группах с различным уровнем MSI по стадии опухолевого процесса

Стадия	Уровень MSI		Всего	P
	MSI-H	MSI-L		
I	1 (1,4%)	6 (8,3%)	7	0.178
II	7 (9,6%)	18 (24,6%)	25	
III	5 (6,8%)	20 (27,4%)	25	
IV	2 (2,8%)	14 (19,1%)	16	
Всего	15	58	73	-

Первый этап лечения, включавший в себя только химиолучевую терапию, был оценен у 47 больных раком прямой кишки. Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от благоприятного или неблагоприятного результата завершения первого этапа лечения, который определялся по степени лечебного патоморфоза. В первую группу включено 25 пациентов с неблагоприятным результатом химиолучевой терапии (лечебный патоморфоз 4-5 степень по TRG). Во вторую группу вошли 22 пациента с выраженным лечебным эффектом (лечебный патоморфоз 1-3 степень по TRG), расцененным как благоприятный результат. Распределение больных представлено на рисунке 10.

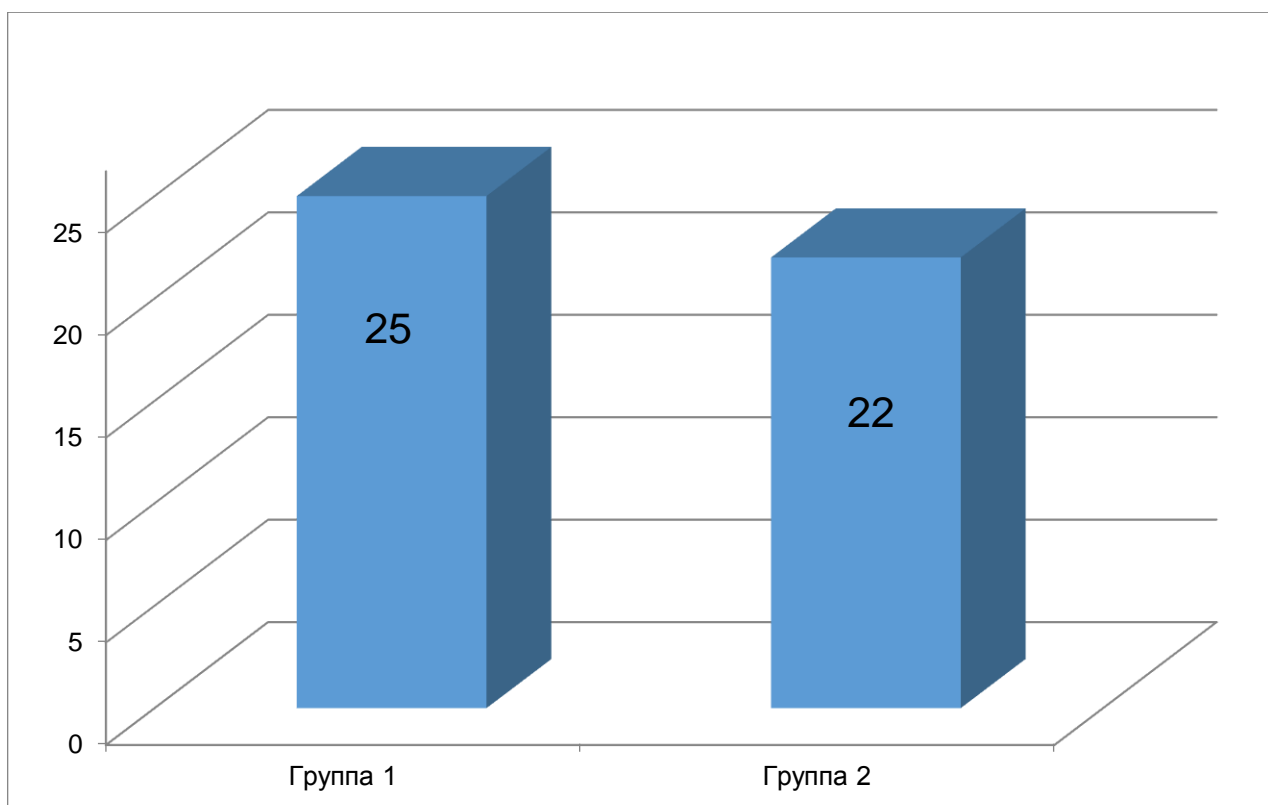


Рисунок 10 – Распределение больных в соответствии с результатом неоадьювантного этапа

В первой группе было 8 женщин (32%) и 17 мужчин (68%); во второй группе – 12 женщин (54,5%), 10 мужчин (45,5%). При статистической обработке этих данных достоверных различий между группами по гендерному признаку не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст пациентов в первой группе составил – 59 лет, во второй – 54 года. Возрастные различия в обеих группах представлены в таблице 4. При статистическом анализе по возрасту группы также не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Стадии опухолевого процесса определялись согласно Международной классификации TNM 8-й редакции (2017 г.). Так как пациентам проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия стадия заболевания устанавливалась на основании данных дополнительных методов обследования до проведения оперативного вмешательства (сTNM).

Таблица 4 – Возрастной состав исследуемых групп

Возрастные группы	Первая группа		Вторая группа		Достоверность различия*
	Абс.	%	Абс.	%	
Менее 60	9	36	12	54,6	$p > 0,05$
Более 60 лет	16	64	10	45,4	$p > 0,05$
Всего больных	25	100	22	100	$p > 0,05$

Примечание: \*разница достоверна при  $p < 0,05$

Если происходило перестадирование (pTNM) в связи с развитием выраженного лечебного патоморфоза опухоли и стадия процесса изменялась в меньшую сторону, пациент всё равно классифицировался согласно первоначальным данным.

Таблица 5 – Оценка сопоставимости исследуемых групп больных раком прямой кишки по стадии процесса (Классификация TNM 8-е издание, 2017 г.)

Стадия опухолевого процесса	Первая группа (N=25)		Вторая группа (N=22)		Достоверность различий*
	Абс.	%	Абс.	%	
I стадия	5	20	3	13,6	$p > 0,05$
II стадия	7	28	11	50	$p > 0,05$
III стадия	13	52	8	36,4	$p > 0,05$

Примечание: \*разница достоверна при  $p < 0,05$

При появлении ранее не описанных метастатических изменений – стадирование проводилось в большую сторону.

Распределение пациентов в исследуемых группах по стадии опухолевого процесса представлено в таблице 5.

Гистологический тип опухоли у всех пациентов был представлен аденогенной различной степени дифференцировки.

Таблица 6 – Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки аденокарциномы	Первая группа (N=25)		Вторая группа (N=22)		Достоверность различия*
	абс	%	абс	%	
G1	1	4	3	13,6	p > 0,05
G2	21	84	15	68,2	p > 0,05
G3	3	12	4	18,2	p > 0,05

Примечание: \*разница достоверна при p < 0,05

Высокодифференцированная аденокарцинома (G-1) была зарегистрирована только у одного (2,1%) пациента из первой группы и у трех (6,4%) из второй.

Умереннодифференцированная аденокарцинома (G-2) отмечена у 21 (44,7%) больного в первой группе и у 15 (31,9%) больных второй группы. Низкодифференцированная аденокарцинома (G-3) – у 3 пациентов (6,4%) из первой группы и у 4 (8,5%) из второй. Достоверных различий между исследуемыми группами в зависимости от степени дифференцировки опухоли не выявлено (p>0,05). Данные распределения больных представлены в таблице 6.

Таким образом, обе группы были сопоставимы по гендерному признаку, возрастному составу, стадии опухолевого процесса и степени дифференцировки опухоли ( $p>0,05$ ).

### 2.3.2. Характеристика пациентов, завершивших хирургический этап лечения

Для оценки клинических факторов неблагоприятного и благоприятного результатов хирургического этапа лечения больных раком прямой кишки были проанализированы данные 170 больных.

В исследование включались пациенты с верифицированной аденокарциномой прямой кишки или ректосигмоидного перехода, которым выполнялось хирургическое вмешательство в объеме передней/низкой передней резекции прямой кишки, интерсфинктерной резекции прямой кишки или брюшно-анальной резекции прямой кишки. Во всех случаях осуществлялась частичная или тотальная мезоректумэктомия. Критериями исключения были: обструктивный характер операции и вмешательства, выполненные по поводу местного рецидива опухолевого процесса.

Мужчин оказалось несколько больше, чем женщин: 93 (54,7%) и 77 (45,3%) соответственно. Средний возраст пациентов составил 63 года. Возрастной состав представлен на рисунке 11.

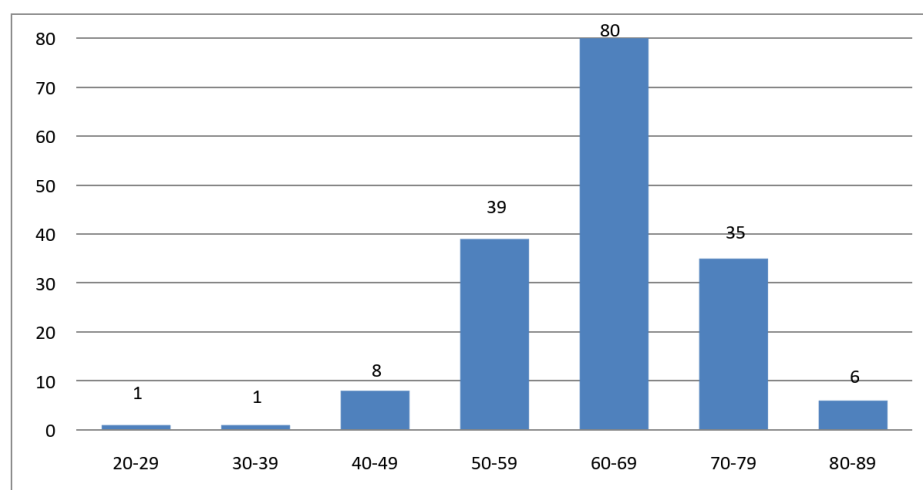


Рисунок 11 – Распределение больных по возрастным группам



В изученной когорте у подавляющего большинства больных (92%) не было выявлено отдаленных метастазов (что объясняется дизайном исследования). Распределение по стадиям процесса в соответствии с TNM классификацией злокачественных опухолей 2017 г. (8 пересмотр) представлено на рисунке 12.

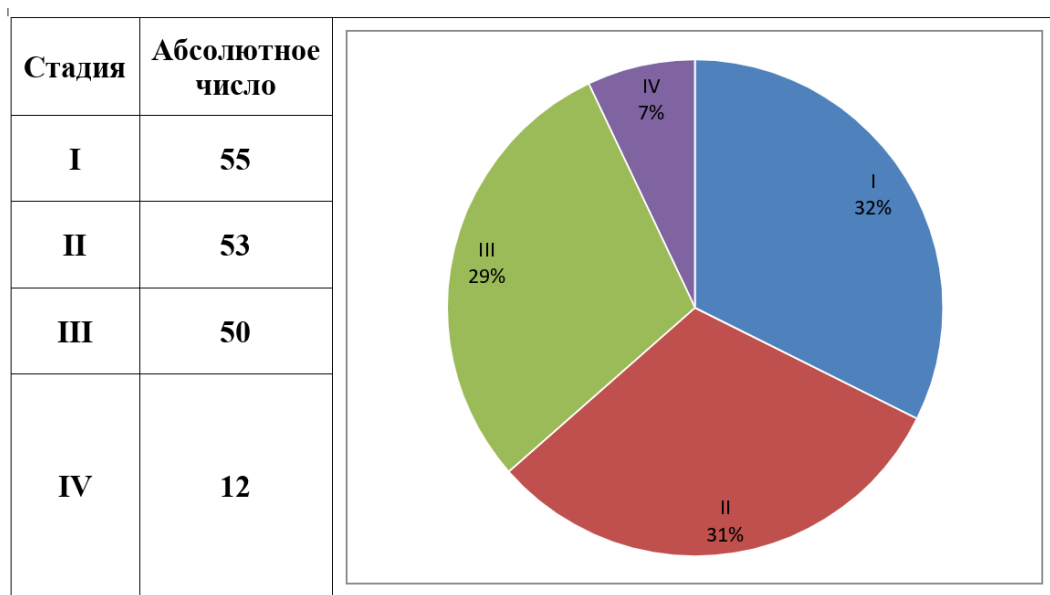


Рисунок 12 – Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Большинство пациентов (67,6%) имели повышенную массу тела или ожирение. Их индекс массы тела (ИМТ) оказался больше 25.

Предоперационное лечение было проведено 54 пациентам. Во всех случаях применялся продленный курс лучевой терапии РОД 1,8-2 Гр в сутки 5 дней в неделю до СОД 50-52 Гр на первичный очаг и пути лимфооттока на фоне радиомодификации капецитабином в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки весь срок облучения. В ряде случаев неoadъювантная химиолучевая терапия дополнялась 2 - 3 курсами ПХТ по схеме FOLFOX илиXELOX.

Предварительная разгрузочная стома была сформирована у 9 пациентов (6%) в связи с явлениями кишечной непроходимости до этапа неoadъювантной терапии.

Чаще всего выполнялась передняя/низкая передняя резекция прямой кишки. Уровень расположения дистального края опухоли представлен на рисунке 13.

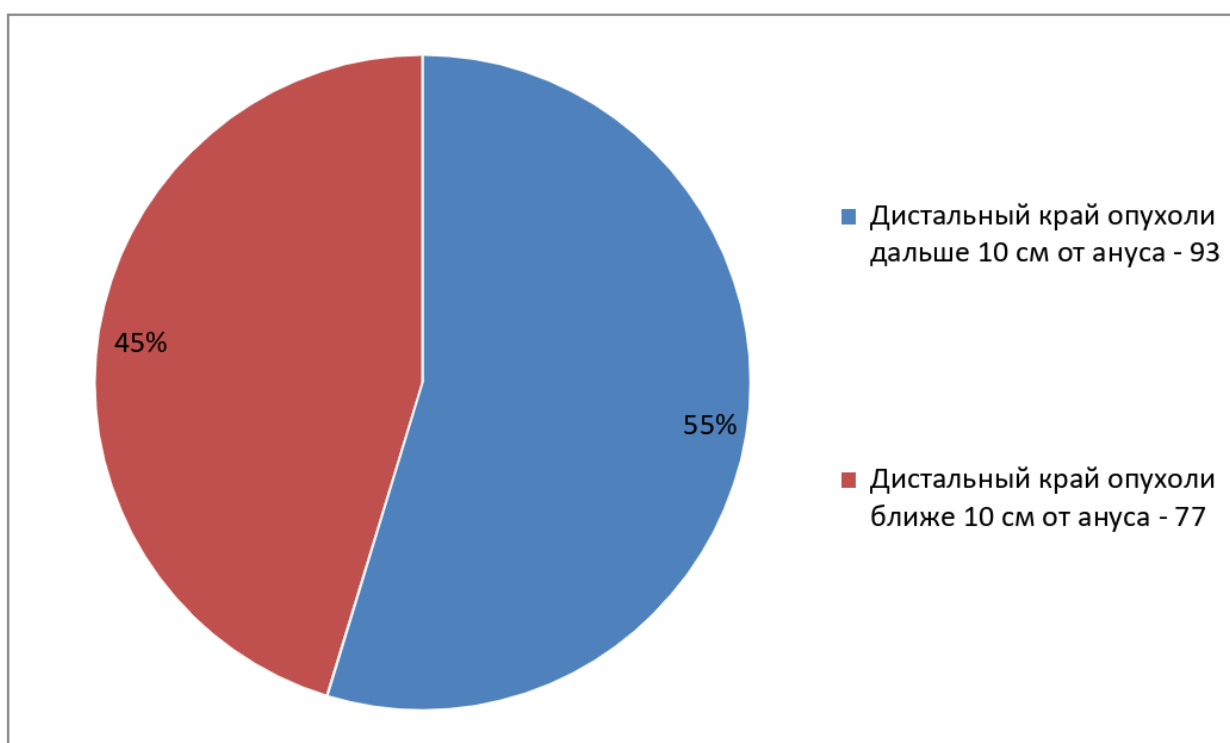


Рисунок 13 – Распределение больных в зависимости от уровня расположения дистального края опухоли

Средняя продолжительность операции составила 195 минут. Лапароскопический доступ использовался у 29,4% пациентов, а у 70,6% операция была выполнена в открытом варианте. Количество конверсий - 8.

Уровень перевязки НБА был четко зафиксирован в протоколе операции у 161 пациента. В 67,1% случаях - сразу после отхождения левой ободочной артерии, у места отхождения от аорты – в 27,6% случаев.

Вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки для наложения анастомоза без натяжения производилась в 49 случаях (28,8%). Рутинно данную процедуру не выполняли.

Во всех случаях формировался первичный анастомоз. У 28,8% больных использован аппаратный анастомоз «бок в конец», у 71,2% – «конец в конец», так же, с применением циркулярного сшивающего аппарата. В 4 случаях анастомоз был сформирован вручную.

С целью профилактики развития несостоятельности швов анастомоза (НША) при низких передних резекциях применялись две методики декомпрессии и защиты зоны анастомоза.

Таблица 7 – Анатомические факторы риска

№	Название фактора риска	Количество наблюдений
1	Выраженный спаечный процесс	9
2	Короткая брыжейка сигмовидной кишки	1
3	Долихосигма	2
4	Внутреннее ожирение	2
5	Узкий таз	9
	Всего	23

В 11 случаях проводилась интубация кишки ПВХ трубкой (6,5%). У 31 пациента осуществлялась защита катетером Фолея 30 Fr по оригинальной методике (патент RU 2668197 C1 от 26.09.2018). Формирование превентивной стомы производилось в 87 случаях (51,2%)

При анализе протоколов операций у 23 пациентов отмечались некоторые анатомические факторы риска развития осложнений, зафиксированные хирургами. К ним относятся выраженный спаечный процесс в брюшной полости и малом тазу, короткая брыжейка сигмовидной кишки, долихосигма, наличие выраженного внутреннего ожирения и узкого таза. Данные представлены в таблице 7.

### **2.3.3. Характеристика пациентов, завершивших все этапы лечения**

Отдаленные результаты лечения были отслежены у 145 пациентов. Среди них женщин – 51,7%, мужчин – 48,3%. Средний возраст составил 63,5 года. На рисунке 14 отображено распределение пациентов по возрастным группам. Большинство больных на момент лечения имели возраст от 60 до 69 лет.

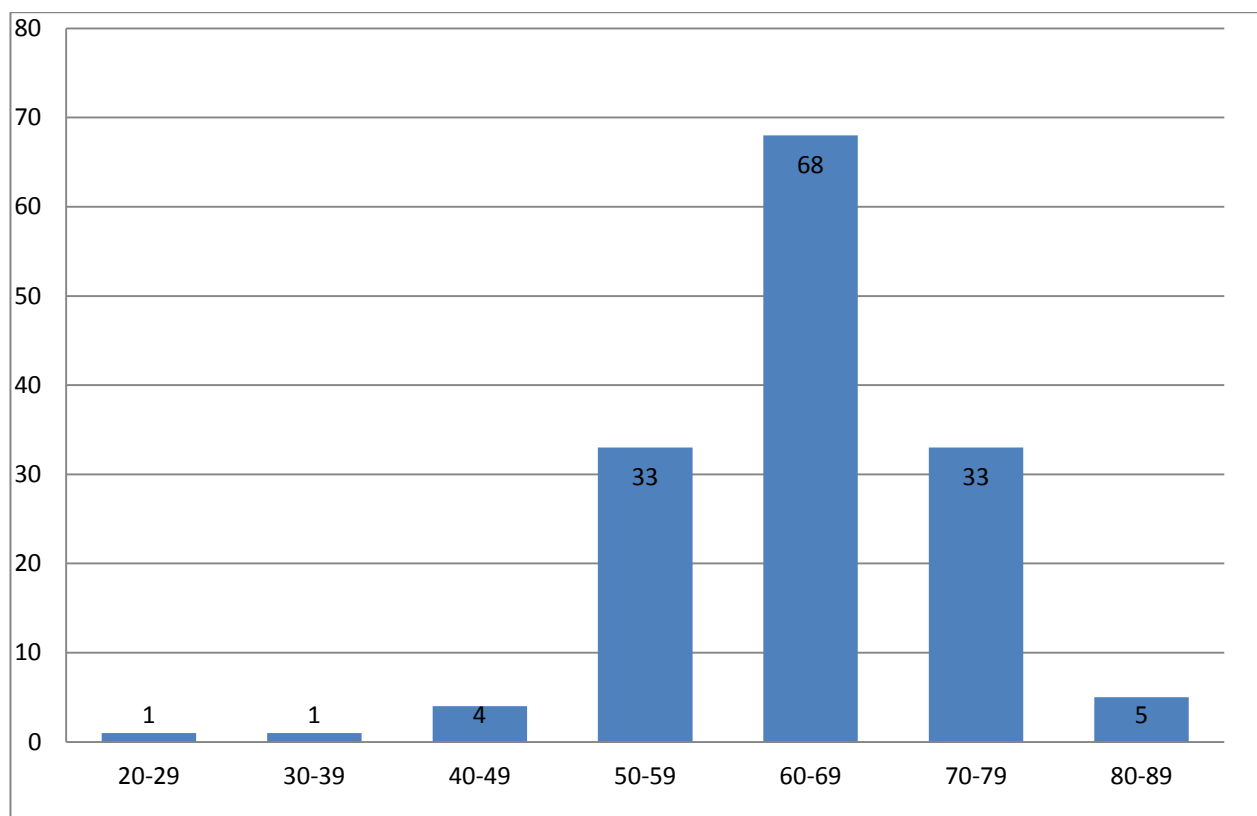


Рисунок 14 – Распределение пациентов по возрастным группам.

Адьювантная ПХТ проводилась у 36,6%, только хирургическое лечение в сочетании с НАХЛТ или без неё у 63,4%. При этом НАХЛТ выполнялась у 32,4% пациентов. В 42,2% оперативное вмешательство проводилось в объеме передней резекции прямой кишки, а у остальных пациентов выполнялись низкие передние резекции. Всем выполнялась оценка уровня микросателлитной нестабильности.

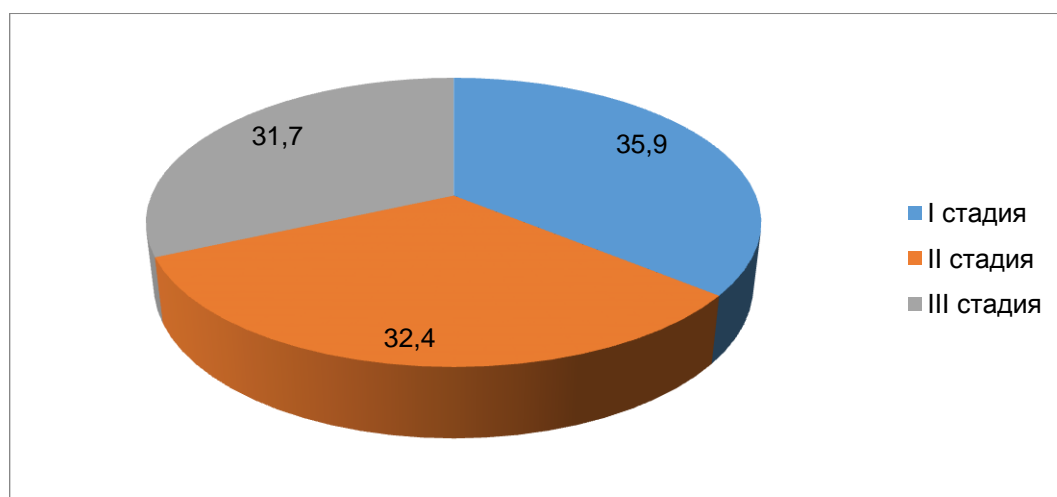


Рисунок 15 – Распределение пациентов по стадии опухолевого процесса

Лапароскопический доступ использовался у 36,6% больных. У 17,9% пациентов были зарегистрированы анатомические факторы риска развития несостоятельности швов анастомоза. Высокая перевязка нижней брыжеечной артерии выполнена у 28,9% больных. Распределение пациентов по стадиям представлено на рисунке 15.

Производилась оценка общей и безрецидивной выживаемости, в том числе, с учетом изучаемых факторов: пола, анатомические особенности, наличие осложненного течения интра и послеоперационного периода, проведение НАХЛТ, тип операции и уровень расположения дистальной границы опухоли, тип анастомоза и вид хирургического доступа.

Таблица 8 – Возрастной и гендерный состав групп

Возрастные / гендерные группы	Группа благоприятного прогноза		Группа неблагоприятного прогноза		Достоверность различия*
	абс	%	абс	%	
50 – 65 лет	10	41,67	4	28,57	$p > 0,05$
66 – 75 лет	10	41,67	6	42,86	$p > 0,05$
Старше 75 лет	4	16,66	4	28,57	$p > 0,05$
Мужской пол	17	70,83	8	57,14	$p > 0,05$
Женский пол	7	29,17	6	42,86	$p > 0,05$
Всего больных	24	100	14	100	$p > 0,05$

Примечание: \*разница достоверна при  $p < 0,05$

Оценка отдаленных результатов на основании деления на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза была выполнена у 38 пациентов. У 14 из них были отмечены признаки прогрессирования заболевания, у 24 данных за прогрессирование или рецидив не было. У всех пациентов опухолевые образцы были подвергнуты микрочиповому экспрессионному анализу по описанной выше методике. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (данные представлены в таблице 8).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика наблюдавшихся групп больных, у которых проводилась оценка функциональных результатов и качества жизни

Характеристика Группа больных	Пол, %		Средний возраст, лет	Стадия опухолевого процесса, %	
	Мужчины	Женщины		Ib-II	III
Первая группа N=39	56,4%	43,6%	61,4	61,5%	38,5%
Вторая группа N=41	58,5%	41,5%	64	58,5%	41,5%

У 80 пациентов прослежены функциональные результаты и качество жизни в послеоперационном периоде. На основании данных ЭМГ и УЗИ промежуности, пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от степени выявленных изменений. Первую группу составили 39 пациентов, у которых изменения по данным УЗИ и ЭМГ не превышали 20% от изначальных значений, что было отнесено к благоприятному результату с позиций сохранения функционального

потенциала. Во вторую группу были отнесены пациенты (41 человек), у которых изменения одного или более показателей превышали 20% от первоначальных значений, что трактовалось, как предиктор неблагоприятного функционального результата. Сравнительная характеристика групп больных представлена в таблице 9.

Как видно из таблицы 9, пациенты выделенных групп были сопоставимы по полу, возрасту и стадии опухолевого процесса ( $p > 0,05$ ).

## **2.4. Общая характеристика использованных методов лечения**

### **2.4.1. Характеристика неoadьювантного этапа лечения**

Пациенты с раком прямой кишки проходили курс конформной дистанционной лучевой терапии на аппарате ELECTA SUNERGY. Показаниями к проведению неoadьювантной ХЛТ служили: сТлюбоеN1-2M0 рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сT2-4N0M0 рак нижеампулярного отдела прямой кишки, сT3с-4N0M0 рак среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M0, сT4bN0-2M0 рак верхнеампулярного отдела прямой кишки [58].

Лучевая терапия планировалась и проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациям с учетом локализации опухоли в прямой кишке, глубины инвазии стенки, наличием или отсутствием метастатического поражения лимфоузлов. Границы полей облучения определялись в зависимости от уровня проксимального и дистального полюсов опухоли, наличия инвазии мезоректума: верхняя на границе L5-S1, нижняя на 3 см ниже дистального края опухоли, задняя - по крестцу, передняя по границе фасции (апоневроза) Денонвиллье, боковая - на 1,5 см кнаружи от верхней апертуры таза в пределах собственной фасции прямой кишки. При локализации опухоли в ампуле прямой кишки по границе зубчатой линии в объём облучения кроме первичной опухоли в обязательном порядке включались мезоректум, крестцовые и внутренние подвздошные лимфоузлы, паховый канал и паховые

лимфоузлы. Расчёт конформной лучевой терапии производился с использованием 3D-планирования. Во всех случаях осуществлялась предварительная КТ-разметка.

Лучевая терапия всем пациентам, включенным в исследование, проводилась в режиме классического фракционирования с РОД 1,8-2 Гр до СОД  $50,2 \pm 0,6$  Гр на зону первичной опухоли и СОД  $44 \pm 0,8$  Гр на регионарные л/у.

Пациентам в качестве радиомодификатора использовался капецитабин в дозе 1650 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь с разделением дозы на 2 приема (утром и вечером).

В ряде случаев, у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза предоперационное лучевое лечение было дополнено проведением лекарственного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями. Больные получали 2 курса ПХТ по схемам XELOX или FOLFOX6 перед началом лучевой терапии и 2 курса в перерыве между завершением лучевой терапии и хирургическим вмешательством. Продленная инфузия 5-фторурацила осуществлялась через имплантируемый подкожный венозный порт.

#### **2.4.2. Характеристика хирургического этапа лечения**

Операции выполнялись из открытого, либо лапароскопического доступа. После ревизии органов брюшной полости и малого таза оценивали резектабельность первичной опухоли и наличие/отсутствие отдаленных метастазов. В зависимости от локализации опухоли, выполняли следующие виды операций: передняя резекция прямой кишки или низкая передняя резекция прямой кишки. Ряду пациентов производилась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, но в таком случае оценка функциональных результатов и качества жизни в отношении этой группы больных не осуществлялась. После медиолатеральной мобилизации нисходящей, сигмовидной кишки выполнялась перевязка нижней брыжеечной артерии непосредственно у места отхождения от аорты, либо сразу после отхождения левой ободочной артерии. Нижнюю брыжеечную вену пересекали и лигировали в



мобилизованной брыжейке сигмовидной кишки и на уровне нижнего края поджелудочной железы. Сигмовидную кишку проксимально пересекали с помощью линейного сшивающего аппарата либо на прямом зажиме. Далее выполнялась мобилизация прямой кишки с тотальной или частичной мезоректумэктомией в зависимости от локализации нижнего полюса опухоли.



Рисунок 16 – Хирургическое зеркало для оперативного вмешательства на нижней трети прямой кишки

В ходе оперативных вмешательств на нижней трети прямой кишки из лапаротомного доступа, использовалось оригинальное хирургическое зеркало (патент на полезную модель RU175659U1 «Хирургическое зеркало для оперативного вмешательства на нижней трети прямой кишки»). Внешний вид зеркала представлен на рисунке 16.

Хирургическое зеркало имеет угол между рабочей частью зеркала и ручкой в  $70^{\circ}$ . Рабочий конец зеркала дополнительно изогнут на  $30^{\circ}$  для удобства отведения глубоко расположенных тканей в полости малого таза и имеет характерный полуовальный вырез глубиной 5 мм для обеспечения оптимального обзора при рассечении тканей непосредственно у края зеркала. Кроме того, зеркало имеет съемную функциональную рукоятку, которая обеспечивает удобство удержания зеркала в течение длительного периода мобилизации нижней трети прямой кишки. Использование данного инструмента позволяет обеспечить

визуальный контроль при мобилизации нижней трети прямой кишки и отведение окружающих тканей с созданием оптимальной тракции и контртракции в ходе рассечения тканей [24,38]. Далее прямая кишка пересекалась дистальнее опухоли на 2-3 см с помощью сшивающе-режущего аппарата типа CONTOUR или Эшелон. Препарат вместе с опухолью удаляли и приступали к реконструктивному этапу операции. Мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки выполнялась опционально – в случаях сомнения в отсутствии натяжения перед формированием анастомоза. Такая ситуация протоколировалась и изучалась как самостоятельный фактор риска развития послеоперационных осложнений.

Для формирования анастомоза по типу «конец в конец», головку циркулярного сшивающего аппарата проводили в просвет низводимой кишки и затягивали кисетным швом на стержне головки. При формировании анастомоза «бок в конец», головку циркулярного сшивающего аппарата вводили в просвет низводимой кишки и через прокол в стенке кишки выводили на 7-8 см проксимальнее края культи. Отводящее колено ушивали наглухо.

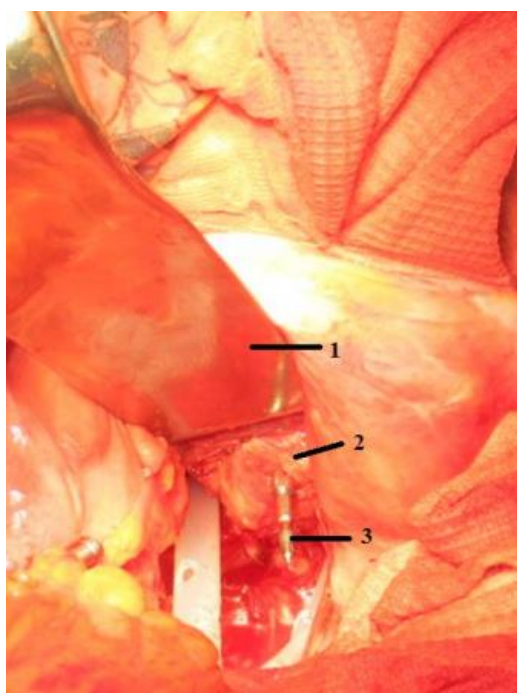


Рисунок 17 – Этап формирования анастомоза с применением оригинального хирургического зеркала. На рисунке: 1 – Хирургическое зеркало; 2 – Культия прямой кишки; 3 – Шток сшивающего аппарата

Ассистент проводил циркулярный сшивающий аппарат в культю прямой кишки и прокалывал ее штоком в зоне скрепочного шва, как показано на рисунке 17. На шток надевали головку аппарата, вшитую в низводимую кишку, и формировали колоректальный анастомоз по типу «конец в конец» или «бок в конец». Сшивающий аппарат извлекался через задний проход. Во всех случаях проводилась оценка целостности колец проксимального и дистального срезов анастомозируемых участков кишки. В ряде случаев с целью оценки герметичности анастомоза выполнялась «воздушная» проба. При положительном bubble-тесте дополнительно накладывались серозномышечные швы [24].

Оригинальное устройство, разработанное нами, применялось для смещения тканей промежности в проксимальном направлении при хирургических вмешательствах на нижней трети прямой кишки [39].

Известна методика смещения тканей промежности в проксимальном направлении при хирургических вмешательствах на нижней трети прямой кишки с помощью ассистента, который осуществляет давление на промежность кулаком или с помощью усеченного конуса [11]. Эти методики требуют постоянного участия ассистента в течение всего времени мобилизации нижней трети прямой кишки, осуществляемое ассистентом давление не является постоянным, что приводит к непредвиденному смещению тканей. Кроме того, эти методики не позволяют одновременно вводить в прямую кишку манипулятор или сшивающий аппарат.

Предложенное нами устройство для давления на промежность при оперативных вмешательствах на нижней трети прямой кишки, представляет собой усеченный конус с диаметром широкого основания 70 мм и узкого основания 55 мм длиной 8 см с технологическим отверстием в центре диаметром 35 мм, позволяющим вводить в прямую кишку манипулятор или сшивающий аппарат. Усеченный конус прикреплен к шпильке длиной 12 см с резьбой, на которой находится регулировочная гайка, обеспечивающая необходимый уровень давления на ткани промежности. Шпилька вставляется в технологическое отверстие фиксирующей части, прикрепляющуюся к операционному столу, что

обеспечивает удобство удержания устройства в течение длительного периода мобилизации нижней трети прямой кишки. Внешний вид устройства представлен на рисунке 18.



Рисунок 18 – Внешний вид оригинального устройства для давления на промежность

Устройство позволяет сместить ткани промежности в проксимальном направлении, что улучшает визуализацию тканей и структур окружающих нижнюю треть прямой кишки, приближает их к оператору и его инструментам, тем самым облегчая манипуляции в данном операционном поле.

Устройство позволяет провести тотальную мезоректумэктомию в ходе мобилизации прямой кишки под визуальным контролем, обеспечивающими прецизионность выделения мезоректальной фасции, сокращение времени операции и предупреждение возникновения осложнений в виде кровотечения, повреждения окружающих органов и структур, нарушения целостности мезоректальной фасции. У всех больных удалось выполнить мезоректумэктомию без повреждения мезоректальной фасции, время операции было уменьшено на 20

– 30 минут, таких осложнений, как кровотечение, травма мочевого пузыря, повреждение стенки влагалища не наблюдалось. Послеоперационный период у пациентов протекал без осложнений. По данным патогистологического исследования края резекции кишки без признаков опухолевого роста, хирургический клиренс достаточный. Вопрос о выведении превентивной стомы решался индивидуально оперирующим хирургом. Дренирование брюшной полости и малого таза осуществлялось лапаротомным, промежностным, либо комбинированным способом.

У части пациентов применялась оригинальная методика защиты анастомоза с помощью катетера Фолея 30Fr (патент на изобретение №2668197 «Способ профилактики несостоятельности швов колоректального анастомоза»): после формирования колоректального анастомоза в прямую кишку трансанально под мануально-визуальным контролем вводят катетер Фолея 30Fr и проводят выше анастомоза на 10—12 см. Затем баллон раздувают путем введения 20—30 мл фурацилина (в зависимости от диаметра и эластичности стенки кишки) до создания полной obturации просвета кишки выше анастомоза, обеспечивая отхождение кала и газов через просвет катетера, как показано на рисунке 19.

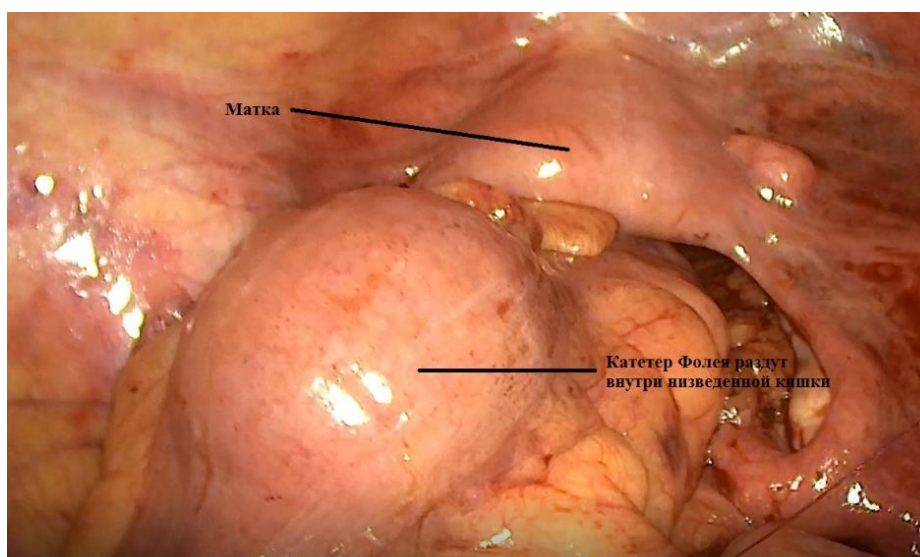


Рисунок 19 – Катетер Фолея 30 Fr раздут внутри низводимой кишки проксимальнее линии анастомоза

Все предпринимаемые меры направлены на предотвращение перерастяжения зоны анастомоза газами и попадания к анастомозу кишечного содержимого, что обеспечивает лучшие условия для заживления швов. Катетер фиксировали путем подшивания к перианальной коже и удаляли через 7—9 дней. В послеоперационном периоде проводился контроль лабораторные показатели, характер отделяемого по промежностному дренажу или дренажу из брюшной полости, состояния пациента. В случае подозрения на несостоятельность швов анастомоза проводили пальцевое исследование прямой кишки и выполняли методы рентгенологической диагностики (проктография, КТ с введением водорастворимого контраста в прямую кишку).

### **2.4.3. Характеристика адьювантного этапа лечения**

Адьювантная химиотерапия проводилась пациентам в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и, в первую очередь, определялась стадией опухолевого процесса, уточненной по результатам гистологического исследования послеоперационного материала. При урТ1N0M0 и урТ2N0M0 лечение завершалось. При урТ3N0M0 в зависимости наличия факторов неблагоприятного прогноза выполнялось определение MSI опухоли для решения вопроса о целесообразности адьювантной ПХТ. Последняя проводилась в режиме XELOX в течение 6 месяцев. При возникновении осложнений химиотерапии выполнялась редукция доз препаратов на 25%. В случае развития непереносимой токсичности адьювантная ПХТ прекращалась досрочно.

## **2.5. Характеристика показателей, использованных в качестве индикатора благоприятного и неблагоприятного результатов на различных этапах лечения больных**

В качестве индикаторного показателя, определяющего благоприятный или неблагоприятный результат неoadьювантного этапа лечения, использовался

уровень лечебного патоморфоза в опухоли, определенный в операционном материале. К неблагоприятному результату, также были отнесены случаи, определенные по совокупности клинических данных, как прогрессирование опухоли на фоне предоперационного лечения.

Таблица 10 – Классификация тяжести послеоперационных осложнений Clavien — Dindo—Strasberg (система Accordion сокращенная)

Степень тяжести осложнения	Характеристика осложнений
1 (легкое)	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода не требующее медикаментозного лечения или повторных вмешательств (кроме анальгетиков, антиэметиков, диуретиков, электролитов, физиотерапии)
2 (средней тяжести)	Осложнения, требующие лечения препаратами иными, чем при осложнениях 1 степени или необходимость переливания препаратов крови и полное парентеральное питание
3 (тяжелое)	Осложнения, требующие хирургических, эндоскопических вмешательств или манипуляций под радиологическим контролем, а также жизнеугрожающие осложнения, требующие интенсивной терапии
4 (смерть)	-

Оценка лечебного патоморфоза проводилась в соответствии с классификацией TRG (Tumor regression grade), которая основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение стромы и паренхимы, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность).

В качестве индикаторного показателя, определяющего благоприятный или неблагоприятный результат хирургического этапа лечения, использовался факт наличия и характеристика периоперационных осложнений.

Оценка степени тяжести осложнений проводилась в соответствие с классификацией Clavien—Dindo—Strasberg (Таблица 10). Клинические случаи, при которых регистрировались осложнения только 1 – 2 степени тяжести, относились к благоприятному результату лечения, 3 – 4 – неблагоприятному.

В качестве индикаторного показателя, определяющего благоприятный или неблагоприятный общий (итоговый) результат лечения принимали наличие или отсутствие местного рецидива и/или прогрессирования опухолевого процесса, зарегистрированного в течение 3-х лет после завершения лечебных мероприятий.

## **2.6. Оценка функциональных нарушений в послеоперационном периоде**

### **2.6.1. Методика проведения ЭМГ и УЗИ мышц тазового дна**

Для изучения функциональных изменений мышц запирающего аппарата прямой кишки при проведении неoadьювантного лечения и операции использовались методы ультразвуковой визуализации мышц, а также электромиографии этой зоны, в соответствии с разработанной методикой [40].

УЗИ осуществлялось в зависимости от пола обследуемого: транспромежностно у мужчин и трансвагинально у женщин. Все исследования проводились в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУ РО ОКОД на аппарате Esaote MyLab Twice. Для обследования лиц мужского пола использовался конвексный датчик с улучшенным дизайном частотой 1 – 8 МГц и радиусом кривизны 50 мм (CA541), у женщин - микроконвексный внутривлагалищный датчик частотой 3 – 9 МГц, глубиной сканирования 24 – 156 мм (EC123).

Положение обследуемого в обоих вариантах - на спине с оголенной областью малого таза, с согнутыми и разведенными в сторону ногами. Пациент



находится в состоянии покоя без волевого напряжения сфинктера ануса.

Датчик, в одноразовом презервативе для УЗИ, смазанный специальным гелем, прикладывается в проекцию центра промежности исследуемого, при этом мошонка и половой член отводятся кверху. Обследование осуществляется в горизонтальной плоскости относительно основной оси тела исследуемого под углом порядка 75-90 градусов. При этом визуализируют мышцы: наружный и внутренний сфинктеры ануса и сухожильный центр промежности (центр схождения сухожилий группы мышц тазового дна). Измеряют их толщину в миллиметрах (мм). Нами отмечено, что подобная методика не вызывает физиологического анального рефлекса (*reflexus analis*) и является абсолютно не инвазивной для пациента [35,40,82].

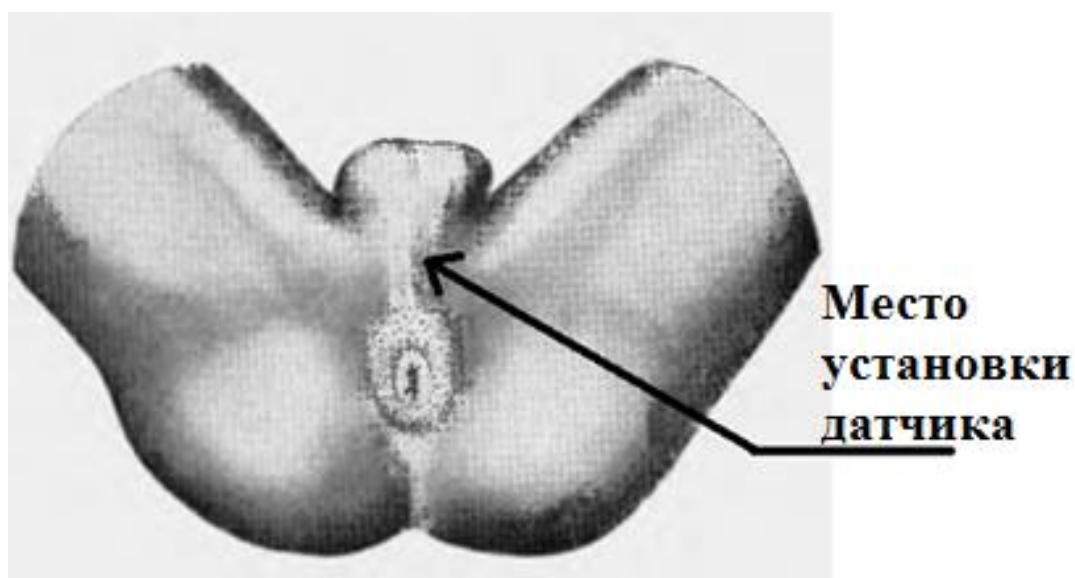


Рисунок 20 – Место установки ультразвукового датчика при транспромежностном исследовании у мужчин

У женщин аналогичная визуализация осуществляется трансвагинально с помощью кавитального (полостного) датчика с частотой 5-9 МГц. Датчик вводится в полость влагалища, также в горизонтальной плоскости относительно исследуемых мышц.



Рисунок 21 – Трансвагинальное УЗИ мышц ЗАПК у женщин

Значимой разницы в показателях в зависимости от тендерных отличий и соответственно методики измерения не отмечено среди обследованных нами больных. Визуализировались следующие мышцы: внутренний и наружный анальные сфинктеры (*m. sphincter ani externus et. internus*), а также "сухожильный центр" промежности (*centrum perinei*) (рисунок 22). Измерялась толщина указанных мышц в мм.

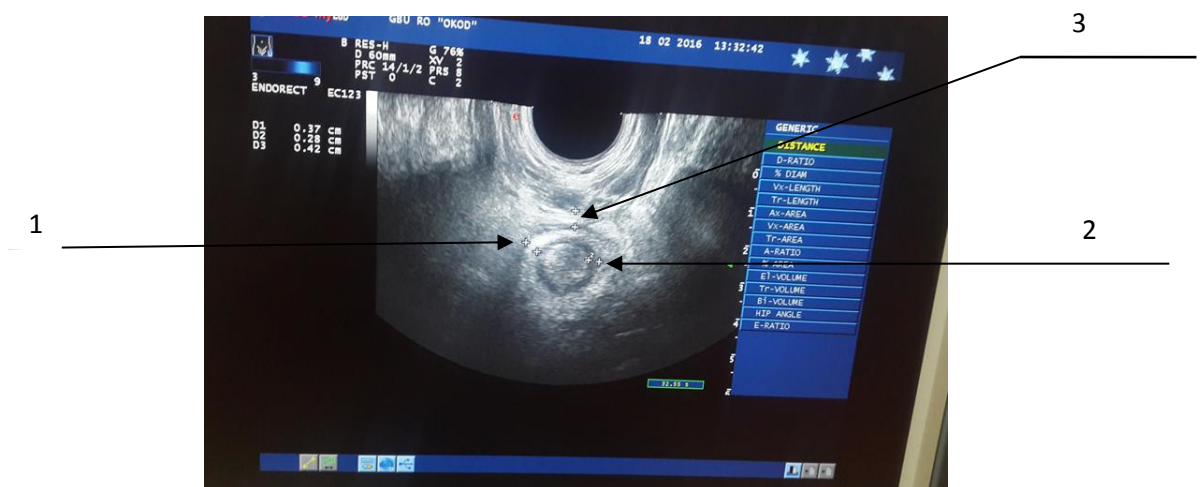


Рисунок 22 – Визуализация мышц ЗАПК: 1 – *m. sphincter ani externus*; 2 – *m. sphincter ani internus*; 3 – *centrum perinei*

Общее время исследования составляет 7-8 минут.

Для оценки изменений мышц в динамике обследование проводилось перед началом лечения, затем через  $7 \pm 0,9$  недель после окончания ЛТ и через  $6 \pm 1,1$  месяцев, после выполнения ССО. Проводилась оценка изменений толщины каждой из мышц в процентном отношении относительно первоначальных показателей ( $\Delta\%$ ) [35,40,82].

Для оценки функциональных изменений замыкательного аппарата прямой кишки применялась интерференционная поверхностная электромиография. Данное обследование не вызывает значимого дискомфорта и применяется практически без риска инфицирования пациента. В исследовании использовали двухканальный электромиограф НейроМВП-Микро (производство ООО «Нейрософт», Иваново) и соответствующий комплект программы для ЭВМ НейроМВП.NET (рисунок 23).

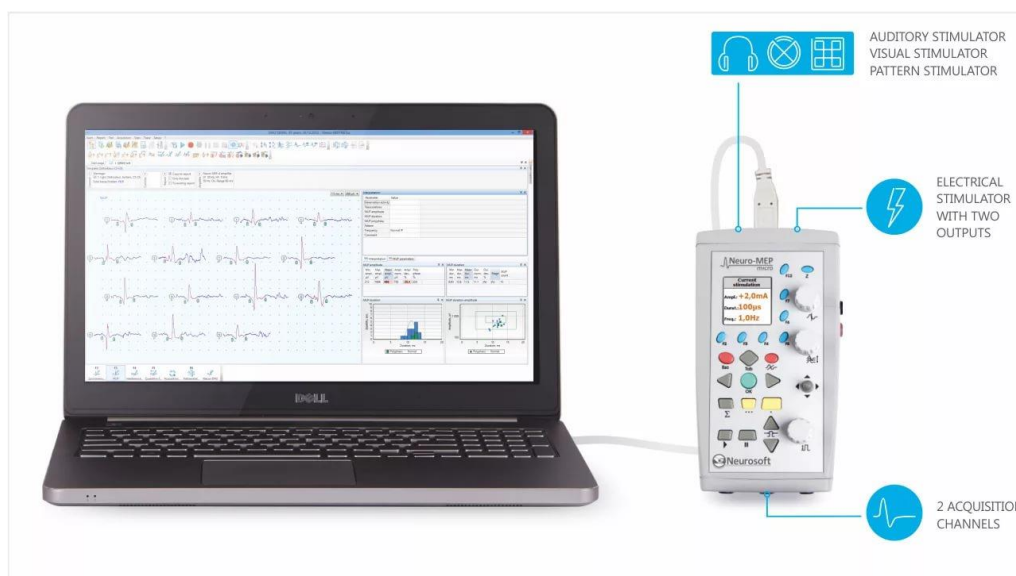


Рисунок 23 – Двухканальный электромиограф Нейро-МВП-Микро

В качестве электродов применяли поверхностный отводящий с переменным межэлектродным расстоянием с кабелем отведения ЭПП-1 и заземляющий с кабелем отведения (средний) ЭЗ-2 также производства ООО «Нейрософт». Для лучшей фиксации к коже пациента использовали одноразовые самоклеящиеся

контактные электроды для ЭКГ, смазанные электродным гелем. Пациент лежал на боку в позе «эмбриона», максимально прижав колени к животу. Кожу в месте прикрепления электродов предварительно обрабатывали медицинским спиртом для обезжиривания. Один из датчиков крепили на область промежности пациента, второй (отводящий электрод) — в проекцию прямокишечно-копчиковой связки (рисунок 24), а заземляющий электрод фиксировался на лодыжке пациента.

Измерения проводили в состоянии покоя для регистрации спонтанной активности мышц и при волевом напряжении сфинктера прямой кишки пациента по команде оператора. Далее полученные результаты обрабатывали, используя соответствующую компьютерную программу для ЭВМ Нейро-МВП.NET. В полученном протоколе обследования фиксировали показатели средней амплитуды активности мышц (в мкВ) и частоту сокращений в единицу времени (1/с).

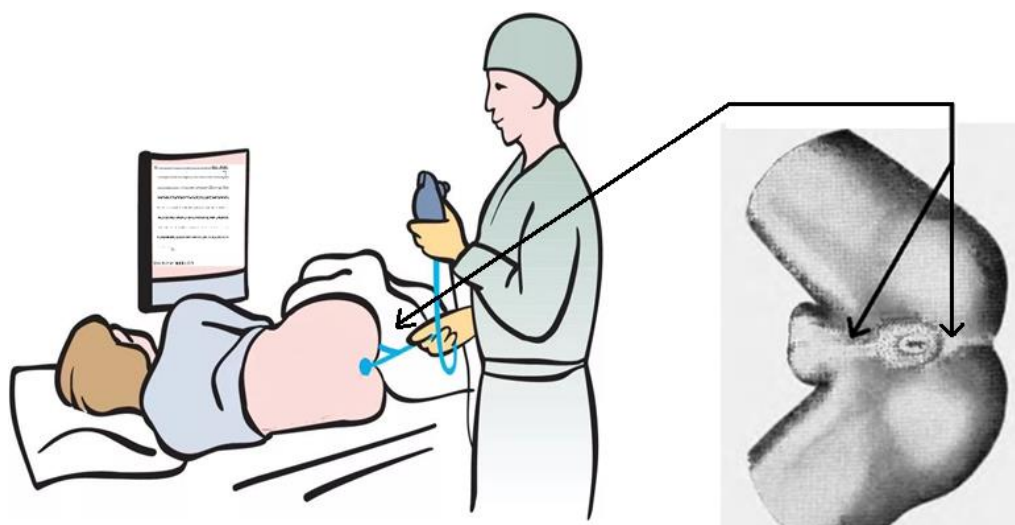



Рисунок 24 – Положение пациента и место установки датчиков при ЭМГ

Исследования проводили в динамике: до начала лечения, спустя 1,5—2 месяца после окончания неoadьювантной ХЛТ, а также через 6 месяцев после сфинктеросохранной операции. Изменения средней амплитуды и числа сокращений в секунду оценивали в процентном отношении относительно первоначальных значений для каждого пациента ( $\Delta\%$ ).

## 2.6.2. Методы оценки качества жизни больных

Для оценки качества жизни (КЖ) больных использовался модульный опросник Европейской организации изучения и лечения рака EORTC QLQ C30 version 3.0 с модулем колоректального рака CR29. Данный опросник валидизирован, переведён на русский язык и адаптирован для России. Первая часть данного опросника является наиболее широко применяемой для онкобольных всех локализаций и содержит 30 вопросов. Дополнительный второй модуль CR29 из соответственно 29 вопросов предназначен для углублённого изучения КЖ у пациентов с диагнозом колоректального рака.

RUSSIAN



**EORTC QLQ-C30 (version 3.0)**

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): 31

	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
<b>В течение последней недели:</b>	<b>Не было</b>	<b>Слегка</b>	<b>Существенно</b>	<b>Очень сильно</b>
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведенном свободным временем?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу.

Рисунок 25 – Первая страница базового опросника EORTC QLQ C30


Опрашиваемым для каждого вопроса предлагалось один из четырёх вариантов ответов: «Не было», «Слегка», «Существенно», «Очень сильно». Также на некоторые вопросы (№29 и №30) предложено выделить номер ответа от 1 до 7, наиболее точно отражающий ситуацию пациента, где 1 – «Очень плохое», а 7 – «Отличное».

RUSSIAN							
<b>В течение последней недели:</b>	Не было	Слегка	Сущест- венно	Очень сильно			
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4			
15. Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4			
16. Был ли у Вас запор?	1	2	3	4			
17. Был ли у Вас понос?	1	2	3	4			
18. Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4			
19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4			
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4			
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4			
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4			
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4			
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4			
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4			
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4			
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4			
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4			
<b>При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.</b>							
29. Как бы Вы оценили в целом Ваше <u>здоровье</u> за последнюю неделю?	1	2	3	4	5	6	7
	Очень плохое						Отличное
30. Как бы Вы оценили в целом Ваше <u>качество жизни</u> за последнюю неделю?	1	2	3	4	5	6	7
	Очень плохое						Отличное
<small>© Copyright 1992 Группа по исследованию качества жизни EORTC. Все права защищены.</small>							

Рисунок 26 – Вторая страница базового опросника EORTC QLQ C30

На рисунках 25 и 26 представлены 1 и 2 страницы базового опросника EORTC QLQ C30 version 3.0, на рисунках 27 и 28 – опросник CR 29.

RUSSIAN



**EORTC QLQ – CR29**

Иногда пациенты жалуются на наличие у них нижеуказанных симптомов или проблем. Пожалуйста, укажите, в какой степени Вы испытывали эти симптомы или проблемы в течение последней недели. Обведите, пожалуйста, кружком номер того ответа, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

---

<b>В течение последней недели:</b>	<b>Совсем нет</b>	<b>Слегка</b>	<b>Сущест- венно</b>	<b>Очень сильно</b>
31. Часто ли Вы мочились в течение дня?	1	2	3	4
32. Часто ли Вы мочились ночью?	1	2	3	4
33. Было ли у Вас непроизвольное испускание (истечение) мочи?	1	2	3	4
34. Испытывали ли Вы боль при мочеиспускании?	1	2	3	4
35. Были ли у Вас боли в животе?	1	2	3	4
36. Испытывали ли Вы боль в области ягодиц/заднепроходного отверстия/прямой кишки?	1	2	3	4
37. Возникало ли у Вас вздутие живота?	1	2	3	4
38. Была ли в стуле кровь?	1	2	3	4
39. Была ли слизь в стуле?	1	2	3	4
40. Испытывали ли Вы сухость во рту?	1	2	3	4
41. Выпадали ли у Вас волосы в результате лечения?	1	2	3	4
42. Испытывали ли Вы проблемы со вкусовыми ощущениями?	1	2	3	4

<b>В течение последней недели:</b>	<b>Совсем нет</b>	<b>Слегка</b>	<b>Сущест- венно</b>	<b>Очень сильно</b>
43. Беспокоились ли Вы о Вашем здоровье в будущем?	1	2	3	4
44. Беспокоились ли Вы по поводу Вашего веса?	1	2	3	4
45. Чувствовали ли Вы себя физически менее привлекательным(-ой) в результате Вашего заболевания или лечения?	1	2	3	4
46. Стали ли Вы в меньшей степени ощущать себя женщиной/мужчиной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
47. Были ли Вы недовольны Вашим телом?	1	2	3	4
48. Есть ли у Вас колостома (калоприемник)? (пожалуйста, обведите Да или Нет)	Да		Нет	

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу

Рисунок 27 – Первая страница модуля EORTC QLQ CR29

**В течение последней недели:**

Совсем Слегка Сущест- Очень  
нет венно сильно

**Пожалуйста, ответьте на эти вопросы ТОЛЬКО, ЕСЛИ У ВАС ЕСТЬ КОЛОСТОМА (КАЛОПРИЕМНИК). В противном случае переходите к вопросам ниже:**

49. Было ли у Вас непроизвольное отхождение газов из калоприемника?	1	2	3	4
50. Было ли у Вас непроизвольное отхождение стула из калоприемника?	1	2	3	4
51. Возникало ли раздражение кожи вокруг калоприемника?	1	2	3	4
52. Была ли необходимость частой смены калоприемника в течение дня?	1	2	3	4
53. Была ли необходимость частой смены калоприемника за ночь?	1	2	3	4
54. Испытывали ли Вы стеснение (смущение) из-за калоприемника?	1	2	3	4
55. Были ли у Вас проблемы с уходом за калоприемником?	1	2	3	4

**Пожалуйста, ответьте на эти вопросы ТОЛЬКО, ЕСЛИ У ВАС НЕТ КОЛОСТОМЫ (КАЛОПРИЕМНИКА):**

49. Были ли у Вас непроизвольные отхождения газов/вздутия из прямой кишки?	1	2	3	4
50. Было ли у Вас непроизвольное отхождение стула из прямой кишки?	1	2	3	4
51. Было ли у Вас раздражение кожи вокруг заднепроходного отверстия?	1	2	3	4
52. Часто ли Вы опорожняли кишечник в течение дня?	1	2	3	4
53. Часто ли Вы опорожняли кишечник ночью?	1	2	3	4
54. Испытывали ли Вы смущение (стеснение) из-за Ваших опорожнений кишечника?	1	2	3	4

**На протяжении последних четырех недель:**

Совсем Слегка Сущест- Очень  
нет венно сильно

**Только для мужчин:**

56. Насколько сильно Вас интересовали сексуальные отношения?	1	2	3	4
57. Были ли у Вас трудности с достижением или поддержанием эрекции?	1	2	3	4

**Только для женщин:**

58. Насколько сильно Вас интересовали сексуальные отношения?	1	2	3	4
59. Испытывали ли Вы боль или неприятные ощущения во время полового акта?	1	2	3	4

Рисунок 28 – Вторая страница модуля EORTC QLQ CR29



Полученные результаты оценивались в баллах. 1 балл - ответ «Не было», 2 балла - «Слегка», 3 балла - «Существенно», 4 балла - «Очень сильно». Далее, согласно требованиям EORTC, с целью стандартизации полученных результатов для проведения независимого сравнительного анализа применялись формулы пересчёта по соответствующим симптоматическим и функциональным шкалам.

Шкала физического благополучия содержит конкретные ответы на вопросы № 1 – № 5. Шкала ролевого благополучия включает в себя ответы на вопросы № 6 – №7. Шкала эмоционального благополучия объединяет ответы на вопросы № 21 – № 24. Шкала когнитивного благополучия содержит ответы на вопросы № 20 и № 25. Шкала социального благополучия включает в себя ответы на вопросы № 26 и № 27. Общая оценка качества жизни и состояния здоровья базировалась на ответах на вопросы № 29 и № 30. Остальные вопросы сгруппированы по 9 симптоматическим шкалам.

В дополнительном модуле CR29 также оценивались клинические симптомы (вопросы №31-42), а также ряд значимых для пациентов ситуаций и проблем, касающихся уровня беспокойства о будущем здоровье, изменения веса, уровня сексуальной привлекательности и заинтересованности, удовлетворенности своим телом (вопросы №43-47, №56 и 58). В связи с тем, что пациентов с колостомой в исследовании не было, данные вопросы не учитывались.

Для определения результата исследования рассчитывался средний балл ответов по формуле:

$$RS = (RI_a + RI_b + \dots + RI_x) / n, \quad (1)$$

где RS – средний балл,

$RI_a, RI_b, RI_x$  – балл за соответствующий вопрос,

n – число вопросов.

Окончательный результат (в баллах) по функциональной шкале рассчитывался по формуле:

$$(1 - (RS - 1) / 3) \times 100 \quad (2)$$

Определение результата для симптоматических шкал производилось следующим образом: рассчитывался средний балл ответов по формуле:

$$RS = (RI_a + RI_b + \dots + RI_x) / n, \quad (3)$$

где RS – средний балл,

$RI_a, RI_b, RI_x$  – балл за соответствующий вопрос,

n – число вопросов.

Окончательный результат (в баллах) по симптоматической шкале рассчитывался по формуле:

$$(RS - 1) / 3 \times 100 \quad (4)$$

Шкала общего состояния здоровья и качества жизни включала в себя ответы на вопросы №29 и №30. Определение уровня общего состояния здоровья и качества жизни производилось следующим образом: рассчитывался средний балл ответов по формуле:

$$RS = (R29 + R30) / 2, \quad (5)$$

где RS – средний балл,

R29, R30 – балл за соответствующий вопрос.

Окончательный результат (в баллах) по уровню общего состояния здоровья и качества жизни рассчитывался по формуле:  $(1 - (RS - 1) / 6) \times 100$ .

Следует отметить, что, в данном случае, чем выше полученное значение в баллах, тем ниже уровень общего состояния здоровья и качества жизни.

При анализе результатов симптоматических шкал более высоким значениям соответствует большая выраженность симптомов. При анализе результатов функциональных шкал более высоким значениям соответствует более высокий уровень функционального благополучия.

Общее количество всех методов обследования, использованных при проведении работы, указано в таблице 11.

Таблица 11 – Проведенные исследования

Характер обследования	Количество
Общий анализ крови	435
Общий анализ мочи	435
Биохимический анализ крови	435
Ректороманоскопия	389
Колоноскопия (ФКС)	468
Ирригоскопия	254
МРТ/КТ органов малого таза	587
ФЛГ/Рентгенография органов грудной клетки	251
УЗИ/МРТ/КТ органов брюшной полости	435
Оценка полиморфных вариантов генов	470
Проктография	170
УЗИ промежности	80
ЭМГ мышц промежности	80
Оценка уровня MSI	73
Оценка уровня экспрессии генов	64
Оценка качества жизни (по данным специализированного опросника)	80

## 2.7. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере с использованием электронной таблицы Microsoft Excel 2010 в операционной системе Windows 10. Для статистической обработки данных использовалась программа StatPlus v5/2009, а также онлайн-калькулятор (для равновесия Харди-Вайнберга - <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). За критерий статистической достоверности полученных различий

принимался уровень достоверности  $p < 0,05$ . В тех исследуемых группах, в которых в анализируемых рядах данных распределение не являлось нормальным (по критерию Шапиро – Уилка), для определения достоверности различий показателей в основной и контрольных группах использовался тест Манна – Уитни. При оценке связанных совокупностей применялся Т-критерий Уилкоксона, а при  $N > 50$  - G-критерий знаков. В двух соответственно независимых группах использовался критерий  $\chi^2$  по Пирсону, при количестве ожидаемых явлений от 5 до 9 - с поправкой Йетса или точного критерия Фишера при значениях менее 5. Также проводилась оценка отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (ДИ). При анализе статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для процедуры поиска дифференциально экспрессируемых генов был использован метод moderated t-statistics, который реализован в пакете limma. При множественном тестировании возможны ошибки первого рода (большое количество ложноположительных результатов), которые мы регулируем с помощью поправки на множественное тестирование, которую мы установили на уровне 0.09 (чтобы не пропускать большое количество ложноположительных результатов). В основе анализа путей обогащения сигнальных путей лежит гипергеометрический тест, для отсечки наиболее значимых сигнальных путей была так же взята поправка на множественное тестирование, установленная на уровне 0.05. Печать работы выполнена на принтере Kyocera ECOSYS M2540dn. Сравнительная оценка показателей выживаемости проводилась в программе Statistica 10.0 по методике Каплана-Майера, а определение влияния различных факторов на данный показатель с помощью критерия Кокса-Ментела.

### ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ

#### 3.1. Сравнительная оценка экспрессионного профиля в опухолевой и здоровой ткани толстой кишки

Всего, с помощью метода moderated t statistics было обнаружено 505 дифференциально экспрессируемых генов, среди них 337 продемонстрировали сниженную экспрессию в опухолевом материале и 168 - повышенную экспрессию.

Таблица 12 – Топ-10 генов с высокими показателями logFC

Ген	Транскрипт (ENST)	Координаты (hg19)	logF C	p-value	Скорректированно е p-value
<i>H19</i>	ENST00000411754	chr11:2016733-2016674	4.23	0.0009	0.077
<i>FOXQ1</i>	-	chr6:1314629-1314688	3.62	0.000066	0.047
<i>INHBA</i>	ENST00000442711	chr7:41729305-41729246	3.37	0.000027	0.039
<i>MMP1</i>	ENST00000315274	chr11:102660756-102660697	3.25	0.000629	0.074
<i>CDH3</i>	ENST00000429102	chr16:68732812-68732871	3.15	0.000665	0.074
<i>CXCL2</i>	ENST00000510048	chr4:74964401-74964342	3.13	0.000194	0.058
<i>MDF1</i>	-	chr6:41621911-41621970	3.11	0.000068	0.047
<i>THBS2</i>	ENST00000366787	chr6:169615960-169615901	3.07	0.000251	0.058

## Продолжение таблицы 12

<i>CYR61</i>	ENST000006 17517	chr1:86048953 -86049012	2.95	0.000013	0.033
<i>KRT80</i>	ENST000004 66011	chr12:5256354 4-52563485	2.95	0.0000068	0.026

В таблице 12 указаны топ-10 генов с высокими показателями дифференциальной экспрессии. Было выявлено, что ген *CA1* наименее экспрессируется со средним отрицательным показателем экспрессии ( $\log FC = -4.31$ ), а ген *H19* демонстрирует самую высокую среднюю положительную экспрессию ( $\log FC = 4.23$ ). В таблице 13 указаны топ-10 генов с низкими показателями дифференциальной экспрессии.

Таблица 13 – Топ-10 генов с низкими показателями  $\log FC$ 

Ген	Транскрипт (ENST)	Координаты (hg19)	$\log FC$	p-value	Скорректированное p-value
<i>CA1</i>	-	chr8:8624079 3-86240734	-4.31	0.001	0.008
<i>TMIGD1</i>	ENST00000 328886	chr17:286518 94-28651835	-4.29	0.0001	0.058
<i>GUCA2B</i>	ENST00000 372581	chr1:4262051 0-42621237	-4.17	0.00003	0.039
<i>TMIGD1</i>	ENST00000 328886	chr17:286436 01-28643542	-4.06	0.00005	0.047
<i>ZG16</i>	ENST00000 400752	chr16:297940 23-29794082	-4.06	0.0005	0.071
<i>AQP8</i>	ENST00000 219660	chr16:252285 99-25228658	-3.89	0.00004	0.047
<i>GUCA2A</i>	ENST00000 357001	chr1:4262915 6-42629097	-3.84	0.0001	0.058
<i>SLC4A4</i>	ENST00000 340595	chr4:7243744 2-72437501	-3.56	0.00016	0.058
<i>CDKN2B- AS1</i>	-	chr9:2211870 7-22118766	-3.54	0.00015	0.058
<i>CA4</i>	ENST00000 300900	chr17:582354 72-58235686	-3.51	0.0011	0.082

На рисунке 29 отображаются графически результаты поиска дифференциально экспрессируемых генов.

Для получения понимания роли дифференциально экспрессируемых генов в биологических процессах, молекулярных функциях и сигнальных путях мы использовали GO (Gene Ontology), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) анализ, а так же miTarBase анализ для генов, которые регулируются с помощью миРНК (малые интерферирующие РНК).

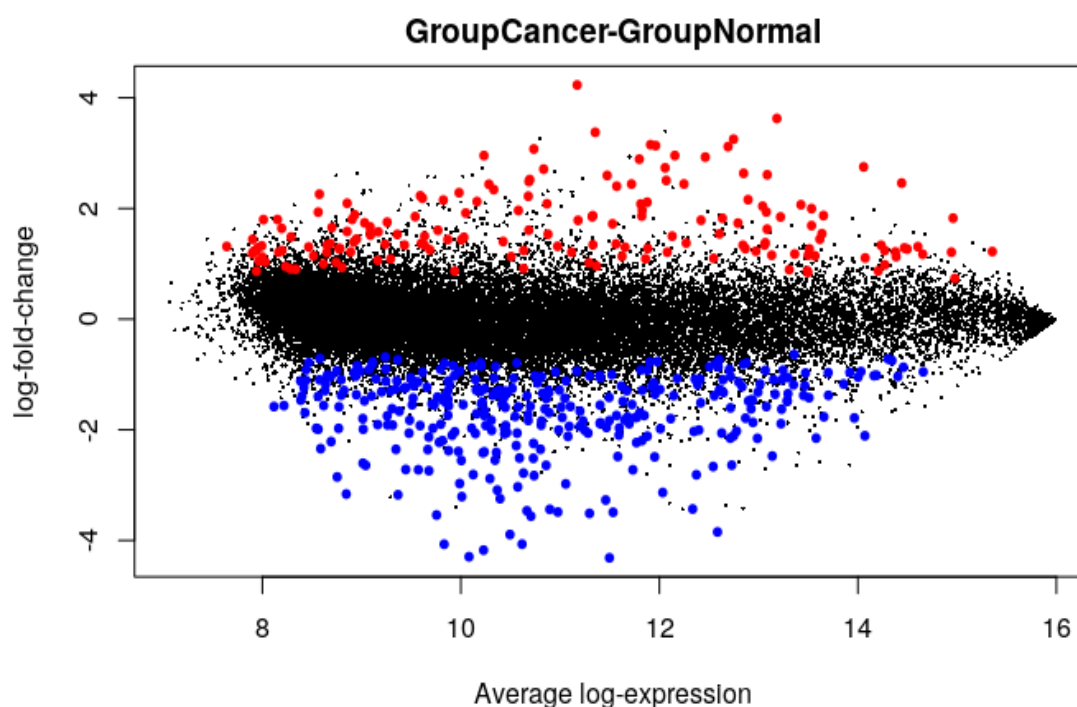


Рисунок 29 – Идентификация дифференциально экспрессируемых генов при колоректальном раке (Красные и синие точки указывают повышенную и пониженную экспрессию генов в опухолевом материале пациентов)

В ходе анализа было выявлено 44 и 75 биологических процессов GO, которые регулируются с помощью пониженной и повышенной экспрессии генов соответственно. 9 молекулярных функций GO регулируются с помощью пониженной экспрессии. 5 и 4 сигнальных путей БД KEGG регулируются с помощью пониженной и повышенной экспрессии генов соответственно. Анализ miTarBase показал, что 3 миРНК могут регулироваться с помощью повышенной экспрессии генов. Рисунок 30 отражает результаты использования БД GO, KEGG

и miTarBase для групп пониженной и повышенной экспрессии генов. Указанные биологические, молекулярные процессы, а также сигнальные пути играют важную роль в процессах регуляции, транспорта, присоединения молекул, каталитической активности, метаболизма лекарственных средств, биосинтеза, деградации и метаболизма жирных кислот, сигналинге NF-каппа В, TNF, *Helicobacter pylori* и регуляции различных миРНК.

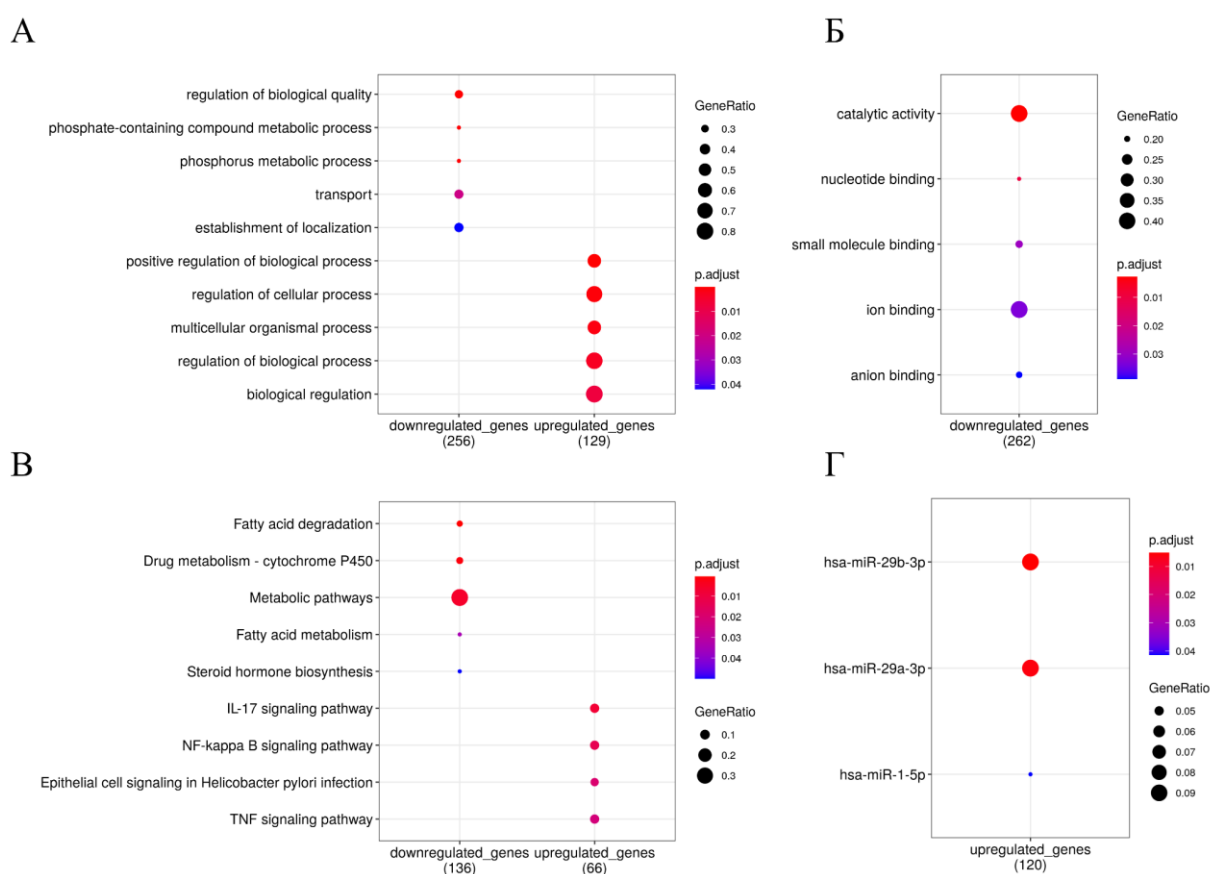


Рисунок 30 – Анализ биологических процессов (А), молекулярных функций (Б), сигнальных путей (В) и миРНК (Г) для групп с повышенной и пониженной экспрессией генов. По оси x - группы экспрессий, по оси y - измененные в ходе повышенной и пониженной экспрессии генов различные процессы и сигнальные пути

В ходе анализа данных экспрессии генов, полученных с микрочипов, было выявлено 337 с пониженной и 168 с повышенной экспрессией.

Ген *CA1* (Карбоангидраза 1) отражает самую низкую экспрессию в опухолевом материале, что подтверждается другими исследованиями



экспрессионного профиля [193]. *CA1* является потенциальным онкогеном и способствует аномальной кальцификации, апоптозу и миграции клеток при раке молочной железы [123]. Изоферменты карбоангидразы (КА) могут играть важную роль в развитии рака, поскольку контролируют гомеостаз pH в опухолях, что, по-видимому, моделирует поведение раковых клеток [155].

Экспрессия гена *H19* (ген длинной некодирующей РНК) повышена в опухолевом материале, что может приводить к активации эпитеально-мезенхимального перехода и в дальнейшем к метастазированию и инвазии [137,284]. Дальнейшие исследования подтвердили, что экспрессия *H19* приводит к активации сигнального пути Raf-ERK и индуцированию эпителиально-мезенхимального перехода, что, по-видимому, коррелирует с метастазированием у пациентов с колоректальным раком [195]. Так же, гены, задействованные в эпителиально-мезенхимальном переходе, участвуют не только в миграции и инвазии раковых клеток, но и в угнетении клеточной гибели, регуляции клеточного цикла, а также в процессах ответственных за резистентность к лучевой терапии и химиотерапии [141,179].

Для более объемного анализа и понимания значения полученных профилей экспрессируемых генов в биологических процессах мы использовали анализ обогащения набора генов (GSEA) на базе данных Gene Ontology (GO). Например, учитывая набор генов, которые активируются при определенных условиях (например, при раке) анализ обогащения, используя статистические методы, обнаружит, какие термины (совокупности генов) из этой базы данных представлены в избытке (гиперэкспрессированы) или недостатке по сравнению с генами в здоровой ткани. Считается, что обнаруженные таким образом различия, отражаются на морфофункциональном уровне.

Анализ по базам GO: BP и GO: MF показал, что термины биологических процессов - "regulation of biological quality", "phosphate-containing compound metabolic process", "phosphorus metabolic process", "transport" и "establishment of localization" изменены при пониженной экспрессии генов, тогда как "positive regulation of biological process", "regulation of cellular process", "multicellular

organismal process”, ”regulation of biological process” и “biological regulation” изменены при повышенной экспрессии генов. Термины “catalytic activity”, “nucleotide binding”, “small molecule binding”, “ion binding” и “anion binding” изменяют свою активность при сниженной экспрессии генов [136,160,174,247,269]. Однако основные механизмы, через которые соответствующие гены в этих биологических и молекулярных терминах способствуют онкогенезу все еще остаются неописанными. Следовательно, дальнейшее исследование этих идентифицированных биологических и молекулярных терминов могут помочь как в выяснении основных механизмов канцерогенеза колоректального рака, так и персонализации подходов к терапии данных больных.

Анализ сигнальных путей с помощью базы данных KEGG выявил, что сигнальные пути “Fatty acid degradation”, “Drug metabolism - cytochrome P450”, “Metabolic pathways”, “Fatty acid metabolism” и “Steroid hormone biosynthesis” изменены при пониженной экспрессии генов, в то время как сигнальные пути «IL-17», «NF-каппа В», «TNF» изменены при повышенной экспрессии генов. Сигнальные пути “Fatty acid degradation” и “Fatty acid metabolism” играют важную роль в патогенезе различных онкологических заболеваний. В недавнем исследовании Ding C et al. получена сигнатура из генов жирных кислот, которые эффективно предсказывают выживаемость для пациентов с колоректальным раком, а также устойчивость к 5-фторурацилу [125]. Сигнальный путь “Drug metabolism - cytochrome P450” и сниженная экспрессия генов, связанных с ним, может свидетельствовать о приобретенной устойчивости к 5-фторурацилу [152]. Гены, которые связаны с “Metabolic pathways” имеют высокий потенциал к терапевтическим воздействиям [252]. Гены, которые высоко экспрессируются в сигнальном пути “IL-17 signaling pathway” может приводить к онкогенезу путем стимулирования выработки ростовых факторов и гликолизу, ангиогенезу, метастазированию рака толстой кишки [175]. Высокая экспрессия генов сигнального пути “NF-каппа В” приводит к прогрессированию колоректального рака, в то время как терапевтическое воздействие на гены этого сигнального пути

приводит к снижению пролиферации, метастазированию и ангиогенеза и повышают уровень апоптоза и чувствительности к химиотерапевтическим препаратам [266]. Гены, принадлежащие к сигнальному пути «TNF», экспрессия которых повышена, вносят свой вклад в микроокружение опухоли и их гиперэкспрессия может приводить к эпителиально-мезенхимальному переходу и последующему метастазированию [168].

Повышение экспрессии генов, связанных с (hsa-miR-29b-3p) приводит к повышению ангиогенеза и эпителиально-мезенхимальному переходу, что ассоциировано с плохой выживаемостью у пациентов с колоректальным раком [194]. Роль (hsa-miR-29a-3p) как онкогена или онкосупрессора и связанных с ним генов до сих пор остается неуточненной, однако его вполне рассматривают как диагностический и прогностический маркер [216]. По данным Safa A. et al., (hsa-miR-1-5p) может подавлять прогрессирование колоректального рака, в то время как активная экспрессия генов, связанной с этой миРНК будет мешать этому процессу [257].

Таким образом, был выполнен анализ экспрессионного профиля больных колоректальным раком, получены данные о 505 дифференциально экспрессируемых генов, среди них 337 проявили сниженную экспрессию в опухолевом материале и 168 - повышенную экспрессию. Наиболее высокую экспрессию продемонстрировали гены, связанные с миРНК (hsa-miR-29b-3p) и (hsa-miR-1-5p), а также гены *-H19, FOXQ1, INHBA, MMP1, CDH3, CXCL2, MDF1, THBS2*. Напротив, гены *- TMIGD1, GUCA2B, ZG16, AQP8, SLC4A4, CDKN2B-AS1, CA4*, а также ген *CA1* продемонстрировали низкую экспрессию в опухолевом материале. Экспрессия генов, ответственных за функционирование сигнальных путей «IL-17», «NF-каппа В», «TNF» - увеличена в опухолевых образцах. Гены, ответственные за сигнальные пути “Fatty acid degradation”, “Drug metabolism - cytochrome P450”, “Metabolic pathways”, “Fatty acid metabolism” и “Steroid hormone biosynthesis” показали сниженную экспрессию в опухолевом материале.

### 3.2. Клиническая значимость полиморфизма генов при планировании неoadьювантного этапа лечения больных раком прямой кишки

Одной из задач исследования было определение взаимосвязи между благоприятным и неблагоприятным результатом неoadьювантной лучевой терапии и полиморфными вариантами генов *XPD (Lis751Gln)*, *EGFR (A2073T)*, *MTHFR (Ala222Val)*, *XRCC1 (Arg194Trp)*, *VEGF (C654G)*, *XRCC1 (Arg399Gln)*, *P53 (Pro47Ser)*, *TNF (G308A)*, *CHEK2 (Ile157Thr)*, *MMP1 (1607 1G/2G)*.

Таблица 14 – Распределение полиморфных вариантов гена *MMP1 (1607 1G/2G)* в группах разного результата неoadьювантного этапа

Исследуемый генотип	Благоприятный результат неoadьювантного этапа	Неблагоприятный результат неoadьювантного этапа	Статистические показатели $\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
<b>1G</b>	<b>23</b>	<b>10</b>	<b>5.564, p = 0.019</b> <b>0.345 (0.141- 0.848)</b>
<b>2G</b>	<b>27</b>	<b>34</b>	<b>5.564, p = 0.019</b> <b>2.896 (1.180-7.110)</b>
1G/2G	13	10	0.201, p = 0.655 0.769 (0.244- 2.427)
<b>1G/1G</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>4.924, p = 0.027</b> -
2G/2G	7	12	3.424, p = 0.065 3.086 (0.919- 10.358)
<b>Всего пациентов</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	

В качестве индикаторного показателя результата использовалась степень лечебного патоморфоза в опухолевой ткани, определенной патологоанатомом в соответствии с классификацией TRG.

Благоприятный результат неoadьювантонго этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших рецессивный аллель гена *MMP1* ( $\chi^2=5,564$ ,  $p=0,019$ , ОШ=2,896 (95%ДИ: 1,180-7,110)). Полученные данные представлены в таблице 14.

Таблица 15 – Распределение полиморфных вариантов гена *TNF (G308A)* в группах разного результата неoadьювантонго этапа

Исследуемый генотип	Благоприятный результат неoadьювантонго этапа	Неблагоприятный результат неoadьювантонго этапа	Статистические показатели $\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
A	11	16	2.359, p=0.125 2.026 (0.817-5.025)
G	39	28	2.359, p=0.125 0.494 (0.199-1.224)
<b>G/A</b>	<b>11</b>	<b>16</b>	<b>3.951, p=0.047</b> <b>3.394 (0.996-11.569)</b>
<b>G/G</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>3.951, p=0.047</b> <b>0.295 (0.086-1.004)</b>
<b>Всего пациентов</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	

Благоприятный результат неoadьювантонго этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших гетерозиготной вариант генотипа гена *TNF* ( $\chi^2=3,951$ ,  $p=0,047$ , ОШ=3,394 (95%ДИ: 0,996-11,569)), за счет более выраженного лечебного патоморфоза. Данные продемонстрированы в таблице 15.

Благоприятный результат неоадьювантного этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших комбинацию полиморфных вариантов генов *TNF* (*G/A*) и *MMP1* (*2G/2G*) ( $\chi^2=6,546$ ,  $p=0,011$ , ОШ=6,111 (95%ДИ: 1,406- 26,566)), а значит, данная комбинация является предиктором благоприятного результата неоадьювантной лучевой терапии при раке прямой кишки. Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение комбинации полиморфных вариантов генов *TNF* (*G308A*) и *MMP1* (*1607 1G/2G*) в группах разного результата неоадьювантного этапа

Исследуемый генотип	Благоприятный результат неоадьювантного этапа	Неблагоприятный результат неоадьювантного этапа	Статистические показатели $\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
<i>TNF</i> ( <i>G/A</i> ) + <i>MMP1</i> ( <i>2G/2G</i> )	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>6.546, p= 0.011</b> <b>6.111 (1.406- 26.566)</b>
<b>Другие варианты</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>6.546, p= 0.011</b> <b>0.164 (0.038-0.711)</b>
<b>Всего пациентов</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	

Другие исследуемые гены не показали выявленной нами выше ассоциации с результатами неоадьювантного этапа лечения в рассматриваемых группах пациентов.

В качестве иллюстрации возможности практического применения полученных данных в отношении некоторых полиморфных вариантов генов *TNF* и *MMP1* приводим клинический случай №1.

Клинический случай №1

Пациент Ш. 1954 г.р. направлен в ГБУ РО ОКОД в декабре 2018 года с жалобами на чувство неполного опорожнения прямой кишки после акта дефекации и примеси крови в кале в течение месяца. После обследования установлен клинический диагноз: Рак нижеампулярного отдела прямой кишки сT3N1M0G2. По данным ректороманоскопии на расстоянии 3 см от ануса отмечается наличие полуциркулярной опухоли преимущественно по задней стенке прямой кишки, контактно кровоточивой, протяженностью около 4 см. При МРТ малого таза выявлено утолщение стенки нижеампулярного отдела прямой кишки на расстоянии 4 см от ануса, протяженностью 5 см с экзофитным компонентом, частично перекрывающим просвет прямой кишки. Минимальное расстояние до мезоректальной фасции составляет менее 1 мм. Инвазии мезоректальной фасции нет. В мезоректальной клетчатке 2 лимфатических узла около 1,2 см в диаметре с признаками метастатического поражения. Пациенту выполнялось обследование в соответствии с клиническими рекомендациями – отдаленных метастазов не выявлено. Учитывая локализацию опухоли и степень ее распространения на онкоконсилиуме принято решение о проведении первым этапом курса предоперационной химиолучевой терапии. При анализе крови пациента на полиморфизм изучаемых генов оказалось, что пациент является носителем сочетания гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF (G308A)* совместно с рецессивным гомозиготным полиморфным вариантом гена *MMP1 (1607 1G/2G)*. Пациенту после КТ-разметки проведен полный курс неoadьювантной химиолучевой терапии в классическом режиме РОД 2 Гр, СОД 54 Гр на первичный очаг и мезоректум. В качестве радиомодификатора использовался капецитабин в дозе 2000 мг\м<sup>2</sup> в два приема (утром и вечером). Лечение пациент перенес удовлетворительно. МРТ контроль выполнен через 11 недель, после завершения химиолучевой терапии. Отмечен полный регресс опухоли. При ректороманоскопии на месте опухоли – белесый рубец. Взята биопсия. При гистологическом исследовании признаком опухолевого роста нет. Пациент повторно обсужден на онкоконсилиуме. Учитывая локализацию

опухоли, эффект от проведенного лечения, согласие пациента на регулярное интенсивное наблюдение принято решение о проведении активного наблюдения за пациентом с периодичностью не менее 4 раз в первый год. В качестве методик контроля выбрано МРТ малого таза, ректороманоскопия с биопсией, определение уровня РЭА и СА 19-9 не реже 1 раза в 3 месяца. За период наблюдения с 2018 по 2022 год признаков прогрессирования или местного рецидива нет. Данный клинический случай демонстрирует возможность использования в качестве предиктора хорошего ответа на химиолучевую терапию рака прямой кишки носительства гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF (G308A)* совместно с рецессивным гомозиготным полиморфным вариантом гена *MMP1 (1607 1G/2G)*.

Таким образом, с практической точки зрения, при наличии у пациента с местнораспространенным раком прямой кишки гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF (G308A)* или рецессивного гомозиготного полиморфного варианта гена *MMP1 (1607 1G/2G)*, либо их сочетания, достоверно повышается вероятность развития благоприятного результата неoadьювантного этапа лечения (его лучевого компонента), что может быть рассмотрено в качестве дополнительного фактора для назначения предоперационного курса лучевой или химиолучевой терапии.

По результатам исследования получен патент на изобретение №2732336 от 15.09.2020 «Способ прогнозирования эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки» [41].

### **3.3. Влияние уровня MSI на результат неoadьювантного этапа лечения**

Для решения задачи оценки взаимосвязи между непосредственными результатами предоперационного лечения и уровнем микросателлитной нестабильности были проанализированы частота и выраженность лечебного патоморфоза в опухоли по данным патогистологического исследования операционного материала. Проводимое исследования осложнилось тем, что по



времени проведения совпало с изменением клинических рекомендаций в отношении лечения рака прямой кишки в нашей стране, что привело к значительному росту числа больных, которым в качестве дополнительной опции неоадьюваного лечения применялась химиотерапия по схемам XELOX или FOLFOX. Безусловно такие пациенты в исследование не включались, так как проведенные дополнительно курсы ПХТ могли повлиять на промежуточный результат, оценка которого, прежде всего, проводилась по данным патогистологического исследования препарата. Свою «лепту» внесла и технология «watch and wait», которая в обозначенный период времени прочно заняла свою нишу и не только уменьшила количество больных, подвергнутых после лучевой терапии хирургическому лечению, но и указала клиницистам на более перспективный и безопасный для пациента путь лечения, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты назначения пациентам «сэндвич-терапии» на предоперационном этапе. Все это предопределило небольшое количество пациентов, у которых проведение изолированной лучевой терапии оказалось единственной опцией предоперационного лечения.

Таблица 17 – Распределение пациентов в группах MSI –H и MSI-L по степени лечебного патоморфоза

	Степень лечебного патоморфоза		Всего	P
	I-II	III-IV		
<b>MSI-H</b>	3 (13,6%)	0 (0,0%)	3	0,27
<b>MSI-L</b>	11 (50%)	8 (36,4%)	19	
<b>Всего</b>	14	8	22	

Всего таких больных, с определенным лечебным патоморфозом в опухоли, оказалось лишь 22. В таблице 17 представлены полученные после статистической обработки результаты, однако, достоверной взаимосвязи уровня микросателлитной нестабильности и результата первого этапа лечения выявлено не было. (Точный критерий Фишера (двусторонний)  $p=0,27$ ).

## ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ

### 4.1. Влияние клинических факторов на частоту развития интраоперационных осложнений

При ретроспективном анализе было выявлено, что частота развития интраоперационных осложнений в группе 170 пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство, составила 12,4%. Их структура представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Структура интраоперационных осложнений

Осложнение	Абс.количество	%
Перфорация стенки кишки	7	33,3
Перфорация стенки влагалища	3	14,3
Дефект наложения анастомоза	6	28,6
Травма левого мочеточника	2	9,5
Значимое кровотечение	2	9,5
Технические трудности при наложении анастомоза	1	4,8
Всего	21	100

Следует отметить, что более половины из них были связаны с формированием анастомоза и возникновением перфорации стенки прямой кишки. Причины этих событий трудно анализировать ретроспективно, но очевидно, что к ним, прежде всего, следует отнести недостаточно прецизионные манипуляции с мобилизованными участками кишечника при подготовке к наложению анастомоза и излишне форсированное проведение сшивающего аппарата в культю прямой кишки. Несмотря на своевременное распознавание возникших в ходе операции осложнений, устранение их последствий потребовало от хирурга дополнительных

действий, что увеличило продолжительности вмешательства, привело к дополнительной, иногда излишней, мобилизации левого фланга толстой кишки, наложению незапланированных превентивных трансверзостом.

Среди возможных факторов риска развития интраоперационных осложнений были рассмотрены: проведение неoadьювантной химиолучевой терапии, мужской пол пациента, возраст более 60 лет, индекс массы тела более 25, наличие не менее одно анатомического фактора риска, перевязка нижней брыжеечной артерии у места отхождения от аорты, мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки, лапароскопический доступ. Неoadьювантная ХЛТ проводилась у 54 пациентов.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	12	42	54
Фактор риска отсутствует	9	107	116
<b>ВСЕГО</b>	21	149	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	7.119	0.008
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	5.846	0.016
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	6.620	0.011
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.01159	p<0,05

Минимальное значение ожидаемого явления - 6.67

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.205	средняя
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.200	средняя
Нормированное значение коэффицента Пирсона (C')	0.284	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.333
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.393
Отношение шансов (OR)	3.397
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.477
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.333
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	8.653

Рисунок 31 – Статистическая оценка взаимосвязи между проведением неoadьювантной ХЛТ и развитием интраоперационных осложнений

Интраоперационные осложнения была зарегистрирована у 12 из них. При статистическом анализе оказалось, что ее проведение повышает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ( $p=0,016$ ;  $OR=3,40$  CI [1,33; 8,65]). Данные представлены на рисунке 31

Следующим изучаемым фактором риска стал мужской пол, ассоциируемый большинством хирургов с узким тазом, который создает массу неудобств, как при открытой, так и при лапароскопической операции. Мужчин в исследуемой группе было 93. Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 15 из них. При статистическом анализе мужской пол не влияет на частоту развития интраоперационных осложнений ( $p=0,159$ ;  $OR=2,28$  CI [0,84; 6,19]). Данные представлены на рисунке 32.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	15	78	93
Фактор риска отсутствует	6	71	77
ВСЕГО	21	149	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2.704	0.101
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1.989	0.159
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	2.806	0.094
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.10867	$p > 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 9.51</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.126	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.125	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.177	слабая

#### Результаты:

Шанс найти фактор риска в основной группе	2.500
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.099
Отношение шансов (OR)	2.276
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.510
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.837
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.185

Рисунок 32 – Статистическая оценка взаимосвязи между мужским полом и развитием интраоперационных осложнений

Для изучения влияния возраста пациента на частоту развития интраоперационных осложнений, фактором риска рассматривался 60-летний рубеж. Пациентов этой группы оказалось 121 человек. Осложнения были зарегистрированы у 12 из них. При статистическом анализе возраст старше 60 лет не влияет на частоту развития интраоперационных осложнений ( $p=0,208$ ;  $OR=0,49$   $CI [0,19; 1,25]$ ). Данные представлены на рисунке 33.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	12	109	121
Фактор риска отсутствует	9	40	49
<b>ВСЕГО</b>	21	149	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2.300	0.130
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1.586	0.208
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	2.158	0.142
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.19604	$p > 0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 6.05

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.116	слабая
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.116	слабая
Нормированное значение коэффицента Пирсона (C')	0.163	слабая

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.333
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	2.725
Отношение шансов (OR)	0.489
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.478
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.192
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.249

Рисунок 33 – Статистическая оценка взаимосвязи между возрастом старше 60 лет и развитием интраоперационных осложнений

Больные с избыточной массой тела традиционно рассматриваются, как одна из наиболее тяжелых групп в техническом отношении для операций в полости малого таза. В качестве фактора риска мы рассматривали ИМТ более 25. Всего

было 98 таких пациентов и у 12 из них развились интраоперационные осложнения. При статистическом анализе взаимосвязи между ИМТ более 25 и развитием интраоперационных осложнений не выявлено ( $p=0,658$ ;  $OR=0,73$  CI [0,29; 1,83]). Данные представлены на рисунке 34.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	12	86	98
Фактор риска отсутствует	9	44	53
<b>ВСЕГО</b>	21	130	151

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.644	0.423
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.310	0.578
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.629	0.428
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.46435	$p>0,05$

*Минимальное значение ожидаемого явления - 7,37*

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий К Чупрова**	0.065	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.065	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.092	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.333
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.955
Отношение шансов (OR)	0.682
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.478
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.267
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.742

Рисунок 34 – Статистическая оценка взаимосвязи между ИМТ более 25 и развитием интраоперационных осложнений

Для оценки влияния анатомических факторов риска на частоту развития интраоперационных осложнений в основную группу анализа включались пациенты, у которых был отмечен хотя бы один из факторов. Таких пациентов оказалось 23 и у 3 из них зарегистрированы интраоперационные осложнения.

Статистический анализ не показал достоверной связи между изучаемыми явлениями. ( $p=0,817$ ;  $OR=1,08$  CI [0,29; 3,98]). Данные представлены на рисунке 35.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	3	20	23
Фактор риска отсутствует	18	129	147
<b>ВСЕГО</b>	21	149	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.012	0.914
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.054	0.817
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.012	0.915
Точный критерий Фишера (двусторонний)	1.00000	$p>0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 2.84</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.008	несущественная
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.008	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.012	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.167
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.155
Отношение шансов (OR)	1.075
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.668
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.290
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.984

Рисунок 35 – Статистическая оценка взаимосвязи между наличием анатомических факторов риска и развитием интраоперационных осложнений

Уровень перевязки нижней брыжеечной артерии при раке прямой кишки и ретосигмоидного перехода определялся клиническими рекомендациями как стандартный в том случае, если производился сразу после отхождения левой ободочной артерии. Так называемая «высокая» перевязка у места отхождения от аорты длительное время была опциональной и рассматривалась с одной стороны, как расширение объема лимфодиссекции, с другой – как фактор, ухудшающий кровоснабжение левого фланга толстой кишки и влекущий за собой

дополнительную мобилизацию толстой кишки. Среди исследуемых пациентов такой способ перевязки сосуда выполнялся у 44 пациентов и у 7 из них были зарегистрированы интраоперационные осложнения. При статистическом анализе этот фактор не оказал влияния на частоту развития интраоперационных осложнений ( $p=0,690$ ;  $OR=1,39$  CI [0,52; 3,7]). Данные представлены на рисунке 36.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	7	37	44
Фактор риска отсутствует	14	103	117
<b>ВСЕГО</b>	21	140	161

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.438	0.508
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.160	0.690
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.423	0.516
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.59995	$p>0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 5,74

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.052	несущественная
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.052	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.074	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.500
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.359
Отношение шансов (OR)	1.392
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.501
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.521
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.716

Рисунок 36 – Статистическая оценка взаимосвязи между уровнем перевязки нижней брыжеечной артерии и развитием интраоперационных осложнений

Проведение мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки при низких резекциях прямой кишки зависит от целого ряда факторов и чаще всего



определяется анатомическими особенностями строения и кровоснабжения у каждого конкретного пациента. Эта процедура, не сложная технически, но чрезвычайно ответственная в виду необходимости манипулировать в области селезенки, создает возможность ее травматизации и развития кровотечения.

В анализируемой группе больных она проводилась в 49 случаях и каждый раз была «вынужденной», то есть не планировалась при подготовке к операции. У 9 пациентов были отмечены интраоперационные осложнения. При статистическом анализе взаимосвязи между исследуемыми параметрами не обнаружено ( $p=0,208$ ;  $OR=2,00$  CI [0,80; 5,22]). Данные представлены на рисунке 37.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	9	40	49
Фактор риска отсутствует	12	109	121
<b>ВСЕГО</b>	21	149	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2.300	0.130
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1.586	0.208
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	2.158	0.142
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.19604	$p>0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 6,05</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий Ф Критерий V Кранера Критерий K Чупрова**	0.116	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.116	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.163	слабая

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.750
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.367
Отношение шансов (OR)	2.044
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.478
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.801
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	5.217

Рисунок 37 – Статистическая оценка взаимосвязи между частотой мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки и развитием интраоперационных осложнений

Лапароскопический вариант оперирования при раке прямой кишки в последние годы превратился из опционального в рекомендуемый. Этот вариант хирургического доступа был использован у 50 пациентов и у 3 из них возникли интраоперационные осложнения. Статистический анализ не выявил его предикторного влияния на частоту возникновения интраоперационных осложнений ( $p=0,171$ ;  $OR=0,36$  CI [0,10; 1,29]). Данные представлены на рисунке 38.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	3	47	50
Фактор риска отсутствует	18	102	120
<b>ВСЕГО</b>	21	149	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2.640	0.105
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1.875	0.171
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	2.979	0.085
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.12858	$p>0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 6.18

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.125	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.124	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.175	слабая

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.167
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.461
Отношение шансов (OR)	0.362
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.648
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.102
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.288

Рисунок 38 – Статистическая оценка взаимосвязи между лапароскопическим доступом и развитием интраоперационных осложнений

Таким образом, в роли предиктора интраоперационных осложнений выступила химиолучевая терапия, проведенная пациентам на предоперационном

этапе. Другие факторы, рассмотренные с этих позиций, не показали статистически достоверной связи. Можно предположить, что, несмотря на современные возможности планирования и проведения лучевой терапии окружающие ткани претерпевают некоторые изменения, требующие от хирурга более деликатного с ними обращения, особенно на этапе формирования анастомоза с культей прямой кишки.

#### **4.2. Влияние клинических факторов на частоту развития несостоятельности анастомоза**

Интраоперационные осложнения, безусловно, оказывают негативное влияние на хирургическую бригаду, выполняющую вмешательство, требуют дополнительного времени по их устранению, высокого уровня оперирующего хирурга. В то же время они устраняются интраоперационно и для пациента могут пройти совершенно незаметно. Другое дело – осложнения послеоперационного периода, которые могут повлечь за собой серьезные последствия от удлинения срока нахождения пациента в стационаре, до стойкой инвалидизации. Их прогнозирование и профилактика – важнейшая задача современной хирургии и онкологии.

Из 170 больных раком прямой кишки и ректосигмоидного перехода у 60 пациентов (35,3%) были зарегистрированы различные послеоперационные осложнения. Для их систематизации и оценки взаимосвязи с факторами риска использована классификация Clavien—Dindo—Strasberg (система Accordion сокращенная) [17]. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 19. При рассмотрении данных этой таблицы можно сделать вывод, что ведущим тяжелым осложнением является несостоятельность швов анастомоза. Прежде всего, оно непосредственно угрожает жизни пациента. Тактика ведения таких больных достаточно хорошо изучена и определена, что позволяет избежать смертельного исхода (в нашем исследовании летальных случаев не зарегистрировано), но следует помнить, что в подавляющем большинстве случаев

подобная ситуация требует длительного серьезного лечения, выведения колостомы (если она не была сформирована ранее), в ряде случаев – разобщения анастомоза.

Таблица 19 – Структура послеоперационных осложнений

Степень тяжести осложнения	Вид осложнения	Количество
1 и 2 (легкое и средней тяжести)	Псевдомембранозный колит	2
	Кишечная непроходимость частичная (отек стомы)	1
	Послеоперационный панкреатит	6
	Пневмония	3
	Анемия (2-3 степени)	3
	Лимфоррея более 7 суток	17
	Влагалищно-кишечный свищ	1
	Нагноение послеоперационной раны	2
	Несостоятельность мочеточникового анастомоза с формированием наружного мочевого свища	1
	Кровотечение из зоны анастомоза	1
	Формирование наружного толстокишечного свища (закрылся на фоне консервативной терапии)	5
	Серома послеоперационного рубца	1
	Параколостомическое воспаление	2
	Всего	45
3 (тяжелое)	Абсцедирование гематомы пресакральной области	1
	Ранняя спаечная кишечная непроходимость	2
	Транзиторная ишемическая атака	1
	Несостоятельность швов анастомоза	18
	Ретракция стомы	1
	Эвентерация	4
Всего	27	
4 (смерть)		0

И даже при условии сохранения анастомоза зачастую возникают значительные нарушения его адекватного функционирования в будущем, вследствие развития стриктуры, что может стать причиной отказа в проведении

реконструктивной операции по восстановлению непрерывности желудочно-кишечного тракта. Зачастую это приводит к пожизненной инвалидизации пациента и значительно снижает его качество жизни.

Среди факторов, которые принято рассматривать в качестве увеличивающих риск развития несостоятельности колоректального анастомоза наиболее часто можно услышать о мужском поле, возрасте более 60 лет, предшествующей ХЛТ, высокой перевязке нижней брыжеечной артерии, мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки, типе анастомоза, ожирении, анатомических особенностях пациента (узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки), применении методик декомпрессии толстой кишки, виде оперативного доступа, наличии превентивной стомы, общей продолжительности операции. Все они были изучены и статистически проанализированы.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	18	75	93
Фактор риска отсутствует	5	72	77
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	5.956	0.015
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	4.907	0.027
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	6.353	0.012
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.02269	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 10,42</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова***	0.187	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.184	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.260	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	3.600
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.042
Отношение шансов (OR)	3.456
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.532
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.219
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	9.800

Рисунок 39 – Статистическая оценка взаимосвязи между мужским полом и развитием НША

Частота развития несостоятельности швов анастомоза оказалась связана с двумя факторами риска. Первым из них стал мужской пол. Из 170 пациентов мужчин было 93. У 18 из них были отмечены явления НША. Мужской пол при статистическом анализе повышает риск развития НША в 3,35 раз ( $p=0,027$ ;  $OR=3,35$  CI [1,21; 9,80]). Данные представлены на рисунке 39.

Вторым фактором риска развития несостоятельности швов колоректального анастомоза оказалась вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки. Она была выполнена у 49 пациентов и в 11 случаях сочеталась с развитием осложнения.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	11	38	49
Фактор риска отсутствует	12	109	121
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	4.682	0.031
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	3.672	0.056
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	4.334	0.038
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.04566	$p < 0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 6,63

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.166	слабая
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.164	слабая
Нормированное значение коэффицента Пирсона (C')	0.232	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.917
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.349
Отношение шансов (OR)	2.629
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.458
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.072
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.452

Рисунок 40 – Статистическая оценка взаимосвязи между вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки и развитием НША

Статистический анализ свидетельствует о том, что проведение мобилизации повышает риск развития НША в 2,6 раз ( $p=0,032$ ;  $OR=2,60$  CI [1,07; 6,45]). Данные представлены на рисунке 40.

Принято считать, что с возрастом происходит снижение репаративных свойств тканей, что может оказывать негативное влияние на частоту развития несостоятельности анастомозов. В нашем исследовании группа пациентов старше 60 лет составила 121 человек. Среди них в 13 случаях произошла несостоятельность швов анастомоза. При статистическом влиянии на развитие несостоятельности возраст старше 60 лет не оказывает ( $p=0,156$ ;  $OR=0,47$  CI [0,19; 1,16]). Данные представлены на рисунке 41.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	13	108	121
Фактор риска отсутствует	10	39	49
ВСЕГО	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2.784	0.096
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	2.020	0.156
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	2.610	0.107
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.13528	$p>0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 6.63</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.128	слабая
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.127	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.180	слабая

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.300
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	2.769
Отношение шансов (OR)	0.469
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.460
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.190
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.157

Рисунок 41 – Статистическая оценка взаимосвязи между возрастом старше 60 лет и развитием НША

Ожирение у пациентов, прежде всего, создает технические трудности при манипуляциях в малом тазу. Это может приводить к затруднениям визуализации тканей и как следствие нарушению правил формирования анастомоза. Во многом результат в такой ситуации зависит от опыта и слаженных действий всей хирургической бригады. В исследуемой группе пациентов индекс массы тела более 25 имели 98 пациентов, у 16 из них была зарегистрирована несостоятельность швов анастомоза. При статистическом анализе наличие у пациента избыточной массы тела или ожирения достоверно не увеличивало риск развития НША ( $p=0,310$ ;  $OR=1,81$  CI [0,70; 4,67]). Данные представлены на рисунке 42.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	16	82	98
Фактор риска отсутствует	7	65	72
ВСЕГО	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	1.547	0.214
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1.034	0.310
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	1.596	0.207
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.26033	$p>0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 9.74</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф. Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.095	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.095	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.134	слабая

Шанс найти фактор риска в основной группе	2.286
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.262
Отношение шансов (OR)	1.812
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.483
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.704
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.666

Рисунок 42 – Статистическая оценка взаимосвязи между ИМТ более 25 и развитием НША



Полученные нами данные продемонстрировали статистически значимое увеличение риска возникновения интраоперационных осложнений после проведения неoadьювантной химиолучевой терапии в 3,4 раза. Она имела место у 54 больных. При этом картина несостоятельности швов анастомоза была зарегистрирована у 8 из них. Статистическая обработка полученных данных не показала достоверной взаимосвязи между этими событиями ( $p=0,926$ ;  $OR=0,56$  CI [0,46; 2,96]). Данные представлены на рисунке 43.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	8	46	54
Фактор риска отсутствует	15	101	116
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.112	0.739
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.009	0.926
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.110	0.740
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.81065	$p>0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 7.31

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.026	несущественная
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.026	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.036	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.533
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.455
Отношение шансов (OR)	1.171
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.473
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.464
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.957

Рисунок 43 – Статистическая оценка взаимосвязи между неoadьювантной химиолучевой терапией и развитием НША

Этот факт еще раз подчеркивает, что своевременное распознавание и правильный алгоритм действий по устранению интраоперационных осложнений,

в большинстве случаев, позволяет избежать тяжелых последствий в послеоперационном периоде.

Различные анатомические факторы риска были отмечены у 23 пациентов, у 4 из которых возникла НША. Статистический анализ не продемонстрировал достоверного повышения риска НША у данной категории больных ( $p=0,800$ ;  $OR=1,42$  CI [0,43; 4,62]). Данные представлены на рисунке 44.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	4	19	23
Фактор риска отсутствует	19	128	147
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.339	0.561
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.065	0.800
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.319	0.573
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.52137	$p>0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 3.11

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.045	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.045	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.063	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.211
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.148
Отношение шансов (OR)	1.418
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.603
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.435
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.620

Рисунок 44 – Статистическая оценка взаимосвязи между анатомическими факторами риска и развитием НША

Лапароскопический доступ так же был рассмотрен в качестве возможного предиктора развития несостоятельности анастомоза. У 50 больных операция проводилась в лапароскопическом варианте и у 6 пациентов зарегистрирована

несостоятельность. Статистический анализ не выявил взаимосвязи между этими событиями ( $p=0,897$ ;  $OR=0,83$  CI [0,31; 2,24]). Данные представлены на рисунке 45.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	6	44	50
Фактор риска отсутствует	17	103	120
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.142	0.707
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.017	0.897
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.144	0.704
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.80922	$p>0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 6,76</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.029	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.029	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.041	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.353
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.427
Отношение шансов (OR)	0.826
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.508
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.305
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.236

Рисунок 45 – Статистическая оценка взаимосвязи между лапароскопическим доступом и развитием НША

Уровень перевязки нижней брыжеечной артерии принципиально меняет весь план оперативного вмешательства при раке прямой кишки. Перевязка артерии у места отхождения от аорты практически делает сигмовидную кишку непригодной для наложения колоректального анастомоза из-за особенностей ее кровоснабжения. В подобной ситуации чаще всего необходима более широкая

мобилизация левого фланга толстой кишки и, часто, мобилизация селезеночного изгиба.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	6	38	44
Фактор риска отсутствует	16	101	117
<b>ВСЕГО</b>	22	139	161

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.000	0.995
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.063	0.802
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.000	0.995
Точный критерий Фишера (двусторонний)	1.00000	p>0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 6,01</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.001	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.001	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.001	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.375
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.376
Отношение шансов (OR)	0.997
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.515
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.363
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.736

Рисунок 46 – Статистическая оценка взаимосвязи между уровнем перевязки нижней брыжеечной артерии и развитием НША

Применение методик оценки кровоснабжения подготовленного для анастомозирования конца толстой кишки позволяет минимизировать вероятность ишемии в данной зоне, что делает уровень перевязки важным аспектом с позиции прогнозирования развития НША. У 44 пациентов артерия обрабатывалась непосредственно у места отхождения от аорты и в 6 случаях отмечалась НША. Статистическая обработка результатов не показала достоверного увеличения

риска при таком подходе ( $p=0,969$ ;  $OR=0,86$  CI [0,46; 2,96]). Данные представлены на рисунке 46.

Передние и низкие передние резекции прямой кишки чаще всего завершаются формированием аппаратного анастомоза.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	5	44	49
Фактор риска отсутствует	18	103	121
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.651	0.420
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.313	0.577
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.682	0.409
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.47098	$p>0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 6.63</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.062	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.062	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.087	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.278
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.427
Отношение шансов (OR)	0.650
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.537
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.227
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.862

Рисунок 47 – Статистическая оценка взаимосвязи между типом анастомоза и развитием НША

Применение циркулярных двухрядных сшивающих аппаратов является стандартной процедурой, которая выполнялась у всех 170 пациентов. При этом у 23 больных был сформирован анастомоз по типу «бок в конец», а у большинства – наиболее простой по типу «конец в конец». Сторонники первого варианта обычно отмечают не только функциональные преимущества методики, но и более

высокую надежность анастомоза. При проведении статистического анализа достоверного влияния на частоту развития несостоятельности вариант анастомоза не оказал ( $p=0,577$ ;  $OR=0,65$  CI [0,22; 1,86]). Данные представлены на рисунке 47.

В качестве рутинной методики «защиты» колоректального анастомоза применялась оригинальная методика ретроградной интубации толстой кишки с помощью катетера Фолея 30Fr. Она была использована у 31 пациента.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	3	28	31
Фактор риска отсутствует	20	119	139
ВСЕГО	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.481	0.489
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.162	0.687
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.516	0.473
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.77124	$p>0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 4.19

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.053	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.053	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.075	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.150
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.235
Отношение шансов (OR)	0.637
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.654
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.177
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.296

Рисунок – 48 Статистическая оценка взаимосвязи между применением защиты анастомоза и развитием НША

При статистическом анализе наличие защиты анастомоза не влияло на частоту развития несостоятельности ( $p=0,687$ ;  $OR=0,55$  CI [0,35; 1,99]). Данные представлены на рисунке 48. В то же время следует отметить, что данная

методика показала свое преимущество только у пациентов с низким раком прямой кишки. Среди 170 оперированных пациентов это расположение опухоли отмечалось несколько реже.

Благодаря современному развитию анестезиологии и методам послеоперационного ведения пациентов продолжительность хирургического вмешательства, как показатель его эффективности, стремительно теряет свои позиции.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	12	85	97
Фактор риска отсутствует	11	62	73
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.259	0.611
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.080	0.778
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.257	0.612
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.65477	$p > 0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 9,88

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.039	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.039	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.055	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.091
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.371
Отношение шансов (OR)	0.796
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.450
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.330
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.921

Рисунок 49 – Статистическая оценка взаимосвязи между временем операции и развитием НША

Многочасовые операции в микрохирургии, нейрохирургии, трансплантологии стали мощным импульсом к отказу от излишнего внимания к

хирургическому таймингу. Статистический анализ взаимосвязи частоты развития несостоятельности и длительности операции не показал достоверных различий ( $p=0,778$ ;  $OR=0,80$  CI [0,33; 1,92]). Данные представлены на рисунке 49.

Формирование превентивной стомы при низких резекциях прямой кишки длительное время являлось главным средством профилактики тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, связанных с развитием несостоятельности анастомоза.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	13	70	83
Фактор риска отсутствует	10	77	87
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	0.631	0.428
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.325	0.569
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.632	0.427
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.50383	$p>0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 11.23

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.061	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.061	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.086	несущественная

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.300
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.909
Отношение шансов (OR)	1.430
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.452
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.590
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.467

Рисунок 50 – Статистическая оценка взаимосвязи между формированием превентивной стомы и развитием НША

В последних клинических рекомендациях низкая резекция прямой кишки прописана, как показание к данной процедуре. В то же время далеко не всем пациентам осуществляются реконструктивные операции по восстановлению



непрерывности ЖКТ по разным причинам, что приводит к значительному снижению качества жизни больных, стойкой утрате трудоспособности. У 70 пациентов выполнялось формирование превентивной стомы, но статистический анализ не выявил влияния этой процедуры на частоту НША ( $p=0,569$ ;  $OR=1,43$  CI [0,59; 3,46]). Данные представлены на рисунке 50.

Таким образом, частота развития несостоятельности швов анастомоза оказалась достоверно связана с тремя факторами риска: мужским полом, вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки и интраоперационной перфорацией толстой кишки.

### 4.3. Влияние клинических факторов на частоту развития послеоперационных осложнений

Анализ данных показал статистическую связь двух факторов с повышенным риском развития легких и средних послеоперационных осложнений.

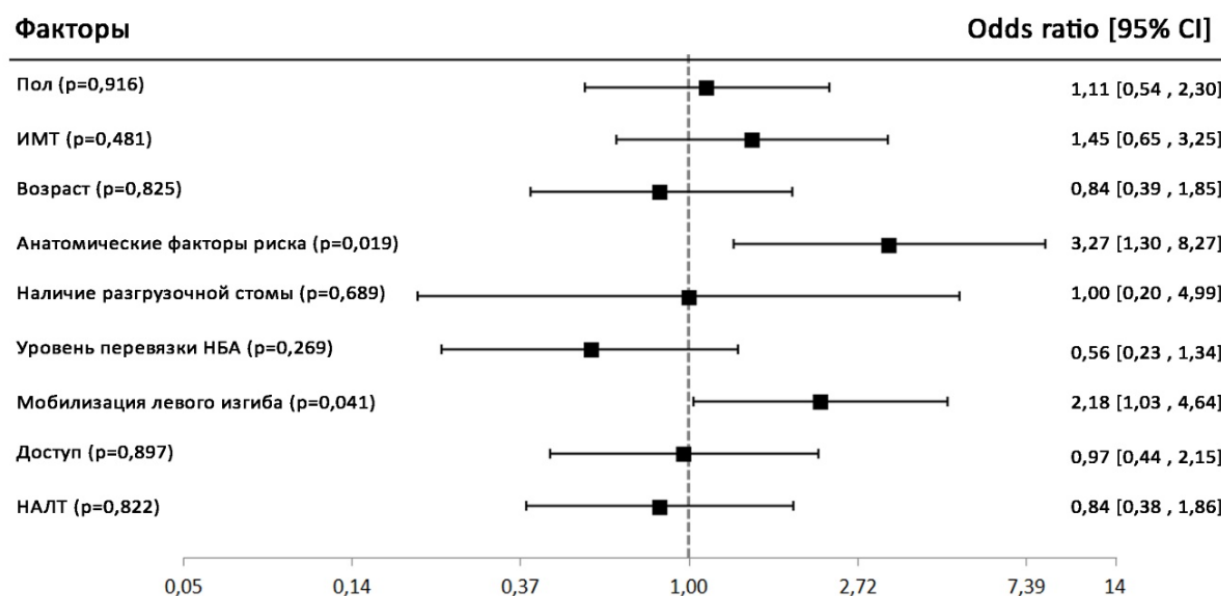


Рисунок 51 – Статистическая оценка взаимосвязи между факторами риска и развитием послеоперационных осложнений легкой и средней степени тяжести

Таковыми факторами оказались проведение мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки ( $p=0,041$ ,  $OR=2,18$  CI [1,03; 4,64]) и наличие анатомических факторов риска ( $p=0,019$ ,  $OR=3,27$  CI [1,30; 8,27]).

Не оказали влияния: мужской пол ( $p=0,916$ ,  $OR=1,11$  CI [0,54; 2,30]), ИМТ ( $p=0,481$ ,  $OR=1,45$  CI [0,65; 3,25]), возраст старше 60 лет ( $p=0,825$ ,  $OR=0,84$  CI [0,39; 1,85]), наличие разгрузочной стомы ( $p=0,689$ ,  $OR=1$  CI [0,20; 4,99]), уровень перевязки НБА ( $p=0,269$ ,  $OR=0,56$  CI [0,23; 1,34]), хирургический доступ ( $p=0,897$ ,  $OR=0,97$  CI [0,44; 2,15]), проведение неoadьювантной химиолучевой терапии ( $p=0,822$ ;  $OR=0,84$  CI [0,38; 1,86]). Полученные данные представлены на рисунке 51.

При оценке взаимосвязи между интраоперационными осложнениями и развитием несостоятельности анастомоза оказалось, что перфорация стенки кишки во время проведения операции, отмеченная в 7 случаях, достоверно увеличивает риск развития НША в послеоперационном периоде ( $p=0,04$ ,  $OR=10,1$  CI [2,1; 48,6]). Полученные данные представлены на рисунке 52.

Другие осложнения такой связи не показали.

Каждый этап лечения рака прямой кишки чрезвычайно важен с позиции достижения наилучшего итогового результата. Показателем эффективности хирургического вмешательства у данной группы пациентов является не только получение удовлетворительного качества макропрепарата, но и отсутствие тяжелых интра и послеоперационных осложнений. Прогнозирование их появления возможно, так как целый ряд факторов достоверно повышает риск развития этих событий. Полученные результаты продемонстрировали, что у пациентов, получивших на предоперационном этапе химиолучевую терапию он увеличен в 3,4 раза ( $p<0,05$ ), что требует взвешенного планирования оперативного вмешательства: выбора оптимального доступа, наиболее квалифицированной хирургической бригады, методики наложения анастомоза, его защиты и решения вопроса о формировании превентивной стомы.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	4	3	7
Фактор риска отсутствует	19	144	163
<b>ВСЕГО</b>	23	147	170

#### Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	11.870	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	8.300	0.004
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	7.823	0.006
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00692	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 0,95</i>		

#### Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.264	средняя
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.255	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.361	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.211
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.021
Отношение шансов (OR)	10.105
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.802
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.099
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	48.648

Рисунок 52 – Статистическая оценка взаимосвязи между интраоперационной перфорацией стенки кишки и развитием НША

Особенно важно применять меры по профилактике несостоятельности анастомоза и нивелированию ее последствий у пациентов с предикторами ее развития: мужской пол ( $p<0,05$ ) (из-за ассоциации с узким тазом), а также в случае возникновения необходимости вынужденной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки ( $p<0,05$ ) (которая, чаще всего, является показателем недостаточной длины мобилизованной кишки для формирования анастомоза без натяжения).

Часть интраоперационных осложнений, несмотря на то, что все они были своевременно распознаны и приняты необходимые меры по их ликвидации, оказались самостоятельными факторами риска развития осложнений в послеоперационном периоде. В нашем исследовании таким фактором оказалась

интраоперационная перфорация толстой кишки ( $p < 0,05$ ). Она возникала при проведении сшивающего аппарата в культю прямой кишки, грубых манипуляциях в зоне формирования анастомоза, неосторожного воздействия горячей бранши рабочего инструмента. Очевидно, что в случае развития подобной ситуации в ходе хирургического вмешательства необходимо применять меры дополнительной профилактики развития нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде (использование методик защиты анастомоза, формирование превентивной колостомы). Следует обращать внимание и на то, что у пациентов с анатомическими факторами (спаечный процесс, узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки, долихосигма) и вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки риск развития послеоперационных осложнений в целом, так же достоверно повышается ( $p < 0,05$ ). Для более наглядной иллюстрации наших результатов приводим клинический случай №2.

#### Клинический случай №2

Пациент О. 1975 г.р. направлен в ГБУ РО ОКОД в декабре 2021 года с жалобами на периодическую примеси крови в кале в течение месяца. После обследования установлен клинический диагноз: Рак среднеампулярного отдела прямой кишки cT2N0M0G2. ИМТ 38,1. По данным ректороманоскопии на расстоянии 8 см от ануса отмечается наличие циркулярной опухоли, контактно кровоточивой, протяженностью около 4 см. Вышележащие отдела толстой кишки без патологии. При МРТ малого таза выявлено утолщение стенки среднеампулярного отдела прямой кишки на расстоянии 9 см от ануса, протяженностью 5 см, частично перекрывающим просвет прямой кишки. Минимальное расстояние до мезоректальной фасции составляет не менее 10 мм. Инвазии мезоректальной фасции нет. В мезоректальной клетчатке 2 лимфатических узла около 0,8 см в диаметре без признаков метастатического поражения. Пациенту выполнялось обследование в соответствии с клиническими рекомендациями – отдаленных метастазов не выявлено. Учитывая локализацию опухоли и степень ее распространения на онкоконсилиуме принято решение о

проведении первым этапом хирургического лечения. В ходе операции было отмечено выраженное висцеральное ожирение и короткая брыжейка сигмовидной кишки. После мобилизации сигмовидной и прямой кишок с перевязкой нижней брыжеечной артерии у аорты и частичной мезоректумэктомией прямая кишка пересечена аппаратом Contour дистальнее опухоли. Произведена вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки. При проведении циркулярного сшивающего аппарата через культю прямой кишки выявлен линейный разрыв стенки культи прямой кишки на протяжении 1,5 см. Разрыв был ушит на штоке циркулярного сшивающего аппарата и наложен аппаратный толстотолстокишечный анастомоз по типу «конец в конец». Учитывая наличие значимых факторов риска развития несостоятельности швов анастомоза, было решено предпринять дополнительные меры её профилактики. Выше проксимальнее анастомоза был установлен внутриспросветный катетер Фолея №30, по предложенной оригинальной методике. Сформирована превентивная трансверзостома. Послеоперационный период протекал без осложнений. На пятые сутки выполнена проктография – данных за несостоятельность нет, анастомоз проходим. При гистологическом исследовании препарата хирургический клиренс 8 мм. Отступ в дистальном и проксимальном направлении достаточный. Качество мезоректумэктомии хорошее. Через 3 недели после радикальной операции пациенту выполнена операция – ликвидация колостомы с формированием толстотолстокишечного анастомоза вручную по типу «конец в конец». Послеоперационный период протекал без осложнений. Данный клинический случай демонстрирует возможность коррекции плана лечения пациента с учетом предикторов неблагоприятного результата хирургического этапа лечения для дополнительной профилактики развития периоперационных осложнений.

Таким образом, предикторами развития осложненного течения интраоперационного периода при операциях по поводу рака прямой кишки является проведение неoadьювантной химиолучевой терапии ( $p < 0,05$ ). Риск несостоятельности швов анастомоза достоверно повышен у пациентов мужского пола, при вынужденной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки, а

также в случае возникновения интраоперационной перфорации толстой кишки, даже при ее своевременном распознавании и устранении ( $p < 0,05$ ). Предикторами осложненного течения послеоперационного периода являются, так же, спаечный процесс, узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки, долихосигма ( $p < 0,05$ ). Наличие этих факторов риска должно приводить к применению мер по профилактике и устранению последствий данных осложнений (использование методик защиты анастомоза, формирование превентивной колостомы).

## ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ БЛАГОПРИЯТНОГО И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИТОГОВОГО РЕЗУЛЬТАТА ЛЕЧЕНИЯ

### 5.1. Влияние клинических факторов на итоговый результат лечения

В соответствие с целью и задачами исследования в первую очередь проводилась оценка онкологических результатов, то есть общей и безрецидивной выживаемости. При этом сроки наблюдения за пациентами после завершения всех этапов лечения варьировались от 1 до 8 лет. Полученные данные о прогрессировании заболевания в виде локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов регистрировались наряду со временем и причиной смерти пациента. В анализ включались только те больные, информация о которых была доступна, а отсутствие клинически значимых событий подтверждено данными клинического осмотра и дополнительных методов обследования. В таблице 20 представлены данные о распределении пациентов по годам лечения. Всего проанализировано 145 случаев.

Таблица 20 – Распределение пациентов по годам проведенного лечения

Год	Кол-во наблюдений	Срок наблюдения (лет)
2014	5	8
2015	26	7
2016	19	6
2017	19	5
2018	16	4
2019	34	3
2020	21	2
2021	5	1

При первичном анализе данных оказалось, что от всех причин умерло 26 пациентов, что составило 17.9%. Из них в 20 случаях (13.8%) зарегистрирована смерть от основного заболевания, в 6 (4.1%) – от причин, не связанных с опухолевым процессом. Для умерших от основного заболевания, минимальный срок наблюдения составил 4 месяца, максимальный – 71 месяц. Для выживших, минимальный срок наблюдения оказался равным 13 месяцам, максимальный – 11 лет и 3 месяца. Событие, которое расценивалось в качестве показателя неблагоприятного результата лечения (местный рецидив, появление отдаленных метастазов или смерть от всех причин) наблюдалось у – 39 пациентов (26.9%). При этом прогрессирование в виде локорегионарного рецидива отмечено у 13 пациентов, в виде появления отдаленных метастазов у 23 больных. На рисунке 53 представлена локализация отдаленных метастазов в исследуемой группе пациентов.

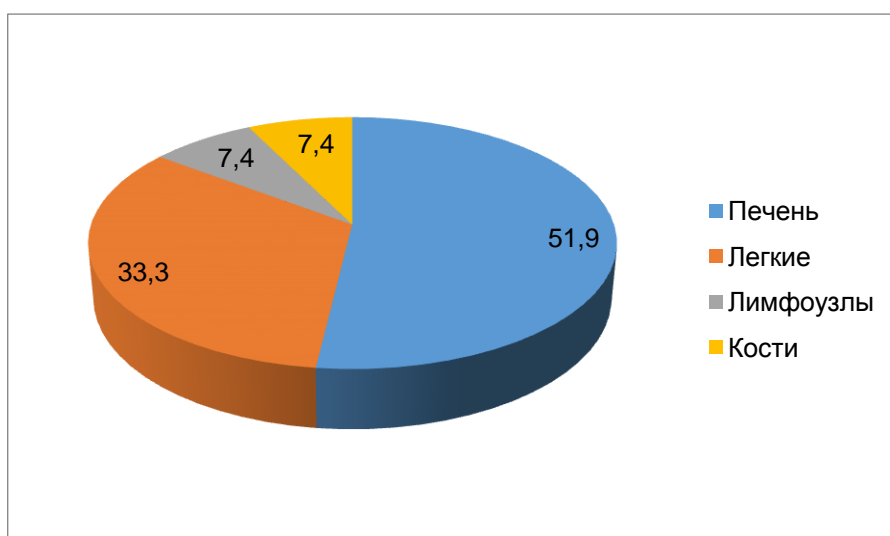


Рисунок 53 – Распределение пациентов по локализации отдаленных метастазов

В ряде случаев наблюдалось сочетание локорегионарного рецидива и отдаленного метастазирования. Такая ситуация отмечалась у 6 пациентов. У 4 больных отмечалось появление множественных метастатических очагов в различных органах: в трех случаях зарегистрирована комбинация поражения



печени и легких, по одному случаю на сочетания легких и отдельных лимфатических узлов, а также отдельных лимфатических узлов и костей.

Произведена статистическая оценка ассоциации уровня общей и безрецидивной выживаемости с клиническими факторами неблагоприятного прогноза, в качестве которых рассматривались пол, возраст, наличие интраоперационных осложнений, и их степень по Clavien-Dindo, проведение адъювантного лекарственного лечения, интраоперационная трансфузия компонентов крови, тип анастомоза, наличие анатомических факторов риска, операционный доступ, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии, проведение предоперационной лучевой терапии и, отдельно, развитие несостоятельности анастомоза.

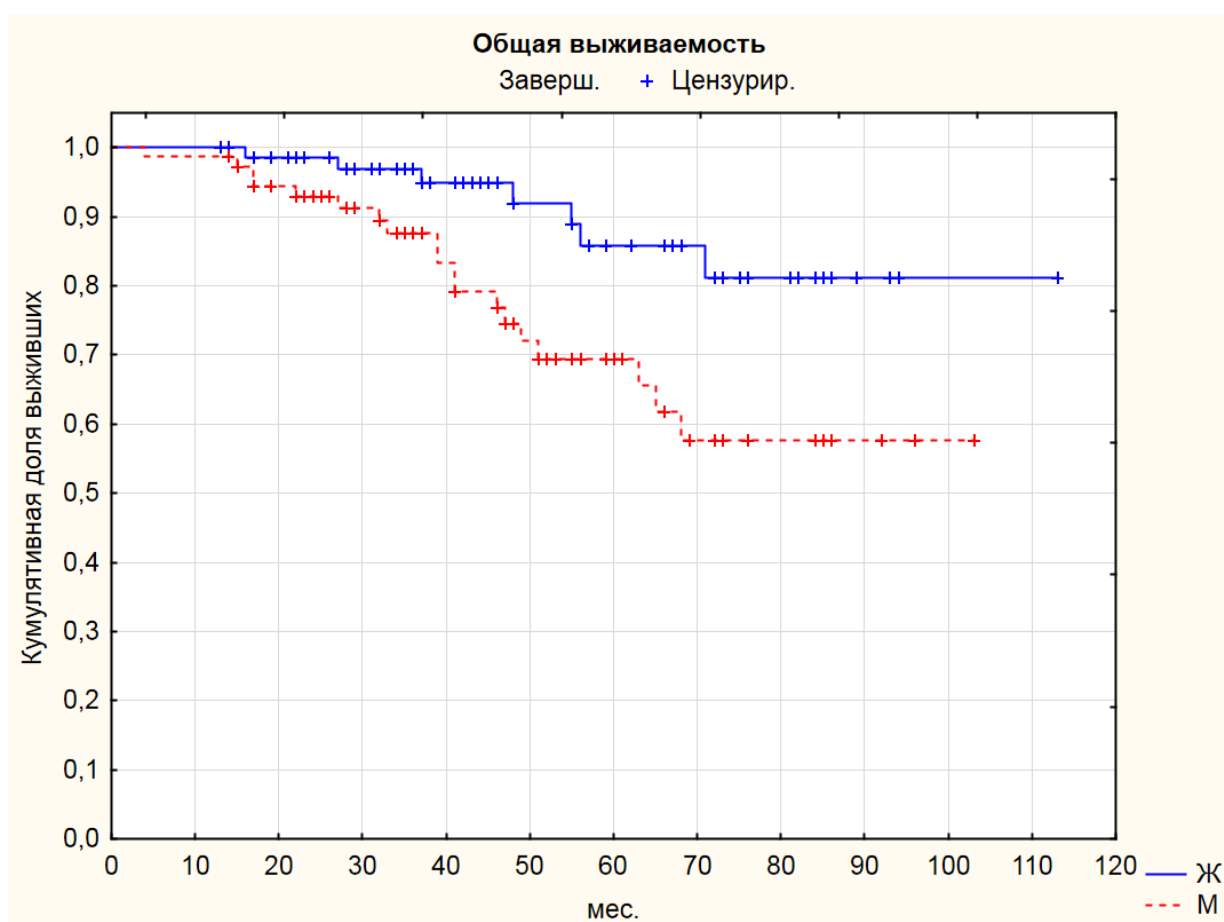


Рисунок 54 – Показатель общей выживаемости пациентов в зависимости от пола

Среди пациентов мужского пола (всего 75 человек) за время наблюдения 25,33% умерли, в то время как в группе женского пола (70 пациенток) – только 10%. Достоверно худшие показатели общей выживаемости были отмечены в группе пациентов мужского пола (Крит. Кокса-Ментела  $I = 6,438159$ ,  $U = 6,622257$ , стат. крит. = 2,609908,  $p = 0,00906$ ). На рисунке 54 полученные данные представлены графически.

В группе пациентов (21 человек), у которых были зарегистрированы интраоперационные осложнения за время наблюдения умерло 38,1%, в группе больных без осложнений (124 пациента) – 14,5%. Достоверно худшие показатели общей выживаемости были отмечены в группе пациентов с зарегистрированными интраоперационными осложнениями (Крит. Кокса-Ментела  $I = 2,761757$ ,  $U = 4,833619$ , стат. крит. = 2,908571,  $p = 0,00363$ ). На рисунке 55 полученные данные представлены графически.

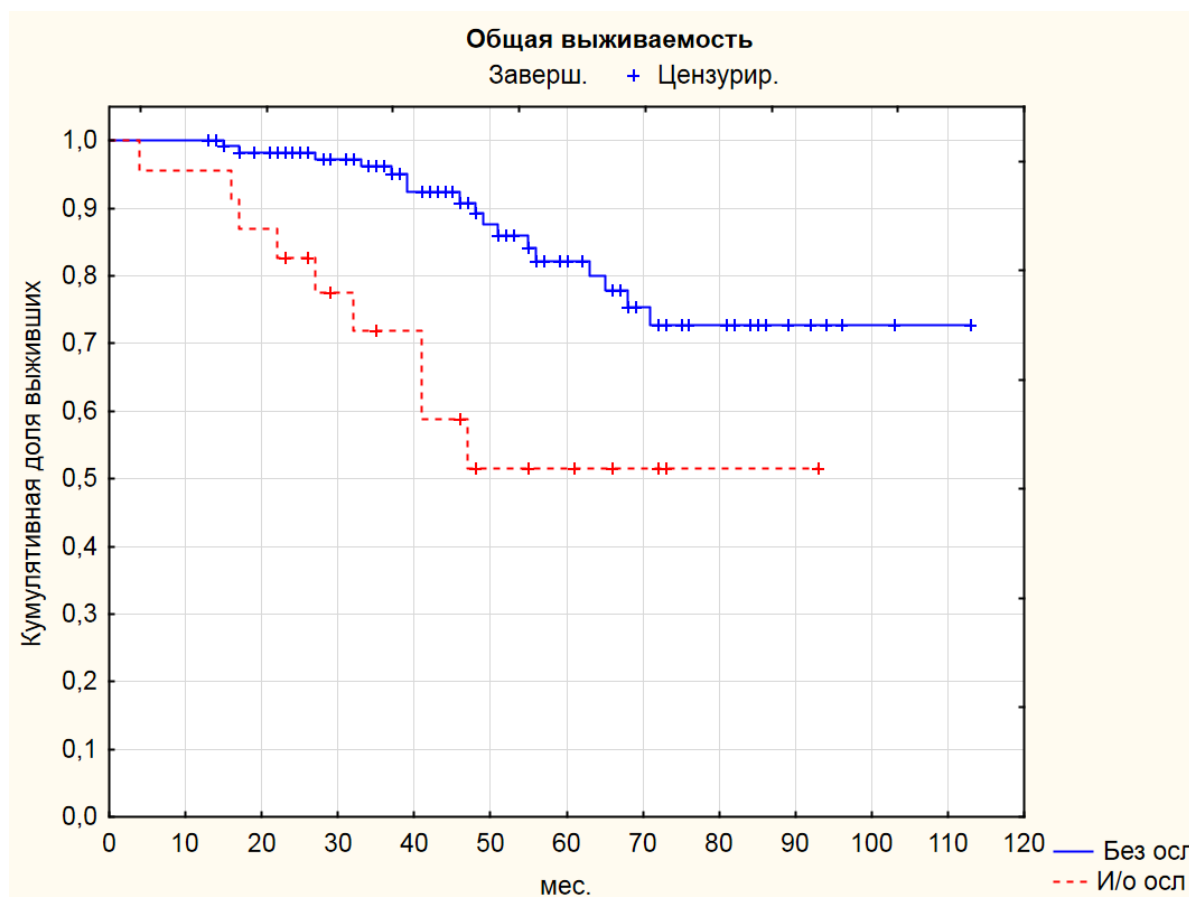


Рисунок 55 – Показатель общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия интраоперационных осложнений

В таблице 21 представлены данные статистического анализа уровня общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска, которые не продемонстрировали достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 21 – Сравнение показателей общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска

Фактор риска	Умершие				Критерий Кокса-Ментела	p
	С фактором риска		Без фактора риска			
	Абс.	%	Абс.	%		
Наличие п/о осложнений	8	15,38	18	19,35	-0,65	0,51
Проведение АдХТ	12	22,64	14	15,22	1,53	0,12
Проведение и/о переливания крови	1	14,29	25	17,52	-0,77	0,94
Проведение НАЛТ	12	25,53	14	14,29	-1,6	0,11
НША в п/о периоде	6	31,58	20	15,87	1,71	0,08

В таблице 22 представлены данные статистического анализа уровня безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска, которые не продемонстрировали достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 22 – Сравнение показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска

Фактор риска	Неблагоприятное событие				Критерий Кокса-Ментела	p
	С фактором риска		Без фактора риска			
	Абс.	%	Абс.	%		
Мужской	25	33,33	14	20	1,82	0,07
Наличие и/о осложнений	8	38,1	31	25	-1,26	0,21
Наличие п/о осложнений	12	23,08	27	29,03	-1,1	0,29
Проведение АдХТ	18	33,96	21	22,83	1,77	0,08
Проведение и/о переливания крови	3	42,86	36	26,09	0,98	0,33
Проведение НАЛТ	17	36,17	22	22,45	-1,54	0,12
НША в п/о периоде	7	36,84	32	25,40	0,97	0,33
С20	34	30,08	5	15,63	-1,29	0,20
НПРПК	23	34,33	16	20,51	1,53	0,13
Наличие антомических факторов риска	6	23,08	33	27,73	-0,08	0,94
Конец-в-бок	16	36,36	23	22,72	1,62	0,10
Низкий уровень перевязки	31	30,10	8	19,05	0,70	0,49
Лапароскопический	9	16,98	30	32,61	0,95	0,34

Таким образом, мужской пол и наличие интраоперационных осложнений оказались предикторами снижения уровня общей выживаемости у пациентов с раком прямой кишки в исследуемой группе.

## 5.2. Влияние молекулярно-генетических факторов на итоговый результат лечения

### 5.2.1. Взаимосвязь полиморфизма генов с итоговыми результатами лечения

Основным показателем эффективности радикального лечения в онкологии остается безрецидивная выживаемость. Длительность наблюдения за пациентами после завершения лечения позволила нам рассчитать трехлетнюю безрецидивную выживаемость и оценить взаимосвязь между благоприятным исходом и наличием тех или иных полиморфных вариантов генов *MMP1*, *TNF*, *CHEK2*, *XRCC1*, *P53*.

Таблица 23 – Распределение полиморфных вариантов гена *MMP1* (1607 1G/2G) в группах различной безрецидивной выживаемости

	Прожили 3 года и более	Прожили менее 3 лет	$\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
1G/2G	44	12	0.195, p>0,05, 1.778 (0.742- 4.261)
1G/1G	5	5	0.080, p>0,05, 0.319, (0.085- 1.202)
2G/2G	28	11	0.785, p>0,05, 0.883, (0.363- 2.149)
1G	54	22	0.457, p>0,05, 0.785 (0.416- 1.483)
2G	100	32	0.457, p>0,05, 0.785 (0.416- 1.483)

Выбор генов был обусловлен их значимостью в прогнозировании достижения высокой степени лечебного патоморфоза опухоли после завершения неoadьювантного этапа лечения. Благоприятным итоговым результатом мы считали отсутствие признаков рецидива и прогрессирования заболевания в

течение трехлетнего периода наблюдения после завершения лечения. В таблице 23 предоставлены данные об ассоциации полиморфных вариантов гена *MMP1* (1607 1G/2G) с отсутствием признаков прогрессирования и рецидива заболевания в течение трех лет.

Анализ данных таблицы 23 демонстрирует отсутствие статистически достоверных ассоциаций с разными полиморфными вариантами гена *MMP1* в группах различной безрецидивной трехлетней выживаемости.

В таблице 24 предоставлены данные об ассоциации полиморфных вариантов гена *TNF* (G308A) с отсутствием признаков прогрессирования и рецидива заболевания в течение трех лет.

Таблица 24 – Распределение полиморфных вариантов гена *TNF* (G308A) в группах различной безрецидивной выживаемости

	Прожили 3 года и более	Прожили менее 3 лет	$\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
G/A	40	13	0.617, p>0,05, 1.247 (0.524-2.968)
G/G	37	15	0.617, p>0,05, 1.247 (0.524-2.968)
G	114	43	0.684, p>0,05, 0.862 (0.421-1.765)
A	40	13	0.684, p>0,05, 0.862 (0.421-1.765)

Анализ данных таблицы 24 демонстрирует отсутствие статистически достоверных ассоциаций с разными полиморфными вариантами гена *TNF* в группах различной безрецидивной трехлетней выживаемости.

В таблице 25 предоставлены данные об ассоциации полиморфных вариантов гена *CHEK2 (Ile157Thr)* с отсутствием признаков прогрессирования и рецидива заболевания в течение трех лет.

Таблица 25 – Распределение полиморфных вариантов гена *CHEK2 (Ile157Thr)* в группах различной безрецидивной выживаемости

	Прожили 3 года и более	Прожили менее 3 лет	$\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
Ile/Thr	18	5	0.546, p>0,05, 1.403 (0.466-4.223)
Ile/Ile	58	23	0.462, p>0,05, 0.664 (0.222-1.988)
Thr/Thr	1	0	0.545, p>0,05, -
Ile	134	51	0.422, p>0,05, 0.657 (0.234-1.843)
Thr	20	5	0.422, p>0,05, 0.657 (0.234-1.843)

Анализ данных таблицы 25 демонстрирует отсутствие статистически достоверных ассоциаций с разными полиморфными вариантами гена *CHEK2 (Ile157Thr)* в группах различной безрецидивной трехлетней выживаемости.

В таблице 26 предоставлены данные об ассоциации полиморфных вариантов гена *P53 (Pro47Ser)* с отсутствием признаков прогрессирования и рецидива заболевания в течение трех лет.

Таблица 26 – Распределение полиморфных вариантов гена *P53 (Pro47Ser)* в группах различной безрецидивной выживаемости

	Прожили 3 года и более	Прожили менее 3 лет	$\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
Pro/Ser	14	7	0.597, p>0,05, 0.667 (0.237-1.873)
Pro/Pro	63	21	0.597, p>0,05, 0.667 (0.237-1.873)
Pro	140	49	0.530, p>0,05, 1.429 (0.545-3.745)
Ser	14	7	0.530, p>0,05, 1.429 (0.545-3.745)

Анализ данных таблицы 26 демонстрирует отсутствие статистически достоверных ассоциаций с разными полиморфными вариантами гена *P53 (Pro47Ser)* в группах различной безрецидивной трехлетней выживаемости.

В таблице 27 предоставлены данные об ассоциации полиморфных вариантов гена *XRCC1 (Arg399Gln)* с отсутствием признаков прогрессирования и рецидива заболевания в течение трех лет.



Таблица 27 – Распределение полиморфных вариантов гена *XRCC1* (*Arg399Gln*) в группах различной безрецидивной выживаемости

	Прожили 3 года и более	Прожили менее 3 лет	$\chi^2$ , p, ОШ (95%ДИ)
Arg/Gln	53	16	1.245, p>0,05, 1.656 (0.680-4.035)
Arg/Arg	23	10	0.325, p>0,05, 0.767 (0.307-1.913)
Gln/Gln	1	2	2.527, p>0,05, 0.171 (0.015-1.965)
Arg	99	36	1.000, p>0,05, 1.000 (0.528-1.893)
Gln	55	20	1.000, p>0,05, 1.000 (0.528-1.893)

Анализ данных таблицы 27 демонстрирует отсутствие статистически достоверных ассоциаций с разными полиморфными вариантами гена *XRCC1* (*Arg399Gln*) в группах различной безрецидивной трехлетней выживаемости.

Таким образом, статистически значимых ассоциаций между различными полиморфными вариантами генов *MMP1*, *TNF*, *CHEK2*, *XRCC1*, *P53* и благоприятным или неблагоприятным результатом лечения пациентов с раком прямой кишки в исследуемых группах выявлено не было.

### 5.2.2. Взаимосвязь уровня микросателлитной нестабильности с итоговыми результатами лечения

За период наблюдения (2008-2022) из 145 пациентов всего умерло от разных причин – 25 пациентов (17,2%). Из них 21 (14,4%) – от основного заболевания, 4 (2,8%) – от заболеваний, не связанных с основным.

Для умерших минимальный срок наблюдения 1 месяц (пациент умер от основного заболевания). Максимальный срок наблюдения 99 месяцев (пациент умер от заболевания, не связанного с основным).

Для выживших минимальный срок наблюдения 6 месяцев. Максимальный срок наблюдения составил 150 месяцев. Произведена оценка влияния уровня MSI на общую выживаемость. Полученные данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Влияние MSI на общую выживаемость (overall survival) в общей выборке

Отдаленный результат	Статус MSI		Всего	p
	MSI-H	MSI-L		
Умершие	6 (4,1%)	19 (13,1%)	25	0,83
Не умершие	24 (16,6%)	96 (66,2%)	120	
<b>Всего</b>	30	115	145	

На рисунке 56 представлено сравнение графиков выживаемости в группах MSI –L и MSI-H.

За период наблюдения медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 61 месяц, а в группе MSI- L 99 месяцев. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ( $p = 0,69$ ).

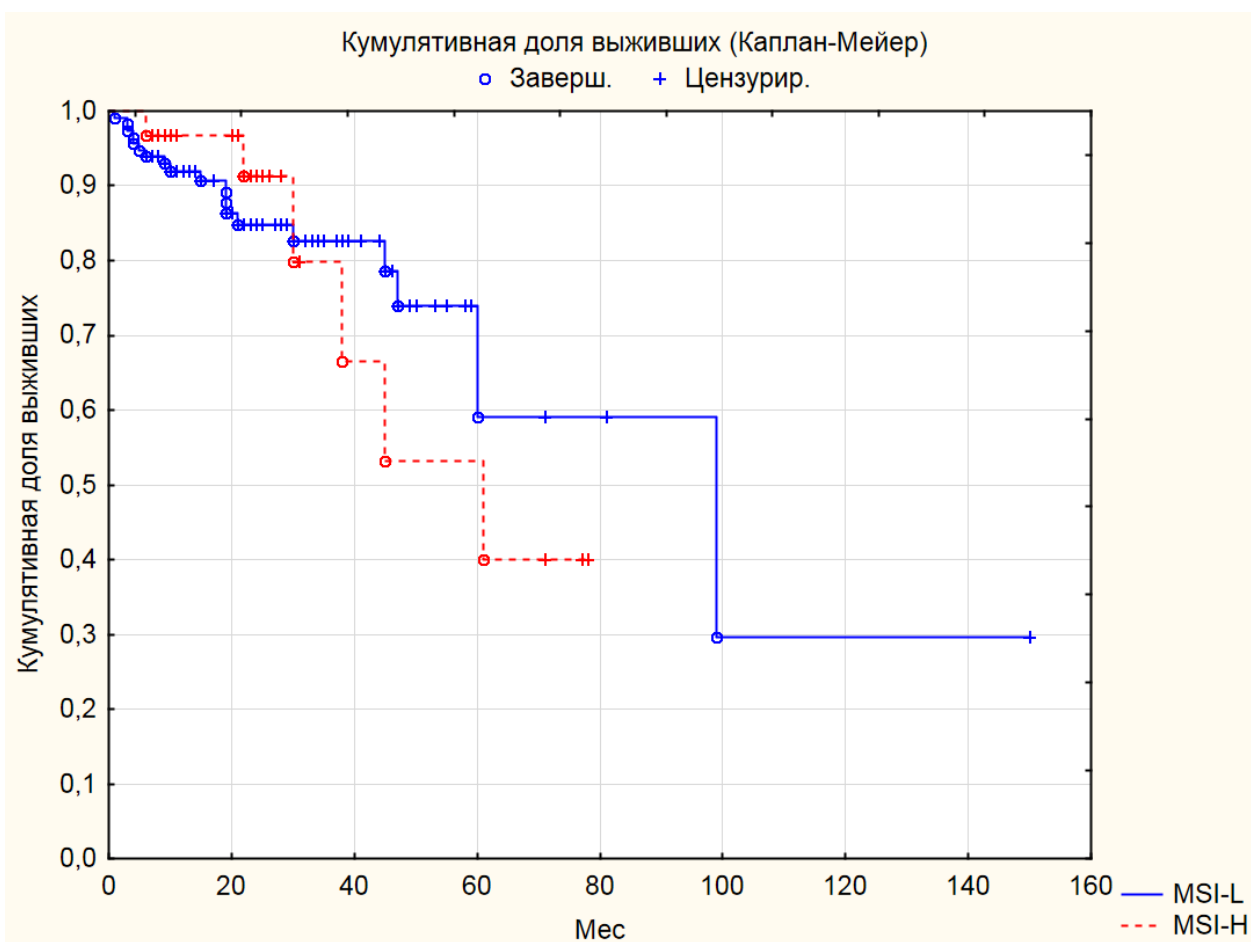


Рисунок 56 – Общая выживаемость в зависимости от MSI статуса

Произведена оценка влияния уровня MSI на общую выживаемость у пациентов с I – II стадией опухолевого процесса. Полученные данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Влияние MSI на общую выживаемость (overall survival) у пациентов I-II стадии

Отдаленный результат	Статус MSI		Всего	p
	MSI-H	MSI-L		
Умершие	2 (3,2%)	3 (4,8%)	5	0,55
Не умершие	15 (23,8%)	43 (68,2%)	58	
Всего	17	46	63	

На рисунке 57 представлено сравнение графиков выживаемости в группах MSI –L и MSI-H среди пациентов с I – II стадией опухолевого процесса.

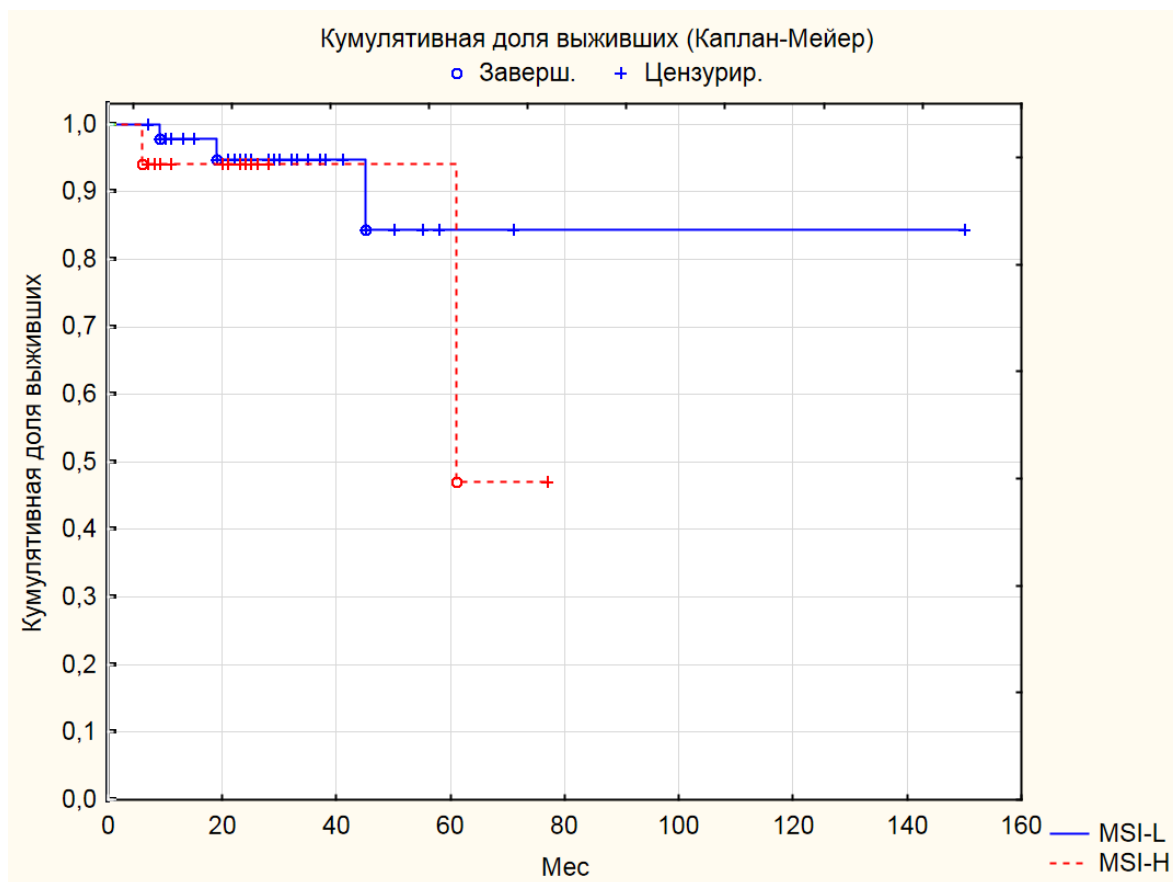


Рисунок 57 – Общая выживаемость в зависимости от MSI статуса у пациентов с I – II стадией заболевания

За период наблюдения у пациентов с I-II стадиями колоректального рака медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 61 месяц. В группе MSI-L на момент окончания наблюдения медиана выживаемости не достигнута. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ( $p = 0,55$ ).

Произведена оценка влияния уровня MSI на общую выживаемость у пациентов с III – IV стадией опухолевого процесса. Полученные данные представлены в таблице 30.

На рисунке 58 представлено сравнение графиков выживаемости в группах MSI –L и MSI-H среди пациентов с I – II стадией опухолевого процесса.

Таблица 30 – Влияние MSI на общую выживаемость (overall survival) у пациентов III-IV стадии

Отдаленный результат	Статус MSI		Всего	p
	MSI-H	MSI-L		
Умершие	4 (4,9%)	16 (19,5%)	20	0,99
Не умершие	9 (11,0%)	53 (64,6%)	62	
Всего	13	69	82	

За период наблюдения у пациентов с III-IV стадиями колоректального рака медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 45 месяцев, а в группе MSI-L 60 месяцев. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ( $p = 0,99$ ).

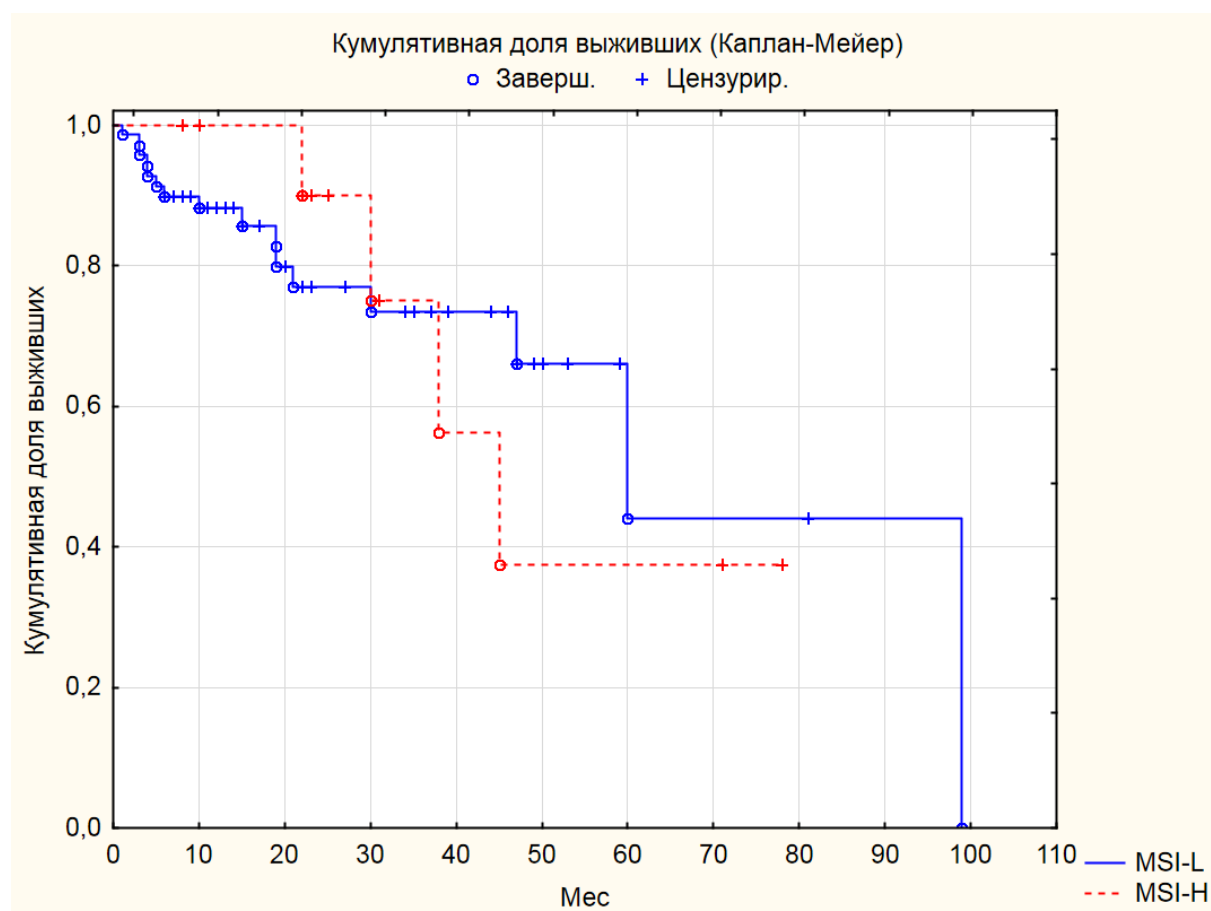


Рисунок 58 – Общая выживаемость в зависимости от MSI статуса у пациентов с III – IV стадией заболевания

Произведена оценка влияния уровня MSI на общую выживаемость у пациентов женского пола. Полученные данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Влияние MSI на общую выживаемость (overall survival) у женщин

Отдаленный результат	Статус MSI		Всего	p
	MSI-H	MSI-L		
Умершие	3 (5,2%)	5 (8,6%)	8	0,20
Не умершие	10 (17,2%)	40 (69%)	50	
Всего	13	45	58	

На рисунке 59 представлено сравнение графиков выживаемости в группах MSI –L и MSI-H среди пациентов женского пола.

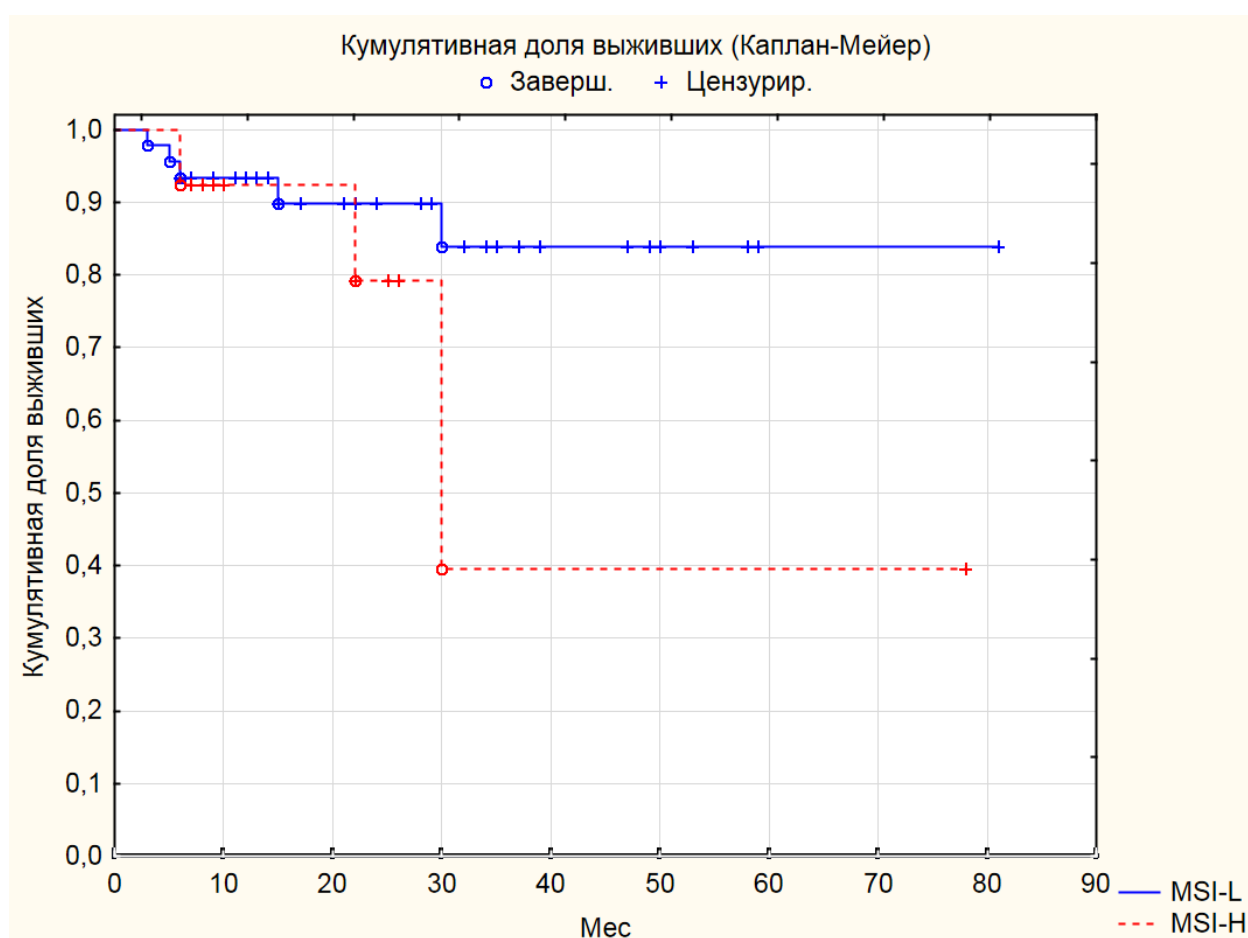


Рисунок 59 – Общая выживаемость в зависимости от MSI статуса у пациентов женского пола

За период наблюдения у женщин медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 30 месяцев. В группе MSI-L на момент окончания наблюдения медиана выживаемости не достигнута. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ( $p = 0,20$ ).

Таблица 32 – Влияние MSI на общую выживаемость у мужчин

Отдаленный результат	Статус MSI		Всего	p
	MSI-H	MSI-L		
Умершие	3 (3,4%)	14 (16,1%)	17	0,53
Не умершие	14 (16,1%)	56 (64,6%)	70	
Всего	17	70	87	

Произведена оценка влияния уровня MSI на общую выживаемость у пациентов мужского пола. Полученные данные представлены в таблице 32.

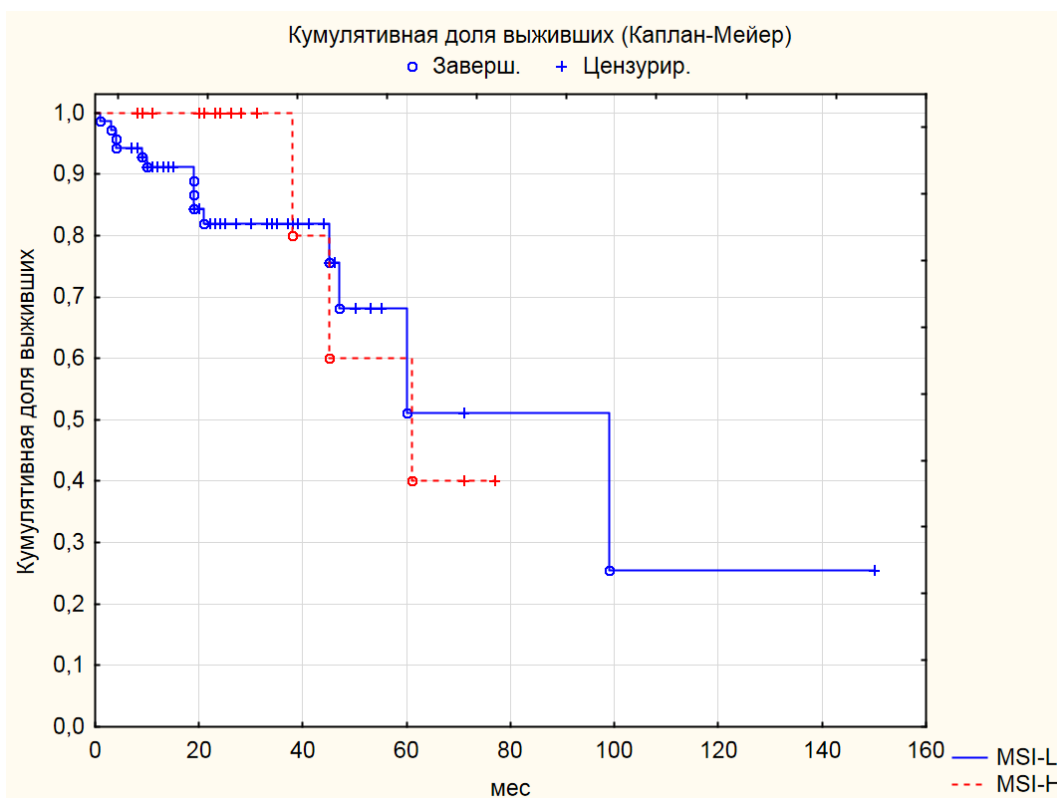


Рисунок 60 – Общая выживаемость в зависимости от MSI статуса у пациентов мужского пола

На рисунке 60 представлено сравнение графиков выживаемости в группах MSI –L и MSI-H среди пациентов мужского пола.

За период наблюдения у мужчин медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 61 месяц, а в группе MSI-L 60 месяцев. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ( $p = 0,53$ ).

Таким образом, полученные данные не продемонстрировали влияния уровня микросателлитной нестабильности на показатели выживаемости как в различных группах пациентов. По-видимому, данный показатель важен именно с позиции назначения ПХТ в адъювантном режиме в изолированной узкой группе больных II стадии без факторов неблагоприятного прогноза.

### **5.2.3. Влияние экспрессионного профиля опухоли на итоговый результат лечения**

Целью данного анализа является оценка экспрессионного профиля и поиск маркеров прогрессирования в опухолевой ткани при колоректальном раке. Были получены файлы, которые содержат в себе сырые данные экспрессионного профиля, полученные с чипов SurePrint V3 Microarray. Всего были получены данные от 14 образцов колоректального рака с прогрессированием и 23 образца колоректального рака без признаков прогрессирования. Данный анализ выполнен с помощью пакета ‘limma’ языка программирования R (версии 4.2.2). После импорта сырых данных выполнен контроль качества полученных данных. С помощью диаграмм размаха (боксплоты, boxplots) оценивалась необходимость дополнительной нормализации (Рисунок 61).

По результатам диаграмм размаха до нормализации видно, что требуется дополнительная обработка данных (признаком хорошей дополнительной обработки или её ненужности является +/- одинаковый уровень диаграмм размаха).



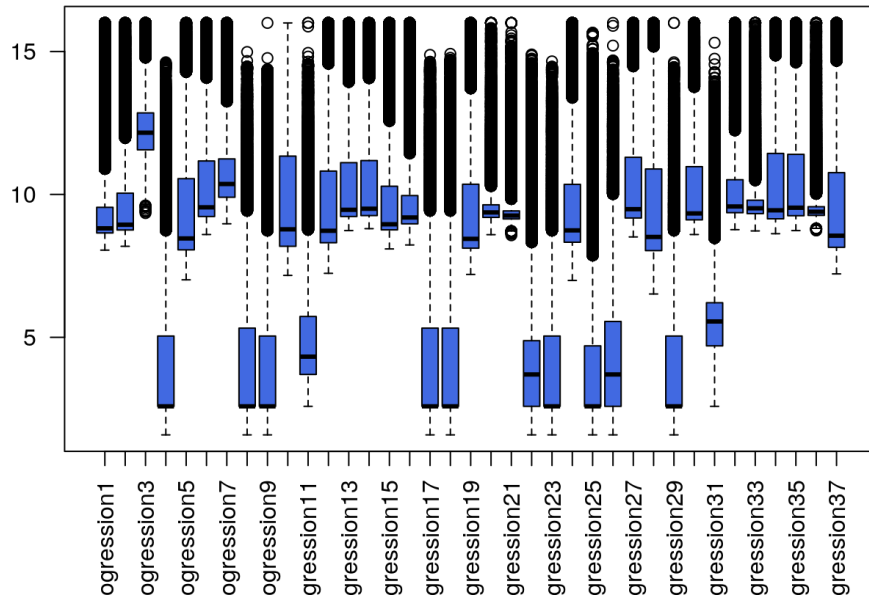


Рисунок 61 – Диаграммы размаха  
(оценка необходимости дополнительной нормализации данных)

После дополнительной нормализации данных видим, что диаграммы размаха лежат примерно на одном уровне и можно приступать к дальнейшему анализу данных. Полученный результат на рисунке 62.

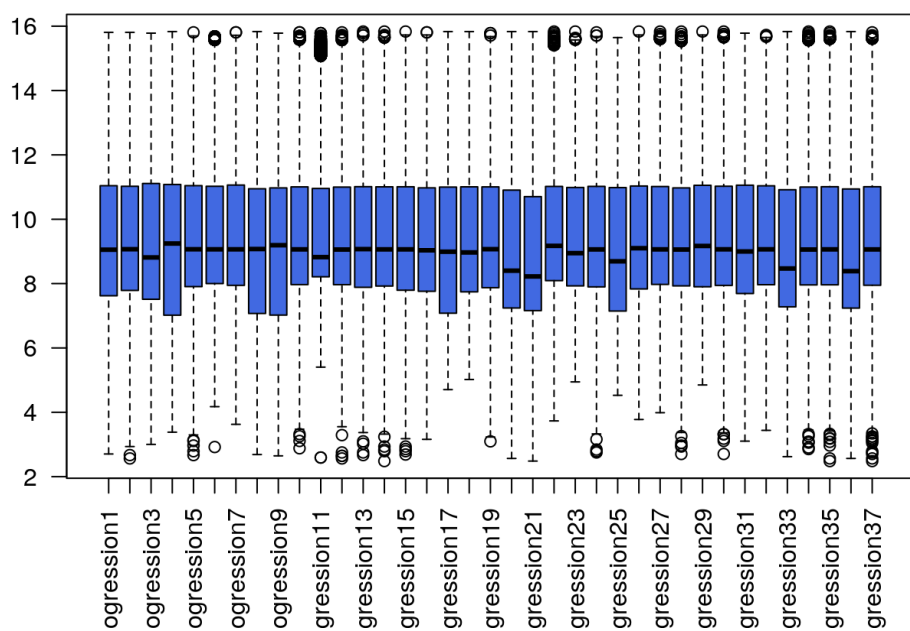


Рисунок 62 – Диаграммы размаха после дополнительной нормализации данных

Первым этапом произведена оценка дифференциальной экспрессии. В данном блоке предполагаем, что уровень экспрессии некоторых генов будет различаться и мы называем это исследовательской гипотезой. Чтобы проверить исследовательскую гипотезу, требуется нулевая гипотеза. В данном случае за нулевую гипотезу мы принимаем, что уровни экспрессии между состояниями различаться не будут. При тестировании гипотез возможна ошибка I рода (Ложно-положительный результат - когда отклоняем нулевую гипотезу, когда она на самом деле верна), и чтобы не допустить большое количество ложно-положительных результатов в результате множественных сравнений, мы делаем поправку на множественное тестирование с помощью метода FDR (False Discovery Rate) и фиксируем вероятность её совершить на уровне значимости. В данной процедуре мы берем отсечку по p-value ( $p < 0,05$ ), из-за того что пока не можем брать поправочный p-value на данном этапе. Для процедуры поиска дифференциально экспрессируемых генов используется метод Moderated t-statistics, который реализован в пакете limma. Таблица 33 содержит данные о топ-10 высокоэкспрессирующими и низкоэкспрессирующими генами.

Таблица 33 – Топ–10 генов с высоким и низким уровнем экспрессии при наличии признаков прогрессирования

Ген	logFC	p-val.
<b>Низкая экспрессия у пациентов с прогрессированием</b>		
<i>REG1B</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$
<i>DEFA6</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$
<i>SYNE4</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$
<i>HULC</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$
<i>CXCL11</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$
<i>DEFA5</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$
<i>DUOXA2</i>	Низкая экспрессия	$p < 0.05$

Продолжение таблицы 33

<i>C4BPA</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>REG1A</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>GZMB</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<b>Высокая экспрессия у пациентов с прогрессированием</b>		
<i>COL17A1</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>KLK11</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>DMKN</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>CYP3A5</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>DSG3</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>AGR3</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>TFF2</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>ZDHHC11</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>PROM2</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>CYP3A7</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05

Для всех полученных генов сделаем анализ обогащения сигнальных путей, для дальнейшего представления о том, какие сигнальные пути и процессы затрагивают наши полученные гены. С помощью данного метода мы можем идентифицировать молекулярные функции и сигнальные пути, связанные с повышенной или пониженной экспрессией генов в опухолевом материале. В качестве баз данных для обогащения генов использованы Gene Ontology: Molecular Function (GO:MF), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), miTarBase для анализа генов, которые регулируются с помощью миРНК (малые интерферирующие РНК). Проведем данный анализ для двух групп генов - высокоэкспрессирующих и низкоэкспрессирующих.

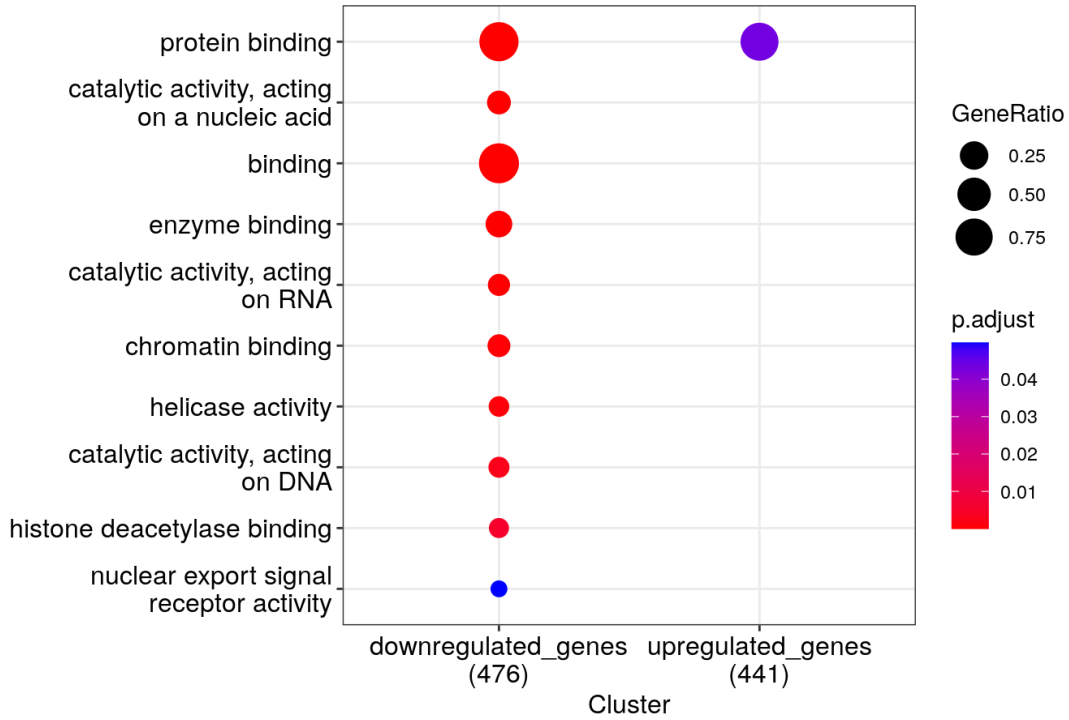


Рисунок 63 – Анализ обогащения высокоэкспрессирующих генов в прогрессирующих опухолях

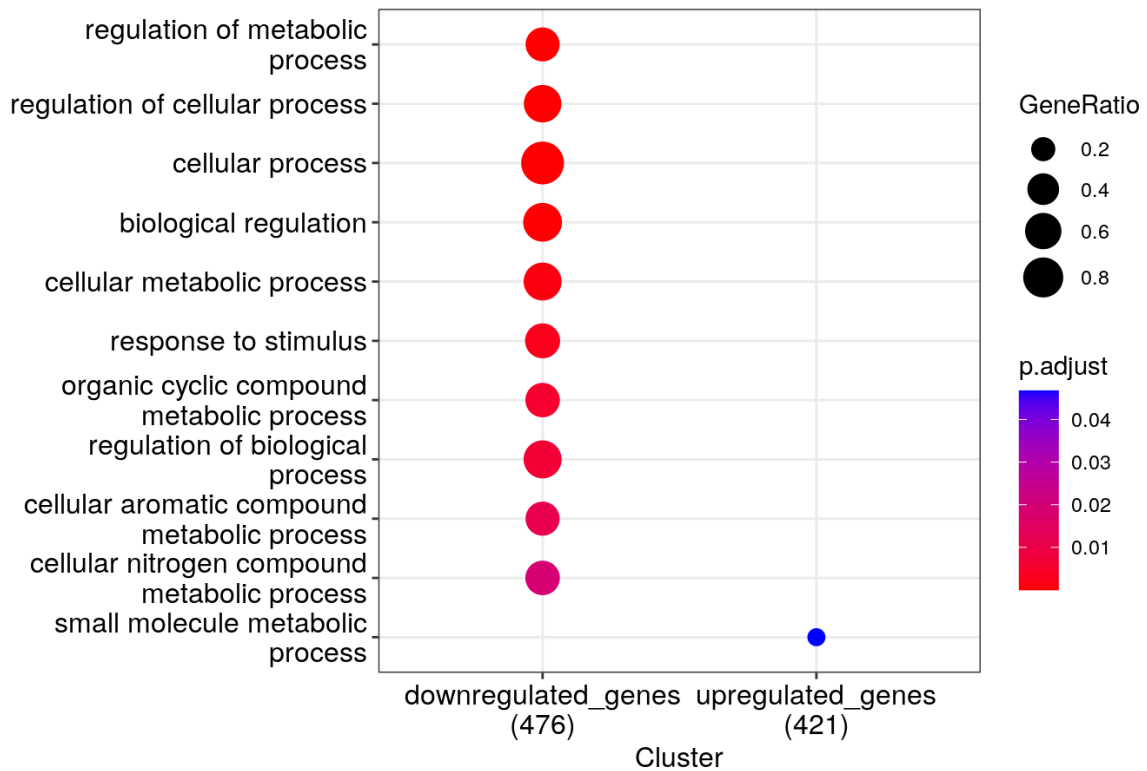


Рисунок 64 – Анализ обогащения низкоэкспрессирующих генов в прогрессирующих опухолях

Большинство биологических процессов и молекулярных функций, измененных при пониженной и повышенной экспрессии, относятся к регуляции клеточных и метаболических процессов, влиянию каталитической активности на нуклеиновые кислоты, хеликазные и транспортные активности, а так же функции связывания белков, хроматина и ферментов.

По базе данных KEGG, низкоэкспрессирующие гены в основном затрагивают пути репликации ДНК и клеточного цикла, тогда высокоэкспрессирующие гены - метаболические пути. По базе данных WikiPathways низкоэкспрессирующие гены относятся к путям клеточного цикла, сигналинга интерферона 2 типа, гена ретинабластомы при опухолях, механизмы уклонения от иммунного ответа и клеточно-специфический иммунный ответ при SARS-CoV2, а также онкогены и онкосупрессоры при раке желудка.

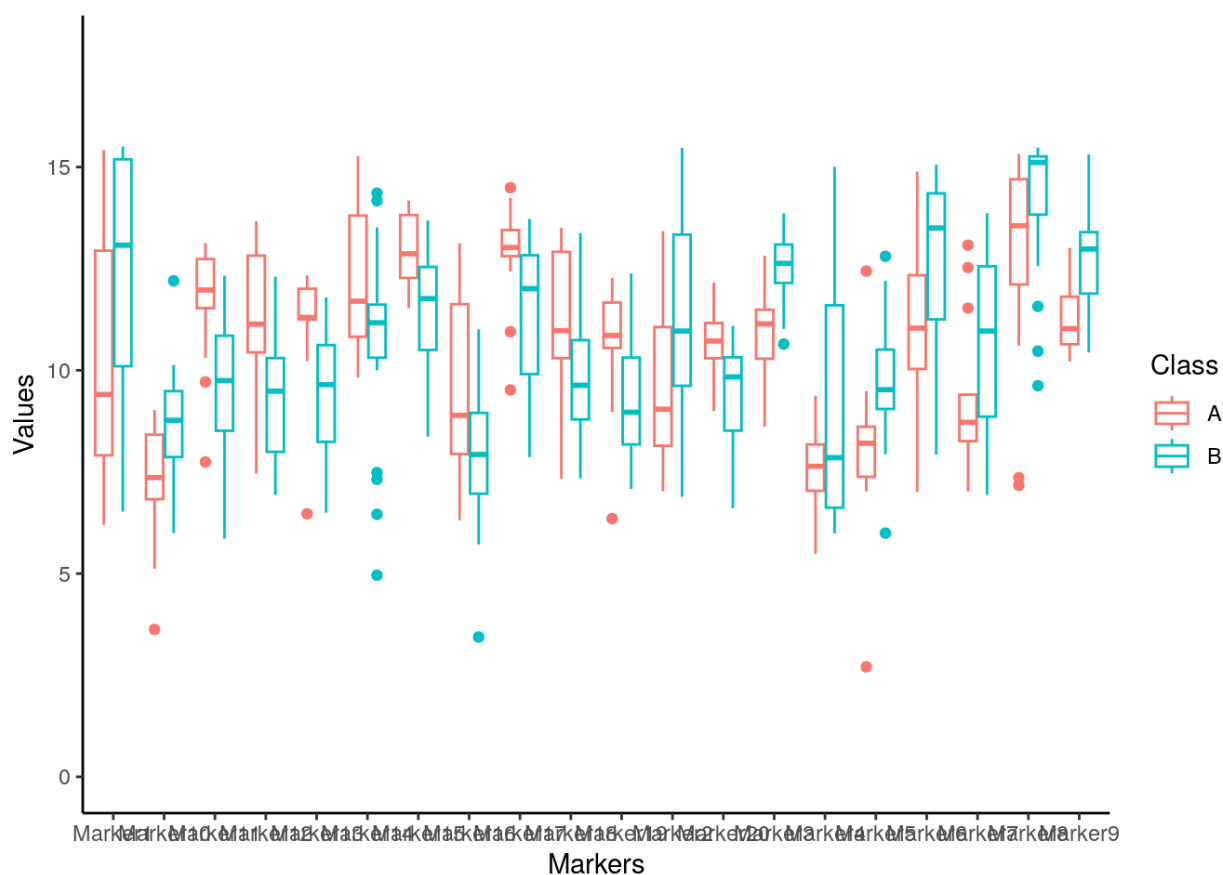


Рисунок 65 – Диаграммы размаха

Далее подберем комбинацию маркеров, которая хорошо будет классифицировать образцы с прогрессией и без, и оценим её диагностический потенциал с помощью кривых ROC (Receiver Operative Curve), чувствительности и специфичности.

Возьмем для набора комбинаций генов топ-10 высокоэкспрессирующих и низкоэкспрессирующих генов. И построим диаграммы размаха для каждого маркера, чтобы определить наиболее различающиеся маркеры и пустить их в дальнейший анализ. Диаграммы построены на рисунке 65.

На основании диаграммы размаха выше, были отобраны следующие маркеры (рисунок 66): Marker9 (*GZMB*), Marker5 (*CXCL11*), Marker3 (*SYNE4*), Marker20 (*MIR4432HG*), Marker19 (*ZDHHC11*), Marker11 (*COL17A1*), Marker13 (*ZDHHC11B*), Marker17 (*AGR3*).

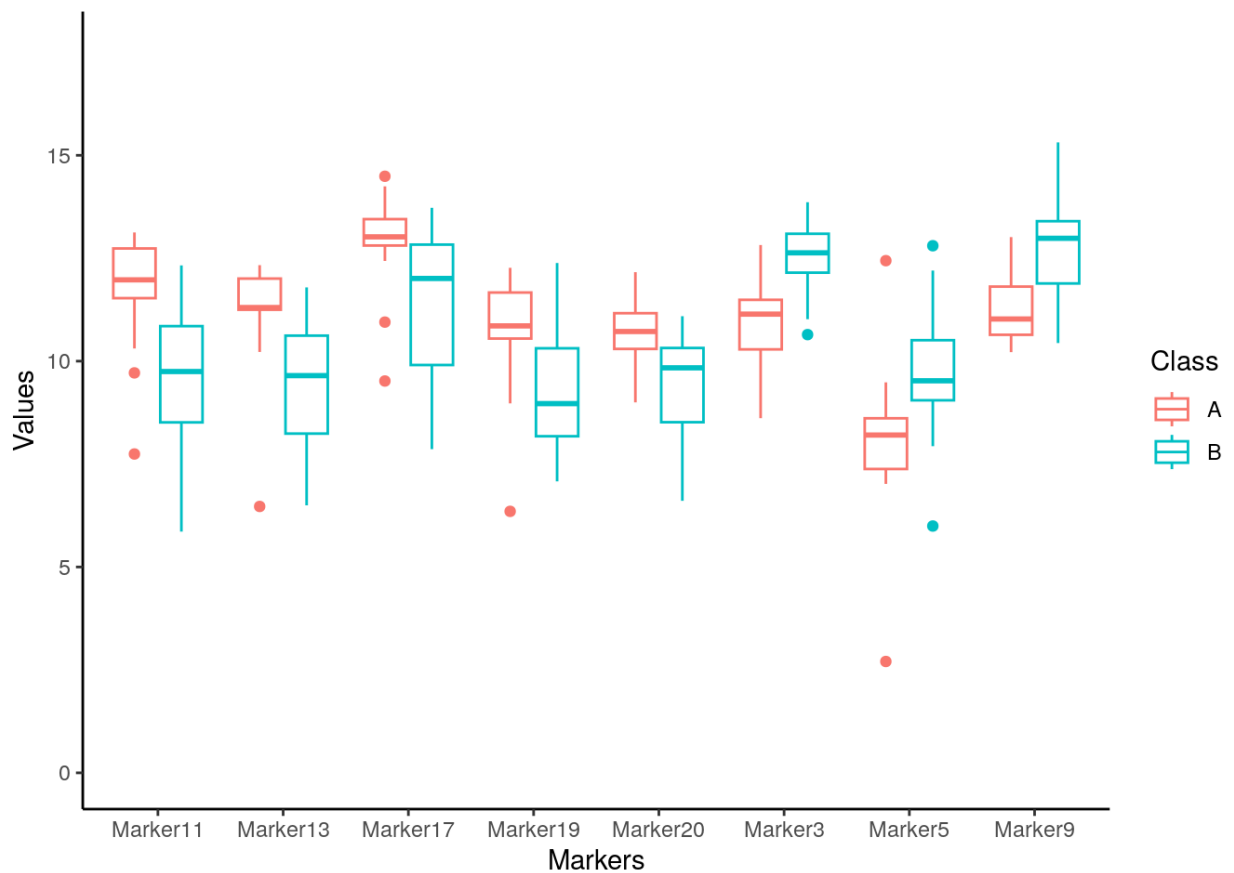


Рисунок 66 – Маркеры, отобранные на основании диаграмм размаха

Интерес представляют первые пять комбинаций, имеющие самые высокие показатели чувствительности и специфичности. Чувствительностью называют долю истинно положительных случаев, которые были правильно классифицированы моделью, а специфичностью - долю истинно отрицательных случаев, которые были правильно классифицированы моделью. Построим ROC-кривые и выведем показатели построенных классификационных моделей (Рисунок 67). ROC-кривая – это кривая, которая используется для представления результатов бинарной классификации и оценки эффективности классификации. Для количественной оценки информативности используется сравнительный анализ площадей под ROC-кривыми (Area under ROC curve - AUC). Принято считать, что коэффициент площади кривой, лежащий в интервале 0.9-1, следует рассматривать как показатель наивысшей информативности диагностического метода, в интервале 0.8-0.9 - хорошая информативность, в интервале 0.7-0.8 - удовлетворительная, в интервале 0.6-0.7 - посредственная информативность, и ниже - бесполезная классификация.

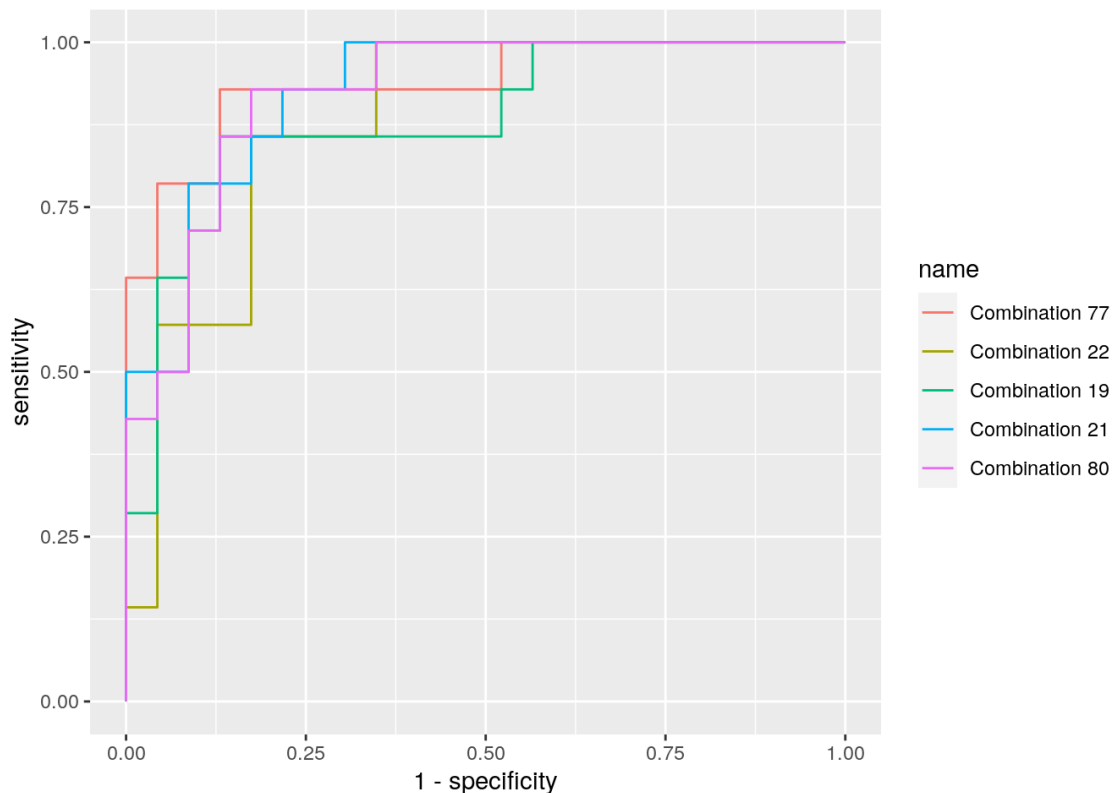


Рисунок 67 – ROC-кривая

Поэтому, можно говорить о том, что три из моделей имеют показатель наивысшей информативности, и оставшиеся две модели обладают хорошей информативностью. Самые лучшие комбинации состоят из генов Marker19 (*ZDNHC11*), Marker20 (*MIR4432HG*), Marker9 (*GZMB*) и Marker5 (*CXCL11*).

*ZDNHC11* (англ. Zinc finger DNHC-type containing 11) – белок, кодируемый одноименным геном, расположенным у людей на 5-й хромосоме. Кодируемый геном белок по функциям относится к трансферазам, ацилтрансферазам. Задействованный в таком биологическом процессе, как альтернативный сплайсинг. Локализован в мембране. Данные показывают, что гены семейства *ZDNHC* участвуют в регуляции прогрессирования опухоли и иммунного микроокружения [229]. Так же, повышенный уровень мРНК *ZDNHC11* был зафиксирован в опухолевых тканях колоректального рака [280]. Так же есть связь экспрессии данного гена и опухолевого роста при лимфоме Беркитта и высокоагрессивных опухолях мочевого пузыря [161, 304]. *GZMB* - кодирует гранзимы, которые представляют собой семейство сериновых протеаз и выполняют свою функцию в организме человека как интегральные цитолитические эффекторы во время программируемой клеточной смерти раковых и патоген-инфицированных клеток. Секретируемые преимущественно цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, гранзимы осуществляют инициацию апоптоза по каспазозависимым и каспазозависимым путям. Данные природные свойства делают гранзимы одними из наиболее перспективных человеческих ферментов для использования при разработке целевых терапевтических стратегий в лечении различных видов рака. Сниженный экспрессионный паттерн *GZMB* был обнаружен у пациентов с колоректальным раком в присутствии метастазирования [228]. Про ген *MIR4432HG* мало что известно в контексте его участие в онкологических процессах. Видно лишь, что его участие в комбинациях генов повышает их диагностический потенциал, и возможно данный ген можно брать в качестве маркера в дальнейшие исследования. Ген *CXCL11* представляет собой IFN $\gamma$ -зависимый хемокин. По исследованиям на основе открытых данных The Cancer Genome Atlas (TCGA),



экспрессия гена *CXCL11* значимо повышена в опухолевых тканях по сравнению с прилегающей нормой [286]. Высокая экспрессия *CXCL11* связана с лучшей выживаемостью у пациентов с колоректальным раком [138].

Таким образом, наивысшей информативностью обладает комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

### 5.3. Предикторы хорошего функционального результата и высокого уровня качества жизни пациентов

Произведена оценка взаимосвязи между степенью атрофических изменений мышц замыкательного аппарата прямой кишки и уровнем качества жизни пациентов, то есть благоприятным результатом лечения с позиций функциональности. Первую группу составили 39 пациентов, у которых по результатам УЗИ и ЭМГ промежности наблюдались изменения  $\leq 20\%$  от первоначального уровня (до лечения), а во вторую – 41 пациент с уровнем изменения показателей  $> 20\%$ .

Таблица 34 – Оценка уровня качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов в сравнимых группах

Функциональные и симптоматические шкалы опросника	Первая группа	Вторая группа
Физическое функционирование	85,1±1,4	66,8±2,2*
Эмоциональное функционирование	80,0±2,1	69,0±2,8*
Констипация	26,1±1,5	40,3±2,5*
Диарея	22,3±1,4	37,1±1,7*

Примечание: \* разница достоверна при  $p < 0,05$

При оценке уровня качества жизни пациентов были получены следующие результаты функциональных и симптоматических шкал, представленные в таблицах 34 и 35.

Таблица 35 – Оценка уровня качества жизни с помощью модуля CR29 опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов в сравнимых группах

Симптоматические шкалы модуля CR29 опросника EORTC QLQ-C30	Первая группа	Вторая группа
Тревожность	30,5	28,2
Шкала внешнего вида	13,5	13,7
Изменения веса	14,5	15,2
Учащённое мочеиспускание	25,5	38,2*
Примеси в стуле	21,1	23,4
Учащённый стул	28,5	42,8*
Недержание мочи	12,4	15,2
Дизурия	16,5	18,2
Боли в животе	16,6	15,4
Боли в области прямой кишки	35,5	46,2*
Вздутие живота	20,1	22,3
Сухость во рту	13,7	12,3
Выпадение волос	11,3	12,0
Потеря вкуса	9,5	10,1

Продолжение таблицы 35

Метеоризм	22,6	24,9
Недержание кала	31,1	43,4*
Воспаление кожи	20,5	22,3
Импотенция	82,3	81,7

Примечание: \* разница достоверна при  $p < 0,05$

Из представленных данных видно, что выраженные анатомические изменения мышц ЗАПК, визуализируемые с помощью УЗИ и ЭМГ, коррелируют с худшими показателями физического и эмоционального функционирования у пациентов второй группы, а также с более выраженными симптомами констипации и диареи ( $p < 0,05$ ).

При оценке остальных шкал опросника EORTC QLQ-C30, таких как шкалы общего здоровья, ролевого, познавательного и социального функционирования, симптомов усталости, тошноты и рвоты, одышки, бессонницы, снижения аппетита, финансовых трудностей значимых отличий между сравниваемыми группами не показано ( $p > 0,05$ ).

При оценке модуля CR29 изменения мышц ЗАПК более 20% достоверно коррелировали с проявлениями учащённого мочеиспускания, диареи, болей в области прямой кишки, недержания кала ( $p < 0,05$ ).

Явления диареи и каловой инконтиненции у пациентов напрямую связано с нарушением функций мышц ЗАПК. Изменения в отношении мочеиспускания и болей в области прямой кишки могут быть связаны с общим травмированием мышц тазового дна, фиброзными изменениями после облучения этой зоны.

Остальные показатели опросника, такие, как сухость во рту, выпадение волос и другие, ожидаемо, не показали связи с мышцами ЗАПК ( $p > 0,05$ ).

Также при оценке данного модуля обращала на себя внимание практически полная потеря пациентами сексуального функционирования во всех сравниваемых группах, что может быть связано с возрастной выборкой больных.

Для демонстрации возможности применения полученных данных в практике приводим клинический случай №3.

### Клинический случай №3

Пациентка Н. 1967 г.р. направлена в ГБУ РО ОКОД в марте 2020 года с жалобами на появление примеси крови в кале в течение 2 месяцев. После обследования установлен клинический диагноз: Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки cT2N1M0G2. По данным ректороманоскопии на расстоянии 3 см от ануса отмечается наличие экзофитной опухоли преимущественно по левой боковой стенке прямой кишки на широком основании, контактно кровоточивой, размером до 5 см. При МРТ малого таза выявлено экзофитное нижнеампулярного отдела прямой кишки на расстоянии 3 см от ануса, размером около 5 см с инвазией мышечной стенки прямой кишки. Инвазии мезоректальной фасции нет. В мезоректальной клетчатке увеличенный до 1,3 см лимфатический узел с признаками метастатического поражения. Пациентке выполнялось обследование в соответствии с клиническими рекомендациями – отдаленных метастазов не выявлено. Учитывая локализацию опухоли и степень ее распространения на онкоконсилиуме принято решение о проведении первым этапом курса предоперационной химиолучевой терапии. При УЗ исследовании мышц промежности и ЭМГ этой зоны. После КТ-разметки пациентке проведен полный курс неoadьювантной химиолучевой терапии в классическом режиме РОД 2 Гр, СОД 54 Гр на первичный очаг и мезоректум. В качестве радиомодификатора использовался капецитабин в дозе 2000 мг\м<sup>2</sup> в два приема (утром и вечером). Лечение пациентка перенесла удовлетворительно. МРТ контроль выполнен через 11 недель, после завершения химиолучевой терапии. Отмечена положительная динамика (уменьшение суммы размеров целевых очагов более чем на 25%) – частичный ответ по критериям RECIST 1.1. По данным ректороманоскопии нижний полюс опухоли на 4 см от ануса, размер опухоли уменьшился до 3 см в диаметре (положительная динамика). При проведении УЗ промежности и ЭМГ оказалось, что изменения изучаемых параметров составило более 20%. Пациентке в плановом порядке в соответствии с планом лечения выполнена операция –

лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки с превентивной трансверзостомией. Послеоперационный период протекал без осложнений. При проктографии на 5 сутки – анастомоз состоятелен, проходим. При гистологическом исследовании препарата отмечается лечебный патоморфоз опухоли 2 степени по TRG. Хирургический клиренс 5 мм. Отступ в дистальном и проксимальном направлении достаточный. Качество мезоректумэктомии хорошее. Пациентке проведен курс адъювантной ПХТ по схеме XELOX в течение 6 месяцев, которые она перенесла удовлетворительно. После предварительной подготовки пациентке в плановом порядке выполнена операция – ликвидация колостомы с формированием ручного толстотолстокишечного анастомоза по типу «конец в конец». Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана на 5 сутки на амбулаторное лечение. Рекомендовано диспансерное наблюдение. При осмотре через 3 месяца больная предъявляет жалобы на учащенный до 4 – 5 раз в сутки стул малыми порциями кашицеобразного характера. Периодическое (1 – 2 раза в неделю) недержание кала. Пациентка консультирована гастроэнтерологом, получала консервативное лечение в течение 2 месяцев без выраженного эффекта. При очередном осмотре у онколога больная отметила значительное снижение уровня качества жизни (что было подтверждено и по данным опросника оценки качества жизни EORTC QLQ C30 CR 29). У пациентки отмечалось значительное снижение результата по шкалам функционального и эмоционального благополучия, высокие показатели шкалы симптомов диареи. После безрезультатных попыток консервативной коррекции возникших нарушений пациентке было предложено формирование трансверзостомы, что и было выполнено через 1,5 года после радикальной операции. Данный клинический пример демонстрирует возможность использования динамики показателей ЭМГ и УЗ промежности на фоне лечения в качестве предикторов неблагоприятного итогового функционального результата.

Таким образом, изменение более чем на 20% показателей, полученных по данным УЗИ и ЭМГ промежности, является предиктором развития

неблагоприятного итогового результата лечения пациентов с раком прямой кишки с позиции функционального результата и качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### *Оценка различий экспрессионного профиля в опухоли и ткани толстой кишки*

Всего, с помощью метода moderated t statistics было обнаружено 505 дифференциально экспрессируемых генов.

В ходе анализа данных экспрессии генов, полученных с микрочипов, было выявлено 337 с пониженной и 168 с повышенной экспрессией.

Ген *CA1* (Карбоангидраза 1) отражает самую низкую экспрессию в опухолевом материале, что подтверждается другими исследованиями экспрессионного профиля [193]. *CA1* является потенциальным онкогеном и способствует аномальной кальцификации, апоптозу и миграции клеток при раке молочной железы [123]. Изоферменты карбоангидразы (КА) могут играть важную роль в развитии рака, поскольку контролируют гомеостаз pH в опухолях, что, по-видимому, моделирует поведение раковых клеток [155].

Экспрессия гена *H19* (ген длинной некодирующей РНК) повышена в опухолевом материале, что может приводить к активации эпителиально-мезенхимального перехода и в дальнейшем к метастазированию и инвазии [137,284]. Дальнейшие исследования подтвердили, что экспрессия *H19* приводит к активации сигнального пути Raf-ERK и индуцированию эпителиально-мезенхимального перехода, что, по-видимому, коррелирует с метастазированием у пациентов с колоректальным раком [195]. Так же, гены, задействованные в эпителиально-мезенхимальном переходе, участвуют не только в миграции и инвазии раковых клеток, но и в угнетении клеточной гибели, регуляции клеточного цикла, а также в процессах ответственных за резистентность к лучевой терапии и химиотерапии [141,179].

Для более объемного анализа и понимания значения полученных профилей экспрессируемых генов в биологических процессах мы использовали анализ обогащения набора генов (GSEA) на базе данных Gene Ontology (GO). Например, учитывая набор генов, которые активируются при определенных условиях

(например, при раке) анализ обогащения, используя статистические методы, обнаружит, какие термины (совокупности генов) из этой базы данных представлены в избытке (гиперэкспрессированы) или недостатке по сравнению с генами в здоровой ткани. Считается, что обнаруженные таким образом различия, отражаются на морфофункциональном уровне.

Анализ по базам GO: BP и GO: MF показал, что термины биологических процессов - “regulation of biological quality”, “phosphate-containing compound metabolic process”, “phosphorus metabolic process”, “transport” и “establishment of localization” изменены при пониженной экспрессии генов, тогда как “positive regulation of biological process”, “regulation of cellular process”, “multicellular organismal process”, “regulation of biological process” и “biological regulation” изменены при повышенной экспрессии генов. Термины “catalytic activity”, “nucleotide binding”, “small molecule binding”, “ion binding” и “anion binding” изменяют свою активность при сниженной экспрессии генов [136,160,174,247,269]. Однако основные механизмы, через которые соответствующие гены в этих биологических и молекулярных терминах способствуют онкогенезу все еще остаются неописанными. Следовательно, дальнейшее исследование этих идентифицированных биологических и молекулярных терминов могут помочь как в выяснении основных механизмов канцерогенеза колоректального рака, так и персонализации подходов к терапии данных больных.

Анализ сигнальных путей с помощью базы данных KEGG выявил, что сигнальные пути “Fatty acid degradation”, “Drug metabolism - cytochrome P450”, “Metabolic pathways”, “Fatty acid metabolism” и “Steroid hormone biosynthesis” изменены при пониженной экспрессии генов, в то время как сигнальные пути «IL-17», «NF-каппа В», «TNF» изменены при повышенной экспрессии генов. Сигнальные пути “Fatty acid degradation” и “Fatty acid metabolism” играют важную роль в патогенезе различных онкологических заболеваний. В недавнем исследовании Ding C et al. получена сигнатура из генов жирных кислот, которые эффективно предсказывают выживаемость для пациентов с колоректальным



раком, а также устойчивость к 5-фторурацилу [125]. Сигнальный путь “Drug metabolism - cytochrome P450” и сниженная экспрессия генов, связанных с ним, может свидетельствовать о приобретенной устойчивости к 5-фторурацилу [152]. Гены, которые связаны с “Metabolic pathways” имеют высокий потенциал к терапевтическим воздействиям [252]. Гены, которые высоко экспрессируются в сигнальном пути “IL-17 signaling pathway” может приводить к онкогенезу путем стимулирования выработки ростовых факторов и гликолизу, ангиогенезу, метастазированию рака толстой кишки [175]. Высокая экспрессия генов сигнального пути “NF-каппа В” приводит к прогрессированию колоректального рака, в то время как терапевтическое воздействие на гены этого сигнального пути приводит к снижению пролиферации, метастазированию и ангиогенеза и повышают уровень апоптоза и чувствительности к химиотерапевтическим препаратам [266]. Гены, принадлежащие к сигнальному пути «TNF», экспрессия которых повышена, вносят свой вклад в микроокружение опухоли и их гиперэкспрессия может приводить к эпителиально-мезенхимальному переходу и последующему метастазированию [168].

Повышение экспрессии генов, связанных с (hsa-miR-29b-3p) приводит к повышению ангиогенеза и эпителиально-мезенхимальному переходу, что ассоциировано с плохой выживаемостью у пациентов с колоректальным раком [194]. Роль (hsa-miR-29a-3p) как онкогена или онкосупрессора и связанных с ним генов до сих пор остается неуточненной, однако его вполне рассматривают как диагностический и прогностический маркер [216]. По данным Safa A. et al., (hsa-miR-1-5p) может подавлять прогрессирование колоректального рака, в то время как активная экспрессия генов, связанной с этой миРНК будет мешать этому процессу [257].

Таким образом был выполнен анализ экспрессионного профиля больных колоректальным раком, получены данные о 505 дифференциально экспрессируемых генов, среди них 337 проявили сниженную экспрессию в опухолевом материале и 168 - повышенную экспрессию. Наиболее высокую экспрессию продемонстрировали гены, связанные с миРНК (hsa-miR-29b-3p) и

(hsa-miR-1-5p), а также гены *-HI9, FOXQ1, INHBA, MMP1, CDH3, CXCL2, MDFI, THBS2*. Напротив, гены *- TMIGD1, GUCA2B, ZG16, AQP8, SLC4A4, CDKN2B-AS1, CA4*, а также ген *CA1* продемонстрировали низкую экспрессию в опухолевом материале. Экспрессия генов, ответственных за функционирование сигнальных путей «IL-17», «NF-каппа В», «TNF» - увеличена в опухолевых образцах. Гены, ответственные за сигнальные пути “Fatty acid degradation”, “Drug metabolism - cytochrome P450”, “Metabolic pathways”, “Fatty acid metabolism” и “Steroid hormone biosynthesis” показали сниженную экспрессию в опухолевом материале.

### ***Влияние полиморфизма генов на результат неoadъювантной ХЛТ***

Одной из задач исследования было определение взаимосвязи между благоприятным и неблагоприятным результатом неoadъювантной лучевой терапии и полиморфными вариантами генов *XPD (Lis751Gln), EGFR (A2073T), MTHFR (Ala222Val), XRCC1 (Arg194Trp), VEGF (C654G), XRCC1 (Arg399Gln), P53 (Pro47Ser), TNF (G308A), CHEK2 (Ile157Thr), MMP1 (1607 1G/2G)*. В качестве индикаторного показателя результата использовалась степень лечебного патоморфоза в опухолевой ткани, определенной патологоанатомом в соответствии с классификацией TRG.

Благоприятный результат неoadъювантного этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших рецессивный аллель гена *MMP1* ( $\chi^2=5,564$ ,  $p=0,019$ , ОШ=2,896 (95%ДИ: 1,180-7,110)).

Благоприятный результат неoadъювантного этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших гетерозиготной вариант генотипа гена *TNF* ( $\chi^2=3,951$ ,  $p=0,047$ , ОШ=3,394 (95%ДИ: 0,996-11,569)), за счет более выраженного лечебного патоморфоза.

Благоприятный результат неoadъювантного этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших комбинацию полиморфных вариантов генов *TNF (G/A)* и *MMP1 (2G/2G)* ( $\chi^2=6,546$ ,  $p=0,011$ , ОШ=6,111 (95%ДИ: 1,406- 26,566)), а значит, данная комбинация является предиктором

благоприятного результата неоадьювантной лучевой терапии при раке прямой кишки.

Другие исследуемые гены не показали выявленной нами выше ассоциации с результатами неоадьювантного этапа лечения в рассматриваемых группах пациентов.

Таким образом, с практической точки зрения, при наличии у пациента с местнораспространенным раком прямой кишки гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF* (*G308A*) или рецессивного гомозиготного полиморфного варианта гена *MMP1* (*1607 1G/2G*), либо их сочетания, достоверно повышается вероятность развития благоприятного результата неоадьювантного этапа лечения (его лучевого компонента), что может быть рассмотрено в качестве дополнительного фактора для назначения предоперационного курса лучевой или химиолучевой терапии.

По результатам исследования получен патент на изобретение №2732336 от 15.09.2020 «Способ прогнозирования эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки» [41].

### ***Влияние уровня MSI на результат неоадьювантной ХЛТ***

Для решения задачи оценки взаимосвязи между непосредственными результатами предоперационного лечения и уровнем микросателлитной нестабильности были проанализированы частота и выраженность лечебного патоморфоза в опухоли по данным патогистологического исследования операционного материала. Проводимое исследование осложнилось тем, что по времени проведения совпало с изменением клинических рекомендаций в отношении лечения рака прямой кишки в нашей стране, что привело к значительному росту числа больных, которым в качестве дополнительной опции неоадьювантного лечения применялась химиотерапия по схемам XELOX или FOLFOX. Безусловно такие пациенты в исследование не включались, так как проведенные дополнительно курсы ПХТ могли повлиять на промежуточный

результат, оценка которого, прежде всего, проводилась по данным патогистологического исследования препарата. Свою «лепту» внесла и технология «watch and wait», которая в обозначенный период времени прочно заняла свою нишу и не только уменьшила количество больных, подвергнутых после лучевой терапии хирургическому лечению, но и указала клиницистам на более перспективный и безопасный для пациента путь лечения, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты назначения пациентам «сэндвич-терапии» на предоперационном этапе. Все это предопределило небольшое количество пациентов, у которых проведение изолированной лучевой терапии оказалось единственной опцией предоперационного лечения. Всего таких больных, с определенным лечебным патоморфозом в опухоли, оказалось лишь 22. Достоверной взаимосвязи уровня микросателлитной нестабильности и результата первого этапа лечения выявлено не было (Точный критерий Фишера (двусторонний)  $p=0,27$ ).

***Факторы благоприятного и неблагоприятного результата  
на хирургическом этапе лечения больных***

При ретроспективном анализе было выявлено, что частота развития интраоперационных осложнений в группе 170 пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство, составила 12,4%.

Следует отметить, что более половины из них были связаны с формированием анастомоза и возникновением перфорации стенки прямой кишки. Причины этих событий трудно анализировать ретроспективно, но очевидно, что к ним, прежде всего, следует отнести недостаточно прецизионные манипуляции с мобилизованными участками кишечника при подготовке к наложению анастомоза и излишне форсированное проведение сшивающего аппарата в культю прямой кишки. Несмотря на своевременное распознавание возникших в ходе операции осложнений, устранение их последствий потребовало от хирурга дополнительных действий, что увеличило продолжительности вмешательства, привело к

дополнительной, иногда излишней, мобилизации левого фланга толстой кишки, наложению незапланированных превентивных трансверзостом.

Среди возможных факторов риска развития интраоперационных осложнений были рассмотрены: проведение неоадьювантной химиолучевой терапии, мужской пол пациента, возраст более 60 лет, индекс массы тела более 25, наличие не менее одного анатомического фактора риска, перевязка нижней брыжеечной артерии у места отхождения от аорты, мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки, лапароскопический доступ.

Неоадьювантная ХЛТ проводилась у 54 пациентов. Интраоперационные осложнения была зарегистрирована у 12 из них. При статистическом анализе оказалось, что ее проведение повышает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ( $p=0,016$ ;  $OR=3,40$  CI [1,33; 8,65]).

Следующим изучаемым фактором риска стал мужской пол, ассоциируемый большинством хирургов с узким тазом, который создает массу неудобств, как при открытой, так и при лапароскопической операции. Мужчин в исследуемой группе было 93. Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 15 из них. При статистическом анализе мужской пол не влияет на частоту развития интраоперационных осложнений ( $p=0,159$ ;  $OR=2,28$  CI [0,84; 6,19]).

Для изучения влияния возраста пациента на частоту развития интраоперационных осложнений, фактором риска рассматривался 60-летний рубеж. Пациентов этой группы оказалось 121 человек. Осложнения были зарегистрированы у 12 из них. При статистическом анализе возраст старше 60 лет не влияет на частоту развития интраоперационных осложнений ( $p=0,208$ ;  $OR=0,49$  CI [0,19; 1,25]).

Больные с избыточной массой тела традиционно рассматриваются, как одна из наиболее тяжелых групп в техническом отношении для операций на малом тазу. В качестве фактора риска мы рассматривали ИМТ более 25. Всего было 98 таких пациентов и у 12 из них развились интраоперационные осложнения. При статистическом анализе взаимосвязи между ИМТ более 25 и развитием интраоперационных осложнений не выявлено ( $p=0,658$ ;  $OR=0,73$  CI [0,29; 1,83]).

Для оценки влияния анатомических факторов риска на частоту развития и осложнений в основную группу анализа включались пациенты, у которых был отмечен хотя бы один из факторов. Таких пациентов оказалось 23 и у 3 из них зарегистрированы интраоперационные осложнения. Статистический анализ не показал достоверной связи между изучаемыми явлениями. ( $p=0,817$ ;  $OR=1,08$  CI [0,29; 3,98]).

Уровень перевязки нижней брыжеечной артерии при раке прямой кишки и ретосигмоидного перехода определялся клиническими рекомендациями как стандартный в том случае, если производился сразу после отхождения левой ободочной артерии. Так называемая «высокая» перевязка у места отхождения от аорты длительное время была опциональной и рассматривалась с одной стороны, как расширение объема лимфодиссекции, с другой – как фактор, ухудшающий кровоснабжение левого фланга толстой кишки и влекущий за собой дополнительную мобилизацию толстой кишки. Среди исследуемых пациентов такой способ перевязки сосуда выполнялся у 44 пациентов и у 7 из них были зарегистрированы интраоперационные осложнения. При статистическом анализе этот фактор не оказал влияния на частоту развития интраоперационных осложнений ( $p=0,690$ ;  $OR=1,39$  CI [0,52; 3,7]).

Проведение мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки при низких резекциях прямой кишки зависит от целого ряда факторов и чаще всего определяется анатомическими особенностями строения и кровоснабжения у каждого конкретного пациента. Эта процедура, не сложная технически, но чрезвычайно ответственная в виду необходимости манипулировать в области селезенки, создает возможность ее травматизации и развития кровотечения.

В анализируемой группе больных она проводилась в 49 случаях и каждый раз была «вынужденной», то есть не планировалась при подготовке к операции. У 9 пациентов были отмечены интраоперационные осложнения. При статистическом анализе взаимосвязи между исследуемыми параметрами не обнаружено ( $p=0,208$ ;  $OR=2,00$  CI [0,80; 5,22]).

Лапароскопический вариант оперирования при раке прямой кишки в последние годы превратился из опционального в рекомендуемый. Этот вариант хирургического доступа был использован у 50 пациентов и у 3 из них возникли интраоперационные осложнения. Статистический анализ не выявил его предикторного влияния на частоту возникновения интраоперационных осложнений ( $p=0,171$ ;  $OR=0,36$  CI [0,10; 1,29]).

Таким образом, в роли предиктора интраоперационных осложнений выступила химиолучевая терапия, проведенная пациентам на предоперационном этапе. Другие факторы, рассмотренные с этих позиций, не показали статистически достоверной связи. Можно предположить, что, несмотря на современные возможности планирования и проведения лучевой терапии, окружающие ткани претерпевают некоторые изменения, требующие от хирурга более деликатного с ними обращения, особенно на этапе формирования анастомоза с культей прямой кишки.

Интраоперационные осложнения, безусловно, оказывают негативное влияние на хирургическую бригаду, выполняющую вмешательство, требуют дополнительного времени по их устранению, высокого уровня оперирующего хирурга. В то же время они устраняются интраоперационно и для пациента могут пройти совершенно незаметно. Другое дело – осложнения послеоперационного периода, которые могут повлечь за собой серьезные последствия от удлинения срока нахождения пациента в стационаре, до стойкой инвалидизации. Их прогнозирование и профилактика – важнейшая задача современной хирургии и онкологии.

Из 170 больных раком прямой кишки и ректосигмоидного перехода у 60 пациентов (35,3%) были зарегистрированы различные послеоперационные осложнения. Для их систематизации и оценки взаимосвязи с факторами риска использована классификация Clavien—Dindo—Strasberg (система Accordion сокращенная) [217].

Ведущим тяжелым осложнением является несостоятельность швов колоректального анастомоза. Прежде всего, оно непосредственно угрожает жизни

пациента. Тактика ведения таких больных достаточно хорошо изучена и определена, что позволяет избежать смертельного исхода (в нашем исследовании летальных случаев не зарегистрировано), но следует помнить, что в подавляющем большинстве случаев подобная ситуация требует длительного серьезного лечения, выведения колостомы (если она не была сформирована ранее), в ряде случаев – разобщения анастомоза. И даже при условии сохранения анастомоза зачастую возникают значительные нарушения его адекватного функционирования в будущем, вследствие развития стриктуры, что может стать причиной отказа в проведении реконструктивной операции по восстановлению непрерывности желудочно-кишечного тракта. Зачастую это приводит к пожизненной инвалидизации пациента и значительно снижает его качество жизни.

Среди факторов, которые принято рассматривать в качестве увеличивающих риск развития несостоятельности колоректального анастомоза наиболее часто можно услышать о мужском поле, возрасте более 60 лет, предшествующей ХЛТ, высокой перевязке нижней брыжеечной артерии, мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки, типе анастомоза, ожирении, анатомических особенностях пациента (узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки), применении методик декомпрессии толстой кишки, виде оперативного доступа, наличии превентивной стомы, общей продолжительности операции. Все они были изучены и статистически проанализированы.

Частота развития несостоятельности швов анастомоза оказалась связана с двумя факторами риска. Первым из них стал мужской пол. Из 170 пациентов мужчин было 93. У 18 из них были отмечены явления НША. Мужской пол при статистическом анализе повышает риск развития НША в 3,35 раз ( $p=0,027$ ;  $OR=3,35$  CI [1,21; 9,80]).

Вторым фактором риска развития несостоятельности швов колоректального анастомоза оказалась вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки. Она была выполнена у 49 пациентов и в 11 случаях сочеталась с развитием осложнения. Статистический анализ свидетельствует о том, что



проведение мобилизации повышает риск развития НША в 2,6 раз ( $p=0,032$ ;  $OR=2,60$  CI [1,07; 6,45]).

Принято считать, что с возрастом происходит снижение репаративных свойств тканей, что может оказывать негативное влияние на частоту развития несостоятельности анастомозов. В нашем исследовании группа пациентов старше 60 лет составила 121 человек. Среди них в 13 случаях произошла несостоятельность швов анастомоза. При статистическом влиянии на развитие несостоятельности возраст старше 60 лет не оказывает ( $p=0,156$ ;  $OR=0,47$  CI [0,19; 1,16]).

Ожирение у пациентов, прежде всего, создает технические трудности при манипуляциях в малом тазу. Это может приводить к затруднениям визуализации тканей и как следствие нарушению правил формирования анастомоза. Во многом результат в такой ситуации зависит от опыта и слаженных действий всей хирургической бригады. В исследуемой группе пациентов индекс массы тела более 25 имели 98 пациентов, у 16 из них была зарегистрирована несостоятельность швов анастомоза. При статистическом анализе наличие у пациента избыточной массы тела или ожирения достоверно не увеличивало риск развития НША ( $p=0,310$ ;  $OR=1,81$  CI [0,70; 4,67]).

Полученные нами данные продемонстрировали статистически значимое увеличение риска возникновения интраоперационных осложнений после проведения неoadьювантной химиолучевой терапии в 3,4 раза. Она имела место у 54 больных. При этом картина несостоятельности швов анастомоза была зарегистрирована у 8 из них. Статистическая обработка полученных данных не показала достоверной взаимосвязи между этими событиями ( $p=0,926$ ;  $OR=0,56$  CI [0,46; 2,96]).

Этот факт еще раз подчеркивает, что своевременное распознавание и правильный алгоритм действий по устранению интраоперационных осложнений, в большинстве случаев, позволяет избежать тяжелых последствий в послеоперационном периоде.

Различные анатомические факторы риска были отмечены у 23 пациентов, у 4 из которых возникла НША. Статистический анализ не продемонстрировал достоверного повышения риска НША у данной категории больных ( $p=0,800$ ;  $OR=1,42$  CI [0,43; 4,62]).

Лапароскопический доступ так же был рассмотрен в качестве возможного предиктора развития несостоятельности анастомоза. У 50 больных операция проводилась в лапароскопическом варианте и у 6 пациентов зарегистрирована несостоятельность. Статистический анализ не выявил взаимосвязи между этими событиями ( $p=0,897$ ;  $OR=0,83$  CI [0,31; 2,24]).

Уровень перевязки нижней брыжеечной артерии принципиально меняет весь план оперативного вмешательства при раке прямой кишки. Перевязка артерии у места отхождения от аорты практически делает сигмовидную кишку непригодной для наложения колоректального анастомоза из-за особенностей ее кровоснабжения. В подобной ситуации чаще всего необходима более широкая мобилизация левого фланга толстой кишки и, часто, мобилизация селезеночного изгиба. Применение методик оценки кровоснабжения подготовленного для анастомозирования конца толстой кишки позволяет минимизировать вероятность ишемии в данной зоне, что делает уровень перевязки важным аспектом с позиции прогнозирования развития НША. У 44 пациентов артерия обрабатывалась непосредственно у места отхождения от аорты и в 6 случаях отмечалась НША. Статистическая обработка результатов не показала достоверного увеличения риска при таком подходе ( $p=0,969$ ;  $OR=0,86$  CI [0,46; 2,96]).

Передние и низкие передние резекции прямой кишки чаще всего завершаются формированием аппаратного анастомоза. Применение циркулярных двухрядных сшивающих аппаратов является стандартной процедурой, которая выполнялась у всех 170 пациентов. При этом у 23 больных был сформирован анастомоз по типу «бок в конец», а у большинства – наиболее простой по типу «конец в конец». Сторонники первого варианта обычно отмечают не только функциональные преимущества методики, но и более высокую надежность анастомоза. При проведении статистического анализа достоверного влияния на

частоту развития несостоятельности вариант анастомоза не оказал ( $p=0,577$ ;  $OR=0,65$  CI [0,22; 1,86]).

В качестве рутинной методики «защиты» колоректального анастомоза применялась оригинальная методика ретроградной интубации толстой кишки с помощью катетера Фолея 30Fr. Она была использована у 31 пациента. При статистическом анализе наличие защиты анастомоза не влияло на частоту развития несостоятельности ( $p=0,687$ ;  $OR=0,55$  CI [0,35; 1,99]). В то же время следует отметить, что данная методика показала свое преимущество только у пациентов с низким раком прямой кишки. Среди 170 оперированных пациентов это расположение опухоли отмечалось значительно реже.

Благодаря современному развитию анестезиологии и методам послеоперационного ведения пациентов продолжительность хирургического вмешательства, как показатель его эффективности, стремительно теряет свои позиции. Многочасовые операции в микрохирургии, нейрохирургии, трансплантологии стали мощным импульсом к отказу от излишнего внимания к хирургическому таймингу. Статистический анализ взаимосвязи частоты развития несостоятельности и длительности операции не показал достоверных различий ( $p=0,778$ ;  $OR=0,80$  CI [0,33; 1,92]).

Формирование превентивной стомы при низких резекциях прямой кишки длительное время являлось главным средством профилактики тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, связанных с развитием несостоятельности анастомоза. В последних клинических рекомендациях низкая резекция прямой кишки прописана, как показание к данной процедуре. В то же время далеко не всем пациентам осуществляются реконструктивные операции по восстановлению непрерывности ЖКТ по разным причинам, что приводит к значительному снижению качества жизни больных, стойкой утрате трудоспособности. У 70 пациентов выполнялось формирование превентивной стомы, но статистический анализ не выявил влияния этой процедуры на частоту НША ( $p=0,569$ ;  $OR=1,43$  CI [0,59; 3,46]).

Анализ данных показал статистическую связь двух факторов с повышенным риском развития легких и средних послеоперационных осложнений. Такими факторами оказались проведение мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки ( $p=0,041$ ,  $OR=2,18$  CI [1,03; 4,64]) и наличие анатомических факторов риска ( $p=0,019$ ,  $OR=3,27$  CI [1,30; 8,27]).

Не оказали влияния: мужской пол ( $p=0,916$ ,  $OR=1,11$  CI [0,54; 2,30]), ИМТ ( $p=0,481$ ,  $OR=1,45$  CI [0,65; 3,25]), возраст старше 60 лет ( $p=0,825$ ,  $OR=0,84$  CI [0,39; 1,85]), наличие разгрузочной стомы ( $p=0,689$ ,  $OR=1$  CI [0,20; 4,99]), уровень перевязки НБА ( $p=0,269$ ,  $OR=0,56$  CI [0,23; 1,34]), хирургический доступ ( $p=0,897$ ,  $OR=0,97$  CI [0,44; 2,15]), проведение неoadьювантной химиолучевой терапии ( $p=0,822$ ;  $OR=0,84$  CI [0,38; 1,86]).

При оценке взаимосвязи между интраоперационными осложнениями и развитием несостоятельности анастомоза оказалось, что перфорация стенки кишки во время проведения операции, отмеченная в 7 случаях, достоверно увеличивает риск развития НША в послеоперационном периоде ( $p=0,04$ ,  $OR=10,1$  CI [2,1; 48,6]).

Другие осложнения такой связи не показали.

Каждый этап лечения рака прямой кишки чрезвычайно важен с позиции достижения наилучшего итогового результата. Показателем эффективности хирургического вмешательства у данной группы пациентов является не только получение удовлетворительного качества макропрепарата, но и отсутствие тяжелых интра и послеоперационных осложнений. Прогнозирование их появления возможно, так как целый ряд факторов достоверно повышает риск развития этих событий. Полученные результаты продемонстрировали, что у пациентов, получивших на предоперационном этапе химиолучевую терапию он увеличен в 3,4 раза ( $p<0,05$ ), что требует взвешенного планирования оперативного вмешательства: выбора оптимального доступа, наиболее квалифицированной хирургической бригады, методики наложения анастомоза, его защиты и решения вопроса о формировании превентивной стомы. Особенно важно применять меры по профилактике несостоятельности анастомоза и нивелированию ее последствий

у пациентов с предикторами ее развития: мужской пол ( $p < 0,05$ ) (из-за ассоциации с узким тазом), а также в случае возникновения необходимости вынужденной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки ( $p < 0,05$ ) (которая, чаще всего, является показателем недостаточной длины мобилизованной кишки для формирования анастомоза без натяжения).

Часть интраоперационных осложнений несмотря на то, что все они были своевременно распознаны и приняты необходимые меры по их ликвидации, оказались самостоятельными факторами риска развития осложнений в послеоперационном периоде. В нашем исследовании таким фактором оказалась интраоперационная перфорация толстой кишки ( $p < 0,05$ ). Она возникала при проведении сшивающего аппарата в культю прямой кишки, грубых манипуляциях в зоне формирования анастомоза, неосторожного воздействия горячей бранши рабочего инструмента. Очевидно, что в случае развития подобной ситуации в ходе хирургического вмешательства необходимо применять меры дополнительной профилактики развития нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде (использование методик защиты анастомоза, формирование превентивной колостомы). Следует обращать внимание и на то, что у пациентов с анатомическими факторами (спаечный процесс, узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки, долихосигма) и вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки риск развития послеоперационных осложнений в целом, так же достоверно повышается ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, предикторами развития осложненного течения интраоперационного периода при операциях по поводу рака прямой кишки является проведение неoadъювантной химиолучевой терапии ( $p < 0,05$ ). Риск несостоятельности швов анастомоза достоверно повышен у пациентов мужского пола, при вынужденной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки, а также в случае возникновения интраоперационной перфорации толстой кишки, даже при ее своевременном распознавании и устранении ( $p < 0,05$ ). Предикторами осложненного течения послеоперационного периода являются, так же, спаечный

процесс, узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки, долихосигма ( $p < 0,05$ ). Наличие этих факторов риска должно приводить к применению мер по профилактике и устранению последствий данных осложнений (использование методик защиты анастомоза, формирование превентивной колостомы).

### ***Влияние клинических факторов на итоговый результат лечения***

В соответствие с целью и задачами исследования в первую очередь проводилась оценка онкологических результатов, то есть общей и безрецидивной выживаемости. При этом сроки наблюдения за пациентами после завершения всех этапов лечения варьировались от 1 до 8 лет. Полученные данные о прогрессировании заболевания в виде локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов регистрировались наряду со временем и причиной смерти пациента. В анализ включались только те больные, информация о которых была доступна, а отсутствие клинически значимых событий подтверждено данными клинического осмотра и дополнительных методов обследования. Всего проанализировано 145 случаев. При первичном анализе данных оказалось, что от всех причин умерло 26 пациентов, что составило 17.9%. Из них в 20 случаях (13.8%) зарегистрирована смерть от основного заболевания, в 6 (4.1%) – от причин, не связанных с опухолевым процессом. Для умерших от основного заболевания, минимальный срок наблюдения составил 4 месяца, максимальный – 71 месяц. Для выживших, минимальный срок наблюдения оказался равным 13 месяцам, максимальный – 11 лет и 3 месяца. Событие, которое расценивалось в качестве показателя неблагоприятного результата лечения (местный рецидив, появление отдаленных метастазов или смерть от всех причин) наблюдалось у – 39 пациентов (26.9%). При этом прогрессирование в виде локорегионарного рецидива отмечено у 13 пациентов, в виде появления отдаленных метастазов у 23 больных.

В ряде случаев наблюдалось сочетание локорегионарного рецидива и отдаленного метастазирования. Такая ситуация отмечалась у 6 пациентов. У 4 больных отмечалось появление множественных метастатических очагов в различных органах: в трех случаях зарегистрирована комбинация поражения

печени и легких, по одному случаю на сочетания легких и отдельных лимфатических узлов, а также отдельных лимфатических узлов и костей.

Произведена статистическая оценка ассоциации уровня общей и безрецидивной выживаемости с клиническими факторами неблагоприятного прогноза, в качестве которых рассматривались пол, возраст, наличие интраоперационных осложнений, и их степень по Clavien-Dindo, проведение адъювантного лекарственного лечения, интраоперационная трансфузия компонентов крови, тип анастомоза, наличие анатомических факторов риска, операционный доступ, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии, проведение предоперационной лучевой терапии и, отдельно, развитие несостоятельности анастомоза.

Среди пациентов мужского пола (всего 75 человек) за время наблюдения 25,33% умерли, в то время как в группе женского пола (70 пациенток) – только 10%. Достоверно худшие показатели общей выживаемости были отмечены в группе пациентов мужского пола (Крит. Кокса-Ментела I = 6,438159, U = 6,622257, стат. крит. = 2,609908, p = 0,00906).

В группе пациентов (21 человек), у которых были зарегистрированы интраоперационные осложнения за время наблюдения умерло 38,1%, в группе больных без осложнений (124 пациента) – 14,5%. Достоверно худшие показатели общей выживаемости были отмечены в группе пациентов с зарегистрированными интраоперационными осложнениями (Крит. Кокса-Ментела I = 2,761757, U = 4,833619, стат. крит. = 2,908571, p = 0,00363).

### ***Влияние ряда молекулярно-генетических факторов на итоговый результат лечения***

Основным показателем эффективности радикального лечения в онкологии остается безрецидивная выживаемость. Длительность наблюдения за пациентами после завершения лечения позволила нам рассчитать трехлетнюю безрецидивную выживаемость и оценить взаимосвязь между благоприятным исходом и наличием тех или иных полиморфных вариантов генов *MMP1*, *TNF*, *CHEK2*, *XRCC1*, *P53*.

Выбор генов был обусловлен их значимостью в прогнозировании достижения высокой степени лечебного патоморфоза опухоли после завершения неoadьювантного этапа лечения. Благоприятным итоговым результатом мы считали отсутствие признаков рецидива и прогрессирования заболевания в течение трехлетнего периода наблюдения после завершения лечения.

Статистически значимых ассоциаций между различными полиморфными вариантами генов *MMP1*, *TNF*, *CHEK2*, *XRCC1*, *P53* и благоприятным или неблагоприятным результатом лечения пациентов с раком прямой кишки в исследуемых группах выявлено не было.

### ***Влияние уровня MSI на отдаленные результаты***

За период наблюдения (2008-2022) из 145 пациентов всего умерло от всех причин – 25 пациентов (17,2%). Из них 21 (14,4%) – от основного заболевания, 4 (2,8%) – от заболеваний, не связанных с основным.

Для умерших минимальный срок наблюдения 1 месяц (пациент умер от основного заболевания). Максимальный срок наблюдения 99 месяцев (пациент умер от заболевания, не связанного с основным).

Для выживших минимальный срок наблюдения 6 месяцев. Максимальный срок наблюдения составил 150 месяцев. Произведена оценка влияния уровня MSI на общую выживаемость.

За период наблюдения медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 61 месяц, а в группе MSI-L 99 месяцев. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ( $p = 0,69$ ).

Таким образом, полученные данные не продемонстрировали влияния уровня микросателлитной нестабильности на показатели выживаемости как в различных группах пациентов. По-видимому, данный показатель важен именно с позиции назначения ПХТ в адьювантном режиме в изолированной узкой группе больных II стадии без факторов неблагоприятного прогноза.



### ***Влияние экспрессионного профиля опухоли на итоговый результат лечения***

Целью данного анализа является оценка экспрессионного профиля и поиск маркеров прогрессирования в опухолевой ткани при колоректальном раке. Были получены файлы, которые содержат в себе сырые данные экспрессионного профиля, полученные с чипов SurePrint V3 Microarray. Всего были получены данные от 14 образцов колоректального рака с прогрессированием и 23 образца колоректального рака без признаков прогрессирования. Данный анализ выполнен с помощью пакета 'limma' языка программирования R (версии 4.2.2).

Для всех полученных генов сделаем анализ обогащения сигнальных путей, для дальнейшего представления о том, какие сигнальные пути и процессы затрагивают наши полученные гены. С помощью данного метода мы можем идентифицировать молекулярные функции и сигнальные пути, связанные с повышенной или пониженной экспрессией генов в опухолевом материале. В качестве баз данных для обогащения генов использованы Gene Ontology: Molecular Function (GO:MF), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), miTarBase для анализа генов, которые регулируются с помощью миРНК (малые интерферирующие РНК). Большинство биологических процессов и молекулярных функций, измененных при пониженной и повышенной экспрессии, относятся к регуляции клеточных и метаболических процессов, влиянию каталитической активности на нуклеиновые кислоты, хеликазные и транспортные активности, а так же функции связывания белков, хроматина и ферментов.

По базе данных KEGG, низкоэкспрессирующие гены в основном затрагивают пути репликации ДНК и клеточного цикла, тогда высокоэкспрессирующие гены - метаболические пути. По базе данных WikiPathways низкоэкспрессирующие гены относятся к путям клеточного цикла, сигналинга интерферона 2 типа, гена ретинабластомы при опухолях, механизмы уклонения от иммунного ответа и клеточно-специфический иммунный ответ при SARS-CoV2, а так же онкогены и онкосупрессоры при раке желудка.

Была подобрана комбинация маркеров, которая хорошо будет классифицировать образцы с прогрессией и без, и оценен её диагностический потенциал с помощью кривых ROC (Receiver Operative Curve), чувствительности и специфичности.

Для набора комбинаций генов был выбран топ-10 высокоэкспрессирующих и низкоэкспрессирующих генов. На основании диаграммы размаха, были отобраны следующие маркеры: Marker9 (*GZMB*), Marker5 (*CXCL11*), Marker3 (*SYNE4*), Marker20 (*MIR4432HG*), Marker19 (*ZDHHC11*), Marker11 (*COL17A1*), Marker13 (*ZDHHC11B*), Marker17 (*AGR3*).

Интерес представляют первые пять комбинаций, имеющие самые высокие показатели чувствительности и специфичности. Чувствительностью называют долю истинно положительных случаев, которые были правильно классифицированы моделью, а специфичностью - долю истинно отрицательных случаев, которые были правильно классифицированы моделью. Построены ROC-кривые и выведены показатели построенных классификационных моделей. ROC-кривая – это кривая, которая используется для представления результатов бинарной классификации и оценки эффективности классификации. Для количественной оценки информативности используется сравнительный анализ площадей под ROC-кривыми (Area under ROC curve - AUC). Принято считать, что коэффициент площади кривой, лежащий в интервале 0.9-1, следует рассматривать как показатель наивысшей информативности диагностического метода, в интервале 0.8-0.9 - хорошая информативность, в интервале 0.7-0.8 - удовлетворительная, в интервале 0.6-0.7 - посредственная информативность, и ниже - бесполезная классификация.

Можно говорить о том, что три из моделей имеют показатель наивысшей информативности, и оставшиеся две модели обладают хорошей информативностью. Самые лучшие комбинации состоят из генов Marker19 (*ZDHHC11*), Marker20 (*MIR4432HG*), Marker9 (*GZMB*) и Marker5 (*CXCL11*).

*ZDHHC11* (англ. Zinc finger DHHC-type containing 11) – белок, кодируемый одноименным геном, расположенным у людей на 5-й хромосоме. Кодируемый

геном белок по функциям относится к трансферазам, ацилтрансферазам. Задействованный в таком биологическом процессе, как альтернативный сплайсинг. Локализован в мембране. Данные показывают, что гены семейства *ZDHHC* участвуют в регуляции прогрессирования опухоли и иммунного микроокружения [229]. Так же, повышенный уровень мРНК *ZDHHC11* был зафиксирован в опухолевых тканях колоректального рака [280]. Так же есть связь экспрессии данного гена и опухолевого роста при лимфоме Беркитта и высокоагрессивных опухолях мочевого пузыря [161,304]. *GZMB* - кодирует гранзимы, которые представляют собой семейство сериновых протеаз и выполняют свою функцию в организме человека как интегральные цитолитические эффекторы во время программируемой клеточной смерти раковых и патоген-инфицированных клеток. Секретируемые преимущественно цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, гранзимы осуществляют инициацию апоптоза по каспазозависимым и каспазозависимым путям. Данные природные свойства делают гранзимы одними из наиболее перспективных человеческих ферментов для использования при разработке целевых терапевтических стратегий в лечении различных видов рака. Сниженный экспрессионный паттерн *GZMB* был обнаружен у пациентов с колоректальным раком в присутствии метастазирования [228]. Про ген *MIR4432HG* мало что известно в контексте его участие в онкологических процессах. Видно лишь, что его участие в комбинациях генов повышает их диагностический потенциал, и возможно данный ген можно брать в качестве маркера в дальнейшие исследования. Ген *CXCL11* представляет собой IFN $\gamma$ -зависимый хемокин. По исследованиям на основе открытых данных The Cancer Genome Atlas (TCGA), экспрессия гена *CXCL11* значимо повышена в опухолевых тканях по сравнению с прилегающей нормой [286]. Высокая экспрессия *CXCL11* связана с лучшей выживаемостью у пациентов с колоректальным раком [138].

***Факторы, определяющие функциональный результат  
и качество жизни пациентов***

Произведена оценка взаимосвязи между степенью атрофических изменений мышц замыкательного аппарата прямой кишки и уровнем качества жизни пациентов, то есть благоприятным результатом лечения с позиций функциональности. Первую группу составили 39 пациентов, у которых по результатам УЗИ и ЭМГ промежности наблюдались изменения  $\leq 20\%$  от первоначального уровня (до лечения), а во вторую – 41 пациент с уровнем изменения показателей  $>20\%$ .

Выраженные анатомические изменения мышц ЗАПК, визуализируемые с помощью УЗИ и ЭМГ, коррелируют с худшими показателями физического и эмоционального функционирования у пациентов второй группы, а также с более выраженными симптомами констипации и диареи ( $p < 0,05$ ).

При оценке остальных шкал опросника EORTC QLQ-C30, таких как шкалы общего здоровья, ролевого, познавательного и социального функционирования, симптомов усталости, тошноты и рвоты, одышки, бессонницы, снижения аппетита, финансовых трудностей значимых отличий между сравниваемыми группами не показано ( $p > 0,05$ ).

При оценке модуля CR29 изменения мышц ЗАПК более 20% достоверно коррелировали с проявлениями учащённого мочеиспускания, диареи, болей в области прямой кишки, недержания кала ( $p < 0,05$ ).

Явления диареи и каловой инконтиненции у пациентов напрямую связано с нарушением функций мышц ЗАПК. Изменения в отношении мочеиспускания и болей в области прямой кишки могут быть связаны с общим травмированием мышц тазового дна, фиброзными изменениями после облучения этой зоны.

Остальные показатели опросника, такие, как сухость во рту, выпадение волос и другие, ожидаемо, не показали связи с мышцами ЗАПК ( $p > 0,05$ ).

Также при оценке данного модуля обращала на себя внимание практически полная потеря пациентами сексуального функционирования во всех сравниваемых группах, что может быть связано с возрастной выборкой больных.

Таким образом, изменение более чем на 20% показателей, полученных по данным УЗИ и ЭМГ промежуточности, является предиктором развития неблагоприятного итогового результата лечения пациентов с раком прямой кишки с позиции функционального результата и качества жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Ряд клинических показателей является предиктором неблагоприятного течения периоперационного периода у пациентов с раком прямой кишки: неоадьювантная ХЛТ увеличивает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ( $p=0,016$ ), наличие анатомических факторов риска повышает риск развития послеоперационных осложнений легкой и средней степени тяжести в 3,27 раза ( $p=0,019$ ).

2. Предикторами развития НША после передней резекции прямой кишки являются мужской пол – в 3,35 раз повышает риск развития НША ( $p=0,027$ ), вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки – увеличивает риск НША в 2,6 раза ( $p=0,032$ ), интраоперационная перфорация стенки толстой кишки – увеличивает риск НША в 10,1 раза ( $p=0,04$ ).

3. Интраоперационные осложнения являются важным предиктором неблагоприятного результата лечения больных раком прямой кишки достоверно снижая показатели общей выживаемости больных раком прямой кишки ( $p=0,00363$ ).

4. Гетерозиготный полиморфный вариант гена *TNF* (*G308A*), рецессивный гомозиготный полиморфный вариант гена *MMP1* (*1607 1G/2G*) и их сочетание, являются предиктором благоприятного результата неоадьювантного этапа лечения при раке прямой кишки, но, ассоциации между ними, а также полиморфными вариантами генов *XPD* (*Lis751Gln*), *EGFR* (*A2073T*), *MTHFR* (*Ala222Val*), *XRCC1* (*Arg194Trp*), *VEGF* (*C654G*), *XRCC1* (*Arg399Gln*), *P53* (*Pro47Ser*), *CHEK2* (*Ile157Thr*) и их комбинациями с итоговым результатом лечения не выявлено.

5. Данные микрочипового анализа демонстрируют статистически значимые отличия экспрессии 505 генов в опухолевой и здоровой ткани при колоректальном раке ( $p<0,05$ ). Среди них у 337 генов отмечено понижение и у 168 – повышение уровня экспрессии, при этом термйны “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”, ”multicellular organismal

process” и “small molecule binding” не встречались ранее в ходе анализа экспрессионных данных для пациентов с колоректальным раком.

6. Сравнительный анализ экспрессии генов в опухолевой ткани, полученной у пациентов с раком прямой кишки в группах благоприятного и неблагоприятного прогноза, выявил статистически значимые различия у 1449 генов ( $p < 0,05$ ). Среди них наивысшей информативностью обладает комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

7. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ промежности после проведенной ХЛТ на 20% и более, является предиктором неблагоприятного итогового результата лечения больных раком прямой кишки с позиции функциональных результатов и качества жизни ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении тактики лечения больных раком прямой кишки на предоперационном этапе следует учитывать, что неоадьювантная химиолучевая терапия и наличие анатомических факторов риска увеличивают частоту развития интраоперационных осложнений, что требует во время операции использовать дополнительные меры профилактики их возникновения: оригинальное хирургическое зеркало и устройство для давления на промежность для лучшей визуализации нижней трети прямой кишки.

2. Мужской пол, вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки и интраоперационная перфорация стенки толстой кишки являются предикторами развития НША, что требует в случае возникновения подобных ситуаций дополнительных мер профилактики НША и ее последствий: использование катетера Фолея по оригинальной методике для дополнительной «защиты» анастомоза.

3. Развитие у пациента интраоперационных осложнений необходимо рассматривать в качестве фактора негативного долгосрочного прогноза для коррекции плана лечения больного в сторону интенсификации лечебных воздействий в адьювантном периоде, в том числе, расширения показаний к химиотерапии.

4. Следует рассматривать наличие гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF* (*G308A*) совместно с рецессивным гомозиготным полиморфным вариантом гена *MMP1* (*1607 1G/2G*) в качестве предиктора развития хорошего ответа на химиолучевую терапию у пациентов с раком прямой кишки на предоперационном этапе, особенно у пациентов, перспективных в отношении применения технологии «watch and wait».

5. Повышенный уровень экспрессии генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11* следует рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного отдаленного результата лечения при раке толстой кишки при планировании тактики ведения пациента.



6. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ мышц промежности после проведенной ХЛТ на 20%, должно рассматриваться как предиктор неудовлетворительного функционального результата, влияющий на выбор характера оперативного вмешательства в сторону отказа от сфинктерсохранной операции.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

5-ФУ – 5 – фторурацил

АдХТ – адъювантная химиотерапия

БХ – биохимический

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗАПК – замыкательный аппарат прямой кишки

ИГХ – иммуногистохимический

ИМТ – индекс массы тела

ИСРПК – интерсфинктерная передняя резекция прямой кишки

КЖ – качество жизни

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТС – метастаз(ы)

НАХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия

НБА – нижняя брыжеечная артерия

НБВ – нижняя брыжеечная вена

НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки

НША – несостоятельность швов анастомоза

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОШ – отношение шансов

ПК – прямая кишка

ПМЭ – парциальная мезоректумэктомия  
ПРПК – передняя резекция прямой кишки  
ПХТ – полихимиотерапия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
РОД – разовая очаговая доза  
РТК – рак толстой кишки  
СНПР – синдром низкой передней резекции  
СОД – суммарная очаговая доза  
ССО – сфинктер-сохранная операция  
ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХЛТ – химиолучевая терапия  
ЭВМ – электронная вычислительная машина  
ЭМГ – электромиография  
CI – доверительный интервал  
MSI – микросателлитная нестабильность  
OR – отношение шансов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анальная инконтиненция после передней резекции прямой кишки по поводу рака / О.И. Кит, Е.Н. Колесников, М.А. Аверкин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 34–37. – DOI 10.22416/1382–4376–2020–30–1–34–37.
2. Аноректальная манометрия высокого разрешения в исследовании аноректальной функции после комбинированного лечения рака прямой кишки / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 4. – С. 385–390. – DOI 10.37469/0507–3758–2020–66–4–385–390.
3. Барсуков, Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения : руководство для врачей / Ю.А. Барсуков. – Москва : МК, 2020. – 856 с.
4. Влияние транскрипционной активности генов, регулирующих репарацию ДНК, на эффективность лучевой терапии опухолей прямой кишки / Д.С. Кутилин, Н.Г. Кошелева, М.А. Гусарева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 142. – DOI 10.17513/spno.29353.
5. Вологирова, М.А. Эволюция методов лечения рака прямой кишки. Клиническая оценка предикторов радиочувствительности / М.А. Вологирова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 53–63. – DOI 10.17116/onkolog20211001153.
6. Генетические факторы прогноза неoadьювантной химиолучевой терапии при раке прямой кишки / В. А. Григоренко, Е. П. Куликов, С. А. Мерцалов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 47–51. – DOI 10.17650/2313–805X–2021–8–2–47–51.
7. Григоренко, В.А. Некоторые аспекты молекулярно-генетического статуса больных колоректальным раком и их ассоциация с клиникой и

- непосредственными результатами лечения : дисс. к-та мед. наук : специальность 3.1.6. / В.А. Григоренко. – Рязань, 2022. – 138 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
8. Джойнер, М.С. Основы клинической радиобиологии / М.С. Джойнер. – М.: БИНОМ, 2015. – 600 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
9. Заболеваемость и смертность от рака прямой кишки (обзор литературы и собственное исследование) / Д.М. Дубовиченко, М.Ю. Вальков, В.М. Мерабишвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 816–824.
10. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака / Е.П. Куликов, А.И. Судаков, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико–биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 127–134. – DOI 10.23888/PAVLOVJ2020282127–134.
11. Игнатов, И.С. Влияние лапароскопического доступа на качество тотальной мезоректумэктомии : дисс. к-та мед. наук : специальность 14.01.17. / И.С. Игнатов. – Рязань, 2018. – 138 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
12. Ионова, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Ионова, Т.И. Новик; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – 2-е издание. – Москва : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
13. Использование показателей качества жизни населения как интегрального критерия оценки эффективности медико–профилактических программ / В.С. Лучкевич, Г.Н. Мариничева, И.Л. Самодова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, №4. – С. 319–324.
14. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком / Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жужеленко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 49–56.
15. Карачун, А.М. Хирургическая тактика при "почти полном" ответе рака прямой кишки на неoadьювантную терапию: тотальная мезоректумэктомия или

- локальное иссечение? / А.М. Карачун, Д.В. Самсонов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 40–43. – DOI 10.37469/0507–3758–2021–67–1–40–43.
16. Качество жизни больных злокачественными новообразованиями прямой кишки после проведения различных вариантов хирургического лечения / В.И. Соловьев, Е.П. Куликов, Г.А. Новиков, В.В. Соловьев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Диагностика и лечение больных онкологического профиля: межрегион. сб. науч. тр. / [под ред. Е.П. Куликова]; РязГМУ; Рязан. обл. клинич. онкол. диспансер. – Рязань, 2004. – С.184–189.
17. Качество жизни больных после хирургического лечения рака прямой кишки (обзор литературы) / А. Б. Серебряй, Е. А. Хомяков, И. О. Нафедзов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 1 (75). – С. 59–67. – DOI 10.33878/2073–7556–2021–20–1–59–67.
18. Комбинированное лечение операбельного рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование / С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, К.С. Петров, З.З. Мамедли. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 49–56. – DOI 10.21294/1814–4861–2021–20–4–49–56.
19. Куликов, Е.П. Генетический статус пациентов при колоректальном раке / Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, В.А. Григоренко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 332–337.
20. Лапароскопические и роботические технологии в лечении больных раком прямой кишки / О.Э. Карпов, А.В. Максименков, И.В. Степанюк [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 49–53.
21. Лапароскопические операции в лечении больных местно–распространенным раком прямой кишки – непосредственные результаты / А.Д. Каприн, С.А. Иванов, Д.В. Ерыгин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 8–2. – С. 6–15. – DOI 10.17116/hirurgia20190826.

22. Лечебный патоморфоз при использовании программ полирадиомодификации в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки и его влияние на отдаленные результаты / О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 1–18.
23. Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки: проблемы и перспективы / А.М. Карачун, Д.В. Самсонов, А.А. Доманский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – № 5 (27). – Р. 76–82.
24. Матюшенко, С.В. Сравнительные аспекты и профилактика несостоятельности швов колоректальных анастомозов при сфинктеросохранных операциях по поводу рака прямой кишки : дисс. к-та мед. наук : специальность 3.1.9; 3.1.6. / С.В. Матюшенко. – Рязань, 2021. – 135 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
25. Методы консервативного лечения синдрома низкой передней резекции (обзор литературы) / Е.Г. Рыбаков, И.О. Нафедзов, Е.А. Хомяков, М.В. Алексеев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2018. – № 3. – С. 79–83. DOI: 10.33878/2073–7556–2018–0–3–79–83
26. Нарушения в регуляторной сети конкурентно–взаимодействующих РНК и радиорезистентность опухолей прямой кишки / Д.С. Кутилин, М.А. Гусарева, Н.Г. Кошелева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 11. – С. 12–29. – DOI 10.17513/mjpf.13306.
27. Неоадьювантная лучевая терапия в стратегии лечения рака прямой кишки с синхронным метастатическим поражением печени. Обзор литературы / Т.П. Почуев, А.А. Невольских, Л.О. Петров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 123–137. – DOI 10.21294/1814–4861–2021–20–5–123–137.

28. Неоадьювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки с локальной радиомодификацией 5-фторурацилом / А.Р. Ахтемзянов, О.В. Корытов, Л.И. Корытова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Радиология – практика. – 2021. – № 2 (86). – С. 41–50. – DOI 10.52560/2713–0118–2021–2–41–50.
29. Непосредственная эффективность термохимиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки / С.А. Иванов, Л.О. Петров, Д.В. Ерыгин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 10–20. – DOI 10.17709/2409–2231–2020–7–3–1.
30. Непосредственные и отдаленные результаты тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. Одноцентровое проспективное исследование / Д.В. Сидоров, А.А. Троицкий, М.В. Ложкин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 5–11. – DOI 10.17116/onkolog2021100115.
31. Николаева, А.О. Оценка факторов риска развития несостоятельности межкишечных анастомозов: обзор литературы / А.О. Николаева, М.А. Данилов, А.О. Атрощенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 106–115.
32. Новикова, И.А. Дифференциальная экспрессия микроРНК в опухолевых и нормальных тканях толстой кишки / И.А. Новикова, Н.Н. Тимошкина, Д.С. Кутилин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 4 (72). – С. 74–82.
33. Органосохраняющее лечение рака нижеампулярного отдела прямой кишки / С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев, А.А. Августинovich [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 850–854.
34. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки / А.О. Расулов, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 13–17. – DOI 10.17650/2220–3478–2016–6–4–13–17.



35. Основные прогностические факторы, влияющие на качество жизни пациентов, получавших лечение рака прямой кишки / Е.П. Куликов, А.И. Судаков, Ю.Д. Каминский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2020. – № 3. – С. 5–10.
36. Оценка непосредственных результатов робот–ассистированных и лапароскопических операций в колоректальной хирургии / Ю.М. Стойко, А.В. Максименков, А.Л. Левчук, Д.А. Колозян. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 5–11. – DOI 10.17116/endoskop2019250215.
37. Паньшин, Г.А. Роль современной неоадьювантной радиотерапии в комбинированном лечении местно–распространенного рака прямой кишки / Г.А. Паньшин, Н. Сидибе, Т.Р. Измайлов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 190–201. – DOI 10.37469/0507–3758–2021–67–2–190–201.
38. Патент на полезную модель № 175659 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/02. хирургическое зеркало для оперативного вмешательства на нижней трети прямой кишки : № 2017110353 : заявл. 28.03.2017 : опубл. 13.12.2017 / Е. П. Куликов, Ю. Д. Каминский, С. А. Мерцалов, М. В. Толстых ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN YZZNVV.
39. Патент на полезную модель № 204946 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Устройство для давления на промежность при оперативном вмешательстве на нижней трети прямой кишки : № 2021105379 : заявл. 02.03.2021 : опубл. 21.06.2021 / Е. П. Куликов, Ю. Д. Каминский, С. А. Мерцалов, С. В. Матюшенко ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN KITOGF.

40. Патент № 2674097 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/00, А61В 5/107. Способ прогнозирования функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов, получавших лечение по поводу рака прямой кишки : № 2017123420 : заявл. 03.07.2017 : опубл. 04.12.2018 / Е. П. Куликов, И. Б. Судаков, Ю. Д. Каминский [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN VRRTKZ.
41. Патент № 2732336 С1 Российская Федерация, МПК С12Q 1/6827. Способ прогнозирования эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки : № 2020100903 : заявл. 14.01.2020 : опубл. 15.09.2020 / Е. П. Куликов, Ю. Д. Каминский, А. И. Судаков [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN DCYVGG.
42. Первично–множественный колоректальный рак: возможности миниинвазивных оперативных вмешательств / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2017. – № 1(59). – С. 38–42.
43. Пероральная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений при резекции прямой кишки: проспективное рандомизированное исследование / Ю.А. Шельгин, М.А. Нагудов, А.А. Пономаренко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 1 (67). – С. 74–81.
44. Поиск предикторов радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки / М.А. Вологирова, Н.Н. Волченко, И.А. Замулаева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 39–44. – DOI 10.12737/1024–6177–2021–66–5–39–44.
45. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке / Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный //

Наука молодых (*Eruditio Juvenium*). – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 340–348. – DOI 10.23888/HMJ201973340–348.

46. Полиморфизмы генов TNF и MMP1 и их ассоциация с клиническими аспектами колоректального рака / Е.П. Куликов, В.А. Григоренко, С.А. Мерцалов, А.И. Судаков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 10. – С. 103–110. – DOI.org/10.31146/1682–8658 –ecg–206–10–103–110

47. Полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение: тактика / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 838–842.

48. Полный патоморфологический ответ на неoadьювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки / А.М. Карачун, Г.И. Синенченко, Д.В. Самсонов, И.И. Алиев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 3. – С. 25–29.

49. Помазкин, В.И. Оценка качества жизни больных после операций на прямой кишке / В.И. Помазкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5. – С.85–91.

50. Превентивные кишечные стомы в хирургии рака прямой кишки / Ш.О. Дарбишгаджиев, А.А. Баулин, В.Ю. Гудошников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 2 (47). – С. 93–97. – DOI 10.18499/2070–478X–2020–13–2–93–97.

51. Предикторы осложненного течения периоперационного периода у больных раком прямой кишки и ректосигмоидного перехода / Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, Н.И. Веркин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 10. – С. 77–85. – DOI.org/10.31146/1682–8658 –ecg–206–10–77–85

52. Применение превентивных стом в хирургическом лечении колоректального рака / А.В. Петряшев, Г.А. Шишкина, Ю.В. Плотников [и др.]. – Текст

- (визуальный) : непосредственный // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6, № 3. – Р. 29–33.
53. Прогностическое значение постлучевого регресса местнораспространенного рака прямой кишки / Д.В. Самсонов, А.М. Карачун, И.В. Правосудов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 135–141.
54. Проспективная оценка использования системы mrTRG в определении эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки / Т.П. Березовская, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 1. – С. 6–17. – DOI 10.20862/0042–4676–2021–102–1–6–17.
55. Профилактика несостоятельности швов колоректального анастомоза у больных раком прямой кишки / Е.П. Куликов, Ю.Д. Каминский, С.В. Клевцова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 11. – С. 64–68. – DOI 10.17116/hirurgia201911164.
56. Радиомодификаторы в комбинированном лечении больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 525–530. – DOI 10.37469/0507–3758–2021–67–4–525–530.
57. Рак прямой кишки – оценка качества жизни пациентов после радикальных операций / А.В. Русин, А.В. Игнат, В.И. Русин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, №4. – С. 84–89.
58. Рак прямой кишки. Клинические рекомендации РФ 2022 (Россия). – Москва, 2022. – Текст (визуальный) : непосредственный.
59. Расулов, А.О. Хирургическая тактика после химиолучевой терапии рака прямой кишки : дис. д-ра мед. наук : специальность 14.01.17 / А.О. Расулов. – Москва, 2013. – 294 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
60. Ратнер, Т.Г. Клиническая дозиметрия. Физико–технические основы : монография / Т.Г. Ратнер, И.М. Лебедеко; под ред. Б.Я. Наркевича. – Москва : НИЯУ МИФИ, 2015. – 260 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

61. Реабилитационная программа для больных раком прямой кишки с синдромом низкой передней резекции / О.Ю. Фоменко, В.Н. Кашников, М.В. Алексеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97, № 5. – С. 52. – DOI: 10.17116/kurort20209705152
62. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни / А.П. Карицкий, В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева, Т.Ю. Семиглазова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопр. онкологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 180–184.
63. Реабилитация пациентов с синдромом низкой передней резекции / И. О. Нафедзов, С. В. Чернышов, А. А. Пономаренко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 2 (76). – С. 57–64. – DOI 10.33878/2073–7556–2021–20–2–57–64.
64. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки / О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 63–72. – DOI 10.17650/2220–3478–2018–8–2–63–72.
65. Результаты комбинированного лечения с применением неоадьювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска / С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 1(31). – С. 29–36. – DOI 10.33029/2308–1198–2021–9–1–29–36.
66. Реконструктивно–восстановительные операции, как реабилитационный этап у пациентов с раком прямой кишки, перенесших сфинктеросохранные вмешательства / Е.П. Куликов, С.В. Матюшенко, Ю.Д. Каминский, С.А. Мерцалов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2021. – № 3. – С. 12–16.

67. Реконструкция прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии: функциональные результаты и качество жизни / А.О. Расулов, А.Б. Байчоров, А.М. Мерзлякова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 195–202. – DOI 10.24060/2076–3093–2021–11–3–195–202.
68. Роль изменения параметров ректоанального ингибиторного рефлекса в патогенезе анальной инконтиненции / О.Ю. Фоменко, Л.Ф. Подмаренкова, А.Ю. Титов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2012. – № 11. – С. 20–27.
69. Роль интенсификации неоадьювантного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки / А.В. Полюновский, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 50–58. – DOI 10.12737/1024–6177–2021–66–5–50–58.
70. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология Онкологическая. – 2012. – № 3. – С. 19–25.
71. Роль трансанального дренирования при низких передних резекциях прямой кишки / Ф.Ш. Ахметзянов, В.И. Егоров, Д.М. Рувинский, О.В. Лютикова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 3. – С. 335–341. – DOI 10.17816/КМЖ2021–335.
72. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки / Ш.О. Дарбишгаджиев, А.А. Баулин, Н.А. Ивачева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 21–25. – DOI 10.24411/1609–2163–2020–16478.
73. Синдром обструктивной дефекации: современные принципы диагностики и консервативного лечения / А.А. Деринов, И.А. Тулина, Л.Е. Беляева, П.В. Царьков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Фарматека. – 2013. – № 20 (273). – С. 19–25.

74. Система оценки эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки на основе текстурного анализа посттерапевтического T2–взвешенного магнитно–резонансного изображения опухоли / Т.П. Березовская, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 92–101. – DOI 10.21569/2222–7415–2020–10–3–92–101.
75. Систематический обзор и мета–анализ: трансанальная эндомикрохирургия против эндоскопической подслизистой диссекции в лечении крупных аденом и раннего рака прямой кишки / С.В. Чернышов, М.А. Тарасов, М.А. Нагудов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 2 (68). – С. 7–20.
76. Современные схемы лучевой терапии и биомаркеры радиорезистентности опухолевых клеток прямой кишки / Н.Г. Васильченко, Д.С. Кутилин, Н.Н. Тимошкина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 105–113. – DOI 10.21294/1814–4861–2019–18–6–105–113.
77. Современные тенденции развития хирургии опухолей желудочно–кишечного тракта / А.М. Беляев, А.М. Карачун, А.С. Петров, Д.В. Самсонов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – Р. 187–195.
78. Сравнительная оценка лапароскопической, открытой и трансанальной мезоректумэктомии в хирургии рака прямой кишки / Ю.С. Хильков, С.В. Чернышов, О.А. Майновская [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 1 (71). – С. 21–36. – DOI 10.33878/2073–7556–2020–19–1–21–36.
79. Сравнительная оценка непосредственных результатов низкой передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией лапароскопическим и лапаротомным способом / А.В. Дмитриев, Ю.В. Хоронько, С.В. Перескоков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и

клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 12 (184). – С. 31–37. – DOI 10.31146/1682–8658–ecg–184–12–31–37.

80. Сравнительный анализ профиля экспрессии генов в опухолевой и здоровой ткани у больных колоректальным раком / С. А. Мерцалов, Е. П. Куликов, В. В. Стрельников [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 273-282. – DOI 10.17816/PAVLOVJ134974. – EDN ZRDGJM.

81. Стандарты лучевой терапии / под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 384 с. – (Серия "Библиотека врача – специалиста"). – Текст (визуальный) : непосредственный.

82. Судаков, А.И. Предикторы неудовлетворительных функциональных результатов и качества жизни при комбинированном лечении рака прямой кишки : дисс. к-та мед. наук : специальность 3.1.6. / А.И. Судаков. – Москва, 2021. – 135 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

83. Тарутин, И.Г. Радиационная защита в лучевой терапии / И.Г. Тарутин, Е.В. Титович, Г.В. Гацкевич. – Минска: Беларуская навука, 2015. – 212 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

84. Ультразвуковое исследование как критерий оценки изменений мышц замыкательного аппарата при комбинированном лечении рака прямой кишки / Е. П. Куликов, А. И. Судаков, Ю. Д. Каминский [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2019. – № 2. – С. 37-40. – EDN KLRWGS.

85. Факторы риска поражения латеральных тазовых лимфоузлов при раке прямой кишки / П.В. Царьков, А.Р. Бабаджанян, И.А. Тулина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 57–61. – DOI 10.25881/BPNMSC.2021.97.93.010.

86. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и способы профилактики / И.А. Соловьев, О.А. Литвинов, А.Ю. Навматуля, Е.В. Житихин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Национального



медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т.14, №1. – С. 125–133. – DOI 10.25881/BPNMSC.2019.63.22.023.

87. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки / В.В. Половинкин, В.А. Порханов, А.А. Завражнов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7 (142). – С. 106–112.

88. Функциональные результаты интерсфинктерной резекции и экстирпации прямой кишки, выполненных по поводу рака нижеампулярного отдела, и качество жизни таких больных / И. Тулина, М.И. Бредихин, И.В. Решетов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Врач. – 2017. – № 4.– С. 53–56.

89. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки / С. Гордеев, В. Иванов, А. Расулов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 57–63.

90. Хожаев, А.А. Модуль–опросник EORTC QLQ–CR29 (колоректальный рак): языковая, культурная адаптация и валидация / А.А. Хожаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 737–739.

91. Цуканов, А.С. Микросателлитная нестабильность при колоректальном раке / А.С. Цуканов, Ю.А. Шелыгин, В.П. Шубин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Колопроктология Онкологическая. – 2017. – №2 (60). – С. 100-104.

92. Частота достижения полного лечебного патоморфоза при использовании sandwich–терапии местнораспространенного рака прямой кишки / А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 1 (31). – С. 45–54. – DOI 10.33029/2308–1198–2021–9–1–45–54.

93. Черниковский, И.Л. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении резектабельного рака прямой кишки / И.Л. Черниковский. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 69–76.

94. Черниченко, М.А. Оптимизация хирургического и комбинированного лечения больных нижеампулярным раком прямой кишки : дис. канд. мед. наук : специальности 14.01.12 - онкология, 14.01.13 - лучевая диагностика и лучевая терапия / М.А. Черниченко. – Обнинск, 2016. – 141 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

95. Щаева, С. Н. Экстренные хирургические вмешательства при раке прямой кишки, осложненном кишечной непроходимостью: отдаленные результаты и прогностические факторы / С.Н. Щаева, Е.А. Казанцева, Е.В. Гордеева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 11–19. – DOI 10.17650/2686–9594–2020–10–1–11–19.

96. Эволюция неоадьювантного и адьювантного компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.А. Анискин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 64–73. – DOI 10.12737/article\_5cf3e4354d3276.60963732.

97. Экстрамуральная сосудистая инвазия как индикатор наличия метастазов рака нижеампулярного отдела прямой кишки / С.Н. Волкова, Г.А. Сташук, Г.В. Черменский, Е.К. Наумов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирург. – 2019. – № 5–6. – С. 29–39.

98. Экстрамуральная сосудистая инвазия как фактор отдаленного метастазирования у больных местнораспространенным раком прямой кишки / А.В. Польшинский, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 155–159. – DOI 10.37469/0507–3758–2020–66–2–155–159.

99. Электромиография в оценке функциональных результатов комбинированного лечения рака прямой кишки / Е.П. Куликов, А.И. Судаков, Ю.Д. Каминский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11, № 5. – С. 19–24.

100. A Concise Review of Pelvic Radiation Therapy (RT) for Rectal Cancer with Synchronous Liver Metastases / O. Sager, F. Dincoglan, S. Demiral [et al.]. – Text : visual // *Int J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 5239042. – DOI: 10.1155/2019/5239042
101. A modified classification of prognostic factors based on pathological stage and tumor regression grade in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy / T. Suzuki, S. Sadahiro, A. Tanaka [et al.]. – Text : visual // *Oncology.* – 2017. – Vol. 93, № 5. – P. 287–294. – DOI: 10.1159/000478266
102. A pilot study assessing the efficacy of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of low anterior resection syndrome / V. Vigorita, S. Rausei, Pereira P. Troncoso [et al.]. – Text : visual // *Tech Coloproctol.* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 287–293. – DOI: 10.1007/s10151–017–1608–x
103. A Randomized Control Trial of Preoperative Oral Antibiotics as Adjunct Therapy to Systemic Antibiotics for Preventing Surgical Site Infection in Clean Contaminated, Contaminated, and Dirty Type of Colorectal Surgeries / N. Anjum, J. Ren, G. Wang [et al.]. – Text : visual // *Diseases of the colon and rectum.* – 2017. – Vol. 12 (60). – P. 1291–1298. – DOI: 10.1097/DCR.0000000000000927
104. A randomized multicenter trial to compare long–term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers / V.W. Fazio, M. Zutshi, F. Remzi [et al.]. – Text : visual // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246, № 3. – P. 481–90.
105. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image–guided intensity–modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma / C.M. Huang, M.Y. Huang, H.L. Tsai [et al.]. – Text : visual // *J Radiat Res.* – 2017. – Vol. 58. – P. 247–259.
106. A watch–and–wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta–analysis / F. Dossa, T.R. Chesney, S.A. Acuna, N.N. Baxter. – Text : visual // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 2, № 7. – P. 501– 513.

107. Adaptation of quality of life module EORTC QLQ–CR29 for Polish patients with rectal cancer: initial assessment of validity and reliability / W. Nowak, B. Tobiasz–Adamczyk, P. Brzyski [et al.]. – Text : visual // *Pol Przegl Chir.* – 2011. – Vol. 83, № 9. – P. 502–510.
108. Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant Chemoradiation and Curative Resection for Rectal Cancer: is it Necessary for All Patients? / K. Jung, H. Kim, J. Park [et al.]. – Text : visual // *J. Surgical Oncology.* – 2015. – Vol.111, № 4. – P. 439–444.
109. Adjuvant Chemotherapy Seemed not to Have Survival Benefit in Rectal Cancer Patients with YpTis–2N0 after Preoperative Radiotherapy and Surgery from a Population–Based Propensity Score Analysis / X. Hu, Y.–Q. Li, Q.–G. Li [et al.]. – Text : visual // *Oncologist.* – 2019. – Vol.24, № 6. – P. 803–811.
110. Adjuvant therapy decisions based on magnetic resonance imaging of extramural venous invasion and other prognostic factors in colorectal cancer / M. Chand, R. I. Swift, I. Chau [et al.]. – Text : visual // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2014. – Vol. 96. – P. 543–546.
111. Anal sphincter injuries from stapling instruments introduced transanally: randomized, controlled study with endoanal ultrasound and anorectal manometry / Y.H. Ho, C. Tsang, C.L. Tang [et al.]. – Text : visual // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43, № 2. – P.169–173.
112. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study) / P. Ihnt, I. Slvov, L. Tulinsky [et al.]. – Text : visual // *J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 117. – P. 710–716.
113. Anorectal sampling: a comparison of normal and incontinent patients / R. Miller D.C. Bartolo, F. Cervero, N.J. Mortensen. – Text : visual // *Br J Surg.* – 1988. – Vol. 75, № 1. – P.44–47.
114. Assessing quality of life in patients with colorectal cancer: an update of the EORTC quality of life questionnaire / S. Gujral, T. Conroy, C. Fleissner [et al.]; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group. – Text : visual // *Eur J Cancer.* – 2007. – Vol. 43, № 10. – P.1564–1573.

115. Assessment and management of low anterior resection syndrome after sphincter preserving surgery for rectal cancer / A. Sakr, F. Sauri, M. Alessa [et al.]. – Text : visual // *Chin Med J (Engl)*. – 2020. – Vol. 133, № 15. – P. 1824–33. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000000852
116. Association Between Polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln Genes and Prognosis of Colorectal Cancer in a Chinese Population / Y. Gan, X.–R. Li, D.–J. Chen, J.–H. Wu. – Text : visual // *Asian Pacific Journal of Cancer Preventio*. – 2012. – Vol. 13, № 11. – P. 5721–5724. – DOI.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5721
117. Association of DNA repair gene variants with colorectal cancer: risk, toxicity, and survival / H. Salimzadeh, E.B. Lindskog, B. Gustavsson [et al.]. – Text : visual // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 409. – DOI: 10.1186/s12885-020-06924-z.
118. Association of mismatch repair status with survival and response to neoadjuvant chemo(radio)therapy in rectal cancer / Shu–Biao Ye, Yi–Kan Cheng, L. Zhang [et al.]. – Text : visual // *Precision Oncology*. – 2020. – № 4. – P. 26.
119. Bacon, H.E. Cancer of the rectum / H.E. Bacon. – Text : visual // *Surgery*. – 1949. – Vol. 26, № 9. – P. 584–589.
120. Boland, C. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer / C. Boland, A. Goel. – Text : visual // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, № 6. – P. 2073–2087.
121. Bonjer, H.J. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer / H.J. Bonjer, C.L. Deijen, G.A. Abis. – Text : visual // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372. – P. 1324–1332. – DOI: 10.1056/NEJMoa1414882
122. Burhenn, P.S. Geriatric assessment in daily oncology practice for nurses and allied health care professionals: Opinion paper of the Nursing and Allied Health Interest Group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) / P.S. Burhenn, A.L. McCarthy, A. Begue. – Text : visual // *J Geriatr Oncol*. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 315–24. – DOI: 10.1016/j.jgo.2016.02.006
123. CA1 contributes to microcalcification and tumourigenesis in breast cancer / Y. Zheng, B. Xu, Y. Zhao [et al.]. – Text : visual // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 679. – DOI.org/10.1186/s12885-015-1707-x

124. Can an IL13 –1112 C/T (rs1800925) polymorphism predict responsiveness to neoadjuvant chemoradiotherapy and survival of Chinese Han patients with locally advanced rectal cancer? / L. Xiao, X. Yu, R. Zhang [et al.]. – Text : visual // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 23. – P. 34149–34157. – DOI: 10.18632/oncotarget.9178.
125. Characterization of the fatty acid metabolism in colorectal cancer to guide clinical therapy / C. Ding, Z. Shan, M. Li [et al.]. – Text : visual // *Mol Ther Oncolytics*. – 2021. – Vol. 20. – P. 532–544. – DOI: 10.1016/j.omto.2021.02.010.
126. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non–inferiority, phase 3 trial / R.D. Hofheinz, F. Wenz, S. Post [et al.]. – Text : visual // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13. – P. 579–88.
127. Chen, T.M. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction / T.M. Chen, Y.T. Huang, G.C. Wang. – Text : visual // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 164. – DOI 10.1186/s12957–017–1228–y.
128. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ–CR29 questionnaire module to assess health–related quality of life in patients with colorectal cancer / R.N. Whistance, T. Conroy, W. Chie [et al.]. – Text : visual // *Eur J Cancer*. – 2009. – Vol. 45, № 17. – P. 3017–3026.
129. Clinical Study Group of Osaka University (CSGO) Colorectal Group. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer / J. Nishimura, J. Hasegawa, T. Kato [et al.]. – Text : visual // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2018. – Vol. 82, № 4. – P. 707–716. – DOI: 10.1007/s00280–018–3663–z
130. Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling / A. Barrier, A. Lemoine, P.Y. Boelle [et al.]. – Text : visual // *Oncogene*. – 2005. – Vol. 24 (40). – P. 6155–64. – DOI: 10.1038/sj.onc.1208984.
131. Colorectal cancer liver metastases – a population–based study on incidence, management and survival / J. Engstrand, H. Nilsson, C. Stromberg [et al.]. – Text :

visual // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 78. – DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x

132. Comparative analysis of late functional outcome following preoperative radiation therapy or chemoradiotherapy and surgery or surgery alone in rectal cancer / P. Contin Y. Kulu, T. Bruckner [et al.]. – Text : visual // Int J Colorectal Dis. – 2014. – Vol. 29. – P. 165–175.

133. Comparison of efficacy and safety between endoscopic submucosal dissection and transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal tumor / Y. Jung, J. Lee, J.Y. Cho [et al.]. – Text : visual // Saudi J Gastroenterol [Internet]. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 115–21. – DOI: 10.4103/sjg.SJG\_440\_17

134. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis / K. Chen, G. Xie, Q. Zhang [et al.]. – Text : visual // J Cancer Res Ther. – 2018. – Vol. 14. – P. S224–S231. – DOI: 10.4103/0973-1482.202231

135. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial / M.J.M. van der Valk, C.A.M. Marijnen, B. van Etten [et al.]. – Text : visual // Radiother Oncol. – 2020. – Vol. 147. – P. 75–83. – DOI: 10.1016/j.radonc.2020.03.011

136. Consensus pathways implicated in prognosis of colorectal cancer identified through systematic enrichment analysis of gene expression profiling studies / J. Lascorz, B. Chen, K. Hemminki, A. Försti. – Text : visual // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. e18867. – DOI: 10.1371/journal.pone.0018867.

137. Craene, B. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression / B. Craene, G. Berx. – Text : visual // Nat Rev Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 97–110. – DOI.org/10.1038/nrc3447

138. CXCL11 Correlates With Antitumor Immunity and an Improved Prognosis in Colon Cancer / Yingying Cao, Nanlin Jiao, Tiantian Sun [et al.]. – Text : visual // Front Cell Dev Biol. – 2021. – Vol. 9. – P. 646252. – DOI: 10.3389/fcell.2021.646252

139. Decision consultations on preoperative radiotherapy for rectal cancer: large variation in benefits and harms that are addressed / M. Kunneman, C.A. Marijnen, T. Rozema [et al.]. – Text : visual // *British Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 112. – P. 39–43.
140. Dev, K. Incidence and Predictive Model for Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Lower Rectal Cancer / K. Dev, K.V. Veerenderkumar, S. Krishnamurthy. – Text : visual // *Indian J Surg Oncol*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 150–6.
141. Direct repression of cyclin D1 by SIP1 attenuates cell cycle progression in cells undergoing an epithelial mesenchymal transition / J. Mejlvang, M. Kriajevska, C. Vandewalle [et al.]. – Text : visual // *Mol Biol Cell*. – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 4615–24. – DOI: 10.1091/mbc.e07–05–0406.
142. DNA repair gene polymorphisms do not predict response to radiotherapy–based multimodality treatment of patients with rectal cancer: a meta–analysis / C.X. Guo, G.P. Yang, Q. Pei [et al.]. – Text : visual // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 713–718. – DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.713.
143. Doornebosch, P.G. Is the increasing role of Transanal Endoscopic Microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review / P.G. Doornebosch, R.A. Tollenaar, E.J. De Graaf. – Text : visual // *Acta Oncol*. – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 343–53.
144. Dosimetric coverage of the external anal sphincter by 3–dimensional conformal fields in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiation: implications for the concept of sphincter–preserving radiation therapy / Y.J. Chen, M.B. Chen, A.J. Liu [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 4 (Suppl.). – P. 558–558.
145. Echle, A. Clinical–Grade Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Tumors by Deep Learning / A. Echle, H. Grabsch, P. Quirke. – Text : visual // *American Gastroenterological Association*. – 2020. – Vol. 159, Issue 4. – P. 1406–1416.E11.
146. Effect of age factors on health–related quality of life in patients with lower rectal cancer after sphincter–saving surgery: A 1–year longitudinal study / Y. Kinoshita, R.



- Izukura, M. Miyazono [et al.]. – Text : visual // Arch Gerontol Geriatr. – 2018. – Vol. 79. – P. 185–191. – DOI: 10.1016/j.archger.2018.09.004
147. Effect of Robotic–Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial / D. Jayne, A. Pigazzi, H. Marshall [et al.]. – Text : visual // JAMA. – 2017. – Vol. 318, № 16. – P. 1569–1580. – DOI: 10.1001/jama.2017.7219
148. Effects of radiation and surgery on function and quality of life (QOL) in rectal cancer patients / L. Wang, X. Wang, A. Lo [et al.]. – Text : visual // Am J Surg. – 2018. – Vol. 215, № 5. – P. 863–866. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.01.014
149. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution / E. Hidaka, F. Ishida, S. Mukai [et al.]. – Text : visual // Surg Endosc. – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 863–867.
150. Endosonographic evidence of injury to the internal anal sphincter after low anterior resection: long–term follow–up / R. Farouk, G.S. Duthie, P.W.R. Lee, J.R.T. Monson. – Text : visual // Dis Colon Rectum. – 1998. – Vol. 41, № 7. – P. 888–891.
151. EORTC quality of life group translation procedure / L. Dewolf, M. Koller, G. Velikova [et al.]. – Brussels: EORTC, 2009. – Text : visual.
152. Epigenomics alternations and dynamic transcriptional changes in responses to 5–fluorouracil stimulation reveal mechanisms of acquired drug resistance of colorectal cancer cells / Y. Shen, M. Tong, Q. Liang [et al.]. – Text : visual // Pharmacogenomics J. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 23–28. – DOI: 10.1038/tpj.2016.91.
153. ERCC1 and XPD/ERCC2 polymorphisms' predictive value of oxaliplatin–based chemotherapies in advanced colorectal cancer has an ethnic discrepancy: a meta–analysis / X. Lu, S. Xiao, C. Jin [et al.]. – Text : visual // Journal of clinical laboratory analysis. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 10–15. –DOI.org/10.1002/jcla.20494
154. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up / R. Glynne–Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret [et al.] .

- Text : visual // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28 (Suppl. 4) . – P. iv22–iv40. –DOI: 10.1093/annonc/mdx224
155. Expression of a novel carbonic anhydrase, CA XIII, in normal and neoplastic colorectal mucosa / L. Kummola, J.M. Hämäläinen, J. Kivelä [et al.]. – Text : visual // *BMC Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 41. – DOI: 10.1186/1471–2407–5–41.
156. Extralevator with vs nonextralevator abdominoperineal excision for rectal cancer: the relape randomized controlled trial / F. Bianco, G. Romano, P. Tsarkov [et al.]. – Text : visual // *Colorectal Disease.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 148–157.
157. Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single–institutional study / F. Arias, C. Eito, G. Asín [et al.]. – Text : visual // *Clin Transl Oncol.* – 2017. – Vol. 19. – P. 969–975.
158. Feddern, M.L. Quality of life with or without sphincter preservation for rectal cancer / M.L. Feddern, K.J. Emmertsen, S. Laurberg. – Text : visual // *Colorectal Dis.* – 2019. – Vol. 21. – P. 1051–1057. – DOI: 10.1111/codi.14684
159. FOLFOX and intensified split–course chemoradiation as initial treatment for rectal cancer with synchronous metastases / T. Bird, M. Michael, M. Bressel [et al.]. – Text : visual // *Acta Oncol.* – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 646–652. – DOI: 10.1080/0284186X.2017.1296584
160. Four targeted genes for predicting the prognosis of colorectal cancer: A bioinformatics analysis case / Q. Bian, J. Chen, W. Qiu [et al.]. – Text : visual // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 5043–5054. – DOI: 10.3892/ol.2019.10866.
161. Gain of 5p15.33 is associated with progression of bladder cancer / Yoshiaki Yamamoto, Yasuyo Chochi, Hideyasu Matsuyama [et al.]. – Text : visual // *Oncology.* – 2007. – Vol. 72, № 1–2. – P. 132–8. – DOI: 10.1159/000111132.
162. Gelsomino, F. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy / F. Gelsomino, A. Spallanzani, I. Garajova. – Text : visual // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2019. – Vol. 139. – P. 91–95. – DOI: 10.1016/j.crit–revonc.2019.05.004

163. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer / Y. Wang, T. Jatkoe, Y. Zhang [et al.]. – Text : visual // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 9. – P. 1564–71. – DOI: 10.1200/JCO.2004.08.186.
164. Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer / B. Nelson, J.V. Carter, M.R. Eichenberger [et al.]. – Text : visual // *Surgery.* – 2016. – Vol. 160, № 5. – P. 1326–1332. – DOI: 10.1016/j.surg.2016.05.017.
165. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors / S. Kopetz, J. Tabernero, R. Rosenberg [et al.]. – Text : visual // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 127–33. – DOI: 10.1634/theoncologist.2014–0325.
166. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality / M. Arnold, M. Sierra, M. Laversanne [et al.]. – Text : visual // *Gut.* – 2017. – Vol. 66. – P. 683–691. – DOI: 10.1136/gutjnl–2015–310912
167. Goga-Cmega, V. Influence of radiation therapy on glomerular filtration rate after treating pelvic malignancy / V. Goga-Cmega, L. Tozija, G. Spasovski. – Text : visual // *Mac Med Review.* – 2016. – Vol. 70, № 2. – P.88–93.
168. Goodla, L. The Role of Inflammatory Mediators in Colorectal Cancer Hepatic Metastasis / L. Goodla, X. Xue. – Text : visual // *Cells.* – 2022. – Vol. 11. – P. 2313. – DOI.org/10.3390/cells11152313
169. Heald, B. Autonomic nerve preservation in rectal cancer surgery — the forgotten part of the TME message a practical «workshop» description for surgeons / B. Heald. – Text : visual // *Acta Chir. Iugosl.* – 2008. – Vol. 55, № 3. – P. 11–16.
170. Heald, R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? / R.J. Heald, E.M. Husband, R.D. Ryall. – Text : visual // *Br J Surg.* – 1982. – Vol. 69. – P. 613–616.
171. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial / L.M. Wiltink, T.Y.T. Chen, R.A. Nout [et al.]. – Text : visual // *Eur J Cancer.* – 2014. – Vol. 50, № 14. – P. 2390–2398. – DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.020

172. Huang, Y.M. Outcomes of robotic versus laparoscopic surgery for mid and low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy and the effect of learning curve / Y.M. Huang, Y.J. Huang, P.L. Wei. – Text : visual // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – P. e8171.
173. Identification of genes inducing resistance to ionizing radiation in human rectal cancer cell lines: re-sensitization of radio-resistant rectal cancer cells through down regulating NDRG1 / S.C. Kim, Y.K. Shin, Y.A. Kim [et al.]. – Text : visual // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 594. – DOI: 10.1186/s12885-018-4514-3
174. Identification of potential biomarkers for colorectal cancer by clinical database analysis and Kaplan-Meier curves analysis / Chongyang Li, Ying Gao, Chunlei Lu, Mingxiao Guo // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, №6. – P. e32877. – DOI: 10.1097/MD.00000000000032877.
175. IL-17 and colorectal cancer: From carcinogenesis to treatment / S. Razi, B. Baradaran Noveiry, M. Keshavarz-Fathi, N. Rezaei. – Text : visual // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 116. – P. 7–12. – DOI: 10.1016/j.cyto.2018.12.021.
176. Illness Perceptions within 6 Months of Cancer Diagnosis Are an Independent Prospective Predictor of Health-Related Quality of Life 15 Months Post-Diagnosis / L. Ashley, J. Marti, H. Jones [et al.]. – Text : visual // *Psychooncology*. – 2015. – Vol. 24. – P. 1463–1470.
177. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer / H. Dapper, I. Rodríguez, S. Münch [et al.]. – Text : visual // *Radiation Oncology*. – 2018. – Vol. 13. – P. 237.
178. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies / F. Petrelli, G. Sgroi, E. Sarti [et al.]. – Text : visual // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 263, № 3. – P. 458–464.
179. Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence / S. Ansieau, J. Bastid, A. Doreau [et al.]. – Text : visual // *Cancer Cell*. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 79–89. – DOI: 10.1016/j.ccr.2008.06.005.

180. Irradiation of anatomically–defined pelvic subsites and acute hematologic toxicity in anal cancer patients undergoing chemoradiation / B. Rose, D. Mitra, T.S. Hong [et al.]. – Text : visual // Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital. Practical Radiation Oncology. – 2017.– Vol. 7, № 5. – P. 291–297.
181. Jakob, C. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5–FU–based chemoradiotherapy / C. Jakob, T. Liersch, W. Meyer. – Text : visual // World J Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14, № 7. – P. 1060–1066.
182. Jorge, J.M. Etiology and management of fecal incontinence / J.M. Jorge, S.D. Wexner. – Text : visual // Dis. Colon Rectum. – 1993. – Vol. 36. – P. 77–97.
183. Kakodkar, R. Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome / R. Kakodkar, S. Gupta, S. Nundy. – Text : visual // Colorectal Dis. – 2006. – Vol. 8, № 8. – P. 650–656.
184. Kim, N.K. Anatomic basis of sharp pelvic dissection for curative resection of rectal cancer / N.K. Kim. – Text : visual // Yonsei Med J. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 737–49.
185. Korean Society of Coloproctology (KSCP) Trial of CONSolidation Chemotherapy for Locally Advanced Mid or Low Rectal Cancer after Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy: a Multicenter, Randomized Controlled Trial (KONCLUDE) / C.W. Kim, B.M. Kang, I.Y. Kim [et al.]. – Text : visual // BMC Cancer. – 2018. – Vol.18, № 1. – P. 538.
186. Kulaylat, M.N. Mesorectal excision: surgical anatomy of the rectum, mesorectum, and pelvic fascia and nerves and clinical relevance / M.N. Kulaylat. – Text : visual // World J Surg Proced. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 27.
187. Kuremsky, J.G. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer / J.G. Kuremsky, J.E. Tepper, H.L. McLeod. – Text : visual // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. – Vol. 74. – P. 673–688.
188. Kutilin, D.S. Regulation of gene expression of cancer/testis antigens in colorectal cancer patients / D.S. Kutilin. – Text : visual // Molecular Biology. – 2020. – Vol. 54, № 4. – P. 520–534.

189. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomised trial / T. Heikkinen, S. Msika, G. Desvignes [et al.]. – Text : visual // *The Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 477–484. – DOI 10.1016/S1470–2045(05)70221–7.
190. Late anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients: clinical characteristics and predisposing factors / S.–B. Lim, C. S. Yu, C. W. Kim [et al.]. – Text : visual // *Colorectal Disease*. – 2016. – Vol. 18. – P. 135–140.
191. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients / K.C. Peeters, C.J. van de Velde, J.W. Leer [et al.]. – Text : visual // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23, № 25. – P. 6199–6206.
192. Lawes, D.A. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer / D.A. Lawes, S. SenGupta, P.B. Boulos. – Text : visual // *EJSO*. – 2003. – Vol. 29. – P. 201–212.
193. Liu, H. Identification of differentially expressed genes and their upstream regulators in colorectal cancer / H. Liu, C. Zhang. – Text : visual // *Cancer Gene Ther*. – 2017. – Vol. 24. – P. 244–250. – DOI.org/10.1038/cgt.2017.8
194. LncRNA H19/miR–29b–3p/PGRN Axis Promoted Epithelial–Mesenchymal Transition of Colorectal Cancer Cells by Acting on Wnt Signaling / D. Ding, C. Li, T. Zhao [et al.]. – Text : visual // *Mol Cells*. – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 423–435. – DOI: 10.14348/molcells.2018.2258.
195. Long non-coding RNA H19 promotes colorectal cancer metastasis via binding to hnRNPA2B1 / Y. Zhang, W. Huang, Y. Yuan [et al.]. – Text : visual // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2020. – Vol. 39. – P. 141. – DOI.org/10.1186/s13046–020–01619–6
196. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study / B. Cisei, L. Pietrzak, W. Michalski [et al.]. – Text : visual // *Ann Oncol*. – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 1298–1303. – DOI: 10.1093/annonc/mdz186

197. Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer / A. Sturiale, J. Martellucci, L. Zurli [et al.]. – Text : visual // *Int J Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 83–8. – DOI: 10.1007/s00384-016-2659-6
198. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study / R.C.H. Stijns, E.J.R. de Graaf, C. Punt [et al.]. – Text : visual // *JAMA Surg.* – 2019. – Vol. 154, № 1. – P. 47–54. – DOI: 10.1001/jamasurg.2018.3752
199. Long-Term Outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) Concomitant with Neoadjuvant Radiotherapy and Extended to the Resting Period in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer / J. Tang, X. Wu, Y. Bai [et al.]. – Text : visual // *J Cancer.* – 2018. – Vol. 9, № 8. – P. 1365–70.
200. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study / M.J.M. van der Valk, D.E. Hilling, E. Bastiaannet [et al.]. – Text : visual // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10139. – P. 2537–2545.
201. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum / R. Nascimbeni, S. Nivatvongs, D.R. Larson, L.J. Burgart. – Text : visual // *Dis Colon Rectum.* – 2004. – Vol. 47, № 11. – C. 1773–9.
202. Lymph node retrieval for colorectal cancer: Estimation of the minimum resection length to achieve at least 12 lymph nodes for the pathological analysis / G. Gravante, R. Parker, M. Elshaer [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Surgery.* – 2016. – Vol. 25. – P. 153–157. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.12.062
203. Macgregor, P.F. Application of microarrays to the analysis of gene expression in cancer / P.F. Macgregor, J.A. Squire. – Text : visual // *Clin Chem.* – 2002. – Vol. 48, № 8. – P. 1170–7. – PMID: 12142369.
204. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastro intestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting / R.G.H. Beets-Tan, D.M.J. Lambregts, M. Maas [et al.]. – Text : visual // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 1465–1475. – DOI: 10.1007/s00330-017-5026-2

205. Magnetic Resonance Texture Analysis in Identifying Complete Pathological Response to Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer / M. Aker, B. Ganeshan, A. Afaq [et al.]. – Text : visual // *Dis Colon Rectum*. – 2019. – Vol. 62, № 2. – P. 163–170. – DOI: 10.1097/DCR.0000000000001224
206. Manometric and clinical evaluation of patients after low anterior resection for rectal cancer / C. Efthimiadis, G. Basdanis, A. Zatagias [et al.]. – Text : visual // *Tech Coloproctol*. – 2004. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 205–207.
207. McDermott, F.D. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks / F.D. McDermott, A. Heeney, M.E. Kelly. – Text : visual // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 5. – P. 462–479. – DOI: 10.1002/bjs.9697
208. McLachlan, S.A. The impact on health-related quality of life in the first 12 months: a randomised comparison of preoperative short-course radiation versus long-course chemoradiation for T3 rectal cancer (Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04) / S.A. McLachlan, R.J. Fisher, J. Zalberg. – Text : visual // *Eur J Cancer*. – 2016. – Vol. 55. – P. 15–26.
209. Mehmet, A. Nonsurgical Management of rectal cancer / A. Mehmet, F. Bassel, El-Rayes. – Text : visual // *J. of Oncol. Practice*. – 2019. – Vol. 15. – P. 123–131.
210. Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer / F. Thomas, A. Motsinger-Reif, J.M. Hoskins [et al.]. – Text : visual // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 105, № 11. – P. 1654–1662.
211. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and FOLFOX response in colorectal cancer patients / M.C. Etienne-Grimaldi, G. Milano, F. Maindrault-Goebel [et al.]. – Text : visual // *British journal of clinical pharmacology*. – 2010. – Vol. 69, № 1. – P. 58–66. – DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03556.x.
212. Microarray and its applications / R. Govindarajan, J. Duraiyan, K. Kaliyappan, M. Palanisamy. – Text : visual // *J Pharm Bioallied Sci*. – 2012. – Vol. 4 (Suppl. 2). – P. S310–S312. – DOI:10.4103/0975-7406.100283



213. Microsatellite instability in colorectal cancer / G. de'Angelis, L. Bottarelli, C. Azzoni, N. de'Angelis. – Text : visual // *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. – 2018. – Vol. 89, № 9-S. – P. 97-101. – DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7960.
214. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know / K. Li, H. Luo, L. Huang, H. Luo // *Cancer Cell International*. – 2020. – Vol. 20. – P. 16. – DOI: 10.1186/s12935-019-1091-8.
215. miR-21, miR-99b and miR-375 combination as predictive response signature for preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer / M. Campayo, A. Navarro, J.C. Bentez [et al.]. – Text : visual // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0206542. – DOI: 10.1371/journal.pone.0206542
216. Mo, WY. MiR-29a-3p: a potential biomarker and therapeutic target in colorectal cancer / W.Y. Mo, S.Q. Cao. – Text : visual // *Clin Transl Oncol*. – 2022. – URL: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02978-6>
217. Molecular Prognostic Factors in Rectal Cancer Treated by Radiation and Surgery / H. Qiu, P. Sirivongs, M. Rothenberger [et al.]. – Text : visual // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2000. – Vol. 43, № 4. – P. 451-9. – DOI: 10.1007/BF02237186.
218. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients / S. Eschrich, I. Yang, G. Bloom [et al.]. – Text : visual // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23, № 15. – P. 3526-35. – DOI: 10.1200/JCO.2005.00.695.
219. Multicentre randomized clinical trial of colonic J pouch or straight stapled colorectal reconstruction after low anterior resection for rectal cancer / S. Pucciarelli, P. Del Bianco, U. Pace [et al.]. – Text : visual // *Br J Surg*. – 2019. – Vol. 106, № 9. – P. 1147-55. – DOI: 10.1002/bjs.11222
220. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020 / Al. B. Benson, Alan P. Venook, Mahmoud M. Al-Hawary [et al.]. – Text : visual // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 806-815. – DOI: 10.6004/jnccn.2020.0032.
221. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery

- multicenter observational trial / B. Garlipp, H. Ptok, U. Schmidt [et al.]. – Text : visual // *Langenbecks Arch Surg.* – 2010. – Vol. 395, № 8. – P. 1031–1038.
222. Omejc, M. Prognostic significance of tumor regression in locally advanced rectal cancer after preoperative radiochemotherapy / M. Omejc, M. Potisek. – Text : visual // *Radiol. Oncol.* – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 30–35. – DOI: 10.1515/raon-2017-0059
223. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial / J. Erlandsson, T. Holm, D. Pettersson [et al.]. – Text : visual // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 336–346. – DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4
224. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management / J.J. Smith, O.S. Chow, M.J. Gollub [et al.]. – Text : visual // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 767. – DOI: 10.1186/s12885-015-1632-z
225. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial / E. Rullier, V. Vendrely, J. Asselineau [et al.]. – Text : visual // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 465–474. – DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30410-8
226. Outcome and prognostic factors in 593 non-metastatic rectal cancer patients: a mono-institutional survey / J. Langrand-Escure, P. Diao, M.A. Garcia [et al.]. – Text : visual // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 10708. – DOI: 10.1038/s41598-018-29040-2
227. Outcomes and prognostic factors of selective lateral pelvic lymph node dissection with preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer / T. Matsuda, Y. Sumi, K. Yamashita [et al.]. – Text : visual // *Int J Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 367–74.

228. Pączek, Sara. Granzymes—Their Role in Colorectal Cancer / Sara Pączek, Marta Łukaszewicz-Zajac , Barbara Mroczko. – Text : visual // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 5277. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms23095277>
229. Palmitoyl transferases act as potential regulators of tumor-infiltrating immune cells and glioma progression / Feng Tang, Chao Yang 1, Feng-Ping Li [et al.]. – Text : visual // *Molecular Therapy – Nucleic Acids.* – 2022. – Vol.28. – P. 716–731.
230. Patel, S.A. Advancing Techniques of Radiation Therapy for Rectal Cancer / S.A. Patel, J.Y. Wo, T.S. Hong. – Text : visual // *Seminars in Radiation Oncology.* – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 220–225. – DOI: 10.1016/j.semradonc. 2016.02.005
231. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy / F.M. Smith, J.V. Reynolds, N. Miller [et al.]. – Text : visual // *Eur J Surg Oncol.* – 2006. – Vol. 32. – P. 55–64.
232. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and metaanalysis / M.P. van der Paardt, M.B. Zagers, R.G. Beets–Tan [et al.]. – Text : visual // *Radiology.* – 2013. – Vol. 269, № 1. – P. 101112. – DOI: 10.1148/radiol.13122833
233. Perdawood, S.K. Effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: comparison of short-term outcomes with laparoscopic and open surgeries / S.K. Perdawood, M.X. Bjoern, B.S. Thinggaard. – Text : visual // *Surgical Endoscopy.* – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 2312–2321. – DOI 10.1007/s00464–017–5926–x.
234. Petrelli, F. Microsatellite Instability and Survival in Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / F. Petrelli, M.Ghidini, M.Cabiddu. – Text : visual // *Anticancer Research.* – 2019. – Vol. 39, № 12. – P. 6431–6441.
235. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy / L. Paré, E. Marcuello, A. Altés [et al.]. – Text : visual // *Br J Cancer.* – 2008. – Vol. 99, № 7. – P. 1050–1055. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6604671.
236. Popat, S. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis / S. Popat, R. Hubner, R.S. Houlston. – Text : visual // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23, Issue 3. – P. 609-18. – DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086.

237. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure / S.H. Petersen, H. Harling, L.T. Kirkeby [et al.]. – Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 3. – P. CD004078.
238. Potential predictive biomarkers in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemo–radiotherapy / L. Bottarelli, G.L. De' Angelis, C. Azzoni [et al.]. – Text : visual // *Acta Biomed.* – 2018. – Vol. 89, № 9 S. – P. 102–106. – DOI: 10.23750/abm.v89i9–S.7881
239. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer / D. Dayde, I. Tanaka, R. Jain [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 573. –DOI:10.3390/ijms18030573
240. Predictive clinical model of tumor response after chemoradiation in rectal cancer / M.D. Santos, C. Silva, A. Rocha [et al.]. – Text : visual // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 35. – P. 58133–58151. – DOI: 10.18632/oncotarget.19651.
241. Preoperative Chemoradiotherapy and Postoperative Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin vs. Capecitabine Alone in Locally Advanced Rectal Cancer: Final Analyses / H.J. Schmoll, A. Stein, R.D. Hofheinz [et al.]. – Text : visual // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27 (Suppl. 6). – URL: [https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl\\_6/467PD/2799263](https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/467PD/2799263) Last Accessed November 21, 2019.
242. Preoperative long–course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short–course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II–III resectable rectal cancer: 5–year survival data of a randomized controlled trial / L. Kairevičė, T. Latkauskas, A. Tamelis [et al.]. – Text : visual // *Medicina (Kaunas).* – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 150–8. – DOI: 10.1016/j.medici.2017.05.006
243. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma / I. Abraha, C. Aristei, I. Palumbo [et al.]. – Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. CD002102.
244. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer: 12–year follow–up of the multicenter randomized controlled TME trial / W.van Gijn, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal [et al.]. – Text : visual // *Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 575–582.

245. Preoperative radiotherapy in elderly patients with rectal cancer / F. Lorchel, K. Peignaux, G. Créhange [et al.]. – Text : visual // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 436–441.
246. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer: preliminary results / M. Aghili, S. Sotoudeh, R. Ghalehtaki [et al.]. – Text : visual // *Radiat Oncol. J.* – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 17–24.
247. Profiles of differentially expressed genes and overexpression of NEBL indicates a positive prognosis in patients with colorectal cancer / X. Qiu, J.R. Feng, F. Wang [et al.]. – Text : visual // *Mol Med Rep.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 3028–3034. – DOI: 10.3892/mmr.2017.8210.
248. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy / C. Du, J. Zhao, W. Xue [et al.]. – Text : visual // *Histopathology.* – 2013. – Vol. 62. – P. 723–730.
249. Prospective comparison of short- and long-term effects of pelvic floor exercise/biofeedback training in patients with fecal incontinence after surgery plus irradiation versus surgery alone for colorectal cancer: clinical, functional and endoscopic/endosonographic findings / H.D. Allgayer, C.F. Dietrich, W. Rohde [et al.]. – Text : visual // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 1168–1175.
250. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer – toxicities and response assessment / D.K. Simson, S. Mitra, P. Ahlawat [et al.]. – Text : visual // *Cancer Manag Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 519–526.
251. Proteomic profiling of rectal cancer reveals acid ce-ramidase is implicated in radiation response / D.L. Bowden, P.A. Sutton, M.A. Wall [et al.]. – Text : visual // *J Proteom.* – 2018. – Vol. 179. – P. 53–60. – DOI: 10.1016/j.jprot.2018.02.030
252. Qiu, C. Impaired Metabolic Pathways Related to Colorectal Cancer Progression and Therapeutic Implications / C. Qiu, Y. Zhang, L. Chen. – Text : visual // *Iran J Public Health.* – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 56–67. – PMID: 32309224; PMCID: PMC7152626.

253. Quality of life after rectal cancer surgery: differences between laparoscopic and transanal total mesorectal excision / M. Velthuis, T.W.A. Koedam, J.J. Knol [et al.]. – Text : visual // *Surg Endosc.* – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 79–87. – DOI: 10.1007/s00464-018-6276-z
254. Quality of life after total mesorectal excision and rectal replacement: comparing Side-to-End, Colon J-Pouch and straight colorectal reconstruction in a randomized, phase III trial (SAKK 40/04) / K. Ribi, W.R. Marti, J. Bernhard [et al.]. – Text : visual // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 26, № 11. – P. 3568–76. – DOI: 10.1245/s10434-019-07525-2
255. Quality of life and anterior resection syndrome after surgery for mid to low rectal cancer: A cross-sectional study / L. Trenti, A. Galvez, S. Biondo [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 1031–1039. – DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.025
256. Quality of life and characteristics of colostomy patients / K. Ibrahim, A.P. Priambodo, A. Nuraeni [et al.]. – Text : visual // *Journal of Coloproctology (JCOL).* – 2017. – Vol. 12. – P. 239–246. – DOI: 10.1016/j.jcol.2018.06.001
257. R-1: A comprehensive review of its role in normal development and diverse disorders / A. Safa, Z. Bahroudi, H. Mo Shoorei [et al.]. – Text : visual // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 132. – P. 110903. – DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110903.
258. Radiotherapy Response in Microsatellite Instability Related Rectal Cancer / J.S. Shin, T.G. Tut, T. Yang, C. Soon Lee. – Text : visual // *The Korean Journal of pathology.* – 2013. – Vol. 47, № 1. – P. 1-8. – DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.1.
259. Ramaswamy, S. DNA microarrays in clinical oncology / S. Ramaswamy, T.R. Golub. – Text : visual // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 7. – P. 1932–41. – DOI: 10.1200/JCO.2002.20.7.1932.
260. RECIST 1.1–Update and clarification: From the RECIST committee / L.H. Schwartz, S. Litiere, E. de Vries [et al.]. – Text : visual // *Eur J Cancer.* – 2016. – Vol. 62. – P. 132–7.

261. Relationship between the Asp1104His polymorphism of the nucleotide excision repair gene ERCC5 and treatment sensitivity to oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer in China / J. Kong, Z. Liu, F. Cai [et al.]. – Text : visual // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2018. – Vol. 73. – P. e455. – DOI: 10.6061/clinics/2017/e455.
262. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival / K.J. Labori, M.G. Guren, K.W. Brudvik [et al.]. – Text : visual // *Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 19, № 8. – P. 731–738. – DOI: 10.1111/codi.13622
263. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery / A. Gomila, J. Carratala, D. Camprubi [et al.]. – Text : visual // *Antimicrobial resistance and infection control.* – 2017. – Vol. 3, № 6. – P. 40. – DOI: 10.1186/s13756-017-0198-8
264. Rockwood, T.H. Fecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence / T.H. Rockwood, J.M. Church, J.W. Fleshman. – Text : visual // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 9–16.
265. Rödel, F. Survivin as a Radioresistance Factor, and Prognostic and Therapeutic Target for Radiotherapy in Rectal Cancer / F. Rödel, J. Hoffmann. – Text : visual // *AACR Publications.* – 2005. – Vol. 65, № 11. – P. 4881-7. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3028.
266. Role of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer / A. Soleimani, F. Rahmani, G.A. Ferns [et al.] . – Text : visual // *Gene.* – 2020. – Vol. 726. – P. 144132. – DOI: 10.1016/j.gene.2019.144132.
267. Role of VEGFA gene polymorphisms in colorectal cancer patients who treated with bevacizumab / W. Cui, F. Li, Q. Yuan [et al.]. – Text : visual // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 62. – P. 105472–105478. – DOI: 10.18632/oncotarget.22295.
268. Safety and efficacy of side-to-end anastomosis versus colonic J-pouch anastomosis in sphincter-preserving resections: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / S. Hou, Q. Wang, S. Zhao [et al.]. – Text : visual // *World J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 130. – DOI: 10.1186/s12957-021-02243-0

269. Screening key genes and signaling pathways in colorectal cancer by integrated bioinformatics analysis / C. Yu, F. Chen, J. Jiang [et al.]. – Text : visual // *Mol Med Rep.* – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 1259–1269. – DOI: 10.3892/mmr.2019.10336.
270. Self-reorientation following colorectal cancer treatment – a grounded theory study / A.C. Johansson, M. Axelsson, I. Berndtsson, E. Brink. – Text : visual // *Open Nurs J.* – 2015. – Vol. 9. – P.25–31.
271. Shared decision-making and informed consent process in rectal cancer treatment: weighing up oncological and functional outcomes / Y. Ribas, A. Hotouras, S.D. Wexner, A. D'Hoore. – Text : visual // *Colorectal Dis.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 9–12.
272. Short course radiation as a component of definitive multidisciplinary treatment for select patients with metastatic rectal adenocarcinoma / E.B. Holliday, A. Hunt, Y.N. You [et al.]. – Text : visual // *J Gastrointest Oncol.* – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 990–997. – DOI: 10.21037/jgo.2017.09.02
273. SNPs in transporter and metabolizing genes as predictive markers for oxaliplatin treatment in colorectal cancer patients / E.J. Kap, P. Seibold, D. Scherer [et al.]. – Text : visual // *Int J Cancer.* – 2016. – Vol. 138, № 12. – P. 2993–3001. – DOI:10.1002/ijc.30026
274. Sprangers, M.A. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life / M.A. Sprangers, A. te Velde, N.K. Aaronson. – Text : visual // *Eur J Cancer.* – 1999. – Vol. 35, № 2. – P. 238–247.
275. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling / A. Barrier, P.Y. Boelle, F. Roser [et al.]. – Text : visual // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 29. – P. 4685–91. – DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0229.
276. Surgical autonomic denervation results in altered colonic motility: an explanation for low anterior resection syndrome? / W.Y. Lee, T. Takahashi, T. Pappas [et al.]. – Text : visual // *Surgery.* – 2008.– Vol. 143, № 6. – P. 778–783.
277. Symptoms, illness perceptions, self-efficacy and health-related quality of life following colorectal cancer treatment / A. Johansson, M. Axelsson, G. Grankvist [et al.]. – Text : visual // *Open Journal of Nursing.* – 2018. – Vol. 8. – P.591–604.



278. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions / A. Arezzo, R. Passera, Y. Saito [et al.] . – Text : visual // *Surg Endosc.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 427–38. – DOI: 10.1007/s00464-013-3238-3
279. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer / J. Zheng, X. Feng, W. Hu [et al.]. – Text : visual // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 13. – P. e6487.
280. Testis-specific hnRNP is expressed in colorectal cancer cells and accelerates cell growth mediating ZDHHC11 mRNA stabilization / Yuki Murakami, Hiroaki Konishi, Mikihiro Fujiya [et al.]. – Text : visual // *Cancer Med.* – 2022. – Vol. 11, № 19. – P. 3643–3656. – DOI: 10.1002/cam4.4738
281. The EORTC QLQ-CR29 quality of life questionnaire for colorectal cancer: validation of the Dutch version / A.M. Stiggelbout, M. Kunneman, M.C. Baas-Thijssen [et al.]. – Text : visual // *Qual Life Res.* – 2016. – Vol. 25. – P. 1853–1858.
282. The EORTC Quality of Life questionnaire for patients with colorectal cancer: EORTC QLQ-CR29 validation study for Spanish patients / J.I. Arraras, J. Suárez, F. Arias de la Vega [et al.]. – Text : visual // *Azparren J Clin Transl Oncol.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 50–56.
283. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review / F. Gelsomino, M. Barbolini, A. Spallanzani [et al.]. – Text : visual // *Tumour Review.* – 2016. – Vol. 51. – P. 19–26.
284. The lncRNA H19 mediates breast cancer cell plasticity during EMT and MET plasticity by differentially sponging miR-200b/c and let-7b / W. Zhou, X.L. Ye, J. Xu [et al.]. – Text : visual // *Sci Signal.* – 2017. – Vol. 10 (483). – P. eaak9557. – DOI: 10.1126/scisignal.aak9557. PMID: 28611183.
285. The MOS 36 item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and validity among diverse patient groups / C.A. McHorney, J.E. Ware, J.F. Lu, C.D. Sherbourne. – Text : visual // *Medical Care.* – 1994. – Vol. 32. – P. 40–66.

286. The prognostic value of CXC subfamily ligands in stage I–III patients with colorectal cancer / X. Li, Q. Zhong, D. Luo [et al.]. – Text : visual // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0214611. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214611>
287. The risk of anastomotic leakage after anterior resection: retrospective analysis of 501 rectal cancer patients operated without protective stoma / A. Rutkowski, T. Olesiński, L. Zając [et al.]. – Text : visual // Minerva Chir. – 2017. – Vol. 72, № 6. – P. 491–498. – DOI: 10.23736/S0026–4733.17.07411–9
288. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally–advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis / C.C. Fossum, J.Y. Alabbad, L.B. Romak [et al.]. – Text : visual // J Gastrointest Oncol. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 650–658. – DOI: 10.21037/jgo.2017.06.07
289. The XPD Lys751Gln polymorphism has predictive value in colorectal cancer patients receiving oxaliplatin–based chemotherapy: a systemic review and meta–analysis / Y.Y. Qian, X.Y. Liu, D. Pei [et al.]. – Text : visual // Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 22. – P. 9699–9706. – DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9699.
290. Therapeutic effects of oxaliplatin–based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single–center, retrospective cohort study / T. Okuyama, S. Sameshima, E. Takeshita [et al.]. – Text : visual // World J Surg Oncol. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 105.
291. Time to surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: A population study on 2094 patients / G. Macchia, M.A. Gambacorta, C. Masciocchi [et al.]. – Text : visual // Clin. Transl. Radiat. Oncol. – 2017. – Vol. 4. – P. 8–14. – DOI: 10.1016/j.ctro.2017.04.004
292. Tou, S. Functional outcomes after low anterior resection: an important consideration / S. Tou. – Text : visual // Colorectal Dis. – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 415–416. – DOI: 10.1111/codi.13648
293. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta–analysis and meta–regression analysis of outcomes / G. Sgourakis, S. Lanitis, I. Gockel [et al.]. – Text : visual // Am Surg. – 2011. – Vol. 77, № 6. – P. 761–72.

294. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and metaanalysis / C. Clancy, J.P. Burke, M.R. Albert [et al.]. – Text : visual // *Dis Colon Rectum*. – 2015. – Vol. 58, № 2. – P. 254–61. – DOI: 10.1097/DCR.0000000000000309
295. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO–94 trial / E. Fokas, T. Liersch, R. Fietkau [et al.]. – Text : visual // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 15. – P. 1554–1562. – DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3769
296. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer / W.T. Zhao, F.L. Hu, Y.Y. Li [et al.]. – Text : visual // *World J Surg.* – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 227–232.
297. Very low prevalence of XPD K751Q polymorphism and its association with XPD expression and outcomes of FOLFOX–4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma / J.I. Lai, C.H. Tzeng, P.M. Chen [et al.]. – Text : visual // *Cancer Sci.* – 2009. – Vol. 100, № 7. – P. 1261–1266. – DOI: 10.1111/j.1349–7006.2009.01186.x.
298. Wang, L. Association between Polymorphisms in Vascular Endothelial Growth Factor Gene and Response to Chemotherapies in Colorectal Cancer: A Meta–Analysis / L. Wang, S. Ji, Z. Cheng. – Text : visual // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0126619. – DOI: 10.1371/journal.pone.0126619.
299. Wang, Z. Colonic J–pouch versus side–to–end anastomosis for rectal cancer: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / Z. Wang. – Text : visual // *BMC Surg.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 331. – DOI: 10.1186/s12893–021–01313–0
300. Ware, J.E. The MOS 36–item short–form health survey (SF–36): I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne. – Text : visual // *Medical Care*. – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.
301. Watch–and–wait as a therapeutic strategy in rectal cancer / L. Bernier, S. Balyasnikova, D. Tait [et al.]. – Text : visual // *Curr. Colorectal Cancer Rep.* – 2018. – Vol. 14. – P. 37–55.

302. You, L. Correlation of Cancer Stem–Cell Markers OCT4, SOX2, and NANOG with Clinicopathological Features and Prognosis in Operative Patients with Rectal Cancer / L. You, X. Guo, Y. Huang. – Text : visual // *Yonsei Med J.* – 2018. – Vol. 59, № 1. – P. 35–42. – DOI: 10.3349/ymj.2018.59.1.35
303. Zbar, A.P. *Coloproctology* / A.P. Zbar, S.D. Wexner. – New York: Springer, 2010. – 221 p. – Text : visual.
304. ZDHHC11 and ZDHHC11B are critical novel components of the oncogenic MYC–miR–150–MYB network in Burkitt lymphoma / A.Dzikiewicz–Krawczyk, K. Kok , I. Slezak-Prochazka [et al.]. – Text : visual // *Leukemia.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 1470–1473. – DOI: 10.1038/leu.2017.94.