

*В.А. Иванов¹, С.С. Гордеев¹, З.З. Мамедли¹, С.И. Ткачев¹,
Д.В. Кузьмичев¹, А.Г. Перевоицков¹, М.В. Черных², Ю.Э. Сураева²*

Возможность проведения комплексного лечения пациентов с осложненным местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки. Исследование случай-контроль

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

²Онкордиологический центр ПЭТ-Технолоджи, Подольск

Введение: целью исследования являлась оценка возможности проведения комплексного лечения пациентам с осложненным течением местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки.

Методы: проведено исследование случай-контроль, в исследуемую группу вошли больные местнораспространенным или рецидивным раком прямой кишки, осложненным наружными кишечными, ректовезикальными, ректовагинальными свищами, ассоциированными с опухолевым процессом, с паратуморальными абсцессами и/или признаками распада опухоли, которым на дооперационном этапе лечения проведен курс пролонгированной химиолучевой терапии (ХЛТ), в группу сравнения отбирались пациенты без осложнений, получавшие ХЛТ перед операцией, сопоставимые с исследуемой группой по полу, возрасту, статусу ECOG, значению сT, и характеру опухоли (первичная/рецидивная). Первичными конечными точками исследования были токсичность ХЛТ (NCI-CTC v.4.0) и послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo). Вторичными конечными точками исследования были частота полного морфологического ответа на лечение и 2-летняя выживаемость без прогрессирования.

Результаты: в обе группы были включены по 21 пациенту. В исследуемой группе у пациентов отмечались следующие осложнения: наружный кишечный свищ (n=7), ректовагинальный свищ (n=6), ректовезикальный свищ (n=4), парапроктит (n=4), паратуморальный абсцесс (n=13). В исследуемой группе 16 пациентам (76%) до начала ХЛТ потребовались дополнительные меры подготовки: сформированы превентивные колостомы (n=14), проведена антибактериальная терапия (n=5). На фоне проводимой ХЛТ токсичности 4 степени не зарегистрировано ни в одной группе пациентов, токсичность 3 степени отмечалась у 2 (9,52%) пациентов и в исследуемой, в контрольной группе (p = 1). Послеоперационная смертность не зарегистрирована в

обеих группах. Послеоперационные осложнения III и выше степени в исследуемой группе отмечались у 1 (5,2%), и у 3 пациентов (15,7) в группе сравнения (p = 0,129). В каждой группе 19 пациентам выполнены хирургические вмешательства, 17 и 19 в объеме R0-резекции, соответственно. В исследуемой группе у 1 (5,2%) пациента зарегистрирован полный морфологический ответ на лечение, в группе сравнения — у 4 пациентов (21,5%), (p = 0,14). По данным гистологических исследований в исследуемой группе у 1 пациента отмечался полный морфологический ответ на лечение (5,2%), в группе сравнения — у 4 пациентов (21,5%), (p = 0,14). Медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута в обеих группах.

Заключение: при соответствующих планировании и сопутствующей сопроводительной терапии комплексное лечение больных осложненным местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки не приводит к увеличению степени токсичности и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, ректовагинальный свищ, ректовезикальный свищ, парапроктит

Введение

Несмотря на значительный прогресс в медицине в целом и в онкологии в частности, далеко не все проблемы, в особенности, связанные со злокачественными заболеваниями, решены. В связи со спецификой рака прямой кишки четверть пациентов обращается к врачу уже с 3 стадией заболевания [1, 2]. Хотя результаты лечения на данный момент высоки: локальный контроль может достигать до 98% [10], они возможны только при комплексном лечении, и игнорирование этапов терапии не гарантирует столь хорошие показатели. Среди больных местнораспространенным раком прямой кишки существует отдельная группа пациентов, которым может не оказываться медицинская помощь в полном

объеме по причине осложненного течения заболевания. К такой группе относятся пациенты с наружными кишечными, ректовезикальными, ректовагинальными свищами, ассоциированными с опухолевым процессом, с паратуморальными абсцессами и/или признаками распада опухоли. Больным с аналогичными осложнениями рецидивного рака прямой кишки также могут отказывать в выполнении всех доступных этапов лечения. Задачей данного исследования является оценить возможность выполнения всех этапов комплексного лечения у описанных выше групп пациентов.

Материалы и методы

Проведено исследование «случай-контроль». Критериями включения в исследуемую группу являлись: местнораспространенный или рецидивный рак прямой кишки, осложненный наружными кишечными (рис. 2), ректовезикальными (рис. 1), ректовагинальными свищами, распадом опухоли и/или паратуморальным абсцессом (рис. 3, рис. 4), по поводу которого на дооперационном этапе проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ). Из исследования исключались пациенты со статусом ECOG выше 3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, и пациенты старше 80 лет. Диагнозы наружный кишечный, ректовагинальный, ректовезикальный свищ подтверждался физикальными исследованиями, данными МРТ и УЗИ. Паратуморальный абсцесс/распад опухоли выявлялись во время пробных хирургических вмешательств или по данным КТ-исследования как осумкованное жидкостное образование с пузырьками воздуха в своей структуре, не ассоциированное с кистозным или муцинозным компонентом опухоли.

Проведен поиск историй болезней в архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за период с 2007 по 2017 г. В исследуемой группе пациентов химиолучевая терапия проводилась по следующим схемам:

1. Пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 40-44 Гр на зону регионарного метастазирования и 50-58 Гр на зону первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов на фоне приема капецитабина в дозе 825 мг/м²/2 раза в сутки перорально в дни лучевой терапии.

2. Пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии РОД 4 Гр три раза в неделю, СОД 40 Гр на фоне приема капецитабина в дозе 825 мг/м²/сутки перорально в течение всего курса облучения.

В контрольную группу включены больные местнораспространенным раком прямой кишки T4N0-2M0 с неосложненным течением опухолевого процесса, получавшие химиолучевую терапию на дооперационном этапе по стандартной пролонгированной программе на фоне приема капецитабина (аналогично схеме №1 у пациентов в исследуемой группе). Пациенты контрольной группы подбирались для соответствия исследуемой по следующим критериям: возраст, проведенное до операции комплексное лечение за соответствующий период времени, проведение лучевой терапии с радикальной или паллиативной целью.

Решение о проведении химиолучевой терапии, равно как и о формировании колостомы и/или эпицистостомы до лечения принималось на консилиуме с участием хирурга-онколога, лучевого терапевта и химиотерапевта.

Основными оцениваемыми параметрами были: токсичность проведенного лечения, послеоперационные осложнения, дополнительными — частота выполнения R0

резекций, патоморфоз опухоли. Последние 2 параметра рассчитывались только для пациентов, которым исходно лучевая терапия планировалась не с паллиативной целью.

Профиль токсичности химиолучевой терапии оценивался соответственно классификации NCI CTCAE 5.0, послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien-Dindo. Статистическая обработка проведена при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25, значимость различий относительных показателей в группах сравнения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Для сравнения средних значений использовался критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую группу был включен 21 пациент, в группу сравнения — также 21 пациент. Группы достоверно не различались по половому составу, без достоверной разницы по возрасту, у пациентов исследуемой группы на начало лечения зарегистрирован достоверно более высокий статус ECOG ($p = 0,01$). Различия по местной распространенности между группами не достигли статистической достоверности, в исследуемой группе 2 пациентов облучались на фоне генерализованного онкологического процесса, 3 пациентов проходили лечение по поводу рецидивных опухолей в малом тазу, в группе сравнения также 2 пациента проходили лечение на фоне рецидивных опухолей. В обеих группах присутствовали пациенты, получавшие лечение до химиолучевой терапии: химиотерапевтическое (индукционное) лечение в контрольной группе получали 7 человек (33,3%), в исследуемой группе — 5 человек (23,8%) ($p=0,292$). Хирургическое лечение и формирование колостомы/эпицистостомы в контрольной группе до лечения проводилось 3 пациентам: 1 сформирована превентивная трансверзостома, 2 пациентам выполнялись радикальные хирургические вмешательства, в исследуемой группе: 14 пациентам до ХЛТ была сформирована колостома, 2 пациентам — эпицистостома, 3 пациентам выполнялось вскрытие парапроктита, 5 пациентам выполнялись эксплоративные лапаротомии, 3 пациентам — радикальное хирургическое лечение с последующей адьювантной ХТ, 1 пациенту — радикальное хирургическое лечение. Характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Курс химиолучевой терапии завершен всем пациентам в обеих группах в запланированном объеме. В исследуемой группе 6 пациентам проведена ХЛТ РОД 4 Гр (19%), остальным по пролонгированной программе РОД 2 Гр. Перерыв в приеме капецитабина в исследуемой группе отмечен у 1 (4,76%) пациента в связи с нейтропенией 3 ст. и составил 7 дней, в контрольной

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	Исследуемая группа		Группа сравнения		p
	№.	%	№.	%	
Кол-во пациентов	21	100	21	100	—
Пол					
Муж	12	57,1	7	33,3	0,121
Жен	9	42,8	14	66,6	
Медиана возраста, лет	57		57		0,859
В пределах	24-75		42-71		
Статус ECOG на начало лечения					
0	0	0	3	14,2	0,015
1	9	42,8	15	71,4	
2	9	42,8	3	14,2	
3	3	14,2	0	0	
Врастание в прилежащие органы					
Матка	4	19	9	42,8	0,095
Влагалище	8	38	9	42,8	0,753
Мочевой пузырь	7	33,3	4	19	0,292
Семенные пузырьки	4	19	2	9,5	0,378
Простата	5	23,8	3	14,2	0,432
Осложнения заболевания					
Наружный кишечный свищ	7	33,3	—	—	—
Ректовагинальный свищ	6	28,5	—	—	
Ректовезикальный свищ	4	19	—	—	
Паратуморальный абсцесс	13	62	—	—	
Парапроктит	4	19	—	—	
Предшествующее лечение					
Неoadьювантная химиотерапия	5	23,8	7	33,3	0,292
Колостомия	14	66,6	3	14,2	0,04
Эпицистостомия	1	4,76	—	—	—
Вскрытие парапроктита	3	14,2	—	—	—
Эксплоративная лапаротомия	5	23,8	—	—	—
Радикальное хирургическое лечение	1	4,76	2	9,5	0,127
Хирургическое лечение + адьювантная химиотерапия	2	9,5	—	—	—

группе также у 1 пациента (4,76%) по поводу кардиотоксичности 1 ст. и составил 6 дней. Перерыва в ХЛТ в исследуемой группе не отмечено ни у одного пациента, в группе контроля у 2 пациентов: на 4 дня по поводу повышения АЛТ и АСТ 3 ст.; на 1 день по поводу лихорадки 3 ст.

Разница в максимальной зарегистрированной токсичности ХЛТ не достигла статистической значимости, однако в исследуемой группе достоверно чаще отмечалась гематологическая токсичность (p = 0,014). Токсичность 3 ст. отмечалась в исследуемой группе у 2 пациентов (9,52%), была представлена лейкопенией 3 ст. у одно из пациентов, нейтропенией 3 ст. у второго пациента; у 1 пациента (4,76%) в контрольной группе была представлена лейкопенией 3 ст. У 5 пациентов исследуемой группы (23,8%) лечение проводилось на фоне антибактериальной терапии: в течение всего курса у 1 пациента, в течение 15, 14, 12 и 4 дней, соответственно, у

4 пациентов. Профиль токсичности ХЛТ указан в табл. 2.

Вмешательства, выполненные пациентам после комплексного лечения отображены в табл. 3. После хирургического лечения в исследуемой группе у 1 пациента (5,2%) отмечена острая почечная недостаточность и парез толстой кишки, что привело к переводу пациента в отделение реанимации, у 1 (5,2%) пациента сформировался тонкокишечный свищ, лечение которого ограничилось консервативными методами. В контрольной группе у 1 пациента выявлено ущемление петли тонкой кишки в дефекте ушитой тазовой брюшины с развитием тонкокишечной непроходимости, что потребовало повторного хирургического вмешательства, у 1 пациента отмечался параколостомический абсцесс на фоне несостоятельности шва колостомы, что также потребовало экстренного хирургического вмешательства, у 1 пациента выявлена стриктура мочеточника,

Таблица 2. Токсичность ХЛТ

Характеристика	Исследуемая группа		Группа сравнения		p
	№.	%	№.	%	
Максимальная регистрируемая токсичность					
4	0	0	0	0	0,242
3	2	9,52	2	9,5	
2	5	23,8	7	33,3	
1	3	14,2	7	33,3	
0	11	53,2	5	23,8	
Гематологическая токсичность					
3	2	9,52	0	0	0,026
2	0	0	4	19	
1	2	9,52	6	33,3	
0	17	80,9	11	47,6	
Проктит					
3	0	0	0	0	0,109
2	0	0	3	14,28	
1	2	9,52	4	19	
0	19	90,47	14	66,6	
Диарея					
3	0	0	0	0	0,634
2	0	0	0	0	
1	3	14,2	2	9,5	
0	18	85,7	19	90,4	
Лихорадка					
3	1	4,76	0	0	0,55
2	1	4,76	1	4,76	
1	1	4,76	0	0	
0	18	85,7	20	95,2	

Таблица 3. Выполненные хирургические вмешательства

Объем операции	Исследуемая	Контрольная
ССО без мультивисцеральных резекций	2	6
с экстирпацией матки с придатками	3	3
с резекцией тонкой кишки	1	0
с резекцией влагалища	2	3
с резекцией мочевого пузыря	2	1
Не ССО без мультивисцеральных резекций	2	2
с резекцией влагалища	3	1
эвисцерация	3	1
с экстирпацией матки с придатками	1	0
с резекцией простаты	0	2

купированная установкой мочеточникового стента, у 1 пациента отмечена несостоятельность сигморектального анастомоза, разрешившаяся консервативно (на фоне сформированной во время хирургического вмешательства превентивной илеостомы), у 1 пациента отмечалось нагноение промежностной раны, также купированное терапевтически. Осложнения 3 степени и выше встречались в исследуемой группе у 1 пациента (5,2%) и у 3 (15,7%) пациентов в контрольной группе, однако в целом различия не достигли статистической значимости (p=0,129).

В исследуемой группе 2 (9,5%) пациентам хирургическое лечение не планировалось по причине выраженной сопутствующей патологии у одного пациента и неоперабельной рецидивной опухоли еще у 1 пациента, 1 пациенту (4,76%) выполнена эксплоративная лапаротомия, выявлено врастание в костные структуры таза. Также 2 (9,5%) пациенткам в группе сравнения не выполнены операции по причине неоперабельных рецидивных опухолей. По этой причине соотношения пациентов по параметрам радикальных/нерадикальных вмеша-

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения

Характеристика	Исследуемая группа		Группа сравнения		p
	No.	%	No.	%	
Хирургическое лечение					
R0-резекции	17	89,4	19	100	0,298
R1-резекции	1	5,2	0	0	
Пробная лапаротомия	1	5,2	—	—	
Не планировалось	2	14,2	2	14,2	
Степень патоморфоза					
4	1	5,2	4	21	0,14
3	1	5,2	7	36,8	
2	6	31,5	5	26,3	
1	1	5,2	2	10,5	
0	4	21	0	0	
Нет данных	6	31,5	1	5,2	
Хирургические осложнения					
Не отмечались	17	89,47	13	68,4	0,129
Grade I	0	0	3	15,7	
Grade II	1	5,26	0	0	
Grade IIIa	0	0	1	5,2	
Grade IIIb	0	0	2	10,5	
Grade IV	1	5,26	0	0	

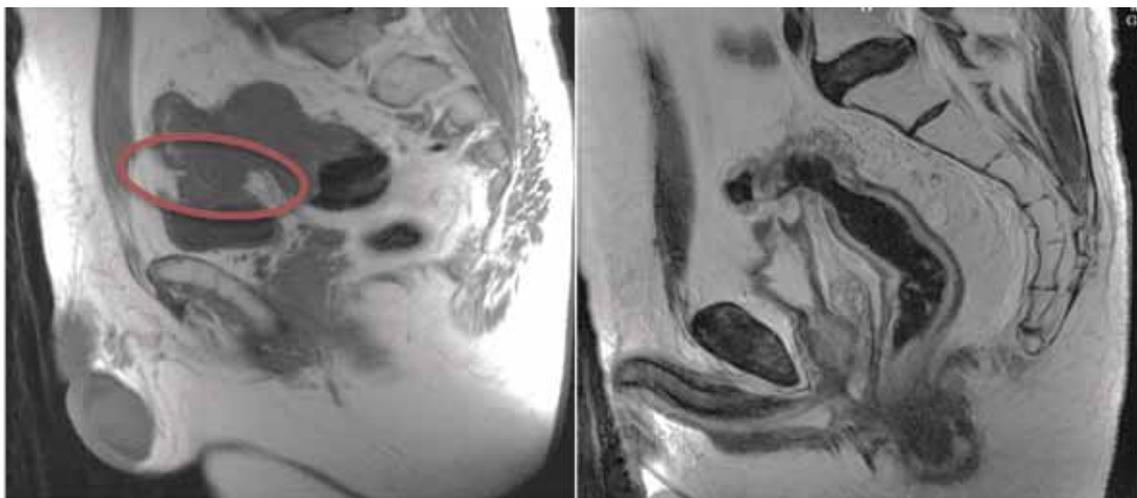


Рис. 1. Срезы МРТ-исследований пациента с ректовезикальным свищом до и после лечения, зона свища обведена эллипсом

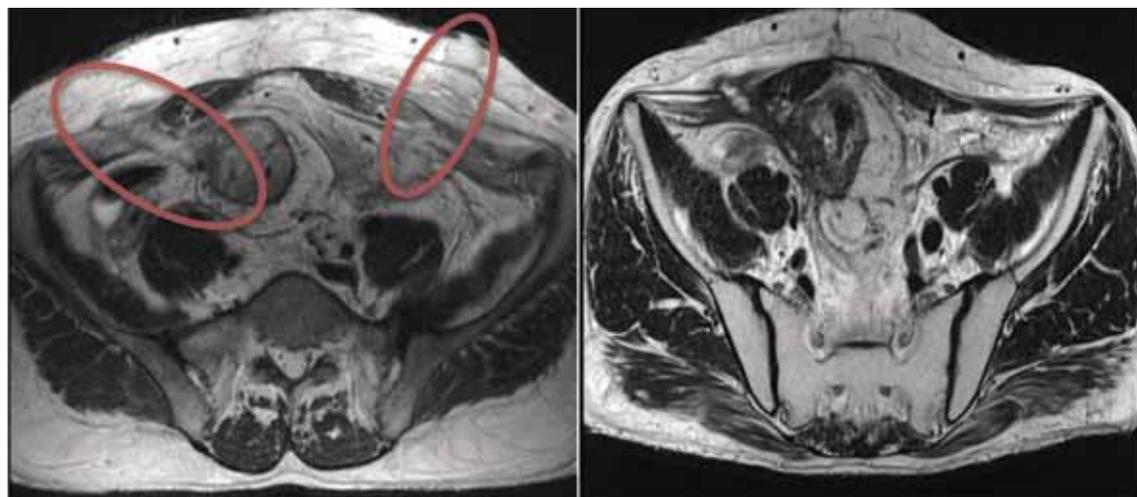


Рис. 2. Срезы МРТ-исследований пациента с 2 наружными свищами на переднюю брюшную стенку до и после лечения, зоны свищей обведены эллипсами

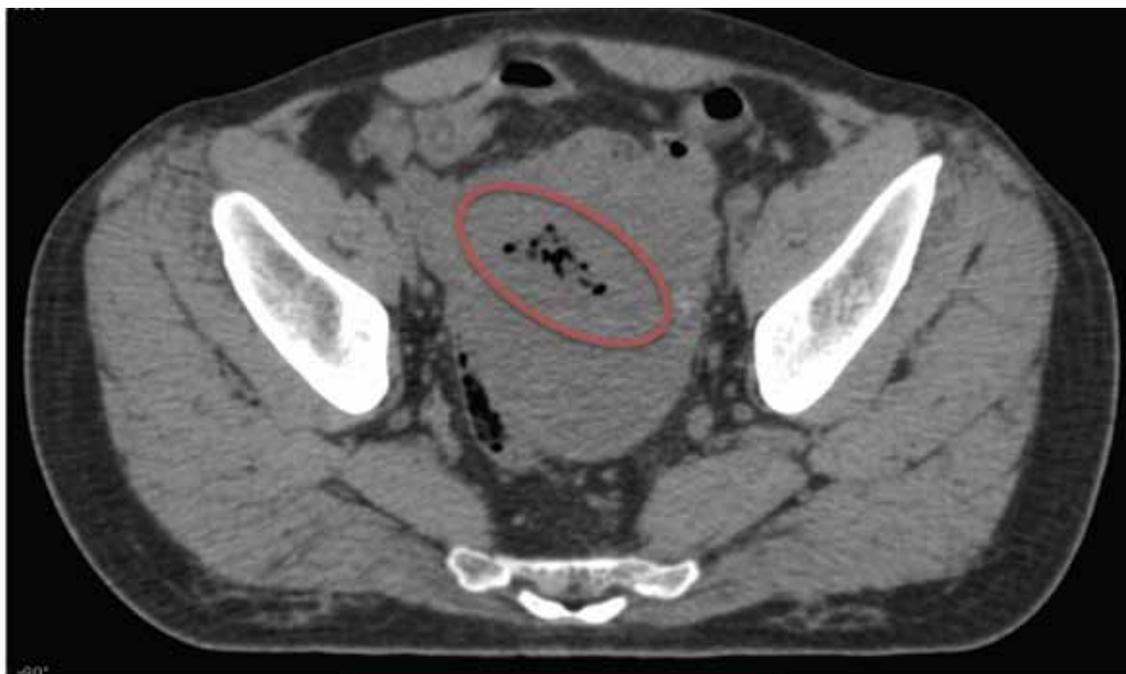


Рис. 3. Срез МРТ-исследования пациента с признаками распада опухоли — пузырьками газа, не ассоциированными с кистозным элементом — обведены эллипсом

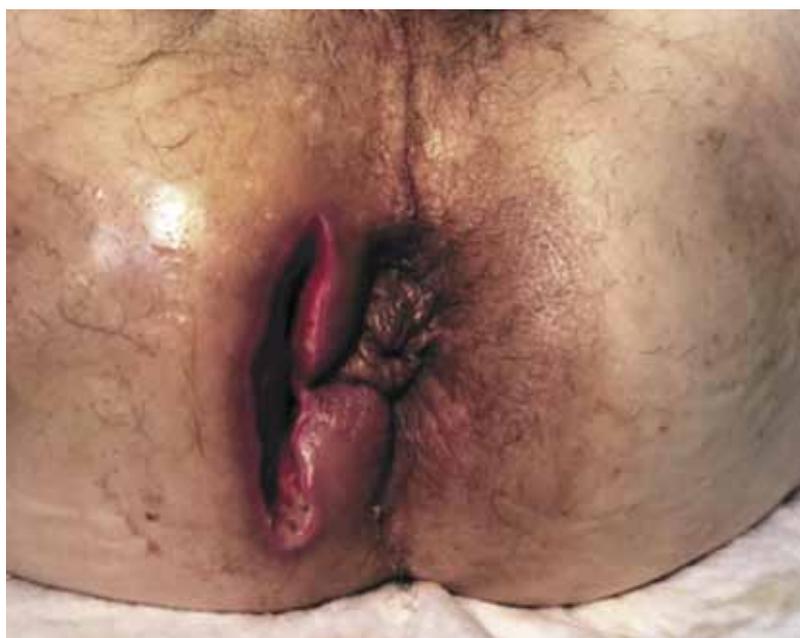


Рис. 4. Рана после вскрытия парапроктита у пациента перед началом ХЛТ

тельств, патоморфологических ответов и послеоперационных осложнений высчитывалось из расчета 100% = 19 пациентов.

Достоверных различий между исследуемой и контрольной группой по показателям частоты выполнения радикальных/нерадикальных вмешательств резекций, послеоперационных осложнений и частоте патоморфологических ответов на лечение не получено. Характеристики послеоперационных осложнений, частоты и характера патоморфологических ответов на ле-

чение и частоты выполнения радикальных/нерадикальных вмешательств указаны в табл. 4.

Медиана общей выживаемости в группе сравнения составила 83,6 мес., в исследуемой группе сравнения не достигнута, среднее значение общей выживаемости в исследуемой группе — 73,49 мес., в группе сравнения — 83 мес. ($p = 0,147$). Медиана выживаемости без прогрессирования в обеих группах не достигнута, среднее значение в группе исследования составило 97,2 мес., в группе контроля — 69,5 мес. ($p = 0,69$).

Обсуждение

Представленные результаты исследования указывают на отсутствие разницы в степени токсичности проведенной ХЛТ между пациентами с осложненным течением местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки и пациентами с местнораспространенным раком прямой кишки.

Послеоперационные осложнения наблюдались у двух пациентов (10,5%) в исследуемой группе (по поводу чего 1 пациенту выполнено экстренное хирургическое вмешательство) и у 6 (31,5%) в контрольной группе (двум из них выполнены экстренные хирургические вмешательства, 1 — хирургическое лечение без анестезиологического пособия), что говорит о том, что ХЛТ у пациентов с осложненным течением рака прямой кишки не ведет к увеличению послеоперационных осложнений. Подобные результаты получили Vestermarck и соавт. [11], изучая комбинированное лечение больных первично-неоперабельным местнораспространенным раком прямой кишки: токсичность 3 степени на фоне ХЛТ отмечалась у 6 из 18 (33%) пациентов (4,7% в нашем исследовании), 15 из 16 больным удалось провести хирургический этап лечения (18 из 19 в нашем исследовании), у 5 пациентов (33%) отмечался полный морфологический ответ на лечение в сравнении с 5,5% в нашем исследовании.

В подобном исследовании Pfeiffer et al. [9], была изучена переносимость ХЛТ у пациентов с первично-неоперабельным раком прямой кишки, также были получены сопоставимые результаты токсичности, частоты осложнений и выполнения операций в R0 объеме: токсичность 3 степени зафиксирована у 1 (7%) пациента, радикальные операции выполнены 14 пациентам (78%), из них в объеме R0 — 11 пациентам, в объеме R1 — 3 (17 пациентов из 19 запланированных в нашем исследовании оперированы в объеме R0). Полный морфологический ответ на лечения отмечен в 11,1% случаев, в нашем исследовании — у 5,2% пациентов. В исследовании Kennecke et al. [4]: 42 пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки выполнялась предоперационная химиолучевая терапия с капецитабином, оксалиплатином и бевацумабом. Высокий профиль токсичности (3-4 степени) наблюдался у 24% пациентов, послеоперационные осложнения Grade IIIb у 11% пациентов (0% в нашем исследовании), полный морфологический ответ на лечение наблюдался у 18,4% пациентов.

В литературе доступны единичные публикации о лечении осложненного местнораспространенного рака прямой кишки.

Так, Zhan et al. [13] в 2012 году в своей публикации утверждают, что имеют первый и единственный в мире опыт лечения большого местнораспространенным раком прямой кишки с ректо-везикальным свищом с применением предоперационной химиолучевой терапии. На фоне химиотерапии по схеме XELOX пациенту было выполнена дистанционная лучевая терапия СОД 50,6 Гр, после чего больной был оперирован в объеме эвисцерации малого таза. Авторы заявляют, что по данным гистологического исследования был достигнут полный клинический ответ на лечение.

В работе Kitahara et al. [5] представлено наблюдение трех больных раком прямой кишки с инвазией кожи промежности, у 1 из них — с формированием наружного кишечного свища. В связи с неоперабельностью опухолей во всех трех случаях, пациентам были проведены пролонгированные курсы химиолучевой терапии. По данным авторов, после хирургического лечения ни у одного из пациентов не наблюдалось полного морфологического ответа на лечение, однако во всех случаях было выполнено хирургическое лечение в объеме R0. Подобные случаи были описаны в единичных наблюдениях еще у нескольких авторов. Так, Murata et al. [7] описывали пациента с опухолевым парапрактитом на фоне рака прямой кишки. У пациента также был сопутствующий туберкулез лёгких. После вскрытия парапроктита и проведения лечения по поводу туберкулеза пациенту была выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки без неоадьювантного лечения, однако через 6 месяцев после лечения в зоне свища (после парапроктита) был отмечен местный рецидив заболевания. Пациенту было проведено 3 курса полихимиотерапии препаратами S-1, оксалиплатином и бевацумабом с последующим местным иссечением рецидива. По данным авторов, через 6 месяцев после описанного лечения у пациента не наблюдалось признаков возврата заболевания.

Nushijima et al. [8] в клиническом случае описывают 47-летнего пациента, поступившего в клинику с парапрактитом; через 10 мес. после вскрытия и дренирования абсцесса по данным МРТ у больного снова выявлен свищевой ход, после его иссечения гистологически выявлены клетки аденокарциномы в удаленном препарате. По данным исследования у пациента не были отмечены увеличенные и подозрительные на метастатические лимфатические узлы, по этой причине авторы не стали проводить неоадьювантное лечение, выполнена БПЭ, однако через 8 мес. после лечения отмечено прогрессирование: метастаз в паховый лимфатический узел. После про-

веденной ДЛТ через 11 мес. отмечено отдаленное метастазирование заболевания, пациент скончался через 21 мес. после лечения. Более успешные результаты лечения больных осложненным формированием наружного кишечного свища местнораспространенным раком прямой кишки описаны Benjelloun et al. [3]: обоим пациентам на предоперационном этапе после вскрытия парапроктита выполнено ХЛТ: СОД 45 Гр на фоне приема капецитабина, также обоим пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме чрезбрюшной резекции прямой кишки. Авторы заявляют о полном морфологическом ответе в обоих случаях. М. Yaegashi et al. в клиническом случае [12] описывают успешное лечение пациента с парапроктитом: после проведенной ХЛТ и выполненной БПЭ пациент наблюдается без признаков прогрессирования в течение 5 лет. Похожий случай описан Т. Miyakawa et al. [6]: пациенту по поводу местнораспространенного рака прямой кишки, осложненного парапроктитом, удалось выполнить радикальное хирургическое лечение (БПЭ с широким иссечением ткани промежности и перемещенным лоскутом для закрытия дефекта) после проведенной ХЛТ, авторы отмечают высокую эффективность проведенного неoadьювантно-го лечения.

Заключение

Несмотря на уникальность собранных данных и относительно большое количество пациентов в группах (в сравнении с ранее опубликованными идентичными работами), как недостатки стоит отметить ретроспективный характер исследования и малое количество пациентов в абсолютных значениях. В контрольной группе химиолучевое лечение пациентов проводилось по двум схемам лечения, что также негативно сказывается на однородности материала.

Таким образом, суммируя результаты исследования и накопленный мировой (опубликованный) опыт лечения пациентов с осложненным местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки, коллектив авторов приходит к выводу, что при правильном сопроводительном лечении пациентов (антибактериальная терапия, формирование коло- и эпицистостомы в необходимые сроки) возможно выполнить все этапы комплексного лечения без повышения профиля токсичности, частоты послеоперационных осложнений, что не позволяет игнорировать ХЛТ у данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
3. Benjelloun E.B., Aitalalim S., Chbani L. et al. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review // *World Journal of Surgical Oncology*. — 2012. — Vol. 10. — P. 209-209.
4. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial // *Eur. J. Cancer*. — 2012. — Vol. 48. — № 1. — P. 37-45.
5. Kitahara T., Uemura M., Haraguchi N. et al. Successful treatment of rectal cancer with perineal invasion: Three case reports // *Molecular and clinical oncology*. — 2014. — Vol. 2. — № 4. — P. 497-500.
6. Miyakawa T., Iida S., Igaki T. et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Carcinoma Associated with Anal Fistula // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2017. — Vol. 44. — № 12. — P. 1437-1439.
7. Murata A., Takatsuka S., Shinkawa H. et al. A case report of metastatic anal fistula cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2014. — Vol. 41. — № 12. — P. 1869-1871.
8. Nishijima Y., Nakano K., Sugimoto K. et al. A case of primary carcinoma associated with anal fistula // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2014. — Vol. 41. — № 12. — P. 1872-1874.
9. Pfeiffer P. High-dose radiotherapy and concurrent UFT plus l-leucovorin in locally advanced rectal cancer: A phase I trial // *Acta Oncologica*. — 2005. — Vol. 44. — № 3. — P. 224-229.
10. Rodel C., Graeven U., Fietkau R. et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. — 2015. — Vol. 16. — № 8. — P. 979-989.
11. Vestermark L. W., Jensen H. A., Pfeiffer P. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial // *Acta Oncol*. — 2012. — Vol. 51. — № 3. — P. 311-317.
12. Yaegashi M., Otsuka K., Kimura T. et al. A Case of More Than Five-Year Survival of Carcinoma Associated with Anal Fistula Effectively Treated by Combined Modality Therapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2017. — Vol. 44. — № 12. — P. 1754-1756.
13. Zhan T., Wang L., Li M. et al. A multidisciplinary clinical treatment of locally advanced rectal cancer complicated with rectovesical fistula: a case report // *J. Med. Case Rep*. — 2012. — Vol. 6. — P. 369.

Поступила в редакцию 14.12.2018 г.

*V.A. Ivanov¹, S.S. Gordeyev¹, Z.Z. Mamedli¹,
S.I. Tkachev², D.V. Kuzmichev¹, A.G. Perevoschikov³,
M.V. Chernykh⁴, Yu.E. Surayeva⁴*

**The feasibility of combined treatment
of complicated locally advanced and recurrent
rectal cancer. Case-control study**

¹N. N. Blokhin National Medical Research Centre
of oncology, Moscow,

²radiology department of PET-Technology, Podolsk

INTRODUCTION: The goal of the study was to assess the feasibility of combined treatment in patients with a complicated course of locally advanced and recurrent colorectal cancer.

METHODS: A case-control study was conducted. The study group included patients with locally advanced or recurrent rectal cancer complicated by external, rectovesical, rectovaginal fistulas and/or peritumoral abscesses received neoadjuvant chemoradiation (CRT). Patients without complications comparable to the study group by sex, age, ECOG status, cT value, and the nature of the tumor (primary/recurrent) treated with neoadjuvant CRT were selected in the control group. The primary end points of the study were CRT toxicity (NCI-CTC v.4.0) and postoperative complications (Clavien-Dindo). The secondary endpoints of the study were the pathologic complete response rate 2-year progression-free survival.

RESULTS: 21 patients were included in both groups. In the study group the following complications were noted: external fistula (n = 7), rectovaginal fistula (n = 6), rectovesical fistula (n = 4), paraproctitis (n = 4), peritumoral abscess (n = 13), 16 patients (76%) required additional treatment prior the CRT: preventive colostomy (n = 14), antibacterial therapy (n = 5). Grade 3 toxicity was observed in 2 (9,52%) patients and in the study group (p = 1). Postoperative mortality was not registered in both groups. Postoperative grade III and higher complications in the study group were observed in 1 (5,2%) patient and in 3 patients (15,7) in the control group (p = 0.129). 19 patients underwent surgery in each group, R0-resection was achieved in 17 patients in the study group and 19 in the control group. Pathological complete response was registered in 1 (5,2%) patient in the study group and in 4 patients in the control group (21,5%) (p = 0,14). Median progression-free survival was not achieved in both groups.

CONCLUSION: the combined treatment of complicated locally advanced and recurrent rectal cancer after appropriate planning and concomitant symptomatic therapy does not increase the toxicity profile and postoperative complications rate.

Key words: rectal cancer, chemoradiation, rectovaginal fistula, rectovesical fistula, paraproctitis