

# Влияние предоперационного лечения на частоту послеоперационных осложнений при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки

С.Н. Лукмонов, Я.В. Беленькая, М.С. Лебедько, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Саидрахим Нодирович Лукмонов [drrakhim46@gmail.com](mailto:drrakhim46@gmail.com)

**Введение.** Необходимость предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки остается предметом обсуждений, что делает актуальным дальнейшее изучение этой темы.

**Цель исследования** – оценка частоты послеоперационных осложнений в зависимости от вида предоперационного лечения.

**Материалы и методы.** Ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализированы данные историй болезни больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» за период с 2007 г. по 2020 г. Пациенты были разделены на 3 группы: лучевой терапии (ЛТ) (5 × 5 Гр), неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) (4 курса XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) до операции) и хирургии. Основным изучаемым параметром была частота развития несостоятельности анастомоза (НА). Также оценивали общую частоту послеоперационных осложнений III–IV степени тяжести по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo, проведения сфинктеросохраняющих операций, формирования стомы, послеоперационную летальность.

**Результаты.** В группы ЛТ, НАХТ и хирургии вошли 110, 188 и 103 пациента соответственно. Исследуемые в группах были сопоставимы по полу и статусу согласно классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) и степени дифференцировки опухоли. Послеоперационные осложнения III–IVa степени тяжести по Clavien–Dindo (во всех случаях были связаны с развитием НА) развились у 8 (6,8 %) пациентов из группы НАХТ в сравнении с 11 (10,0 %) пациентами из группы ЛТ ( $p = 0,379$ ) и 12 (11,7 %) из группы хирургического лечения ( $p = 0,208$ ). Между группами ЛТ и хирургии не зафиксировано достоверных различий по этому показателю ( $p = 0,698$ ). R0-резекцию удалось провести у 117 (99,2 %) пациентов в группе НАХТ в сравнении с 107 (97,3 %) пациентами в группе ЛТ ( $p = 0,280$ ) и 103 (100 %) в группе хирургического лечения ( $p = 0,349$ ). Группы ЛТ и хирургии также достоверно не различались по показателю частоты проведения R0-резекций ( $p = 0,091$ ). Летальный исход зарегистрирован у 1 (0,84 %) пациента на фоне проведения НАХТ, в других группах летальных исходов на фоне лечения не отмечено ( $p = 0,283$ ). Статистически значимо на частоту НА влиял только один параметр – мужской пол: отношение рисков (ОР) 2,875; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,24–6,63;  $p = 0,003$ .

**Заключение.** Исследование данных историй болезни больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, проведенное нами, показало, что предоперационное лечение не влияло на частоту возникновения послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** неoadъювантная химиотерапия, лучевая терапия, хирургия, рак прямой кишки

**Для цитирования:** Лукмонов С.Н., Беленькая Я.В., Лебедько М.С. и др. Влияние предоперационного лечения на частоту послеоперационных осложнений при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2023;13(2):46–53. DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-46-53

## The effect of neoadjuvant treatment on postoperative morbidity in upper rectal cancer

S.N. Lukmonov, Y.V. Belenkaya, M.S. Lebedko, S.S. Gordeev, Z.Z. Mammadli

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Saidrahim Nadirovich Lukmonov [drrakhim46@gmail.com](mailto:drrakhim46@gmail.com)

**Background.** The need of neoadjuvant treatment for upper rectal cancer remains the object of discussion, which makes further study of this topic important.

**Aim.** To estimate the postoperative complications rate depending on the type of neoadjuvant treatment.

**Materials and methods.** A retrospective cohort multicenter study, that analyzed data of medical records of patients with upper rectal cancer from the archive of N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of Russia and Stavropol Regional Clinical Oncology Center for 2007–2020. Patients were divided into 3 groups: the group of radiotherapy (5\*5 Gy), the group of neoadjuvant chemotherapy (4 courses of XELOX before surgery) and the group of surgery. The main endpoint was the study of anastomotic leak rate. Also we estimated the postoperative complications rate III–IV degree (Clavien–Dindo), the sphincter-preserving surgery rate, the stoma creation rate, the postoperative mortality.

**Results.** We included 110 patients in radiotherapy group, 188 patients in neoadjuvant chemotherapy group, 103 patients in surgery group. Study groups were comparable by sex, ASA status and histological grade. Postoperative grade III–IV complications (in all cases were associated with anastomotic leak) developed in 8 (6.8 %) patients in neoadjuvant chemotherapy group versus 11 (10.0 %) patients in radiotherapy group ( $p = 0.379$ ) and 12 (11.7 %) patients in surgery group ( $p = 0.208$ ). There weren't any significant differences in this parameter between the radiotherapy and the surgery group ( $p = 0.698$ ). R0-resection was performed in 117 (99.2 %) patients in neoadjuvant chemotherapy group versus 107 (97.3 %) patients in radiotherapy group ( $p = 0.280$ ) and 103 patients (100 %) in surgery group ( $p = 0.349$ ). Radiotherapy and surgery groups didn't differ significantly in R0-resection rate ( $p = 0.091$ ). 1 patient (0.84 %) in neoadjuvant chemotherapy died before surgery, in other groups there weren't any lethal outcomes ( $p = 0.283$ ). Only the male sex, had a statistically significant effect on the anastomotic leak rate (risk ratio (HR) 2.875; 95 % confidence interval (CI) 1.24–6.63;  $p = 0.003$ ).

**Conclusions.** A study of these case histories of patients with cancer of the upper ampullary rectum, conducted by us, showed that neoadjuvant treatment didn't affect the postoperative complications rate.

**Keywords:** neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, surgery, rectal cancer

**For citation:** Lukmonov S.N., Belenkaya Ya.V., Lebedko M.S. et al. The effect of preoperative treatment on the frequency of postoperative complications in cancer of the upper ampullary rectum. *Pelvic Surgery and Oncology* 2023;13(2):46–53. DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-46-53

## Введение

В начале 2000-х годов стандартом лечения для большинства случаев неметастатического рака прямой кишки стало проведение предоперационной лучевой терапии (ЛТ). Их рекомендации были сформулированы на основании исследований III фазы, в которые включались любые локализации рака прямой кишки. При поданализе результатов исследований вопрос о необходимости данного компонента лечения оставался спорным, потому что в одних было продемонстрировано снижение частоты рецидивов предоперационной ЛТ [1–3], а в других такого эффекта не было отмечено [4]. Таким образом, вопрос о необходимости предоперационного лечения остался спорным. При распространении методики тотальной мезоректумэктомии (МЭ) ряд хирургических коллективов, в том числе Европейского исследования эквивалентности магнитно-резонансной томографии при раке прямой кишки (Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study, MERCURY), опубликовали информацию о том, что при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки (ВАПК) без повышения риска развития рецидива возможно проведение только хирургического лечения [5]. Также появилась новая альтернативная методика предоперационного лечения рака ВАПК – неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) без ЛТ, которая показала хорошие отдаленные результаты в рандомизированном исследовании FOxTROT при раке ободочной кишки и рассматривалось рядом авторов как альтернатива ЛТ при раке ВАПК [6–11]. Таким образом, сформировалось 3 альтернативных ме-

тода лечения рака ВАПК: хирургический, НАХТ и ЛТ. Преимущество одного над другим до конца не установлено. С точки зрения хирурга, важными при разработке любой новой схемы лечения являются безопасность и влияние на риск послеоперационных осложнений.

В настоящее время в литературе не описано влияние предоперационного лечения на частоту послеоперационных осложнений при резекции прямой кишки по поводу рака ВАПК, что привлекло наше внимание и стало причиной проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** – оценка частоты послеоперационных осложнений в зависимости от предоперационного лечения.

## Материалы и методы

Мы провели ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализировали данные историй болезни пациентов из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» и ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» с 2007 по 2020 гг. Проведена идентификация историй болезни больных раком ВАПК. Пациенты были разделены на 3 группы: ЛТ, НАХТ и хирургии.

Критериями включения были: возраст пациентов от 18 до 80 лет, гистологически верифицированный диагноз ВАПК: локализация опухоли на 10–15 см от анокутанной линии при измерении ригидным ректоскопом, стадии рака  $T_{(любое)}N_{1-2}M_0$  и  $T_{4a}N_{0-2}M_0$

по классификации стадирования опухоли NTM, функциональный статус пациента 0–2 балла по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Критериями исключения были: метастатические или синхронные злокачественные новообразования, наличие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в течение 6 мес до начала лечения, наличие отдаленных метастазов, проведенная ранее лучевая или химиотерапия, нестабильная стенокардия в течение 3 мес до начала лечения, клинически значимые заболевания центральной нервной системы и периферические невропатии в анамнезе, беременность, язвенный колит.

Клиническое стадирование проводилось с использованием компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. Пациентам, получавшим предоперационное лечение, МРТ органов малого таза выполняли как до начала неoadьювантной терапии, так и перед хирургическим вмешательством. Объективный ответ оценивался по максимальному диаметру опухоли на сагиттальных T2-изображениях МРТ в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST v. 1.1) [12].

В группе ЛТ пациентам проводилась предоперационная ЛТ (25 Гр во фракциях 5 Гр), а через 4–8 нед – хирургическое вмешательство. Пациенты группы НАХТ получали на предоперационном этапе 4 курса полихимиотерапии (полиХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, капецитабин 2000 мг 2 раза в день перорально, на 1–14-й дни, курс – 21 день)

с последующим оперативным вмешательством в течение 2–4 нед.

Использовали как открытый, так и лапароскопический доступы. Во всех группах применяли методику аппаратного двойного прошивания для формирования колоректального анастомоза.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo [13].

### Конечные точки и статистический анализ

Основным оцениваемым параметром была частота развития несостоятельности анастомоза (НА). Также оценивали общую частоту послеоперационных осложнений III–IV степени тяжести по Clavien–Dindo, проведения сфинктеросохраняющих операций, формирования стомы, послеоперационную летальность. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Статистические тесты были двусторонними. Показатель  $p = 0,05$  считали статистически значимым. При анализе данных использовалось программное обеспечение SPSS v. 23 (SPSS Inc., США).

### Результаты

В исследование включен 331 пациент с раком ВАПК. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, статусу по классификации ASA и степени дифференцировки опухоли (табл. 1). Различия по возрасту отмечены в основном в связи с наличием большего количества пациентов младше 44 лет и старше 75 лет в группе хирургического лечения. В хирургической группе было достоверно больше пациентов без поражения

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

**Table 1.** Comparative characteristics of patients in the study groups

Показатель Parameter	Число пациентов по группам, абс./% Number of patients by group, abs./%			Значение $p$ P-value
	ЛТ, $n = 110$ RT, $n = 110$	НАХТ, $n = 118$ NACT, $n = 118$	Хирургия, $n = 103$ Surgery, $n = 103$	
Пол: Gender				
женский female	52/47,3	55/46,6	51/49,5	0,905
мужской male	58/52,7	63/53,4	52/50,5	
Возраст: Age:				
молодой (18–44 лет) young (18–44 years old)	7/6,4	5/4,2	16/15,5	0,001
средний (45–59 лет) average (45–59 years old)	55/50,0	49/41,5	32/31,1	
пожилой (60–74 лет) elderly (60–74 years old)	47/42,7	64/54,2	48/46,6	
старческий (75–90 лет) senile (75–90 years old)	1/0,9	0/0	7/6,8	

Окончание табл. 1  
End of table 1

Показатель Parameter	Число пациентов по группам, абс./% Number of patients by group, abs./%			Значение <i>p</i> P-value
	ЛТ, <i>n</i> = 110 RT, <i>n</i> = 110	НАХТ, <i>n</i> = 118 NACHT, <i>n</i> = 118	Хирургия, <i>n</i> = 103 Surgery, <i>n</i> = 103	
Статус по классификации ASA, класс: Status according to the ASA classification, class:				
I	42/38,2	44/37,3	35/34,0	0,94
II	48/43,6	55/46,6	48/46,6	
III	20/18,2	19/16,1	20/19,4	
Степень гистологической дифференцировки опухоли: The degree of histological differentiation of the tumor:				
высокая high	18/16,4	15/12,7	22/21,4	0,370
умеренная moderate	87/79,1	93/78,8	75/72,8	
низкая low	5/4,5	10/8,5	6/5,8	
Вид операции: Type of operation:				
парциальная МЭ partial ME	46/41,8	31/26,5	57/55,3	0,002
тотальная МЭ total ME	64/58,2	86/73,5	45/43,7	
Тип стомы: Type of stoma:				
нет стомы no stoma	35/31,8	37/31,4	48/46,6	0,001
илеостома ileostomy	8/7,3	29/24,6	16/15,5	
колостома colostomy	67/60,9	52/44,1	39/37,9	
Хирургический доступ: Surgical access:				
открытый open	110/100	46/39	14/13,6	0,905
лапароскопический laparoscopic	0/0	72/61	89/86,4	
Стадия cT по классификации TNM: cT stage according to the TNM classification:				
cT2	15/13,6	8/6,8	22/21,4	0,001
cT3	41/37,3	53/44,9	53/51,3	
cT4	54/49,1	57/48,3	28/27,2	
Стадия cN по классификации TNM: cN stage according to the TNM classification:				
cN0	14/12,7	14/11,9	52/50,5	0,001
cN+	96/87,3	104/88,1	51/49,5	
Расстояние от анального края, см: Distance from anal edge, cm				
10,0–12,5	101/91,8	86/72,9	43/41,7	0,001
12,6–15	9/8,2	32/27,1	60/58,3	

**Сокращения:** ЛТ – лучевая терапия, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов, МЭ – мезоректумэктомия, cT и cN – определенные диагностическим методом первичный опухолевый очаг и вовлечение лимфатического узла соответственно, TNM (от tumor, nodus, metastasis) – классификация стадирования опухоли.

**Abbreviations:** RT – radiation therapy, NACHT – neoadjuvant chemotherapy, ASA (American Society of Anesthesiologists) – American Society of Anesthesiologists, ME – mesorectumectomy, cT and cN – the primary tumor focus and involvement of the lymph node, respectively, determined by the diagnostic method, TNM (from tumor, nodus, metastasis) – classification of tumor staging.

**таблица 2.** Послеоперационные осложнения по шкале Clavien–Dindo

Table 2. Postoperative complications on the Clavien–Dindo scale

Показатель Parameter	Число пациентов по группам, абс./% Number of patients by group, abs./%		
	ЛТ, n = 110 RT, n = 110	НАХТ, n = 118 NACHT, n = 118	Хирургия, n = 103 Surgery, n = 103
Степень тяжести послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo The degree of postoperative complications according to Clavien–Dindo			
0	92/83,6	96/81,4	78/75,7
I	7/6,4	12/10,2	5/4,9
II	0/0	3/2,5	8/7,8
IIIa	2/1,8	5/4,2	4/3,9
IIIb	9/8,2	2/1,7	7/6,8
IVa	0/0	0/0	1/1,0
Несостоятельность анастомоза Failure of the anastomosis			
нет absent	99/90,0	110/93,2	91/88,3
есть present	11/10,0	8/6,8	12/11,7
Край резекции Resection edge			
отрицательный negative	107/97,3	117/99,2	103/100
положительный positive	3/2,7	1/0,8	0/0

**Сокращения:** ЛТ – лучевая терапия, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия.

**Abbreviations:** RT – radiation therapy, NACHT – neoadjuvant chemotherapy.

регионарных лимфатических узлов и со стадиями cT2–3. Это объясняется тем, что при низких стадиях исходно предпочтение чаще отдавалось оперативному вмешательству на 1-м этапе лечения. В группе НАХТ чаще выполнялась тотальная МЭ (73,5 %) по сравнению с ЛТ (58,2 %) и в хирургической группой (43,7 %), что могло создавать условия для более высокого риска НА.

Колостому с одинаковой частотой формировали у пациентов, которые получали предоперационное лечение, и реже у тех, кто изначально шли на операцию (что также может быть связано с более частым выполнением парциальной МЭ и большей долей пациентов с локализацией опухоли 12,5 см от аноректальной линии). Исследуемые группы набирались в разные временные периоды. Так, во время лечения в клинике с использованием предоперационной ЛТ операции выполняли преимущественно из открытого доступа, и только хирургическое вмешательство чаще проводили лапароскопически. Также имела тенденция к большему числу больных с локализацией опухоли на расстоянии до 12,5 см от анального края у пациентов, получавших неoadъювантное лечение.

Анализ послеоперационных результатов (табл. 2) показал, что осложнения III–IVa степени тяжести по Clavien–Dindo развились у 8 (6,8 %) пациентов из группы НАХТ в сравнении с 11 (10,0 %) пациентами из группы ЛТ ( $p = 0,379$ ) и с 12 (11,7 %) пациентами из группы хирургического лечения ( $p = 0,208$ ). Между

группами ЛТ и хирургии не было зафиксировано достоверных различий по этому показателю ( $p = 0,698$ ). Послеоперационной летальности не отмечено. R0-резекцию удалось провести у 117 (99,2 %) пациентов в группе НАХТ в сравнении с 107 (97,3 %) пациентами в группе ЛТ ( $p = 0,280$ ) и с 103 (100 %) пациентами в группе хирургического лечения ( $p = 0,349$ ). Группы ЛТ и хирургии также достоверно не различались по показателю частоты проведения R0-резекций ( $p = 0,091$ ). Летальный исход зарегистрирован у 1 (0,84 %) пациента на фоне проведения НАХТ, в других группах летальных исходов на фоне лечения не отмечено ( $p = 0,283$ ). НА развилась у 8 (6,8 %) пациентов из группы НАХТ в сравнении с 11 (10 %) пациентами из группы ЛТ ( $p = 0,379$ ) и с 12 пациентами из хирургической группы ( $p = 0,208$ ). Между группами ЛТ и хирургии по показателю НА также не было достоверных различий ( $p = 0,698$ ). Нами изучен также риск развития НА в зависимости от разных факторов с помощью логистической регрессии.

Немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, функциональный статус, степень анестезиологического риска по классификации ASA и индекс массы тела) включены в однофакторный анализ и отражены в табл. 3. По результатам анализа, проведение предоперационной ЛТ и НАХТ достоверно не влияли на частоту НА.

Мы проанализировали влияние параметров опухолевого процесса на частоту НА. Данные приведены в табл. 4.

**Таблица 3.** Факторы риска несостоятельности, связанные с пациентом  
**Table 3.** Patient-related insolvency risk factors

Показатель Parameter	ОР OR	95 % ДИ 95 % DI	Значение p P-value
Женский пол Female gender	0,348	0,151–0,802	0,013
Возраст более 75 лет Age over 75 years	0,267	0,049–1,459	0,128
1–2 балла по шкале ECOG 1–2 points on the ECOG scale	0,719	0,294–1,757	0,469
II–III класс по классификации ASA II–III class according to ASA classification	0,878	0,410–1,878	0,737
Проведение лучевой терапии Conducting radiation therapy	0,804	0,375–1,721	0,574
Проведение неоадьювантной химиотерапии Conducting neoadjuvant chemotherapy	1,929	0,805–4,623	0,141

**Сокращения:** ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала Восточной кооперативной группы исследования рака, ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов.

**Abbreviations:** OR – risk ratio, DI – confidence interval, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – scale of the Eastern Cooperative Cancer Research Group, ASA (American Society of Anesthesiologists) – American Society of Anesthesiologists.

**Таблица 4.** Факторы риска несостоятельности, связанные с опухолью  
**Table 4.** Risk factors for tumor-related insolvency

Показатель Parameter	ОР OR	95 % ДИ 95 % DI	Значение p P-value
Стадии по классификации TNM: Stages according to the TNM classification: cT3–4 cN+	1,250 1,319	0,454–3,443 0,581–2,996	0,666 0,508
Расстояние от анального края более 12,5 см The distance from the anal edge is more than 12.5 cm	0,914	0,414–2,019	0,825

**Сокращения** (здесь и в табл. 5): ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, TNM (от tumor, nodus, metastasis) – классификация стадирования опухоли.

**Abbreviations:** OR – risk ratio, CI – confidence interval, TNM (from tumor, nodus, metastasis) – classification of tumor staging.

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа, критерии cT3–4, cN+ и расстояние опухоли от анального края более 12,5 см также достоверно

не влияли на частоту НА. В однофакторный анализ были включены и характеристики выполненных операций (табл. 5).

**Таблица 5.** Анализ факторов риска несостоятельности анастомоза, связанных с параметрами операции

**Table 5.** Analysis of risk factors for anastomosis failure related to the operation parameters

Показатель Parameter	ОР OR	95 % ДИ 95 % DI	Значение p P-value
Тотальная мезоректумэктомия Total mesorectumectomy	0,658	0,299–1,445	0,297
Лапароскопический доступ Laparoscopic access	1,348	0,638–2,850	0,434
Наличие стомы The presence of a stoma	0,964	0,445–2,087	0,925

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа, во-первых, операция в объеме тотальной МЭ, лапароскопический доступ и наличие стомы не влияли на частоту НА, и во-вторых, на частоту НА статистически значимо влиял только 1 параметр – пол, в связи с чем многофакторный анализ не проводился.

### Обсуждение

Таким образом, мы проанализировали частоту возникновения послеоперационных осложнений в зависимости от предоперационного лечения. Наше исследование является первым, в котором попарно сравниваются ЛТ с НАХТ и НАХТ с хирургией. В ходе исследования установлено, что проведение предоперационного лечения не влияет на частоту возникновения НА.

Так, N. Tabchougi и соавт. в своем ретроспективном исследовании проанализировали 117 пациентов и сообщили, что проведение предоперационной ЛТ достоверно увеличивает частоту послеоперационных осложнений III и IV степени по Clavien–Dindo – ОР 18,8 (2,2–160,2),  $p = 0,007$  [14]. В противоположность выводам этих авторов у нас не были получены данные о влиянии предоперационной ЛТ на риск возникновения НА (ОР 0,804; 95 % ДИ 0,375–1,721). С.А. Bertelsen и соавт. сообщают, что проведение предоперационной ЛТ достоверно не влияет на риск НА, что схоже с нашими данными (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,62–1,58) [15]. М.В. Алексеев и соавт. в своем ретроспективном исследовании так же, как и мы, не получили данных об отрицательном влиянии ЛТ на риск НА (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,5–2,8) [16]. Однако вышеуказанными авторами выявлен другой фактор НА – возраст свыше 62,5 лет, при этом данный параметр в нашем исследовании не показал влияния на частоту НА (ОР 0,267; 95 % ДИ 0,049–1,459).

В литературе описаны другие факторы риска развития НА. Так, Е.Г. Рыбаков и соавт. также установили, что на риск НА влияет наличие стенозирующей опухоли [17]. М.С. Лебедев и соавт. выявили другой фактор риска развития НА – число прошиваний линейным сшивающим аппаратом [18], однако данные параметры не удалось проанализировать в нашем исследовании в связи с его ретроспективным характером.

Число публикаций, анализирующих влияние НАХТ на риск НА, невелико, в большинстве из них влияние НАХТ на риск НА не изучалось. К. Uehara с соавт. в своем исследовании II фазы сообщают об отрицательном влиянии НАХТ по схеме FOLFOX6 + бевацизумаб на риск возникновения НА, при этом частота НА достигала 27,8 % [19]. Однако эти данные не коррелируют с нашими: мы не получили информации о негативном влиянии НАХТ на риск НА (ОР 1,929; 95 % ДИ 0,805–4,623). Возможно, отмеченный авторами повышенный риск НА связан с использованием антиангиогенных препаратов.

В нашей исследуемой группе на риск НА влиял только мужской пол. К схожим результатам пришли Н.С. Rommergaard и соавт. в крупном метаанализе, который включал 110 272 пациентов из 23 центров (ОР 1,48; 95 % ДИ 1,37–1,60) [20].

Следует отметить, что частота использования отключающей стомы была меньше в хирургической группе нашего исследования, где доля парциальной МЭ была выше, чем в остальных группах. В литературе также отмечено, что необходимость превентивной стомы ниже при выполнении парциальной МЭ. Так, в ретроспективном исследовании М. Rutergard и соавт., включающем 741 пациентов, в группе без отключа-

ющей стомы при тотальной МЭ частота НА составляла 33,3 %, что достоверно выше (ОР 5,1; 95 % ДИ 2,2–11,6), в то же время при парциальной МЭ эти показатели были ниже – 16 % (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,8–4,0) [21]. В данном исследовании авторы также указывают на то, что у ряда пациентов при закрытии отключающей стомы имеются риски осложнений: в одном случае был зафиксирован летальный исход после закрытия илеостомы в группе НАХТ вследствие возникновения сепсиса. В группе НАХТ отмечался 1 (0,84 %) летальный исход вследствие острого инфаркта миокарда после окончания 4-го курса неoadъювантной полиХТ перед операцией. О схожих сердечно-сосудистых осложнениях сообщают R. Glynn-Jones и соавт. в своем исследовании, в котором из 20 пациентов в 1 (5 %) случае отмечали острый инфаркт миокарда на фоне химиотерапии по схеме FOLFOX + бевацизумаб [22]. В связи с этим в будущем может потребоваться более селективный отбор больных для НАХТ.

Преимуществом нашего исследования является одновременная оценка влияния 2 методов предоперационного лечения – НАХТ и ЛТ, к недостаткам можно отнести его ретроспективный характер и то, что исследуемые группы набирались в разные временные промежутки. В исследуемых группах частота выполнения тотальной или парциальной МЭ (по усмотрению оперирующего хирурга) была различна, что могло повлиять на результаты. Мы получили одинаковое число НА, но группы были гетерогенны.

### Заключение

В нашем исследовании проведение предоперационного лечения не влияло на частоту возникновения послеоперационных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.144
- Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0
- van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3
- Zhang Y., Sun Y., Xu Z. et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy always necessary for mid/high local advanced rectal cancer: A comparative analysis after propensity score matching. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(8):1440–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.007
- Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J. et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014;32(1):34–43. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3258
- Seymour M.T., Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15):3504. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15. Available at: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.3504](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504)
- Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза. *Тазовая хирургия и онкология* 2020;10(2):42–6. DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-42-46
- Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mammadli Z.Z. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without lesion of the mesorectal fascia with negative prognostic factors. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(2):42–6. (In Russ.).
- Кочкина С.О., Мамедли З.З., Гордеев С.С. Персонализированное лечение больных операбельным раком прямой кишки с негативными факторами прогноза. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи

- 2020». СПб: АННМО «Вопросы онкологии», 2020. С. 4. Доступно по: [https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum\\_tezis\\_2020.pdf](https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf)
- Kochkina, S.O., Mammadli Z.Z., Gordeev S.S. Personalized treatment of patients with operable rectal cancer with negative prognosis factors. Abstracts of the VI St. Petersburg International Oncological Forum “White Nights 2020”. St. Petersburg: ANNMO “Issues of oncology”, 2020. P. 4. Available by: [https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum\\_tezis\\_2020.pdf](https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf)
9. Paraccio F., Roselló S., Huerta M. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Cancers* 2020;12(12):3611. DOI: 10.3390/cancers12123611.
  10. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
  11. Morton D., Seymour M., Magill L. et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541–52. DOI: 10.1200/JCO.22.00046
  12. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. RECIST 1.1 – Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081
  13. Van Rooijen S.J., Huisman D., Stuijvenberg M. et al. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: Why surgeons and anesthesiologists should act together. *Int J Surg* 2016;36(PtA):183–200. DOI: 10.1016/j.ijso.2016.09.098.
  14. Tabchouri N., Eid Y., Manceau G. et al. Neoadjuvant treatment in upper rectal cancer does not improve oncologic outcomes but increases postoperative morbidity. *Anticancer Res* 2020;40(6):3579–87. DOI: 10.21873/anticans.14348
  15. Bertelsen C.A., Andreassen A.H., Jørgensen T. et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12(1):37–43. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x
  16. Alekseev M., Rybakov E., Khomyakov E. et al. Intraoperative fluorescence angiography as an independent factor of anastomotic leakage and a nomogram for predicting leak for colorectal anastomoses. *Ann Coloproctol* 2022;38(5):380–6. DOI: 10.3393/ac.2021.00171.0024
  17. Chernyshov S., Alexeev M., Rybakov E. et al. Risk factors and inflammatory predictors for anastomotic leakage following total mesorectal excision with defunctioning stoma. *Pol Przegl Chir* 2018;90(3):31–6. DOI: 10.5604/01.3001.0011.8169
  18. Лебедько М.С., Гордеев С.С., Алиева Э.В. и др. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование. *Тазовая хирургия и онкология* 2022;12(2):17–27. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27
  - Lebedko M. S., Gordeev S. S., Alieva E.V. et al. Risk factors for colorectal anastomotic leakage and preventive measures: a retrospective cohort study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(2):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27
  19. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A. et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(10):964–71. DOI: 10.1093/jjco/hyt115
  20. Pommegaard H.C., Gessler B., Burcharth J. et al. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16(9):662–71. DOI: 10.1111/codi.12618
  21. Rutegård M., Boström P., Haapamäki M. et al. Current use of diverting stoma in anterior resection for cancer: population-based cohort study of total and partial mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(3):579–85. DOI: 10.1007/s00384-015-2465-6
  22. Glynne-Jones R., Hall M.R., Lopes A. et al. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). *Heliyon* 2018;4(9):e00804. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00804

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.Н. Лукмонов / S.N. Lukmanov: <https://orcid.org/0000-0009-7854-4829>  
 Я.В. Беленькая / Y.V. Belenkaya: <https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>  
 М.С. Лебедько / M.S. Lebedko: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>  
 С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>  
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mammadli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

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

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