

Внутриартериальная химиоэмболизация как компонент неoadъювантного лечения рака прямой кишки. Обзор литературы

Р.Е. Калинин¹, Е.П. Куликов^{1,2}, Н.И. Веркин², С.А. Мерцалов^{1,2}, Е.Ю. Головкин^{1,2},
И.Н. Шанаев^{1,2}, О.В. Зотова¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Минздрава России

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

² Рязанский областной клинический онкологический диспансер

390011, г. Рязань, ул. Спортивная, 13

Резюме

Интервенционная онкология представляет собой быстро развивающуюся область лечения рака. Минимально инвазивные методы лечения, такие как трансартериальная эмболизация химиотерапевтическими и радиоактивными агентами, являются общепринятыми и встречаются во многих руководствах по терапии первичных и метастатических поражений печени. Известно, что рост и развитие злокачественного новообразования в первую очередь определяются ангиогенезом. Быстрый рост обеспечивается там, где образование непосредственно связано с артериальным руслом. Поэтому при введении препарата в целевой сосуд, обеспечивая ишемию ткани, можно достичь высокой степени патоморфоза опухоли. Данная методика имеет преимущество для пациентов, которым в ряде случаев невозможно провести оперативное лечение, а также увеличивает эффективность химиотерапевтического воздействия. С появлением в стационарах необходимого оборудования, накоплением опыта применения малоинвазивных вмешательств появилась возможность для реализации нового метода лечения опухолей различных локализаций. В настоящем обзоре мы рассматриваем результаты разработок отечественных и зарубежных авторов, посвященные теме внутриартериальной химиоэмболизации перед оперативным лечением у пациентов с раком прямой кишки. Анализ литературы выявил небольшое количество работ, посвященных выбранной тематике, несмотря на актуальность данной проблемы для современной онкологии.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак прямой кишки, внутриартериальная химиоэмболизация, неoadъювантная терапия, выживаемость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Зотова О.В., e-mail: zotova.olga97@yandex.ru

Для цитирования: Калинин Р.Е., Куликов Е.П., Веркин Н.И., Мерцалов С.А., Головкин Е.Ю., Шанаев И.Н., Зотова О.В. Внутриартериальная химиоэмболизация как компонент неoadъювантного лечения рака прямой кишки. Обзор литературы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):6–18. doi: 10.18699/SSMJ20240501

Intra-arterial chemoembolization as a component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Literature review

R.E. Kalinin¹, E.P. Kulikov^{1,2}, N.I. Verkin², S.A. Mertsalov^{1,2}, E.Yu. Golovkin^{1,2},
I.N. Shanaev^{1,2}, O.V. Zotova¹

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of Minzdrav of Russia

390026 Ryazan, Vysokovoltnaya st., 9

² Ryazan Regional Clinical Oncology Dispensary

390011, Ryazan, Sportivnaya st., 13

Abstract

Interventional oncology is a rapidly evolving field of cancer treatment. Minimally invasive techniques, such as transarterial embolization with chemotherapeutic and radioactive agents, are common treatments and are found in many guidelines for the treatment of primary and metastatic liver lesions. It is known that the growth and development of a malignant neoplasm is primarily determined by angiogenesis. Rapid growth is ensured where the formation is directly related to the arterial bed. Therefore, when the drug is injected into the target vessel and providing tissue ischemia, it is possible to achieve a high degree of tumor pathomorphosis. This technique has an advantage for patients who, in some cases, cannot be treated surgically, and also increases the effectiveness of the chemotherapeutic effect. With the advent of necessary equipment in hospitals and the accumulation of experience in the use of minimally invasive interventions, it became possible to implement a new method of treating tumors of various localizations. In this review, we consider the results of domestic and foreign authors on the topic of intra-arterial chemoembolization before surgical treatment in patients with rectal cancer. It is noted that the analysis of the literature revealed a small number of works devoted to the chosen topic, despite the relevance of this problem for modern oncology.

Key words: colorectal cancer, rectal cancer, intra-arterial chemoembolization, neoadjuvant therapy, survival.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Zotova O.V. e-mail: zotova.olga97@yandex.ru

Citation: Kalinin R.E., Kulikov E.P., Verkin N.I., Mertsalov S.A., Golovkin E.Yu., Shanaev I.N., Zotova O.V. Intra-arterial chemoembolization as a component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Literature review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):6–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240501

Колоректальный рак (КРР) по данным на 2022 г. является третьим наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием в мире и второй по значимости причиной смертности от рака. При этом частота заболеваемости раком прямой кишки находится на восьмом месте среди всех локализаций, а смертность – на десятом. В России смертность от рака прямой кишки располагается на шестом месте среди мужчин и женщин всех возрастов [1]. Кроме того, остается высоким процент местных рецидивов после оперативного лечения [2, 3].

В зависимости от стадии заболевания лечение может быть ограничено хирургическим вмешательством (I, II стадии) или сочетаться с другими противоопухолевыми методами воздействия (II стадия высокого риска, III стадия). Хирургическое вмешательство включает в себя резекцию с соответствующим лимфатическим коллектором. Другими наиболее распространенными противоопухолевыми методами воздействия являются лучевая терапия, главным образом предоперационная при раке прямой кишки, внутривенная химиотерапия (адъювантная), а также сочетания этих методов. Курс адъювантной химиотерапии начинают в течение восьми недель после проведенного оперативного вмешательства. Будучи отложенной на срок более чем 12 недель, она не оказывает положительного эффекта. В ряде работ показано снижение риска рецидивирования и смертности на 30 % при применении комбинированного лечения [4, 5].

В нашей стране и за рубежом предоперационная химиолучевая терапия является стандартом при лечении рака нижней и средней трети прямой кишки. Считается, что неoadъювантная терапия позволяет добиться выраженного патоморфоза опухоли, что улучшает абластичность операции и позволяет снизить риск метастазирования, обусловленного диссеминацией опухолевых комплексов [5]. Однако даже несмотря на использование современных методик лучевого воздействия, у пациентов нередко развиваются лучевые реакции, что увеличивает вероятность развития нестойкости колоректальных анастомозов [6, 7]. В то же время широкое внедрение высокотехнологичных операций и техники тотального мезоректального иссечения создало определенную тенденцию к уменьшению значения предоперационной лучевой терапии [8–12].

Тем не менее Н.А. Майстренко и соавт. считают, что целесообразность использования неoadъювантной химиолучевой терапии как одного из основных компонентов комбинированного лечения больных с КРР не вызывает сомнений, так как позволяет рассчитывать на продление жизни пациентов [13]. P.D. Lorimer et al. приводят данные, что включение неoadъювантной терапии снижает частоту местных рецидивов и увеличивает общую выживаемость [14]. R. Sauer et al. [15] продемонстрировали благоприятные результаты длительного курса комбинированной терапии, лекарственного и лучевого воздействия, на неoadъювантном этапе при лечении рака прямой

кишки. В общей сложности 823 пациента с аденокарциномой прямой кишки T3/T4 были рандомизированы в группы неoadъювантной длительной химиолучевой терапии или адъювантной химиолучевой терапии. Неoadъювантная терапия включала 28 фракций общей дозой 50,4 Гр и дополнена инфузиями 5-фторурацила на первой и пятой неделях. Операцию проводили через 6 недель с последующими четырьмя циклами 5-фторурацила через месяц после операции. Пациенты с адъювантной терапией проходили ту же схему, за исключением увеличенной до 54,0 Гр дозы облучения (лучевая терапия ложа удаленной опухоли). Результаты подтвердили уменьшение частоты местных рецидивов в течение 5 лет в группе предоперационного лечения по сравнению с постоперационным (соответственно 3 и 16 %, $p = 0,006$) с отсутствием различий в 5-летней выживаемости (76 и 74 %, $p = 0,8$).

Преимущества комбинированной химиолучевой терапии также описаны G.J. Fryckholm et al. [16]. В этом исследовании 70 пациентов были разделены на группу неoadъювантной химиолучевой терапии и группу предоперационной лучевой терапии. Обе группы были прооперированы в течение 3–4 недель после завершения неoadъювантного этапа. Комбинированное неoadъювантное лечение включало лучевую терапию в дозе 40 Гр в течение 7 недель с еженедельными инфузиями химиопрепаратов. Авторы пришли к выводу, что лечение в данном режиме привело к улучшению местного контроля. Частота местных рецидивов составила 4 % в первой группе по сравнению с 35 % в группе, получившей предоперационный курс лучевой терапии. C.P. Probst et al. [17] сообщают, что у большинства пациентов с раком прямой кишки наблюдается лечебный патоморфоз, а у некоторых достигается полный ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии; при интервале между неoadъювантной химиолучевой терапией и операцией более восьми недель увеличиваются шансы на сохранение органа. Похожие данные встречаются в работах F. Petrelli et al. и Z. Sun et al. [11, 18]: частота полного ответа увеличивается на 6 % с аналогичными исходами и осложнениями при интервале более восьми недель.

В то же время внедрение неoadъювантной терапии сопряжено с токсичностью. R. Sauer et al. [15] зарегистрировали случаи токсичности 3-й степени (диарея, слизистые или кровянистые выделения, вздутие живота) и 4-й степени (острая/подострая кишечная непроходимость, образование свищей, желудочно-кишечное кровотечение) у 27 % пациентов. А.А. Захарченко и соавт. считают, что развитие злокачественной опухоли в первую очередь определяется ее ангиогенезом. Опу-

холь бурно растет там, где она непосредственно связана с артериальным руслом. Как следствие – обильная периферическая васкуляризация с выраженной оксигенацией опухолевых клеток и их выраженная способность к пролиферации [19, 20].

При внутривенном или пероральном приеме химиопрепараты связываются с белками плазмы крови, что уменьшает количество биологически активного свободного вещества. Концентрация в зоне поражения становится недостаточной для эффективного уничтожения раковых клеток, что может привести к рецидиву и метастазированию в краткосрочной перспективе. Кроме того, для большинства злокачественных новообразований характерна неоднородность кровоснабжения: обильная периферическая васкуляризация сочетается с разряженной сетью сосудов капиллярного и синусоидного типов в центрально расположенных участках опухоли. В связи с этим, несмотря на процесс некроза в центральных отделах новообразования, в них длительное время сохраняют жизнедеятельность опухолевые клетки, которые остаются недостижимыми для системной химиотерапии. Как считают авторы, данные особенности кровоснабжения злокачественных опухолей исключают возможность эффективного лечения каким-то одним методом. Поэтому актуальна разработка методов сочетанного воздействия как на периферические, хорошо васкуляризированные отделы опухоли, так и на ее центральные участки [19].

В последние годы стали широко внедряться эндоваскулярные методики диагностики и лечения [21, 22]. Прямая связь опухолевых образований с сосудистой системой сделала возможным использование эндоваскулярных методик и в онкологии, их применение в виде транскатетерной артериальной химиоинфузии и химиоэмболизации считаются перспективным методом лечения в онкологии [7, 19, 23–28]. При этом противоопухолевые агенты вводятся непосредственно в целевой сосуд, где они легко достигают органа-мишени. Локальная концентрация препарата при внутриартериальном введении может быть увеличена 2–30-кратно, а лечебный эффект повышается [29].

Теоретическая основа, определяющая фармакокинетические преимущества внутриартериальных инфузий лекарственных средств, описана W.D. Eckman et al. [30]. Чтобы количественно оценить преимущество доставки препарата в рассматриваемый участок, соотношение регионального воздействия после регионарной артериальной инфузии сравнивается с таковым после внутривенной инфузии при той же дозе. Исполь-

зуя физиологически обоснованную фармакокинетическую модель, авторы продемонстрировали, что преимущество регионарного воздействия лекарственного средства (Rd) для агентов с линейной фармакокинетикой связано со скоростью его выведения из остальной части организма и скоростью перфузии крови в целевую область и выражается формулой:

$$Rd = 1 + CLJC/Q_t,$$

где CLJC – общий клиренс лекарственного средства из остальной части тела, исключая область опухоли (мишень), а Q_t – кровоток через регионарную артерию, в которую вводится препарат.

Большинство используемых препаратов имеет короткий период полувыведения и высокий общий клиренс в организме. Например, период полувыведения фторурацила составляет не более 10 минут. Расчеты, основанные на прямом определении уровня химиопрепарата в крови, указывают на 100-кратное преимущество артериальной инфузии по сравнению с внутривенным введением. Выделяют две транскатетерные методики эндоваскулярной химиотерапии: артериальную химиоэмболизацию и артериальную химиоинфузию.

Принципиальным отличием первой методики является создание механической обструкции питающих опухоль сосудов, что позволяет не только уменьшить ее питание, но и создать локальное воспаление внутри и вокруг питающих ее сосудов. При этом идет разрушение эндотелия с высвобождением воспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α , что способствует резорбции новообразования. Манипуляция может быть выполнена с помощью жидких эмболизирующих агентов: жидкой гемостатической губкой (оникс и филл) и контрастными маслами (например, липидолом) или с помощью микросфер, способных насыщаться лекарственными препаратами. Стоит отметить, что использование жидких эмболизирующих агентов имеет особенность – суспензия раствора цитостатика и гемостатической губки или масляного раствора остается стабильной в опухоли непродолжительное время – около 4 ч, и ишемия опухолевых тканей является временной [4]. Это делает возможным повторение курсов лечения. Жидкие эмболизирующие агенты пользуются растущей популярностью из-за их потенциальной способности глубоко проникать в целевые ткани. Микросферы позволяют максимально удлинить контакт химиопрепарата с опухолью, одновременно с более эффективной ишемизацией ткани опухоли, так как окклюзия просвета сосудов, питающих опухоль, носит постоянный характер. Однако это часто затрудняет проведение повторных курсов. К тому же методика может применяться не на всех

органах и тканях, например, есть риск развития некроза стенки кишки при использовании твердых эмболов.

Следует отметить, что использование эндоваскулярных методик позволяет до хирургической операции детально исследовать сосудистый бассейн и особенности кровоснабжения опухоли и построить индивидуальный план оперативного вмешательства с учетом возможности проведения первичного реконструктивно-восстановительного этапа [19]. Химиоэмболизация печеночных артерий является методикой, имеющей наибольшую доказательную базу при лечении гепатоцеллюлярного рака или метастазов КРР. Трансартериальная эмболизация, будь то мягкая традиционная трансартериальная химиоэмболизация в смеси с жировой эмульсией (сТАСЕ), использование эмболических препаратов с лекарственным покрытием ТАСЕ (DEB-TASE) или радиоэмболизация, включены в различные руководства (NCCN, BCLC) в качестве вариантов лечения [31–35]. В то же время, несмотря на значительное количество публикаций относительно использования трансартериальной химиоэмболизации в онкогинекологии, ее эффективность не доказана полноценными рандомизированными исследованиями [26].

Анализ литературы показал, что тема трансартериальной химиоэмболизации при раке прямой кишки еще мало освещена в специальной литературе, и работ в этой области немного. Интересно отметить, что отечественные работы больше посвящены химиоэмболизации, в то время как зарубежные авторы предпочитают использовать химиоинфузию. А.А. Захарченко и соавт. [19] описывают целесообразность применения химиоэмболизации ректальных артерий с последующим хирургическим вмешательством при локализованном и местнораспространенном раке прямой кишки (стадии ПА-С – ПА-В) с локализацией опухоли в верхней/средней/нижней третях ампулы прямой кишки; при общем состоянии пациентов от 0 до 2 баллов по шкале ECOG; в возрасте до 70 лет; при отсутствии предшествующей химио-, иммуно-, лучевой или гормональной терапии. Авторы сообщают об опыте внутривартериального введения 1000 мг 5-фторурацила у пациентов с раком прямой кишки: через 72 ч определялась достаточно высокая концентрация химиопрепарата в ткани опухоли – 218,7 мкг/г, флуоресцентная микроскопия показала его активное включение в цитоплазму, в структуры ядра и ДНК, что характеризует летальное повреждение опухолевых клеток. Быстрому выведению препарата препятствовала окклюзия артериального кровотока с помощью масляного раствора липи-

одола. При сравнении полученных результатов с данными пациентов, прошедших только хирургическое лечение, отмечено снижение частоты местных рецидивов до 2,6 % (при хирургическом лечении – 13,2 %) и увеличение общей (89,7 и 75,7 % соответственно) и безрецидивной 5-летней выживаемости (84,6 и 70,2 % соответственно).

В работе [20] использованы более высокие дозы 5-фторурацила, до 2000 мг; макроскопически некротические изменения в опухолевых тканях зависели от дозы препарата. При этом при химиоэмболизации в бассейне верхней брыжеечной артерии явления некроза опухоли были менее выражены, чем при проведении манипуляции в бассейне внутренней подвздошной артерии. После эндоваскулярного введения метронидазола в опухолевые сосуды с последующим лучевым воздействием разовой очаговой дозы 13 Гр наблюдались аналогичные изменения в клеточных структурах [20]. Степени химиотерапевтического и химиолучевого патоморфозов были схожи, однако в последнем случае имелись лучевые реакции, хотя и меньше, чем при стандартном химиолучевом воздействии (5 Гр, 5 фракций до суммарной очаговой дозы 25 Гр).

М.С. Ольшанский и соавт. сообщают о схожей общей и безрецидивной 5-летней выживаемости – 87,5 и 75 % соответственно [38]. Авторы поэтапно описывают свою методику проведения химиоэмболизации, при этом 250 мг 5-фторурацила разводят не менее чем в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида во избежание индукции спазма артерии при более высокой концентрации препарата, вводимого внутриартериально. Также сообщают, что в большинстве случаев верхняя прямокишечная артерия является достаточно крупной ветвью нижней брыжеечной артерии, но существуют различные варианты деления последней на мелкие сосудистые ветви. У одного из 123 пациентов выявлены сразу три верхних ректальных артерии, отходящие отдельными стволами, у двух – два крупных ствола верхних ректальных артерий, а у четырех больных верхние ректальные артерии были тонкими и множественными. Наибольший риск развития ишемии кишечника представляют лица с рассыпным типом строения артерий [36–40].

Длительность введения 5-фторурацила в сосуды данного бассейна должна составлять во всех случаях более 45 минут, методика применяется за 72 ч до операции. Сокращение сроков между первым этапом комбинированного лечения (эндоваскулярной селективной масляной химиоэмболизации ректальных артерий) и радикальной хирургической операцией является существен-

ным моментом профилактики метастазирования [41–44]. Метод селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий у больных раком прямой кишки, осложненным толстокишечной непроходимостью, не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов лечения, при этом позволяет добиться существенной регрессии опухоли за счет уменьшения паратуморозного воспаления, повышая ее резектабельность. Частота снижения локорегионарных рецидивов составляет 12,2 %, отдаленных метастазов – 6,2 % [45–48].

И.П. Мошуров и соавт. исследовали результаты химиоэмболизации прямокишечных артерий у 19 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы прямой кишки и обтурационной толстокишечной непроходимостью в стадии субкомпенсации [49]. Толстокишечная непроходимость разрешилась у всех пациентов в течение 1–1,5 суток после эндоваскулярной интервенции, в 73,7 % случаев через 24–48 ч после вмешательства отмечена редукция опухоли более чем на 1/3 первоначального объема. Полученные положительные результаты одномоментной селективной масляной химиоэмболизации доминантных прямокишечных артерий позволили выполнить последующие радикальные хирургические вмешательства [49].

П.Н. Зубарев и соавт. предлагают способ неoadъювантной химиоэмболизации ветвей нижней брыжеечной артерии у пациентов с раком левой половины толстой кишки и верхнеампулярного отдела прямой кишки с помощью оксалиплатина в дозировке 50–100 мкг, разведенного в 3–10 мл жировой эмульсии, и созданием в конце процедуры окклюзии питающих опухоль сосудов с помощью гемостатической губки или спиралей. Через 3–5 суток вторым этапом выполняется радикальное оперативное вмешательство (в зависимости от локализации опухоли – левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки). По результатам проведенного исследования, перфорации опухоли или других осложнений, связанных с химиоэмболизацией, не возникало. Авторы указывают, что гистологически отмечено ишемическое повреждение опухоли с явлениями некробиоза. Также важно отметить, что ткань регионарных лимфоузлов накапливает масляный химиоэмболизат [50]. М.С. Ольшанский и соавт. также отмечают уменьшение лимфатических узлов на 2–3-и сутки после процедуры химиоэмболизации [44].

Принципиально важным моментом при проведении селективной химиоэмболизации прямокишечных артерий является использование «мягких» эмболизирующих агентов – масляного

раствора липиодола [51]. Это позволяет избежать ишемии кишечника, именно поэтому не рекомендуется использовать твердые эмболические агенты, например поливинилалкоголь. S.H. Peng et al. сообщают о возможности проведения неoadьювантной внутриаrтерияльной терапии у пациентов с KPP стадии T1-4 N0-2 M0 [52] и считают противопоказаниями к комбинированному лечению KPP с проведением эндоваскулярной химиотерапии наличие отдаленных метастазов (M1), осложнения заболевания (критический опухолевый стеноз, абсцедирование опухоли, кровотечение), нарушения гемостаза, наличие выраженной патологии сердечно-сосудистой системы. Сравнивая результаты неoadьювантной внутривенной и внутриаrтерияльной химиотерапии, авторы сообщают, что местная концентрация препарата при артерияльной инфузии была явно выше, чем при внутривенной химиотерапии, а ее эффективность значительно улучшалась [52]. Внутривенную химиотерапию проводили по схеме: 15-минутное внутривенное введение ралтитрексиды (противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов) (2,5 мг/м²) и 180-минутная инфузия оксалиплатина (100 мг/м²) каждые три недели. Использовали доступ через бедренную артерию. Артериография верхней или нижней брыжеечной артерии выполнялась для визуализации локализации опухоли и идентификации питающих артерий, которые затем были селективно катетеризированы перед химиоинфузией, которую проводили интервалами в 21 день и повторяли до 3 циклов, если не наблюдалось прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Оксалиплатин (100–200 мг) вводили в артерию, питающую опухоль, с последующим введением ралтитрексиды (2–4 мг). Компьютерную томографию или МРТ выполняли после каждых 1–3 циклов химиотерапии для оценки первичных опухолей и метастазов в печени. В случае регресса опухоли выполнялось хирургическое вмешательство. Если первичная опухоль прогрессировала между сеансами химиотерапии, оперативно проводилось хирургическое лечение.

Среди включенных в исследование пациентов с неoadьювантной системной химиотерапией локализация опухолей была следующая: в слепой или восходящей ободочной кишке – у 14,52 % пациентов, в поперечно-ободочной кишке – 8,06 %, в нисходящей ободочной кишке – 11,29 %, в сигмовидной кишке – 45,16 % и в прямой кишке – 20,97 %. В группе внутриаrтерияльной химиотерапии находился 21 пациент. Первичная локализация опухоли в прямой кишке встречалась в 52,38 % случаев, в сигмовидной – 38,10 %, в нисходящей ободочной – в 9,52 %. У 80,65 %

пациентов в группе системной химиотерапии и у 71,43 % пациентов в группе внутриаrтерияльной химиотерапии были стадии T3–T4N0M0, 79,03 и 71,43 % больных соответственно имели критерий N1. Полного клинического ответа не зафиксировано ни в одной группе пациентов. Частичный клинический ответ составил 51,61 % в группе внутривенной химиотерапии и 71,43 % – в группе артерияльной химиотерапии ($p=0,113$), прогрессирование заболевания наблюдалось в 19,4 и 9,5 % случаев соответственно ($p = 0,24$). Авторы также сообщают, что транскатетерная артерияльная инфузионная химиотерапия увеличивает концентрацию препарата в зоне поражения, относительно удлиняет продолжительность и эффективность его действия. Кроме того, снижается концентрация лекарства в периферической крови, тем самым уменьшая побочные реакции, частота которых при артерияльной инфузионной химиотерапии была значительно ниже, чем в группе внутривенной химиотерапии [52].

В. Yang et al., сравнивая результаты комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки (предоперационной химиоэмболизации 50 мг оксалиплатина в течение 10 мин с последующей закупоркой целевых сосудов гемостатической губкой и проведением лучевого лечения в сочетании с приемом капецитабина), получили результат в виде полного (TRG 1 по системе Mandard) или частичного ответа в 60 и 33 % случаев соответственно при сопоставимой частоте осложнений [53].

G.B. Secco et al. описали отдаленные результаты предоперационного внутриаrтерияльного введения 20 пациентам митомицина при раке сигмовидной кишки [54]. С января 1980 г. по декабрь 1986 г. 20 пациентам с аденокарциномой сигмовидной кишки была проведена 6-часовая предоперационная внутриаrтерияльная инфузия митомицина С с последующей операцией (группа А), за 18 ч до которой больным выполнена селективная артериография нижней брыжеечной артерии трансфеморальным доступом. У 20 пациентов группы А, получавших внутриаrтерияльно митомицин С, не наблюдалось ни местной токсичности, обусловленной введением препарата или положением катетера, ни системной. Во время операции не обнаружено явных макроскопических изменений тканей в анатомической области, куда вводился препарат, и не выявлено существенных нарушений гемостаза. Послеоперационный период протекал без осложнений у 16 человек, в двух случаях отмечена несостоятельность колоректального анастомоза, еще в двух – нагноение лапаротомного разреза. Все пациенты были выписаны из больницы че-

рез 12–17 дней после операции. У лиц группы В (контрольная) несостоятельность анастомоза отмечена в 8,3 % (4 из 48) случаев, а инфицирование раны – в 12,5 % (6 из 48) случаев. Общая частота рецидивов в группах А и В составила 30 и 39,6 % соответственно ($p > 0,05$), безрецидивная выживаемость – 20 (от 8 до 40) и 12 месяцев (от 3 до 59). Таким образом, отмечается преимущество проведения предоперационного внутриартериального введения химиопрепарата для улучшения контроля заболевания.

В исследовании Y. Peng et al. проанализированы отдаленные результаты регионарной артериальной инфузионной химиотерапии перед операцией при лечении КРР, описана разница 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с разными стадиями заболевания [55]. Проводили химиоинфузию препаратами 5-фторурацила 750 мг/м², 20 мг митомицина и 80 мг цисплатина. Через 10 дней пациенты были радикально прооперированы. В последствии проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 6 курсов по схеме 5-фторурацил + лейковорин. В исследовании участвовало 44 человека (20 мужчин и 24 женщины), среди которых у 23 пациентов был подтвержденный рак прямой кишки, а у остальных – заболевание вышележащих отделов толстой кишки. В группе контроля было 10 человек, лечение которых сразу начиналось с хирургического этапа. Стоит отметить неоднородность сопоставляющихся групп по локализации и численности. Однолетняя кумулятивная выживаемость пациентов в группе с неoadъювантной внутриартериальной химиоинфузией составила 93,05 %, в контрольной группе – 80,78 %, а 3-летняя – 71,80 и 40,76 % соответственно ($p = 0,023$), при этом пол, возраст, тип, размер, характер роста и степень дифференцировки опухоли на выживаемость статистически значимо не влияли.

В 2023 г. W. Huang et al. начали клиническое исследование, включающее внутриартериальную химиоинфузию в неoadъювантный этап лечения дистального рака прямой кишки с целью повышения уровня полных клинических и патоморфологических ответов [56]. В исследование будет включено 32 пациента с раком прямой кишки с T3-4 N любой M0. Все пациенты получают 1 курс внутриартериальной химиотерапии иринотеканом, ралтитрекседом и оксалиплатином, затем лучевое лечение суммарной очаговой дозой 50 Гр совместно с приемом капецитабина, а затем 6 курсов FOLFIRINOX. После оценки результатов МРТ малого таза пациенты будут находиться под динамическим наблюдением или направлены на оперативное лечение. Первичной конечной точкой является скорость полного ответа, вторич-

ными – токсичность, соответствие требованиям, краткосрочные и отдаленные онкологические результаты, хирургическая патология и качество жизни. Авторы рассчитывают таким образом уменьшить количество экстирпаций прямой кишки для значительного повышения качества жизни больных.

Согласно действующим Клиническим рекомендациям по раку прямой кишки от 2022 г. [57], с целью улучшения локального контроля заболевания рекомендуется проводить предоперационную лучевую или химиолучевую терапию всем пациентам со следующими стадиями рака прямой кишки: cT любое N1-2M0 – рак нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, cT2-4N0M0 – рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, cT3c-4N0M0 – рак среднеампулярного отдела прямой кишки, cT любое N2M0, cT4b-N0-2M0 – рак верхнеампулярного отдела прямой кишки. Предлагается рассматривать возможность проведения тотальной неoadъювантной химиотерапии (или периоперационной) химиотерапии пациентам с раком прямой кишки cT4N любая M0 и cT любая N1-2M0 с целью достижения более выраженной регрессии опухоли, повышения возможности проведения химиотерапевтического лечения пациенту в полном объеме и увеличения безрецидивной выживаемости.

В качестве химиопрепарата рекомендуется использование внутривенной инфузии 2 курсов 5-фторурацила. После внутривенного или внутриартериального введения препарат биотрансформируется и распределяется в быстро пролиферирующих тканях, таких как костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, ткани опухолей. Основными противопоказаниями для его применения являются выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, активное кровотечение, тяжелое нарушение функции почек, тяжелое нарушение функции печени, ослабленность пациента, установленный полный дефицит активности дигидропириимидиндегидрогеназы, повышенная чувствительность к фторурацилу и/или другому компоненту препарата. Наиболее частыми и серьезными нежелательными реакциями при применении фторурацила являются гематологическая токсичность и нарушения со стороны ЖКТ [61].

Также описаны результаты применения оксалиплатина – противоопухолевого средства, производного платины. Препарат действует посредством образования аддуктов с ДНК, которые лишают опухолевые клетки необходимых строительных блоков для репликации клеток [62–67]. Также описаны сильные радиосенсибилизирующие

щие свойства оксалиплатина [68–70]. Оксалиплатин является важным компонентом химиотерапии при лечении в послеоперационном периоде рака толстой кишки III стадии [71, 72]. Его добавление к терапии снижает риск рецидива и улучшает общую выживаемость [73, 74]. В то же время L.K. Martin et al. считают, что оксалиплатин увеличивает токсичность в отсутствие дополнительного клинического эффекта и, следовательно, не должен включаться в предоперационную терапию [72]. Кроме того, добавление оксалиплатина к 5-фторурацилу не способно усилить радиосенсибилизирующий эффект последнего.

Липиодол – хорошо зарекомендовавший себя препарат, используемый при химиоэмболизации печеночных артерий. Гидрофобные свойства позволяют ему служить эмульгатором для лекарств, хорошо проникать в микроциркуляторное русло опухоли и удерживаться в нем и, что важно, служить контрастным веществом при рентгеноскопии [75–77]. Применение липиодола в качестве эмболического агента, вызывающего временное замедление кровотока, позволяет достигнуть более высокой концентрации химиопрепарата в опухолевых тканях. Кроме того, известно, что патологические опухолевые сосуды не имеют мышечной стенки, что приводит к более значительной задержке в них жирорастворимого контраста [78].

Текущие исследования липиодола направлены на расширение его клинического применения. Например, M. Dioguardi Burgio et al. продемонстрировали, что характер удержания липиодола можно использовать для прогнозирования реакции опухоли при cTACE (conventional lipiodol-based TACE). Опухоли, в которых липиодол сохранялся по всему объему, приводили к прогрессированию новообразования в 30 % случаев по сравнению с 94 % в опухолях, где сохранение липиодола было неполным [79]. H. Chen et al. успешно объединили липиодол с индоцианиновым зеленым и показали их возможность проникать в опухолевую ткань непосредственно из эмболизированной микрососудистой сети, что невозможно при использовании других эмболических агентов. Кроме того, такая высокоспецифичная маркировка пораженной ткани после cTACE может позволить провести точную хирургическую резекцию опухоли [80].

Заключение

С учетом всех вышеприведенных данных можно сделать вывод о высокой эффективности применения транскатетерной внутриаrтериальной химиоэмболизации для неoadъювантного

лечения рака прямой кишки. Представляется целесообразным дальнейшее изучение внутриаrтериального введения 5-фторурацила, в том числе совместно с липиодолом. Данная процедура относительно безопасна, позволяет выполнять в дальнейшем сфинктеросохраняющие операции, а также является обнадеживающим вариантом лечения для пациентов, которым противопоказано оперативное лечение по соматическим показаниям.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М., 2022. 239 с.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Moscow, 2022. 239 p. [In Russian].
3. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
3. O’Leary C., Soulen M.C., Shamimi-Noori S. Interventional oncology approach to hepatic metastases. *Semin. Intervent. Radiol.* 2020;37(5):484–491. doi: 10.1055/s-0040-1719189
4. Таразов П.Г. Опухоли желудка и кишечника. В сб.: *Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии)*. СПб.: Фолиант, 2007. С. 275–281.
4. Tarazov P.G. Tumors of the stomach and intestines. In: *Interventional radiology in oncology (paths of development and technology)*. Saint-Petersburg: Foliant, 2007. P. 275–281. [In Russian].
5. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л. Комбинированное лечение рака прямой кишки. *Рос. онкол. ж.* 1998;(6):9–12.
5. Chissov V.I., Vashakmadze L.A., Daryalova S.L. Combined treatment of rectal cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 1998;(6):9–12. [In Russian].
6. Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Коротких Н.Н., Попов Р.В., Ольшанский М.С. Комбинированное эндоваскулярное и хирургическое лечение рака прямой кишки нижнеампулярной локализации. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. 2011;4(1):162–167.
6. Vorobyov G.I., Kuzminov A.M., Korotkikh N.N., Popov R.V., Olshansky M.S. Combined endovascular and surgical management of low ampular rectal cancer. *Vestnik eksperimental’noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(1):162–167. [In Russian].
7. Руководство по оперативной онкологии. Ред. Ф.К. Райт, Дж.М. Эскаллон. М.: ГеотарМедиа, 2023. 616 с.

Guide to operative oncology. Eds. F.K. Wright, J.M. Escallon. Moscow: GeotarMedia, 2023. 616 p. [In Russian].

8. Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н. Резектабельный рак прямой кишки и лучевая терапия. *Хирургия*. 2014;(5):84–91.

Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Titova L.N. Resectable rectal cancer and radiation therapy. *Khirurgia = Surgery*. 2014;(5):84–91. [In Russian].

9. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Putter H., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J.H., ... Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(9):638–646. doi: 10.1056/NEJMoa010580

10. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. 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):575–582. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3

11. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann. Surg.* 2016; 263(3):458–464. doi: 10.1097/SLA.0000000000000368

12. Feeney G., Sehgal R., Sheehan M., Hogan A., Regan M., Joyce M., Kerin M. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(33):4850–4869. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4850

13. Майстренко Н.А., Галкин В.Н., Ерыгин Д.В., Сазонов А.А. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. *Вестн. хирургии*. 2017;176(4):31–38.

Maistrenko N.A., Galkin V.N., Erygin D.V., Sazonov A.A. Neoadjuvant chemoradiotherapy in combined treatment of patients with rectal cancer. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(4):31–38. [In Russian].

14. Lorimer P.D., Motz B.M., Kirks R.C., Boselli D.M., Walsh K.K., Prabhu R.S., Hill J.S., Salo J.C. Pathologic complete response rates after Neoadjuvant treatment in rectal Cancer: An analysis of the National Cancer Database. *Ann. Surg. Oncol.* 2017;24(8):2095–2103. doi: 10.1245/s10434-017-5873-8

15. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rödel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C.F., ... German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(17):1731–1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694

16. Frykholm G.J., Pahlman L., Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocar-

cinoma of the rectum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;50(2):427–434. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01479-1

17. Probst C.P., Becerra A.Z., Aquina C.T., Tejani M.A., Wexner S.D., Garcia-Aguilar J., Remzi F.H., Dietz D.W., Monson J.R., Fleming F.J.; Consortium for Optimizing the Surgical Treatment of Rectal Cancer (OSTRiCh). Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J. Am. Coll. Surg.* 2015;221(2):430–440. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010

18. Sun Z., Adam M.A., Kim J., Sheno M., Migaly J., Mantyh C.R. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 222(4):367–374. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.017

19. Захарченко А.А., Протопопов А.В., Винник Ю.С., Литвинюк Н.В. Эндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. В кн.: *Интервенционная радиология в онкологии. Национальное руководство. Т. 1*. Ред. Б.И. Долгушин. М.: Видар-М, 2022. С. 703–722.

Zakharchenko A.A., Protopopov A.V., Vinnik Yu.S., Litvinyuk N.V. Endovascular interventions in combined treatment of patients with rectal cancer. In: *Interventional radiology in oncology. National guidelines. Vol. 1*. Ed. B.I. Dolgushin. Moscow: Vidar-M, 2022. P. 703–722. [In Russian].

20. Захарченко А.А. Сравнительные результаты предоперационной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки. *Колонпроктология*, 2018;(2):59–67.

Zakharchenko A.A. Comparative results of preoperative oil chemoembolization of rectal arteries in the combined treatment of resectable rectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2018;(2):59–67. [In Russian].

21. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Алферов Ю.В., Карпов А.В., Шанаев И.Н. Аневризма левой коронарной артерии: клиническое наблюдение. *Наука молодых*. 2021;9(4):605–612. doi: 10.23888/HMJ202193605-612

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Alferov Yu.V., Karpov A.V., Shanaev I.N. Coronary artery aneurism: a clinical case. *Nauka molodykh = Eruditio Juvenium*. 2021;9(4):605–612. [In Russian]. doi: 10.23888/HMJ202193605-612

22. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Агапов А.Б., Хашумов Р.М. Клиническое наблюдение пациента с посттравматической артериовенозной фистулой бедренных сосудов в нижней трети бедра: особенности патогенеза и сложности ведения. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2022;30(3):375–386. doi: 10.17816/PAVLOVJ102594

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanaev I.N., Agapov A.B., Khashumov R.M. Case report of patient with posttraumatic arteriovenous fistula of femoral vessels in the lower third of thigh: peculiarities of pathogenesis and difficulties of management. *Rossiyskiy mediko-biolo-*

- gicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2022;30(3):375–386. [In Russian]. doi: 10.17816/PAV-LOVJ102594
23. Song J., Chen W., Zhu X., Zhao Z., Chen M., Huang L., Tu J., Zhou H., Zhou L., Ji J. Short-term efficacy, safety, and cost-effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus synchronous radiochemotherapy for cervical cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;147(1):29–35. doi: 10.1002/ijgo.12888
24. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. *Доктор.Ру.* 2018;(2):20–25.
- Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. The role of selective chemoembolization of the uterine arteries in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2018;(2):20–25. [In Russian].
25. Tian Z.Z., Li S., Wang Y., Yue Y.J., Zhu X.H., Zhao R., Zhang C.L., Wei S.H. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;290(1):155–162. doi: 10.1007/s00404-014-3166-z
26. Кучеров В.В., Даниленко С.Ю., Крикунова Л.И., Трифонов Ф.А., Петросян А.П., Надинский Д.О. Химиоэмболизация маточных артерий при раке шейки матки (обзор литературы). *Диагност. и интервенц. радиол.* 2020;14(3):46–55. doi: 10.25512/DIR.2020.14.3.05
- Kucherov V.V., Danilenko S.Yu., Krikunova L.I., Trifonov F.A., Petrosyan A.P., Nadinsky D.O. Chemoembolization of uterine arteries in treatment of cervical cancer (literature review). *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology.* 2020;14(3):46–55. [In Russian]. doi: 10.25512/DIR.2020.14.3.05
27. Петросян А.П., Кучеров В.В., Трифонов Ф.А., Надинский Д.О. Химиоэмболизация печени при гепатоцеллюлярном раке и метастазах колоректального рака. *Международ. ж. интервенц. кардиоангиол.* 2019;(56/57):27–40.
- Petrosyan A.P., Kucherov V.V., Trifonov F.A., Nadinsky D.O. Hepatic chemoembolization for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervensionnoy kardioangiologii = International Journal of Interventional Cardioangiologiy.* 2019;(56/57):27–40. [In Russian].
28. Ольшанский М.С., Глухов А.А., Жданов А.И., Коротких Н.Н., Евтеев В.В. Обоснование целесообразности эндоваскулярного лечения рака прямой кишки. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* 2012;5(4):644–647.
- Olshansky M.S., Glukhov A.A., Zhdanov A.I., Korotkikh N.N., Evteev V.V. Rationale for the feasibility of endovascular treatment of rectal cancer. *Vestnik eksperimenta i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2012;5(4):644–647. [In Russian].
29. Захарченко М.А., Кириченко А.К., Штоппель А.Э. Внутритазовая диссеминация опухолевых комплексов при комбинированном лечении ректального рака с применением рентген-эндоваскулярных вмешательств. *Актуальные проблемы колопроктологии: сб. тр. конф., Москва, 2–4 февраля 2005 г. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 326–328.*
- Zakharchenko M.A., Kirichenko A.K., Shtoppel A.E. Intrapelvic dissemination of tumor complexes in combined treatment of rectal cancer using X-ray endovascular interventions. *Current problems of coloproctology: proc. conf., Moscow, February 2–4, 2005. Moscow: Medpraktika-M, 2005. P. 326–328. [In Russian].*
30. Ensminger W.D., Gyves J.W. Regional chemotherapy of neoplastic diseases. *Pharmac. Ther.* 1983;21(2):277–293. doi: 10.1016/0163-7258(83)90077-3
31. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., ... ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238–iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308
32. Breuer J.A., Ahmed K.H., Al-Khouja F., Machler A.R., Muthoka J.M., Abi-Jaoudeh N. Interventional oncology: new techniques and new devices. *Br. J. Radiol.* 2022;95(1138):20211360. doi: 10.1259/bjr.20211360
33. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
34. Affonso B.B., Galastri F.L., da Motta Leal Filho J.M., Nasser F., Falsarella P.M., Cavalcante R.N., de Almeida M.D., Felga G.E.G., Valle L.G.M., Wolosker N. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(37):5687–5701. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5687
35. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;68:723–750. doi: 10.1002/hep.29913
36. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. Способ эндоваскулярного лечения местнораспространенного рака прямой кишки, осложненного толстокишечной непроходимостью. Пат. 2469658 РФ; опубл. 20.12.2012.
- Olshansky M.S., Korotkikh N.N. A method for endovascular treatment of locally advanced rectal cancer complicated by colonic obstruction. Patent 2469658 RF; published 12.20.2012. [In Russian].
37. Коротких Н.Н., Жданов А.И., Ольшанский М.С., Казарезов О.В. Роль сакральных артерий в кровоснабжении прямой кишки. *Врач-аспирант.* 2013;61(6.1):165–170.

Korotkikh N.N., Zhdanov A.I., Olshansky M.S., Kazarezov O.V. Role of sacral arteries in rectum blood supply. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*. 2013;61(6.1):165–170. [In Russian].

38. Жданов А.И., Казарезов О.В., Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. Роль средних прямокишечных артерий в кровоснабжении прямой кишки. *Фундам. исслед.* 2014;10(1):70–75.

Zhdanov A.I., Kazarezov O.V., Olshansky M.S., Korotkikh N.N. Role of middle rectal artery in rectum bloods supply. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;10(1):70–75. [In Russian].

39. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Казарезов О.В. Клиническое значение анастомозов средних прямокишечных и маточных артерий при эндоваскулярных вмешательствах. *Мед. вестн. Юга России*. 2015;4(4):68–71.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Kazarezov O.V. Clinical value of anastomosis between middle rectal and uterine arteries in endovascular interventions. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2015;4(4):68–71. [In Russian].

40. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Казарезов О.В. Анатомо-ангиографические особенности ангиоархитектоники прямокишечных артерий и их клиническое значение. *Колoproктologia*. 2016; (3):31–36.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S., Kazarezov O.V. Anatomico-angiographic features of rectum blood supply and their clinical significance. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016;(3):31–36. [In Russian].

41. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. Непосредственные и 5-летние результаты применения предоперационной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. *Вестн. хирургии*. 2013;172(1):34–37.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N. Immediate and five-year results of application of preoperative oily chemoembolization of rectal arteries in complex treatment of the loco-regional rectal cancer. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;172(1):34–37. [In Russian].

42. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Евтеев В.В. Ближайшие и отдаленные результаты использования селективной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении рака прямой кишки. *Фундам. исслед.* 2012;(2-2):321–324.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Evteev V.V. Immediate and long term results of selective lipidol oil chemoembolization of rectal arteries and surgery in combined management of rectal carcinomas. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2012;(2-2):321–324. [In Russian].

43. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Понамарева Е.Н., Казарезов О.В. Эндоваскулярное лечение местнораспространенного рака прямой кишки с учетом особенностей ее кровоснабжения (обзор литературы и собственные наблюдения).

Онкологическая колопроктология. 2013;(1):29–34.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Ponomareva E.N., Kazarezov O.V. Endovascular treatment of locally-advanced rectal carcinoma considering specific features of blood supply of rectum (the review of literature and own observations). *Onkologicheskaya koloproktologiya = Oncological coloproctology*. 2013;(1):29–34. [In Russian].

44. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С. Средне-отдаленные результаты комбинированного эндоваскулярного и хирургического лечения рака прямой кишки. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2011;19(3):87–92.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S. Mid-term results of combined endovascular and surgical treatment of cancer of the rectum. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;19(3):87–92. [In Russian].

45. Коротких Н.Н., Брежнев С.Г., Коротких К.Н. Селективная эндоваскулярная масляная эмболизация в комплексном лечении осложненного рака прямой кишки. *Колoproктologia*. 2019;18(S3):89–94.

Korotkikh N.N., Brezhnev S.G., Korotkikh K.N. Selective endovascular oil embolization in the complex treatment of complicated rectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2019;18(S3):89–94. [In Russian].

46. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Тимошин И.С. Одномоментная селективная масляная химиоэмболизация верхних, средних и нижних прямокишечных артерий в комплексном лечении рака прямой кишки. *Систем. анализ и управ. в биомед. системах*. 2009;8(4):1078–1082.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S., Timoshin I.S. Simultaneous selective transcatheter oil chemoembolization of arteries rectalis superior, medial and inferior in the complex treatment of rectal cancer. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Control in Biomedical Systems*. 2009;8(4):1078–1082. [In Russian].

47. Коротких Н.Н. Первичная хирургическая реабилитация больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. *Систем. анализ и управ. в биомед. системах*. 2009;8(4):1093–1099.

Korotkikh N.N. First line surgical rehabilitation of the patients with low ampular rectal cancer. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Control in Biomedical Systems*. 2009;8(4):1093–1099. [In Russian].

48. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Эктов В.Н. Применение селективной химиоэмболизации прямокишечных артерий в лечении рака прямой кишки. *Вестн. нов. мед. технол.* 2011;18(2):352–355.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S., Ektov V.N. The application of selective chemoembolization of arteries rectalis at treating rectal cancer. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2011;18(2):352–355. [In Russian].

49. Мошуров И.П., Жданов А.И., Ольшанский М.С., Казарезов О.В., Коротких Н.Н., Попов Р.В. Роль интервенционных хирургических методов в комбинированном лечении рака прямой кишки. *Колопроктология*. 2014;(S3):71–72.
- Moshurov I.P., Zhdanov A.I., Olshansky M.S., Kazarezov O.V., Korotkikh N.N., Popov R.V. The role of interventional surgical methods in the combined treatment of rectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2014;(S3):71–72. [In Russian].
50. Зубарев П.Н., Алентьев С.А., Котив Б.Н., Литвинов О.А., Соловьев И.А., Дзидзава И.И., Лазуткин М.В., Игнатович И.Г. Способ комбинированного лечения рака левой половины толстой кишки и верхнеампулярного отдела прямой кишки. Пат. 2358660 РФ; опубл. 20.06.2009.
- Zubarev P.N., Alentyev S.A., Kotiv B.N., Litvinov O.A., Soloviev I.A., Dzidzava I.I., Lazutkin M.V., Ignatovich I.G. Method of combined treatment of cancer of the left half of the colon and upper ampullary rectum. Patent 2358660 RF; published 06.20.2009. [In Russian].
51. Одарюк Т.С., Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Тимошин И.С., Евтеев В.В. Селективная масляная химиоэмболизация прямокишечных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. *Диагност. и интервенц. радиол.* 2009;3(3):85–87.
- Odaryuk T.S., Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Timoshin I.S., Evteev V.V. Selective oil chemoembolization of rectal arteries in the complex treatment of locally advanced rectal cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2009;3(3):85–87. [In Russian].
52. Peng S.H., Mbarak H.S., Li Y.H., Ma C., Shang Q.L., Chen Z., Bian D.J., Xiao E.H. Neoadjuvant intra-arterial versus intravenous chemotherapy in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28312. doi: 10.1097/MD.00000000000028312
53. Yang B., Shan J., Feng Y., Dai N., Li M., Chen C., He S., Wang G., Xiao H., Li C., Wang D. Transcatheter rectal arterial chemoembolization with oxaliplatin plus S-1 concurrent chemoradiotherapy can improve the pathological remission rate in locally advanced rectal cancer: a comparative study. *Radiat. Oncol.* 2020;15(1):94. doi: 10.1186/s13014-020-01540-4
54. Secco G.B., Fardelli R., Campora E., Sertoli M.R., de Caro G., Cariati A., Zoli S., Gianquinto D. Preoperative intra-arterial mitomycin-C in the management of sigmoid adenocarcinoma: long-term results of a pilot study. *Tumori*. 1994;80(5):339–343. doi: 10.1177/030089169408000505
55. Gu J., Peng Y., Ma Z., Leng X., Wang Y., Xu G. Long-term results of preoperative regional intraarterial chemotherapy against colorectal cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2002;40(6):404–406.
56. Huang W., Huang P., Guo H., Huang Z., Wei M., Guo J., Lin C., Li Y., Luo B., Lin J., Wang L. Single-arm, phase II study of intra-arterial chemotherapy plus total neoadjuvant therapy to optimise complete response in distal rectal cancer: a study protocol. *BMJ Open*. 2023;13(10):e075023. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075023
57. Babaei M., Jansen L., Balavarca Y., Sjovalld A., Bos A., van de Velde T., Moreau M., Liberale G., Gonçalves A.F., Bento M.J., ... Brenner H. Neoadjuvant therapy in rectal cancer patients with clinical stage II to III across European countries: variations and outcomes. *Clin. Colorectal Cancer* 2018;17(1):129–142. doi: 10.1016/j.clcc.2017.09.002
58. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol. Ther.* 2020;206:107447. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447
59. Sethy C., Kundu C.N. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomed. Pharmacother.* 2021;137:111285. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111285
60. Alzahrani S.M., Al-Doghaither H.A., Al-Ghafari A.B., Pushparaj P.N. 5-Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review). *Oncol. Rep.* 2023;50(4):175. doi: 10.3892/or.2023.8612
61. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России. *Видаль Рус*, 2022;1120.
- Vidal 2022. Medicines in Russia. *Vidal Rus*, 2022;1120. [In Russian].
62. Zhu A.X., Willett C.G. Chemotherapeutic and biologic agents as radiosensitizers in rectal cancer. *Radiat. Oncol.* 2003;13(4):454–468. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00048-1
63. Hill E.J., Nicolay N.H., Middleton M.R., Sharma R.A. Oxaliplatin as a radiosensitizer for upper and lower gastrointestinal tract malignancies: what have we learned from a decade of translational research? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012;83(3):353–387. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.12.007
64. Milas L., Mason K.A., Liao Z., Ang K.K. Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. *Head Neck*. 2003;25(2):152–167. doi: 10.1002/hed.10232
65. Amorino G.P., Freeman M.L., Carbone D.P., Lebowitz D.E., Choy H. Radiopotentiality by the oral platinum agent, JM216: role of repair inhibition. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;44(2):399–405. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00033-4
66. Baker D.E. Oxaliplatin: a new drug for the treatment of metastatic carcinoma of the colon or rectum. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2003;3(1):31–38.
67. Wilkes G.M. New therapeutic options in colon cancer: focus on oxaliplatin. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2002;6(3):131–137. doi: 10.1188/02.CJON.131-137
68. Cividalli A., Ceciarelli F., Livdi E., Altavista P., Cruciani G., Marchetti P., Danesi D.T. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(4):1092–1098. doi: 10.1016/S0360-3016(01)02792-4

69. Hess S., Blackstock A.W. Oxaliplatin: in vitro and in vivo evidence of its radiation sensitizing activity—pre-clinical observations relevant to ongoing trials [abstract]. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2000;41:335.
70. Huerta S. Radiosensitizing agents for the management of rectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2011;22(4):305–307. doi: 10.1097/CAD.0b013e328344428d
71. Huerta S., Hrom J. Oxaliplatin as a radiosensitizing agent in rectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2011;22(4):317–323. doi: 10.1097/CAD.0b013e328343e076
72. Martin L.K., Bekaii-Saab T. Optimizing neoadjuvant therapy for rectal cancer with oxaliplatin. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013;11(3):298–307. doi: 10.6004/jncn.2013.0041
73. André T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Bonetti A., Clingan P., Bridgewater J., Rivera F., de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(19):3109–3116. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771
74. Kuebler J.P., Wieand H.S., O'Connell M.J., Smith R.E., Colangelo L.H., Yothers G., Petrelli N.J., Findlay M.P., Seay T.E., Atkins J.N., ... Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(16):2198–2204. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2974
75. van Breugel J.M.M., Geschwind J.F., Mirpour S., Savic L.J., Zhang X., Duran R., Lin M., Miszczuk M., Liapi E., Chapiro J. Theranostic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model. *Theranostics.* 2019;9(13):3674–3686. doi: 10.7150/thno.32943
76. Kan Z., Ivancev K., Hägerstrand I., Chuang V.P., Lunderquist A. In vivo microscopy of the liver after injection of lipiodol into the hepatic artery and portal vein in the rat. *Act. Radiol.* 1989;30(4):419–425.
77. de Baere T., Dufaux J., Roche A., Counnord J.L., Berthault M.F., Denys A., Pappas P. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study. *Radiology.* 1995;194(1):165–170. doi: 10.1148/radiology.194.1.7997545
78. Nakakuma K., Tashiro S., Hiraoka T., Uemura K., Konno T., Miyauchi Y., Yokoyama I. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer.* 1983;52(12):2193–2200. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2193::aid-cn-cr2820521203>3.0.co;2-r
79. Dioguardi Burgio M., Sartoris R., Libotean C., Zappa M., Sibert A., Vilgrain V., Ronot M. Lipiodol retention pattern after TACE for HCC is a predictor for local progression in lesions with complete response. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):75. doi: 10.1186/s40644-019-0260-2
80. Chen H., Cheng H., Dai Q., Cheng Y., Zhang Y., Li D., Sun Y., Mao J., Ren K., Chu C., Liu G. A superstable homogeneous lipiodol-ICG formulation for locoregional hepatocellular carcinoma treatment. *J. Control Release.* 2020;323:635–643. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.04.02

Сведения об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0817-9573
Куликов Евгений Петрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4926-6646
Веркин Николай Иванович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1517-5623
Мерцалов Сергей Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8804-3034
Головкин Евгений Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7795-3721
Шанаев Иван Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8967-3978
Зотова Ольга Владимировна, ORCID: 0009-0009-8318-6042, e-mail: zotova.olga97@yandex.ru

Information about authors:

Roman E. Kalinin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0817-9573
Evgenyi P. Kulikov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4926-6646
Nicolay I. Verkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1517-5623
Sergey A. Mertsalov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8804-3034
Evgenyi Yu. Golovkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7795-3721
Ivan N. Shanaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8967-3978
Olga V. Zotova, ORCID: 0009-0009-8318-6042, e-mail: zotova.olga97@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.05.2024
 После доработки 06.07.2024
 Принята к публикации 15.09.2024

Received 09.05.2024
 Revision received 06.07.2024
 Accepted 15.09.2024