

На правах рукописи

ЛУКМОНОВ САИДРАХИМ НОДИРОВИЧ

**ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ
ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мамедли Заман Заур оглы

Официальные оппоненты:

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Онкологический центр №1. Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Байчоров Аслан Борисович, кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог отделения колопроктологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится «21» ноября 2024 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....».....2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

На сегодняшний день представлено незначительное число исследований, в которых проанализировали влияние неоадьювантной терапии в узкой подгруппе пациентов при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки. В большинстве ретроспективных исследований сравнивали отдаленные результаты лечения, в которых рак верхнеампулярного отдела прямой кишки объединяли либо с группой рака сигмовидной, либо других отделов прямой кишки. Это сравнение можно считать неуместным, в связи с чем вопрос о необходимости неоадьювантной терапии при опухолях данной локализации остается нерешенным. Прежде всего, это связано с анатомическими особенностями локализации, восходящим путем кровоснабжения, отсутствием лимфогематогенной связи с органами малого таза, что дает возможность относить их к опухолям ободочной кишки и позволяет выполнять радикальные операции, соблюдая все принципы хирургической абластики. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) является потенциальной альтернативой химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных раком прямой кишки (РПК) и позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования. В рекомендациях ESMO на выбор предлагается как хирургическое лечение, так и предоперационная лучевая терапия РД 5 Гр, СД 25 Гр. Однако по данным рандомизированного клинического исследования Swedish Rectal Cancer Trial достоверных различий в частоте рецидивов в подгруппе больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки получено не было, даже в эпоху широкого использования хирургических принципов мезоректумэктомии (8% – в группе с предоперационной лучевой терапией и 12% — в хирургической группе, $p=0,3$). Неоадьювантная химиотерапия является одним из приоритетных направлений в современной онкологии, о чем свидетельствует ее роль в комбинированном лечении больных злокачественными образованиями. Это касается и больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Задачи неоадьювантной терапии – увеличение доли R0 резекций, как можно более раннее воздействие на микрометастазы с целью уменьшения частоты быстрого прогрессирования, отбор пациентов, опухоль которых чувствительна к химиотерапии, для планирования корректной адьювантной химиотерапии. Современные методы лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки с применением неоадьювантной химиотерапии привлекают, в первую очередь, более низкой вероятностью развития поздних и стойких осложнений.

Наиболее эффективная и безопасная схема химиотерапии при раке прямой кишки – комбинация оксалиплатина и капецитабина, которая может вступить в роли альтернативы

лучевому терапии. Эффективность и безопасность данных схем лечения планируется оценить в представленной работе.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является разработать оптимальную стратегию лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ частоты осложнений предоперационной химиотерапии и лучевой терапии у больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

2. Провести сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений у пациентов, получавших различные методы неoadьювантной терапии по поводу резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки.

3. Провести сравнительный анализ показателей лечебного патоморфоза после предоперационной лучевой терапии и предоперационной химиотерапии у больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

4. Провести одно- и многофакторный анализ отдаленных результатов лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки с учетом различных стратегий предоперационного лечения.

5. Разработать показания для хирургического и комбинированного лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Методология и методы исследования

Для проведения ретроспективного многоцентрового когортного исследования мы использовали архивы из 3 клинических центров за период с 2007 по 2020 гг. В зависимости от метода лечения пациенты распределены на 3 группы: – группа хирургического лечения; – группа неoadьювантной химиотерапии, в которой на предоперационном этапе проводили 4 курса полихимиотерапии по схеме XELOX с последующим оперативным вмешательством; – группа предоперационной лучевой терапии, в которой проводилось предоперационная лучевая терапия (25 Гр во фракциях 5 Гр), а потом – хирургическое вмешательство в течение 4-8 недель. Первичной конечной точкой нашего исследования явилось изучение 3-летней безрецидивной

выживаемости (БРВ). Вторичные конечные точки включали изучение частоту интра- и послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность, 3-летнюю общую выживаемость, частоту достижения лечебного патоморфоза (по шкале Dworak).

Исходя из гипотезы для демонстрации преимущества назначения предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки (повышение 3-летней БРВ с 75% до 90%) с мощностью исследования 80% и достоверностью 5% потребуется включить в каждую исследуемую группу по 97 пациентов. Будет проведено попарное сравнение групп НАХТ и ЛТ с группой хирургического лечения. Для демонстрации равноэффективности НАХТ и ЛТ при планируемых показателях 3-летней БРВ 75% и 80%, с допустимой ошибкой 10%, при мощности исследования 80% и достоверности 5% потребуется включить по 96 пациента в каждую группу. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS v.25.

Научная новизна

На основе ретроспективного исследования проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения, включая лучевую терапию, неоадьювантную химиотерапию больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Проведенный анализ эффективности и переносимости передоперационной химиотерапии, а также непосредственных и отдаленных результатов хирургического этапа после неоадьювантной терапии позволил разработать рекомендации по применению комбинированного подхода в лечении больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и составить алгоритм неоадьювантного лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки с учетом различных клинических характеристик.

Теоретическая и практическая значимость

На основании анализа большого клинического материала лечения верхнеампулярного отдела прямой кишки (n=331) изучены отдаленные результаты комбинированного и хирургического лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Доказана целесообразность выбора применения НАХТ вместо короткого курса ЛТ 5x5 Гр, что помогает избежать поздних лучевых осложнений, также доказано что хирургическое лечение пациентов резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки можно рассматривать как основное при отсутствии негативных факторов риска.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Создана и наполнена база данных, разработан дизайн исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы проведены лично автором.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация Лукмонова Саидрахима Нодировича соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п. 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Неoadъювантная химиотерапия без рутинного применения короткого курса лучевой терапии 5x5 Гр. с отсроченным хирургическим лечением является безопасным методом лечения пациентов при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки и помогает избежать осложнений лучевой терапии.
2. При выборе комбинированного метода лечения при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки предпочтение следует отдавать применению НАХТ, так как имеется схожие отдаленные результаты и частота прогрессирования с коротким курсом ЛТ 5x5 Гр, что помогает избежать поздних лучевых осложнений.
3. Хирургическое лечение при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки можно рассматривать как основное без дополнительных факторов риска.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, которое используется в клинической работе отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), НИИ

клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 17.05.2024г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 21 мая 2024 года на совместной научной конференции отделений абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 с дневным стационаром, отделения радиотерапии, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационной работы изложены в 2 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура работы

Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 29 рисунками. Список литературы представлен 148 источниками (11 – отечественными; 137 – зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для представленного ретроспективного исследования послужили результаты лечения 331 пациентов. **Группа лучевой терапии**, включала 110 пациентов. Всем пациентам в этой группе проводился курс дистанционной лучевой терапии по РД 5 Гр, СД 25 Гр в течение 5 дней в 5 сеансах, после чего проводилось хирургическое лечение через 4-8 недель ожидания. **Группа неoadьювантной химиотерапии**, в которую было включено 118

пациентов. В этой группе на предоперационном этапе пациенты получали 4 курса полихимиотерапии (полиХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² 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 недель. В случае увеличения первичной опухоли на 20% или более пациентам назначалась химиолучевая терапия СД 50-54 Гр. **Группа хирургического лечения.** 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. С целью постановки диагноза и определения стадии заболевания, всем пациентам проводился ряд диагностических манипуляций и исследований: пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

Критерии включения в исследуемую группу

1. Возраст от 18 лет до 80 лет;
2. Гистологически верифицированный диагноз верхнеампулярного рака прямой кишки с TлюбоеN1-2M0, T4aN0-2M0, без поражения ЦГР (на основании данных МРТ ОМТ);
3. Функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2;

Критерии исключения

1. наличие клинических или радиологических признаков отдаленных метастазов;
2. вовлечение циркулярной границы резекции;
2. синхронные или метасинхронные ЗНО;
3. инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до начала лечения ;
4. острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до начала лечения;
5. клинически значимые нарушения сердечного ритма;
6. гипотензия (систолическое артериальное давление < 86 мм рт. ст.) или брадикардия с ЧСС < 50 уд. в мин;
7. неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.);
8. текущая инфекция или другое тяжелое или системное заболевание, повышающее риск осложнений терапии;

Набор в исследуемые группы проводился по алгоритму, представленному на рисунке 1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

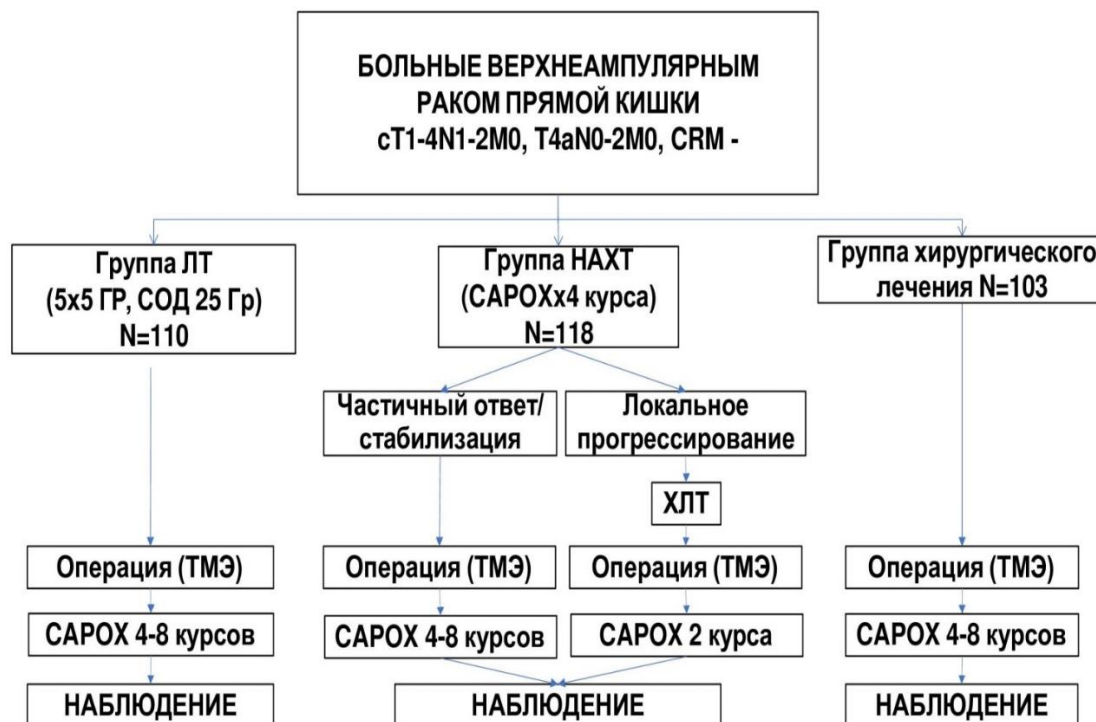


Рисунок 1 – Группы исследования

Результаты исследования

Сравнительный анализ результатов лечения с использованием предоперационной лучевой терапии и неoadьювантной химиотерапии у больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Всего в анализ было включено 228 пациентов: 118 – в группу НАХТ и 110 – в группу ЛТ. Общая характеристика групп исследования представлена в таблицах 1–2.

Таблица 1 – Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Группа	НАХТ N=118 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Пол			
Мужской	63 (53,4%)	58 (52,7%)	0,513
Женский	55 (46,6%)	52 (47,3%)	
Шкала ASA			
I	32 (27,1%)	49 (44,5%)	0,643
II	68 (57,6%)	40 (36,4%)	
III	18 (15,3%)	21 (19,1%)	
Возраст			
18-44	4 (3,4%)	7 (6,4%)	0,259
45-59	51 (43,2%)	55 (50,0%)	
60-74	63 (53,4%)	47 (42,7%)	
75-90	0 (0%)	1 (0,9%)	

При анализе различий между группами не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, шкале ASA.

Таблица 2 – Характеристика опухолевого процесса у исследуемых пациентов

Группа	НАХТ N=118 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Степень дифференцировки опухоли			
Высокодифференцированная	15 (12,7%)	3 (2,7%)	0,01
Умеренно дифференцированная	93 (78,8%)	102 (92,7%)	
Низкодифференцированная	10 (8,5%)	5 (4,5%)	
cT			
cT1-2	8 (6,8%)	15 (13,6%)	0,122
cT3-4	110 (93,2%)	95 (86,4%)	
cN			
cN0	14 (11,9%)	14 (12,7%)	0,843
cN+	104 (88,1%)	96 (87,3%)	

Группы были сопоставимы по глубине инвазии опухоли (cT) и частоте поражения регионарных лимфоузлов (cN). В рамках ретроспективного исследования невозможно достоверно определить все факторы, влияющие на выбор тактики лечения, однако, наблюдается тенденция к достоверно более редкому назначению предоперационной ЛТ при более высоком расположении опухоли (p=0,09).

Характеристики токсичности НАХТ и ЛТ

Мы провели сравнительный анализ токсичности предоперационной ЛТ и НАХТ. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ токсичности НАХТ и предоперационной ЛТ

Характеристика	НАХТ N=118 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Общее число токсичностей, n (%)	51 (43,2%)	46 (41,8%)	0,894
Токсичность 3-5 степени	8 (6,7%)	12 (10,9%)	0,492
Гематологическая токсичность	17 (14,3%)	4 (3,6%)	0,005
Гематологическая токсичность 3-5 степени	3 (2,5%)	0 (0%)	0,121
Негематологическая токсичность	43 (38,6%)	41 (37,3%)	0,576
Негематологическая токсичность 3-5 степени	5 (4,2%)	12 (10,9%)	0,559

В группе ЛТ токсичность лечения проявилась у 46 (41,8%) пациентов, в группе НАХТ – у 51 (43,2%) пациента ($p=0,89$). Проявления токсичности 3-5 степени наблюдались у 12 (10,9%) пациентов в группе ЛТ и у 8 (6,7%) пациентов в группе НАХТ ($p=0,35$). При этом летальный исход на фоне предоперационного лечения был отмечен только у 1(0,084%) пациента в группе НАХТ. Общая частота гематологической токсичности составила 14,3% в группе НАХТ и 3,6% в группе ЛТ. При этом гематологическая токсичность достоверно чаще встречалась в группе НАХТ ($p=0,005$). 107 (91,5%) пациентов завершили все 4 курса полихимиотерапии.

Анализ хирургического лечения

Основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ N=117 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	p
Объем операции			
ПМЭ	31 (26,5%)	46 (41,8%)	0,017
ТМЭ	86 (73,5%)	64 (58,2%)	
Степень послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo			
0	95 (80,5%)	92 (83,6%)	0,04
I	12 (10,2%)	7 (6,4%)	0,12
II	3 (2,5%)	0 (0%)	
IIIa	5 (4,2%)	2 (1,8%)	0,3
IIIb	2 (1,7%)	9 (8,2%)	
Несостоятельность анастомоза			
Нет	109 (93,2%)	99 (90,0)	0,474
Есть	8 (6,8%)	11 (10,0%)	
Края резекции			
R0	117 (99,2%)	107 (97,3%)	0,355
R1	1 (0,8%)	3 (2,7%)	

При анализе объема операции мы выявили, что тотальная мезоректумэктомия достоверно чаще выполнялась в группе НАХТ: у 86 (73,5%) больных в сравнении с 64 (58,2%) больными в группе ЛТ ($p=0,017$), общая частота осложнений составила 18,6% в группе НАХТ и 16,4% в группе ЛТ ($p=0,72$), частота осложнений 3 и более степени – 5,7% и 10%, соответственно ($p=0,3$). При оценке такого клинически значимого осложнения, как несостоятельность анастомоза, достоверных различий между исследуемыми группами не было ($p=0,474$). Достоверных различий по частоте выполнения R1-резекций между группами также не было ($p=0,355$).

Не было зафиксировано достоверных различий между исследуемыми группами по частоте достижения полного патоморфологического ответа (pCR) ($p=0,413$). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak

Степень патоморфоза	ЛТ N=110 (100%)	НАХТ N= 118 (100%)	р
1	20 (18,2%)	24 (20,3%)	0,30
2	48 (43,6%)	65 (55,1%)	
3	32 (29,1%)	13 (11,0%)	
4	10 (9,1%)	16 (13,6%)	0,413

Соблюдение режима послеоперационного лечения

В нашем исследовании, включающем 331 пациентов, адъювантная ХТ в полном объеме (6 месяцев FOLFOX или XELOX) была проведена 136 пациентам (41,0%). Сравнение объема проведенной адъювантной химиотерапии в трех исследуемых группах проводилось попарно.

Сравнение хирургической группы и группы ЛТ представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Длительность адъювантной ХТ в хирургической группе и группе ЛТ

Длительность адъювантной ХТ	Хирургия N=103 (100%)	ЛТ N=110 (100%)	р
3 месяца и более	82 (80,5%)	61 (55,4%)	<0,001
6 месяцев	59 (57,9%)	49 (44,5%)	0,07

Анализ данных показал, что адъювантная химиотерапия в течение 3 месяцев и более достоверно чаще проводилась в хирургической группе: у 82 (80,5%) пациентов в сравнении с группой ЛТ (61 пациент, 55,4%) ($p < 0,001$). Длительность адъювантной ХТ 6 месяцев встречалась в исследуемых группах со схожей частотой: в хирургической группе – у 59 (57,9%) пациентов, а в группе ЛТ – у 49 (44,5%) пациентов, достоверных различий не было выявлено ($p = 0,07$).

Сравнение хирургической группы и группы НАХТ представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Длительность адъювантной ХТ в хирургической группе и группе НАХТ

Длительность адъювантной ХТ	Хирургия N=103 (100%)	НАХТ N=117 (100%)	р
3 месяца и более	82 (80,5%)	112 (95%)	<0,001
6 месяцев	59 (57,9%)	80 (78,3%)	0,09

Адъювантная химиотерапия в течение 3 месяцев и более достоверно чаще проводилась в группе НАХТ: у 112 (95%) пациентов в сравнении с хирургической группой (82 пациента, 80,5%) ($p < 0,001$). Длительность адъювантной ХТ 6 месяцев отмечалась у 59 (57,9%) пациентов в хирургической группе и у 80 (78,3%) пациентов в группе НАХТ, при этом наблюдалась

выраженная тенденция к более высокой частоте адъювантной ХТ более 6 месяцев в группе НАХТ ($p=0,09$).

Сравнение группы ЛТ и группы НАХТ представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Длительность адъювантной ХТ в группе ЛТ и НАХТ

Длительность адъювантной ХТ	ЛТ N=110 (100%)	НАХТ N=117 (100%)	P
3 месяца и более	61 (55,4%)	112 (95%)	0,534
6 месяцев	49 (44,5%)	80 (78,3%)	<0,001

Адъювантная химиотерапия в течение 3 месяцев и более проводилась в группе НАХТ у 112 (95%) пациентов, а в группе ЛТ – у 61 (55,4%) пациента ($p=0,534$). Достоверно чаще адъювантная ХТ более 6 месяцев проводилась в группе НАХТ: у 80 (78,3%) пациентов в сравнении с группой ЛТ (у 49 пациентов, 44,5%) ($p<0,001$).

Отдаленные результаты неоадъювантной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Медиана наблюдения составила 37,14 (25,0-50,25) месяцев в группе НАХТ, 38,2 (29,9-55,5) месяцев в группе ЛТ. Метастазы развились в группе НАХТ у 19 (16,1%) пациентов, в группе ЛТ – у 20 (18,2%) пациентов ($p=0,727$). Рецидивы в исследуемых группах за данный период наблюдения не развивались. Графики 3-летней ОВ и БРВ в зависимости от проведения ЛТ или НАХТ представлены на рисунках 2–3.

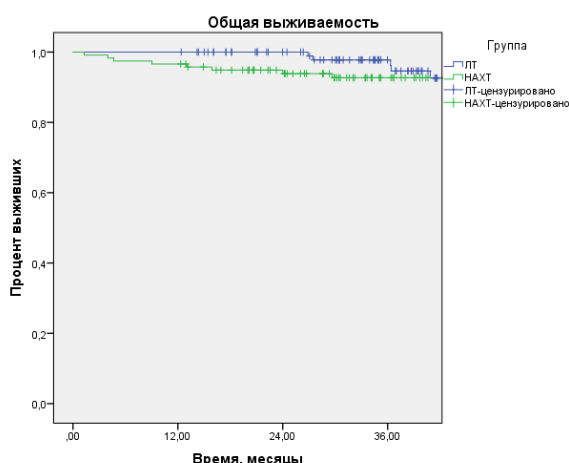


Рисунок 2 – Общая выживаемость

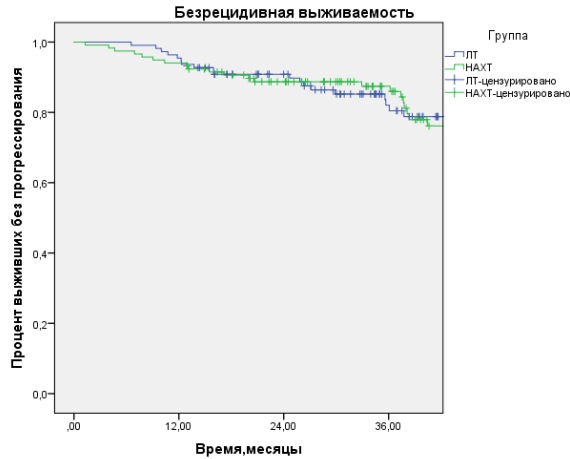


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость

3-летняя общая выживаемость составила 92,7% в группе НАХТ , 97,8% – в группе ЛТ ($p=0,691$). 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 87,4%, в группе ЛТ – 82,0% ($p=0,725$)

**Сравнительный анализ результатов хирургического лечения и предоперационной
лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой
кишки**

Всего в исследование было включено 213 пациентов: 110 пациентов – в группу ЛТ и 103 – в группу хирургического лечения.

Общая характеристика групп исследования представлена в таблицах 9–10.

Таблица 9 – Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Группа	ЛТ	Хирургия	p
Количество пациентов, N (%)	N=110 (100%)	N=103 (100%)	
Пол			
Мужской	58 (52,7%)	53 (51,5%)	0,891
Женский	52 (47,3%)	50 (48,5%)	
Шкала ASA			
I	49 (44,5%)	37 (35,9%)	0,249
II	40 (36,4%)	49 (47,6%)	
III	21 (19,1%)	17 (16,5%)	
Возраст			
18-44	7 (6,4%)	18 (17,5%)	0,001
45-59	55 (50,0%)	33 (32,0%)	
60-74	47 (42,7%)	44 (42,7%)	
75-90	1 (0,9%)	8 (7,8%)	

Пациенты были сопоставимы по полу, анестезиологической оценке физического состояния по шкале ASA, критерию cT. Среди пациентов было 111 (52,1%) лиц мужского пола и 102 (47,9%) – женского.

Таблица 10 – Характеристика опухолевого процесса у исследуемых пациентов

Характеристика опухолевого процесса	ЛТ 110 (100%)	Хирургия 103 (100%)	p
Степень дифференцировки опухоли			
Высокодифференцированная	3 (2,7%)	20 (19,4%)	0,001
Умеренно дифференцированная	102 (92,7%)	75 (72,8%)	
Низкодифференцированная	5 (4,5%)	8 (7,8%)	
cT			
cT1-2	15 (13,6%)	12 (11,7%)	0,686
cT3-4	95 (86,4%)	91 (88,3%)	
cN			
cN0	14 (12,7%)	39 (37,9%)	0,001
cN+	96 (87,3%)	64 (62,1%)	

У всех пациентов гистологический тип опухоли был представлен аденокарциномой. При этом опухоли чаще были умереннодифференцированными (92,7% и 72,8% в группах ЛТ и хирургии, соответственно). Реже встречались низкодифференцированные опухоли: в 4,5% случаев в группе ЛТ и в 6,8% – в группе хирургии. Стоит отметить тенденцию к большей частоте встречаемости высокодифференцированных опухолей в группе хирургии (20 пациентов, 19,4%) в сравнении с группой ЛТ (3 пациента, 2,7%). Различия между группами по показателю степени дифференцировки опухоли были достоверными ($p=0,001$). Частота поражения регионарных лимфоузлов была достоверно ниже в хирургической группе (62,1%) в сравнении с группой ЛТ (87,3%) ($p=0,001$).

Анализ хирургического лечения

Основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	ЛТ N=110 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	P
Объем операции			
ПМЭ	46 (41,8%)	53 (51,5%)	0,239
ТМЭ	64 (58,2%)	50 (48,5%)	
Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo			
0	92 (83,6%)	76 (73,8%)	0,09
I	7 (6,4%)	5 (4,9%)	0,01
II	0 (0%)	8 (7,8%)	
IIIa	0 (0%)	7 (6,8%)	

Шь	13 (11,8%)	7 (6,8%)	
IVa	0 (0%)	1 (1,0%)	
Несостоятельность анастомоза			
Нет	99 (90,0%)	89 (86,4%)	0,524
Есть	11 (10,0%)	14 (13,6%)	
Края резекции			
R0	107 (97,3%)	103 (100,0%)	0,001
R1	3 (2,7%)	0 (0%)	

Тотальная мезоректумэктомия была выполнена у 64 (58,2%) пациентов в группе лучевой терапии и у 50 (48,5%) пациентов в хирургической группе, в то же время доля парциальной мезоректумэктомии в хирургической группе и ЛТ составила 50,5% (52 пациента) и 41,8% (46 пациентов), соответственно. Достоверных различий между группами по данному показателю не было ($p=0,239$). Достоверно чаще R1-резекции встречались в группе лучевой терапии: у 3 (2,7%) пациентов в сравнении с хирургической группой, в которой резекция в объеме R1 не была отмечена ($p=0,001$).

Отдаленные результаты хирургического лечения и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Медиана наблюдения составила 38,52 (29,9-55,5) месяцев в группе ЛТ и 38,3 (19,1-56,7) месяцев в хирургической группе.

При анализе отдаленных результатов за данный период наблюдения было выявлено, что метастазы развились у 20 (18,2%) пациентов в группе ЛТ и у 15 (14,6%) пациентов в хирургической группе ($p=0,58$). В хирургической группе достоверно чаще развивались рецидивы: у 4 (3,9%) пациентов в хирургической группе в сравнении с группой ЛТ, где рецидив не развился ни у одного пациента (0%) ($p=0,05$).

Графики 3-летней ОБ и БРВ в зависимости от проведения ЛТ или только хирургического лечения представлены на рисунках 4–5.

3-летняя общая выживаемость составила 97,8% в группе ЛТ, 93,2 % – в хирургической группе ($p=0,406$). 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе ЛТ составила 83,6 %, в хирургической группе – 81,9% ($p=0,712$). Таким образом, в нашем исследовании мы не достигли повышения 3-летней БРВ в группе ЛТ, однако при сравнении с группой хирургического лечения достоверных различий не было получено ($p=0,136$). В хирургической группе у 4 (3,9%) пациентов были выявлены рецидивы.

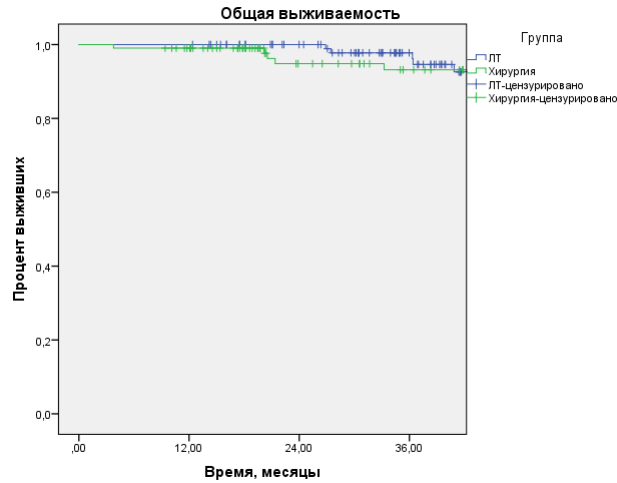


Рисунок 4 – Общая выживаемость

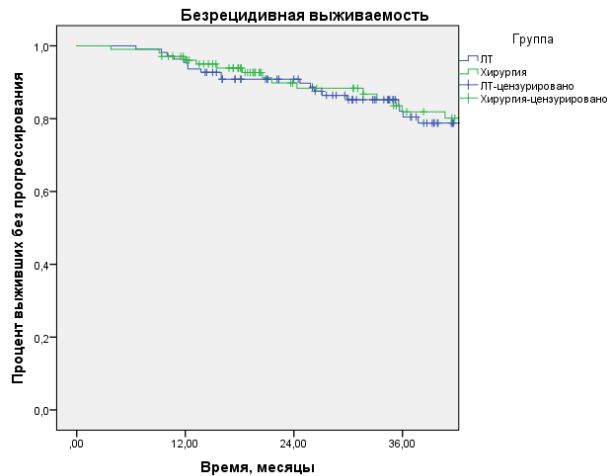


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость

При анализе у 3 из 4 пациентов был выявлен неадекватный край резекции, дистальный клиренс составил 1 см и менее, также 3 из 4 пациентов не получали адъювантную химиотерапию. У 1 пациента в послеоперационном периоде развилась несостоятельность анастомоза, причем у этого пациента дистальная граница резекции была 5 см. 1 пациенту была проведена резекция в объеме R1 по данным гистологического исследования, что могло явиться причиной рецидива. Рецидивы у 3 пациентов локализовались в зоне анастомоза, а у 1 больного был внекишечный рецидив с вовлечением в процесс левого мочеточника. 3 пациентам после выявления рецидива было выполнено повторное хирургическое вмешательство: трое из них получали ХЛТ с добавлением консолидирующей ХТ, а у 1 пациента после выявления рецидива первым этапом было выполнено оперативное вмешательство.

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения и неoadъювантной химиотерапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Всего в исследование было включено 221 пациент: 118 – в группу НАХТ и 103 – в группу хирургического лечения. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблицах 12–13.

Таблица 12 – Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Группа	НАХТ N=118 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	p
Пол			
Мужской	63 (53,4%)	53 (51,5%)	0,440
Женский	55 (46,6%)	50 (48,5%)	
Шкала ASA			
I	32 (27,1%)	37 (35,9%)	0,733
II	68 (57,6%)	49 (47,6%)	
III	18 (15,3%)	17 (16,5%)	
Возраст			
18-44	4 (3,4%)	18 (17,5%)	0,001
45-59	51 (43,2%)	33 (32,0%)	
60-74	63 (53,4%)	44 (42,7%)	
75-90	0 (0%)	8 (7,8%)	

По основным клиническим параметрам пациенты были сопоставимы, не было отмечено статистически значимых различий по основным клиническим характеристикам пациентов, таких как пол, шкала ASA, за исключением возраста пациентов ($p=0,001$).

Таблица 13 – Характеристика опухолевого процесса у исследуемых пациентов

Группа	НАХТ N=118 (100%)	Хирургия N=103 (100%)	p
Степень дифференцировки опухоли			
Высокодифференцированная	15 (12,7%)	20 (19,4%)	0,597
Умеренно дифференцированная	93 (78,8%)	75 (72,85)	
Низкодифференцированная	9 (7,6%)	8 (7,75)	
cT			
cT1-2	8 (6,8%)	12 (11,7%)	0,686
cT3-4	110 (93,2%)	91 (88,3)	
cN			
cN0	14 (11,9%)	39 (37,9%)	0,001
cN+	104 (88,1%)	64 (62,1%)	

Группы были сопоставимы по степени дифференцировки опухоли, критерию cT, однако были зафиксированы достоверные различия между исследуемыми группами по таким

показателям, как частота поражения регионарных лимфоузлов ($p=0,001$). В группе НАХТ было достоверно больше пациентов с поражением регионарных лимфоузлов ($p=0,001$). Нам не удалось подобрать более сопоставимые группы пациентов по частоте поражения регионарных лимфоузлов, поскольку при наличии такого негативного фактора по данным МРТ малого таза назначалось предоперационное лечение в виде НАХТ. При анализе отдаленных результатов между этими двумя группами можно отметить, что хирургическая группа имела более благоприятный прогноз: в этой группе было меньше пациентов с поражением регионарных лимфоузлов, что является важным прогностическим фактором. По результатам патоморфологического исследования гистологический тип опухоли у всех пациентов был представлен аденокарциномой, при этом наблюдалась тенденция к преобладанию умеренной степени дифференцировки опухоли: 78,8% в группе НАХТ и 72,8% в хирургической группе.

Анализ хирургического лечения

Основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ	Хирургия	p
Количество пациентов	117	103	-
Объем операции			
ПМЭ	31 (26,5%)	53 (51,5%)	0,001
ТМЭ	86 (73,5%)	50 (48,5%)	
Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo			
0	95 (80,5%)	76 (73,8%)	0,09
I	12 (10,2%)	5 (4,9%)	0,06
II	3 (2,5%)	8 (7,8%)	
IIIa	5 (4,2%)	7 (6,8%)	0,3
IIIb	2 (1,7%)	7 (6,8%)	
IVa	0 (0%)	1 (0,97%)	
Несостоятельность анастомоза			
Нет	110 (94,0%)	89 (86,4%)	0,072
Есть	7 (6,0%)	14 (13,6%)	
Края резекции			
R0	117 (99,2%)	103 (100%)	0,534
R1	1 (0,8%)	0 (0%)	

У 1 пациента к концу 4 курса химиотерапии наблюдалась клиника острого инфаркта миокарда, пациент был переведен в ОРИТ, однако, несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, пациент скончался, в связи с чем в группе НАХТ остались 117 пациентов. При оценке результатов хирургического лечения были выявлено, что в группе НАХТ достоверно чаще выполнялась операция в объеме тотальной мезоректумэктомии по сравнению с группой хирургического лечения ($p=0,001$). Клинические значимые осложнения IIIa, IIIb и IVa развились у 7(5,9%) пациентов в группе НАХТ в сравнении с 15 (14,5%) пациентами в хирургической

группе ($p=0,3$). Отмечалась выраженная тенденция к более высокой частоте развития НА в группе хирургического лечения без проведения НАХТ ($p=0,07$). Летальность после операции не была выявлена.

Отдаленные результаты хирургического лечения и предоперационной лучевой терапии больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Медиана наблюдения составила 37,14 (25,0-50,25) месяцев в группе НАХТ, 38,34 (19,4-56) месяцев в хирургической группе. При анализе частоты развития метастазов за данный период наблюдения было выявлено, что в группе НАХТ метастазы развились у 19 (16,1%) пациентов, а в хирургической группе – у 15 (14,6%) пациентов ($p=0,852$). В хирургической группе достоверно чаще были выявлены рецидивы: у 4 (3,9%) пациентов. В группе НАХТ рецидив не развился ни у одного пациента ($p=0,04$).

Графики 3-летней ОБ и БРВ в зависимости от проведения ЛТ или только хирургического лечения представлены на рисунках 6–7.

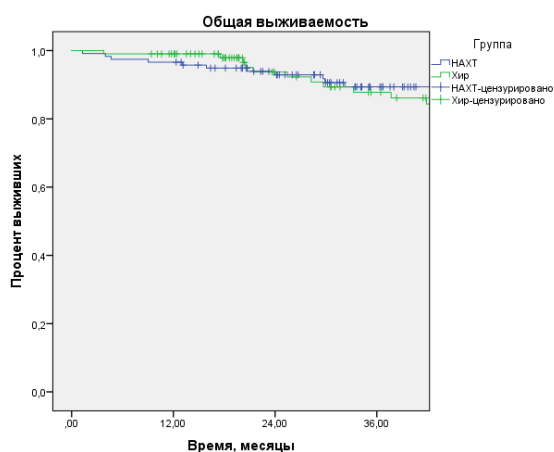


Рисунок 6 – Общая выживаемость

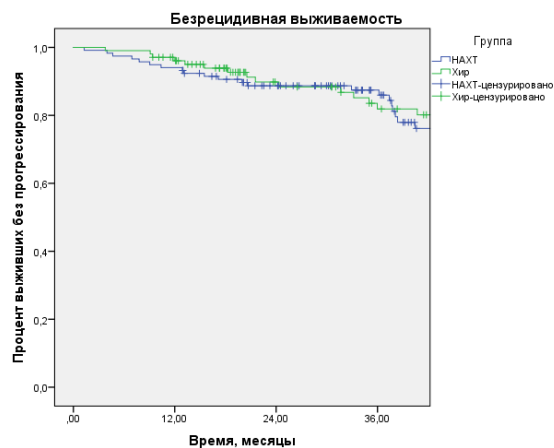


Рисунок 7 – Безрецидивная выживаемость

3-летняя общая выживаемость составила 92,7% в группе НАХТ и 93,2% в хирургической группе ($p=0,445$). 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 87,4%, а в хирургической группе – 81,9% ($p=0,408$). Таким образом в нашем исследовании мы не достигли повышения 3-летней БРВ в группе НАХТ, однако при сравнении с группой хирургического лечения достоверных различий не было получено.

Факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Следует отметить, что при однофакторном анализе изучаемых нами критериев предоперационного лечения, назначение НАХТ и ЛТ не оказывало достоверного влияния на общую (проведение НАХТ $p=0,497$, проведение ЛТ $p=0,729$) и безрецидивную выживаемость (проведение НАХТ $p=0,674$, проведение ЛТ $p=0,424$).

Мы провели анализ прогностических факторов в общей группе пациентов ($N=331$), Мы провели однофакторный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость при наличии всех групп. Критерии, которые показали достоверное влияние при однофакторном анализе, были включены в многофакторный анализ (Таблицы 15–16).

Таблица 15 – Влияние факторов на ОВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,050	1,047	1,000-1,096
pT3-4	0,005	1,147	1,041-1,263
pN+	0,008	2,110	1,210-3,679

По данным многофакторного анализа достоверное влияние на отдаленные результаты сохраняли 3 фактора: возраст, pT3-4, pN+.

Таблица 16 – Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Факторы	P	ОР	95%ДИ
Возраст	0,023	1,038	1,005-1,073
pT3-4	0,031	1,551	1,041-2,312
pN+	0,009	2,120	1,485-3,028
Наличие послеоперационных осложнений	0,094	4,441	0,775-25,446
ПМЭ	0,009	2,153	1,208-3,838
ЕСОГ2-3	0,504	1,215	0,686-2,152
НА	0,424	0,484	0,082-2,864
cEMVI +	0,047	3,064	1,013-9,267

При многофакторном анализе достоверное влияние на БРВ сохранили следующие показатели: возраст пациента, стадия рТ3-4, наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования, сEMVI+ и оперативное вмешательство в объеме парциальной мезоректумэктомии.

Выводы

1. Частота осложнений 3 и более степени достоверно не различается после НАХТ и ЛТ (6,7% и 10,9% соответственно, $p=0,492$). Гематологическая токсичность чаще встречается после НАХТ в сравнении ЛТ (14,3% и 3,6%, соответственно, $p=0,005$). НАХТ может быть связана с риском тяжелых кардиологических осложнений IV-V степени у 1,7 % пациентов.

2. Вид предоперационного лечения не оказывает влияния на риск послеоперационных осложнений: общая частота осложнений составила 18,6% в группе НАХТ и 16,4% в группе ЛТ ($p=0,72$), частота осложнений 3 и более степени – 5,7% и 10%, соответственно ($p=0,3$), частота развития несостоятельности анастомоза – 6,8% и 10,0%, соответственно ($p=0,474$).

3. НАХТ позволяет достичь схожей частоты pCR по сравнению с ЛТ 5x5 Гр с отсроченным хирургическим лечением: 16 (13,6%) и 10 (9,1%), соответственно ($p=0,413$).

4. На отдаленные результаты лечения резектабельного в/а РПК достоверно влияют: pN+ ($p=0,009$), EMVI+ ($p=0,047$), рТ3-4 ($p=0,031$), возраст ($p=0,023$), ПМЭ ($p=0,009$), при этом вид предоперационного лечения не влиял на отдаленные результаты (проведение НАХТ $p=0,674$, проведение ЛТ $p=0,424$).

5. Хирургическое лечение можно рассматривать как основное при резектабельном в/а РПК, оно позволяет добиться схожих показателей БРВ по сравнению с ЛТ ($p=0,136$) и НАХТ ($p=0,408$). При наличии факторов риска, таких как сN+, сEMVI+ целесообразно рассматривать проведение НАХТ, благодаря высокой частоте соблюдения режима адьювантного лечения (95 % в течение 3 месяца и более, 78,3% в течение 6 месяцев и более). При резектабельном раке в/а РПК проведение предоперационной ЛТ не показано, так как не оказывает влияния на ОВ и БРВ.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проведение хирургического лечения без предоперационного лечения при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки большинству пациентов.

2. Рекомендуется проведение НАХТ в качестве альтернативы 5x5 Гр ЛТ с целью уменьшения поздних постлучевых осложнений после ЛТ при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки у пациентов, которым по решению консилиума показано предоперационное лечение. Проведение НАХТ также позволяет увеличить число пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в полном объеме.

3. Рекомендуется проведение ХЛТ при отсутствии ответа на НАХТ при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки

4. Рекомендуется включить в перечень необходимых обследований консультацию кардиолога перед проведением НАХТ для минимизации частоты кардиологических осложнений III-V степени.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Рак верхнеампулярного отдела прямой кишки прогностически существенно отличается от рака ниже и среднеампулярного отделов прямой кишки. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- персонализировать тактику лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки с учетом молекулярно-генетического статуса опухоли;
- изучить роль предоперационного лечения в узкой подгруппе пациентов верхнеампулярного отдела прямой кишки с поражением циркулярной границы резекции;
- сравнить результаты лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и раком левых отделов толстой кишки для сравнительной оценки отдаленных результатов лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лукмонов, С. Н.** 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 // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 46-53.

2. **Лукмонов, С. Н.** Хирургическое лечение или неoadьювантная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки: ретроспективное исследование / С. Н. Лукмонов, Я. В. Беленькая, С. С. Гордеев, А. Ж. Садыков, З. З. Мамедли // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 9-20.