

ДУДАЕВ ЗАУРБЕК АЛИХАНОВИЧ

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ
С ПОЛНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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:

кандидат медицинских наук

Мамедли Заман Заур оглы

Официальные оппоненты:

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №7 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Алексеев Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий 3 хирургическим отделением (онкопроктологии) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Защита состоится «16» марта 2023 года в 14-00 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 «.....» 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Стандартом лечения рака прямой кишки средне- и нижеампулярного отделов является комбинированный метод – химиолучевая терапия с последующим выполнением хирургического лечения в объеме тотальной мезоректумэктомии, что остается общепринятым «золотым стандартом», позволяющим достичь хороших показателей безрецидивной и общей выживаемости. Однако в результате данного подхода каждый пациент потенциально может столкнуться с поздними послеоперационными осложнениями, такими как анальная инконтиненция, нарушение функции мочевыделительной системы, синдромом низкой передней резекции. Также не стоит забывать о ранних послеоперационных осложнениях, таких как кровотечение, инфицирование послеоперационной раны и несостоятельность толстокишечного анастомоза. Несомненно, любой пациент предпочел бы избежать формирования превентивной или пожизненной стомы, сохранив целостность прямой кишки и качество жизни. Также важным аспектом является и послеоперационная смертность через 6 мес, которая достигает 2–8%, а у пациентов старше 85 лет – и вовсе 30%. От 17% до 25% пациентов раком прямой кишки после проведенной неоадьювантной химиолучевой терапии достигают патоморфологического полного ответа (пПО). Эти пациенты могли не только избежать тяжелой, а в некоторых случаях калечащей операции, но и достичь лучших показателей 5-летней безрецидивной и общей выживаемости. Однако невозможно понять, что достигнуто пПО, не выполнив при этом тотальную биопсию. Данную проблему попыталась решить команда ученых из университета Сан- Паулу под руководством А. Nabr-Gama – в 2004 г. Они представили данные своего проспективного исследования, в которое с 1991 г. по 2002 г. включили 265 пациентов, получивших пролонгированный курс химиолучевой терапии. Оценка эффекта выполнена через 8 нед. Семьдесят один пациент (28%) достиг клинического полного ответа (кПО); другими словами, после проведенного лечения остаточную опухоль нельзя было обнаружить ни по данным лучевых

методов исследования, ни по данным эндоскопического и пальцевого исследований. Этим пациентам была предложена стратегия “watch and wait”, подразумевавшая отказ от хирургического лечения в пользу выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением. Первые 2 года пациенты приходили на осмотры, включающие магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, пальцевое исследование и колоноскопию каждые 3 месяца; компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и грудной клетки - каждые 6 мес. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у больных, которым была предложена выжидательная тактика, составили 92% и 100%, а у пациентов после выполнения тотальной мезоректумэктомии – 83% и 88%, соответственно. Благодаря вкладу ученых из университета Сан-Паулу, онкологи по всему миру начали изучать безопасность и целесообразность имплементации выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом на проведенное химиолучевое лечение. Однако безопасность данного подхода в условиях системы здравоохранения Российской Федерации еще не было изучена.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом после проведенной химио- и химиолучевой терапии, при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением.

Задачи исследования

1. Определить эндоскопические и магнитно-резонансные критерии клинического полного ответа.
2. Оценить и сравнить качество жизни больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после комбинированного лечения (ХЛТ+ПХТ) при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением и пациентов с полным патоморфологическим ответом после комплексного лечения (ХЛТ+ПХТ+Хирургия).
3. Оценить частоту и характер прогрессирования рака прямой кишки у пациентов, которым предложена выжидательная тактика.

4. Сравнить показатели выживаемости общей и без прогрессирования заболевания у больных раком прямой кишки с полным клиническим и патоморфологическим ответом.

Методология и методы исследования

В ретроспективном исследовании проанализированы данные больных раком прямой кишки ниже- и среднеампулярного отделов после проведенного неoadьювантного лечения. По данным мировой литературы показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у больных раком прямой кишки составляет 70%. Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания у больных локализованным и местнораспространенным раком прямой кишки до 90%. При достоверности $\alpha=0,05$ и мощности исследования $\beta=80\%$ в исследуемую группу необходимо включить 27 пациентов. С целью расчета необходимого количества пациентов для проведения несравнительного анализа было использовано программное обеспечение Simon's Two-Stage design. Второй первичной точкой служат показатели функциональных результатов у больных раком прямой кишки дистальных локализаций с клиническим полным ответом, которым была предложена выжидательная тактика, и больные, у которых после проведенного хирургического лечения был выявлен полный патоморфологический ответ. Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения функциональных результатов, используя для оценки шкалу WEXNER для оценки анальной континенции, где самый лучший показатель – это 0 баллов (когда пациент удерживает все компоненты кишечного содержимого, и качество жизни которого не изменилось), а самый худший показатель – 20 баллов (когда пациент не способен удерживать ни газы, ни жидкий, ни твердый стул, ему необходимо постоянное ношение прокладок, и качество жизни которого значительно нарушилось). Таким образом, второй гипотезой является улучшение функции держания сфинктерного аппарата с 65% до 95% (с 9 до 1 балла). При достоверности $\alpha=0,05$ и мощности исследования $\beta=80\%$ в исследуемую и контрольную группу необходимо включить по 24

пациента. Для опровержения нулевой гипотезы, проведения статистических расчетов и построения графиков использована программа IBM SPSS Statistics 26 (2019 г.).

В контрольной группе предоперационный этап состоит из пролонгированного курса дистанционной химиолучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут). По действующим на момент лечения пациента клиническим рекомендациями и в рамках собственных исследований, проводимых в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ряду пациентов назначалась неoadъювантная химиотерапия в индукционном либо консолидирующем режиме. После выполнения хирургического лечения, при плановом гистологическом исследовании был зарегистрирован полный патоморфологический ответ.

В исследуемой группе пациентам проведен пролонгированный курс дистанционной конформной химиолучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м² в сутки). По действующим на момент лечения пациента клиническим рекомендациями и в рамках собственных исследований, проводимых в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ряду пациентов назначалась неoadъювантная химиотерапия в индукционном либо консолидирующем режиме после проведенного лечения.

Описательная статистика количественных данных включала расчет медианы, а также минимального и максимального диапазонов значений. Сравнительный анализ количественных данных проводился в зависимости от распределения признака. Т-критерий Стьюдента использовался в случае сравнения двух независимых выборок по количественному признаку с нормальным распределением, а тест Манна-Уитни - при неправильном распределении признака двух независимых групп. Для определения общей

выживаемости и выживаемости без прогрессирования использовался метод Каплана-Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста. Для опровержения нулевой гипотезы использовался критерий согласия Пирсона. При использовании данных статистических методов применялись 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$.

Научная новизна

Впервые в России была изучена эффективность новой выжидательной тактики лечения с активным динамическим наблюдением у больных локализованными и местнораспространенными формами рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с полным клиническим ответом. Изучены особенности методики, онкологические, функциональные результаты и качество жизни.

Теоретическая и практическая значимость

На основании анализа мировой литературы, опыта лечения и результатов полученных данных исследования изучена онкологическая безопасность, функциональные результаты и качество жизни больных локализованными и местнораспространенными формами рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с полным клиническим ответом, что даст возможность не только провести органосохраняющее лечение, но и избежать крайне травматичную операцию. Полученные данные помогут ответить на вопрос о возможности внедрения данной стратегии наблюдения и ожидания в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом, 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 специальности

Диссертация Дудаева Заурбека Алихановича 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. Выжидательная тактика с активным динамическим наблюдением позволяет достичь значительно лучшего качества жизни пациентов, без ущерба показателям общей и выживаемости без прогрессирования заболевания.

2. Отбор больных с клиническим полным ответом должно быть стандартизовано на основании данных пальцевого исследования, эндоскопической и магнитно-резонансной картины клинического полного ответа и только при подтверждении полного регресса опухоли по данным этих трех исследований, возможно предлагать пациенту выжидательную тактику с активным динамическим наблюдением.

3. Наблюдение за данной группой больных должно проводиться исключительно в многопрофильных центрах уровня НМИЦ онкологии.

4. Показанием к хирургическому лечению пациентов с диагностированным по данным МРТ, эндоскопии и пальцевого исследования может быть собственное желание пациента и подтвержденный по результатам одного из вышеперечисленных исследований повторный рост опухоли.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу комплексного лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом, которое используется в клинической работе онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 17 июня 2022 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии, отделение рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

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

Объём и структура работы

Работа изложена на 104 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 38 рисунками. Список литературы представлен 75 источниками (15 – отечественными; 60 – зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для представленного ретроспективного исследования послужили результаты комплексного лечения 58 пациентов с локализованным и местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, проходивших обследование и лечение в онкологическом отделении

хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012 г. по 2019 г. 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.

Для исключения наличия отдалённых метастазов пациентам назначались следующие инструментальные методы диагностики: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием, рентгенография либо КТ органов грудной клетки, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ / КТ) при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ.

2.2. Критерии включения в исследуемую группу

Критерии включения пациентов в исследуемую группу:

1. Гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-3);
2. Локализация опухоли в нижне- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки: дистальный полюс опухоли располагается не выше 10 см от анального края;
3. Полный лечебный патоморфоз по данным МРТ органов малого таза (mrTRG 1-2) ;
4. Эндоскопическая картина клинического полного ответа в виде язвы до 10 мм в диаметре, резидуального фиброза в виде рубцового изменения стенки кишки или локальное утолщение слизистой прямой кишки за счет отека;
5. Отсутствие установленных отдаленных метастазов на момент обследования и планирования лечения;
6. Отсутствие синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей;
7. Отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование;

2.3. Критерии включения в контрольную группу

Критерии включения в контрольную группу:

1. Гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-3);
2. Локализация опухоли в нижне- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки: дистальный полюс опухоли располагается не выше 10 см от анального края;
3. При плановом гистологическом исследовании послеоперационного материала данных за наличие резидуальной опухоли не получено;
4. Отсутствие установленных отдаленных метастазов на момент обследования и планирования лечения;
5. Отсутствие синхронных или метакронных злокачественных опухолей;
6. Отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование;

2.4. Критерии исключения

Критерии исключения:

1. Морфологические типы опухолей, кроме аденокарциномы толстокишечного типа;
2. Ранние формы рака прямой кишки 0-I стадии (Tis–T3bN0M0 при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки, Tis–T1N0M0 при нижеампулярном расположении);
3. Статус ECOG выше 3;
4. Пациенты с первично-множественными заболеваниями;
5. Пациенты старше 80 и младше 18 лет.

Результаты исследования

Набор в исследуемую и контрольную группы проводился по алгоритму, представленному на рисунке 1.

Всего в исследование было набрано 27 больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом и 31 больной раком прямой кишки с полным патоморфологическим ответом. Медиана возраста в исследуемой группе

составила 58 лет (от 31 до 75 лет), в контрольной – 55 лет (от 34 до 77 лет) ($p=0,932$). Общая характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

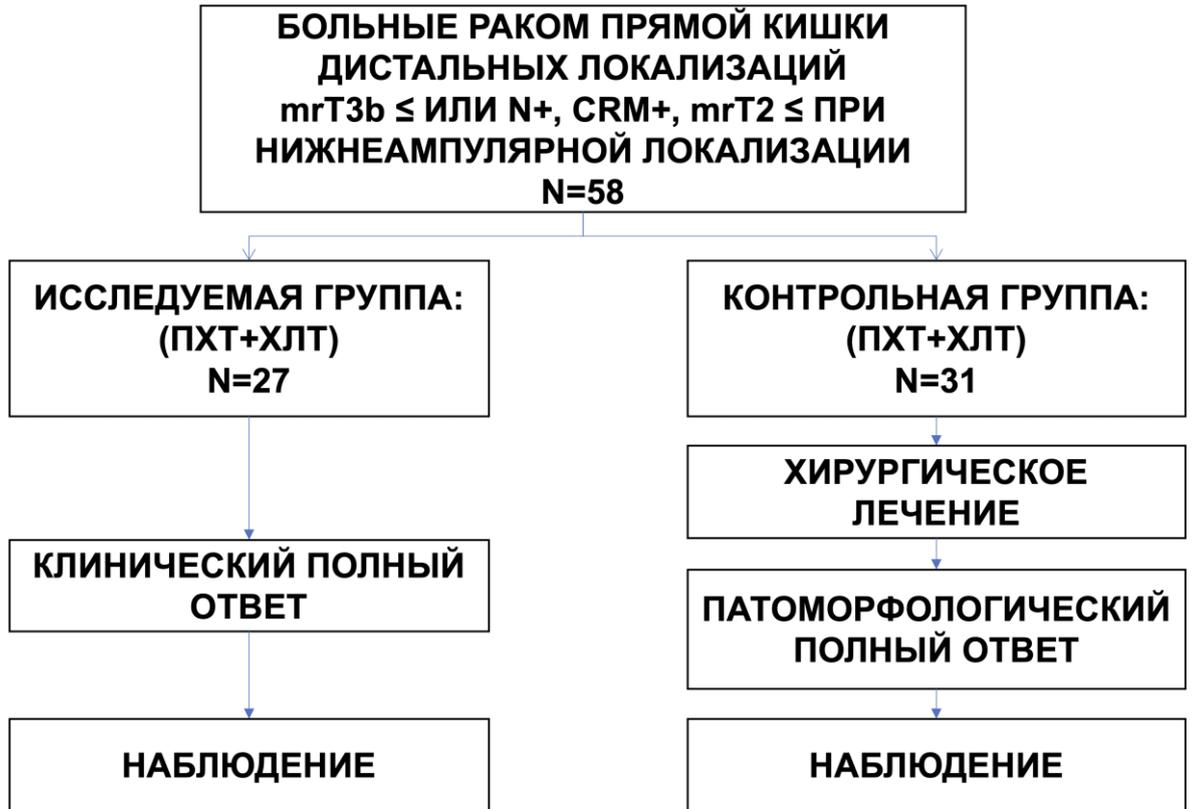


Рисунок 1 – Набор больных раком прямой кишки в исследование

Таблица 1 - Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Кол-во пациентов		27	31	-
Пол	Муж	16 (59,3%)	16 (51,6%)	0,559
	Жен	11 (40,7%)	15(48,4%)	
Медиана возраста, лет		58(31-75)	55 (34-77)	0,932
Пределы		31-75	34-77	
Статус EGOG лечения	до 0	5(18,5%)	4(12,9%)	0,771
	1	21(77,8%)	25(80,6%)	
	2	1(3,7%)	2(6,5%)	

Локализация опухоли	Нижнеампулярный отдел	23(85,2%)	21(67,7%)	0,121
	Среднеампулярный отдел	4(14,8%)	10(32,3%)	
cT	T2	11(40,7%)	10(32,3%)	0,749
	T3	15(55,6%)	19(61,3%)	
	T4	1(3,7%)	2(6,5%)	
cN	N+	14(51,9%)	20(64,5%)	0,329
	N-	13(48,1%)	11(35,5%)	
Степень дифференцировки опухоли	Высокодифференцированная	7(25,9%)	3(9,7%)	0,176
	Умереннодифференцированная	18(66,7%)	27(87,1%)	
	Низкодифференцированная	2(7,4%)	1(3,2%)	

Группы достоверно не отличались по половому признаку ($p=0,559$), по возрасту ($p=0,932$), по статусу ECOG($p=0,771$) по местной распространенности опухолевого процесса ($p=0,749$), поражению регионарных лимфатических узлов ($p=0,329$) и степени дифференцировки опухоли ($p=0,176$)

Эндоскопические и магнитно-резонансные критерии клинического полного ответа.

Всем пациентам проводилось стандартное комплексное обследование включавшее в себя МРТ малого таза, видеоколоноскопию, пальцевого исследования. У 27 больных обнаружили картину клинического полного ответа. На основе собственных данных выделены три эндоскопические и четыре магнитно-резонансные картины клинического полного ответа.

В таблице 2 отображено распределение больных в зависимости от эндоскопической картины клинического полного ответа.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, чаще всего по данным эндоскопии наблюдалась картина плоского рубца (55,6%), вторым по встречаемости – плоская язва менее 1 см (29,6%) и реже всего - небольшой отек слизистой оболочки кишки (14,8%).

Таблица 2 - Распределение больных в зависимости от эндоскопической картины клинического полного ответа

Характеристика	N	%
Плоский рубец	15	55,6%
Плоская язва <1см	8	29,6%
Отек слизистой оболочки	4	14,8%

Всем пациентам выполнялось МРТ органов малого таза (1.5T) каждые 3 месяца, по крайней мере, в течение 2 лет после регистрации у них клинического полного ответа. В таблице 3 представлена частота видов МР-картины клинического полного ответа.

Таблица 3 - Распределение больных в зависимости от МР - картины клинического полного ответа

Характеристика	N	%
Полное замещение стенки кишки фиброзной тканью	13	48,1%
Фиброзная ткань с неровными краями	7	25,9%
Нормальная стенка кишки	5	18,5%
Тонкая прослойка фиброзной ткани	2	7,5%

У большей части пациентов, у двадцати двух (81,5%), отмечалось появление гипоинтенсивных изменений на T2 взвешенном изображении (ВИ), характеризующихся появлением черной полосы внутри стенки кишки (48,1%) или полное замещение стенки кишки фиброзной тканью (25,9%). У пяти (18,5%) пациентов отмечена полная регрессия опухоли без признаков присутствия в кишечной стенке фиброзной ткани и у двух пациентов (7,5%) по данным МРТ определялась тонкая прослойка фиброзной ткани в стенке прямой кишки.

Непосредственные результаты лечения

С целью оценки качества жизни использовалась шкала WEXNER для

оценки анальной континенции, где самый лучший показатель – это 0 баллов (когда пациент удерживает все компоненты кишечного содержимого и качество жизни которого не изменилось), а самый худший показатель – 20 баллов (когда пациент не способен удерживать ни газы, ни жидкий, ни твердый стул, ему необходимо постоянное ношение прокладок и качество жизни которого значительно нарушилось).

Первый опрос пациентов производился через 12 недель после окончания химиолучевой терапии, во время прохождения ими контрольного обследования с целью оценки эффекта химиолучевой терапии. Средний балл в исследуемой группе составил 1,11, а в контрольной – 0,9. Разница не достигла статистической значимости ($p=0.806$) (Рисунок 2).

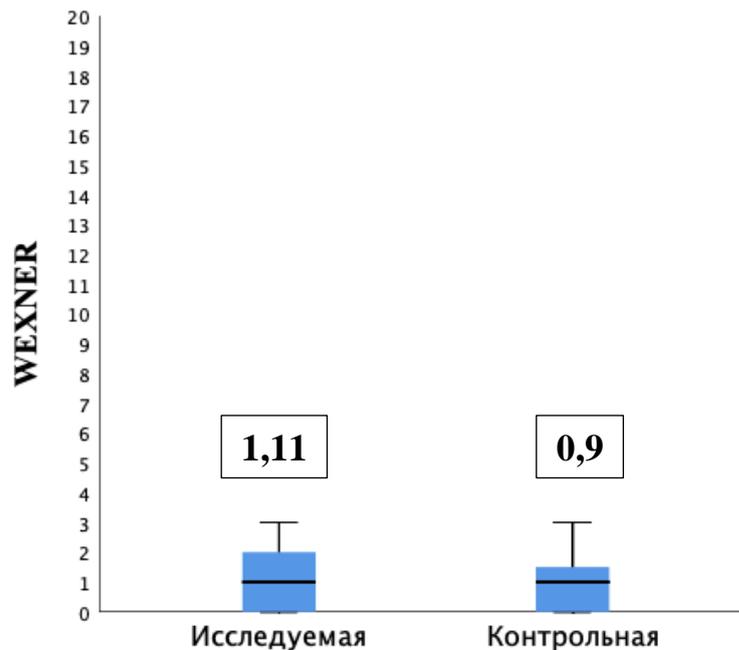


Рисунок 2 - Средний балл по шкале Wexner в исследуемой и контрольной группе через 3 месяца после ХЛТ

При сравнении показателей оценки степени анальной инконтиненции по шкале WEXNER через один год после ХЛТ, (после проведения радикального хирургического лечения и закрытия колостомы у пациентов контрольной группы), отмечена статистически значимая разница ($p<0,001$). У пациентов исследуемой группы отмечалась тенденция к улучшению показателей шкалы оценки анальной инконтиненции со средним баллом – 0,67. У четырнадцати

(51,9%) пациентов было 0 баллов по шкале WEXNER, у девяти (33,3%) пациентов – 1 балл, у трех (11,1%) – 2 балла и только у одного пациента (3,7%) – 3 балла. В контрольной группе, сфинктеросохраняющее хирургическое лечение было выполнено двадцати двум пациентам, остальным девяти пациентам была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с удалением сфинктерного аппарата, ввиду чего они были исключены из анализа. У двадцати двух больных кому было выполнено сфинктеросберегающее хирургическое лечение, средний балл по шкале WEXNER составил 9,59: у одного (4,5%) было 5 баллов по шкале WEXNER, у двух (9,1%) – 6 баллов, у двух (9,1%) больных – 7 баллов, у пятерых (22,7%) больных – 8 баллов, у девяти (18,2%) – 9 баллов, у одного (4,5%) больного – 10 баллов, у 3 (13,6%) больных – 11 баллов, у одного (4,5%) – 12 баллов, у двух (9,1%) – 16 баллов, у одного – 17 баллов (4,5%).

На рисунке 3 представлено сравнение среднего балла по шкале Wexner в исследуемой (0,67) и контрольной группе (9,59) через один год после ХЛТ.

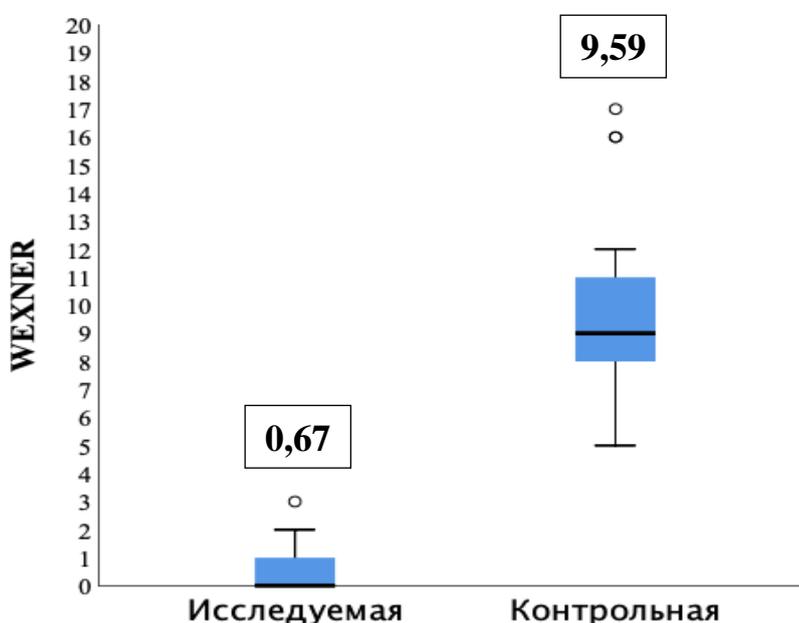


Рисунок 3 – Средний балл по шкале Wexner в исследуемой и контрольной группах через год после ХЛТ

Как следует из представленных на рисунке данных, функциональные результаты, а, следовательно, и качество жизни у больных в исследуемой группе было значительно лучше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

Отдаленные результаты лечения

Первичной конечной точкой нашего исследования были показатели трехлетней выживаемости без прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения в исследуемой группе в 41 месяц (25-114 месяцев) у 2-х пациентов исследуемой группы развился продолженный рост на 18 и 19 месяцы после начала лечения. Обоим пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с формированием пожизненной стомы, ввиду крайне низкого расположения опухоли (3 см от анального края). Развития послеоперационных осложнений у больных не отмечено. А при медиане наблюдения в 48 месяцев в контрольной группе (24-101 месяц) у 1 пациента диагностирован метастаз в печени через 5 месяцев после начала лечения. Пациенту было выполнено симультанное хирургическое вмешательство в объеме низкой передней резекции прямой кишки, резекции печени. Развития послеоперационных осложнений также не отмечено. Показатели 3-х летней общей выживаемости в обеих группах составили 100%. На рисунке 4 представлен график общей выживаемости пациентов обеих групп исследования.

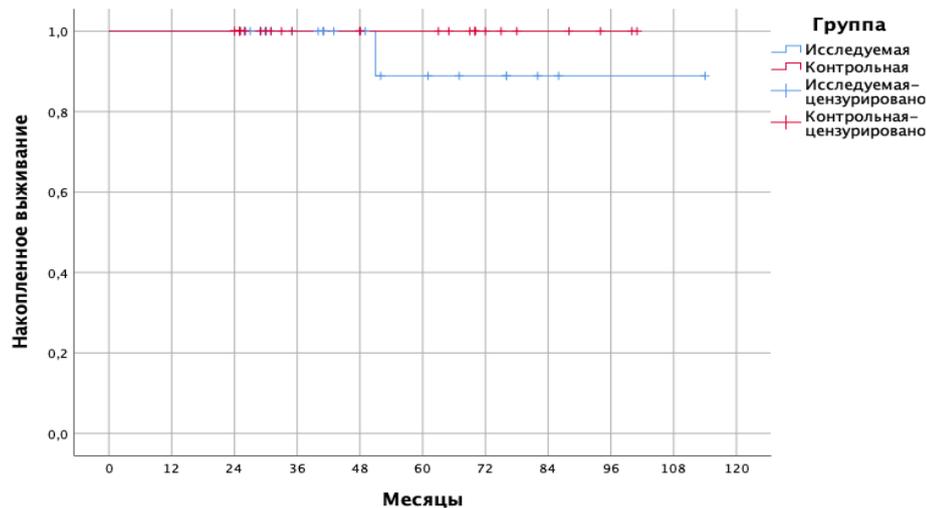


Рисунок 4 – Общая выживаемость

Статистически значимой разницы в показателях 3-х летней выживаемости без прогрессирования в исследуемой и контрольных группах не отмечено ($p=0,473$). Показатель 3-х летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследуемой группе составил 92.6%, в контрольной группе показатель 3-х летней

ВБП составил 96.8%.

На рисунке 5 представлен график выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов исследуемой и контрольной группы.

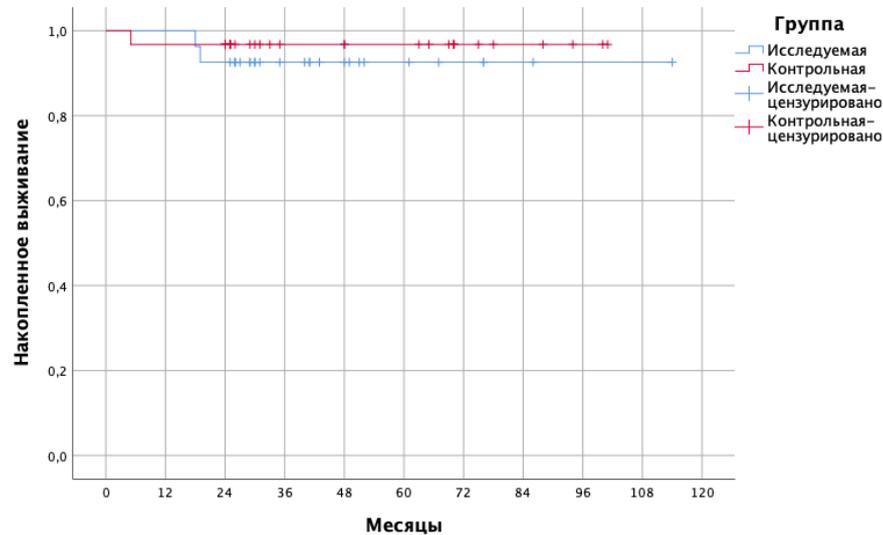


Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования заболевания

С целью выявления факторов, влияющих на сохранение клинического полного ответа у больных раком прямой кишки и потенциально внесения корректив в тактику комбинированного лечения и наблюдения за пациентами, проведен однофакторный анализ зависимости выживаемости без прогрессирования заболевания от ряда характеристик. С целью описания распределение больных в зависимости от характеристик, в описании к графикам будут представлены сведения о двух пациентах, у которых было отмечено прогрессирование заболевания.

Показатели выживаемости без прогрессирования заболевания в исследуемой группе не отличались у пациентов с различной эндоскопической картиной клинического полного ответа, как представлено на рисунке 6.

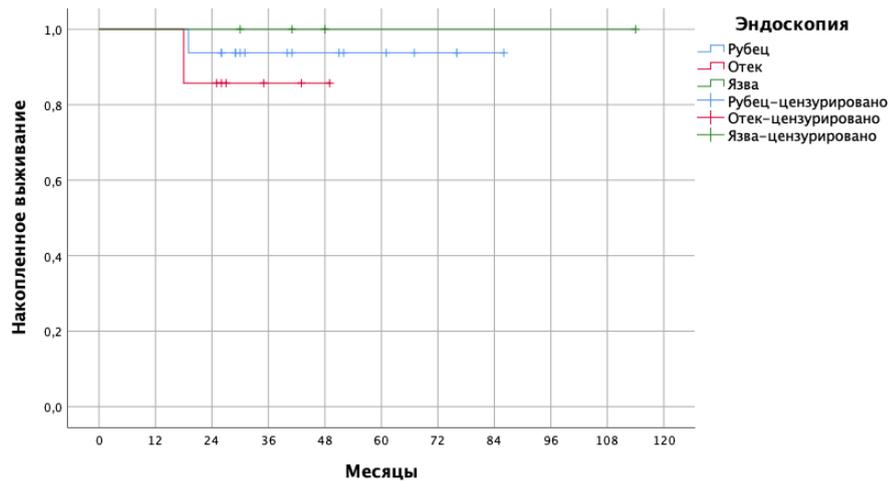


Рисунок 6 – ВВП в зависимости от эндоскопической картины клинического полного ответа.

Не отмечено статистически значимой разницы показателей выживаемости без прогрессирования заболевания в зависимости от МРТ-картины полной регрессии опухоли ($p=0.813$) (Рисунок 7). У одного пациента при МРТ малого таза после проведенного лечения отмечались изменения кишечной стенки в виде преобладания фиброза с неровными краями, у второго больного – МРТ-картина клинического полного ответа представлялась полностенным фиброзом, охватывающем все слои кишечной трубки

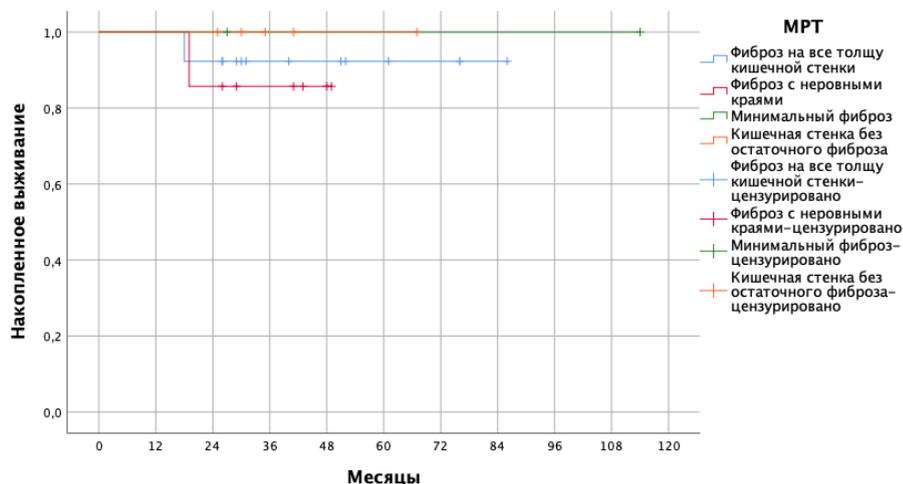


Рисунок 7 – ВВП в зависимости от МРТ-характеристик регрессии опухоли

Показатели ВВП пациентов исследуемой группы в зависимости от степени инвазии опухоли (символ T) при первичном стадировании также достоверно не различались ($p=0.943$). У одного пациента опухоль распространялась в пределах мышечной оболочки стенки кишки (mrT2), у второго – поражала все стенки

кишки, включая адвентициальный слой (mrT3) (Рисунок 8).

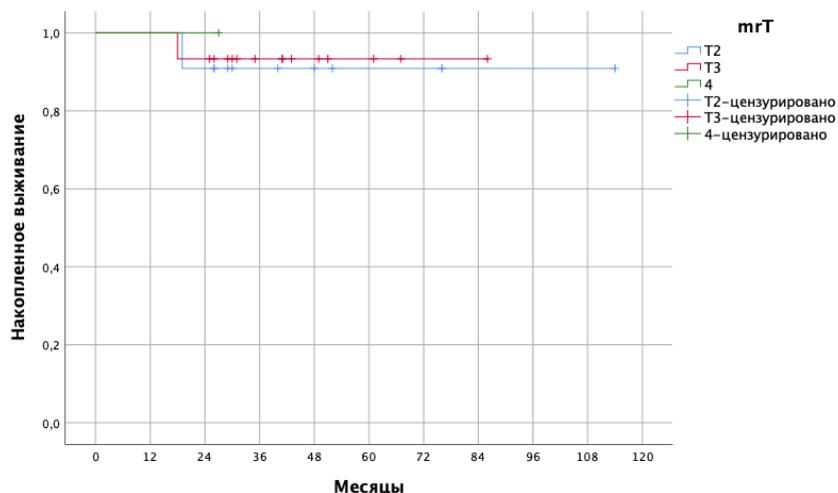


Рисунок 8 – ВВП в зависимости от степени местного распространения опухоли при первичном стадировании (символ T)

Не достигла статистической значимости ($p=0.936$) и разница в выживаемости без прогрессирования у пациентов в зависимости от статуса поражения регионарных лимфатических узлов (символ N). Показатели выживаемости в динамике отображены на рисунке 9.

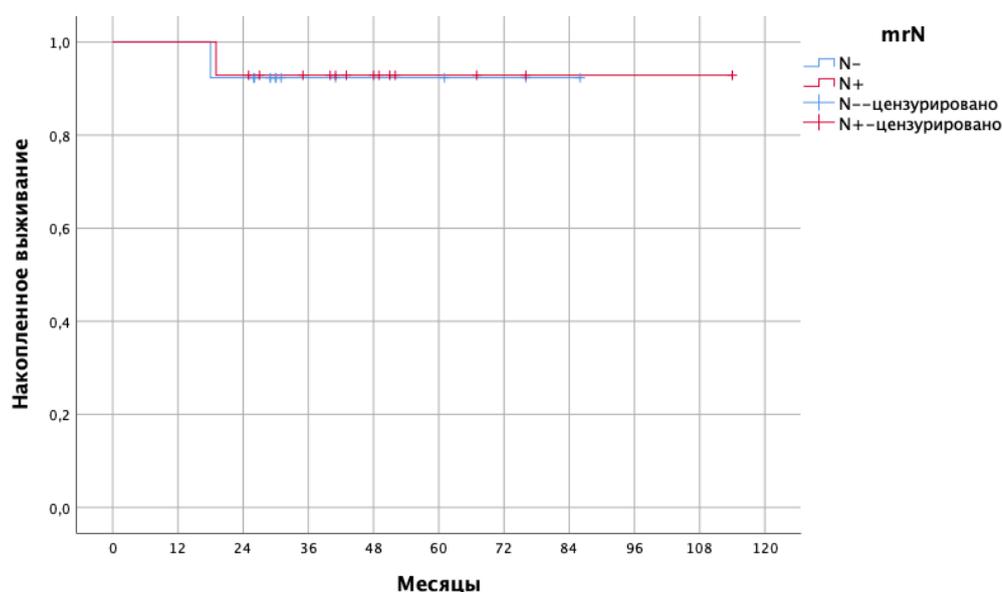


Рисунок 9 – ВВП в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

У одного пациента на этапе первичного стадирования, по данным МРТ органов малого таза, не было обнаружено поражение лимфоузлов (N0), у второго – отмечались опухолево пораженные лимфатические узлы (N+).

Алгоритм ведения больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом после неoadьювантного лечения

Все больные раком прямой кишки с клиническим полным ответом должны подписать отказ от хирургического лечения, с целью защиты от потенциальных судебных исков со стороны пациента и возможность беспрепятственного внедрения данной стратегии пациентам, которые, при приверженности ими протокола обследований, могут безопасно для своей жизни и здоровья отказаться от хирургического лечения.

Всем больным необходимо выполнение следующих видов обследований:

1. Высокопольная магнитно-резонансная томография органов малого таза, мощностью не менее 1.5 Тесла, без внутривенного контрастирования.
2. Видеэндоскопическое исследование с обязательной фиксацией визуальной эндоскопической картины
3. Выполнение пальцевого исследования опытного хирурга-онколопроктолога

В группу наблюдения необходимо включать исключительно пациентов, которые соответствуют предложенным в нашем исследовании и практикуемыми в нашем центре критериями включения и исключения больных. Необходимо строго следовать критериями эндоскопической картины полной резорбции опухоли, оценка регресса опухоли по данным МРТ органов малого таза и отсутствие признаков наличия остаточной опухолевой ткани в прямой кишке. Только при наличии всех трех признаков клинического полного ответа, пациента можно включать в группу наблюдения, с целью предотвращения контаминации данных общей и выживаемости без прогрессирования заболевания, включением пациентов которые изначально входили в группу высокого риска повторного роста опухоли, ввиду отсутствия у них полной регрессии опухоли. Наблюдение за группой больных с эндоскопической картиной небольшой остаточной опухоли

или язвы более одного сантиметра, а также больных с зарегистрированной 3 степенью регрессии опухоли по Mandard, на основании данных высокопольной МРТ, должно проводиться отдельно от основной группы больных с клиническим полным ответом и наблюдение за ними возможно выполнять чаще: каждые 1,5 месяца с целью оценки динамики клинико-рентгенологической картины и возможностью своевременного выполнения радикального хирургического лечения с презервацией сфинктерного аппарата.

Тактика обследования в течение 1-3 года после регистрации кПО

1. Каждые 3 месяца выполняется МРТ органов малого таза в нативном режиме, видео-колоноскопия, пальцевое исследование
2. Каждые 6 месяцев выполняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием

Тактика обследования в течение 4-5 года после регистрации кПО

1. Каждые 6 месяцев выполняется МРТ органов малого таза в нативном режиме, видео-колоноскопия, пальцевое исследование
2. Каждые 12 месяцев выполняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием

5.3 Тактика обследования после 5 лет от регистрации кПО

Каждые 12 месяцев выполняется МРТ органов малого таза в нативном режиме, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, видео-колоноскопия, пальцевое исследование

Наблюдение за пациентами должно проводиться в течение не менее 5 лет, после регистрации у них полной регрессии опухоли. В каждом центре должна централизованно и своевременно заполняться база данных пациентов, для дальнейшего анализа полученных результатов лечения.

В случае регистрации по данным МРТ органов малого таза, эндоскопического и пальцевого исследования данных за повторный рост опухоли, необходимо выполнение радикального хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическое исследование и МРТ играют решающую роль в оценке эффекта от неоадьювантного лечения. На основе собственных данных определены три эндоскопические картины клинического полного ответа: в виде плоского рубца, плоской язвы до 1 см и отека слизистой оболочки. По данным магнитно-резонансной томографии выделено четыре варианта МР-картины полного регресса опухоли: полное замещение стенки фиброзной тканью, фиброз стенки кишки с неровными краями, стенка прямой кишки без признаков остаточной опухоли и фиброзных изменений, тонкий слой фиброзной ткани в пределах стенки прямой кишки

2. Выжидательная тактика лечения позволяет добиться достоверно лучшего качества жизни у больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом, в сравнение с пациентами кому было выполнено радикальное хирургическое лечение и зарегистрирован патоморфологический полный ответ ($p = <0.001$)

3. У двух пациентов (7.4%), у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания, был отмечен повторный рост опухоли в пределах мышечного слоя в первые 2 года наблюдения.

4. Трехлетние показатели выживаемости общей и без прогрессирования заболевания у больных раком прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом достоверно не отличались.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тактика лечения больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом после проведенного неоадьювантного лечения должна определяться на мультидисциплинарном консилиуме в составе колопроктолога, специалиста МРТ диагностики, лучевого терапевта, химиотерапевта.

2. Наблюдение за данной группой больных должно проводиться исключительно в крупных центрах уровня НМИЦ онкологии.

3. Показанием к хирургическому лечению пациентов с диагностированным по данным МРТ, эндоскопии и пальцевого исследования

может быть собственное желание пациента и подтвержденный по результатам одного из вышеперечисленных исследований повторный рост опухоли.

4. График обследований данной группы пациентов должен проводиться строго в соответствии с описанным выше алгоритмом.

5. Отбор больных с клиническим полным ответом должно быть стандартизовано на основании описанных выше критериев эндоскопической и магнитно-резонансной картины клинического полного ответа и только при подтверждении полного регресса опухоли по данным этих двух исследований, возможно предлагать пациенту выжидательную тактику с активным динамическим наблюдением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Дудаев, З.А.** Тактика «watch and wait» (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом. / З.А. Дудаев, Дж.Х. Худоев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, В.С. Мышляков // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т.12. — №1. — С. 35-40.

2. **Дудаев, З.А.** Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии / З.А. Дудаев, Дж.Х. Худоев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, З.Н. Магаррамова // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т.12. — №1. — С. 41-47.