

ГОРДЕЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Чернышов Станислав Викторович, доктор медицинских наук, заведующий 6-м хирургическим отделением малоинвазивной онкопроктологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гладышев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного административного района.

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

Защита состоится «25» мая 2023 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. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «.....».....2023 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Редкие онкологические заболевания обычно не учитываются в национальных и международных онкологических регистрах или систематически аккумулируемая информация оказывается недостаточной для полноценного анализа. Так, плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК) в российской статистике объединён с группой рака прямой кишки (РПК), несмотря на кардинальные различия в биологии и прогнозе этих заболеваний, информация о более редких заболеваниях, таких как аноректальная меланома, нейроэндокринный РПК отсутствует [7, 253]. Данная проблема специфична не только для России. Для орфанных онкологических заболеваний, за редким исключением не разработано специфичных шкал, прогностических критериев и даже валидированных систем стадирования. В связи с этим для полноценного продуктивного изучения требуется аккумулировать значительно больше информации, чем для более распространённых заболеваний. Данная задача лежит вне рамок работы национальных регистров.

Наиболее эффективным методом сбора и анализа информации представляется ведение специализированных реестров редких заболеваний, которые курируют узкоспециализированные врачи-исследователи. Наиболее успешным примером подобного реестра является паневропейский проект RARECARE, в котором собирают данные пациентов с онкологическими заболеваниями, встречаемость которых не превышает 6 случаев на 100 тысяч населения. В России подобные проекты отсутствуют. Начало такой работы требует апробации в отдельно взятой области, в нашем случае – онкопроктологии.

В связи с дефицитом информации для редких онкологических заболеваний, за исключением ПРАК, не разработаны клинические рекомендации и стандарты лечения, что приводит к неоптимальному объёму медицинской помощи для многих пациентов. Пациенты с редкими злокачественными новообразованиями (ЗНО) имеют неудовлетворительные отдалённые результаты лечения во всём мире, что далеко не всегда объясняется их биологией и исходно негативным прогнозом [212]. Суммарно до 5% всех ЗНО ободочной и прямой кишки относятся к редким и, таким образом, вносят ощутимый вклад в структуру заболеваемости [134].

В России отсутствуют многоцентровые реестры редких онкологических заболеваний ободочной и прямой кишки. В онкологической колопроктологии есть пример сравнительно хорошо изученного редкого заболевания – ПРАК, для которого разработаны клинические рекомендации Ассоциацией Онкологов России (АОР), проведён ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ). Тем не менее, прогресс в области его изучения идёт медленно, а стандартная схема лечения неметастатического ПРАК не подвергалась существенным

модификациям уже более 40 лет. Есть и примеры редких заболеваний, таких как аноректальная меланома, перстневидноклеточный рак толстой кишки (ПРТК), нейроэндокринный КРР, информация о которых собрана исключительно на основе анализа серий клинических наблюдений и неспециализированных зарубежных онкологических регистров. Эти данные имеют низкую степень доказательности и требуют валидации с учётом особенностей российской популяции и системы здравоохранения. Подобную задачу ранее не ставили перед собой российские исследователи. Анализ эффективности хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения редких онкологических заболеваний ободочной и прямой кишки позволит сформировать оптимальные на настоящий момент алгоритмы лечения, а поддержание работы специализированных реестров – непрерывно совершенствовать их по мере накопления новых данных.

Цель исследования

Сформировать алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала.

Задачи исследования

1 Изучить распространённость и основные клинически характеристики редких ЗНО толстой кишки и анального канала в российской популяции, разработать и внедрить в практику многоцентровой реестр для изучения редких заболеваний.

2 Выработать оптимальный объём хирургического лечения при различных клинических формах аноректальной меланомы.

3 Разработать алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей G2-G3 толстой кишки, сформировать показания к проведению лучевой и химиотерапии при данном заболевании.

4 Разработать алгоритм лечения нейроэндокринного рака толстой кишки, сформировать показания к проведению лучевой и химиотерапии при данном заболевании.

5 Разработать алгоритм лечения перстневидноклеточного рака толстой кишки, сформировать показания к проведению лучевой и химиотерапии при данном заболевании.

6 Разработать трёхкомпонентный режим химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала, изучить непосредственные и отдалённые результаты его применения.

7 Разработать алгоритм лечения плоскоклеточного рака прямой кишки, сформировать показания к проведению химиолучевой терапии и хирургического лечения при данном заболевании.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на ретроспективном анализе архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2000-2020 гг. и многоцентрового реестра редких заболеваний Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР). В архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России были идентифицированы все записи пациентов, соответствующие кодам МКБ-Х С18-С21. Из них по кодам МКБ-0 идентифицированы записи пациентов с редкими ЗНО. Для заполнения реестра РОСКР проведён аналогичный систематический поиск историй болезни пациентов аноректальной меланомой, НЭО G2 и G3, НЭР и перстневидноклеточным раком прямой кишки в архиве ГБУЗ «Тюменский медицинский город», также собраны выборочные записи результатов лечения редких заболеваний из различных центров, участвующих в работе многоцентрового реестра РОСКР.

После объединения данных архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» и реестра РОСКР были сформированы исследуемые группы пациентов с аноректальной меланомой, перстневидноклеточным КРР, НЭО G2 и G3 толстой кишки, НЭР толстой кишки. В данных группах проведён анализ основных клинических характеристик, произведён одно-и многофакторный анализ признаков, влияющих на отдалённые результаты лечения, изучена эффективность хирургического и комбинированных методов лечения при различных степенях распространённости заболеваний. Отдельный дизайн был использован по отношению к исследуемой группе пациентов ПРАК. Было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование 3 фазы, статистическая гипотеза предполагала возможность повышения 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) с 70% до 85% за счёт использования трёхкомпонентной химиотерапии. Также с целью определения, какие клинические рекомендации больше подходят для лечения плоскоклеточного рака прямой кишки, мы провели исследование случай-контроль, сопоставив пациентов со схожей возрастной группой, размерами опухоли и состоянием регионарных лимфатических узлов в группах плоскоклеточного рака прямой кишки и плоскоклеточного рака анального канала. Оценивали вероятность достижения полного клинического и патоморфологического ответа на ХЛТ, БРВ.

Статистический анализ проведён с использованием программы IBM SPSS Statistics версия 26. Качественные критерии сравнивали с использованием теста хи-квадрат, непараметрические – с использованием теста Манна-Уитни. Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, различия оценивали при помощи теста log rank. Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Cox-регрессию.

Научная новизна

Впервые проведён систематический анализ редких ЗНО толстой кишки и анального канала на основании более чем 20-летнего опыта ряда специализированных клиник. Впервые за 40 лет предложена альтернативная схема ХЛТ при ПРАК, позволяющая улучшить онкологические результаты лечения – как результат проведенного проспективного рандомизированного многоцентрового исследования. Впервые проведён анализ подгруппы пациентов аноректальной меланомой с поражением регионарных лимфатических узлов, дана клиническая характеристика данной формы заболевания, изучены отдалённые результаты лечения, доказана необходимость смены принципов выбора объёма хирургического вмешательства. Впервые на репрезентативном клиническом материале дана характеристика групп пациентов с редкими ЗНО толстой кишки и анального канала: НЭО G2 и G3, НЭР, перстневидноклеточным раком, плоскоклеточным раком прямой кишки, изучен прогноз заболевания, эффективность хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан и внедрён в практику многоцентровой реестр учёта результатов лечения пациентов с редкими ЗНО толстой кишки и анального канала. Разработана новая схема ХЛТ нематастатического плоскоклеточного рака анального канала, позволяющая достоверно улучшить отдалённые результаты лечения у пациентов с местно-распространёнными формами заболевания. Разработаны принципы выбора объёма хирургического лечения у пациентов с аноректальной меланомой, сформулированы показания и противопоказания к проведению органосохраняющих операций. Доказана обоснованность проведения расширенных хирургических вмешательств у пациентов аноректальной меланомой с поражением регионарных лимфатических узлов. Разработаны алгоритмы лечения редких ЗНО толстой кишки и анального канала: НЭО G2 и G3, НЭР, перстневидноклеточного рака прямой кишки.

Личный вклад

Соискателем выполнен систематический анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования, выполнен сбор и статистический анализ клинического материала. Автор разработал и внедрил в практику многоцентровой реестр редких заболеваний толстой кишки и анального канала, который позволил объединить опыт нескольких клиник и сформировать репрезентативные исследуемые группы.

Автор разработал и внедрил в практику оригинальный режим химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала, получен патент РФ. Также автор предложил модифицированную методику трансанального иссечения опухоли при аноректальной меланоме.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»), направлениям исследований: п.4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний; п.7. Разработка, совершенствование и апробация различных способов радиомодификации (усиление степени лучевых повреждений опухоли либо защита от лучевых повреждений нормальных тканей); п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Положения выносимые на защиту

1 Редкие ЗНО составляют 6% всех новообразований толстой кишки и анального канала в практике специализированной онкологической клиники в Российской Федерации. Необходимо учёт данных данной категории пациентов в рамках многоцентровых реестров.

2 Хирургическое лечение в объёме экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки следует считать основным для пациентов с аноректальной меланомой с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Целесообразно использование модифицированной классификации Stefanou A. с соавт. при данном заболевании.

3 Трёхкомпонентный режим ХЛТ улучшает показатели БРВ пациентов с местнораспространённым ПРАК.

4 Показания к проведению ЛТ и ХЛТ при перстневидноклеточном РПК должны устанавливаться на основании тех же показаний, что и при аденокарциномах прямой кишки.

5 Проведение ХЛТ должно рассматриваться у всех пациентов с НЭР прямой кишки.

6 Плоскоклеточный рак прямой кишки следует лечить в соответствии с принципами лечения плоскоклеточного рака анального канала.

Внедрение результатов исследования

Разработанные оригинальные алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала, позволяющие улучшить онкологические результаты лечения данной категории пациентов, апробированы и внедрены в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертационной работы лежат в основе формирования и работы реестра редких заболеваний Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР) и продолжающихся клинических исследований РОСКР, предложенные методики внедрены в работу как в федеральных, так и в региональных клиниках, вошли в рекомендации по лечению опухолей прямой кишки и анального канала Минздрава России. Разработанный способ лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием трёхкомпонентной химиолучевой терапии защищён патентом Российской Федерации (РФ) на изобретение.

Апробация

Апробация диссертации состоялась «16» декабря 2022 года на совместной научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения № 12 (онкодерматологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения № 1 (химиотерапевтического), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России

Материалы исследования доложены на следующих научных форумах: - конференция «Опухоли желудочно-кишечного тракта. Колоректальный рак», г. Москва 13-14 апреля 2018 г. Тема доклада «Использование паклитаксела в схеме химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала: результаты предварительного анализа рандомизированного клинического исследования III фазы», - конференция «Опухоли желудочно-кишечного тракта. Колоректальный рак», г. Москва 17-18 марта 2022 г. Тема доклада «Меланома прямой кишки и анального канала: нужна ли операция?»; - Поволжский онкологический форум, г. Казань, 12-14 мая 2022 г. Тема доклада «Нужно ли оперировать пациентов с местно-распространённой меланомой анального канала?»; - XXVI Российский онкологический конгресс, г. Москва 15-17 ноября 2022 г. Тема доклада «Изменение подходов к изучению и лечению редких злокачественных новообразований прямой кишки»; - Российский конгресс по колоректальному раку 2022 г, г. Москва 2-3 декабря 2022 г. Тема доклада «Местно-распространённая меланома анального канала: есть ли место хирургическому лечению?».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 публикаций, в том числе – 14 статей в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста и состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 77 таблицами и 83 рисунками. Список литературы представлен 295 источниками (8 — отечественными; 287 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы исследования и сбор данных

После идентификации пациентов в архиве по кодам МКБ-Х и МКБ-0, соответствующих редким ЗНО толстой кишки и анального канала, мы анализировали сформированную базу данных на предмет дублирующихся записей (каждое повторное взятие биопсии в базе было закодировано отдельной строкой), а также записей пациентов без заведения амбулаторных и стационарных карт (эти записи соответствовали случаям пересмотра гистологических препаратов из других учреждений, установить при этом клинические данные не представлялось возможным).

Реестр редких заболеваний РОСКР является открытой для специалистов различных клиник базой данных, в которую проспективно вносятся анонимизированные данные о лечении пациентов с редкими ЗНО толстой кишки и анального канала. Данные записи не были основаны на последовательном анализе архивов клиник за определённый временной период (за исключением записей меланомы прямой кишки и анального канала, записей нейроэндокринного и перстневидноклеточного рака толстой кишки ГБУЗ «Тюменский медицинский город»; методы формирования исследуемых групп будут более подробно описаны в соответствующих главах диссертации). Исходно в реестр были внесены записи редких заболеваний, идентифицированные в процессе анализа архива НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина. После первичного наполнения реестра РОСКР о возможности совместного сбора информации были проинформированы представители всех крупных специализированных клиник. Благодаря исходному высокому потенциалу реестра за счёт записей НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина за 20 лет удалось заинтересовать в сотрудничестве представителей 31 клиники. Преимуществом созданного реестра также является возможность введения новых

параметров в анкеты без нарушения целостности существующего архива. Клиникам-партнёрам также было предложено создание собственных проектов исследований на базе реестра РОСКР с правами администратора, что повышало мотивацию к совместной работе. Первая публикация, основанная на многоцентровом сотрудничестве с использованием разработанной платформы реестра РОСКР была опубликована в международном научном журнале в 2021 году [96].

Схематично процесс поиска редких ЗНО толстой кишки и анального канала представлен на рисунке 1.

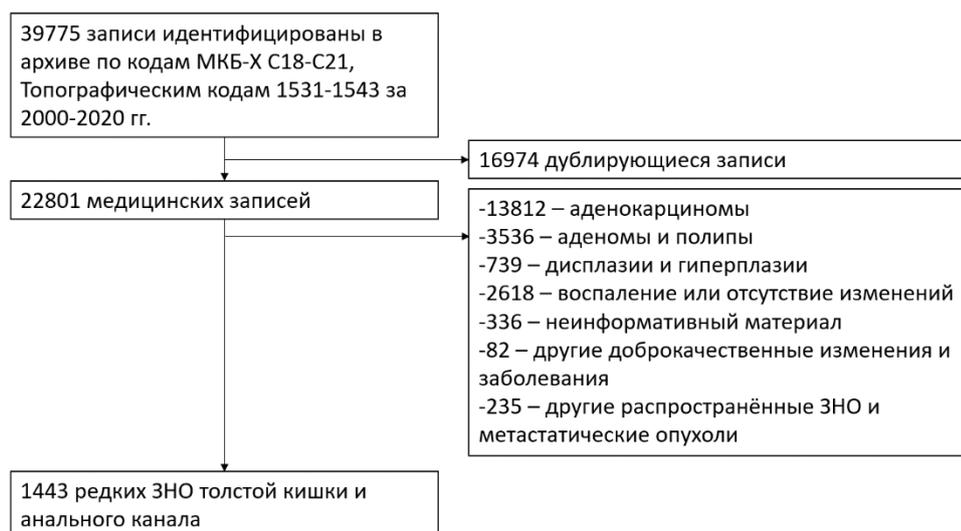


Рисунок 1 — Схема поиска редких ЗНО толстой кишки и анального канала в архиве клиники

Всего в архиве отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» за 2000-2020 гг. по кодам МКБ-Х С18-С21.1 и топографическим кодам 1531-1543 идентифицировано 39775 записей. Из них 16974 (42,7%) были дублирующимися (повторные взятия гистологического материала у одного и того же пациента. После удаления дублирующихся записей в базе остался 22801 пациент. Оставшиеся записи были сортированы по коду МКБ-0. Удалены записи со следующими кодами:

- различные виды аденокарцином (n=13812, 60,6%),
- различные виды аденом (n=3284, 14,4%),
- дисплазии различной степени (n=399, 1,8%),
- воспалительные процессы (n=384, 1,7%),
- гиперплазии и гиперпластические полипы (n=340, 1,5%),
- другие виды полипов (n=252, 1,1%),
- отсутствие опухолевых изменений (n=2234, 9,8%),
- неинформативный материал (n=336, 1,5%),
- другие различные доброкачественные новообразования и изменения (n=82, 0,4%),

- другие виды рака, без уточнения гистологического типа, либо метастатические опухоли (n=235, 1%),

Таким образом, в базе данных осталось 1443 (6,3%) записи пациентов с редкими ЗНО толстой кишки и анального канала (из 22801 уникальной записи пациента с доброкачественными и злокачественными новообразованиями толстой кишки) (Рисунок 2).

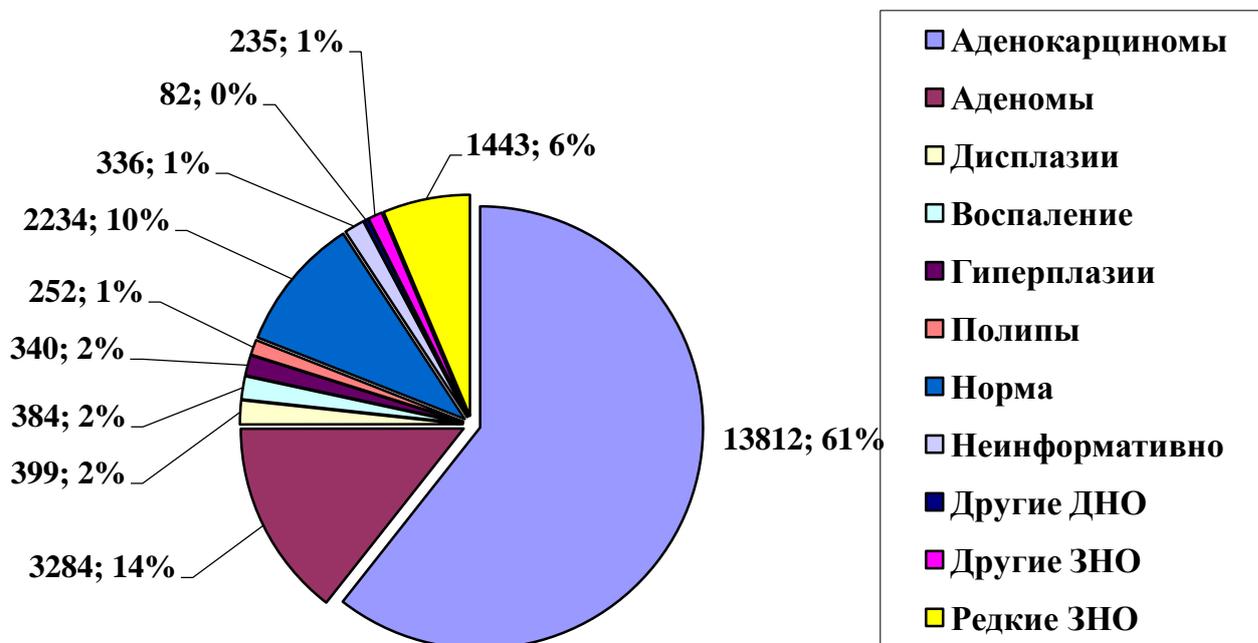


Рисунок 2 — Структура гистологических заключений пациентов с новообразованиями толстой кишки и анального канала

Среди них наиболее часто встречался плоскоклеточный рак анального канала и прямой кишки (разделить эти 2 заболевания на первом этапе не представлялось возможным, в связи с тем, что многие случаи плоскоклеточного рака анального канала ошибочно кодировались патологоанатомами как плоскоклеточный рак прямой кишки) – у 649 (45%) пациентов, наиболее редко – ГИСО толстой кишки – у 22 (1,5%) пациентов (Рисунок 3).

Таким образом, в архиве было идентифицировано 15 490 уникальных записей пациентов со ЗНО толстой кишки, из них 1443 (9,3%) были редкими. Можно сделать заключение, что ориентировочно каждый 11-й пациент, попадающий к специалисту по лечению колоректального рака в крупном многопрофильном федеральном центре, имеет один из редких видов ЗНО.

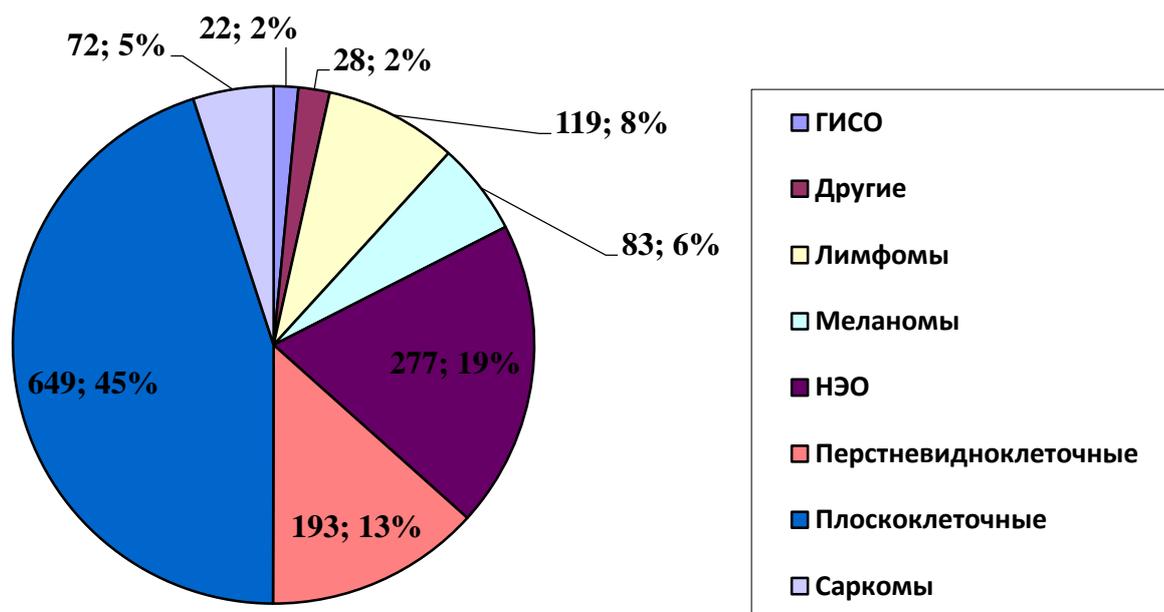


Рисунок 3 — Структура распространённости редких ЗНО толстой кишки и анального канала

Сравнительно небольшое количество наблюдений не позволило провести дальнейший подробный анализ во всех подгруппах редких ЗНО. Мы в первую очередь ориентировались на те группы редких заболеваний, в которых будет возможно набрать достаточно репрезентативные исследуемые группы для разработки и совершенствования алгоритмов лечения. Наиболее гетерогенными были подгруппы пациентов с лимфомами и саркомами толстой кишки. Учитывая, что число доступных для анализа историй болезни очевидно будет значительно ниже числа выявленных в архиве записей (случаи пересмотра препаратов из других учреждений, потерянные данные большой давности), а также высокую гетерогенность внутри группы (различные года и подходы к лечению, различные стадии заболевания) и недоступность ряда ключевых параметров (отсутствие данных ИГХ ряда пациентов), необходимость дополнительно исключить часть пациентов с метастатическим поражением кишки и врастанием опухоли извне, было принято решение отказаться от более подробного анализа результатов лечения лимфом и сарком толстой кишки.

Другие группы редких ЗНО толстой кишки и анального канала (плоскоклеточный рак, перстневидноклеточный рак, НЭО, меланомы) были более гомогенными и с большей вероятностью представляли собой первичные новообразования (не метастатические и не врастание опухоли извне), что потенциально позволяло собрать репрезентативные группы для более подробного анализа. Из реестра редких заболеваний РОСКР дополнительно были включены пациенты, проходившие лечение в других медицинских учреждениях: 28 пациентов

с аноректальной меланомой, 11 пациентов с НЭО G2 и НЭР толстой кишки, 15 пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки.

Меланома толстой кишки и анального канала

В анализ включали всех пациентов аноректальной меланомой, вне зависимости от исходной стадии заболевания и наличия ПМЗНО. Исключали пациентов из реестра РОСКР, записи которых были внесены менее 6 месяцев до момента анализа или записи которых не содержали необходимой клинической информации на момент анализа.

Единая валидированная система стадирования аноректальной меланомы отсутствует. Мы использовали стадирование по Stefanou A. с соавт., в котором различают следующие стадии:

- стадия IA – глубина инвазии опухоли составляет до 0,75 мм, метастатическое поражение локорегионарных лимфатических узлов отсутствует, отдалённых метастазов нет;
- стадия IB- глубина инвазии опухоли составляет до 1,5мм, метастатическое поражение локорегионарных лимфатических узлов отсутствует, отдалённых метастазов нет;
- стадия IIА – глубина инвазии опухоли составляет до 4 мм, метастатическое поражение локорегионарных лимфатических узлов отсутствует, отдалённых метастазов нет;
- стадия IIВ – глубина инвазии опухоли составляет более 4 мм, метастатическое поражение локорегионарных лимфатических узлов отсутствует, отдалённых метастазов нет;
- стадия III - метастатическое поражение локорегионарных лимфатических узлов, отдалённых метастазов нет, вне зависимости от глубины инвазии опухоли;
- стадия IV – наличие отдалённых метастазов, вне зависимости от других параметров.

Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с аноректальной меланомой

Характеристика	Количество пациентов N=93	Процент 100%
Пол		
Мужской	26	28
Женский	67	72
Возраст		
<30 лет	2	2,1
30-49 лет	13	14
50-70 лет	53	57
>70 лет	25	26,9

ECOG		
0	47	50,5
1	37	39,8
2	9	9,7
ПМЗНО		
Да	10	10,8
Нет	83	89,2

Медиана возраста составила 62 года (от 25 до 82 лет). Обращает на себя внимание сравнительно высокая частота ПМЗНО в нашей исследуемой группе. У 2 пациентов был синхронный рак ободочной кишки (в 1 случае – метастатический), у остальных меланома была метастатическим ЗНО. В анамнезе у пациентов были различные виды ЗНО: рак молочной железы у 2 пациенток, рак почки у 3 пациенток, рак ободочной кишки у 1 пациента, рак поджелудочной железы у 1 пациента.

У 83,9% пациентов анарктальная меланома развивалась в возрасте старше 50 лет, 72% заболевших были женщины. В таблице 2 представлены общие характеристики анарктальных меланом в исследуемой группе.

Таблица 2 — Характеристика опухолевого процесса у пациентов с анарктальной меланомой

Характеристика	Количество пациентов N=93	Процент 100%
Стадия		
IA	1	1,1
IB	6	6,5
IIA	9	9,6
IIB	24	25,8
III	29	31,2
IV	24	25,8
Локализация		
Анальный канал	78	83,9
Прямая кишка	15	16,1
Пигментация		
Беспигментная	37	39,8

Пигментная	56	60,2
Размеры		
До 2 см	27	29
2-4 см	42	45,2
>4 см	24	25,8

Более чем у половины пациентов в исследуемой группе исходно были III или IV стадия заболевания (у 57%), при этом у 25,8% - метастатическая аноректальная меланома. Учитывая небольшое число пациентов, у которых аноректальную меланому удавалось выявить на ранних стадиях, мы объединили в 1 группу пациентов с IA-IIA стадиями (глубина инвазии до 4 мм) для дальнейшего анализа. Всего таких пациентов было 16 (17,2%). Наиболее часто аноректальная меланома локализовалась в анальном канале или в области анального края – у 78 (83,9%) пациентов. Данные подгруппы также были объединены для дальнейшего анализа.

В исследуемой группе всего было 69 пациентов с неметастатической аноректальной меланомой. Характеристика проведённого лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение больных в зависимости от вида проведённого лечения у пациентов с неметастатической аноректальной меланомой

Вид лечения	Количество пациентов N=69	Процент 100%
Не проводилось	2	2,9
Местное иссечение	32	46,4
БПЭ	26	37,7
Предоперационная ЛТ+БПЭ*	3	4,3
Химиотерапия	2	2,9
Иммунотерапия	3	4,3
ЛТ	1	1,4

* ЛТ – лучевая терапия, БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Наиболее распространённым методом лечения было широкое местное иссечение опухоли – у 32 (46,4%) пациентов. После дивульсии ануса и интраоперационной аноскопии у 6 из 32 (16%) пациентов отмечен мультицентрический рост очагов меланомы. Во всех случаях отмечался рост крупного узлового образования и отдельного участка изменённой слизистой. Между основным узлом и участком изменённой слизистой был участок неизменённой

слизистой. Во всех случаях зона «отсева» отдельно направлялась для гистологического исследования, во всех наблюдениях был верифицирован рост меланомы. Все 6 наблюдений были в период после 2018 года. Истинную распространённость мультицентрического роста аноректальной меланомы в рамках ретроспективного анализа установить не представилось возможным из-за недостатка детализации архивных данных, а также исходного отсутствия данных пунктов в реестре РОСКР (в последующем были добавлены). Тем не менее, данное наблюдение может быть важным при последующем планировании хирургического лечения.

У 29 (42%) пациентов выполнена БПЭ прямой кишки (у 3 из них – после курса предоперационной ЛТ). Все операции (как местные иссечения, так и БПЭ прямой кишки) выполнены в объёме R0. Мы проанализировали вид проведённого лечения в зависимости от исходной стадии заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 — Распределение пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от вида проведённого лечения и стадии заболевания

Вид лечения	Стадия, n (%)		
	IA-IIA (n=16)	IIIB (n=24)	III (n=29)
Не проводилось или нехирургическое	1 (6,3%)	2 (8,3%)	5 (17,2%)
Местное иссечение	15 (93,8%)	15 (62,5%)	2 (6,9%)
БПЭ	0	7 (29,2%)	22 (75,9%)

Как следует из таблицы 4, пациентам с глубиной инвазии опухоли до 4 мм не выполняли БПЭ прямой кишки. Также БПЭ прямой кишки выполняли только 29,2% пациентов при более глубокой степени инвазии опухоли и отсутствии регионарных метастазов.

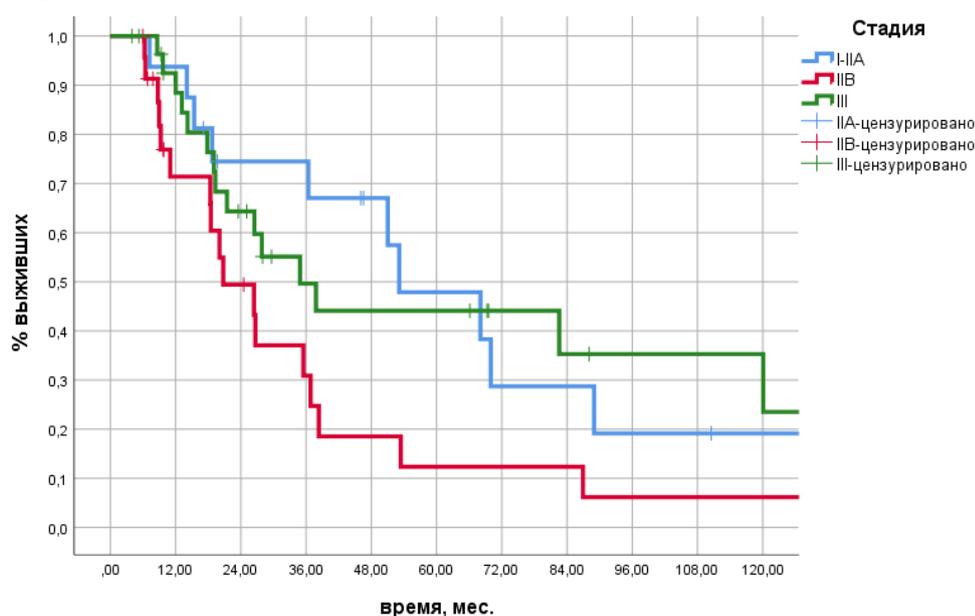
Медиана наблюдения составила 69,6 месяцев (95%ДИ 44,0-95,2 месяца). На момент анализа в исследуемой группе 43 (62,3%) пациента умерли, 10 (14,5%) живы с признаками прогрессирования заболевания, 16 (23,2%) живы без признаков прогрессирования заболевания. Рецидивы развились у 29 (42%) пациентов, метастазы – у 45 (65,2%) пациентов. У 7 (10,1%) пациентов были изолированные рецидивы аноректальной меланомы без признаков системного прогрессирования заболевания. Частота рецидивов была достоверно выше после местного иссечения, чем после БПЭ прямой кишки: у 22 из 32 (68,8%) и у 9 из 29 (31%), соответственно ($p=0,005$).

Мы проанализировали частоту рецидивов и метастазов в зависимости от исходной стадии заболевания (Таблица 5).

Таблица 5 — Частота рецидивов и метастазов в зависимости от стадии заболевания.

Вид прогрессирования	Стадия, n (%)		
	IA-IIA (n=16)	IIIB (n=24)	III (n=29)
Рецидивы	10 (62,5%)	13 (54,2%)	8 (27,6%)
Метастазы	9 (56,3%)	15 (62,5%)	21 (72,4%)

Следует отметить, что частота рецидивов снижалась с увеличением стадии заболевания, при этом различия между группами пациентов с IA-IIA стадией заболевания и III стадией заболевания были статистически достоверны ($p=0,03$). Вероятнее всего, это связано с повышением частоты выполнения БПЭ прямой кишки при более распространенных стадиях опухолевого процесса: 0 при IA-IIA стадиях, 29,2% при IIIB стадии и 75,9% при III стадии. В связи с этим мы проанализировали частоту развития рецидивов в зависимости от выполнения БПЭ прямой кишки на 1 этапе лечения аноректальной меланомы. Рецидивы достоверно чаще развивались у пациентов, которым выполняли местное иссечение: у 22 (68,8%) и 9 (31%) соответственно ($p=0,005$). У 6 из 32 (18,8%) пациентов, которым на первом этапе было выполнено местное иссечение, по поводу изолированного рецидива меланомы была выполнена БПЭ прямой кишки. Только у 1 из этих пациентов отмечен повторный рецидив аноректальной меланомы, однако у 4 из 6 в дальнейшем развилась диссеминация опухолевого процесса. Частота развития метастазов закономерно увеличивалась с увеличением стадии заболевания, однако различия между группами I-IIA стадии и III стадии не были статистически достоверны ($p=0,331$). График ОВ пациентов в зависимости от исходной стадии аноректальной меланомы представлен на рисунке 4.

**Рисунок 4** — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии

Показатели ОВ для аноректальной меланомы I-IIA стадии, IIВ стадии и III стадии составили: 2-летняя ОВ – 74,5%, 49,4% и 64,3% соответственно, 5-летняя ОВ – 47,9%, 12,4% и 44,1% соответственно, медиана ОВ – 53,1 мес., 20,8 мес. и 34,9 мес. Различия были статистически достоверны между группами I-IIA стадии и IIВ стадии (ОР 2,04, 95%ДИ 1,02-4,11, $p=0,04$), а также между группами IIВ и III стадии (ОР 0,46, 95%ДИ 0,21-1,02, $p=0,05$). Следует отметить, что ОВ была выше у пациентов с III стадией аноректальной меланомы, чем со IIВ. Достоверных различий в ОВ пациентов с I-IIA стадией и III стадией не отмечено ($p=0,912$). Аналогичные результаты были получены и при анализе БРВ (Рисунок 5).

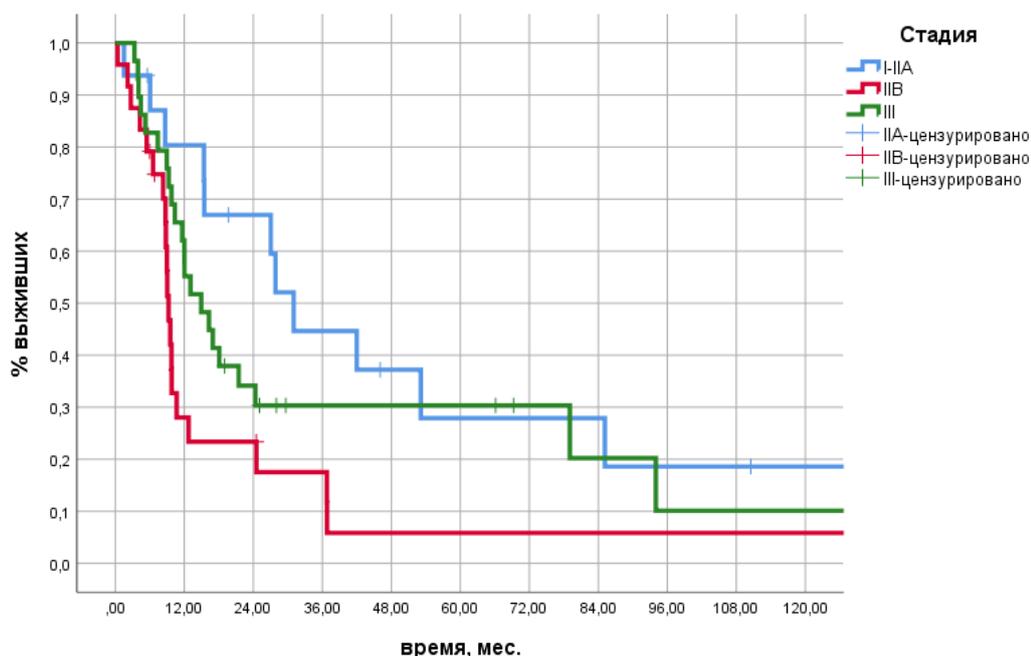


Рисунок 5 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии

Показатели БРВ для аноректальной меланомы I-IIA стадии, IIВ стадии и III стадии составили: 2-летняя ОВ – 67%, 23,4% и 34,1%, соответственно, 5-летняя ОВ – 27,9%, 5,8% и 30,3%, соответственно, медиана БРВ – 31 мес., 9,3 мес. и 15 мес. Различия были статистически достоверны между группами I-IIA стадии и IIВ стадии (ОР 0,41, 95%ДИ 0,19-0,84, $p=0,01$), между группами IIВ и III стадии (ОР 1,82, 95%ДИ 0,98-3,37, $p=0,07$) были близки к достоверности.

В исследуемой группе было 24 пациента с аноректальной меланомой IV стадии, а также 45 пациентов, у которых развилось прогрессирование аноректальной меланомы, потребовавшее системного лечения. Таким образом, в исследуемую группу пациентов с метастатической аноректальной меланомой было включено 69 пациентов. Среди пациентов с метастатическими метастазами у 24 (53,3%) они развились в течение 1 года после постановки диагноза, ещё у 9

(20%) – в промежуток от 1 до 2 лет после постановки диагноза и у 12 (26,7%) – спустя более 2 лет с момента постановки диагноза. Медиана наблюдения составила 84 месяца.

В таблице 6 представлена характеристика проведённого лечения в группе пациентов с метастатической аноректальной меланомой. Первичная опухоль была удалена у 75,4% пациентов. Несмотря на диссеминацию опухолевого процесса, лекарственная терапия первой линии не была начата почти у половины (44,3%) пациентов по причине низкого функционального статуса и необходимости симптоматического лечения.

Таблица 6 — Виды проведённого лечения у пациентов с метастатической аноректальной меланомой

Вид лечения	Число пациентов N=69	Процент 100%
Удаление первичной опухоли		
Не проводилось	17	24,6
Местное иссечение	23	33,3
БПЭ*	29	42
Лекарственное лечение первой линии		
Интерферон	7	10
Темозоламид	4	5,7
Дакарбазин	8	11,4
CVD	4	5,7
Ниволумаб	16	22,9
Без лечения	31	44,3

* БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

У 22,9% пациентов проводили иммунотерапию анти-PDL1 антителами. Подобное лечение проводили только после 2019 года. Превалирование данной схемы в исследуемой группе в первую очередь объясняется расширением показаний к системному лечению у тяжёлых пациентов в более современный временной период.

Среди 24 пациентов с исходно метастатическим заболеванием, местное иссечение было выполнено у 8 (33,3%), БПЭ прямой кишки – у 7 (29,2%). Рецидив развился только у 1 из 8 (12,5%) пациенток после местного иссечения, при этом он локализовался не в зоне резекции, а исходил из параректальных лимфатических узлов.

Мы проанализировали частоту ответа на различные схемы лечения (Рисунок 6).

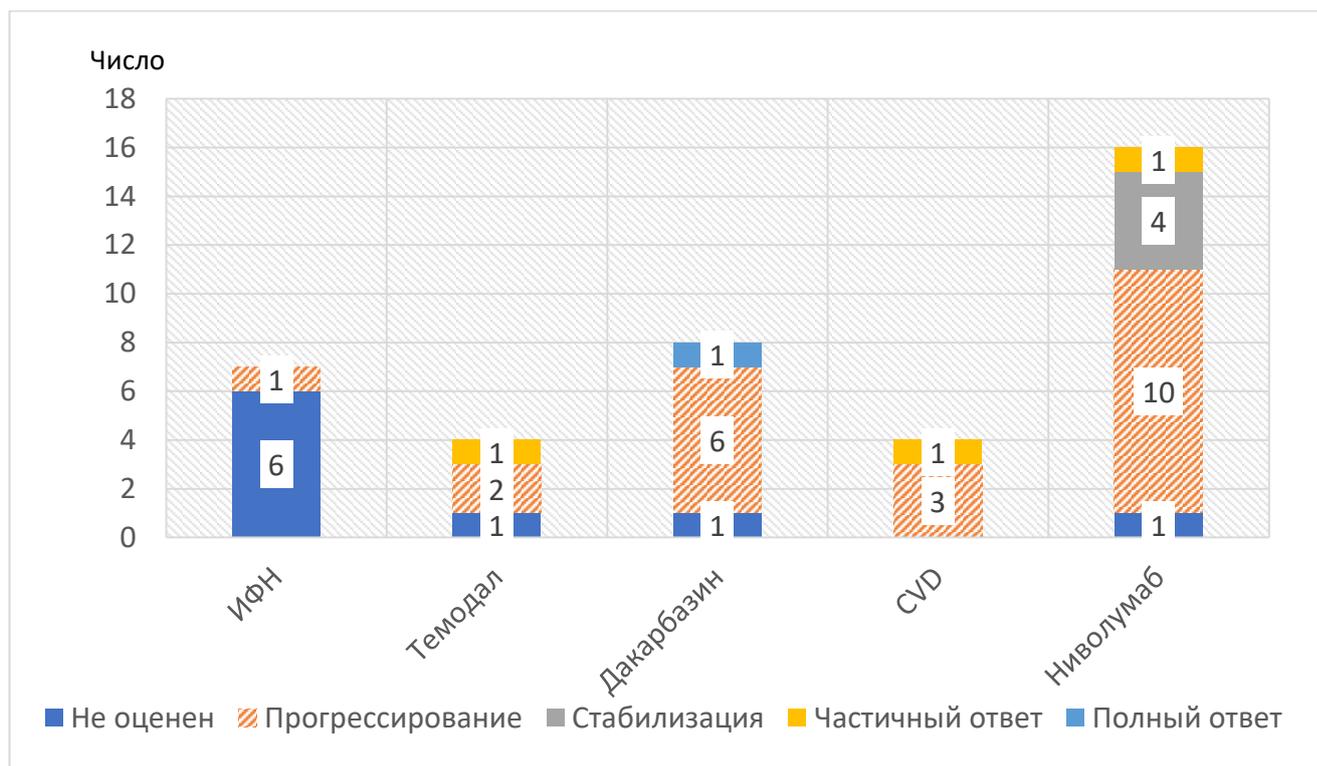


Рисунок 6 — Частота ответа метастатической аноректальной меланомы на 1 линию лекарственной терапии

У 9 пациентов в исследуемой группе ответ на лечение не удалось оценить из-за быстрого ухудшения функционального статуса пациентов, при этом 6 из них получали терапию интерфероном. Полный ответ на лечение был достигнут только у 1 пациентки, на фоне монотерапии дакарбазином. Следует отметить, что у этой же пациентки в дальнейшем развилось олигометастатическое поражение печени, выполнена радиочастотная термоабляция, достигнут полный эффект. Пациентка наблюдается в течение 8 лет с момента выявления метастатической меланомы, последние 6 лет – без лечения и без признаков заболевания. Исследуемые группы слишком малы для того, чтобы оценивать достоверность различий в частоте достижения ответа на различные варианты лекарственного лечения. Наиболее часто эффект отмечался при использовании ниволумаба – у 5 из 16 (31,3%) пациентов. Для дальнейшего анализа факторов, которые влияют на выживаемость пациентов с метастатической аноректальной меланомой, мы объединили группы пациентов, которые получали лечение темозоламидом, дакарбазином и лечение по схеме CVD в группу химиотерапевтического лечения, а группу пациентов, которые получали только терапию ИФН, объединили с группой симптоматической терапии (учитывая, что у 6 из 7 пациентов состояние ухудшалось так быстро, что не было возможным оценить эффект лечения).

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от выполнения БПЭ прямой кишки (Рисунок 7).

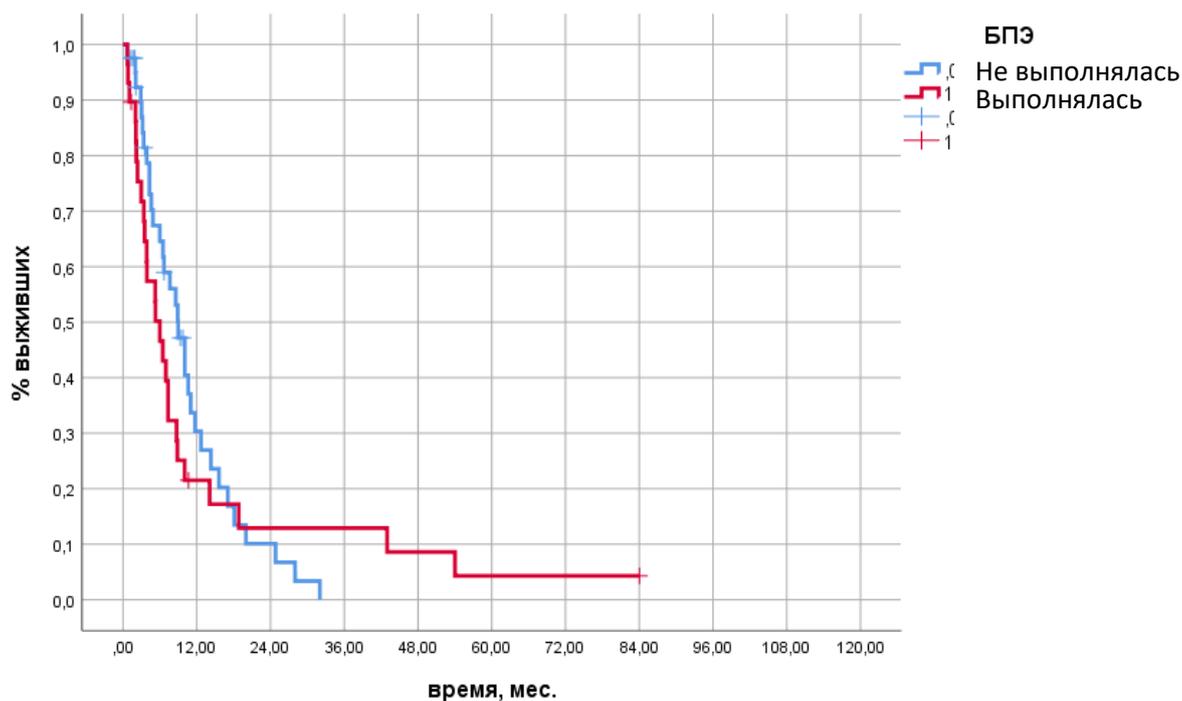


Рисунок 7 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от выполнения БПЭ прямой кишки

Выполнение БПЭ прямой кишки не влияло на ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой: медиана ОВ составила 9,0 мес. у пациентов, которым не проводили операцию и 6,0 мес. у оперированных пациентов (ОР 1,169, 95%ДИ 0,687-1,989, $p=0,762$). Также мы проанализировали ОВ пациентов в зависимости от вида лекарственного лечения (Рисунок 8).

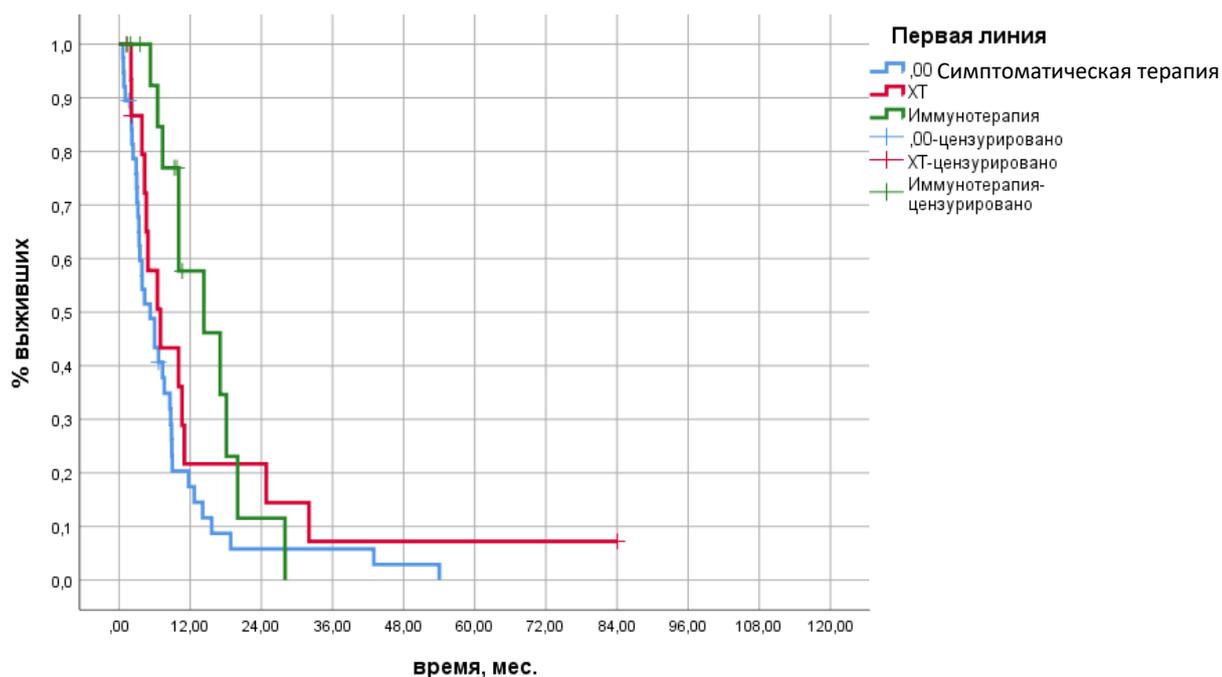


Рисунок 8 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от вида лекарственной терапии

Медиана ОВ составила 5,3 мес. у пациентов, получавших только симптоматическое лечение, 7,0 мес. у пациентов, получавших различные виды ХТ и 14,3 мес. у пациентов, получавших терапию ниволумабом. Различия были статистически достоверны между группами симптоматической терапии и терапии ниволумабом (ОР 0,418, 95%ДИ 0,206-0,850, $p=0,011$), но не между группами ХТ и терапии ниволумабом (ОР 0,540, 95%ДИ 0,327-0,891, $p=0,407$) и не между группами ХТ и симптоматического лечения (ОР 0,627, 95%ДИ 0,330-1,191, $p=0,212$).

Нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринный рак толстой кишки

В исследование включали пациентов с НЭО и НЭР толстой кишки, верифицированными гистологически и после проведения ИГХ исследования. Исключали пациентов, у которых опухоль преимущественно имела строение аденокарциномы с нейроэндокринным компонентом, пациентов с НЭО G1, пациентов из реестра РОСКР, записи которых были внесены менее 6 месяцев до момента анализа или записи которых не содержали необходимой клинической информации на момент анализа.

Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика пациентов с НЭО и НЭР толстой кишки

Характеристика	НЭО-G2* N=34 (100%)	НЭО-G3 N=8 (100%)	НЭР* N=38 (100%)
Пол			
Мужской	12 (35,3%)	3 (37,5%)	20 (52,6%)
Женский	22 (64,7%)	5 (62,5%)	18 (47,4%)
Возраст			
<30 лет	1 (2,9%)	-	1 (2,6%)
30-49 лет	7 (20,6%)	2 (25%)	12 (31,6%)
50-70 лет	24 (70,6%)	5 (62,5%)	22 (57,9%)
>70 лет	2 (5,9%)	1 (12,5%)	3 (7,9%)
ECOG			
0	14 (41,2%)	4 (50,0%)	16 (42,1%)
1	19 (55,9%)	2 (25,0%)	17 (44,7%)
2	1 (2,9%)	1 (12,5%)	5 (13,2%)
3	-	1 (12,5%)	-

ПМЗНО*			
Да	6 (17,6%)	1 (12,5%)	5 (13,2%)
Нет	28 (82,4%)	7 (87,5%)	33 (86,8%)

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭР – нейроэндокринный рак, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование

Медиана возраста постановки диагноза во всей группе НЭО и НЭР составила 55,5 лет (от 29 лет до 78 лет). У 51 из 80 (63,7%) пациентов заболевание развилось в возрасте 50-70 лет. Мы отметили высокую долю пациентов с ПМЗНО (12 из 80 пациентов, 15%), вне зависимости от наличия НЭО G2, G3 или НЭР. Среди ПМЗНО было 2 случая рака молочной железы, 1 рак пищевода, 2 рака желудка, 3 рака ободочной кишки, 1 рак тела матки, 1 рак поджелудочной железы и 1 рак мочевого пузыря. Также у 1 пациентки до развития НЭР были рак тела матки и рак слепой кишки. У всех пациентов с ПМЗНО НЭО или НЭР были метакронными по отношению к другим ЗНО. Характеристика опухолевого процесса представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Характеристика опухолевого процесса у пациентов с НЭО и НЭР толстой кишки

Характеристика	НЭО-G2* N=34 (100%)	НЭО-G3 N=8 (100%)	НЭР* N=38 (100%)
Локализация опухоли			
Прямая кишка – нижеампулярный отдел	5 (14,7%)	1 (12,5%)	14 (36,8%)
Прямая кишка – среднеампулярный отдел	9 (26,5%)	1 (12,5%)	4 (10,5%)
Прямая кишка – вышеампулярный отдел	2 (5,9%)	1 (12,5%)	5 (13,2%)
Левые отделы ободочной кишки	-	2 (25,0%)	6 (15,8%)
Правые отделы ободочной кишки	18 (52,9%)	3 (37,5%)	9 (23,7%)
Размеры опухоли			
До 1 см	7 (20,6%)	-	-
1-2 см	2 (5,9%)	2 (25,0%)	1 (2,6%)
2-4 см	13 (38,2%)	4 (50,0%)	15 (39,5%)
>4 см	12 (35,3%)	2 (25,0%)	22 (57,9%)
cT			
1a	6 (17,6%)	1 (12,5%)	-
1b	1 (2,9%)	-	-
2	7 (20,6%)	1 (12,5%)	10 (26,3%)

3	14 (41,2%)	4 (50,0%)	17 (44,7%)
4	6 (17,6%)	2 (25,0%)	11 (28,9%)
сN			
0	17 (50,0%)	2 (25,0%)	10 (26,3%)
1	17 (50,0%)	6 (75,0%)	28 (63,7%)
сM			
0	18 (52,9%)	3 (37,5%)	23 (60,5%)
1a	9 (26,5%)	5 (62,5%)	10 (26,3%)
1b	3 (8,8%)	-	3 (7,9%)
1c	4 (11,8%)	-	2 (5,3%)
Стадия			
I	7 (20,6%)	1 (12,5%)	-
IIA	4 (11,8%)	-	2 (5,3%)
IIB	-	-	4 (10,4%)
IIIA	-	-	2 (5,3%)
IIIB	7 (20,6%)	2 (25,0%)	15 (39,5%)
IV	16 (47,1%)	5 (62,5%)	15 (39,5%)

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭР – нейроэндокринный рак

У 30 из 80 (37,5%) пациентов с НЭО и НЭР опухоль локализовалась в правых отделах толстой кишки. У 36 из 80 (45%) пациентов в нашей исследуемой группе исходно были диссеминированные формы заболевания, у 51 из 80 (63,7%) - исходно поражены регионарные лимфатические узлы. В исследуемой группе было сопоставимое количество НЭО G2 и НЭР – 42,5% и 47,5% соответственно. Группа пациентов НЭО G3 ожидаемо была самой малочисленной, в связи с чем мы объединили её с группой НЭО G2 при последующем анализе. Попытки анализа результатов лечения отдельно в группе из 8 пациентов не могли принести ценных результатов. Мы проанализировали различия в клинических характеристиках групп пациентов с НЭО G2 и G3 и НЭР, объединив ряд характеристик в более репрезентативные подгруппы.

В группе НЭР мы проанализировали влияние выполнения резекции толстой кишки на ОВ (Рисунок 9).

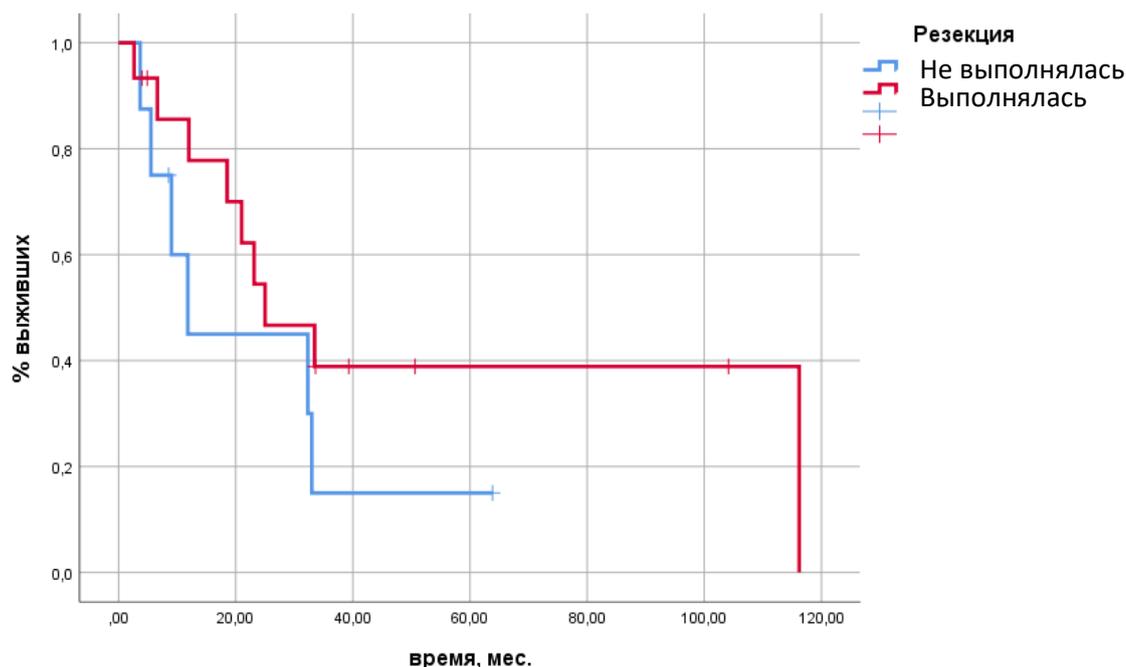


Рисунок 9 — ОВ пациентов с НЭР в зависимости от выполнения резекции толстой кишки

Несмотря на то, что в группу пациентов без резекции толстой кишки вошли те, которые получали только паллиативную ХТ или симптоматическое лечение, показатели ОВ были практически идентичны. Двухлетняя ОВ составила 45,0% и 54,4% при отсутствии и выполнении резекции толстой кишки соответственно (ОР 0,523, 95%ДИ 0,179-1,528, $p=0,229$). Медиана ОВ составила 11,8 месяцев и 25,0 месяцев соответственно. Мы также проанализировали ВБП в этих подгруппах (Рисунок 10).

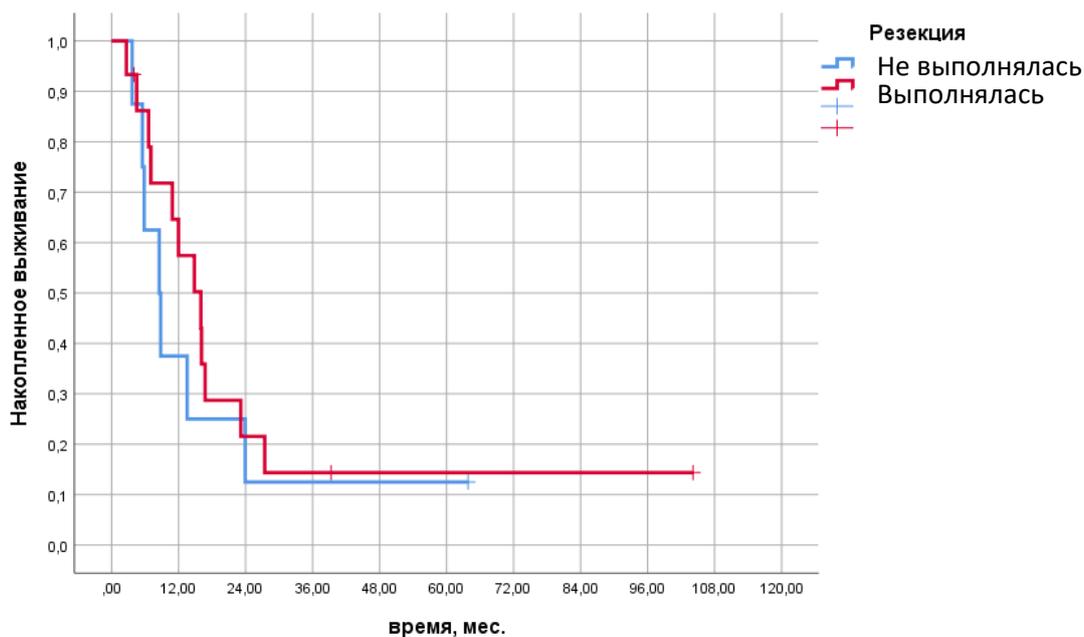


Рисунок 10 — ВБП пациентов с НЭР в зависимости от выполнения резекции толстой кишки

Показатели ВВП также были идентичны. Двухлетняя ВВП составила 12,5% и 21,5% при отсутствии и выполнении резекции толстой кишки соответственно (ОР 0,728, 95%ДИ 0,285-1,863, $p=0,507$). Медиана ВВП составила 8,5 месяцев и 16,0 месяцев соответственно.

У 13 пациентов с НЭО G2-G3 и у 17 пациентов с НЭР опухоль локализовалась в прямой кишке. У 2 из 13 (15,4%) пациентов с НЭО G2-G3 и у 6 из 17 (35,3%) пациентов с НЭР проводили ХЛТ. В таблице 9 мы суммировали данные об эффективности данного метода лечения в исследуемой группе. Только 3 пациентов, получавших ХЛТ, были прооперированы, поэтому лечебный патоморфоз у остальных пациентов оценить не удалось. Оба пациента с НЭО G2 ответили на ХЛТ и имеют хорошие отдалённые результаты лечения, несмотря на отсутствие морфологических признаков лечебного патоморфоза.

Таблица 9 — Эффективность ХЛТ у пациентов НЭО и НЭР прямой кишки

Пациент	Ki-67	Ответ на лечение	Операция	Лечебный патоморфоз	Рецидив	Срок наблюдения (мес.)	Статус
НЭО* G2 - 1	5	Частичный ответ	Да	1	Нет	32,10	жив
НЭО G2 - 2	3	Стабилизация	Да	1	Нет	90,51	жив
НЭР* - 1	75	Полный ответ	Нет	-	Да	32,99	умер
НЭР - 2	80	Полный ответ	Нет	-	Нет	63,84	жив
НЭР - 3	80	Прогрессирование	Нет	-	Нет	9,03	умер
НЭР - 4	85	Стабилизация	Нет	-	Нет	32,33	умер
НЭР - 5	47	Прогрессирование	Нет	-	Нет	5,52	умер
НЭР - 6	35	Стабилизация	Да	1	Нет	104,15	жив

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭР – нейроэндокринный рак

При НЭР 4 из 6 (66,6%) пациентов ответили на лечение. У одной пациентки отмечен стойкий полный клинический ответ, она жива без признаков заболевания при сроке наблюдения 63,84 месяца. У одной пациентки с полным клиническим ответом развился местный рецидив и, впоследствии, диссеминация заболевания. Срок наблюдения составил 32,99 месяцев. Пациенты с прогрессированием на фоне ХЛТ погибли в течение года после начала лечения. Один пациент со стабилизацией опухолевого процесса на фоне ХЛТ отказался от операции и погиб от прогрессирования заболевания через 32,33 месяца после начала лечения.

Другой пациент со стабилизацией на фоне ХЛТ был прооперирован и жив при сроках наблюдения 104,15 месяца. В нашей выборке не отмечено связи между индексом Ki-67 и вероятностью достижения ответа на ХЛТ.

В исследуемой группе было 16 пациентов с исходно метастатическими НЭО G2, 5 пациентов с исходно метастатическими НЭО G3, а также 8 пациентов, у которых развилось прогрессирование НЭО G2, потребовавшее системного лечения и 2 пациента НЭО G3 с прогрессированием после хирургического лечения неметастатического заболевания. Таким образом, в исследуемую группу пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 был включен 31 пациент. Среди пациентов НЭО G2, у которых были метакронные метастазы, у 2 (25%) они развились в течение 2 лет после постановки диагноза, ещё у 6 (75%) – спустя более 2 лет с момента постановки диагноза.

В таблице 10 представлена характеристика проведённого лечения в группе пациентов с метастатическими НЭО G2-G3. Отсутствовал единый подход к лекарственному лечению даже в 1-й линии терапии. Значительная часть (22,6%) пациентов не получали аналоги соматостатина. Менее половины пациентов (45,2%) получили вторую линию терапии.

Таблица 10 — Виды проведённого лечения у пациентов с метастатическими НЭО G2/G3

Вид лечения	Количество пациентов N=31	Процент 100%
Удаление первичной опухоли		
Не проводилось	10	32,2
Местное иссечение	3	9,7
Резекция толстой кишки	18	58,1
Лекарственное лечение первой линии		
Только аналоги соматостатина	5	16,1
Араноза+ аналоги соматостатина	4	12,9
Капецитабин+оксалиплатин	6	19,4
Этопозид+цисплатин	5	16,1
Эверолимус+ аналоги соматостатина	4	12,9
Капецитабин	1	3,2
Интерферон	1	3,2
FOLFIRI	1	3,2

Неизвестно	1	3,2
Без лечения	3	10,7
Лекарственное лечение другое		
Проводилась химиотерапия 2 линии	14	45,2
Использовались аналоги соматостатина в процессе лечения	24	77,4
Проводилась трансартериальная химиоэмболизация по поводу метастазов в печени	5	16,1

Представленный анализ позволяет предположить, что не у всех пациентов было корректно проведено лечение метастатического заболевания (следует учитывать, что пациенты исходно получали лечение в различных центрах, среди обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина большое количество предлеченных пациентов).

Мы проанализировали ОВ пациентов в зависимости от использования аналогов соматостатина в процессе лечения (Рисунок 11).

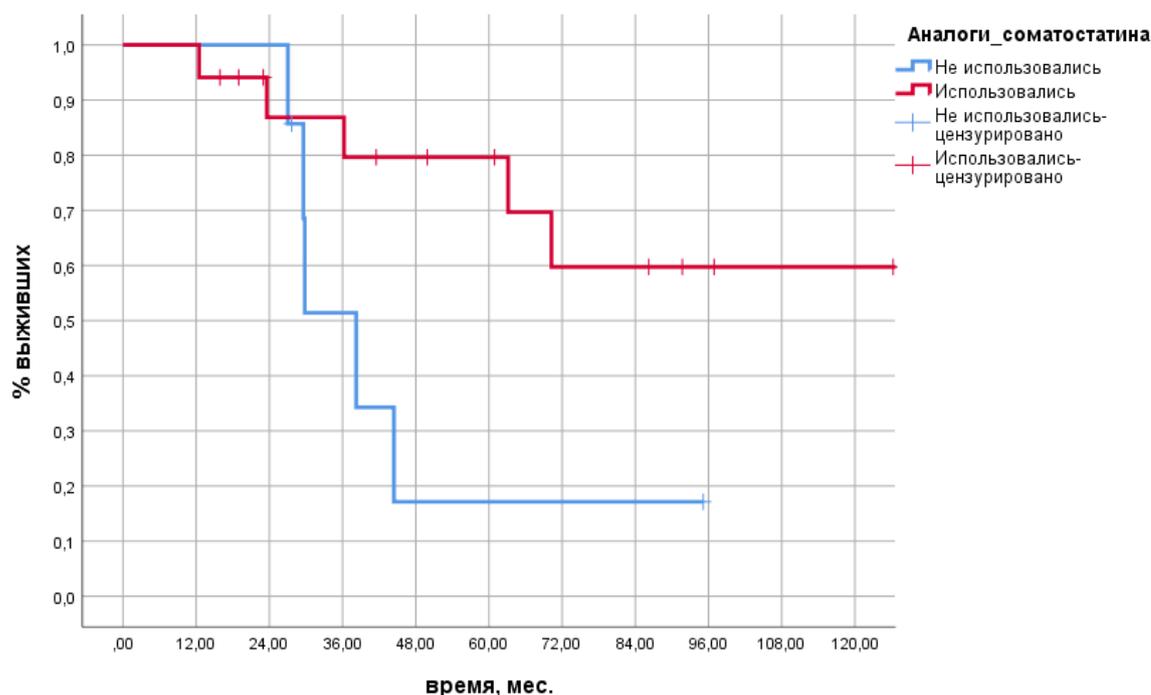


Рисунок 11 — ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 в зависимости от использования аналогов соматостатина

Медиана ОВ составила 38,2 месяца у пациентов, у которых не использовали аналоги соматостатина в процессе лечения и не была достигнута у пациентов, у которых проводилось

такое лечение, 2-летняя ОВ составила 100% и 94,1%, 5-летняя ОВ 17,1% и 79,6% соответственно (ОР 0,292, 95%ДИ 0,081-0,947, $p=0,046$).

В исследуемой группе было 15 пациентов с исходно метастатическими НЭР или у которых исходно проводили только паллиативную ХТ. Также у 14 пациентов развилось прогрессирование НЭР, потребовавшее системного лечения. Таким образом, в исследуемую группу пациентов с метастатическими НЭР было включено 29 пациентов. Среди пациентов, у которых были метакронные метастазы, у 7 (50%) они развились в течение 1 года после постановки диагноза, ещё у 7 (50%) – спустя более 1 года с момента постановки диагноза.

В таблице 11 представлена характеристика проведённого лечения в группе пациентов с метастатическим НЭР.

Таблица 11 — Виды проведённого лечения у пациентов с метастатическим НЭР

Вид лечения	Количество пациентов N=29	Процент 100%
Удаление первичной опухоли		
Не проводилось	13	44,9
Местное иссечение	1	3,4
Резекция толстой кишки	15	51,7
Лекарственное лечение первой линии		
Этопозид+цисплатин	10	34,5
Капецитабин+оксалиплатин	4	13,8
FOLFIRI	2	6,9
Иринотекан+цисплатин	2	6,9
Другие	3	10,3
Без лечения	8	27,6
Другое лечение		
Проводилась ХТ 2 линии	5	17,2
Резекция метастазов в печени	5	17,2

Половине пациентов было проведено удаление первичной опухоли в объёме резекции толстой кишки. Восемью (27,6%) пациентам не смогли начать ХТ 1-й линии в связи с низким функциональным статусом. Из них 4 пациентам было выполнено удаление первичной опухоли,

2 – в экстренном порядке (перфорация опухоли у 1 пациента и кровотечение у другого), 2 – в плановом (после операции функциональный статус ухудшился, что не позволило начать лекарственное лечение). Наиболее часто (34,5% пациентов) в 1-й линии терапии назначали схему EP. Среди схем, указанных в таблице как «другие», было по 1 случаю монотерапии фторпиримидинами, эверолимусом, ниволумабом и самарием.

Медиана наблюдения в группе пациентов с метастатическим НЭР составила 43,6 месяцев (95%ДИ 7,9-79,3 месяца).

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатическим НЭР в зависимости от удаления первичной опухоли (Рисунок 12).

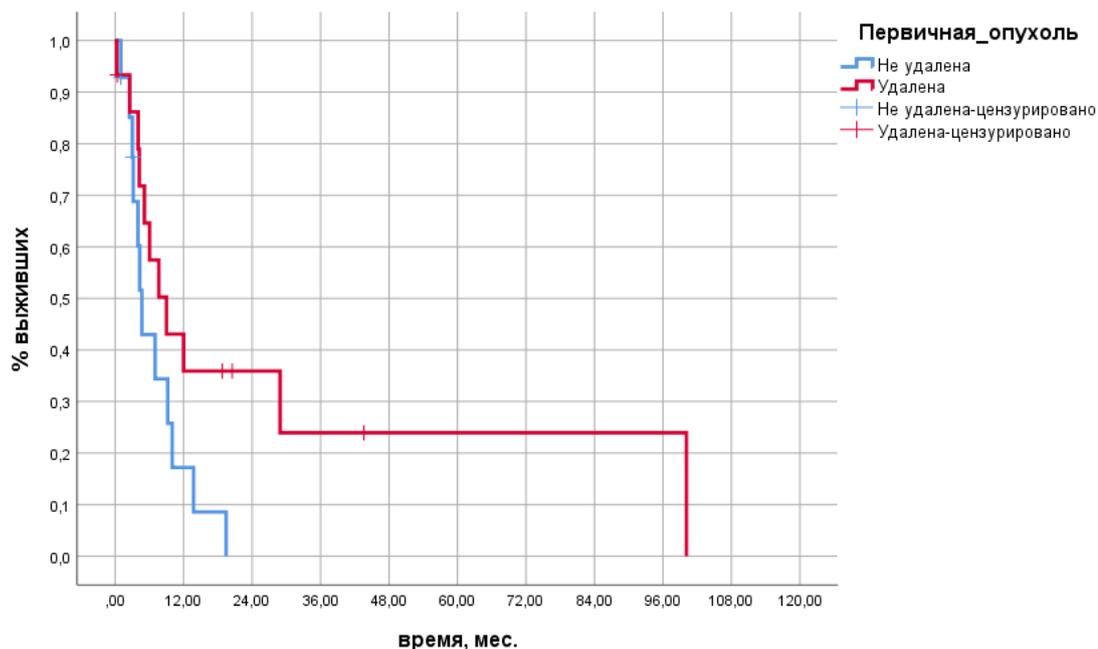


Рисунок 12 — ОВ пациентов с метастатическим НЭР в зависимости от удаления первичной опухоли

Медиана ОВ составила 4,7 месяцев у пациентов с не удалённой первичной опухолью и 9,0 месяцев при удалении первичной опухоли (OR=0,455, 95%ДИ 0,189-1,092, p=0,08). 2-летняя ОВ составила 8,6% и 35,9% соответственно.

Перстневидноклеточный рак толстой кишки

Включали пациентов с гистологически верифицированным перстневидноклеточным раком прямой кишки любых стадий, вне зависимости от наличия ПМЗНО. Исключали пациентов со слизеобразующими аденокарциномами с перстневидноклеточным компонентом, пациентов с метастазами перстневидноклеточного рака желудка в параректальную клетчатку с врастанием в прямую кишку, пациентов, которые не получали стационарное лечение (в связи с невозможностью полноценного восстановления деталей истории болезни из амбулаторных карт), пациентов из реестра РОСКР, записи которых были внесены менее 6 месяцев до момента

анализа или записи которых не содержат необходимой клинической информации на момент анализа.

Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 12. Медиана возраста постановки диагноза составила 54 года (от 21 года до 87 лет).

Таблица 12 — Характеристика пациентов с пРТК

Характеристика	Количество пациентов N=95	Процент 100%
Пол		
Мужской	58	61,1
Женский	37	38,9
Возраст		
<30 лет	11	11,6
30-50 лет	31	32,6
50-70 лет	39	41,1
>70 лет	14	14,7
ECOG		
0	35	36,8
1	47	49,5
2	10	10,5
3	3	3,2
ПМЗНО*		
Да	11	11,6
Нет	84	88,4

* ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование

Мы отметили высокую долю пациентов с ПМЗНО (11,6%). Среди ПМЗНО было 4 случая рака других отделов толстой кишки, 4 случая рака желудка (во всех случаях рак желудка был метакронным и был исключён при исходном лечении пРТК), при этом у 1 пациента в анамнезе дополнительно был рак щитовидной железы, ещё у 1 пациента – рак лёгкого, у 1 пациентки рак молочной железы и у 1 пациента забрюшинная неорганный опухоль. Характеристика выявленных заболеваний представлена в таблице 13.

Наиболее частой локализацией пРТК в нашей исследуемой группе была прямая кишка. У 32,6% пациентов в нашей исследуемой группе исходно были диссеминированные формы заболевания, у подавляющего большинства пациентов первичная опухоль прорастала серозную оболочку стенки кишки или врастала в соседние органы – у 62,1%. У 62,1% пациентов также было поражение регионарных лимфатических узлов.

Таблица 13 — Характеристика опухолевого процесса у пациентов с пРТК

Характеристика	Количество пациентов N=95	Процент 100%
Локализация		
Прямая кишка	48	50,5
Левые отделы ободочной кишки	20	21,1
Правые отделы ободочной кишки	27	28,4
T		
1	1	1,1
2	2	2,1
3	33	34,7
4	59	62,1
N		
0	36	37,9
1-2	59	62,1
Стадия		
I	2	2,1
IIA	11	11,7
IIB	10	10,5
IIIA	10	10,5
IIIB	31	32,6
IV	31	32,6

В исследуемой группе всего было 64 пациента с неметастатическим пРТК.

Мы проанализировали виды основного лечения у пациентов с неметастатическими пРТК в таблице 14.

Трём пациентам не было предложено специализированное лечение, несмотря на отсутствие задокументированного метастатического поражения, в связи с тяжёлым общим состоянием и сопутствующими заболеваниями. Данные пациенты прожили 4,4 месяца, 7,9 месяцев и 18,6 месяцев после постановки диагноза.

Таблица 14 — Виды проведённого лечения у пациентов с неметастатическим пРТК

Вид лечения	Количество пациентов N=64	Процент 100%
Только сопроводительная терапия	3	4,7
Хирургическое	30	46,9
ХЛТ*	8	12,5
ХЛТ+хирургическое лечение	21	32,8
ХТ*+ хирургическое лечение	2	3,1

* ХЛТ – химиолучевая терапия, ХТ – химиотерапия

Восьми пациентам с перстневидноклеточным РПК лечение начали с предоперационной ХЛТ, однако после её завершения при оценке эффекта обнаружили диссеминацию опухолевого процесса, в связи с чем операция не была проведена. У 1 пациента был синхронный перстневидноклеточный РПК и перстневидноклеточный рак печёночного изгиба ободочной кишки. Лечение начали с ХТ по схеме FOLFOXIRI. После 8 курсов ХТ отмечен частичный ответ на лечение, выполнена радикальная операция. Тем не менее, через 16 месяцев отмечена диссеминация опухолевого процесса с поражением брюшины, через 17,5 месяцев пациент погиб от прогрессирования основного заболевания. Ещё 1 пациенту лечение было начато с 4 курсов ХТ по схеме СарОх. Достигнута стабилизация заболевания, проведено хирургическое лечение, однако через 4 месяца также отмечена диссеминация опухоли по брюшине, ещё через 9 месяцев пациент погиб от прогрессирования основного заболевания. У 40 пациентов в нашей исследуемой группе был неметастатический перстневидноклеточный РПК, 29 (72,5%) из них лечение было начато с ХЛТ (Таблица 15).

Таблица 15 — Стадии пРТК у пациентов, получавших неoadьювантную ХЛТ

Стадия	Неoadьювантная химиолучевая терапия	
	Не проводилась N(%), (n=11)	Проводилась N(%), (n=29)
I-IIA	5(45,5%)	4(13,8%)
IIВ	2(18,2%)	4(13,8%)
IIIA	0	6(20,7%)
IIIV	4(36,4%)	15(51,7%)

В группе без ХЛТ преобладали пациенты с I-IIА стадиями заболевания (только у 1 пациента была стадия pT2N0M0), однако различия с группой ХЛТ не достигли статистической достоверности ($p=0,114$).

Среди 29 пациентов, которые получали ХЛТ, ЧО был достигнут у 12(41,4%), стабилизация у 12(41,4%), прогрессирование – у 5(17,2%). Лечебный патоморфоз был оценен у 21 оперированного пациента. Полный морфологический ответ был достигнут у 1 (4,7%) пациента, лечебный патоморфоз 3 степени – у 7(33,3%), 2 степени – у 4(19,0%), 1 степени – у 9(42,9%).

В исследуемой группе был 31 пациент с исходно метастатическим пРТК или получавший только паллиативную ХТ. Также у 45 пациентов развилось прогрессирование пРТК, потребовавшее системного лечения. Таким образом, в исследуемую группу с метастатическим пРТК было включено 76 пациентов. Среди пациентов, у которых были метастатические метастазы, у 39 (86,7%) они развились в течение 1 года после постановки диагноза, ещё у 6 (13,3%) – спустя более 1 года с момента постановки диагноза.

В таблице 16 представлена характеристика проведённого лечения в группе пациентов с метастатическим пРТК.

Таблица 16 — Виды проведённого лечения у пациентов с метастатическим пРТК

Вид лечения	Количество пациентов N=76	Процент 100%
Удаление первичной опухоли		
Не проводилось	13	17,1
Обходной анастомоз или колостомия	8	10,5
Удаление первичной опухоли	55	72,4
Лекарственное лечение первой линии		
CapOx	26	34,2
FOLFIRI	7	9,2
FOLFIRI+бевацизумаб	2	2,6
FOLFOXIRI	1	1,3
FOLFOXIRI+бевацизумаб	2	2,6
5-фторурацил+лейковорин	1	1,3

Ниволумаб	1	1,3
Циклофосфамид+адриамицин+цисплатин	1	1,3
Без лечения	35	46,2
Другое лечение		
Проводилась ХТ* 2 линии	13	17,1
Хирургическое лечение метастатического заболевания	2	2,6

* ХТ – химиотерапия

Половине пациентов (46,1%) по поводу метастатического заболевания не была начата даже 1-я линия ХТ. Мы это связываем с быстро прогрессирующим ухудшением состояния на фоне метастатического поражения брюшины, характерного для ПРТК.

Медиана наблюдения пациентов с метастатическим ПРТК составила 62,6 месяцев (95%ДИ 49,9-75,2 месяца).

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатическим ПРТК в зависимости от удаления первичной опухоли (Рисунок 13).

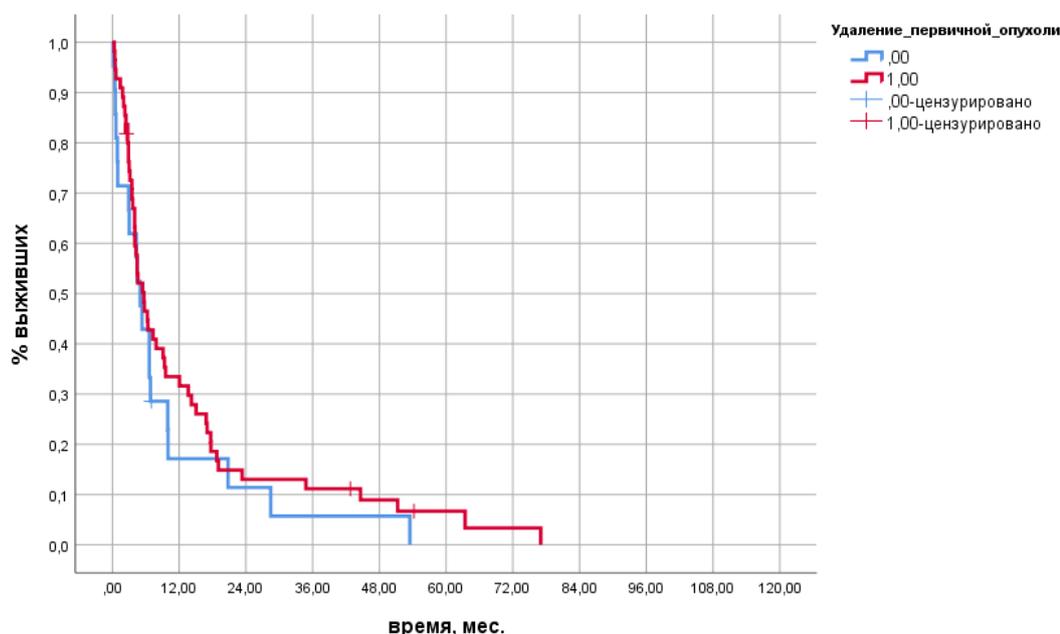


Рисунок 13 — ОВ пациентов с метастатическим ПРТК в зависимости от удаления первичной опухоли

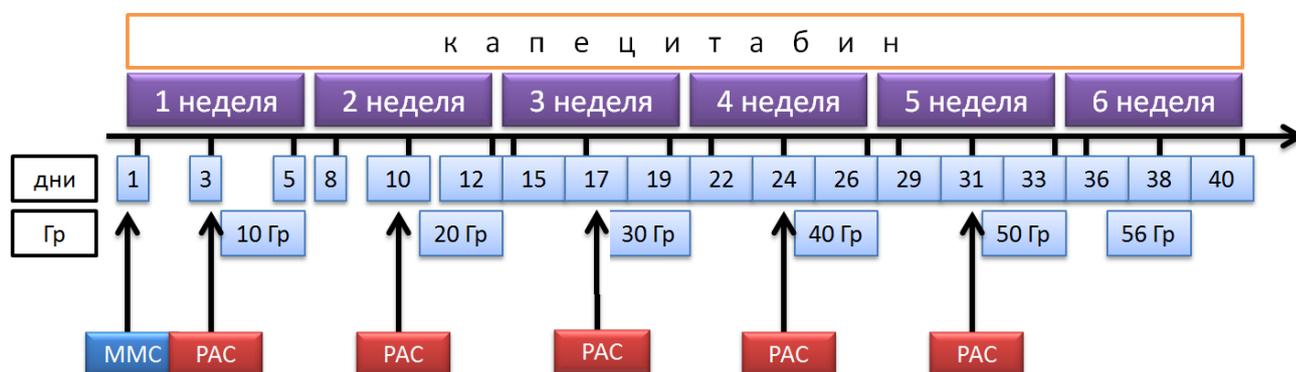
Медиана ОВ составила 5,0 месяцев у пациентов с неудалённой первичной опухолью и 5,7 месяцев при удалении первичной опухоли (ОР 0,781, 95%ДИ 0,464-1,316, $p=0,351$). Двухлетняя ОВ составила 11,4% и 13,0%, соответственно.

Плоскоклеточный рак анального канала

Мы поставили задачу усовершенствовать существующую схему ХЛТ ПРАК и предприняли попытку использования трёхкомпонентной схемы ХЛТ с добавлением паклитаксела.

Критериями включения были: наличие гистологически верифицированного неметастатического плоскоклеточного рака анального канала у пациента в возрасте не младше 18 и не старше 75 лет с функциональным статусом ECOG 0-1. Другими критериями включения были: уровень гемоглобина крови >90 г/л, уровень лейкоцитов в крови $>3,5 \times 10^9$, уровень тромбоцитов $>120 \times 10^9$, уровень сывороточного креатинина <150 ммоль/л, уровень билирубина в крови <30 ммоль/л. Критериями исключения были: ВИЧ-инфекция, беременность или лактация, клинически значимые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 12 месяцев до начала лечения, другие сопутствующие заболевания, которые, по решению мультидисциплинарного консилиума, могут быть рассмотрены как противопоказания к проведению ХЛТ), невозможность выполнения МРТ органов таза. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, пациенты подписывали информированное согласие на лечение.

Проведено проспективное рандомизированное двухцентровое клиническое исследование 3 фазы. В исследовании принимали участие клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и «ПЭТ-Технолоджи» г. Подольск. ЛТ проводили фракциями по 1,8-2,2 Гр до суммарной дозы 52-54 Гр для опухолей T1-2 и 56-58 Гр для опухолей T3-4. Суммарная доза лучевой терапии на зону регионарного метастазирования составляла 44 Гр. (Рисунок 14).



Капецитабин 625 мг/м² 2 раза в день per os в дни облучения
 Митомин С 10 мг/м² в/в болюсно день 1
 Паклитаксел 45 мг/м² в/в дни 3, 10, 17, 24, 31

Рисунок 14 - Схема лечения в исследуемой группе

На фоне ЛТ проводили ХТ паклитакселом 45 мг/м^2 еженедельно (всего 5 введений), капецитабином 625 мг/м^2 2 раза в сутки внутрь в дни ЛТ и митомицином 10 мг/м^2 в/в в день 1

В контрольной группе ЛТ проводили на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м^2 2 раза в день внутрь и митомицином 12 мг/м^2 в/в болюсно день 1. В обе группы пациентов включали в пропорции 1:1. Рандомизация проводилась с использованием электронного ресурса Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку. Проводили стратификацию по критериям Т (Т1-Т2 или Т3-Т4) и N (N0 или N+).

Статистическая гипотеза была рассчитана для демонстрации повышения 3-летней БРВ с 70% до 85% с $\alpha 0,05$, мощностью 80% и допустимой потерей 10% данных. Планировалось набрать по 157 пациентов в каждую группу. Исследование зарегистрировано в международной базе данных ClinicalTrials.gov (NCT02526953), получено одобрение учёного совета и комитета по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», набор начат в 2015 году. В связи с тем, что один из ключевых препаратов (митомицин) не прошёл перерегистрацию в России в 2019 году, исследование было досрочно прекращено, запланированная мощность не достигнута. В данном разделе представлен промежуточный анализ с учётом всех включённых пациентов.

Основным оцениваемым параметром была: 3-летняя БРВ, дополнительным – 3-летняя ОВ. Выживаемость оценивали с помощью лог-рангового теста Каплана-Майера. Общую выживаемость определяли как время между зачислением в исследование и смертью пациента или датой последнего наблюдения. Безрецидивную выживаемость определяли как время между зачислением в исследование и прогрессированием заболевания или смертью или датой последнего наблюдения без признаков прогрессирования. Выживаемость без колостомы определяли как время между зачислением в исследование и датой формирования колостомы или смертью пациента или датой последнего наблюдения при отсутствии колостомы. Различия в выживаемости оценивали при помощи теста log rank.

Также дополнительными оцениваемыми параметрами были: частота полного клинического ответа, частота прогрессирования, частота возникновения осложнений 3-4 степени, частота значимых изменений плана лечения в каждой из групп, выживаемость без стомы (включая стомы до лечения). Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения качественных переменных использовался критерий «хи-квадрат», его двусторонняя асимптотическая значимость. Количественные переменные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. ОВ оценивали от даты включения в исследование до даты последнего наблюдения или даты смерти. БРВ оценивали от даты включения в исследование до даты последнего наблюдения или даты прогрессирования или даты смерти (в зависимости от того, что наступило раньше).

В период с 2015 г. по 2020 г. в исследуемую группу было включено 87 пациентов, в контрольную – 86 пациентов. Характеристики пациентов представлены в таблице 17. Медиана возраста составила 55 лет (от 29 до 68 лет) в исследуемой группе и 56,5 лет (от 33 до 74 лет) в контрольной группе ($p=0,496$). У большинства пациентов (80,5% в исследуемой и 77,9% в контрольной группе) на момент включения в исследование была установлена III стадия заболевания.

Таблица 17 - Характеристики пациентов

Характеристика	Контрольная группа N=86		Исследуемая группа N=87		p
	N	%	N	%	
Мужской пол	11	12,8	10	11,5	0,820
Женский пол	75	87,2	77	88,5	
T1-T2	43	50,0	44	50,6	1,000
T3-T4	43	50,0	43	49,4	
Лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина	70	81,4	74	85,1	0,548
Лечение в ПЭТ-технологии	16	18,6	13	14,9	
N0	27	31,4	24	27,6	0,620
N1-N3	59	68,6	63	72,4	
Стадия I	3	3,5	7	8,0	0,186
Стадия II	16	18,6	10	11,5	
Стадия IIIA	25	29,1	34	39,1	
Стадия IIIB	42	48,8	36	41,4	
Низкодифференцированные	19	22,4	22	25,9	0,458
Умереннодифференцированные	58	68,2	59	69,4	
Высоккодифференцированные	8	9,4	4	4,7	

Среди пациентов преобладали женщины (88,5% в исследуемой и 87,2% в контрольной группе). Низкодифференцированный плоскоклеточный рак одинаково часто встречался в исследуемой и контрольной группах: у 25,9% и 22,4% пациентов соответственно. Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по всем основным клиническим параметрам.

Одним из основных оцениваемых параметров была токсичность ХЛТ. Общая частота осложнений относительно высокая. Одна пациентка в контрольной группе погибла от острого инфаркта миокарда в процессе ХЛТ. Летальности в исследуемой группе не было. Осложнения 3-5 степени встречались у 45 (51,7%) пациентов в исследуемой группе и у 20 (23,3%) пациентов в группе контроля ($p < 0,0001$) (Таблица 18). При этом в исследуемой группе достоверно чаще отмечалась как гематологическая ($p = 0,001$), так и негематологическая токсичность ($p = 0,022$). Развившиеся осложнения послужили причиной значимых изменений в плане лечения у 10 (11,5%) пациентов в исследуемой и у 12 (14%) пациентов в контрольной группе ($p = 0,655$). Незначительные отклонения от плана лечения были у 20 (23%) пациентов в исследуемой и у 7 (8,1%) пациентов в контрольной группе.

Таблица 18 - Общая частота осложнений ХЛТ в исследуемых группах

Степень	Контрольная группа N=86		Исследуемая группа N=87		p
	N	%	N	%	
Наиболее высокая степень токсичности					
3-5	20	23,3	45	51,7	<0,0001
1-2	66	76,7	42	48,3	
Наиболее высокая степень негематологической токсичности					
3-5	11	12,8	24	27,6	0,022
0-2	75	87,2	63	72,4	
Наиболее высокая степень гематологической токсичности					
3-4	8	9,3	26	29,9	0,001
1-2	78	90,7	61	70,1	

Лечение в полном соответствии с протоколом проведено 57 (65,5%) пациентам в исследуемой и 67 (77,9%) пациентам в контрольной группе ($p = 0,09$).

Медиана наблюдения составила 50,1 месяц (95%ДИ 47,5-52,7 месяцев). В срок до 2 лет было потеряно для наблюдения 6 пациентов: 2 (2,3%) в исследуемой и 4 (4,7%) в контрольной группе ($p = 0,443$), из них 1 пациентка в исследуемой группе была потеряна для наблюдения и не явилась ни на один контрольный осмотр. Согласно данным адресного бюро, пациентка жива. Остальные 5 пациентов потеряны для наблюдения в срок от 1,5 лет до 2 лет после завершения ХЛТ. Полный клинический ответ на ХЛТ через 3 месяца был зарегистрирован у 60 (69%) пациентов в исследуемой и у 52 (60,5%) пациентов в контрольной группе ($p = 0,262$); через 6

месяцев – у 77 (88,5%) и 63 (73,3%) пациентов соответственно ($p=0,012$) (Таблица 19). Эффект лечения через 6 месяцев не был оценен у 1 пациентки, потерянной для наблюдения в исследуемой группе и у 3 погибших пациентов в контрольной группе (1 пациентка погибла от острого инфаркта миокарда во время ХЛТ, 2 пациентов погибли от причин, непосредственно не связанных с проведённым лечением, в срок от 3 до 6 месяцев после завершения ХЛТ).

Таблица 19 – Частота достижения полных клинических ответов при различных сроках наблюдения в исследуемых группах

Клинический ответ	Контрольная группа N=86		Исследуемая группа N=87		p
	N	%	N	%	
Обследование через 3 месяца					
Полный	52	60,5	60	69	0,596
Частичный	27	31,4	23	26,4	
Стабилизация	6	7,0	3	3,4	
Не оценен	1	1,2	1	1,1	
Обследование через 6 месяцев					
Полный	63	73,3	77	88,5	0,080
Частичный	15	17,4	6	6,9	
Стабилизация	5	5,8	3	3,4	
Не оценен	3	3,5	1	1,1	

Частота прогрессирования составила 16 (18,4%) в исследуемой и 26 (30,2%) в контрольной группе ($p=0,05$), при этом частота рецидивов – 11 (12,6%) и 18 (20,9%), $p=0,159$, а частота метастазов – 12 (13,8%) и 20 (23,3%), $p=0,121$. График ОВ представлен на рисунке 15.

Медиана ОВ не достигнута ни в одной группе. Трёхлетняя ОВ составила 92,9% в исследуемой и 78,2% в контрольной группе, 5-летняя ОВ – 85,2% и 64,8% соответственно (ОР 0,289, 95%ДИ 0,135-0,617, $p=0,001$).

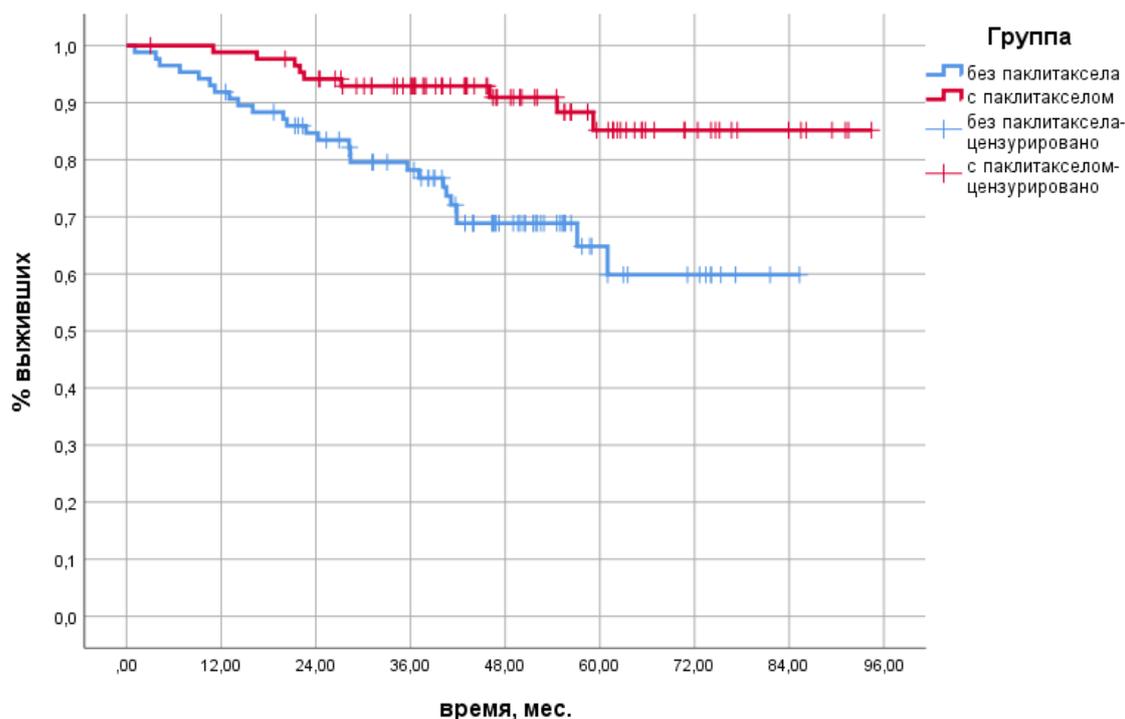


Рисунок 15 — ОВ пациентов в исследуемых группах

Плоскоклеточный рак прямой кишки

В исследование включали пациентов с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком прямой кишки, вне зависимости от наличия ПМЗНО, стадии заболевания и проведённого ранее лечения. Исключали пациентов с локализацией опухоли в пределах 5 см от анокутанной линии (чтобы исключить пациентов с распространением ПРАК на прямую кишку), пациентов с наличием опухолевых узлов как в прямой кишке, так и в анальном канале.

Всем пациентам проводили 3D конформную лучевую терапию (3D-CRT) или модулированную по интенсивности лучевую терапию (IMRT). На фоне лучевой терапии проводили химиотерапию фторпиримидинами – капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии с возможным добавлением митомицина в 1 день 10 мг/м² внутривенно. Хирургическое лечение проводили в срок не ранее 8 недель с момента завершения ХЛТ. Хирургическое лечение проводили с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии, лимфодиссекцию всегда проводили от основания нижней брыжеечной артерии. Тазовую лимфодиссекцию рутинно не выполняли. Вопрос о выполнении сфинктеросохраняющих операций был на усмотрение оперирующего хирурга.

Мы изучали основные клинические характеристики группы пациентов пРПК, ОВ и БРВ.

Также с целью сравнительного анализа методом «случай-контроль» мы сформировали группу пациентов нематастатическим ПРАК. В соотношении 1:1 в архиве клиники случайным

образом идентифицировали записи пациентов, сопоставимых по полу, возрастной категории (до 30 лет, 30-50 лет, 50-70 лет, старше 70 лет), размеру опухоли (допускалось отклонение в максимальном измерении не более 1 см), наличию или отсутствию поражённых параректальных и тазовых лимфатических узлов. Включали только пациентов, которые получали ХЛТ. Целью такого поданализа был сравнительный анализ частоты достижения полного клинического ответа на ХЛТ (учитывали полный клинический ответ через 3 месяца, через 6 месяцев и стойкий полный клинический ответ).

Сравнивали частоту достижения полного клинического ответа на лечение через 3 месяца и 6 месяцев после завершения ХЛТ, ОВ, БРВ.

В исследуемой группе 15 пациентов получали ХЛТ в соответствии с принципами лечения ПРАК. Методом случай-контроль была подобрана сопоставимая группа пациентов ПРАК (Таблица 20).

Таблица 20 — Характеристика пациентов с пРПК и ПРАК

Характеристика	пРПК* N (%), n=15	ПРАК* N (%), n=15	p
Пол			
Мужской	1(6,7%)	1(6,7%)	1
Женский	14 (93,3%)	14 (93,3%)	
Возраст			
30-50 лет	1(6,7%)	1(6,7%)	1
50-70 лет	14 (93,3%)	14 (93,3%)	
ECOG			
0	6(40,0%)	6(40,0%)	1
1	9(60,0%)	9(60,0%)	
Максимальный размер опухоли			
3-5 см	10 (66,7%)	10 (66,7%)	1
5-7 см	4 (26,7%)	4 (26,7%)	
7-9 см	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
Метастазы в параректальных лимфатических узлах			
Нет	8 (53,3%)	8 (53,3%)	1
Да	7 (46,7%)	7 (46,7%)	

Метастазы в тазовых лимфатических узлах			
Нет	12 (80%)	12 (80%)	1
1-сторонние	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
2-сторонние	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
Ороговение			
Ороговевающий	8 (53,3%)	10 (66,7%)	0,71
Неороговевающий	7 (46,7%)	5 (33,3%)	
Степень дифференцировки			
Низкодифференцированный	7 (46,7%)	3 (20%)	0,245
Умереннодифференцированный	8 (53,3%)	12 (80%)	

* *пРПК* – плоскоклеточный рак прямой кишки, *ПРАК* – плоскоклеточный рак анального канала

Исследуемые группы не были сопоставлены только по степени дифференцировки опухоли и наличию признаков ороговения, однако достоверных различий по этим критериям также не отмечено. Выявлена тенденция к более частой встречаемости низкой степени дифференцировки опухоли у пациентов *пРПК*.

Мы провели сравнительный анализ частоты достижения полного клинического ответа на лечение через 3 мес. и через 6 мес. после ХЛТ, а также частоту рецидивов и метастазов в исследуемых группах (Таблица 21).

Таблица 21 — Сравнительный анализ результатов лечения пациентов *пРПК* и *ПРАК*

Характеристика	<i>пРПК</i> * N (%), n=15	<i>ПРАК</i> * N (%), n=15	p
Полный клинический ответ через 3 месяца после ХЛТ	8 (53,3%)	14 (93,3%)	0,035
Полный клинический ответ через 6 месяцев после ХЛТ	7 (46,7%)	14 (93,3%)	0,014
Рецидивы	4 (26,7%)	1 (6,7%)	0,330
Метастазы	4 (26,7%)	1 (6,7%)	0,330

* *пРПК* – плоскоклеточный рак прямой кишки, *ПРАК* – плоскоклеточный рак анального канала

В результате проведённого анализа мы установили, что, несмотря на схожее гистологическое строение, *пРПК* достоверно реже отвечает на ХЛТ и достоверно чаще

рецидивирует после радикальных курсов ХЛТ. Метастазирование также чаще отмечается при пРПК. У 4 (26,7%) пациентов пРПК, несмотря на отсутствие полного клинического ответа пРПК через 6 месяцев после ХЛТ по данным клинического осмотра и МРТ малого таза, продолжено активное динамическое наблюдение. Полный клинический ответ на лечение зарегистрирован через год наблюдения во всех 4 случаях. Таким образом, органосохраняющее лечение проведено у 11 (73,3%) пациентов в группе пРПК и у 14 (93,3%) пациентов в группе ПРАК ($p=0,329$).

Медиана наблюдения составила 38,9 месяца (95%ДИ 32,9-44,9 месяца). Мы проанализировали ОВ в исследуемых группах (Рисунок 16).

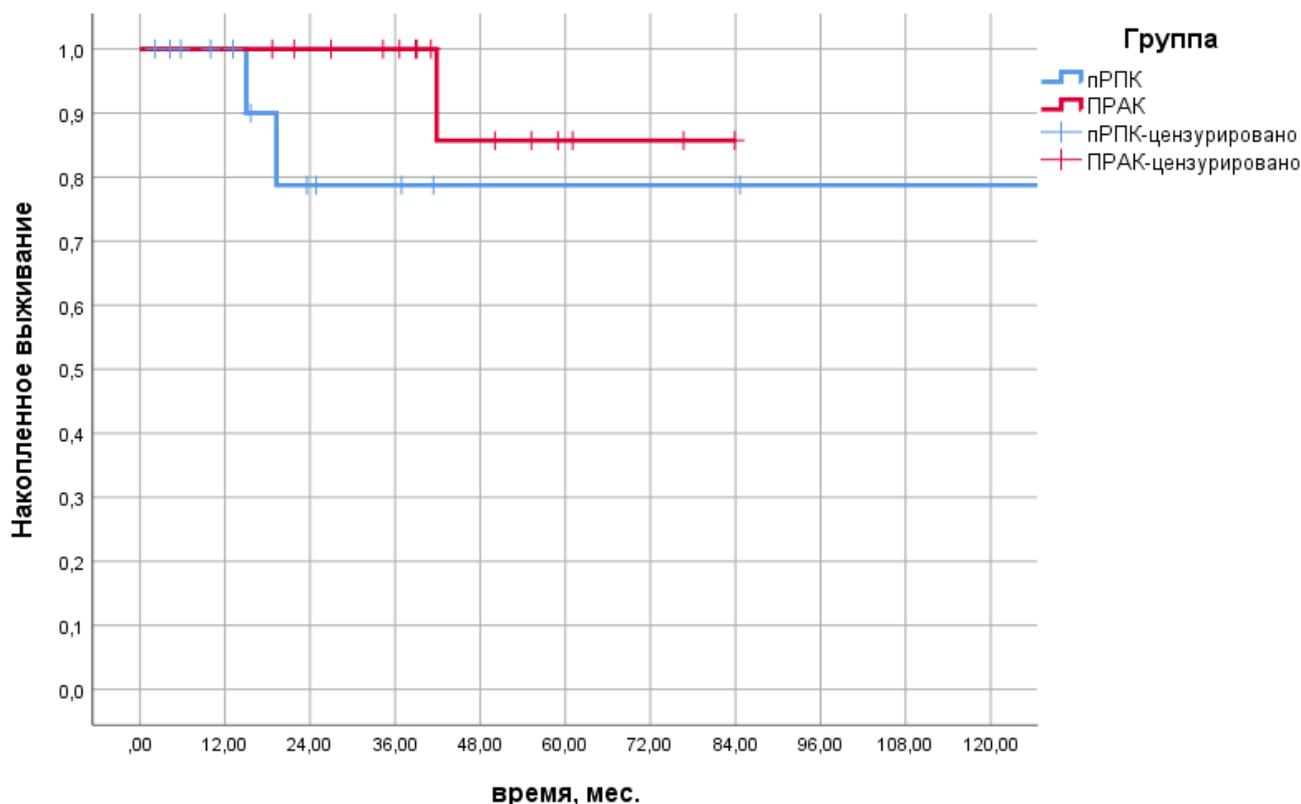


Рисунок 16 — ОВ пациентов пРПК и ПРАК

Двухлетняя ОВ составила 78,8% в группе пРПК и 100% в группе ПРАК ($p=0,257$). Различия не были достоверны, однако отмечалась тенденция к более высокой ОВ у пациентов ПРАК.

ВЫВОДЫ

1. Редкие злокачественные новообразования составляют 9,3% всех онкологических заболеваний толстой кишки и анального канала в практике специализированной клиники, требуют обсуждения с участием узкоспециализированных мультидисциплинарных команд и учёта в рамках многоцентровых реестров.

2. Выполнение стандартного трансанального иссечения аноректальной меланомы I-IIA стадии приводит к развитию рецидивов у 62,5% пациентов, что может объясняться мультицентрическим характером роста заболевания и отсутствием стандартизации хирургической техники.

3. Выполнение экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки достоверно снижает частоту рецидивов с 68,8% до 31% ($p=0,005$) при аноректальной меланоме и достичь 5-летней общей выживаемости 44,1% при третьей стадии заболевания. Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки является методом выбора при аноректальной меланоме IIIB стадии.

4. Хирургическое лечение не влияет на общую ($p=0,762$) пациентов с метастатической аноректальной меланомой. Терапия анти-PDL1 антителами позволяет повысить медиану ОБ пациентов с метастатической аноректальной меланомой с 7 до 14,3 месяцев (по сравнению с химиотерапевтическим лечением).

5. Проведение хирургического лечения достоверно не влияет на ОБ пациентов с нейроэндокринным раком толстой кишки как при наличии ($p=0,08$), так и при отсутствии ($p=0,229$) отдалённых метастазов.

6. Проведение химиолучевой терапии позволяет добиться ответа на лечение у 66,6% пациентов с неметастатическим нейроэндокринным раком прямой кишки, полного клинического ответа – у 33,3%.

7. Использование в процессе лечения аналогов соматостатина при НЭО G2-G3 позволяет повысить 5-летнюю ОБ с 17,1% до 79,6% ($p=0,046$).

8. Проведение химиолучевой терапии позволяет добиться ответа на лечение у 82,8% пациентов с неметастатическим перстневидноклеточным раком прямой кишки, лечебного патоморфоза 3-4 степени – у 38%.

9. Удаление первичной опухоли не влияет на общую выживаемость пациентов с метастатическим перстневидноклеточным раком прямой кишки ($p=0,351$).

10. Впервые в мире разработан и проспективно валидирован новый вариант трёхкомпонентной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала с добавлением паклитаксела, позволяющий повысить 5-летнюю ОБ с 64,8% до 85,2% при неметастатическом заболевании ($p=0,001$). При использовании данного метода лечения следует учитывать повышение числа осложнений 3-4 степени с 23,3% до 51,7% ($p<0,0001$).

11. Проведение химиолучевой терапии достоверно реже приводит к развитию полного клинического ответа при плоскоклеточном раке прямой кишки по сравнению с плоскоклеточным раком анального канала (53,3% по сравнению с 93,3% при оценке через 3 месяца после завершения химиолучевой терапии, $p=0,035$). Тем не менее, данный метод

позволяет провести органосохраняющее лечение у 73,3% и должен рассматриваться как основной при данном заболевании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модифицированная классификация Stefanou A. с соавт. рекомендована для рутинного использования у пациентов с аноректальной меланомой.

2. Пациентам с аноректальной меланомой I-IIA стадии рекомендовано выполнение широкого местного иссечения с циркулярной демукозацией анального канала, IIB-III стадии – экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, IV стадии – терапии анти-PDL1 антителами.

3. Рекомендовано начало лечения пациентов с неметастатическим нейроэндокринным раком прямой кишки с проведения химиолучевой терапии.

4. При нейроэндокринном раке толстой кишки, вне зависимости от стадии, целесообразно рассматривать начало лечения с проведения химиотерапии по схеме EP.

5. Рекомендовано начало лечения пациентов с неметастатическим перстневидноклеточным раком прямой кишки с проведения химиолучевой терапии (при наличии показаний, аналогичных для других форм рака прямой кишки).

6. Удаление первичной опухоли не рекомендовано пациентам с метастатическим перстневидноклеточным раком прямой кишки.

7. Проведение трёхкомпонентной химиолучевой терапии с добавлением паклитаксела может рассматриваться у всех пациентов с местно-распространённым плоскоклеточным раком анального канала при условии отсутствия клинически значимых сопутствующих заболеваний.

8. .Радикальная химиолучевая терапия должна быть основным методом лечения у всех пациентов неметастатическим плоскоклеточным раком прямой кишки, однако решение вопроса о продолжении активного динамического наблюдения или проведении хирургического лечения следует принимать в срок 3 месяца после завершения лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Расулов, А.О. Рак анального канала с крупными метастазами в параректальную клетчатку: дифференциальная диагностика и лечебная тактика / А.О. Расулов, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, С.И. Ткачёв, В.В. Глебовская, Ю.Э. Сураева, С.С. Балясникова// Онкологическая колопроктология. — 2015. — Т. 5. — № 4. — С. 8-12 (журнал ВАК).

2. Глебовская, В.В. Результаты комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием передовых технологий радиотерапии / В.В. Глебовская, С.И. Ткачёв, А.О. Расулов, В.Ф. Царюк, С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин, В.А. Алиев,

З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичёв, О.П. Трофимова, Т.Н. Борисова, И.П. Яжгунович // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 656-660 (журнал ВАК).

3. **Гордеев, С.С.** Использование паклитаксела в химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала: пилотное исследование / С.С. Гордеев, В.А. Горбунова, С.И. Ткачёв, В.В. Глебовская, Н.С. Бесова, Ю.Э. Сураева, М.Ю. Федянин, В.А. Иванов, В.С. Ананьев, А.Г. Малихов, А.О. Расулов // Онкологическая колопроктология. — 2016. — Т. 6. — № 4. — С. 18-23 (журнал ВАК).

4. Глебовская, В.В. Влияние IMRT-технологий на результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала / В.В. Глебовская, С.И. Ткачёв, А.В. Назаренко, А.О. Расулов, **С.С. Гордеев**, П.В. Булычкин, М.Ю. Федянин, А.М. Михайлова, Ю.Э. Сураева, Д.С. Романов, Ю.А. Барсуков, О.П. Трофимова, Ю.М. Тимофеев // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1. — № 16. — С. 46-53 (журнал ВАК).

5. Глебовская, В.В. Влияние IMRT- и VMAT- технологий на выбор суммарной очаговой дозы лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала / В.В. Глебовская, С.И. Ткачёв, Т.Н. Борисова, О.П. Трофимова, С.М. Иванов, С.Б. Алиева, Д.С. Романов, З.З. Мамедли, **С.С. Гордеев**, Н.С. Бесова // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1. — № 29. — С. 13-20 (журнал ВАК).

6. **Gordeyev, S.S.** Concurrent paclitaxel, capecitabine, mitomycin C and pelvic radiation therapy for patients with squamous cell anal carcinoma / S.S. Gordeyev, A.O. Rasulov, V.V. Gorbounova, N.S. Besova, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, M.Y. Fedyanin, Y.E. Surayeva // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. — 2017. — Т. 80. — № 3. — С. 623-629 (журнал ВАК, SCOPUS).

7. Глебовская, В.В. Интенсификация лучевой терапии с контролем объёма облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала / В.В. Глебовская, С.И. Ткачёв, А.В. Назаренко, З.З. Мамедли, **С.С. Гордеев**, М.Ю. Федянин, П.В. Булычкин, Д.С. Романов, О.П. Трофимова, Т.Н. Борисова // Медицинский алфавит. — 2019. — Т. 2. — № 17. — С. 32-37 (журнал ВАК).

8. **Гордеев, С.С.** Роль телемедицины в лечении редких заболеваний: анализ 1 года работы на примере рака анального канала / С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин, Е.В. Глазкова, В.А. Амосова, А.В. Петровский // Тазовая хирургия и онкология. — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 28-32 (журнал ВАК).

9. **Gordeyev, S.S.** Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer with peritumoral abscesses and fistulas / S.S. Gordeyev, V.A. Ivanov, M.Y. Fedyanin, M.V. Chernikh, N.A. Kozlov, L.O. Petrov, D.V. Erygin, I.M. Gridasov, V.V. Kaushanskiy, D.V. Feoktistov, Z.Z. Mamedli // Strahlentherapie und Onkologie. — 2021. — Т. 198. — № 2. — С. 1-8 (журнал ВАК, SCOPUS).

10. **Гордеев, С.С.** Эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль / С.С. Гордеев, А.А. Загидуллина, А.А. Нагуслаева, З.З. Мамедли, И.С. Стилиди // Злокачественные опухоли. — 2022. — Т. 12. — № 3. — С. 5-10 (журнал ВАК).

11. **Гордеев, С.С.** Добавление паклитаксела к стандартному режиму химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала / С.С. Гордеев, А.А. Нагуслаева, М.В. Черных, Е.Г. Рыбаков, В.А. Иванов, А.А. Загидуллина, А. Сейдинович, З.З. Мамедли // Колопроктология. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 30-38 (журнал ВАК).

12. **Гордеев, С.С.** Роль химиолучевой терапии в лечении нейроэндокринного рака прямой кишки: серия клинических наблюдений / С.С. Гордеев, А. Сейдинович, А.А. Нагуслаева, С.Б. Поликарпова, З.З. Мамедли // Сибирский онкологический журнал. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 90-97 (журнал ВАК, SCOPUS).

13. **Гордеев, С.С.** Редкие злокачественные новообразования в практике онкопроктолога: ретроспективный анализ опыта клиники за 20 лет / С.С. Гордеев, З.Н. Магаррамова, В.С. Мышляков, З.З. Мамедли, И.С. Стилиди // Поволжский онкологический вестник. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 36-41 (журнал ВАК).

14. **Гордеев, С.С.** Выбор оптимального объема хирургического лечения при аноректальной меланоме: ретроспективный анализ реестра Российского общества специалистов по колоректальному раку / С.С. Гордеев, Е.Г. Рыбаков, А.М. Карачун, В.В. Каушанский, К.А. Цапко, Д.В. Самсонов, З.З. Мамедли, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т. 10. — № 4. — С. 11-19 (журнал ВАК).

15. Патент № 2581919 Российская Федерация, МПК А61N 5/10 (2006.01), А61К 31/7068 (2006.01), А61К 31/282 (2006.01), А61P 35/00 (2006.01). Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала: № 2015104733: заявл. 12.02.2015: опубл. 29.03.2016 / Расулов А.О., Горбунова В.А., Ткачев С.И., Гордеев С.С., Бесова Н.С., Федянин М.Ю., Глебовская В.В., Кузьмичев Д.В.; заявитель ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.— 4 с.